

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no
contexto do 17º Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2016 pelo autor



Prática Clínica em Nefrologia: Lúpus Eritematoso Sistémico

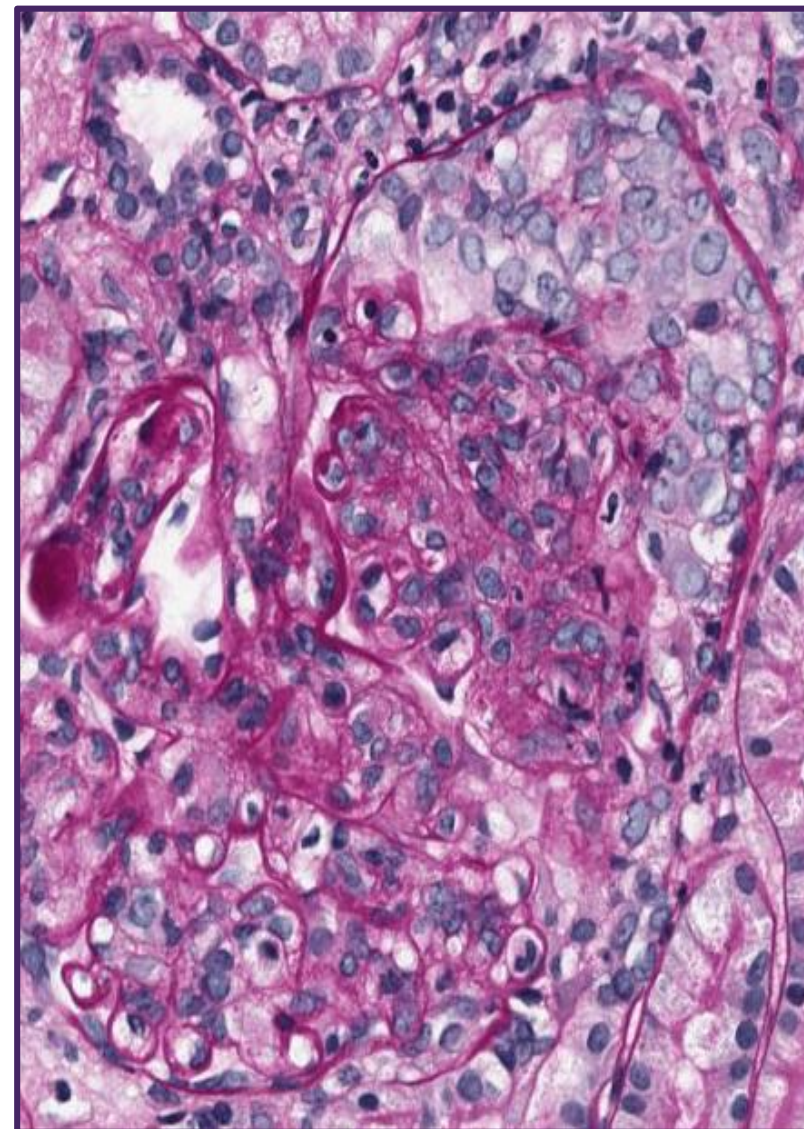
Patrícia Costa Reis

3 de Novembro de 2016

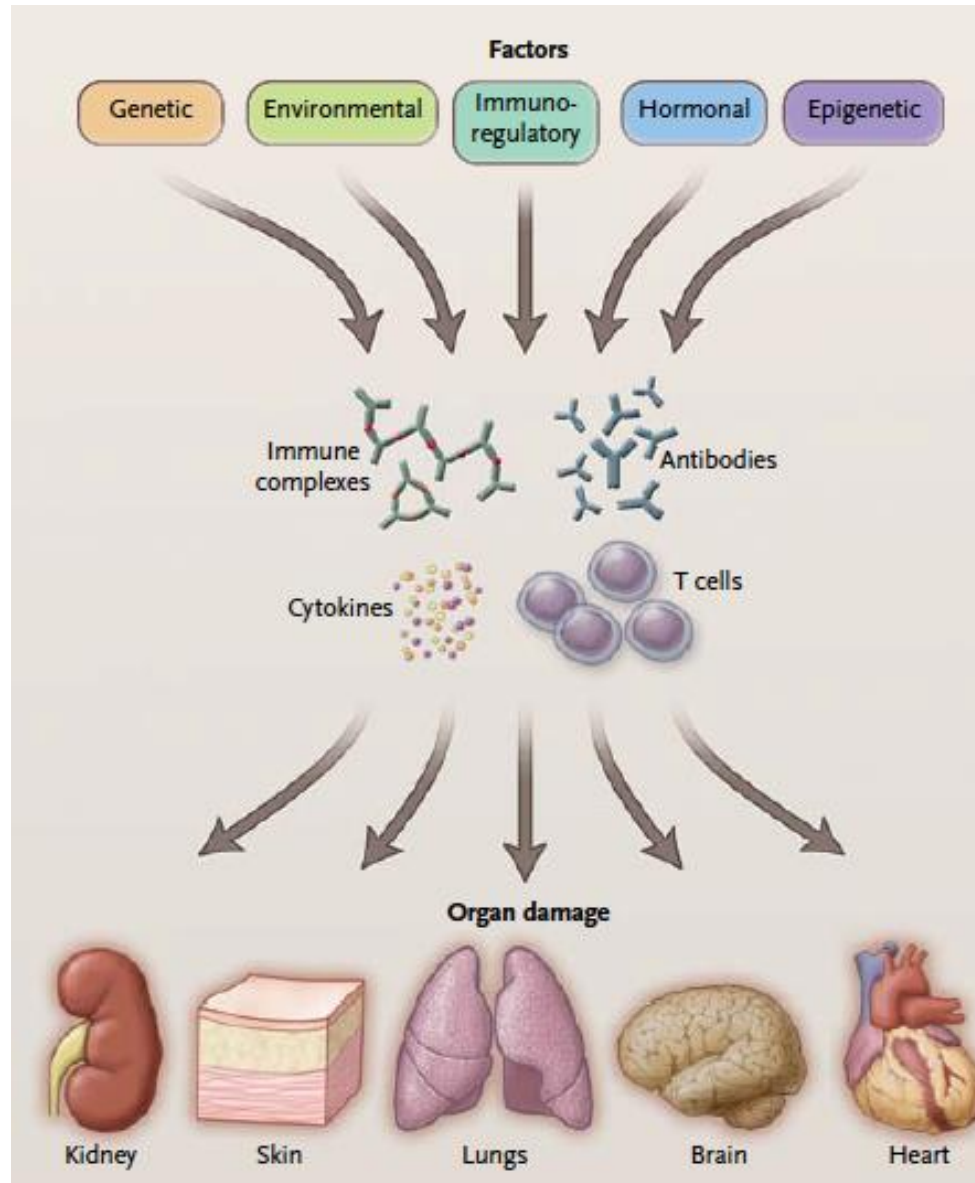


Sumário

- Epidemiologia
- Manifestações Clínicas
- Diagnóstico
- Tratamento
- Prognóstico
- Patogénese
- Novos biomarcadores
- Novas estratégias terapêuticas



