



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO
CHÁVEZ”

INTERFERON DE TIPO III EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y MANIFESTACIONES CUTÁNEAS
AGUDAS, SUBAGUDAS Y CRÓNICAS.

TESIS PARA LA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

DR. ANTONIO GONZÁLEZ PINEDA

ASESOR: DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

MÉXICO D.F. 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurain

Médico Reumatólogo

Investigador en ciencias médicas

Jefe de servicio

Departamento de reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Asesor de tesis

Investigador en ciencias médicas

Departamento de inmunología y reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

CONTENIDO

I.	TÍTULO.....	- 1 -
II.	RESUMEN	- 2 -
III.	MARCO TEÓRICO.....	- 3 -
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	- 8 -
V.	OBJETIVO GENERAL.....	- 9 -
VI.	TIPO DE ESTUDIO.....	- 10 -
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	- 11 -
VIII.	RESULTADOS	- 14 -
IX.	DISCUSIÓN.....	- 19 -
X.	CONCLUSIÓN	- 21 -
XI.	APÉNDICE	- 22 -
XII	BIBLIOGRAFÍA.....	- 27 -

I. TÍTULO

Interferón de tipo III en pacientes con lupus eritematoso sistémico y manifestaciones cutáneas agudas, subagudas y crónicas.

II. RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multiorgánica que afecta principalmente la piel y las articulaciones. Dentro de la patogenia de esta entidad destaca el rol de moléculas llamadas interferones que tienen una actividad antiviral normalmente pero que en el LES tiene un rol promotor de inflamación y de inmunidad. Destaca el papel ya conocido de los interferones de tipo I, y recientemente el papel de los interferones de tipo III. Nuestro estudio se realizó con la finalidad de correlacionar la presencia de este último tipo de interferones en las manifestaciones cutáneas del LES. Se incluyeron 14 pacientes (en su mayoría mujeres) con actividad cutánea y se dividieron en dos grupos, paciente con lupus cutáneo agudo y paciente con lupus cutáneo subagudo/crónico. Se realizó determinación de IFN λ 3 (IL-28B) en linfocitos T CD8+, células asesinas naturales CD56+ y células dendríticas CD1a+ por medio de citometría de flujo. Como resultado encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de linfocitos T CD8+, IL28B+ en paciente con lupus cutáneo subagudo/crónico. Como conclusión, el IFN λ 3 parece tener correlación con la actividad y patogenia del lupus cutáneo subagudo/crónico.

III. MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune. Esta entidad es común. Se caracteriza por el involucro sistémico y multiorgánico.

Se trata de una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por producción de autoanticuerpos.

El LES es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres. Estudios han encontrado que el LES en hombres, aunque más raro, es más grave que en las mujeres.

El LES se puede presentar a cualquier edad, aunque el pico de incidencia de este se presenta durante la edad fértil (15-45 años).

Descubrimientos sobre los mecanismos inmunopatogénicos que tienen relevancia en el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con LES y el daño tisular resultante, comenzaron hace varias décadas.

El reconocimiento de que anticuerpos dirigidos contra componentes celulares, especialmente nucleares, estaban presentes en el suero de pacientes con LES llamaron la atención de la comunidad de investigadores hacia el sistema inmune y a la conclusión de que el LES refleja un proceso autoinmune.

Existen varios factores involucrados en la inmunopatogénesis del LES; se han hecho descubrimientos llamativos en décadas recientes, gracias al advenimiento de la inmunología celular. Se ha encontrado la participación activa en la inmunopatogenia de esta enfermedad de la inmunidad innata e inmunidad adquirida.

La identificación del receptor de células T (TCR), junto con familias de moléculas coestimuladoras que median interacciones entre células T y células presentadoras de

antígeno, llevaron a la implicación de células T autorreactivas como reguladores importantes de la respuesta inmune, así como ayudadoras para la diferenciación y producción de anticuerpos en células B. Numerosas deficiencias en la función de las células T se han descrito, incluyendo la producción alterada de citocinas (como la IL-2).

El descubrimiento de los receptores tipo Toll (TLR) en la década de los 90's, el conocimiento que esos receptores reconocen determinantes comunes expresados en microbios, y la demostración que los TLR median la activación del sistema inmune ha sido un avance significativo, el cual ha generado mayor comprensión de la patogénesis del LES. Aún no se ha establecido si los TLR actúan aumentando la actividad inmunológica iniciada por otras vías moleculares ó son iniciadores primarios de la entidad.

