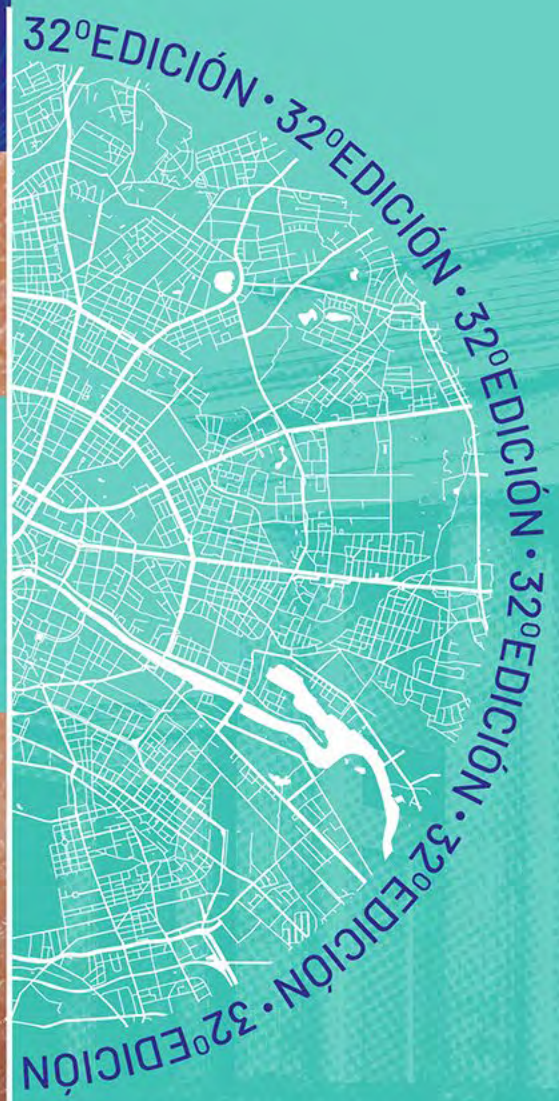
AEDV 2023 Highlights

Con el patrocinio de:

ucb



BERLÍN

11-14 OCTUBRE

Iniciativa científica de:

AEDV 1909

ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA

AEDV2023 Highlights

AUTOINMUNES

DERMATOLOGÍA y

Enfermedades Autoinmunes y Medicina Interna

Carolina Vila Sava

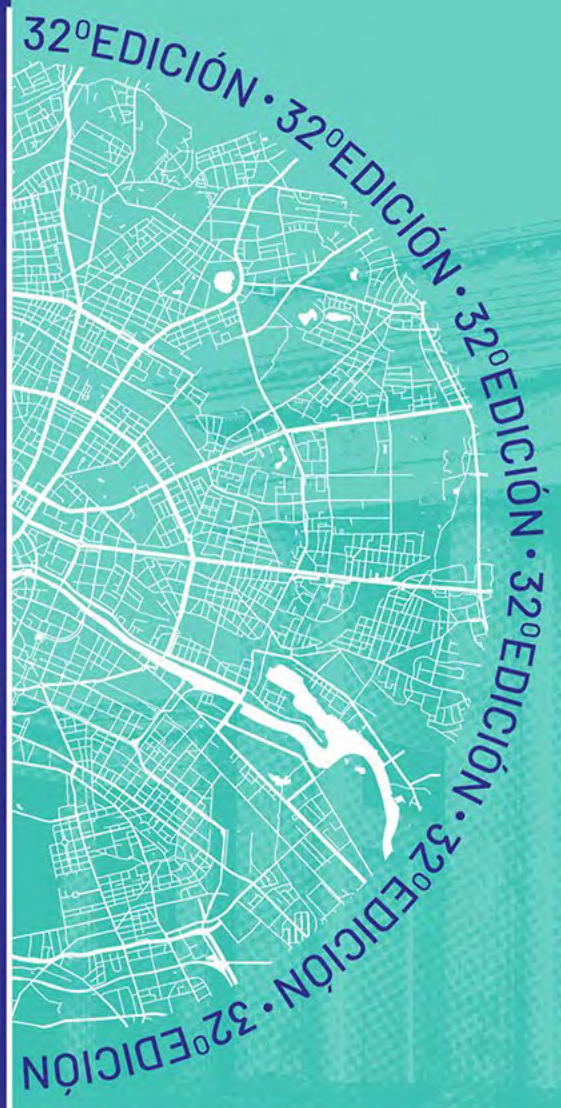
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez

Hospital Quirónsalud Huelva

@carolinavila.dermatologa

CAROLINA VILA

DERMATÓLOGA



BERLÍN

11-14 OCTUBRE

Enfermedades autoinmunes y Medicina Interna

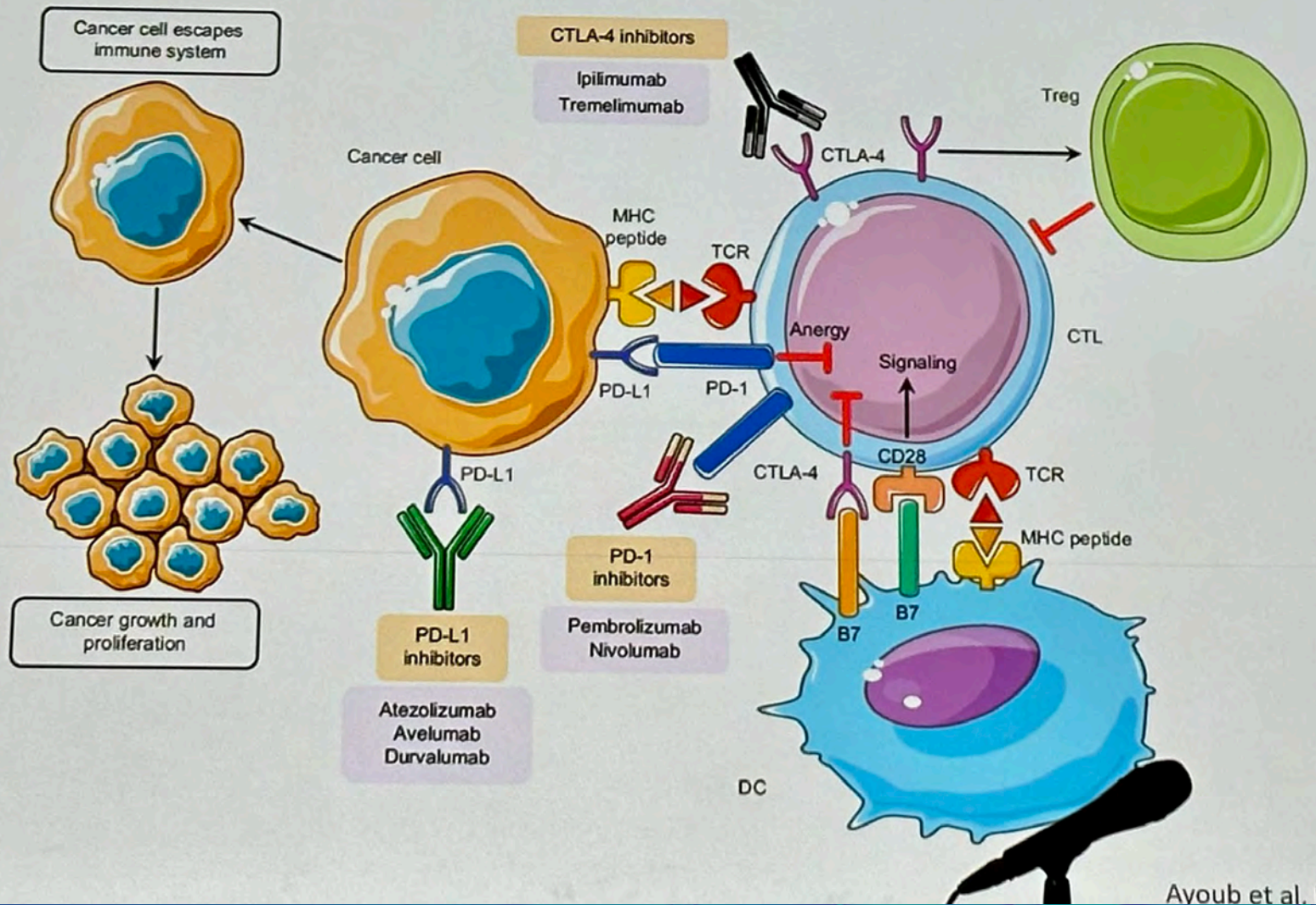
- **ENFERMEDADES AMPOLLOSAS**
  - PENFIGOIDE AMPOLLOSO
    - INDUCIDO POR INHIBIDORES DEL CHECKPOINT
  - PENFIGO VULGAR
  - PENFIGO PARANEOPLASICO
  - IgA

- **LUPUS ERITEMATOSO**

- **S. ANTIFOSFOLIPIDO** → Nuevos criterios

- **RAYNAUD**

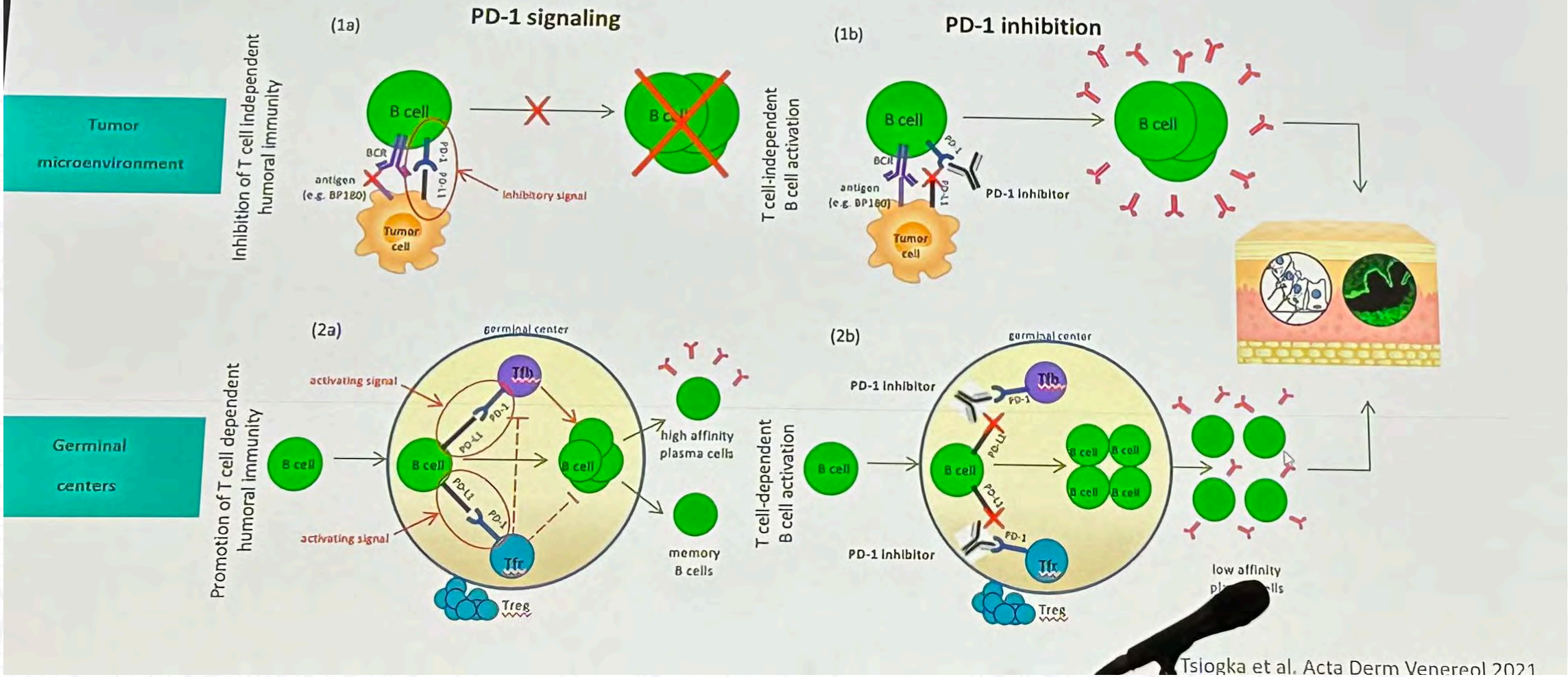
Immune checkpoint inhibitors (ICI)



Ayoub et al. Breast Cancer 2019

EA DV CONGRESS

BP on ICI: pathogenesis

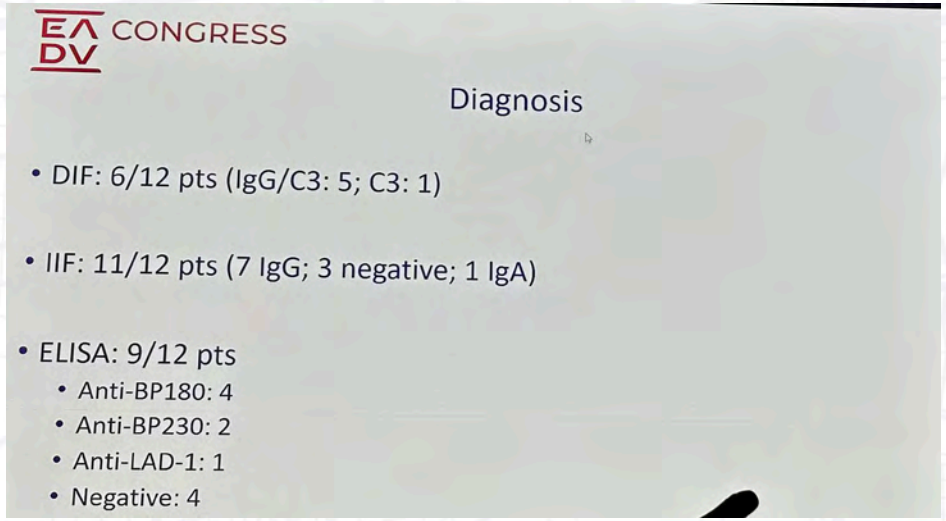


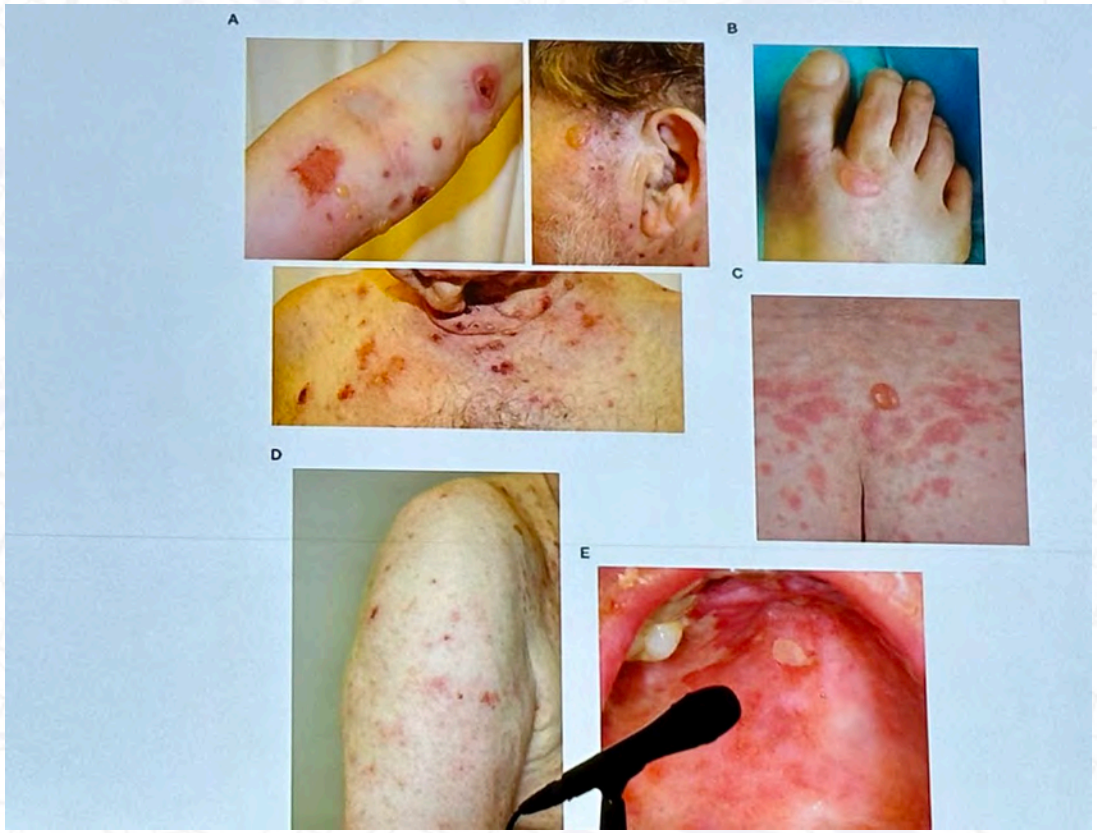
Tsiogka et al. Acta Derm Venereol 2021

PENFIGOIDE AMPOLLOSO INDUCIDO POR INHIBIDORES DEL CHECKPOINT

AEDV2023 Highlights BERLIN

- EL PRURITO ES EL SÍNTOMA MÁS FRECUENTE: a veces puede aparecer mucho tiempo antes de otros signos / síntomas
- FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN:
  - AMPOLLAS
  - PLACAS URTICARIFORMES
  - LESIONES EN MUCOSA ORAL
- La IFD + es el factor más importante para el diagnóstico
  - NO siempre es positiva





PENFIGOIDE AMPOLLOSO INDUCIDO POR INHIBIDORES DE CHECKPOINT

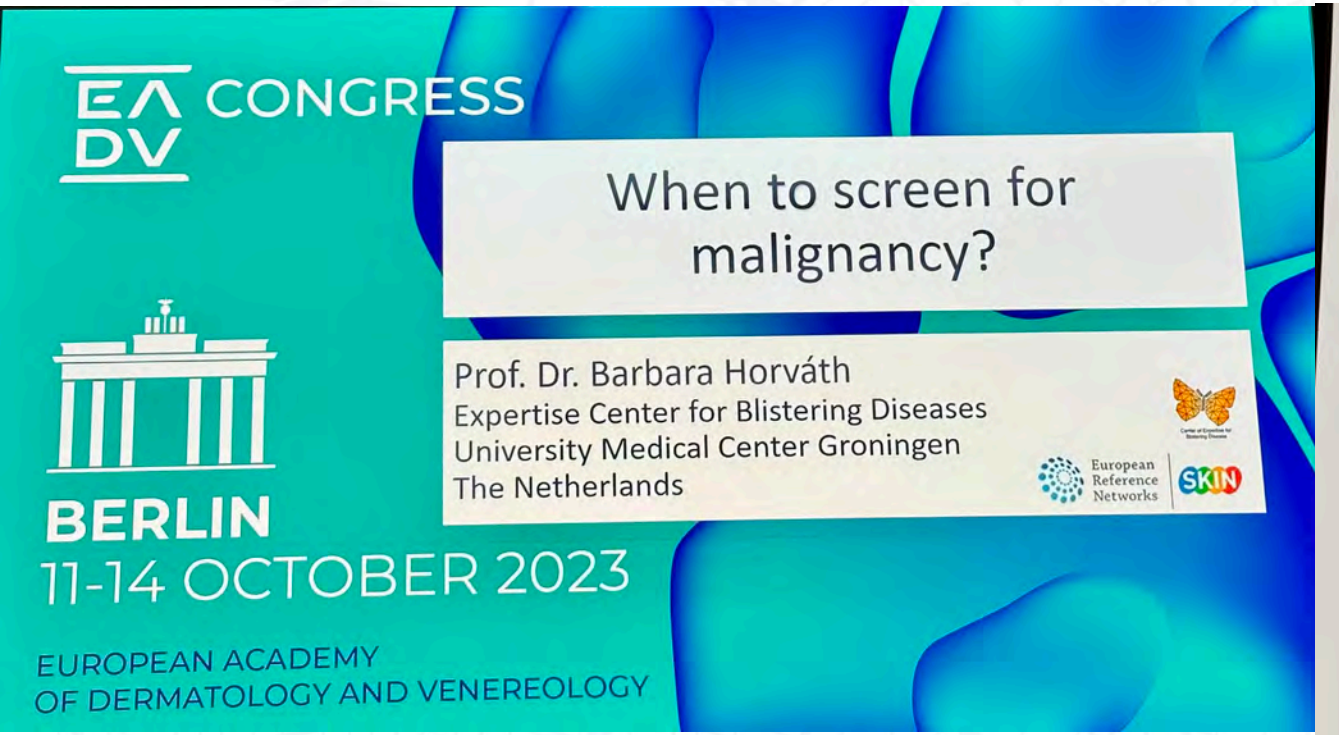
- Manejo terapéutico: **Discontinuar** NIVO / PEMBRO
  - Temporal vs Permanente
  - Cambiar a otro inhibidor de checkpoint (NIVO –> PEMBRO)
- Manejo con **corticoides tópicos 2v/d ,** corticoides orales … el ponente y grupo Alemán son partidarios de DAPSONA pero no hay consenso
- En cuanto al pronóstico del cáncer de los pacientes que desarrollan PA inducido por inhibidores del PD1 – NO DATA, no hay suficiente evidencia científica como predictor de respuesta al tratamiento antitumoral (como pasa por ej con los antiEGFR) Depende más del estado basal del paciente que de la aparición del fenómeno
- Follow –up
  - Remisión completa
  - Remisión parcial
  - Persistencia