Lúpus Eritematoso Sistémico



Nefrite Lúpica

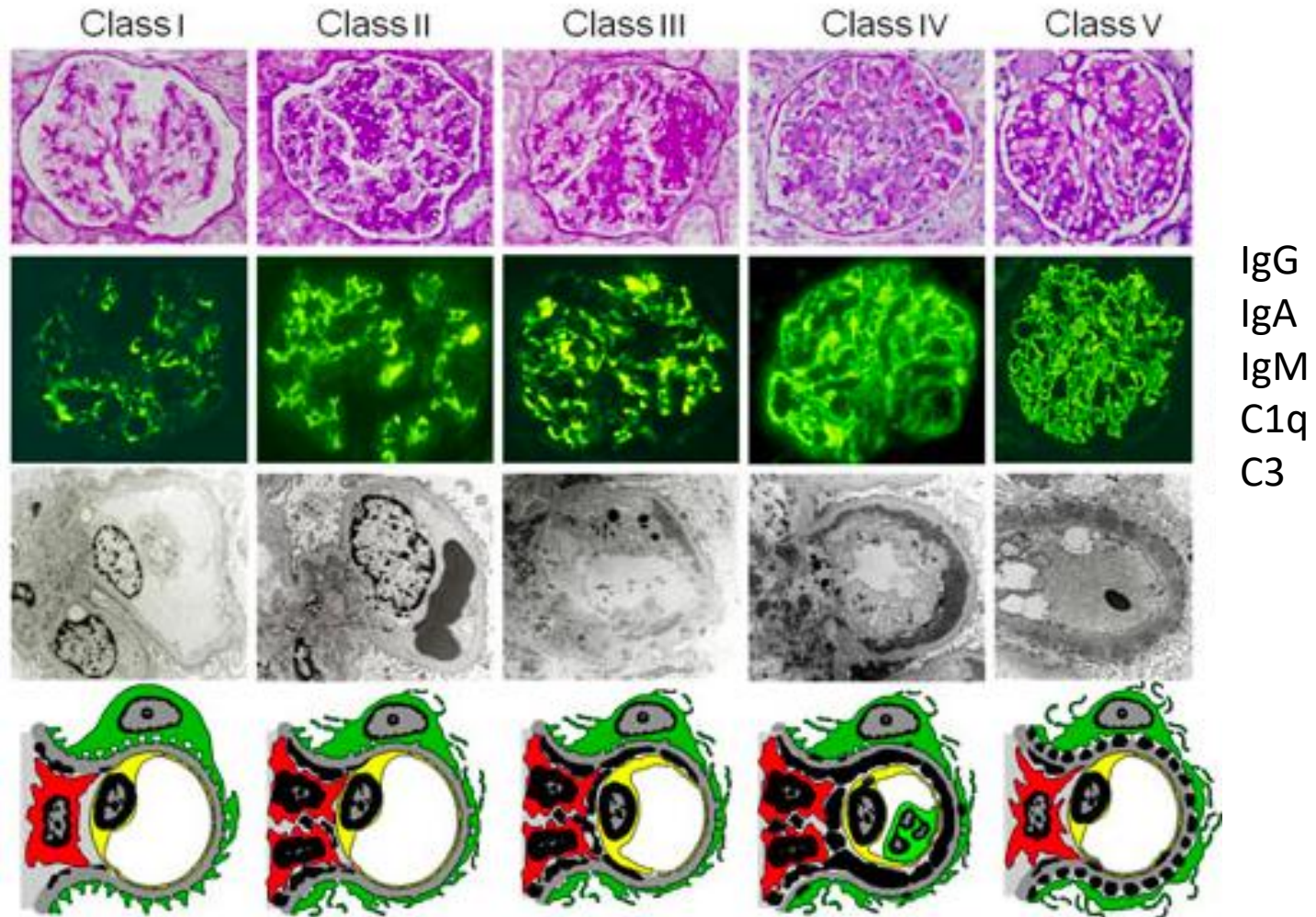


- 1/3 dos doentes com LES desenvolvem nefrite lúpica após 1 ano
- 50-80% das crianças com LES têm nefrite
- A nefrite ocorre geralmente nos primeiros 3 anos de doença e pode ser a primeira manifestação da doença
- Manifestações clínicas:
 - proteinúria e/ou hematúria assintomáticas
 - síndrome nefrótica
 - deterioração rápida da função renal
- É fundamental a avaliação periódica do exame sumário de urina com sedimento, da proteinúria/creatinúria e da função renal dos doentes com LES

Classificação da Nefrite Lúpica



- A biópsia renal é necessária para o diagnóstico destes doentes.

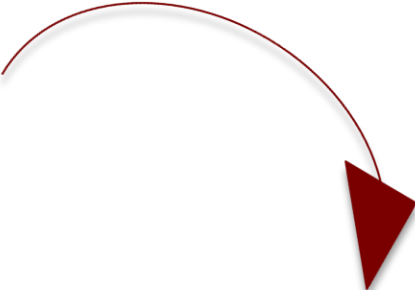


International Society of Nephrology e International Pathology Society (2003)



- A biópsia renal permite definir:

- o tipo
 - Glomerulonefrite
 - Nefrite tubulointersticial
 - Doença vascular
- a extensão
- a actividade
- a cronicidade



Critérios para a biópsia:

- Aumento da creatinina
- Proteinúria/Creatinúria > 0,5g/g
- Hematúria
- Sedimento urinário activo



- **Protecção solar**
- **Hidroxicloroquina** (6,5mg/Kg/dia; máx. 400mg/dia)
 - Efeito fotoprotector e imunossupressor
 - Diminui a apoptose, a apresentação de Ag e a produção de citocinas pró-inflamatórias
 - Reduz o número de surtos e a mortalidade
 - Bom perfil de toxicidade
- **Corticóides**
 - Importantes no controlo de surtos



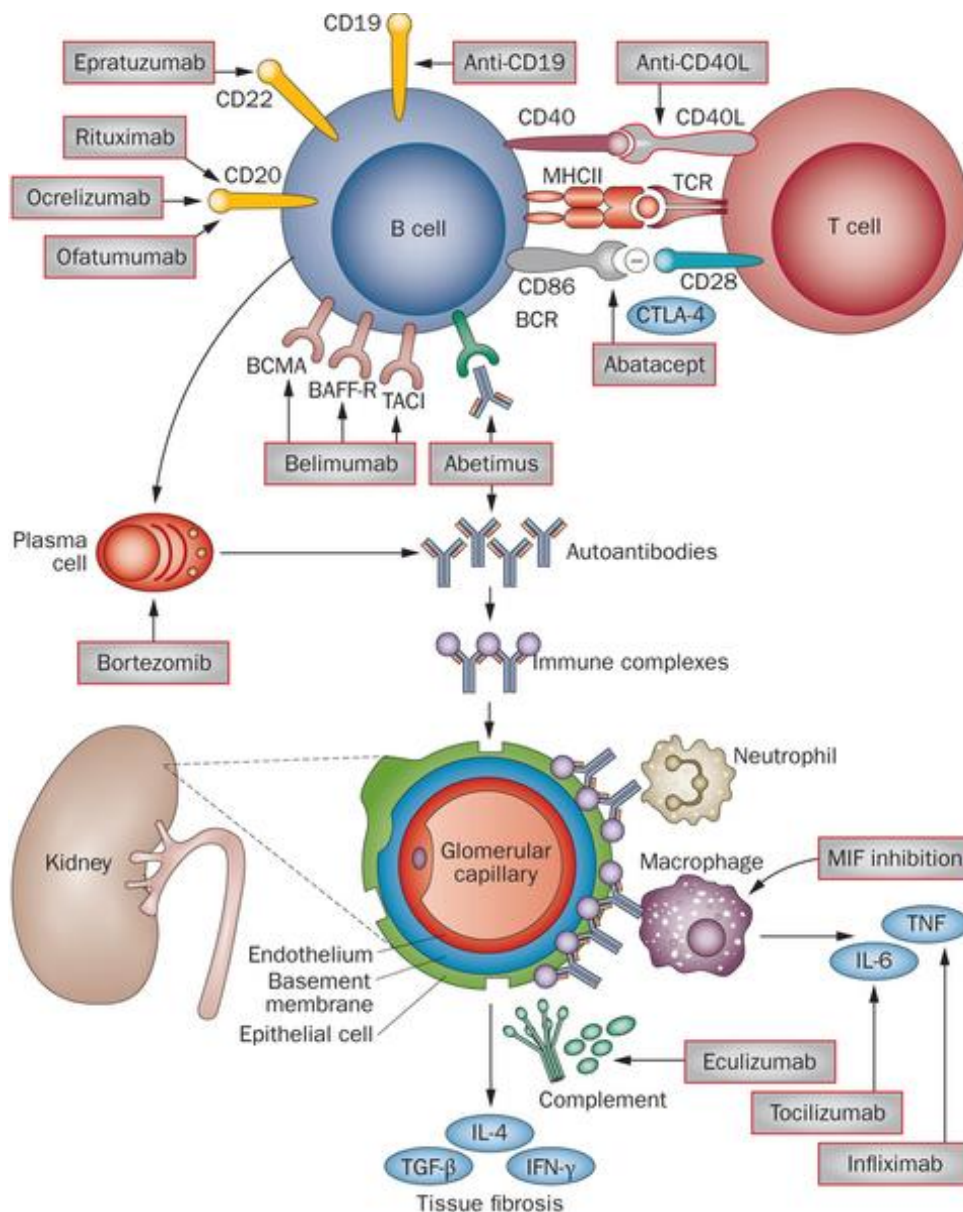
Ciclofosfamida (0,5g/m², máx.1,5g, 1x/mês, 6 meses)

- NIH (1986): A combinação de ciclofosfamida com corticoides preserva mais a função renal dos doentes com LES do que a terapêutica com corticóides isolada.
- Efeitos adversos importantes
 - Infertilidade
 - 226 doentes com SLE: os níveis da hormona anti-mulleriana correlacionam-se inversamente com a dose cumulativa de ciclofosfamida.
 - Infecções major
 - Toxicidade da bexiga
 - Aumento da incidência de neoplasias



Micofenolato de mofetil

- Primeira linha de tratamento para a terapêutica de indução e de manutenção da nefrite lúpica
 - MMF (3g/dia) tão eficaz quanto ciclofosfamida na fase de indução
 - Estudo ALMS (N=227): MMF (2g/dia) superior à azatioprina na prevenção de surtos, após 3 anos, nos doentes que responderam à fase de indução com MMF ou Ciclofosfamida
- Efeitos adversos:
 - Intolerância gastro-intestinal
 - Supressão medular
 - Aumento do risco de infecções



Rituximab

- Revisão sistemática
- N=188; Resposta em 91%
- Casos refractários

Belimumab

- Estudo aleatorizado e controlado
- N=867 doentes
- Belimumab reduz a actividade da doença
- Sem evidência ainda de acção na nefrite lúpica