El potencial de esta enfermedad para producir discapacidad, morbilidad y hasta mortalidad ha generado la generación de protocolos de investigación que generen nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la enfermedad.

El interferón (IFN) α la citocina prototipo de los IFN tipo I, una familia de proteínas producida por las células dendríticas plasmocitoides (CDp) y otras células en respuesta a una gran variedad de antígenos como partículas virales y restos apoptóticos. A través de la cascada cinasa Jano/transductor de señal y activador de transcripción (JaK/STAT), el IFN- α puede inducir el factor genético estimulado por IFN 3 (ISGF-3) citosólico, el cual migra al núcleo para unirse a los elementos de respuesta estimulados por IFN (ISRE) en la región promotora de los genes estimulados por IFN (ISG), por lo tanto regulando la transcripción génica. Varios estudios han postulado que los IFN tipo I juegan un rol central en la patogenia del LES.

Los IFN de tipo III incluyen IFN- λ 1 (también llamado IL-29), IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) e IFN- λ 4. Los IFN tipo III ejercen su actividad biológica a través de un receptor heterodimérico compuesto por las subunidades IFN- λ R1 (IL-28RA) e IL-10R2. Este complejo-receptor activa la cascada JaK/STAT de manera similar al receptor de IFN tipo I. Tanto IFN tipo I como III pueden compartir efectos biológicos a través de la inducción del complejo de transcripción ISGF-3. A diferencia del receptor de IFN- α , que se encuentra expresado ampliamente, la expresión del receptor de IFN- λ se encuentra más limitada, haciéndolo potencialmente un activador más específico de las respuestas inmunes.

Los IFN tipo I y tipo III circulantes se pueden unir y estimular receptores transmembrana activando la cascada de señalización común: JaK-STAT. Las moléculas asociadas a receptor Tyk2 y Jak1 se fosforilan y generan motivos peptídicos con fosfotirosina en el dominio intracelular, estos se unen a las proteínas citosólicas STAT1 y STAT2. La señal de transducción resulta en la estabilización del ISGF-3 (formado por STAT1, STAT2 y el factor regulador de IFN γ), la cual se transloca al núcleo donde se une a los ISRE localizados en los promotores de diversos ISG (tales como: OAS1, MX1 e IRF7). La inducción de ISG por IFN tipo I o tipo III es capaz de modular la función de la mayoría de las células del sistema inmune. Dentro de sus efectos se incluye, el aumento de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y moléculas coestimuladoras por parte de las células dendríticas, las cuales aumentan su capacidad para presentar antígenos a las células T. Otro efecto es el aumento de la expresión y señalización de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en células dendríticas plasmocitoides lo cual conlleva a un aumento de la producción de IFN, disminución de la actividad de células T reguladoras y un aumento de la expresión

de quimiocinas y otras moléculas de adhesión por leucocitos y células endoteliales, además de un aumento en la producción de anticuerpos por las células plasmáticas.

Los efectos de IFN tipo I y tipo III no son completamente redundantes. Los IFN de tipo I son producidos principalmente por células dendríticas plasmocitoides, mientras los IFN tipo III son producidos por muchos tipos celulares (macrófagos, CDp, linfocitos T reguladores y hepatocitos). Los IFN tipo I producen una mayor expresión genética en las células blanco que los IFN tipo III, probablemente debido a diferente potencia de señalización a través de cada tipo de receptor. Además, IFN tipo I afecta varios tipos celulares, mientras los IFN tipo III se restringen a células epiteliales y algunas células hematopoyéticas. La expresión de IFN tipo III puede inducirse a través de mecanismos independientes a IRF (como el factor nuclear kappa B), lo cual sugiere que los IFN tipo III pueden ser inducidos por un número mayor de estímulos que los IFN tipo I.

Diferentes tipos de PRR inducen diferentes tipos de IFN. Activadores de los TLR-9 como motivos CpG inducen la expresión de ambos tipos de IFN, mientras que los activadores de los TLR-4 como los lipopolisacáridos inducen de manera selectiva la expresión de IFN tipo III.

Hasta el momento, algunas publicaciones sugieren una disregulación de la vía de los IFN tipo III en la patogénesis del LES. Se ha encontrado que los niveles de IFN- λ 1 se relacionan con actividad de la enfermedad, glomerulonefritis, anticuerpos anti DNA de doble cadena y artritis. Además se ha demostrado que las células mononucleares de pacientes con LES secretan mayores concentraciones de quimiocinas IP-10, MIG e IL-8 en respuesta a IFN- λ 1.