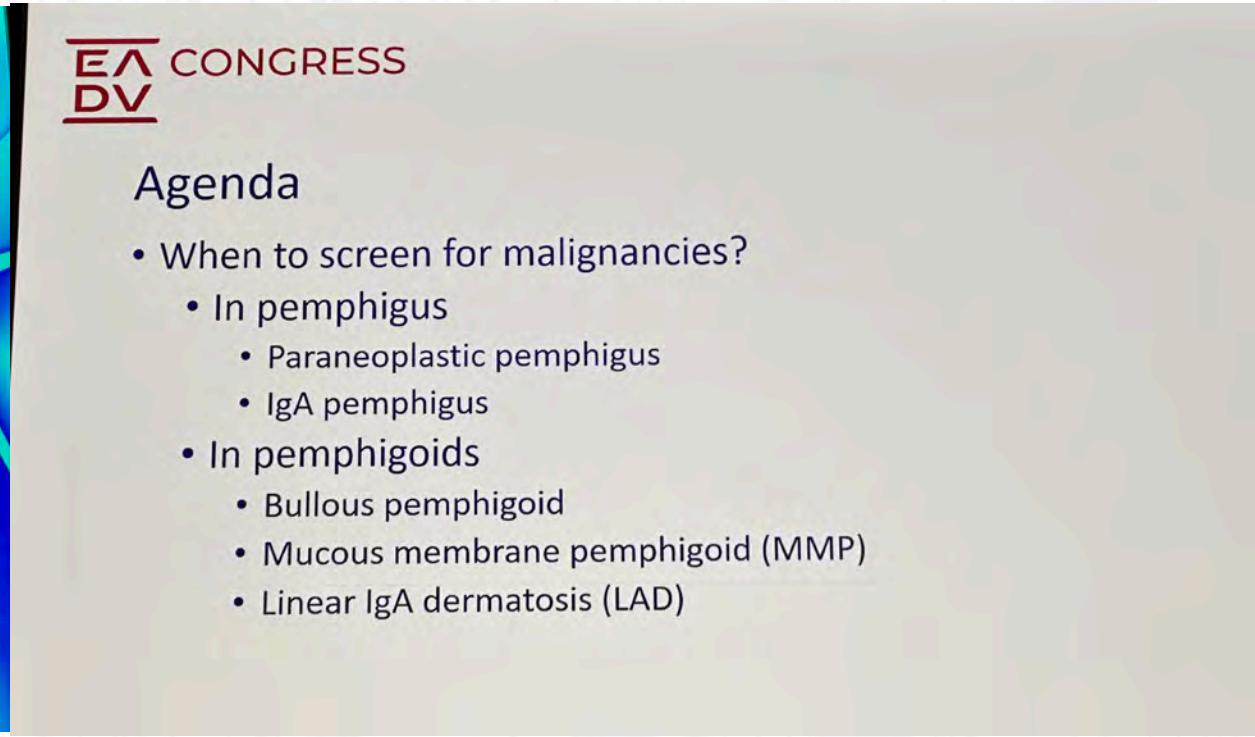
PENFIGOIDE AMPOLLOSO INDUCIDO POR INHIBIDORES DEL CHECKPOINT

- **CONCLUSIONES**

- PA es una manifestación significativa de los inhibidores del checkpoint (5%)
- La gravedad en la forma de presentación clínica es variable, al igual que en el Penfigoide Ampolloso
- Existe una gran diversidad / heterogeneidad en la forma de presentación clínica
- La afectación de mucosas es similar a la que aparece en el Penfigoide Ampolloso
- PA inducido por inhibidores del checkpoint no está completamente caracterizado / definido en los estudios publicados en la literatura

Pénfigo / Penfigoide y neoplasias

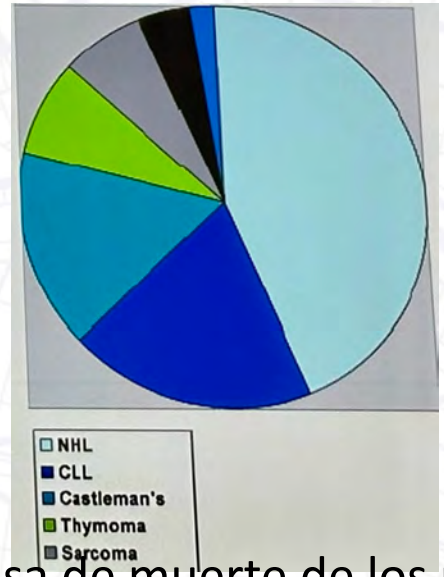




DIAGNÓSTICO DE PENFIGO PARANEOPLASICO

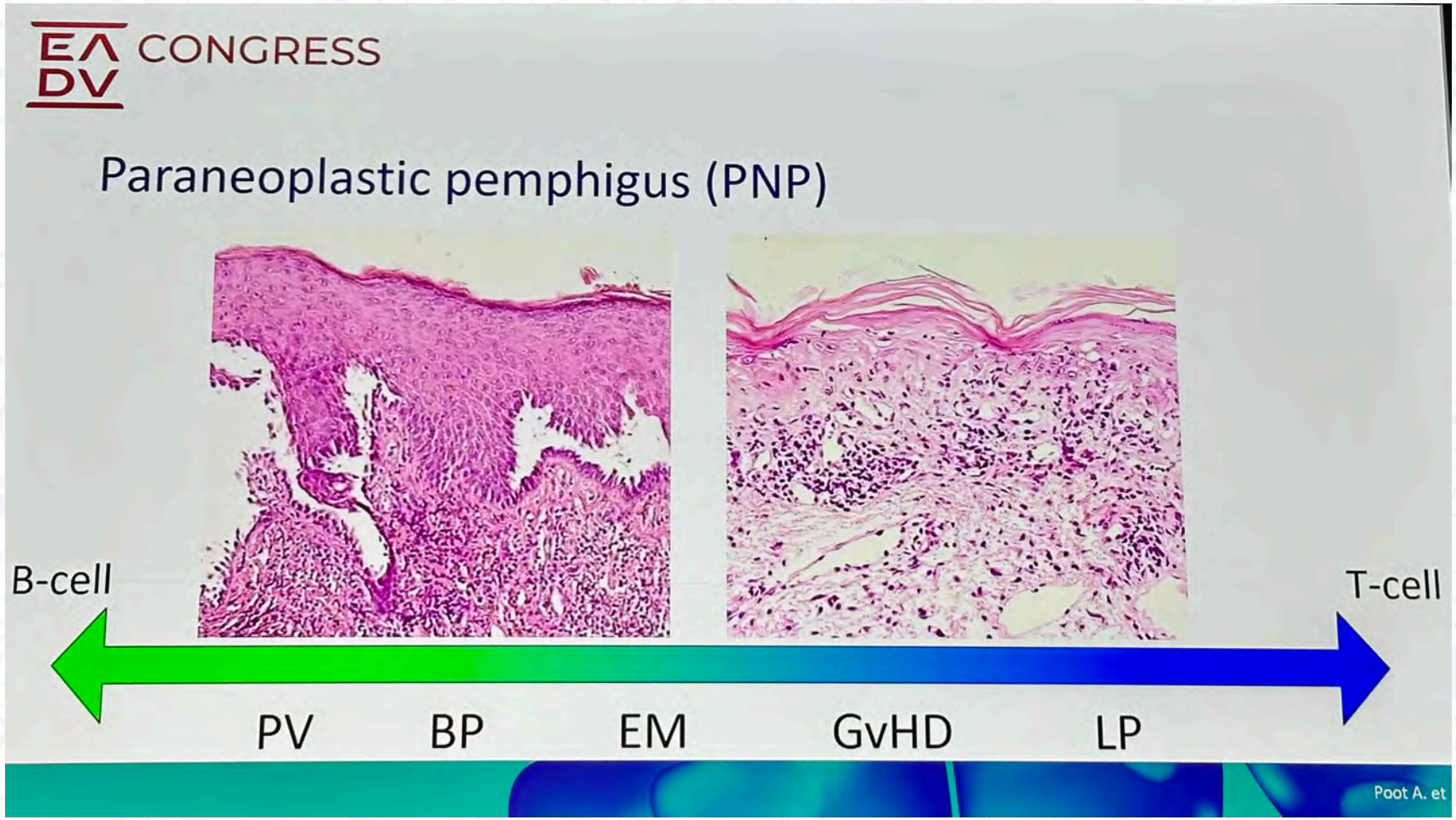
- **CLÍNICA:** ESTOMATITIS PROGRESIVA DOLOROSA refractaria a tratamientos // QUEILITIS HEMORRÁGICA
- **AP:** ACANTOLISIS ó DERMATITIS LIQUENOIDE INTERFASE
- **SEROLOGÍA** –> **auto AC contra plaquinas**
  - La imunoprecipitación es el gold standard para el diagnóstico de los depósitos de plaquinas en IFD
- NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA subyacente
  - LINFOMA NO HODGKIN
  - LLC
  - CASTELMAN'S
  - TIMOMA
  - SARCOMA

"SÍMTOMAS B / S. CONSTITUCIONAL"



- -La **bronquiolitis obliterante** es la principal causa de muerte de los pacientes, dada la dificultad de su manejo terapéutico

Espectro células B // células T -- inmunología dual explica el amplio y variado espectro de manifestaciones clínicas



PÉNFIGO IgA

- Variante muy muy infrecuente de PÉNFIGO (100 casos descritos en la literatura)
- AC IgA exclusivamente --> tanto en piel como circulantes en sangre periférica
- AC contra proteínas desmosomales y no desmosomales de la epidermis
- 2 FENOTIPOS CLÍNICOS:
  - DERMATOSIS PUSTULOSA SUBCÓRNEA type
  - INTRA-EPIDERMAL NEUTROPHILIC type
- PÉNFIGO IgA PARANEOPLÁSICO:
  - CASOS AISLADOS
  - **7 CASOS PENFIGO IgA tipo DPS**

  + GAMMAPATÍA MONOCLONAL
  - DESPISTAJE:
    - MIELOMA
    - TIMOMA
    - LINFOMAS B / T

EADV CONGRESS

Pemphigoid diseases

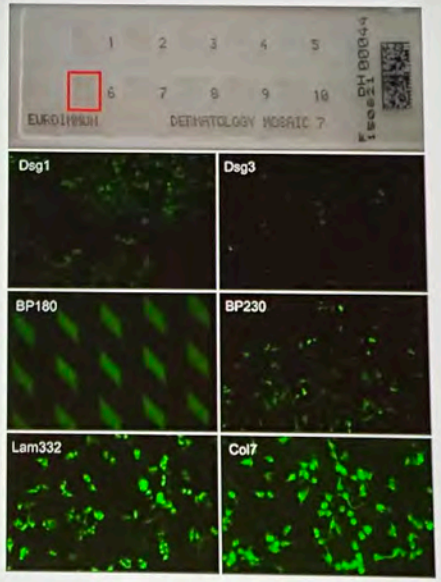
Pemphigoid diseases	Autoantigen
Bullous pemphigoid	BP180, BP230
Mucous membrane pemphigoid	BP180, laminin-332, BP230, type VII collagen
Pemphigoid gestationis	BP180
Linear IgA disease	LAD-1, BP230
Epidermolysis bullosa acquisita	Type VII collagen
Anti-p200 pemphigoid	Laminin g1, p200
Lichen planus pemphigoides	BP180, BP230

POSITIVIDAD > 30%
PENFIGOIDE DE MUCOSAS

EADV CONGRESS

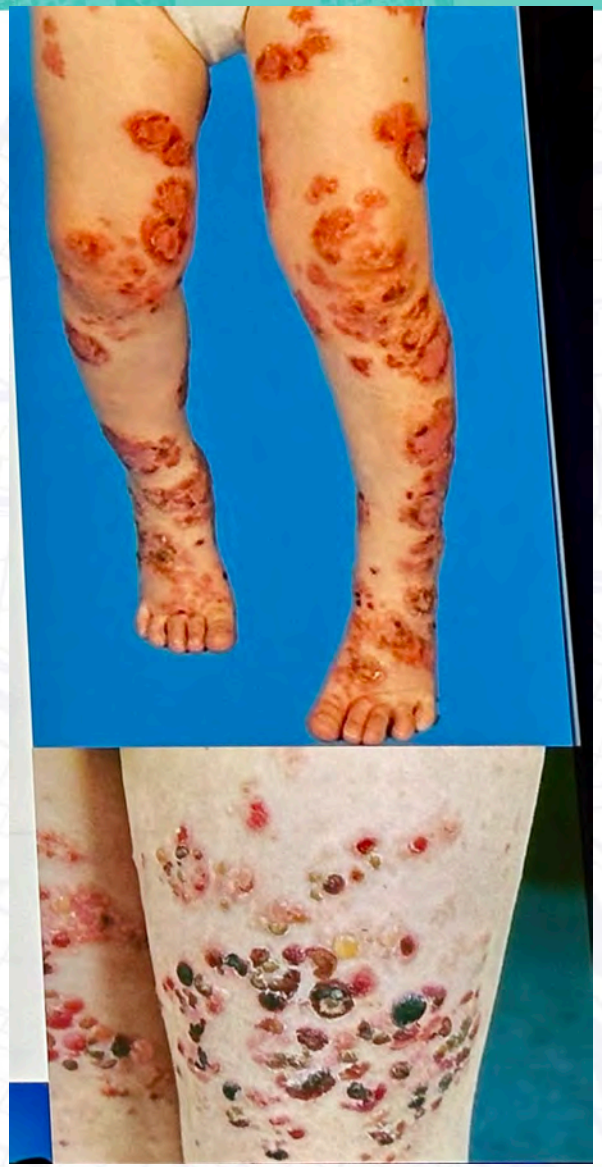
Confirmation of anti-laminin-322 antibodies

- Immunoprecipitation
- Immunoblotting
- ELISA
- Biochip assay
- Footprint assay[1]



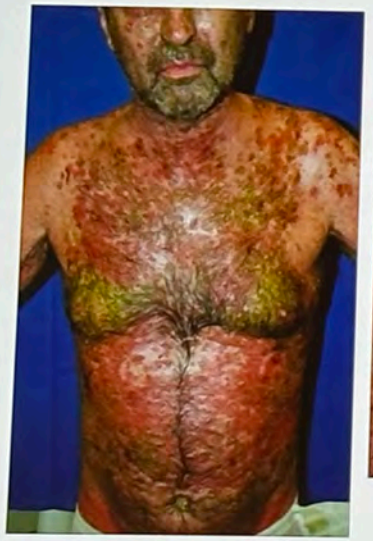
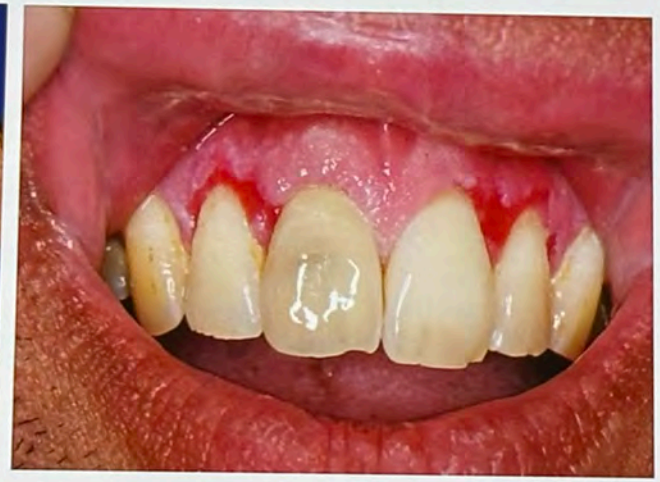
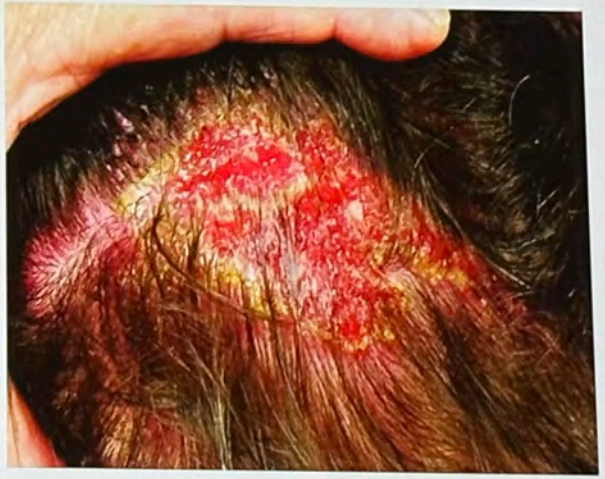
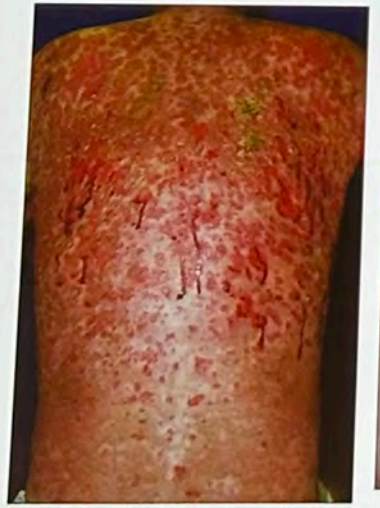
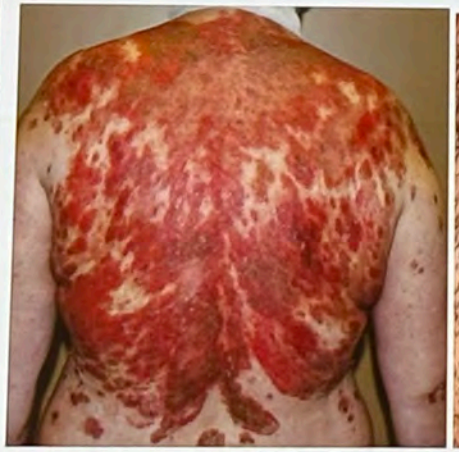
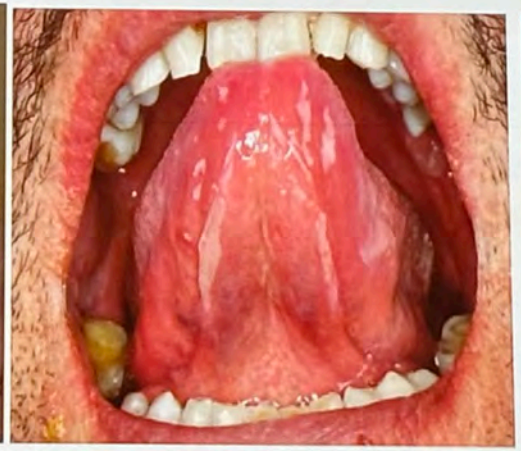
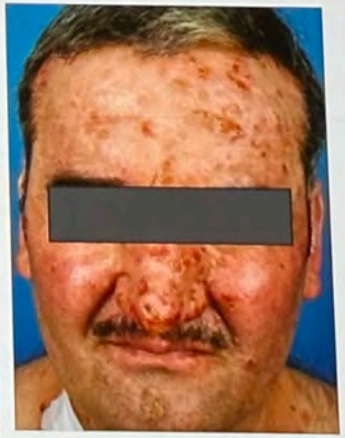
Linear IgA Disease = LAD / Enfermedad IgA Lineal