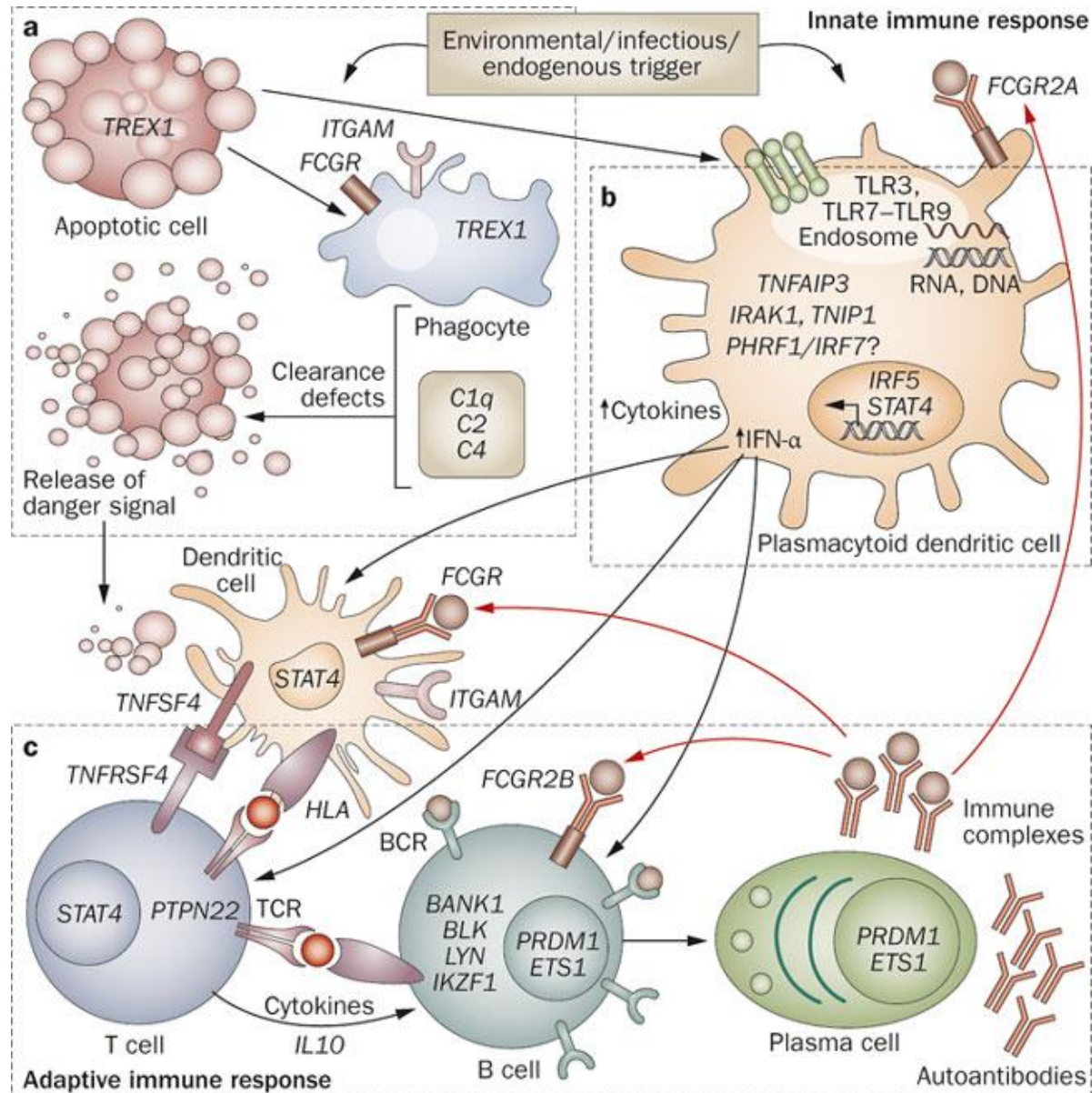


Tacrolimus (Fase de Indução)

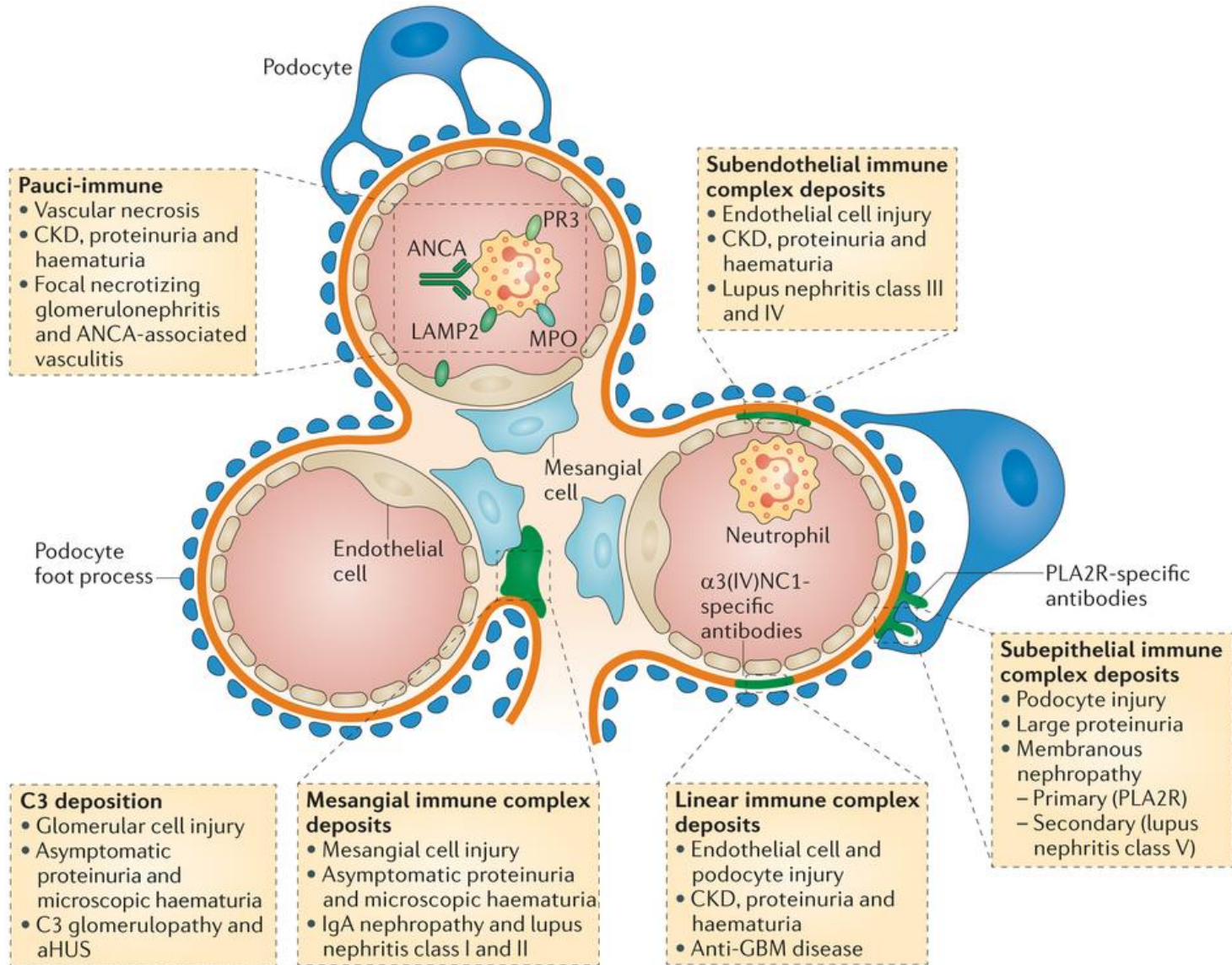
- Em combinação (2015)
 - Estudo aleatorizado e controlado, multicêntrico
 - 6 meses
 - MMF (1g/dia) + tacrolimus (4mg/dia) vs Ciclofosfamida EV (0,5-1,0 g/m²) mensalmente
 - Aumento da remissão no grupo MMF + Tacrolimus
- Isoladamente (2016)
 - N=150
 - Nefrite lúpica classe III ou IV
 - Tacrolimus (0,06-0,1 mg/Kg/dia) vs MMF (2-3g/dia)
 - A resposta aos 6 M foi semelhante