IFN- λ es capaz de potenciar la expresión de TLR y la producción mediada por estos últimos de IL-6 e IL-8 por fibroblastos sinoviales en pacientes con artritis reumatoide

(AR). Además se ha demostrado la inhibición de las respuestas Th2 debido a disminución de la producción de IL-13.

Basados en el hecho de que los IFN tipo I y III comparten una vía de señalización común y llevan a cabo actividades biológicas similares a pesar de usar diferentes complejos receptores se propone que la continuidad en la actividad de la enfermedad pese a la inhibición de IFN- α circulante (con terapias biológicas como sifalimumab y rontalizumab) se mantenga a través de la señalización mediada por IFN- λ .

IV.JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones cutáneas en el LES son de las más frecuentes encontradas en los pacientes con esta enfermedad. Se ha demostrado el involucro de los diferentes tipos de interferón en la patogénesis del LES, sin embargo falta por caracterizar de mejor manera a qué tipo de manifestaciones clínicas se encuentra asociado el aumento de expresión de IFN tipo III, específicamente IFN- λ 3 (IL-28B).

V. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el perfil de IFN- λ 3 (IL28B) en células de pacientes con LES con manifestaciones cutáneas e identificar diferencias en pacientes con manifestaciones agudas, subagudas y crónicas.

VI. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo de corte transversal analítico.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Universo: Pacientes con lupus eritematoso sistémico provenientes de la consulta externa del departamento de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología. Obteniéndose un total de 14 pacientes. Los datos clínicos, serológicos y medicación empleada se obtuvieron del expediente clínico,

b) Criterios de inclusión:

- diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de SLICC 2012

- presencia de actividad cutánea al momento del estudio

Criterios de exclusión:

- pacientes con LES que no presentaban actividad cutánea

- negación del paciente a firmar consentimiento informado

Criterios de eliminación:

- datos incompletos

c) Se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte del paciente.

d) las variables clínicas y por laboratorio que se obtuvieron por cada paciente fueron las siguientes: número de registro, edad, género, años de evolución de la enfermedad, medicación y dosificación actual, presencia de otras enfermedades, citometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, determinación de proteínas en orina de 24hrs, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, niveles de complemento (c3 y c4), titulación y patrón de anticuerpos antinucleares determinados por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2, especificidad para anticuerpos

extraídos del núcleo (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm, anti-Sm/RNP, antinucleosomas) determinados por inmunoensayo enzimático (ELISA), especificidad para antiDNA de doble cadena determinado por inmunofluorescencia indirecta sobre *Crythidia lucilliae*, presencia de manifestaciones cutáneas (agudas, subagudas y crónicas), presencia de úlceras orales, puntaje de SLEDAI-2K.

e) Se obtuvieron 10cc de sangre venosa por punción periférica en vena antecubital, las muestras fueron centrifugadas a 3000rpm durante 15 minutos a 4°C. El suero se almacenó en alícuotas y se mantuvo en congelación a -70 °C hasta su utilización.

f) se aislaron células mononucleares en sangre periférica por gradiente de densidad y la expresión de marcadores de superficie, fueron medidos mediante citometría de flujo en FASCScanibur (BD bioscience, San Jose, California, USA) usando anticuerpos monoclonales en contra de CD8+, CD56+, CD1a+, CD23+, CD14+, CD15+ y MAC+.

g) se realizaron dos grupos, el primero de pacientes con manifestaciones de lupus cutáneo subagudo/crónico (n=3) y el segundo de pacientes con lupus cutáneo agudo (n=13).

h) se realizó correlación de ambos grupos con la determinación de IFN λ 3 (IL-28B) en linfocitos T CD8+, células asesinas naturales CD56+, células dendríticas CD1a.

i) Para la estadística descriptiva, se utilizaron proporciones y porcentajes para describir variables categóricas, mientras que para las variables dimensionales se utilizaron promedios +/- una desviación estándar. Para los análisis de correlación se utilizó el coeficiente rho de Spearman. Las diferencias entre grupos se buscaron mediante la prueba de Mann Whitney a dos colas y se fijó un valor de significancia en $p < 0.05$.

Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico GraphPad Prism versión 4.02 (GraphPad Inc. San Diego, California).

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 14 pacientes que cumplieron los criterios de clasificación para lupus eritematoso sistémico. El 85% de los pacientes eran mujeres (15% del género masculino), con un promedio de edad de 55.2 años \pm 9.59 años (26-81 años). La evolución de la enfermedad en años era en promedio de 7 \pm 19.1 años (1-25 años).