- Grupo heterogéneo
- AC IgA exclusivamente
- <u>FORMA DE PRESENTACIÓN</u>
  - JUVENIL
  - ADULTO
- ANTÍGENOS
  - Tipo LÁMINA LÚCIDA –> LAD1 y LABD97
  - Tipo SUBLÁMINA DENSA –> colágeno tipo 7 (similar a EA IgA)
- INDUCIDA POR FÁRMACOS – VANCOMICINA -- > NET like
- RIESGO AUMENTADO DESARROLLAR **ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS**

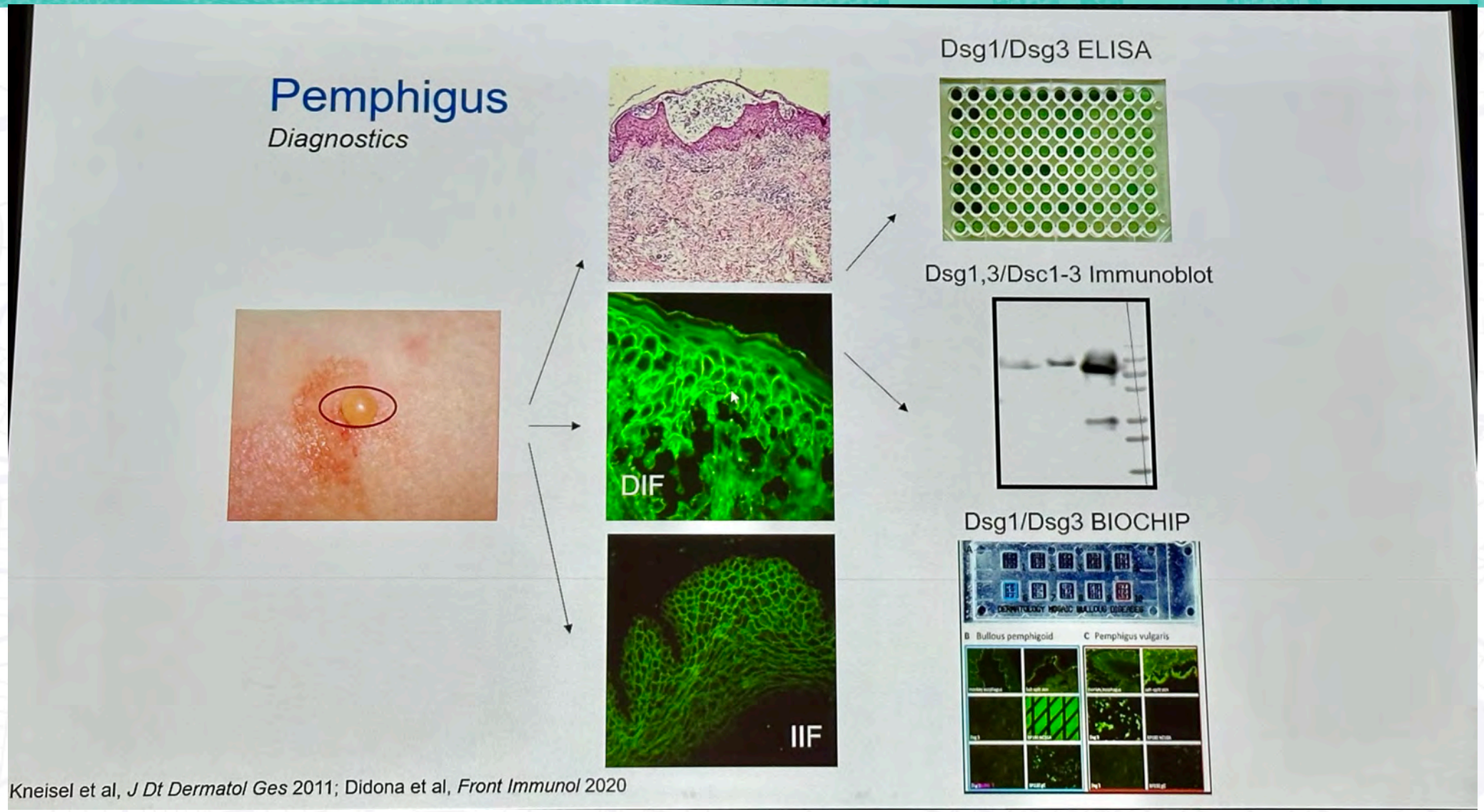


Pénfigo MUCOSAS / CUTÁNEO

Pemphigus: (mucosa anti-desmoglein 3 IgG , skin: anti-desmoglein 1 IgG)

Diagnóstico PÉNFIGO



Kneisel et al, *J Dt Dermatol Ges* 2011; Didona et al, *Front Immunol* 2020

ALGORITMO TERAPÉUTICO PÉNFIGO

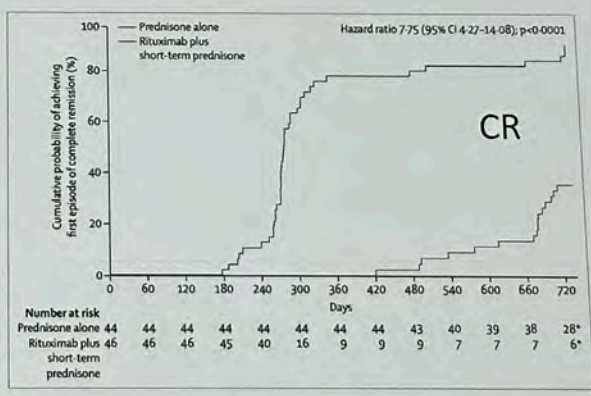
- 1º LÍNEA: glucocorticoides sistémicos (1 – 1,5mg/kg), **Rituximab** (2 x 1g)
- 2º LÍNEA: AZA,MMF, MTX, DAPSONA
- 3º LÍNEA: IGIV (2g/kg/mes), inmunoadsorción, pulsos de ciclofosfamida

First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial

Pascal Joly, Maud Maho-Vaillant, Catherine Prost-Squarcioni, Vivien Hebert, Estelle Houivet, Sébastien Calbo, Frédérique Caillot, Marie Laure Golinski, Bruno Labeille, Catherine Picard-Dahan, Carle Paul, Marie-Aleth Richard, Jean David Bouaziz, Sophie Duvert-Lehembre, Philippe Bernard, Frederic Caux, Marina Alexandre, Saskia Ingen-Housz-Oro, Pierre Vabres, Emmanuel Delaporte, Gaelle Quereux, Alain Dupuy, Sebastien Debarbieux, Martine Avenel-Audran, Michel D'Incan, Christophe Bedane, Nathalie Bénéton, Denis Jullien, Nicolas Dupin, Laurent Misery, Laurent Machet, Marie Beylot-Barry, Olivier Dereure, Bruno Sassolas, Thomas Vermeulin, Jacques Benichou, Philippe Musette, and the French study group on autoimmune bullous skin diseases

n-90	Prednisone alone (n=44)	Rituximab plus short-term prednisone (n=46)
Age (years)	53·1 (13·8)	53·5 (16·2)
Sex		
Female	19 (43%)	31 (67%)
Male	25 (57%)	15 (33%)
Pemphigus subtype		
Vulgaris	36 (82%)	38 (83%)
Foliaceus	8 (18%)	8 (17%)
Severity of pemphigus (by Harman's criteria)		
Moderate	5 (11%)	6 (13%)
Severe	39 (89%)	40 (87%)
ABSIS score*	43·6 (24·1)	34·4 (20·6)
PDAI score (scale ranges from 0 to 250 points)†	46·0 (23·7)	33·5 (28·1)
PGA score‡	6·9 (1·4)	6·4 (1·6)
Quality of life		
Skindex score§	60·3 (23·7)	54·4 (24·3)
DLQI score¶	11·6 (7·0)	10·2 (6·4)
Duration of mucosal lesions (days)‖	83·0 (41·0–127·5)	112·5 (42·5–186·5)
Duration of cutaneous lesions (days)‖	83·5 (43·0–206·5)	105·0 (37·5–215·5)

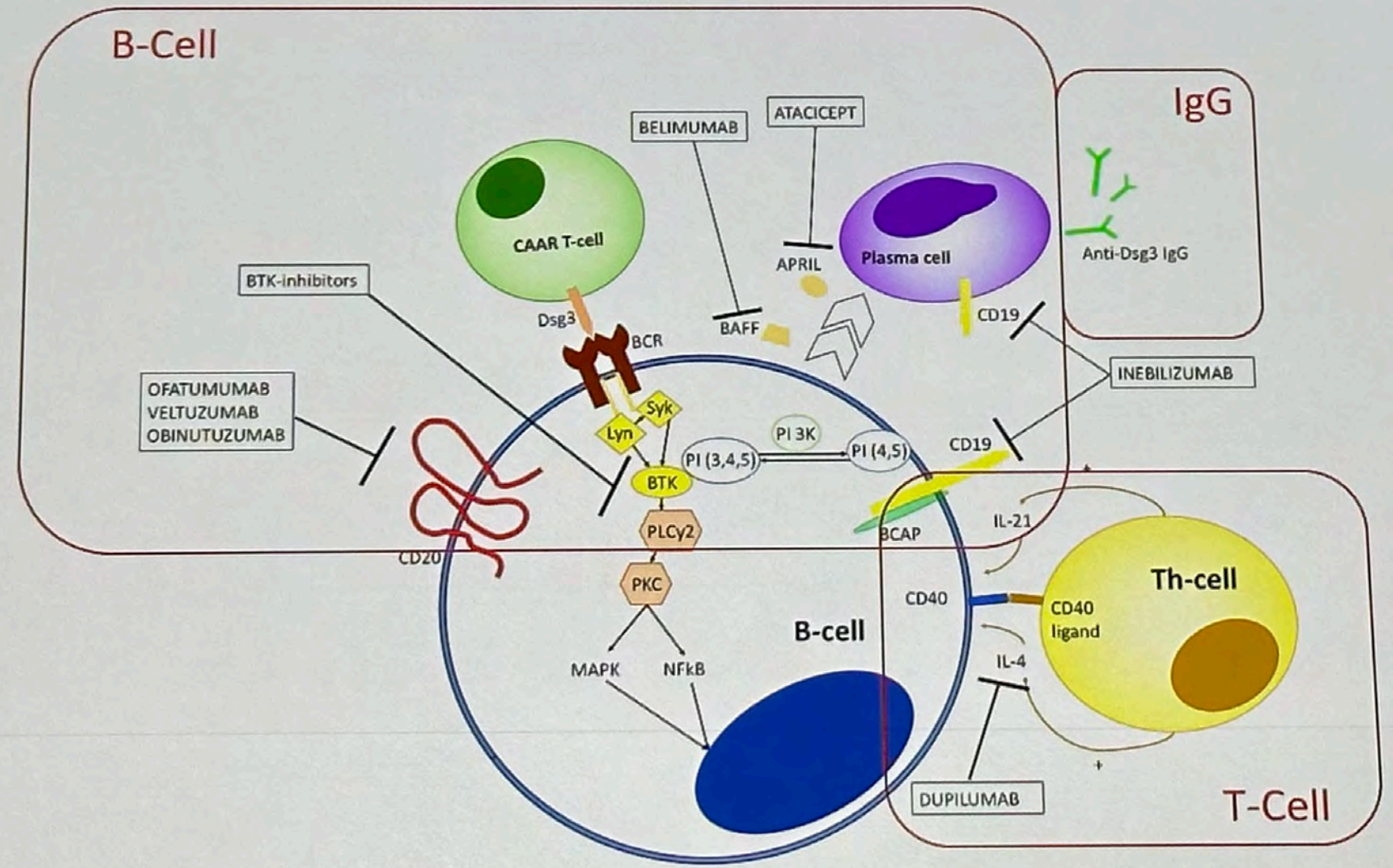
Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). ABSIS=Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score. PDAI=Pemphigus Disease Area Index. PGA=Physician Global Assessment. DLQI=Dermatology Quality of Life Index. *40 in the prednisone alone group, 45 in the rituximab plus prednisonegroup. †42 in the prednisone alone group, 46 in the rituximab plus prednisone group. ‡42 in the prednisone alone group, 46 in the rituximab plus prednisone group. §32 in the prednisone alone group, 38 in the rituximab plus prednisone group. ¶38 in the prednisone alone group, 44 in the rituximab plus prednisone group. ‖36 in the prednisone alone group, 36 in the rituximab plus prednisone group.



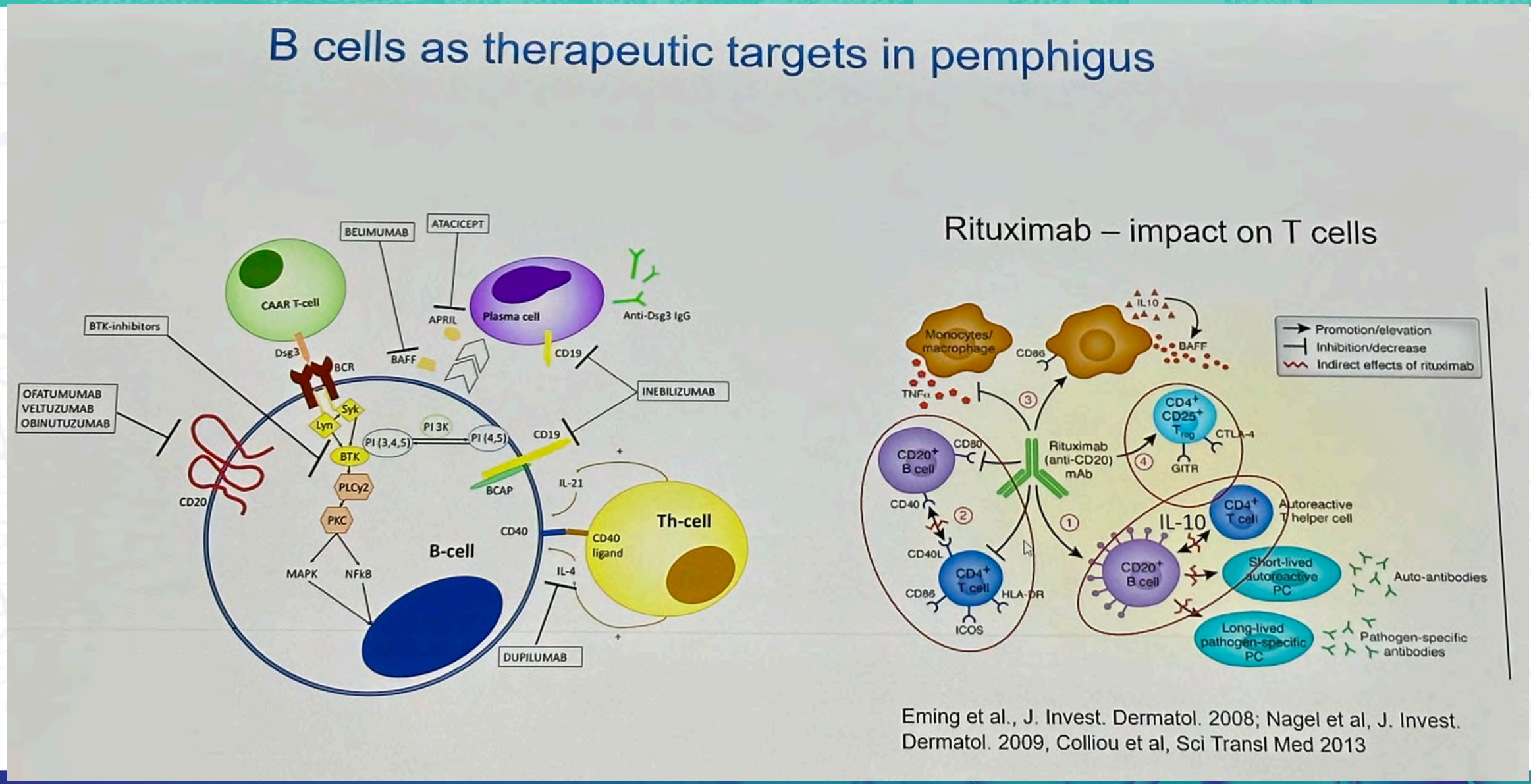
Joly et al, *Lancet*, 2017

Estudio LANCET 2017: Rituximab vs Cellcept – parece que **rituximab consigue mejores datos en REMISION CLINICA** (CLINICAL REMISSION) y para el CONTROL DE BROTES **– SOBRE TODO SI SE INSTAURA PRECOZMENTE EL TRATAMIENTO**

Targeted therapies in **Pemphigus**



RITUXIMAB – impacto en células T

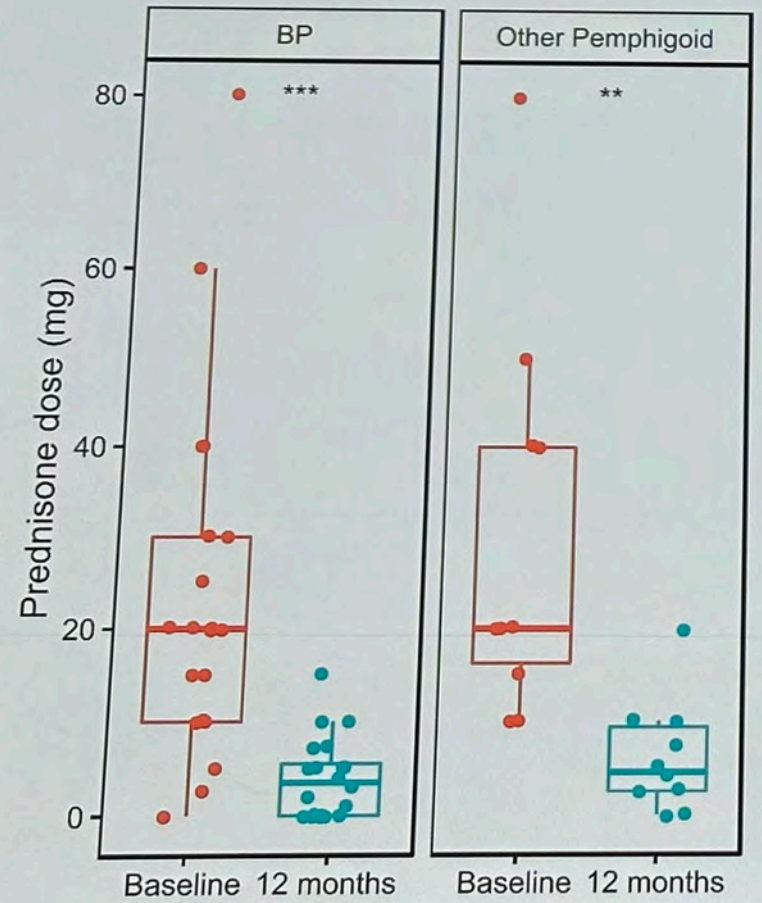


Eming et al., J. Invest. Dermatol. 2008; Nagel et al, J. Invest. Dermatol. 2009, Colliou et al, Sci Transl Med 2013