5-20% dos doentes progridem para doença renal crónica estadio 5 em 10 anos

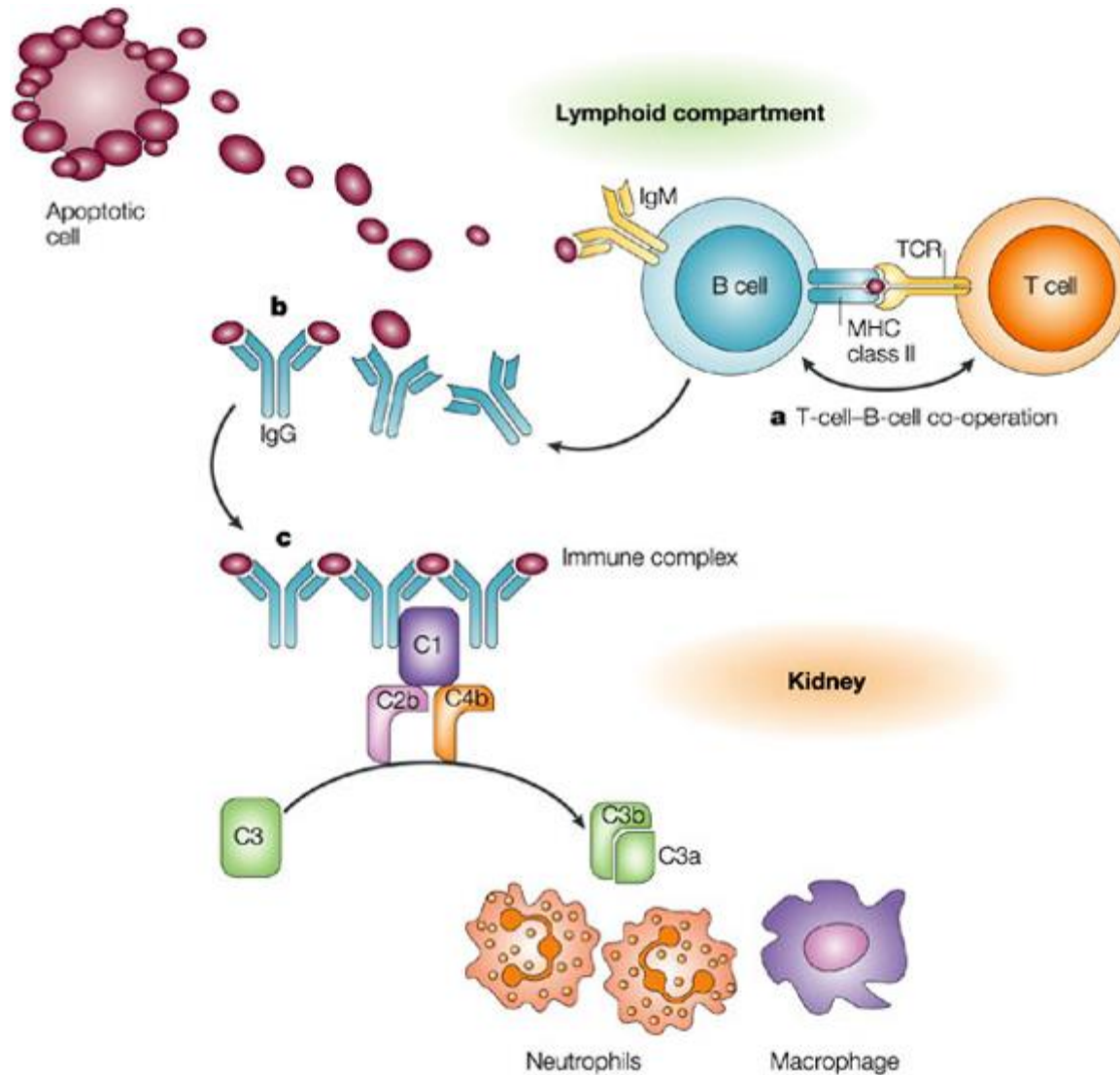
Patogénese da Nefrite Lúpica



Patogénese da Nefrite Lúpica



Genética da Nefrite Lúpica

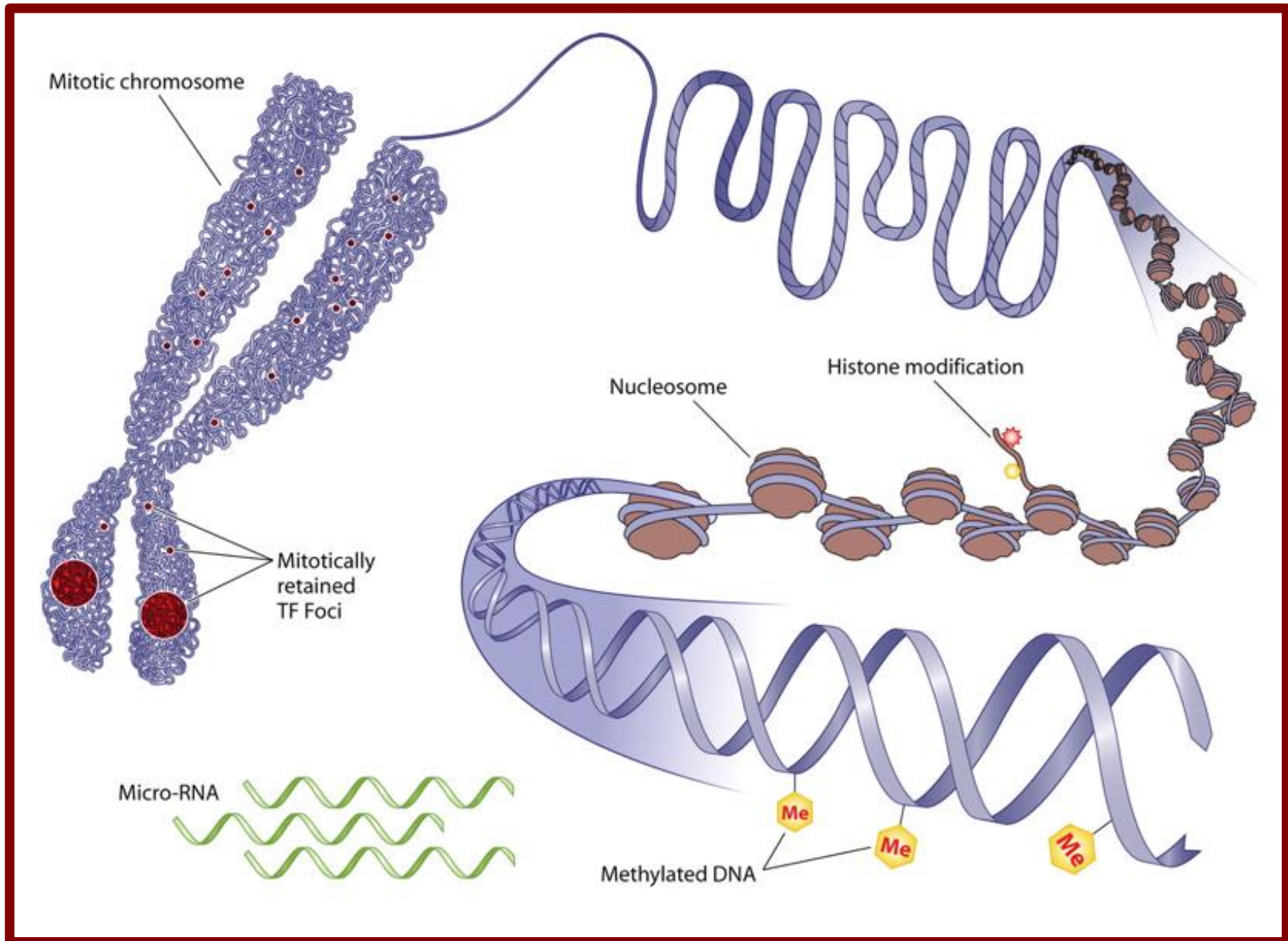


Pathway	Genes
Function of Immune Cells	
Monocytes and Neutrophils	<i>FCGR2B, FCGR3A/B, ICAMs, IL10, IRF8, ITGAM.</i>
B-cells	<i>AFF1, BANK1, BLK, ETS1, FCGR2B, HLA-DR2, HLA-DR3, IKZF1, IL10, IL21, IRF8, LYN, MSH5, NCF2, PRDM1, PRKCB, RASGRP3.</i>
T-cells	<i>AFF1, CD44, CD247, ETS1, Fyb, HLA-DR2, HLA-DR3, IKZF1, IL10, IL21, PRDM1, PTPN22, STAT4, TNFSF4, TYK2, UBASH3A.</i>
Signaling	
Toll-like receptor and α -Interferon signaling	<i>ACP5, ELF1, ETS1, IFIH1, IRAK1, IRF5, IRF7/PHRF1, IRF8, PRDM1, STAT4, TLR7, TREX1, TYK2, UBE2L3.</i>
NF κ B signaling	<i>IRAK1, PRKCB, SLC15A4, TNFAIP3, TNIP1, UBE2L3.</i>
Other pathways	
Clearance of immune complexes	<i>C1Q, C1R/C1S, C2, C4A/B, FCGR2A/B, FCGR3A/B, ITGAM.</i>
Apoptosis and clearance of cellular debris	<i>ACP5, ATG5, DNASE1, DNASE1L3, FCGR2B, TREX1.</i>
Production or regulation of reactive oxygen and nitrogen intermediates	<i>GSR, NDUFS4, NOS1.</i>
Loci with unknown function	<i>CLEC16A, JAZF1, PTTG1, PXX, TMEM39A, TNXB, UHRF1BP1, WDFY4, XKR6.</i>