Con respecto al tratamiento que recibía cada paciente: el 78.5% tomaba hidroxicloroquina (11/14, dosis promedio 200mg/día), 7% tomaba cloroquina (1/14, dosis promedio 250mg/día), 37.5% tomaba azatioprina (5/14, dosis promedio 90mg/día), 50% tomaba prednisona (7/14, dosis promedio 13.5mg/día) y 14.2% tomaba micofenolato de mofetilo (2/14, dosis promedio 1.5g/día).

Con respecto a las comorbilidades que presentaban los pacientes, 14.7% padecían hipotiroidismo (2/14), 7% epilepsia (1/14), 7% dislipidemia (1/14) y 7% osteoartritis de manos (1/14). Ningún paciente padecía hipertensión arterial o diabetes mellitus.

Dentro de los estudios de laboratorio destaca lo siguiente:

Hb: 14.3g/dL (11.4-17.8) --> Solo una paciente con anemia (11.4g/dL) secundaria a menorragias

Plt: 233 (65-411).

100-150: 2 (14.2%)

<100: 1 (7%)

WBC: 6.4 (4.1-9.9)

Linfocitos: 1.3 (0.9-2.3)

Linfopenia: 10 (71.4%)

Neutrófilos: 4.3 (2.7-6)

Creatinina: 0.77 (0.5-1.01)

BUN: 13.9 (8.2-19.8)

Proteínas orina 24h: 110.6 (32-296)

>150: 3 (21.4%) (ninguno >500)

EGO: normal (100%)

VSG: 19.8 (5-42)

PCR: 2.4 (0.4-6.9)

C3: 83.4 (34-112)

hipocomplementemia: 42.8%

C4: 11.8 (2.21-22)

hipocomplementemia: 50%

C3 y C4 bajos: 35.7%

Se tomaron en cuenta estudios inmunológicos:

ANA: 14 (100%)

moteado fino: 4 (28.5%)

- 1:320: 1 (25%)

- 1:2560: 1 (25%)

- 1:5120: 2 (50%)

homogéneo: 10 (71.5%)

- 1:320: 2 (20%)

- 1:640: 1 (10%)

- 1:1280: 1 (10%)

- 1:2560: 4 (40%)

- 1:5120: 2 (20%)

Anti DNSds: 6 (42.8%)

Anti-Ro (SSA): 4 (28.5%)

Anti-La (SSB): 2 (14.2%)

Anti-Sm: 2 (14.2%)

Anti-Sm/RNP: 3 (21.4%)

Antinucleosomas: 2 (14.2%)

Con respecto a las manifestaciones cutáneas, estas se subdividieron de acuerdo a los criterios de clasificación de SLICC 2012 en: lupus cutáneo agudo, lupus cutáneo subagudo y lupus cutáneo crónico. Con base en esta subdivisión, 92.8% de los pacientes (13) tenían lupus cutáneo agudo (eritema malar), 1 paciente (7%) tenían lupus cutáneo subagudo (lesiones anulares policíclicas) y 2 pacientes tenían lupus cutáneo crónico (un paciente con lupus discoide y otro con lupus pernio).

Un solo paciente presentó úlceras orales (7%).

Se evaluó la actividad de la enfermedad por medio de la escala SLEDAI-2K, siendo el valor promedio de 4 puntos (2-8 puntos).

Se realizó una división entre paciente con lupus cutáneo agudo y lupus cutáneo subagudo/crónico, posteriormente se realizó una correlación con la determinación de IFN λ 3 (IL28B) en linfocitos T CD8+, en células asesinas naturales CD56+ y en células dendríticas CD1a+

De acuerdo a los resultados que obtuvimos en nuestro estudio, se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la correlación existente entre la presencia de IFN λ 3 en linfocitos T CD+ ($p=0.03$) de pacientes con lupus cutáneo

subagudo/crónico con respecto al lupus cutáneo agudo. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la correlación con células asesinas naturales CD56+ y células dendríticas CD1a+ ($p= 0.13$ y $p=0.15$ respectivamente).