RITUXIMAB TRATAMIENTO PENFIGOIDE AMPOLLOSO

AEDV2023 Highlights BERLIN

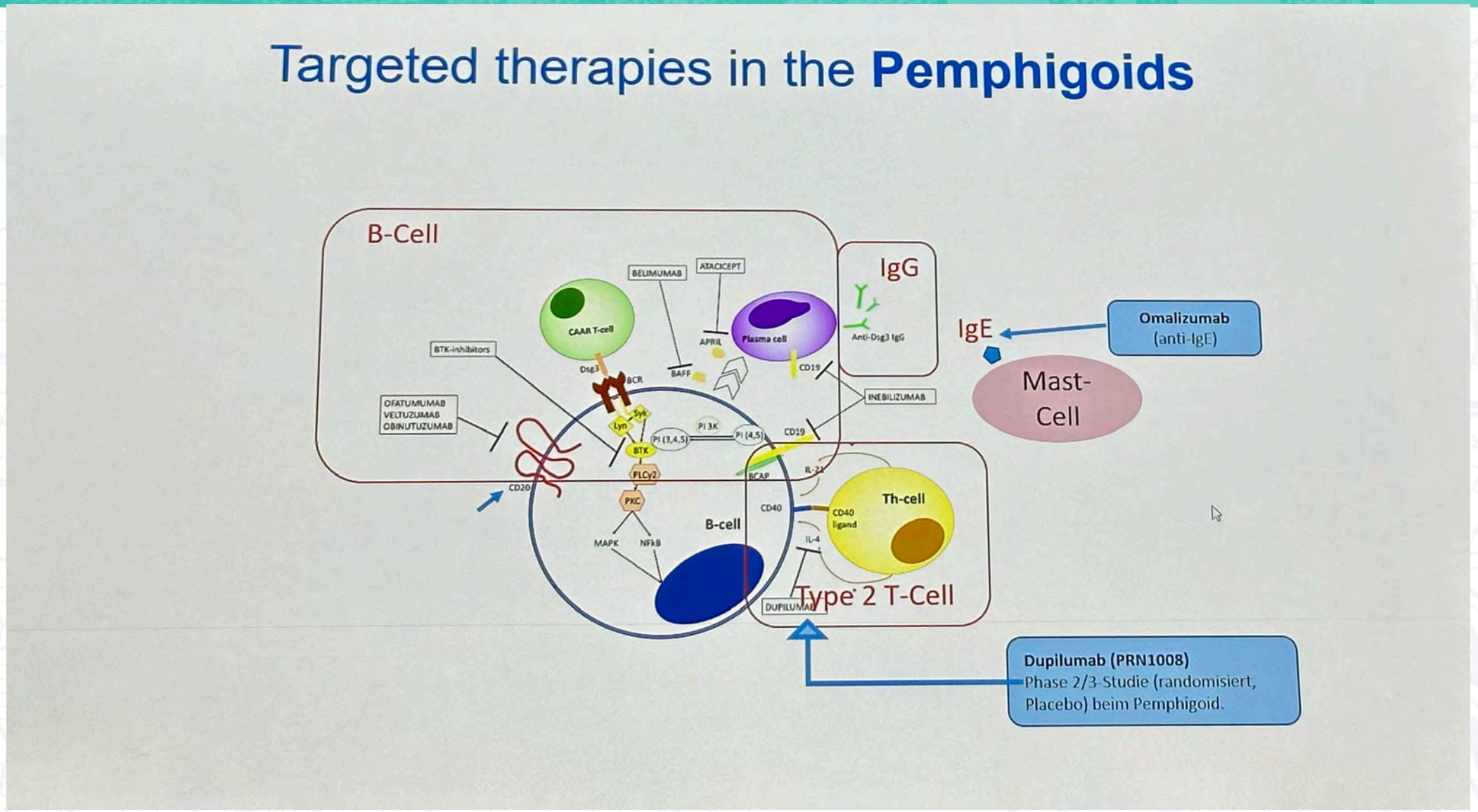
Rituximab in the pemphigoids
(n-38; retrospective study)



- Autoantibody levels (anti-BP180 IgG) decreased (n-13 pts studied)
- Adverse events (severe infections, 5 pts on GC > 7.5 mg) in 7/38 pts
- RTX induced remissions in 82% of patients
- Primary effect: steroid-sparing
- Relapse after CR in 59% of patients
- Maintenance therapy with low dose prednisone/ dapsone?

Tovanabutra & Payne, J Am Acad Dermatol, 2020

PENFIGOIDE y DUPILUMAB

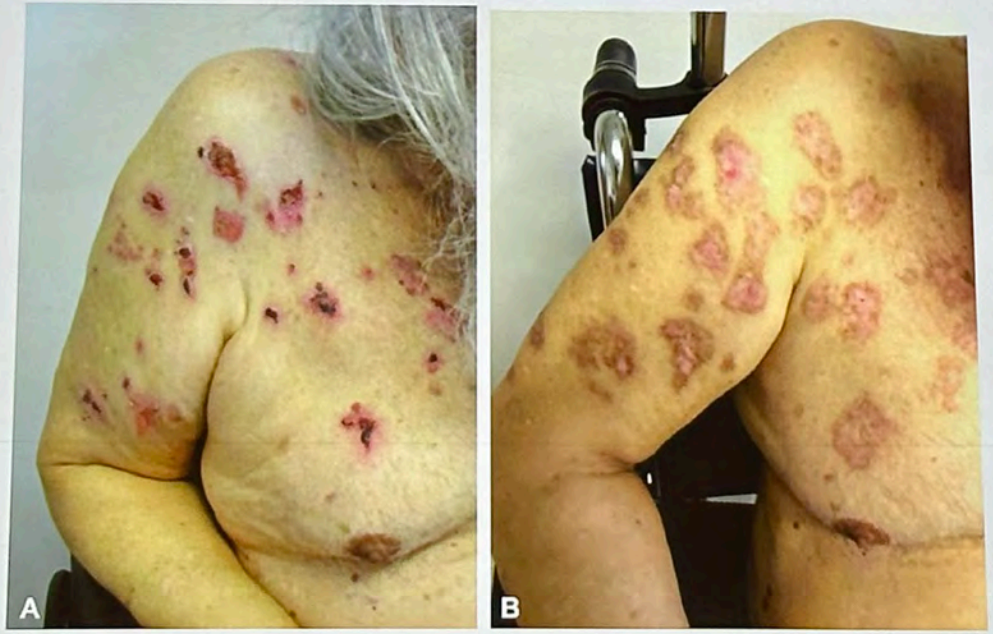


PENFIGOIDE Y DUPILUMAB

Blockade of type 2 in BP with dupilumab

A multicente case series with 13 BP patients with dupilumab (Dupixent)

- 600 mg sc initially, followed by 300 mg SC every other week or weekly
- monotherapy or add-on therapy
  - ➢ 92.3% (12 of 13) of the patients with overall satisfactory response



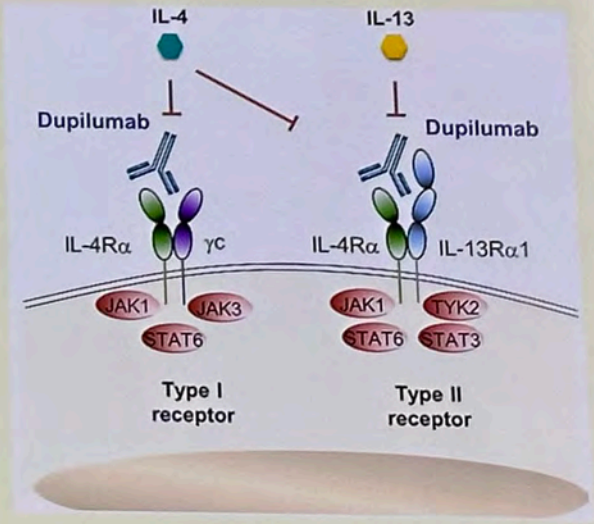
Abdat R et al. J Am Acad Dermatol 2020 , Takamura S et al. Dermatol. 2022

PENFIGOIDE AMPOLLOSO Y DUPILUMAB

Dupilumab in bullous pemphigoid

- **Dupilumab** (Dupixent®)
  - licenced for atopic dermatitis, allergic asthma, rhinoconjunctivits, and nasal polyps
  - anti-IL-4α rector monoclonal antibody

- multicenter randomized placebo-controlled trial
- n=98
- moderate/ severe bullous pemphigoid (BPDAI ≥24)
- **Primary endpoint:** proportion of patients achieving sustained remission (CR while off corticosteroids ≥8 weeks & no relapse after corticosteroid tapering & no need for rescue therapy) at week 36



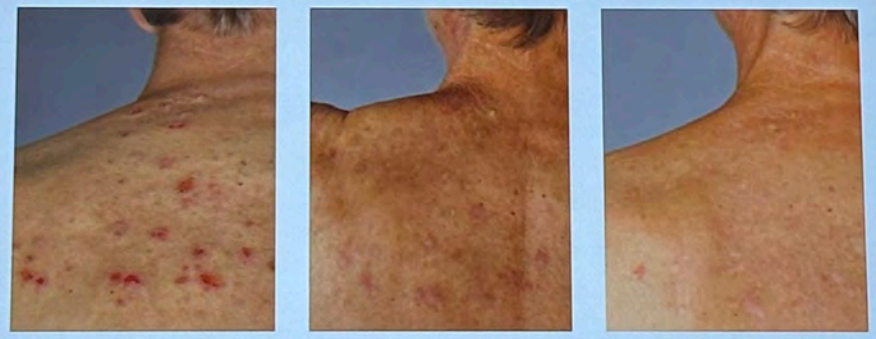
Cabanillas, Dermatitis 2023

PENFIGOIDE OMALIZUMAB

Omalizumab (anti-IgE) in refractory BP

10 days
1x 300 mg anti-IgE

4 months
6x 300 mg anti-IgE



74-year-old patient with BP with no response to topical and oral CS

Seyed Jafari SM et al.. *Front. Immunol. 2019*

comparación RTX / OMA / DUPI

AEDV2023 Highlights BERLIN

Targeted treatments in bullous pemphigoid

TABLE 2 | Summary of rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in patients with BP.

Treatment outcomes	Rituximab	Omalizumab	Dupilumab
Patients, n (%)	122 (100.0)	53 (100.0)	36 (100.0)
Resolution outcomes, n (%)			
Complete remission	86 (70.5)	36 (67.9)	24 (66.7)
Partial remission	29 (23.8)	11 (20.8)	7 (19.4)
No remission	6 (4.9)	6 (11.3)	5 (13.9)
Deterioration	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.00)
Time to remission, months			
Mean	5.7	6.6	4.5
Range	1.0-13.0	0.5-15.0	1.0-15.0
NR, n (%)	48 (39.3)	17 (32.1)	11 (30.6)
BP recurrence, n (%)			
Yes	25 (20.5)	3 (5.7)	2 (5.6)
No	86 (70.5)	42 (79.2)	26 (72.2)
NR	4 (3.3)	2 (3.8)	3 (8.3)
Adverse events, n (%)			
None	73 (59.8)	34 (64.2)	30 (83.3)
Death	11 (9.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
Infection	8 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Altered mental status	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anemia	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachycardia	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Compression fracture	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prostate cancer	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metastatic breast cancer	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucoepidermoid carcinoma	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnea	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
NR	19 (15.6)	17 (32.1)	6 (16.7)

BP, bullous pemphigoid; NR, not reported; N/A, not applicable.

Cao et al, *Front Immunol* 202

TAKE HOME MESSAGE: RITUXIMAB – ENFERMEDADES AMPOLLOSAS

- RITUXIMAB **tratamiento de elección en PÉNFIGO**
  - ahorrador de corticoides /morbostatic
  - Actúa en células B vida corta – efecto celularidad T
  - Inducción señales tolerancia inmunológica (Treg ,Breg, células anergia)

- RITUXIMAB impacto terapéutico variable en PENFIGOIDE AMPOLLOSO
  - Heterogeneidad clínica
  - Varios ciclos para conseguir la remisión clínica

Clinical trials in pemphigus vulgaris/ foliaceus

Selected clinical studies

- CTLA4-based anti-CD80/86 antibody (*Abatacept*): Phase IV
- Bruton's tyrosin kinase (BTK) inhibitior (*Rilzabrutinib*): Phase III
- Neonatal Fc receptor inhibitor (*Efgartigimod*): Phase III
- Immunoadsorption: Phase II
- Desmoglein 3-specific nanoparticles: Phase Ib
- Desmoglein 3-specific CAAR T cell therapy: Phase Ib

Rilzabrutinib in pemphigus vulgaris

- Rilzabrutinib
  - oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor
  - orphan drug designation for autoimmune thrombocytopenia
  - inhibits B cell activation and inflammatory effects of macrophages, basophils, mast cells, and neutrophils

Dedee Murrell

- multicenter randomized controlled phase 3 trial
- PI: Dedee Murrell, Sydney, Australia
- n=131
- moderate/ severe pemphigus vulgaris
- Primary endpoint: CR on minimal therapy (prednisolone <10 mg/d) at week 37

Clinical trials in bullous pemphigoid

Selected clinical studies

- IL-5α receptor inhibitor (*Benralizumab*): Phase III
- IL-4α receptor inhibitor (*Dupilumab*): Phase III
- neonatal Fc receptor inhibitor (*Efgartigimod*): Phase III
- C5a/ LTB4 inhibitor (*Nomacopan*): Phase III (being prepared)
- C5aR1 inhibitor (*Avdoralimab*): Phase II
- Methotrexate: Phase II (Groupe Bulle, France)

Benralizumab in bullous pemphigoid

- **Benralizumab** (Fasenra®)
  - licenced for eosinophilc asthma
  - humanized afucosylated anti-IL-5α rector monoclonal antibody
  - depletes eosinophils

- multicenter randomized placebo-controlled trial
- initiated 03-2021
- n=120
- moderate/ severe bullous pemphigoid (BPDAI ≥24)
- corticosteroid therapy required
- **Primary endpoint:** proportion of responders (in partial or CR while off corticosteroids ≥2 months) at week 36

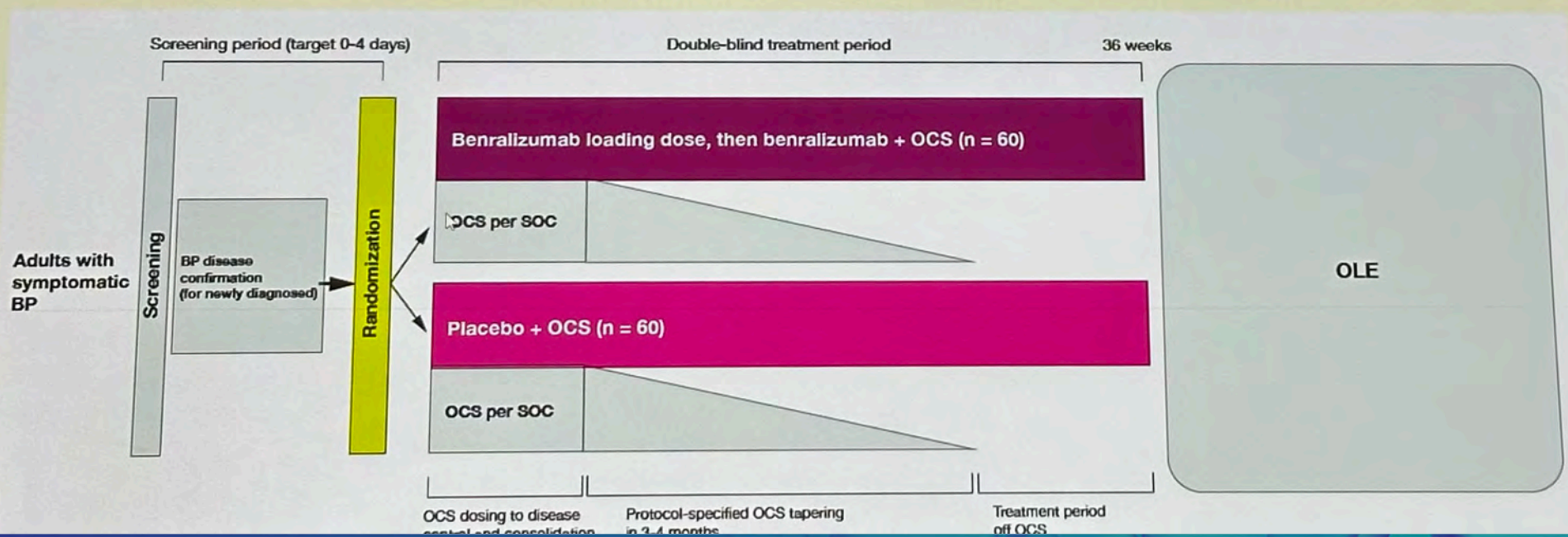
FJORD study (NCT04612790) in bullous pemphigoid

Design of a Phase 3 Study of Benralizumab in Bullous Pemphigoid (FJORD)

Janet A. Fairley[1], Pascal Joly[2], Enno Schmidt[3], Sharon Baum[4], Dagmar Simon[5], Lila Bahadori[6], Maria Bergquist[6], Laura Brooks[6], Calvin N. Ho[6*], Justin Kwiatek[6], Catherine J. Datto[6]

[1]University of Iowa, Iowa City, IA, USA; [2]Rouen University Hospital, Rouen, France; [3]University of Lübeck, Lübeck, Germany; [4]Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Israel; [5]Bern University Hospital, Bern, Switzerland; [6]AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA/Gothenburg, Sweden/Cambridge, UK