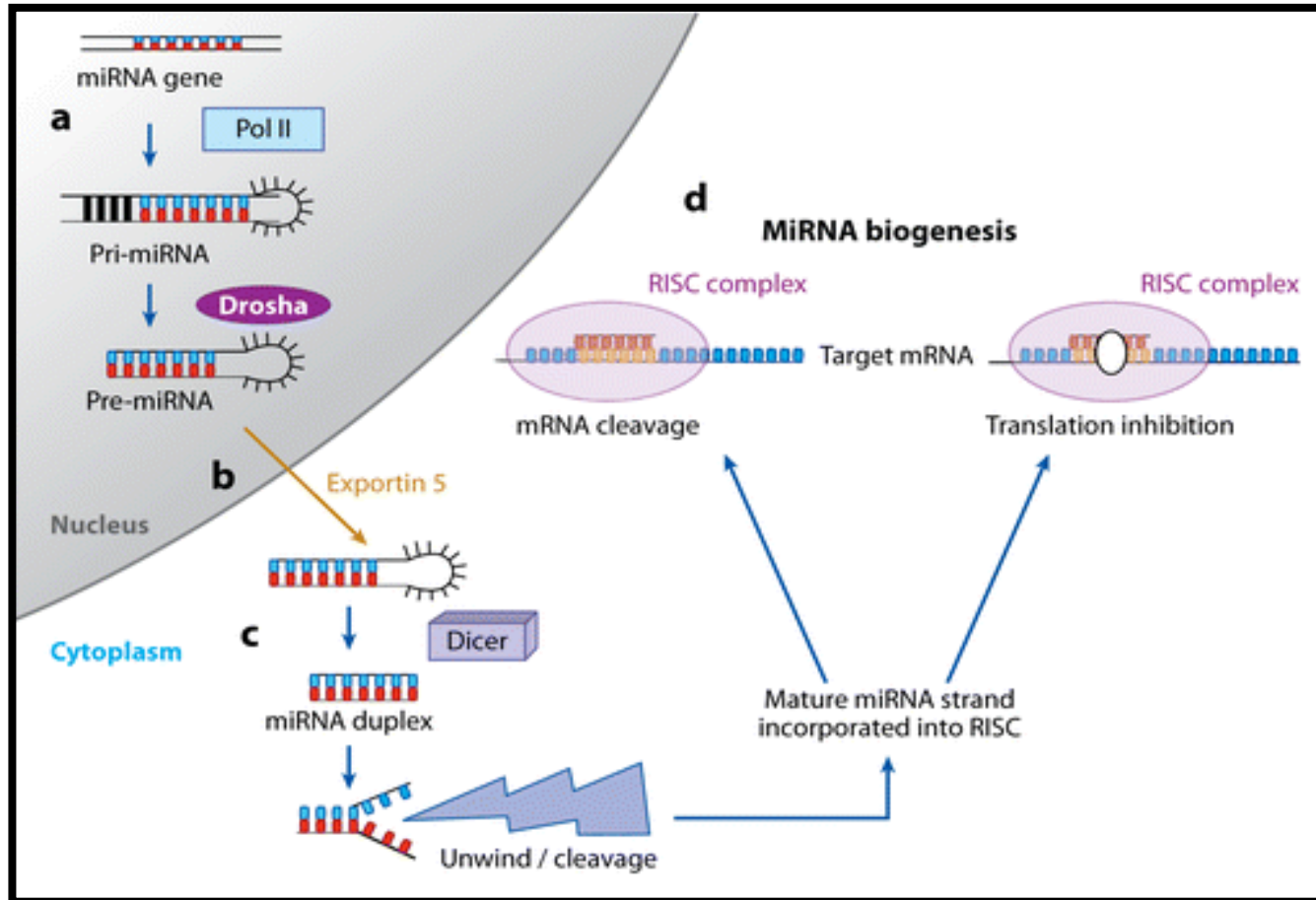
Epigenética da Nefrite Lúpica



Epigenética da Nefrite Lúpica



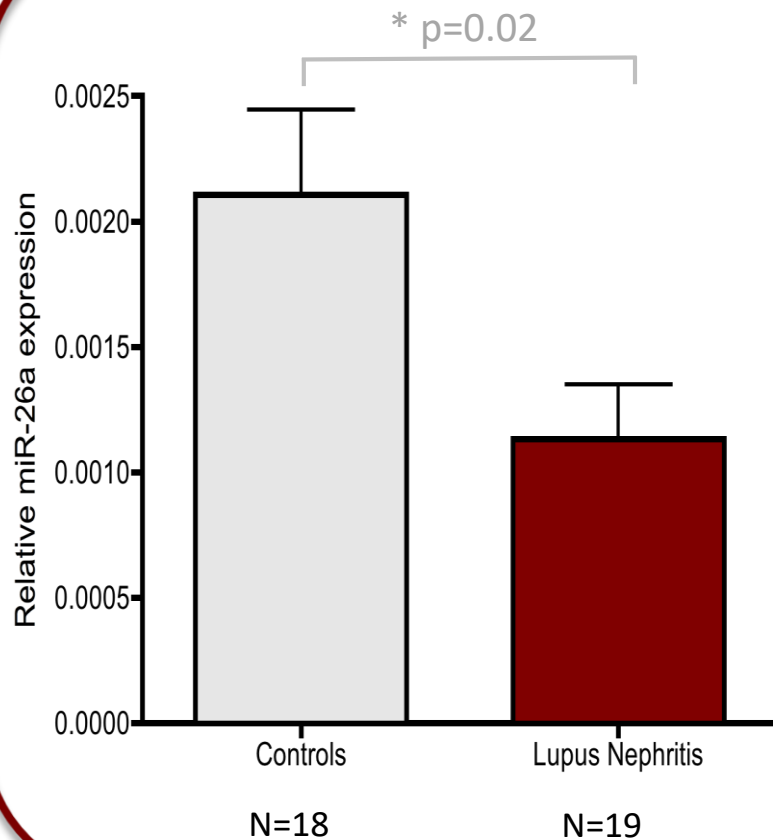
Os miRNAs controlam a expressão dos genes