Figura No. 1. IL28B en CD1a+ por millón de leucocitos en pacientes con lupus cutáneo crónico (LCC), lupus cutáneo subagudo (LCSA) y lupus cutáneo agudo (LCA)

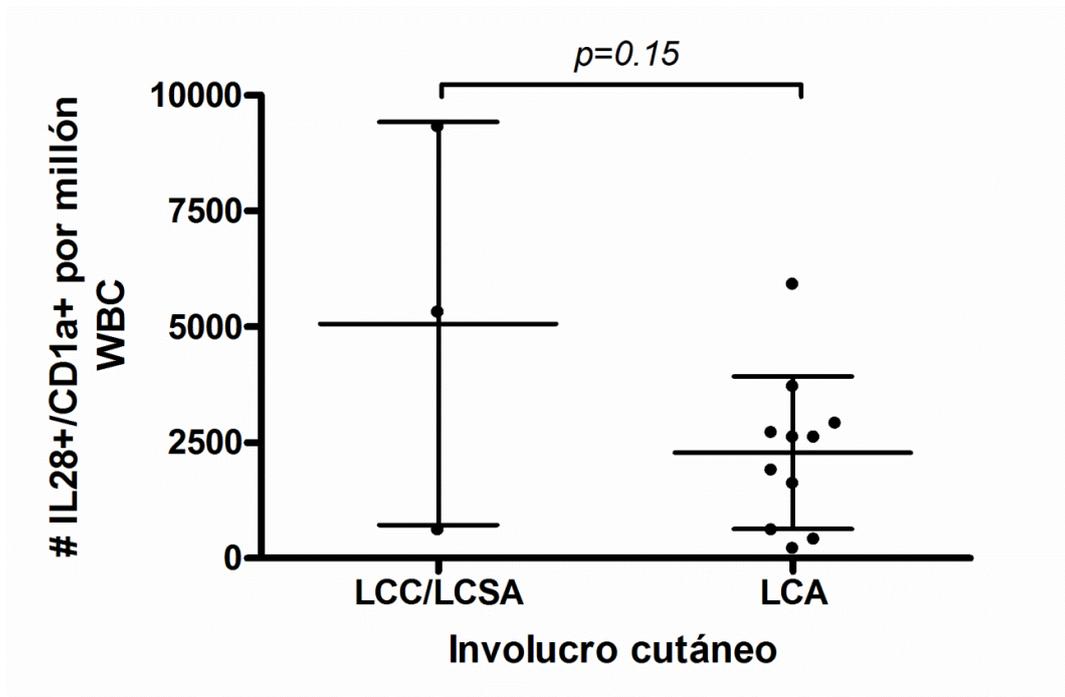


Figura No. 2. IL28B en CD56+ por millón de leucocitos en pacientes con lupus cutáneo crónico (LCC), lupus cutáneo subagudo (LCSA) y lupus cutáneo agudo (LCA)