Poster
ISID, May 2023, Tokyo



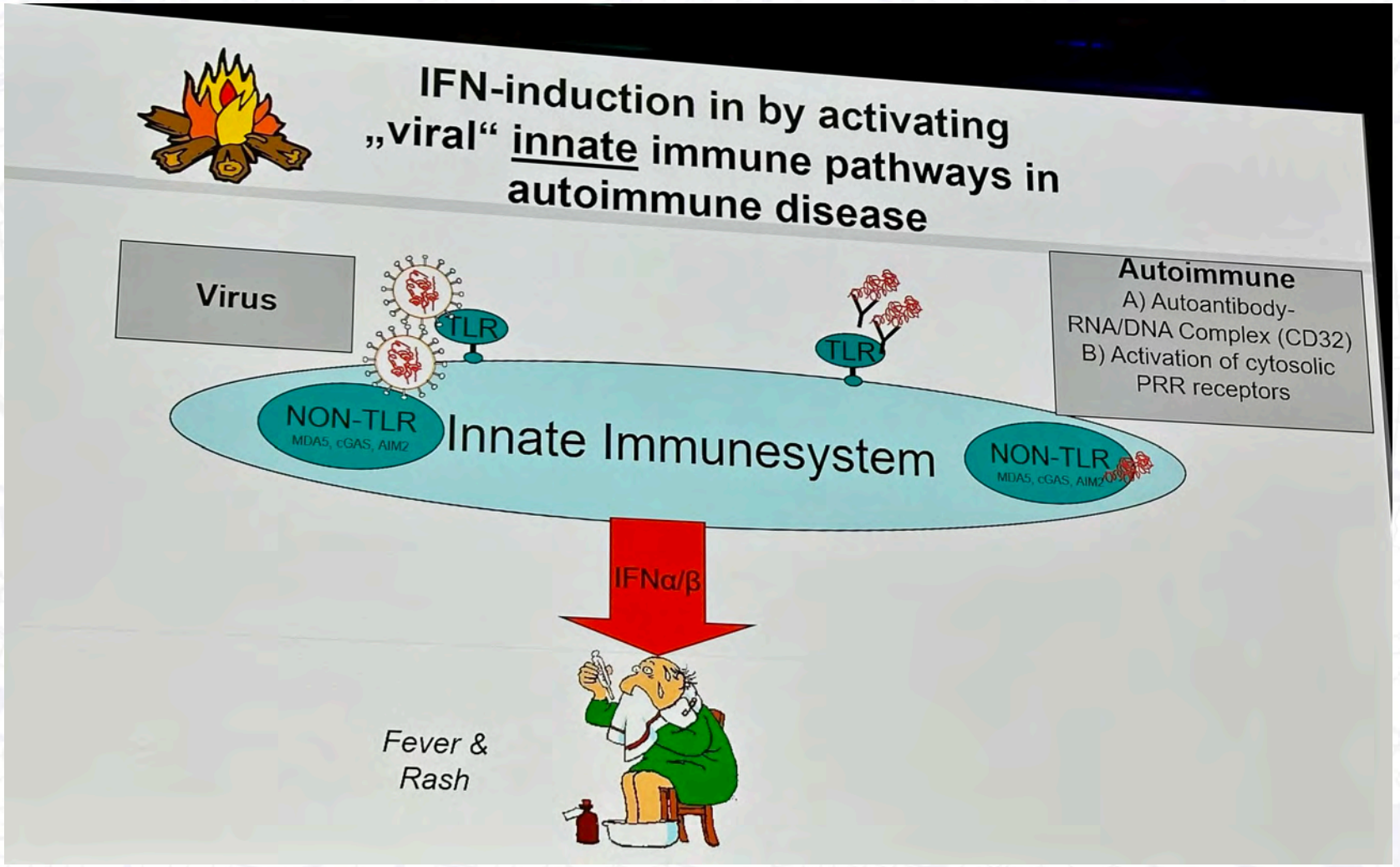
NEW HORIZONTS - resumen

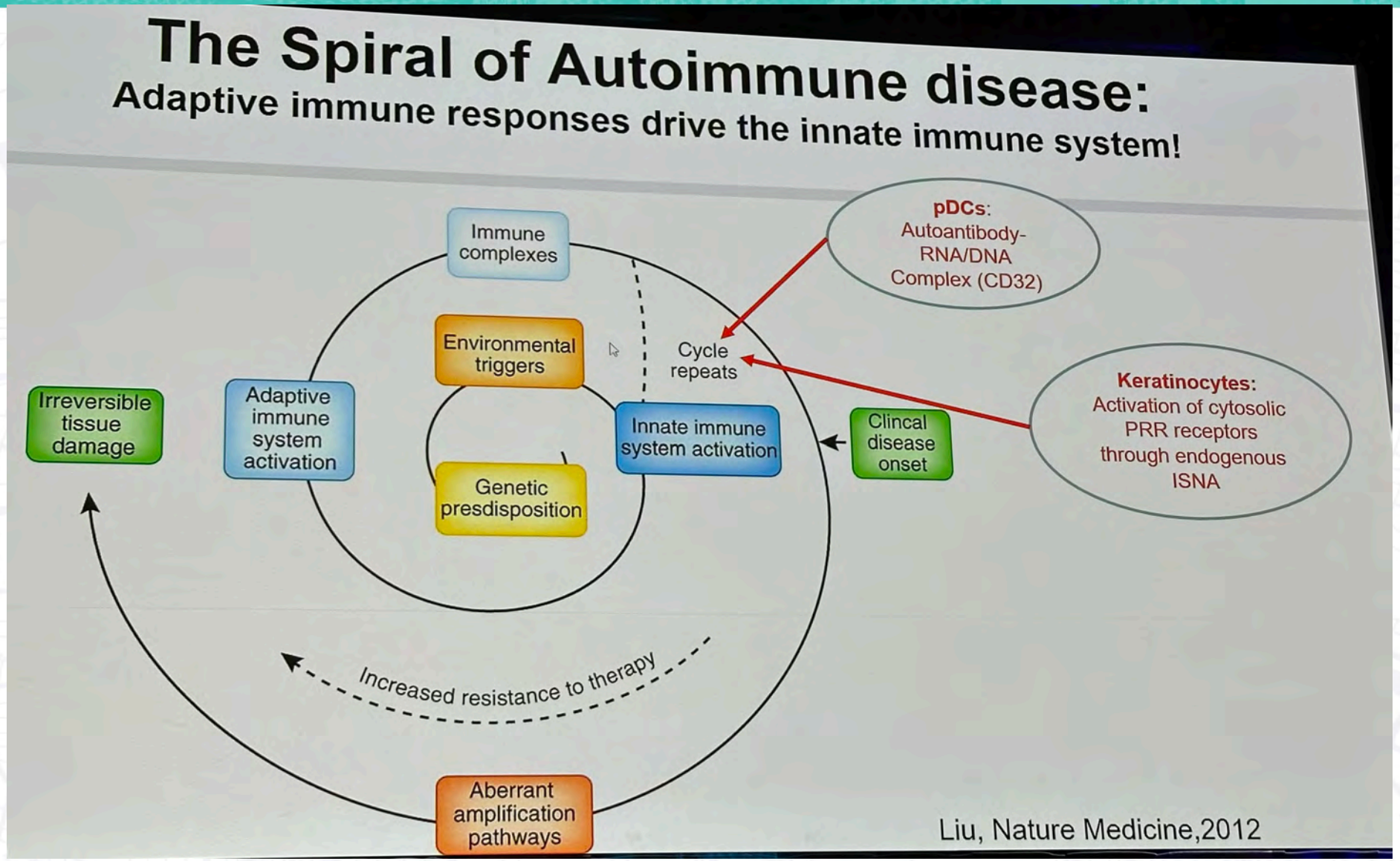
- Múltiples ensayos clínicos en desarrollo PENFIGO / PENFIGOIDE AMPOLLOSO
  - POCOS ENSAYOS CLINICOS RANDOMIZADOS

- ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS POSIBILIDAD APROBACIÓN USO EN LOS PROXIMOS 3 AÑOS
  - DUPILUMAB – PENFIGOIDE AMPOLLOSO
  - EFGARTIGIMOD – PENFIGO VULGAR y PENFIGOIDE AMPOLLOSO

LUPUS

- FISIOPATOGENIA

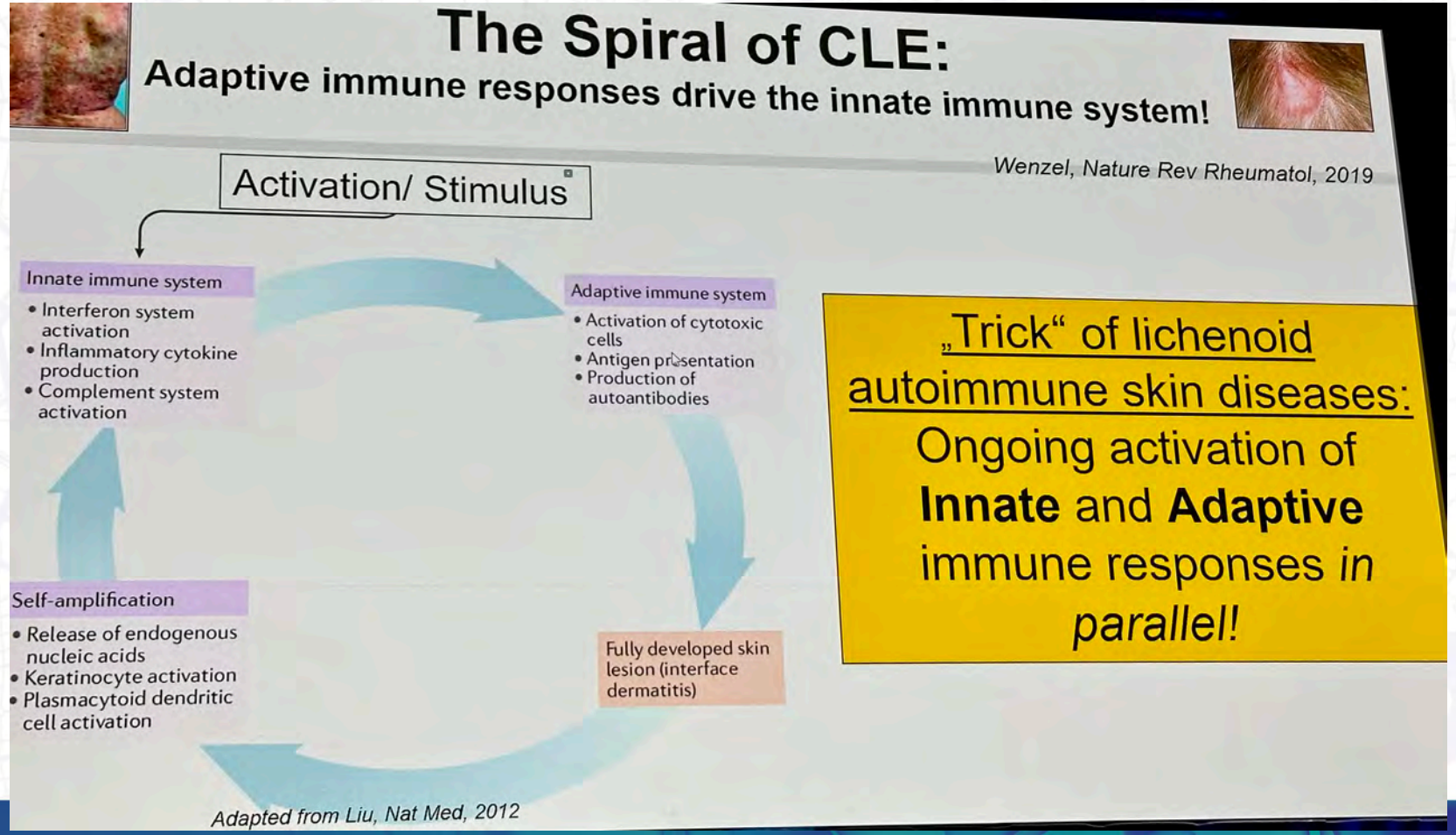


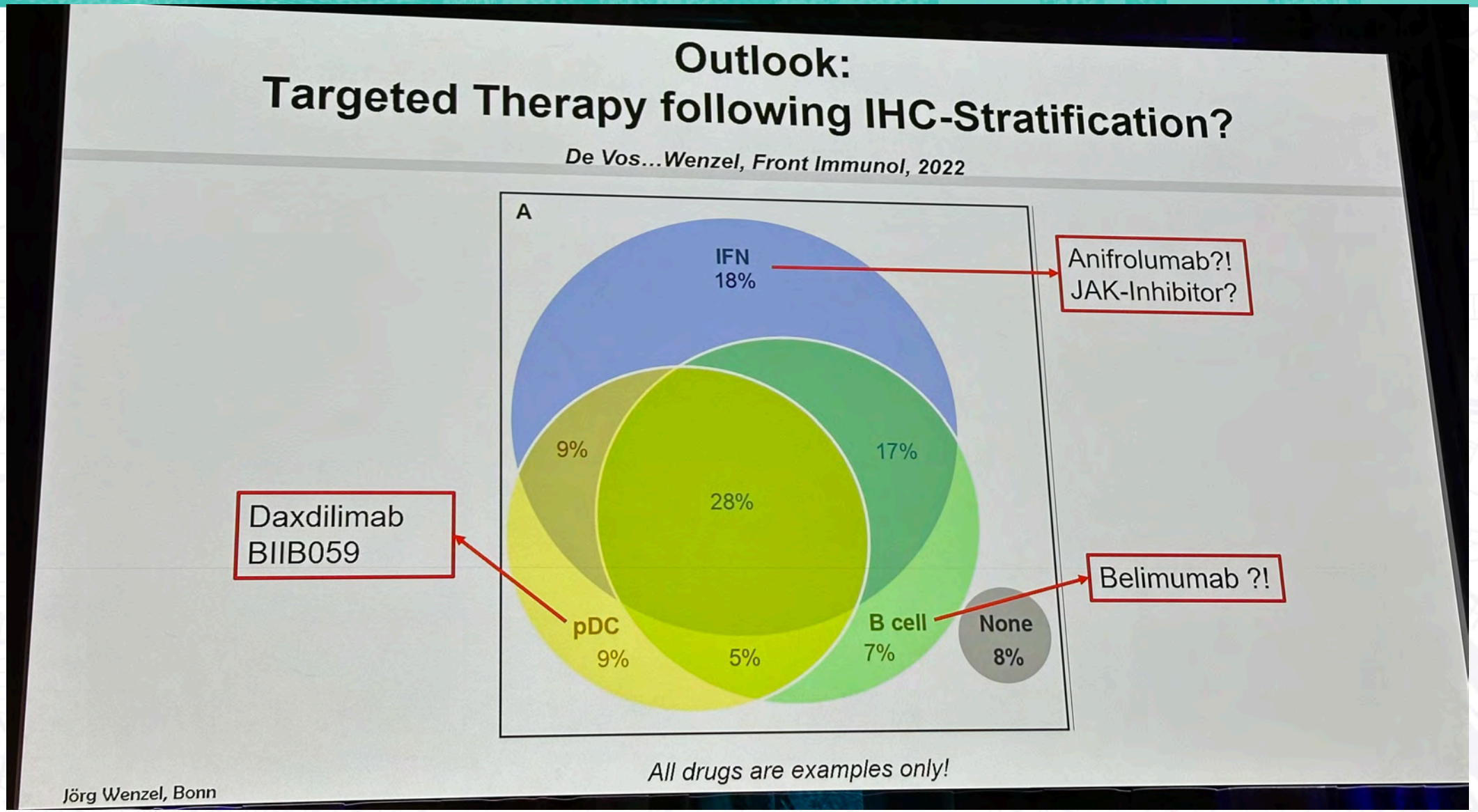

The Spiral of Autoimmune disease:
Adaptive immune responses drive the innate immune system!
Immune complexes
Environmental triggers
Genetic presdisposition
Innate immune system activation
Adaptive immune system activation
Irreversible tissue damage
Cycle repeats
Clincal disease onset
Increased resistance to therapy
Aberrant amplification pathways
pDCs: Autoantibody-RNA/DNA Complex (CD32)
Keratinocytes: Activation of cytosolic PRR receptors through endogenous ISNA
Liu, Nature Medicine,2012

LUPUS

- Compleja interrelación de factores proinflamatorios asociados a INF y células de inmunidad adaptativa originan la inflamación – la aparición de autoanticuerpos parece ser secundaria a la liberación de antígenos en las lesiones

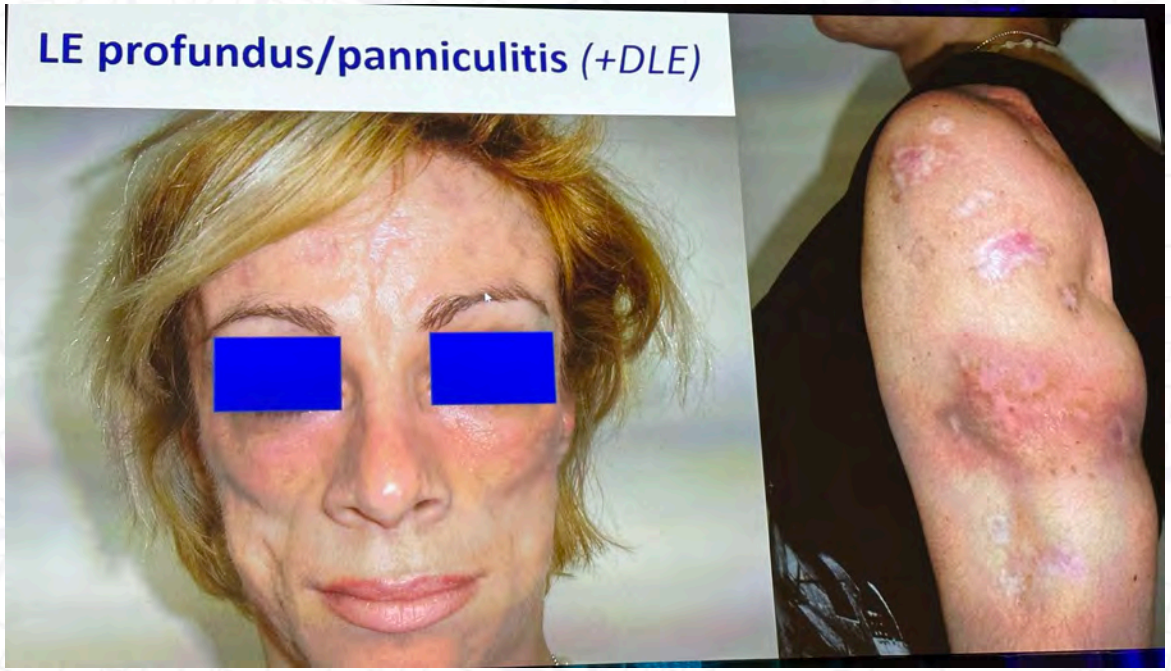
- DNA /RNA damage reponse patterns – several steps unclears




Outlook:
Targeted Therapy following IHC-Stratification?
De Vos…Wenzel, Front Immunol, 2022
A
IFN
18%
Anifrolumab?!
JAK-Inhibitor?
9%
17%
28%
Daxdilimab
BIIB059
pDC
9%
5%
B cell
7%
None
8%
Belimumab ?!
All drugs are examples only!
Jörg Wenzel, Bonn

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

- **LESIONES ESPECÍFICAS**
  - LUPUS AMPOLLOSO – NET like
  - PANICULITIS LÚPICA
  - PATRONES LINEALES -- > lupus cutáneo lineal
  - ALOPECIA LÚPICA
  - LUPUS TUMIDUS
  - LUPUS MEDICAMENTOSO
  - LUPUS NEONATAL

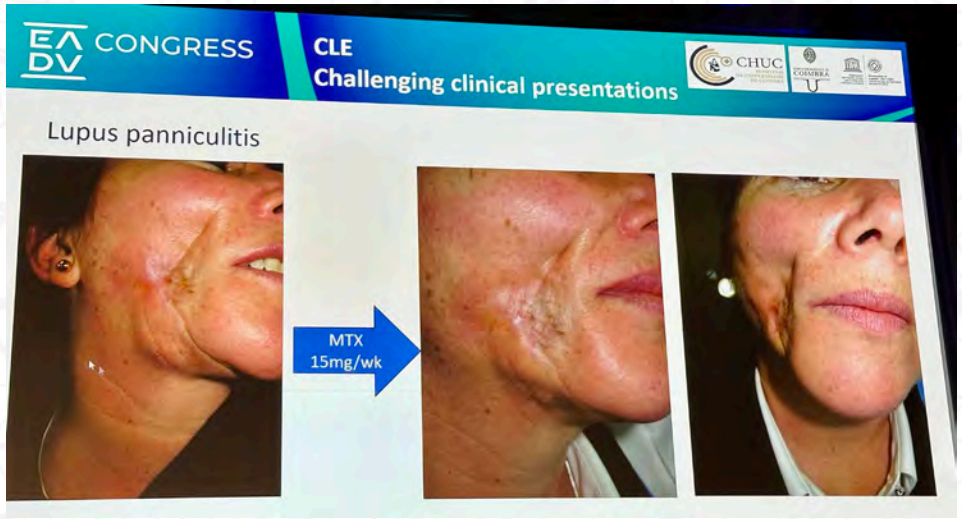


- **LESIONES INESPECÍFICAS**
  - Lupus eritematoso exantematoso
  - Livedo reticularis
  - VASCULITIS URTICARIAL HIPOCOMPLEMENTEMICA
  - Angioedema adquirido – anti C1INH