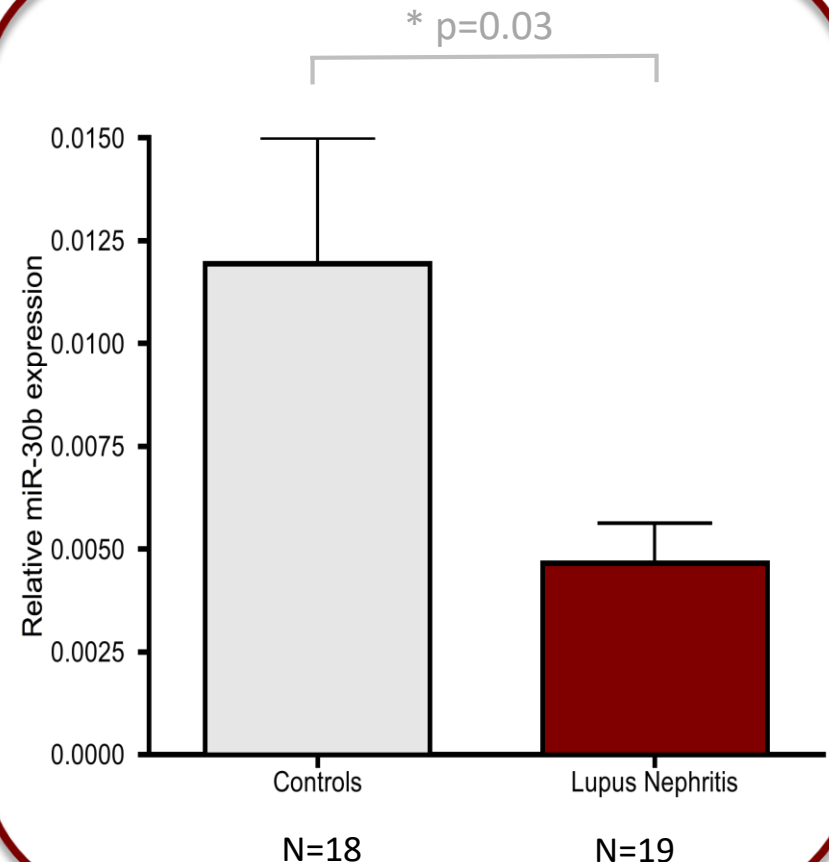
miR-26a e miR-30b na Nefrite Lúpica



miR-26a



miR-30b

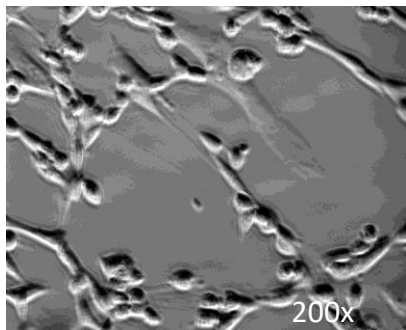


miR-26a e miR-30b controlam a proliferação celular

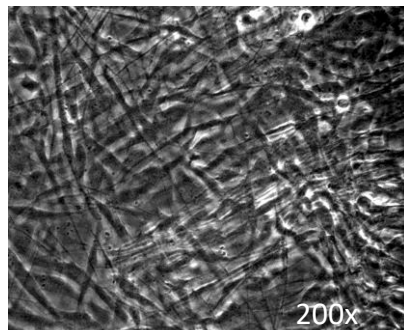


Estudos de Proliferação Celular

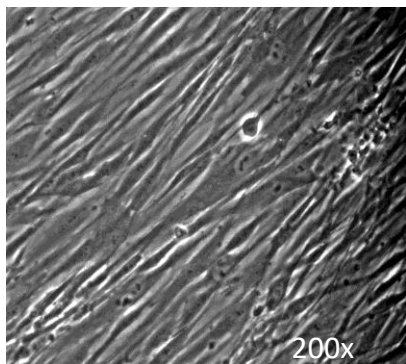
Lentivirus Control



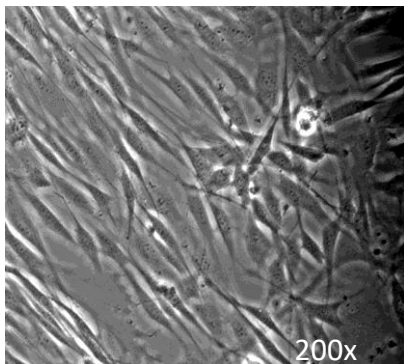
KD miR-26a



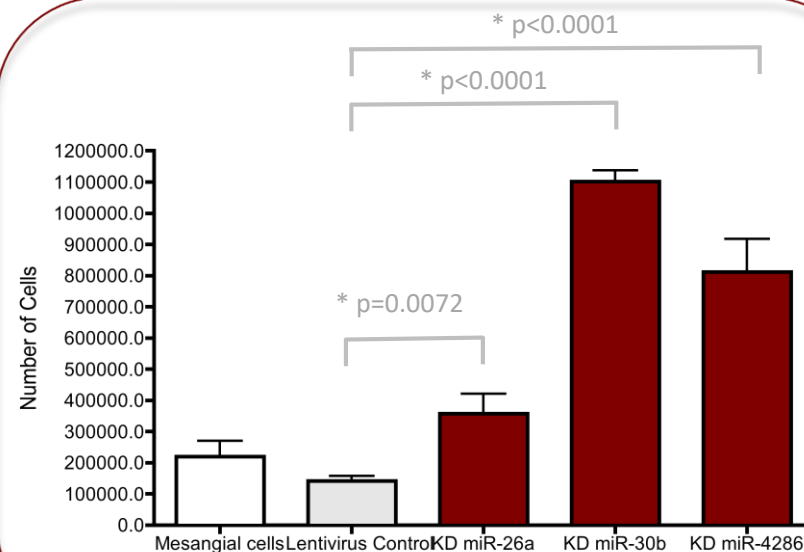
KD miR-30b



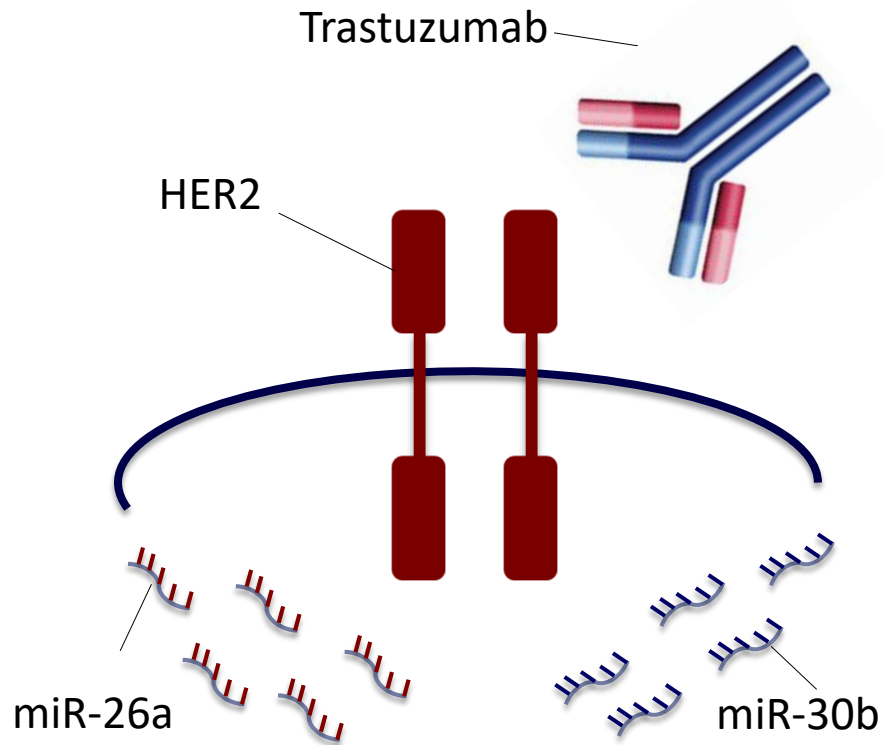
KD miR-4286



3 dias



miR-26a e miR-30b no Cancro da Mama



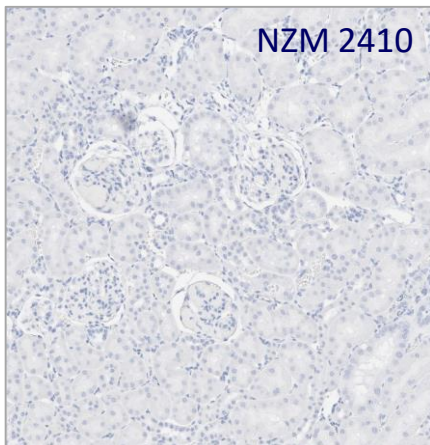
Trastuzumab, um anticorpo monoclonal contra HER2, aumenta os níveis de **miR-26a** e **miR-30b** em células de cancro da mama.

Paragem em G1
Diminuição da Proliferação Celular

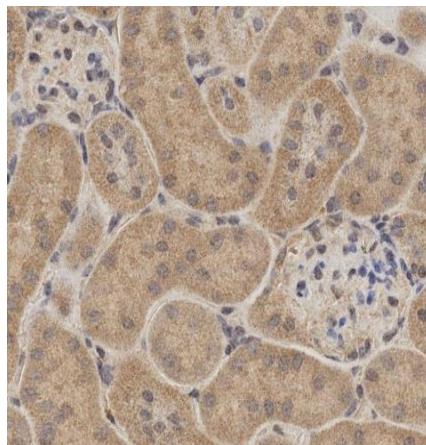
HER2 em Modelos de Nefrite Lúpica



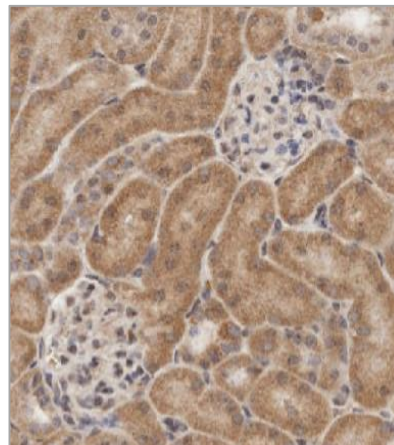
Controlo Negativo



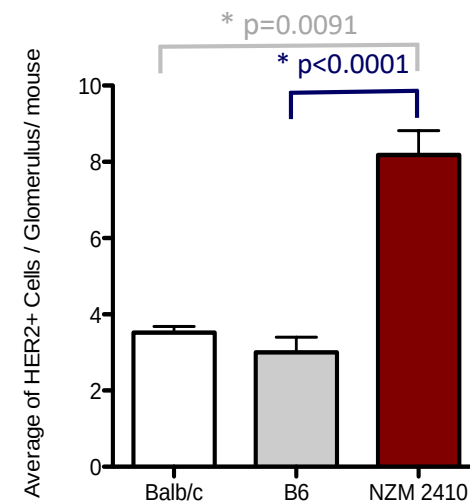
B6



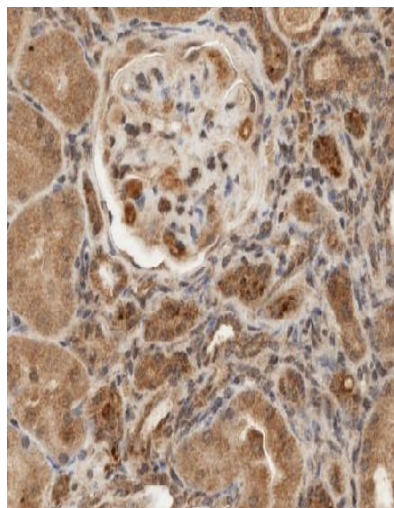
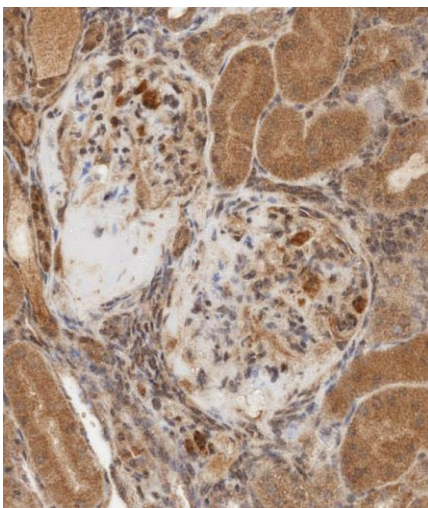
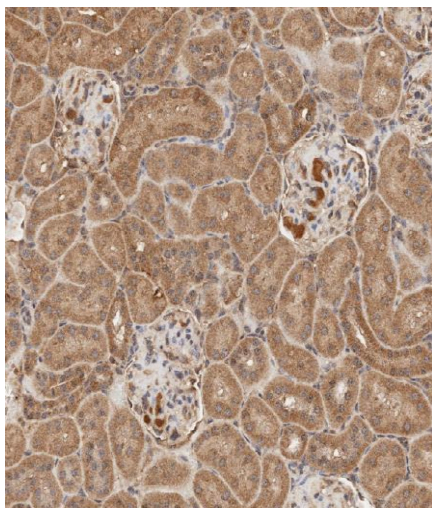
Balb/c



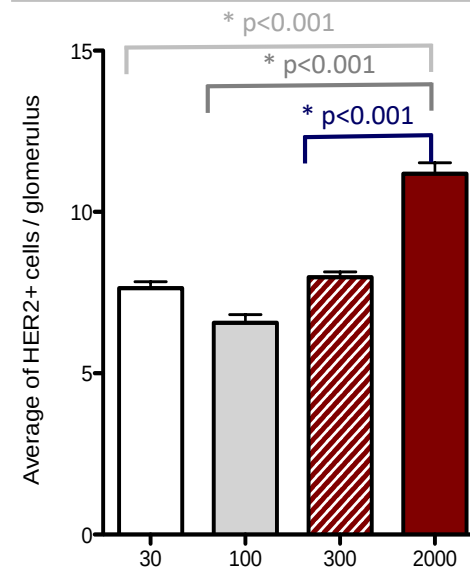
Células Glomerulares HER2+



NZM 2410 Modelo de Nefrite Lúpica



HER2 e Proteinúria

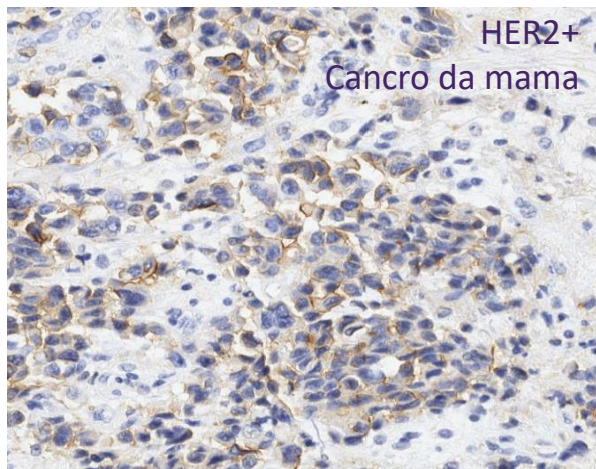


Rabbit anti-Her2 (1:300); Heat antigen retrieval performed with a low pH solution.