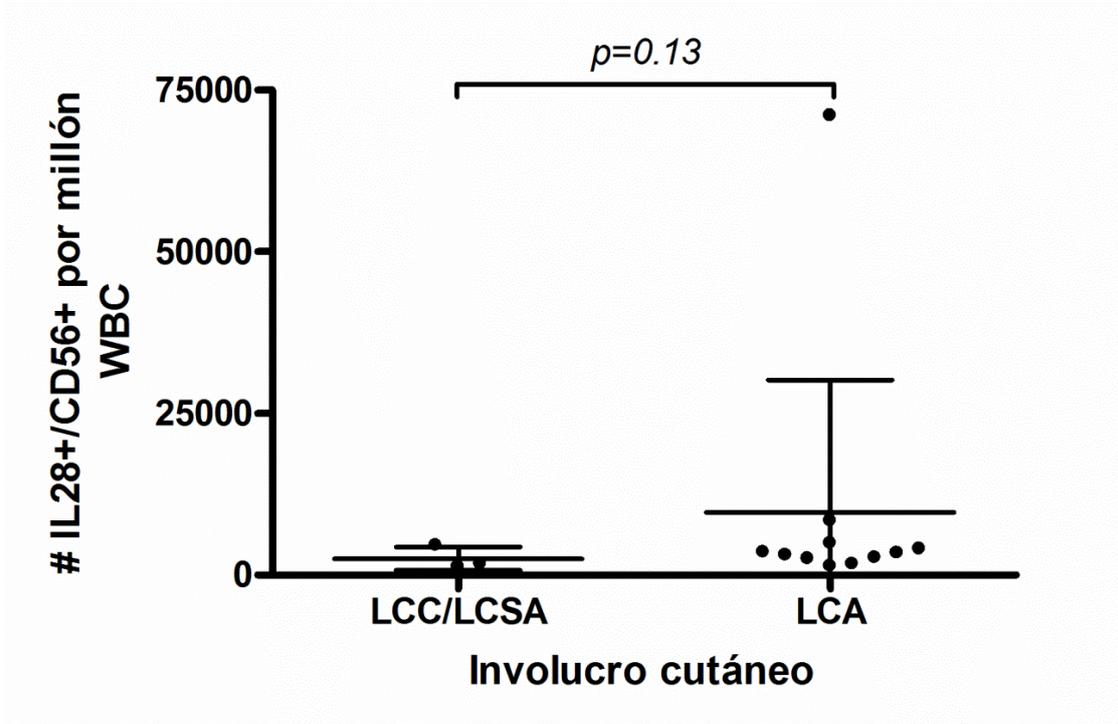
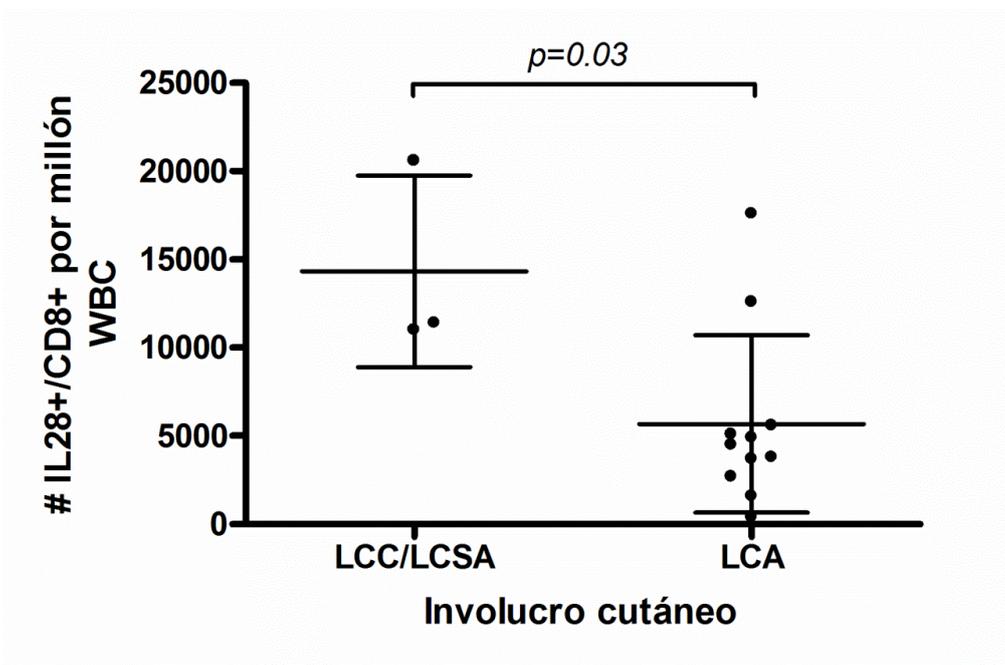


Figura No. 3. IL28B en CD8+ por millón de leucocitos en pacientes con lupus cutáneo crónico (LCC), lupus cutáneo subagudo (LCSA) y lupus cutáneo agudo (LCA)



IX.DISCUSIÓN

La firma de interferón tipo I ha sido estudiada y documentada en pacientes con LES. En fechas recientes se han empleado medicamentos biológicos con la finalidad de bloquear el efecto de dichos interferones, no obstante, el éxito ha sido desalentador lo que ha creado la hipótesis de la intervención patogénica de otro grupo de interferones, en este caso los de tipo III.

En otros estudios se ha demostrado la participación de INF III en la patogénesis de las manifestaciones cutáneas, renales y serosas en pacientes con LES. Además de que se ha demostrado que los niveles de IFN de tipo III se encuentran elevados en el LES con respecto a la población sana. En nuestro estudio enfocamos nuestra atención en el grupo de manifestaciones cutáneas, dividiéndolo en dos grupos de acuerdo a la cronicidad de dichas manifestaciones. Encontramos que hay un aumento de los niveles de IL-28B en linfocitos T CD8+, células asesinas naturales CD56+ y células dendríticas CD1a, siendo

mayores los niveles de IL28B en linfocitos T CD8+ en los pacientes con lupus cutáneo subagudo/crónico (siendo esta correlación estadísticamente significativa). Por lo que el rol de los linfocitos T citotóxicos y del IFN tipo III, específicamente IL-28B pueden jugar un papel preponderante en la patogénesis del lupus cutáneo subagudo/crónico.