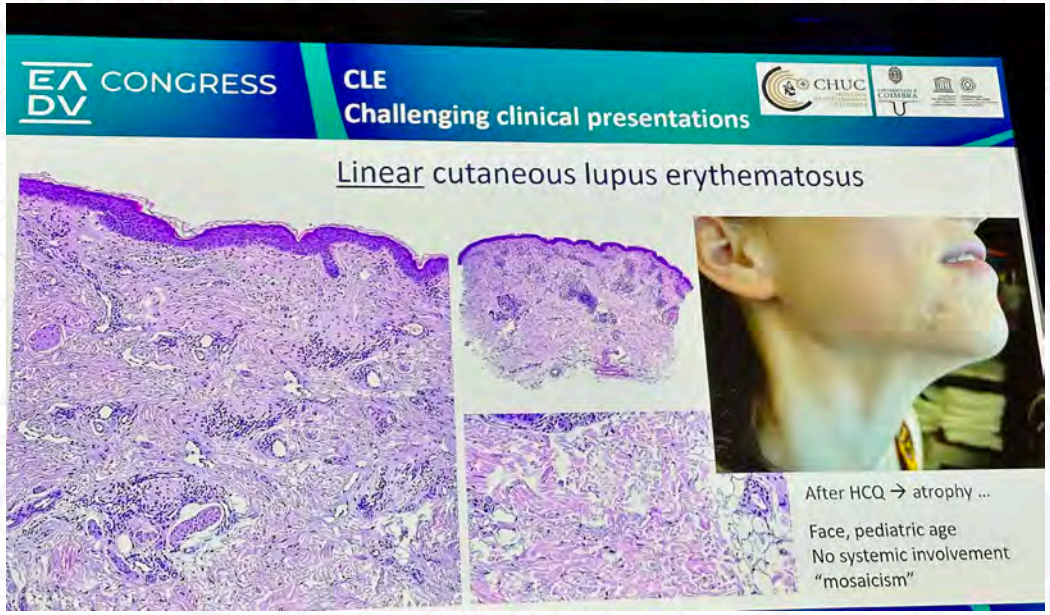
LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

AEDV2023 Highlights BERLIN

- **NET lupus like** : la diferenciación de NET clásica puede ser un reto
  - Incidencia < 0,1%
  - Síndrome PAN-EPIDERMOLISIS AGUDA
  - CONSIDERAR EN PACIENTES QUE NO HAYAN ESTADO EXPUESTOS PREVIAMENTE A FÁRMACOS
- Paniculitis lúpica : no olvidar que puede afectar la zona facial, aunque es infrecuente y deja cicatriz grave



- Lupus eritematoso cutáneo lineal
  - Afectación FACIAL // EDAD PEDIÁTRICA



LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

AEDV2023 Highlights BERLIN

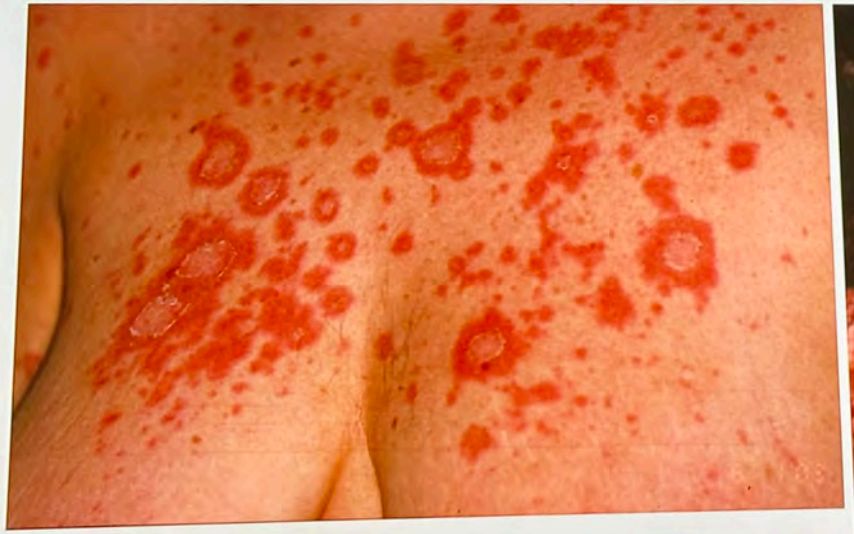
EADV CONGRESS

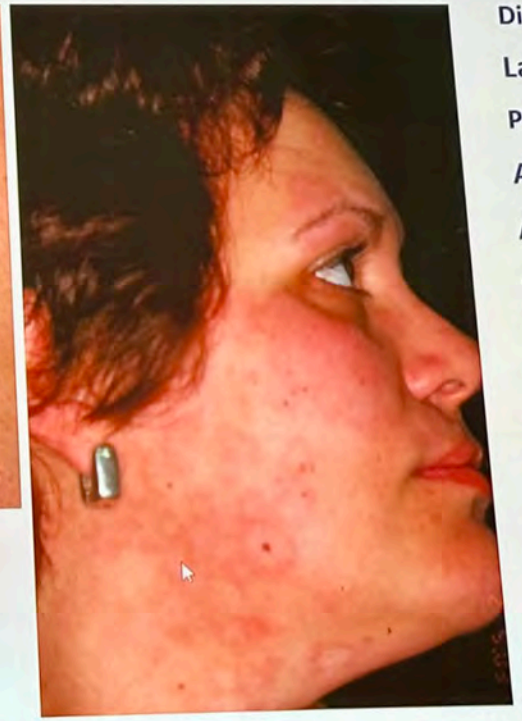
CLE
Challenging clinical presentations

CHUC HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

UNIVERSIDADE D COIMBRA

Drug induced LE (Acute – **Subacute** – Chronic)



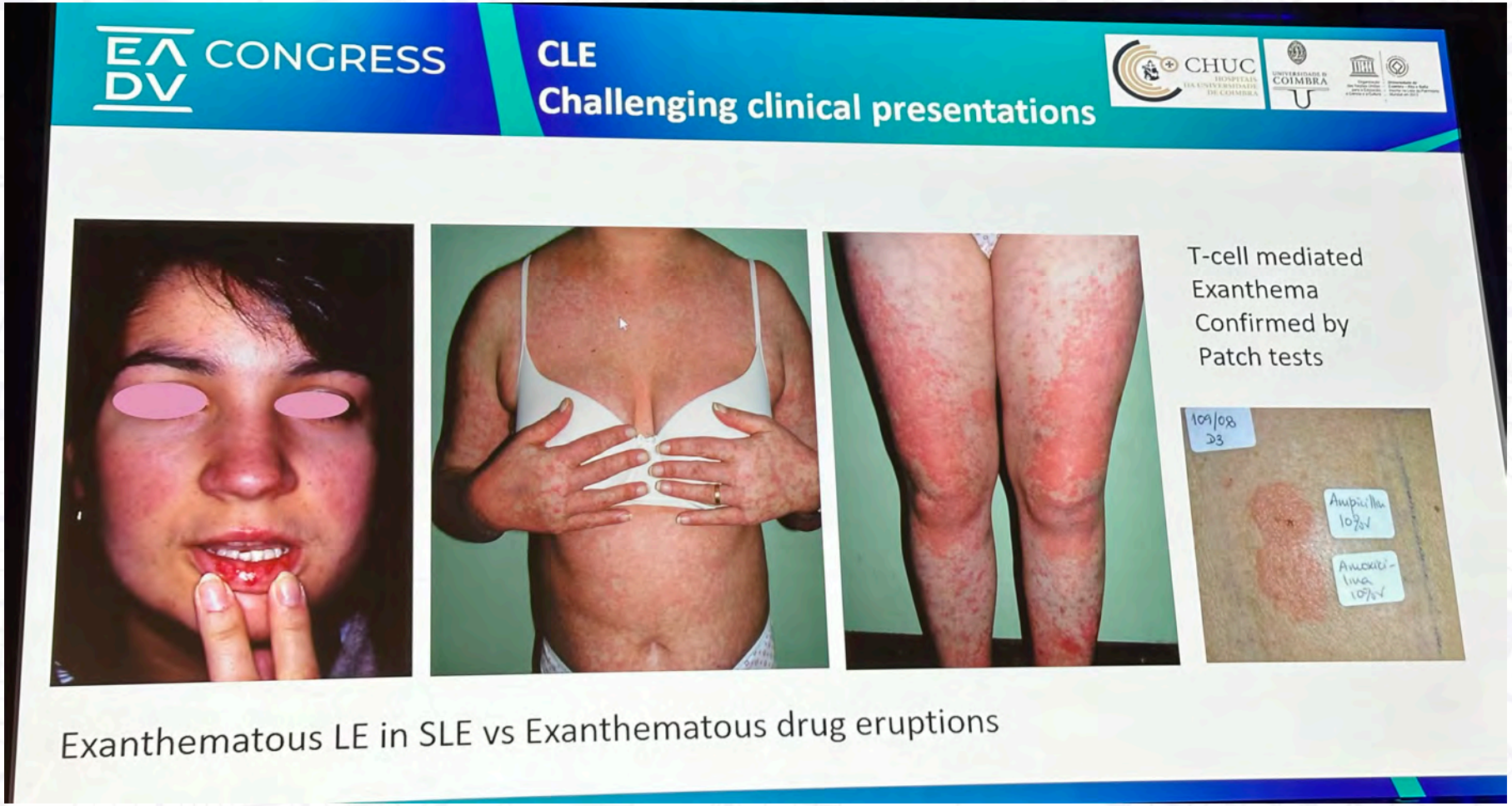


Female
Anti-Ro ++
After terbinafine

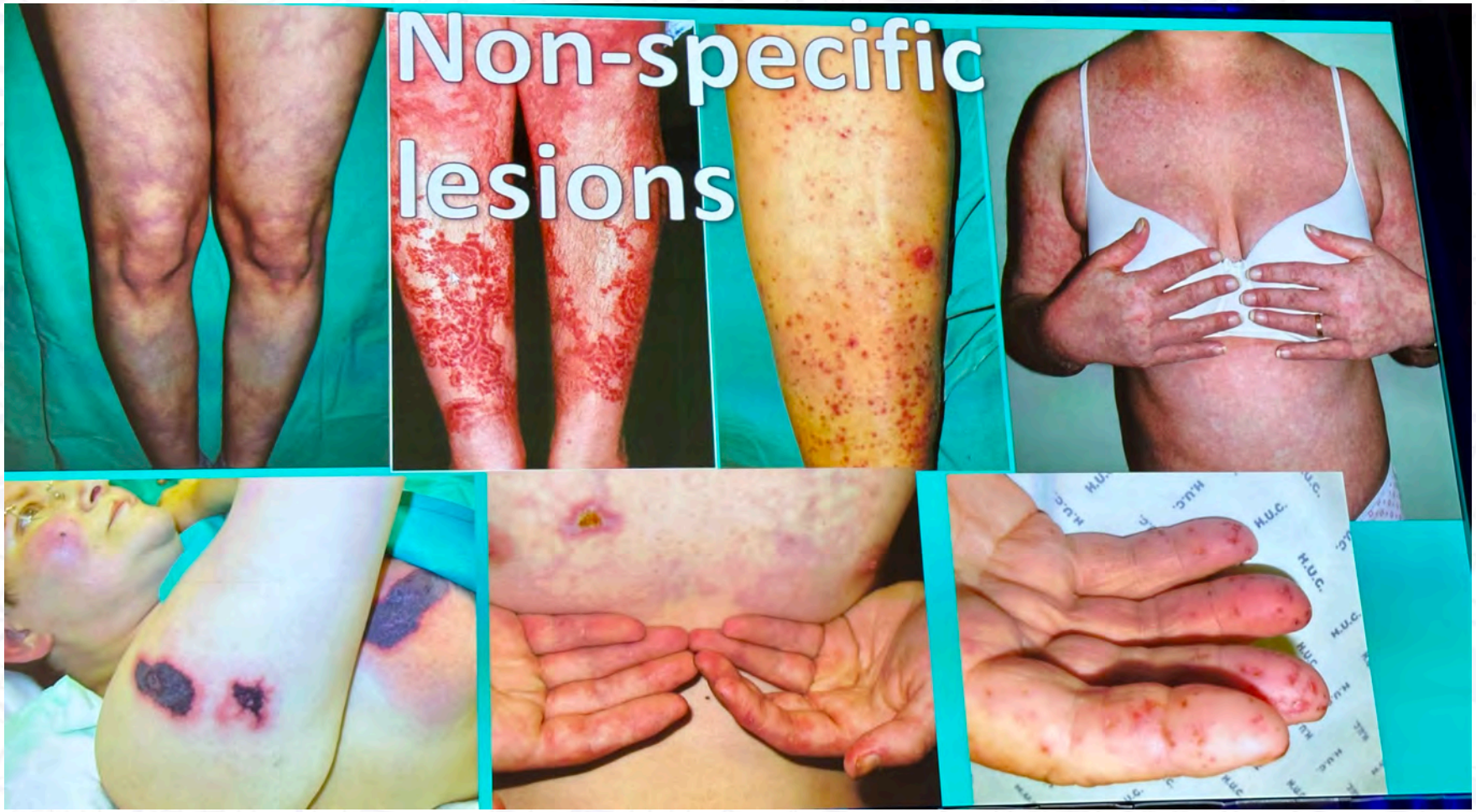
TERBINAFINE
Hydrochlorothiazide
Diltiazem, amlodipine, ACE inhibitors, beta blockers
Lansoprazole, omeprazole, esomeprazole
Phenytoin, carbamazepine
Anti-TNFα, anti-IL17, anti-IL12/23
Anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) /anti-PDL1 (atezolizumab), anti-CTLA4 (ipilimumab)
Paclitaxel, tamoxifen, docetaxel, gemcitabine
hydroxyurea, 5-FU compounds,
pazopanib, bevacizumab
IVIG, leflunomide
Mast cell inhibitors (mastinib), anti-CDK (palbociclib
Allopurinol, mitotane, pirfenidone
Buproprion, ticlopidine, rosuvastatin
....

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

Los pacientes con lupus son más propensos a reacciones 2º a fármacos – importante diagnóstico diferencial, sobre todo las reacciones cutáneas fotoinducidas / fototoxicidad por fármacos

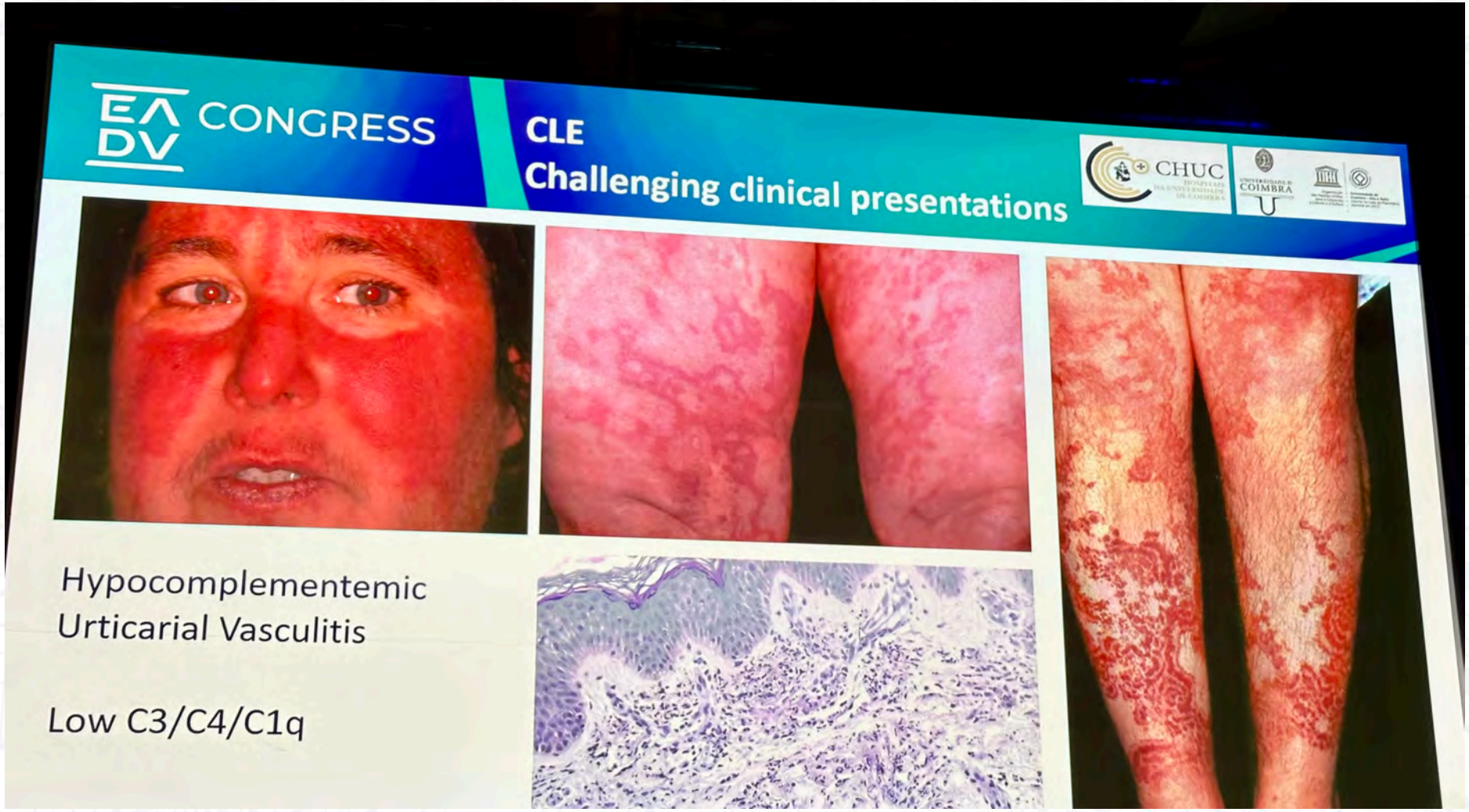


LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS



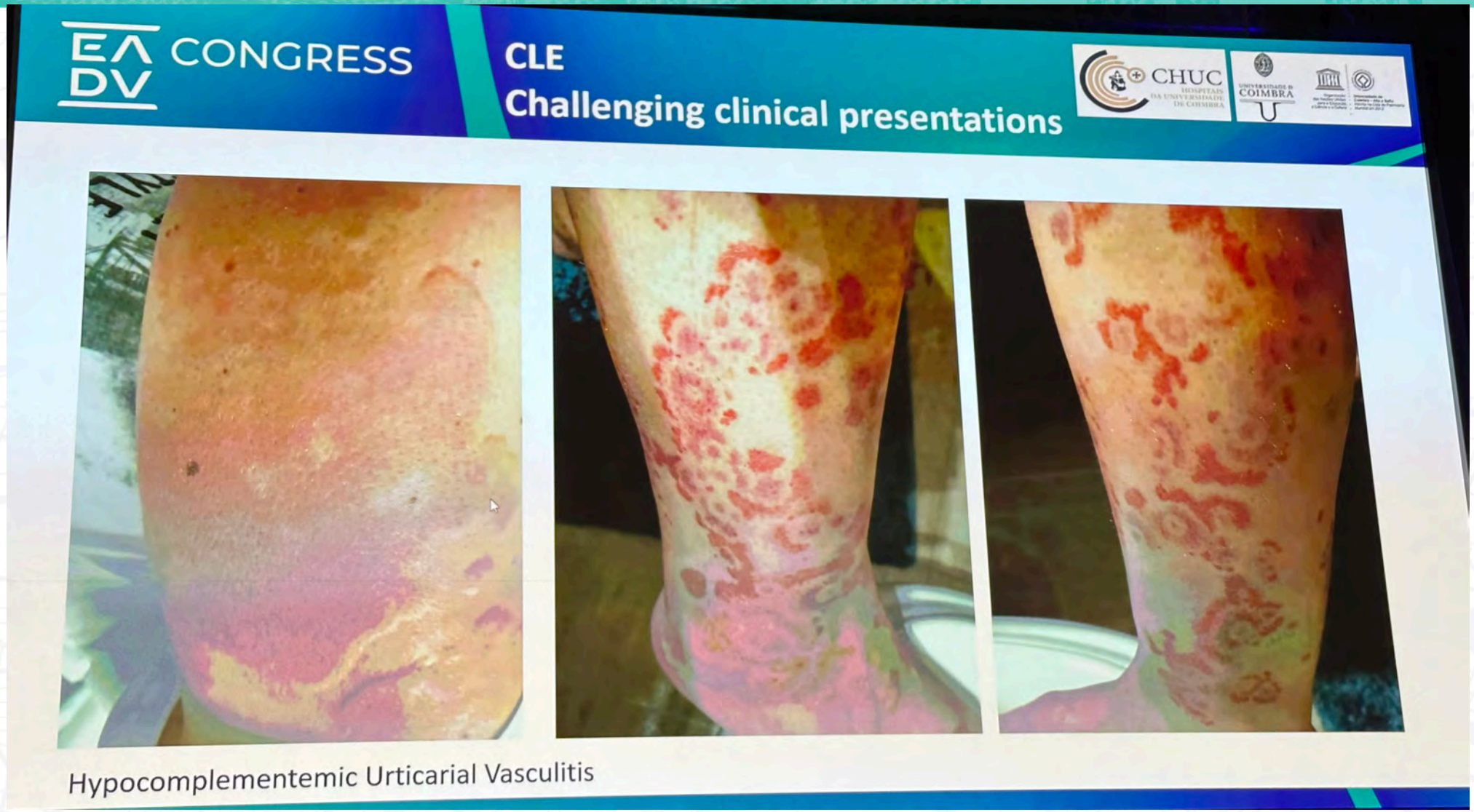
LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