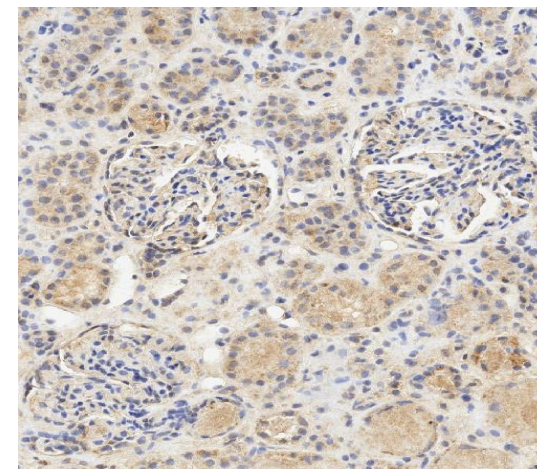
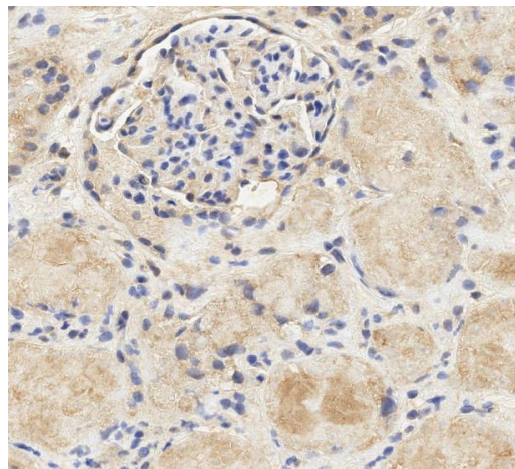
Expressão de HER2 na Nefrite Lúpica



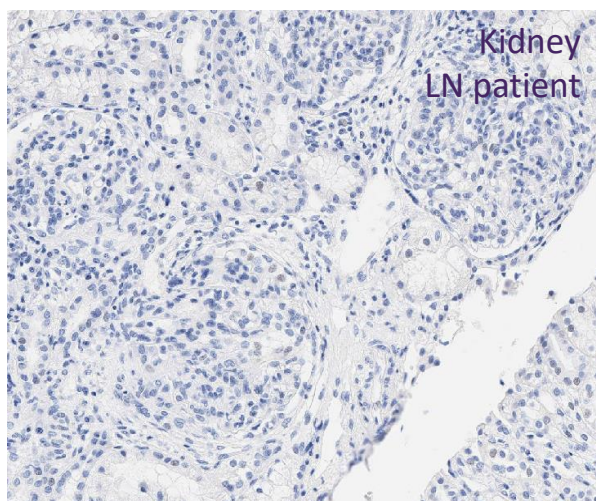
Controlo Positivo



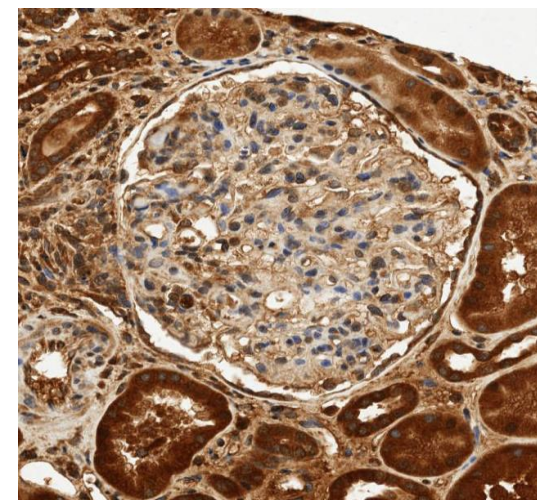
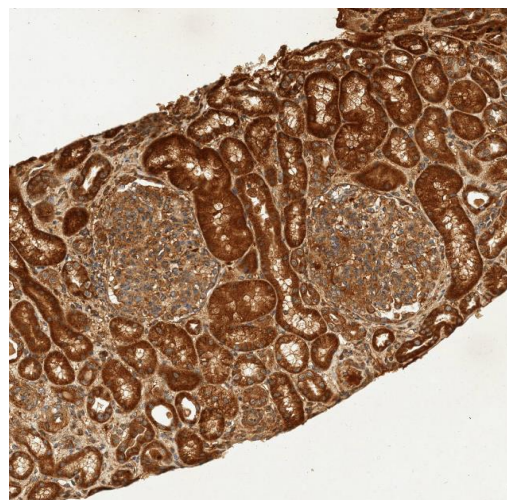
Rins Normais