Es importante mencionar que los pacientes con lupus cutáneo subagudo/crónico se encontraban en tratamiento inmunosupresor y glucocorticoides, por lo que es poco probable que el empleo de fármacos como los usados por nuestra población tengan un efecto en los niveles de IL-28B.

Este es un hallazgo de relevancia, ya que en un futuro puede considerarse el empleo de un bloqueo combinado (IFN tipo I y tipo III) o bien de vías de señalización comunes para el tratamiento de pacientes con LES refractarios a tratamientos estándar.

Las limitaciones de nuestro estudio fue el número de pacientes, el cual fue pequeño debido a la búsqueda específica de pacientes con actividad cutánea pura o con escasas manifestaciones extracutáneas. Otra limitante es la ausencia de controles sanos y el diseño del estudio el cual es retrospectivo.

Se requieren de estudios prospectivos que avalen el hallazgo sobre el papel que juega el IFN tipo III en la patogénesis de lupus cutáneo, específicamente lupus cutáneo subagudo/crónico,

X. CONCLUSIÓN

En conclusión, los IFN de tipo III parecen jugar un papel patogénico en el lupus cutáneo, especialmente los linfocitos T CD8+ en paciente con lupus cutáneo subagudo/crónico.

XI. APÉNDICE

Hoja de Recolección de Datos

No. Exp: _____

Fecha: _____

Nombre:

Género:

Teléfono:

I Diagnóstico de LES

1. Años de evolución:

2. Tratamiento actual:

-

II. Comorbilidades (años de evolución):

-

III. Estudios de laboratorio:

Hb____, Plt____, WBC____, Linfos____. Neuts____

Cr____, BUN____

VSG____. PCR____. C3____. C4____

EGO: _____

ProU/24h _____

IV. Auto anticuerpos

- ANA: título _____ patrón _____

- anti-DNAds _____

- antiSm _____

- antiRo _____

- antiLa _____

- antiSm/RNP _____

- antinucleosomas _____

V. Manifestaciones cutáneas

- LES AGUDO CUTÁNEO:

a) Eritema malar _____

b) LES bulloso _____

c) epidermiolisis tóxica _____

d) eritema fotosensible _____

e) eritema lúpico maculopapular _____

- LES CUTÁNEO SUBAGUDO:

a) lesiones psoriasiformes _____

b) lesiones anulares policíclicas _____

- LES CUTÁNEO CRÓNICO

a) LED _____

b) lupus tumidus _____

c) lupus profundus _____

VI. Úlceras orales: _____

VII. SLEDAI-2K: _____

TABLA POBLACIONAL

GÉNERO <ul style="list-style-type: none">- Femenino: 12 (85.7%)- Masculino: 2 (14.3%)
EDAD: 55.2 ± 9.59 años (26-81 años)
AÑOS DE EVOLUCIÓN LES: 7 ± 19.1 años (1-25 años)
TRATAMIENTO <ul style="list-style-type: none">- Hidroxicloroquina: 11 (78.5%) dosis media 200mg/día- Cloroquina: 1 (7%) dosis media 250mg/día- Azatioprina: 5 (35.7%) dosis media 90mg/día- Prednisona: 7 (50%) dosis media 13.5mg/día- Micofenolato de mofetilo: 2 (14.2%) dosis media 1.5g/día
COMORBILIDADES <ul style="list-style-type: none">- Hipotiroidismo: 2 (14.2%)- Epilepsia: 1 (7%)- Dislipidemia: 1 (7%)- Osteoartritis de manos: 1(7%)
ESTUDIOS DE LABORATORIO <ul style="list-style-type: none">- Hemoglobina: 14.3 ± 1.7g/dL (11.4-17.8g/dL)- Plaquetas: 233 ± 91.4 (65-411)- Leucocitos totales: 6.4 ± 1.6 (4.1-9.9)- Linfocitos: 1.3 ± 0.5 (0.9-2.3)- Neutrófilos: 4.3 ± 1.2 (2.7-6)- Creatinina: 0.77 ± 0.13 (0.5-1.01)- BUN: 13.9 ± 3 (8.2-19.8)- Proteínas en orina de 24h: 110.6 ± 64.9 (32-296)- Velocidad de sedimentación globular: 19.8 ± 13 (5-42)- Proteína C reactiva: 2.4 ± 1.8 (0.4-6.9)