VASCULITIS HIPOCOMPLEMENTEMICA – Lesiones vasculares purpúricas concéntricas, de predominio en piernas



LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO – PRESENTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

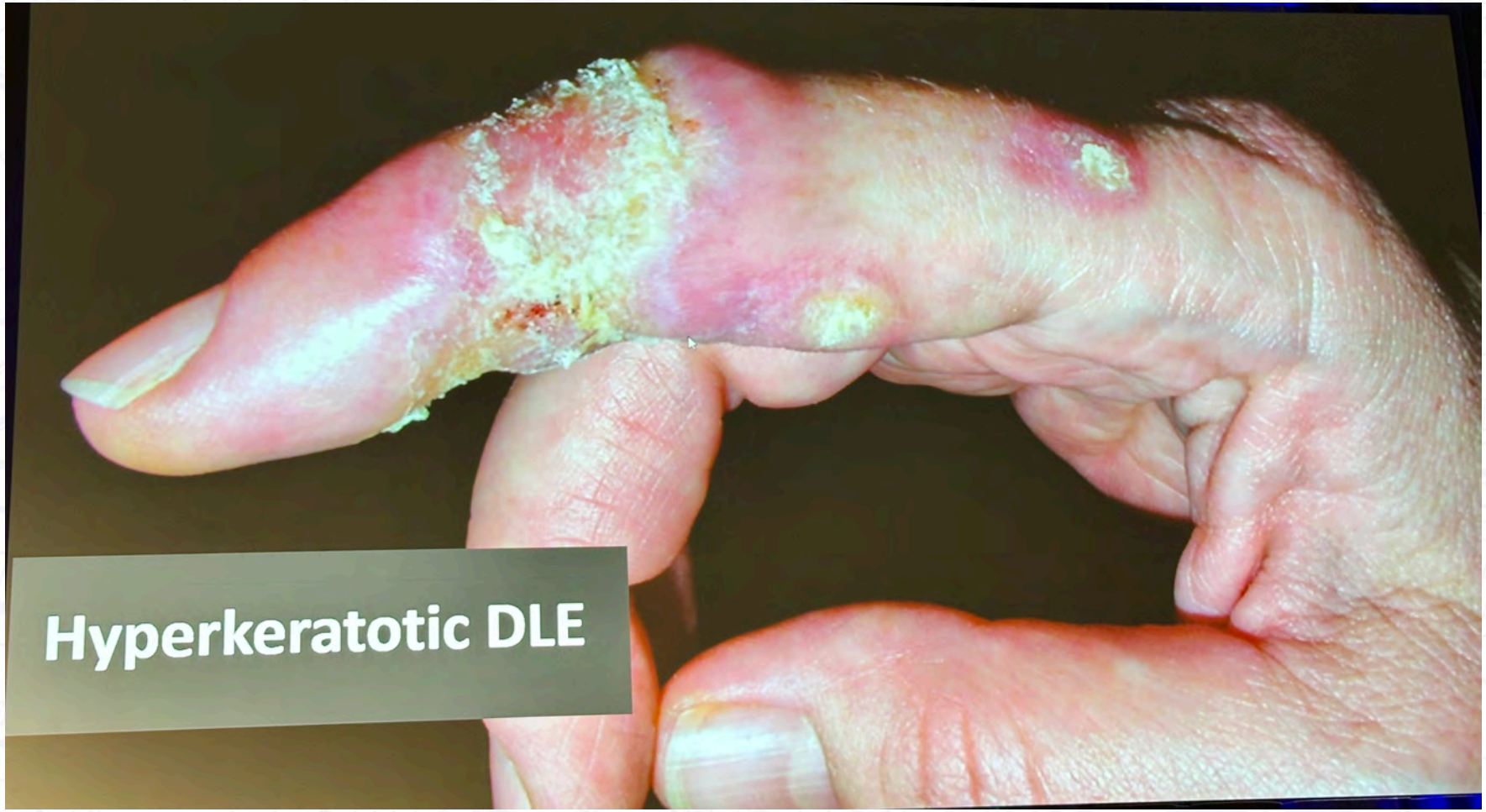
AEDV2023 Highlights BERLIN



LUPUS DISCOIDE HIPERQUERATÓSICO

RETINOIDES tópicos + HIDROXICLOROQUINA buena opción de tratamiento

- Tazaroteno 0,05% gel
- Tretinoina 0,025% gel ó 0,05% crema



TRATAMIENTO LUPUS

<u>MEDIDAS PREVENTIVAS:</u>

- FOTOPROTECCIÓN UVA y UVB
- DEJAR DE FUMAR
- Suplementos de Vit D3
- Evitar desencadenantes

CORTICOIDES TÓPICOS – TRATAMIENTO ELECCIÓN FORMAS LOCALIZADAS
CORTICOIDES TÓPICOS + ANTIPALÚDICOS – TRATAMIENTO ELECCIÓN FORMAS GENERALIZADAS

Inhibidores tópicos de la calcineurina – recientemente aprobados FDA
Evitan producción de atrofia,púrpura, telangiectasia – corticoides

TACROLIMUS 0,3% + PROPIONATO DE CLOBETASOL 0,05% formulación magistral superior a monoterapia

<u>R- SALBUTAMOL 0,5% CREMA 2º línea</u>

Imiquimod – controversias
Crioterapia
LÁSER /IPL - Telangiectasias

TRATAMIENTO LUPUS

ANTIPALÚDICOS

HDCQ más seguro que CQ

DOSIS PESO REAL:

HDQC máx 5mg/Kg/d

CQ máx 2,4 mg/kg/d

DOSIS PESO IDEAL

HDQC máx 6.5mg/kg/d

CQ máx 4mg/kg/d

Si HDQC ó CQ en monoterapia son insuficientes añadir QUINACRINA -- NO riesgo adicional de retinopatía

Valoración OFTALMOLOGICA previa / anual durante tratamiento

Baja adherencia a tratamiento con antipalúdicos especialmente en población joven

CORTICOIDES SISTÉMICOS: solo formas severas y extensas

predniso(lo)na 0,5mg/kg durante 2-4 semanas y descenso 2-4 semanas

metilprednisolona pulos IV 0,5 – 1g /d 3-4 días

PANICULITIS LÚPICA – DOSIS MÁS ALTAS Y TIEMPO MÁS PROLONGADO

TRATAMIENTO LUPUS

METOTREXATO: 2º LÍNEA

- 15-25mg preferiblemente s.c
- Ac. fólico 5mg a las 24h
- Preferiblemente asociado a antipalúdicos

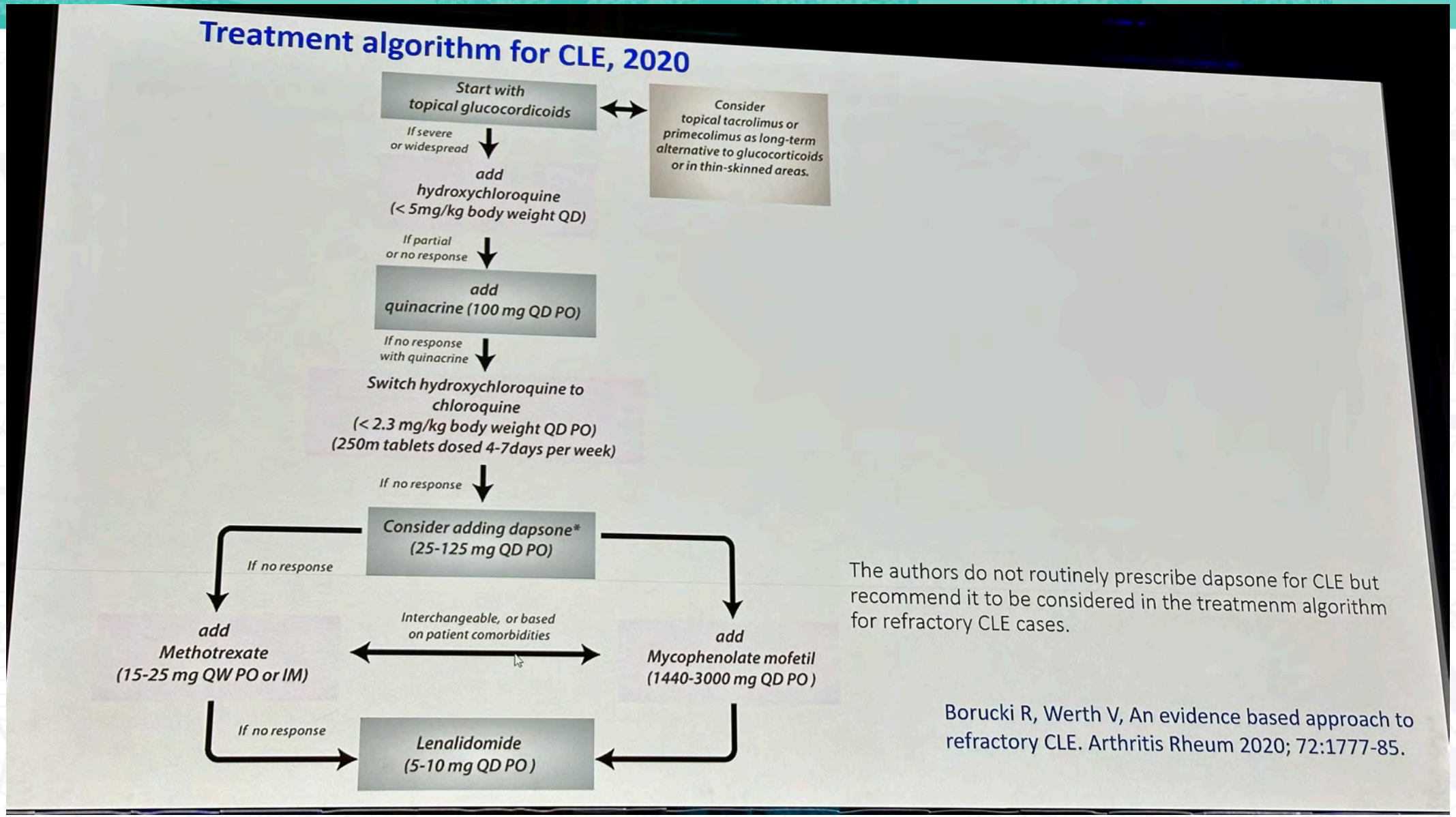
LENALIDOMIDA : precaución puede inducir formas sistémicas

BELIMUMAB

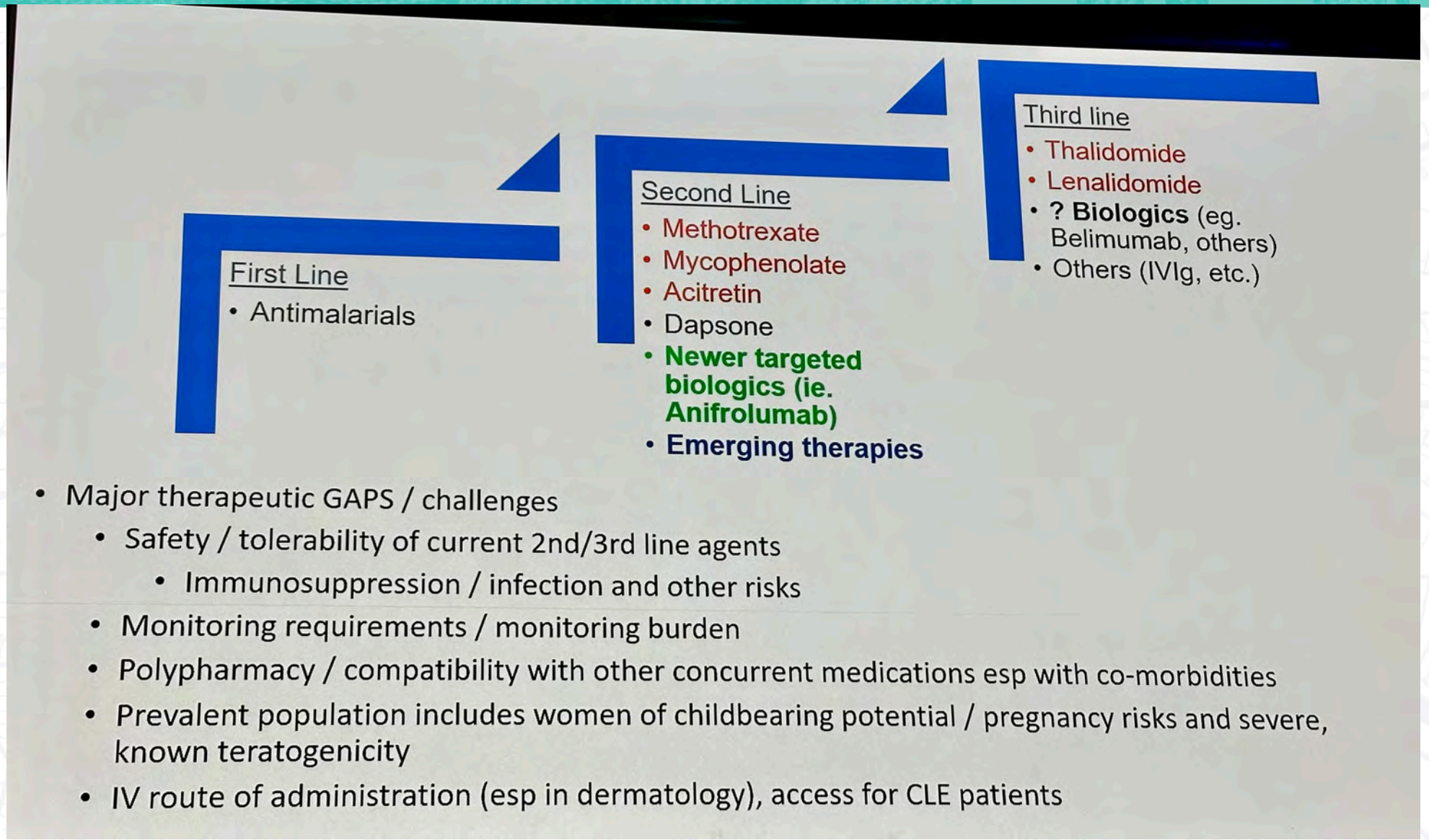
RITUXIMAB

INHIBIDORES JAK KINASAS

TRATAMIENTO LUPUS



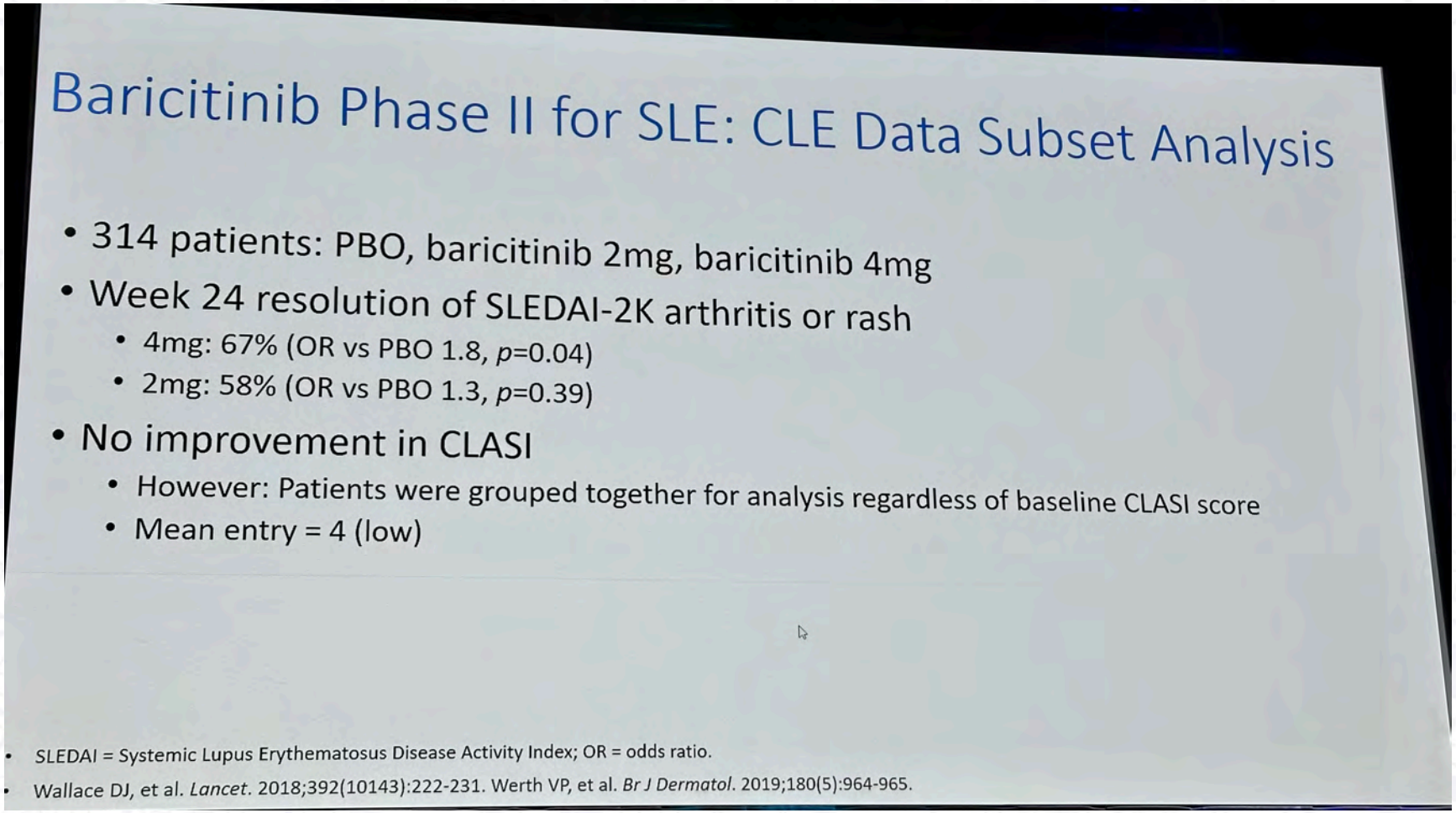
TRATAMIENTO LUPUS – Nuevas Terapias



NUEVAS TERAPIAS LUPUS

- BELIMUMAB = anti BLyS antiLinfocito B Stimulated anticuerpo monoclonal
  - Ensayo Fase 3 Lupus Discoide / Profundo / LES
- IBERDOMIDE = estudio en Fase 2 Lupus Eritematoso Sistémico
- INHIBIDORES JAK KINASAS – baricitinib / tofacitinib
- ANIFROLUMAB IV
- LITIFILIMAB : anti BDCA2 = Blood Dendritic Cell Antigen : la disminución de dichas células disminuye la respuesta de INF y disminuye la actividad clínica de los pacientes con lupus
- DEUCRAVACITINIB = oral selective inhibidor alostérico TYK2