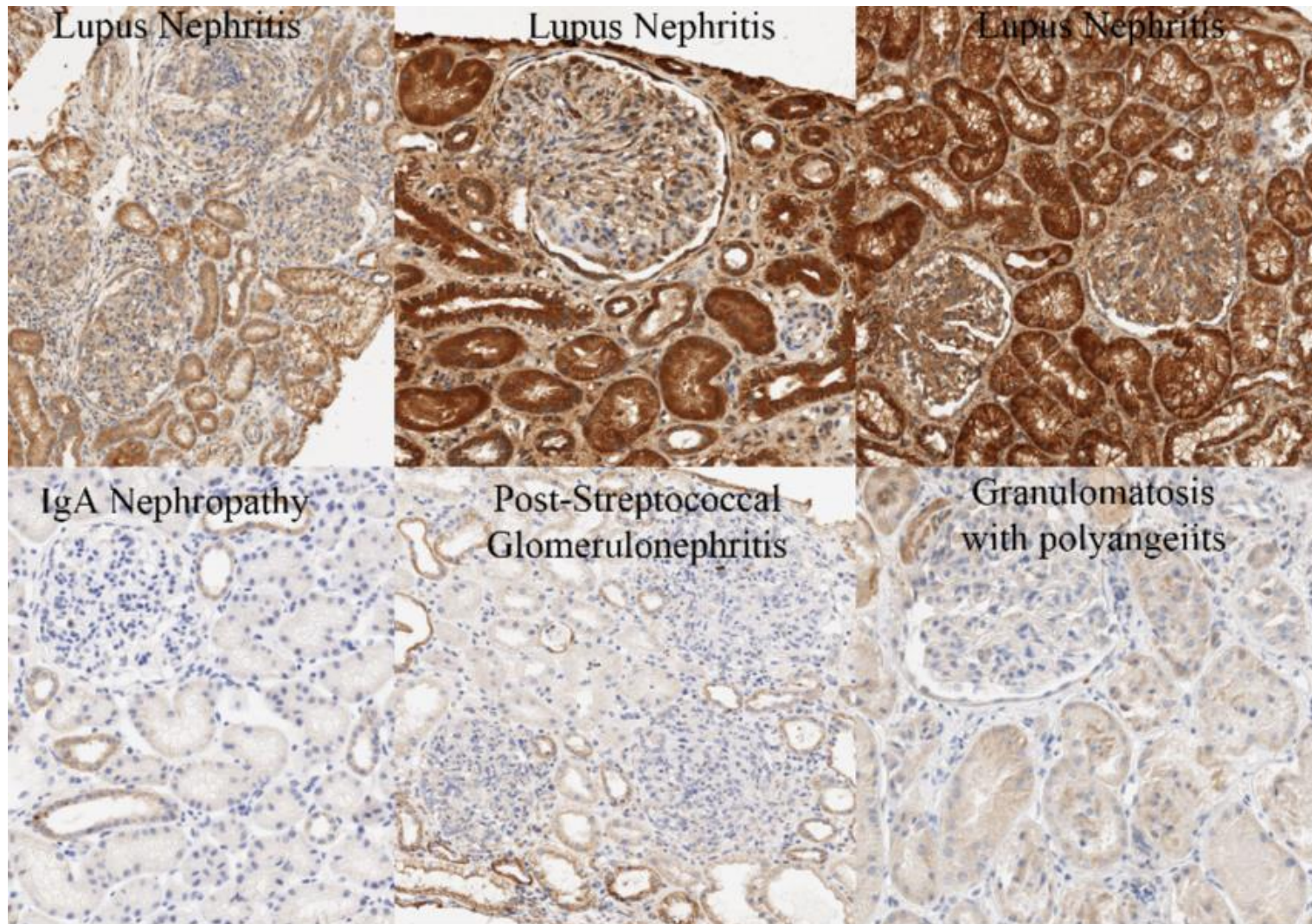
Controlo Negativo



Nefrite Lúpica



HER2 na Nefrite Lúpica

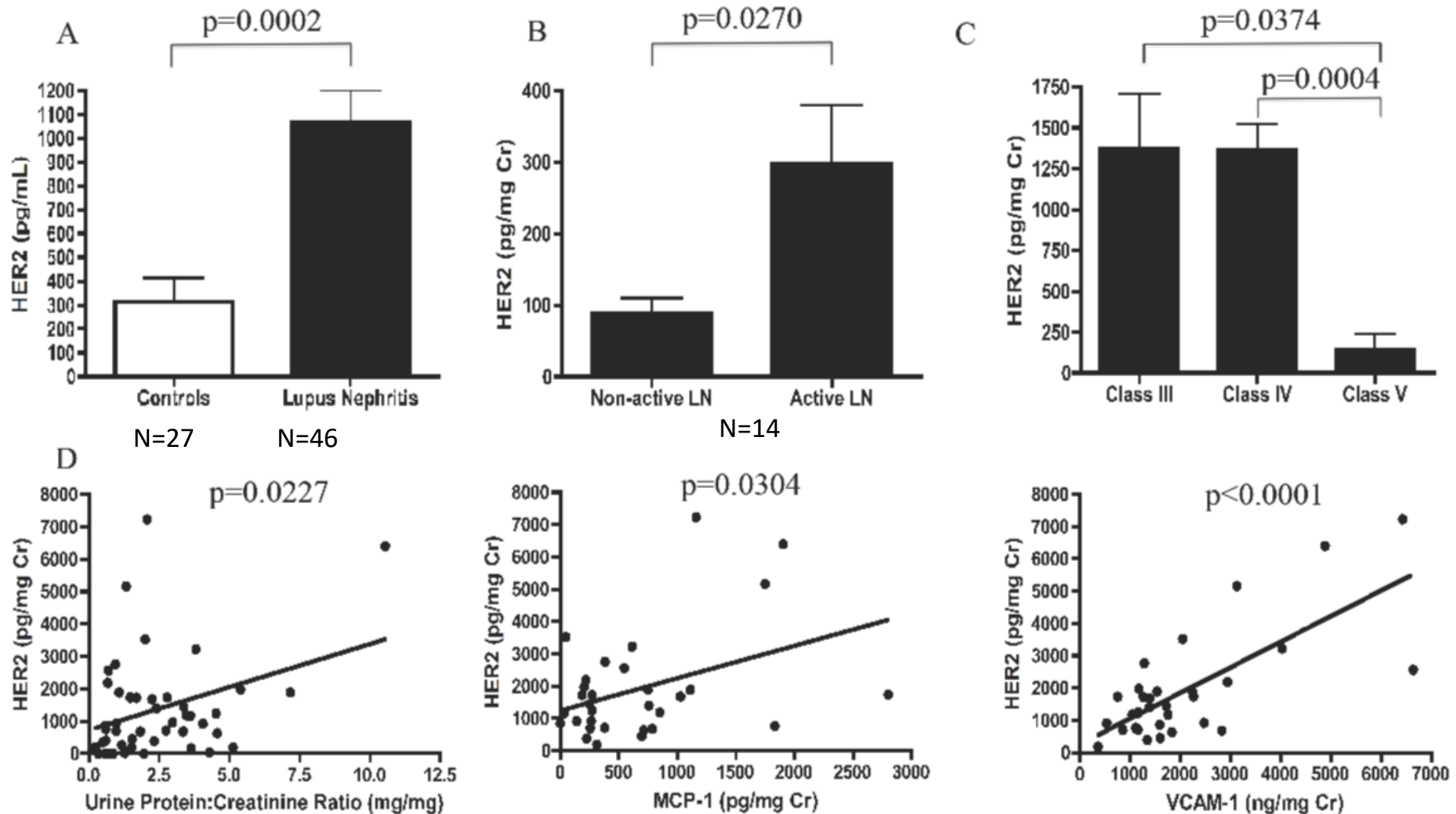


Rabbit anti- Her2 (1:500); Heat antigen retrieval performed with a low pH solution.

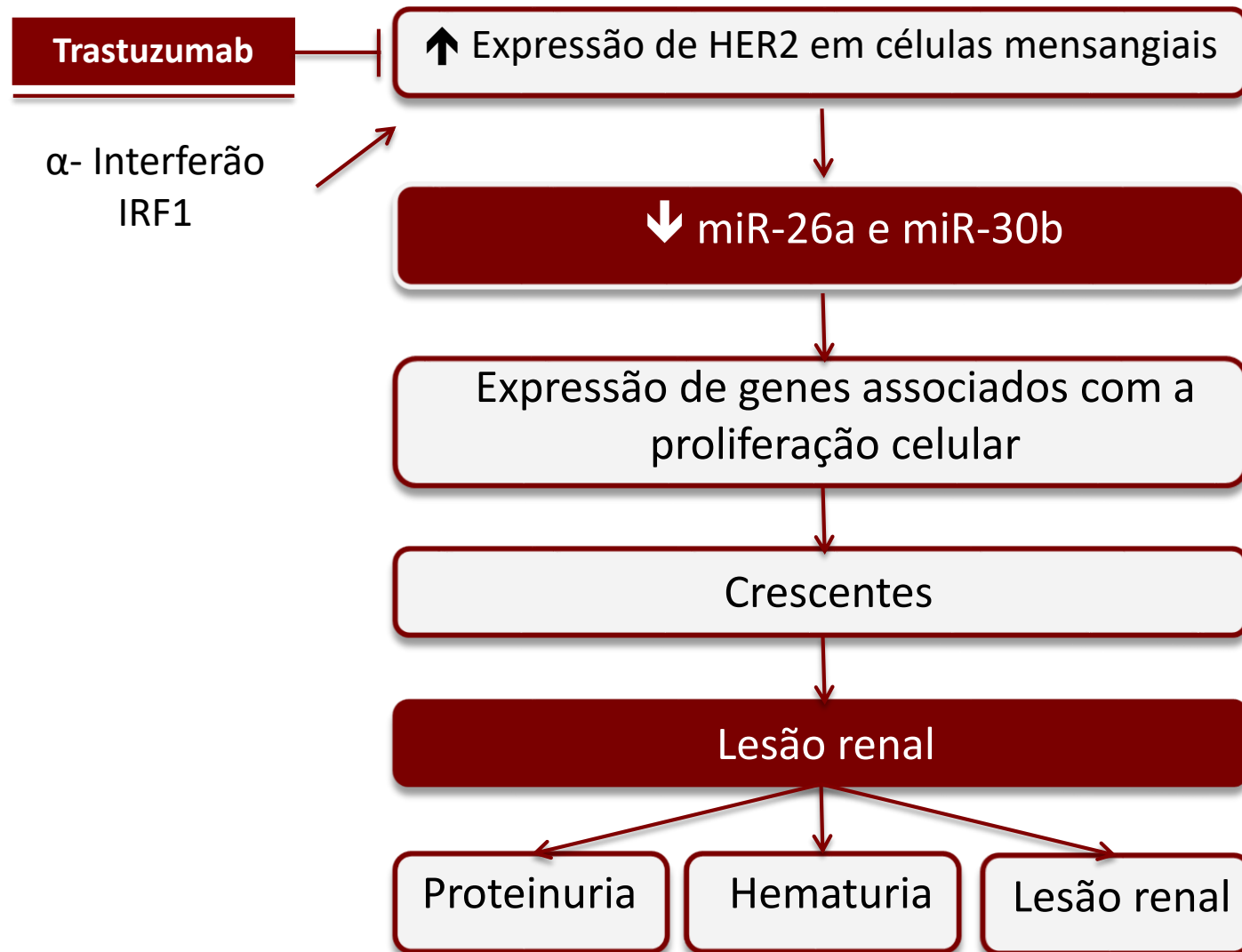
HER2 na Nefrite Lúpica



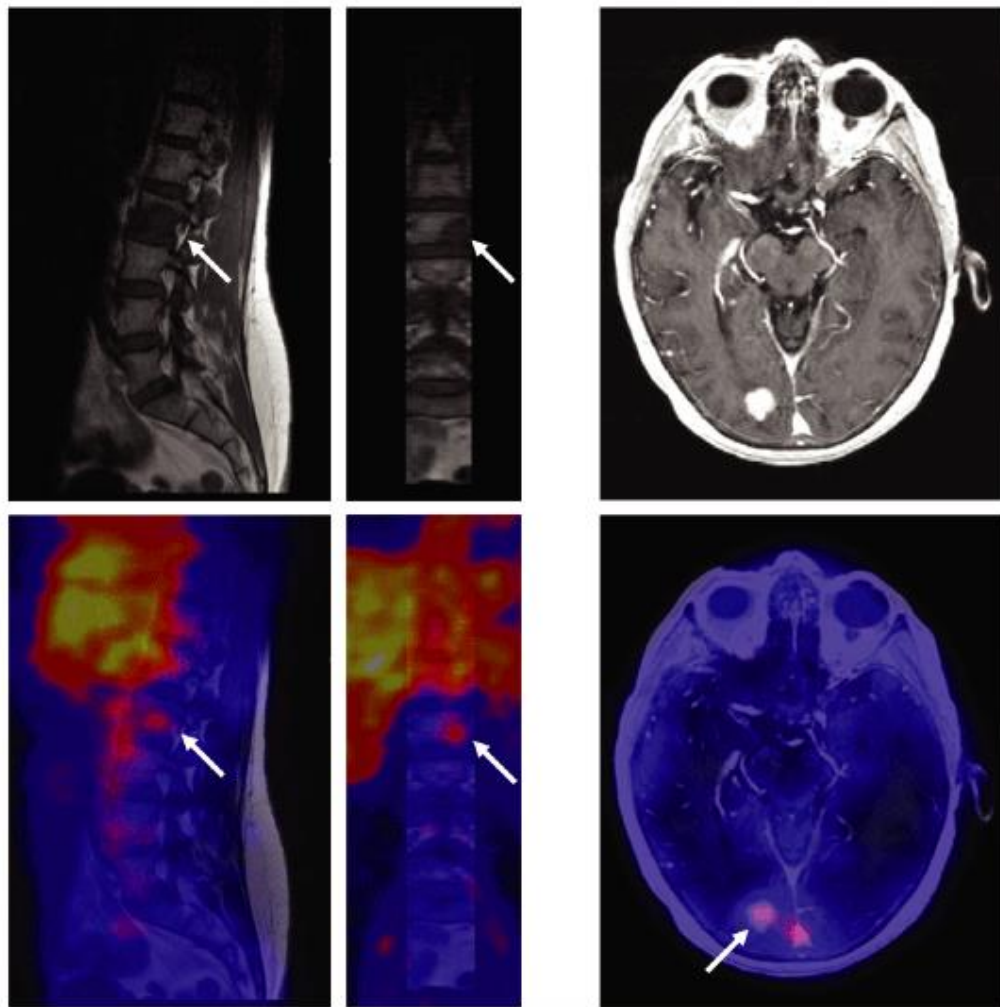
Coorte de adultos



Modelo da Patogénese da Nefrite Lúpica



Novos Desafios: HER2 Pet na Nefrite Lúpica



Dijkers EC *et al.* 2010



Dr. Abass Alavi

^{89}Zr -trastuzumab PET dos rins pode ser um instrumento útil para o seguimento dos doentes com nefrite lúpica.

^{89}Zr -trastuzumab PET num doente com cancro da mama metastático



Pontos-chave

- A nefrite é frequente nas crianças com lúpus e pode ser a primeira manifestação da doença.
- É fundamental uma avaliação periódica do exame sumário de urina e da função renal nas crianças com lúpus.
- A biópsia renal continua a ser importante para o diagnóstico de nefrite lúpica.
- O micofenolato de mofetil é eficaz no tratamento de indução e de manutenção da nefrite lúpica.
- A nefrite lúpica é um factor de mau prognóstico em crianças com lúpus.