<ul style="list-style-type: none"> - C3: 83.4 ± 21.4 (34-112) - C4: 11.8 ± 6.8 (2.21-22)
PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS <ul style="list-style-type: none"> - AAN: 14 (100%) - Moteado fino: 4 (28.5%) <ul style="list-style-type: none"> o 1:320: 1 (25%) o 1:2560: 1 (25%) o 1:5120: 2 (50%) - Homogéneo: 10 (71.5%) <ul style="list-style-type: none"> o 1:320: 2 (20%) o 1:640: 1 (10%) o 1:1280: 1 (10%) o 1:2560: 4 (40%) o 1:5120: 2 (20%) - antiDNA bicatenario: 6 (42.8%) - anti-Ro (SSA): 4 (28.5%) - anti-La (SSB): 2 (14.2%) - anti-Sm: 2 (14.2%) - anti-Sm/RNP: 3 (21.4%) - antinucleosomas: 2 (14.2%)
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS <ul style="list-style-type: none"> - lupus cutáneo agudo <ul style="list-style-type: none"> o eritema malar: 13 (92.8%) o lupus bulloso: 0 o epidermiolisis tóxica: 0 o eritema fotosensible: 0 o eritema lúpico máculopapular: 0 - lupus cutáneo subagudo <ul style="list-style-type: none"> o lesiones psoriasiformes: 0 o lesiones anulares policíclicas: 1 (7.1%) - lupus cutáneo crónico <ul style="list-style-type: none"> o lupus discoide: 2 (14.2%) o lupus tumidus: 0 o lupus profundus: 0 o lupus pernio: 1 (7.1%)
ÚLCERAS ORALES: 1 (7.1%)
SLEDAI-2K: 4 ± 1.5 (2-8)
CÉLULAS IL-28A+ (TOTALES): 18584 ± 19435 (2006-79302)
LINFOCITOS T CD8+, IL-28A+: 7535 ± 6130 (400-20600)
CÉLULAS ASESINAS NATURALES CD56+, IL28A+: 8166 ± 18207 (1300-71100)
CÉLULAS DENDRÍTICAS CD1a+, IL28A+: 2878 ± 2532 (200-9300)

SLEDAI-2K: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Enter weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the **preceding 10 days**.

SLEDAI 2K			
Weight	SCORE		
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).

4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	_____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	< 3,000 white blood cells / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.

TOTAL SCORE: _____

XII BIBLIOGRAFÍA

Amezcu-Guerra, L. M., Ferrusquía-Toriz, D., Castillo-Martínez, D., Márquez-Velasco, R., Chávez-Rueda, A., & Bojalil, R. (12 de marzo de 2014). Limited effectiveness for the therapeutic blockade of interferon alfa in systemic lupus erythematosus: a possible role for type III interferons. *Rheumatology(Oxford)*, 52-54.

Donnelly, R. P., & Kotenko, S. V. (2010). Interferon-Lambda: A new Addition to an Old Family. *Journal of Interferon & Citokine Research*, 555-64.

Gómez-García, L., Ramírez-Assad, C., Vargas, A., Massó, F., Sánchez-Muñoz, F., Márquez-Velasco, R. Bojalil, R. (2013). Reduced numbers of circulating CD28-negative CD4+ cells in patients with rheumatoid arthritis chronically treated with abatacept. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 469-471.

Groen, R. A., Liu, B.-S., & Boonstra, A. (21 de enero de 2014). Understanding IFN lamda in rheumatoid arthritis. *Arthritis, research and therapy*, 102-104.

O'Brien, T., Prokunina-Olsson, L., & Donnelly, R. P. (2014). IFN-lambda4: The Paradoxical New Member of the Interferon Lambda Family. *Journal of Interferon & Citokine Research*.

Petri M, Orbai AM, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, et al. (2012). Derivation and Validation of the systemic lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2677-2686.

Rauch, I., Müller, M., & Decker, T. (2013). The regulation of inflammation by interferons and their STATs. *JAK-STAT*, e23829-1-13.

Crow M. (2013). Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. En G. Firestein, *Kelley's textbook of Rheumatology* (págs. 1269-1282). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Tzioufas, A. G., Mitsias, D. I., & Moutsopoulos, H. M. (2011). Rheumatology. En M. C. Hochberg, *Rheumatology* (págs. 1339-1350). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Wu, Q., Yang, Q., Luourenco, E., & Sun, H. (2011). Interferon-lambda1 induces peripheral blood mononuclear cell-derived chemokines secretion in patients with disease activity. *Arthritis Research & Therapy*, 13(3), 88-102.

Wu, Q., Yang, Q., Sun, H., Li, M., Zhang, Y., & La Cava, A. (2013). Serum IFN-lambda is abnormally elevated in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmunity*, 40-43.