Baricitinib tratamiento LUPUS



NUEVAS TERAPIAS LUPUS

- BELIMUMAB = anti BLyS antiLinfocito B Stimulated anticuerpo monoclonal
  - Ensayo Fase 3 Lupus Discoide / Profundo / LES
- IBERDOMIDE = estudio en Fase 2 Lupus Eritematoso Sistémico
- INHIBIDORES JAK KINASAS – baricitinib / tofacitinib
- **ANIFROLUMAB IV**
- LITIFILIMAB : anti BDCA2 = Blood Dendritic Cell Antigen : la disminución de dichas células disminuye la respuesta de INF y disminuye la actividad clínica de los pacientes con lupus
- DEUCRAVACITINIB = oral selective inhibidor alostérico TYK2

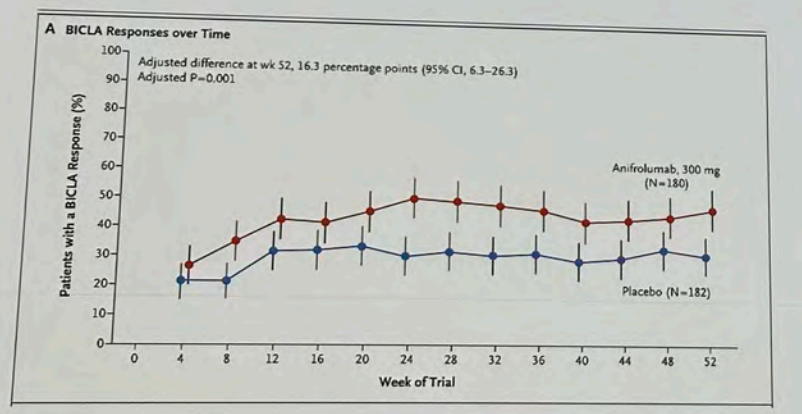
ANIFROLUMAB tratamiento LUPUS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

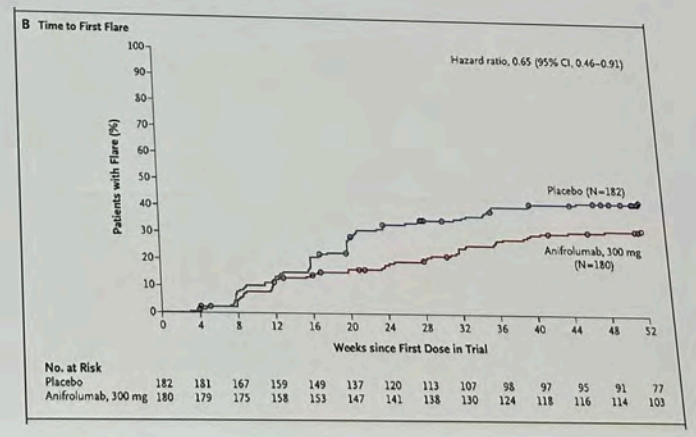
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 16, 2020 VOL. 382 NO. 3

Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

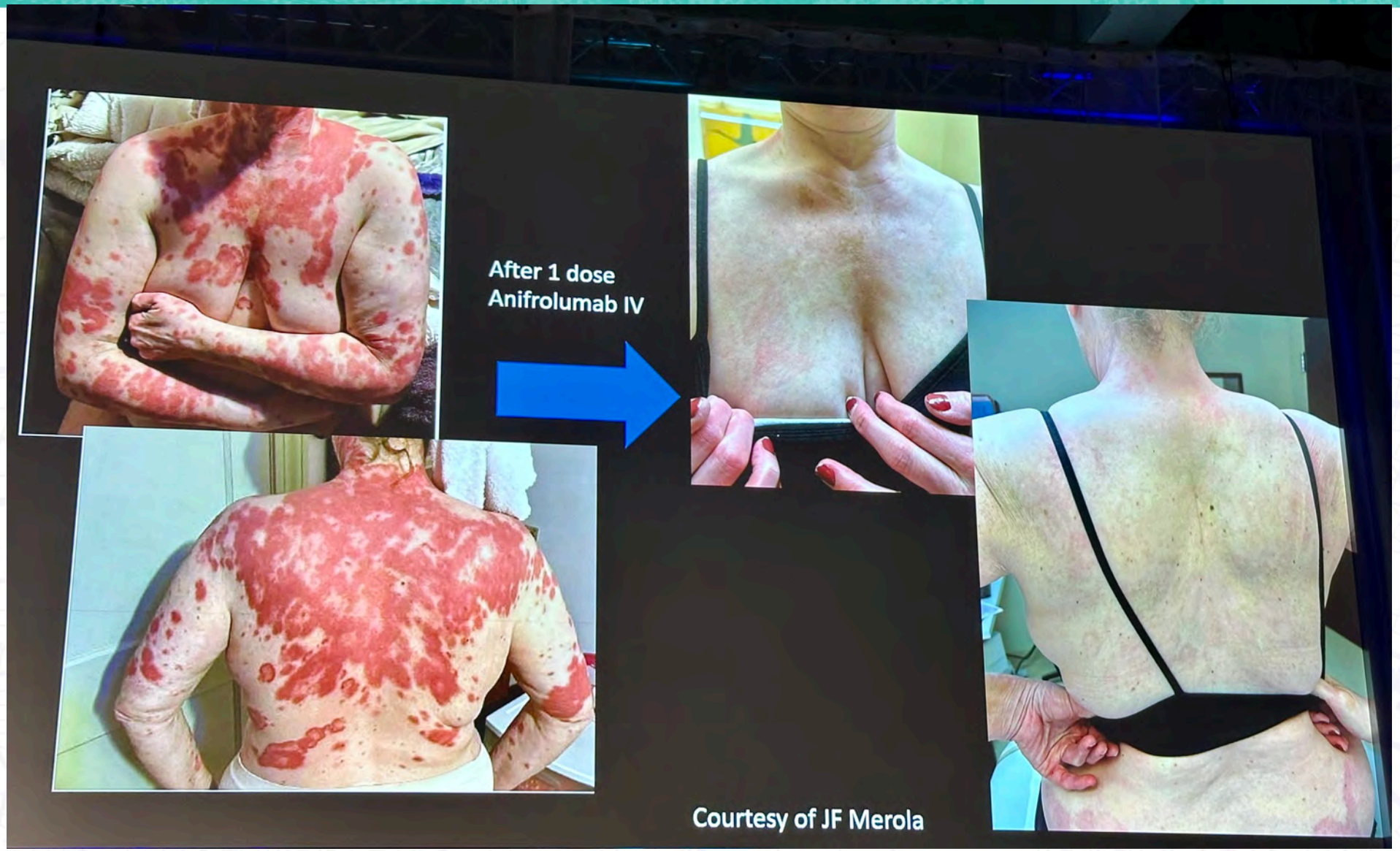
E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brohawn, L. Pineda, A. Berglind, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators*



- Type I interferon receptor antagonist
- Approved for moderate to severe SLE (without severe active lupus nephritis or neuropsychiatric SLE) in patients receiving standard therapy



ANIFROLUMAB IV



LIFITILIMAB tratamiento LUPUS

Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Cutaneous Lupus Erythematosus

- Litifilimab (BIIB059) is an anti-BDCA2 antibody
- CLE +/- SLE
- 132 subjects, 3 doses / placebo, endpoint of CLASI at 16 weeks

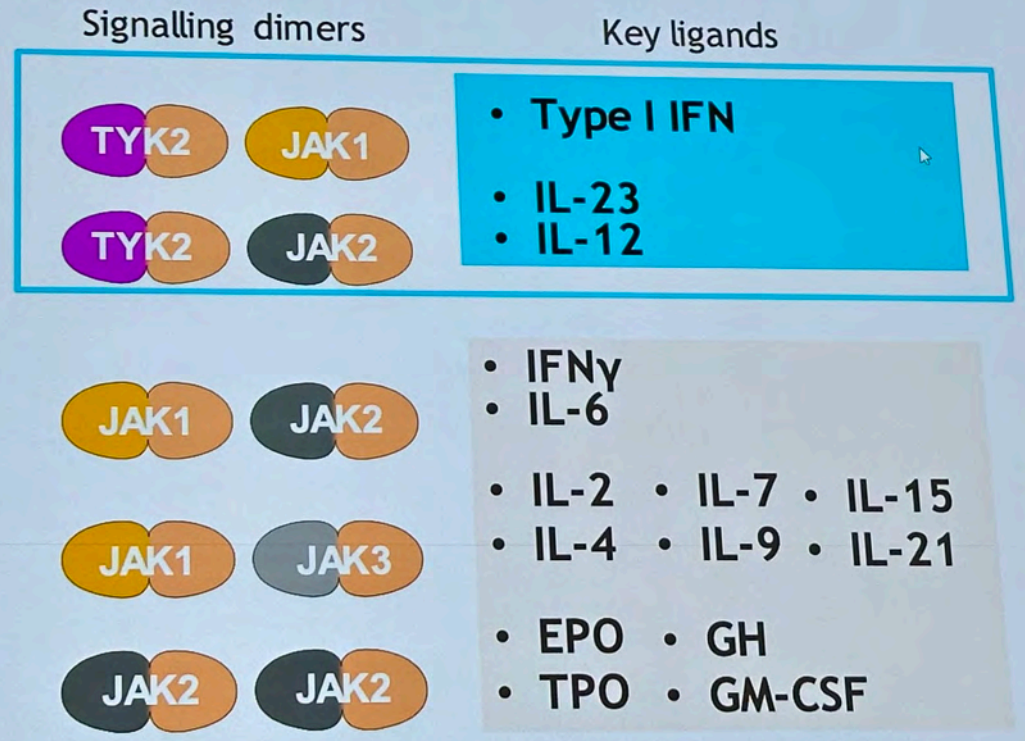
CLASI-A score‡	15.2±8.8	18.4±8.7	16.5±8.8	16.5±8.5
CLASI-A score >10 — no. (%)‡	18 (69)	20 (80)	34 (71)	22 (67)
Cutaneous lupus erythematosus subtype — no. (%)§				
Acute	1 (4)	1 (4)	0	1 (3)
Subacute	8 (31)	11 (44)	15 (31)	11 (33)
Chronic	19 (73)	17 (68)	33 (69)	23 (70)
SLE — no. (%)	11 (42)	12 (48)	20 (42)	14 (42)

- BDCA = blood dendritic cell antigen.
- Werth VP, et al. *N Engl J Med*. 2022;387(4):321-331.

DEUCRAVACITINIB tratamiento LUPUS

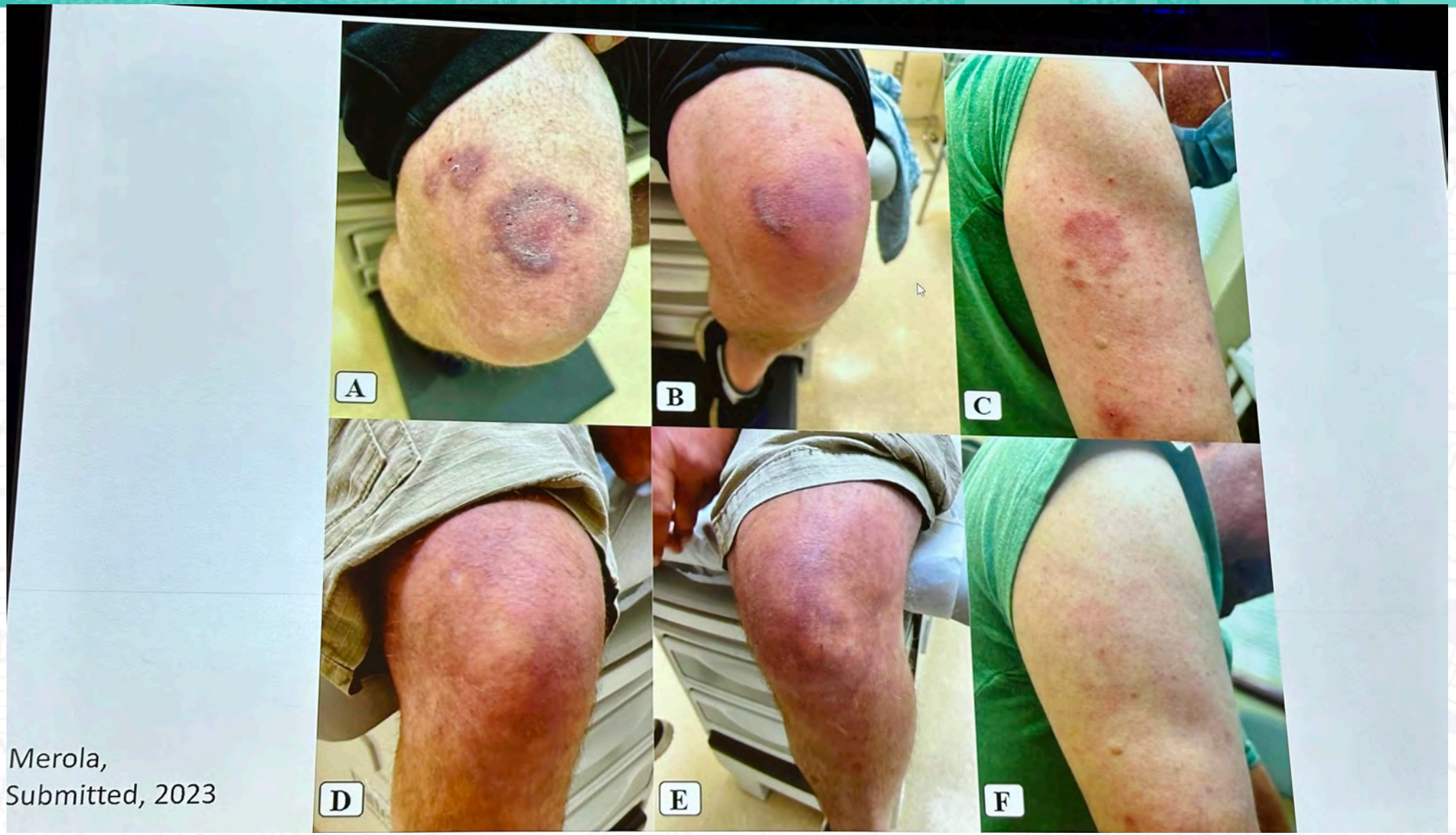
AEDV2023 Highlights BERLIN

Efficacy and Safety of Deucravacitinib, an Oral, Selective, Allosteric TYK2 Inhibitor, in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study



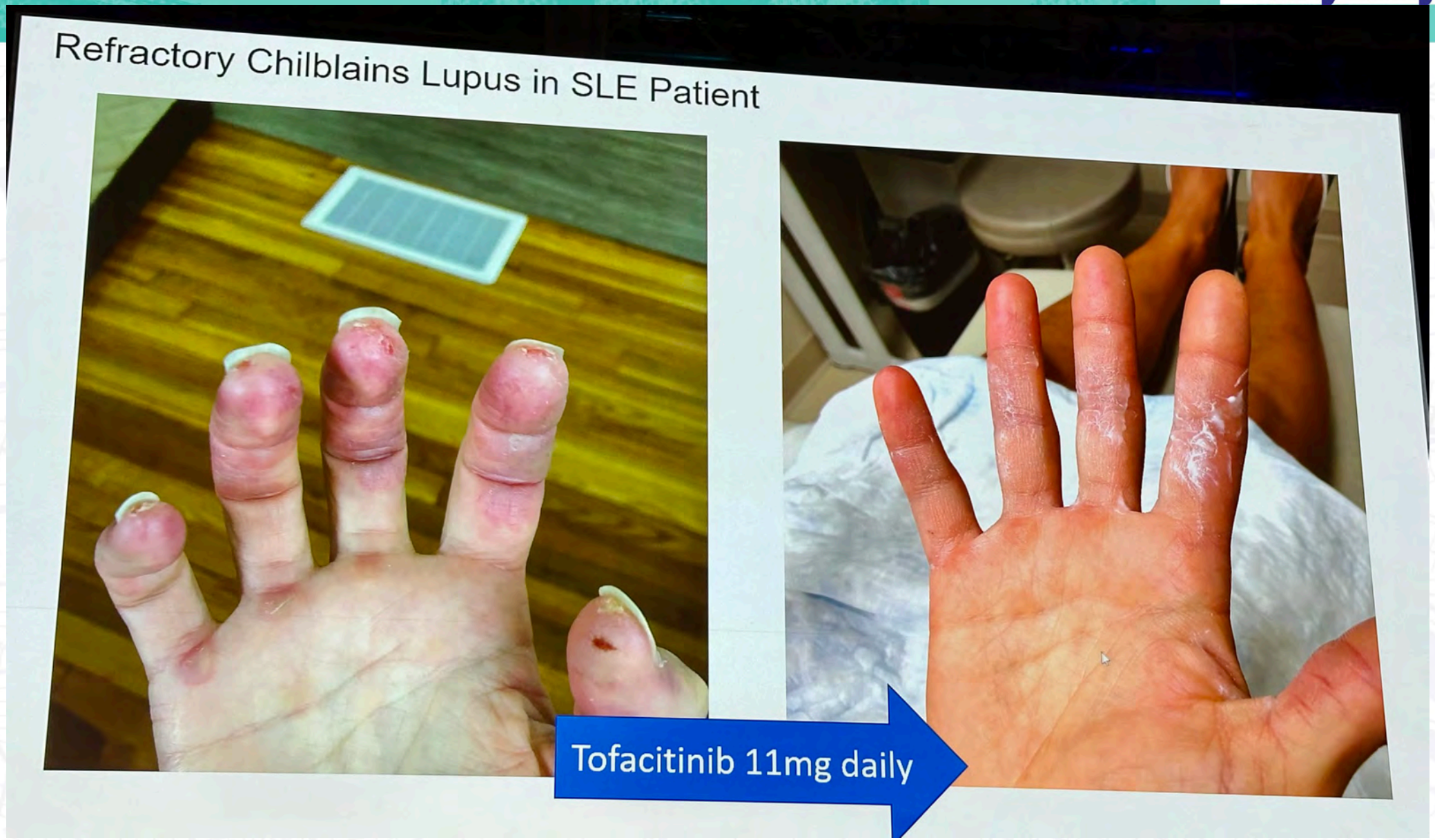
- Morand EF, et al. Presented at: European Alliance of Associations for Rheumatology 2022. Copenhagen, Denmark.
- https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/209

DEUCRAVACITINIB

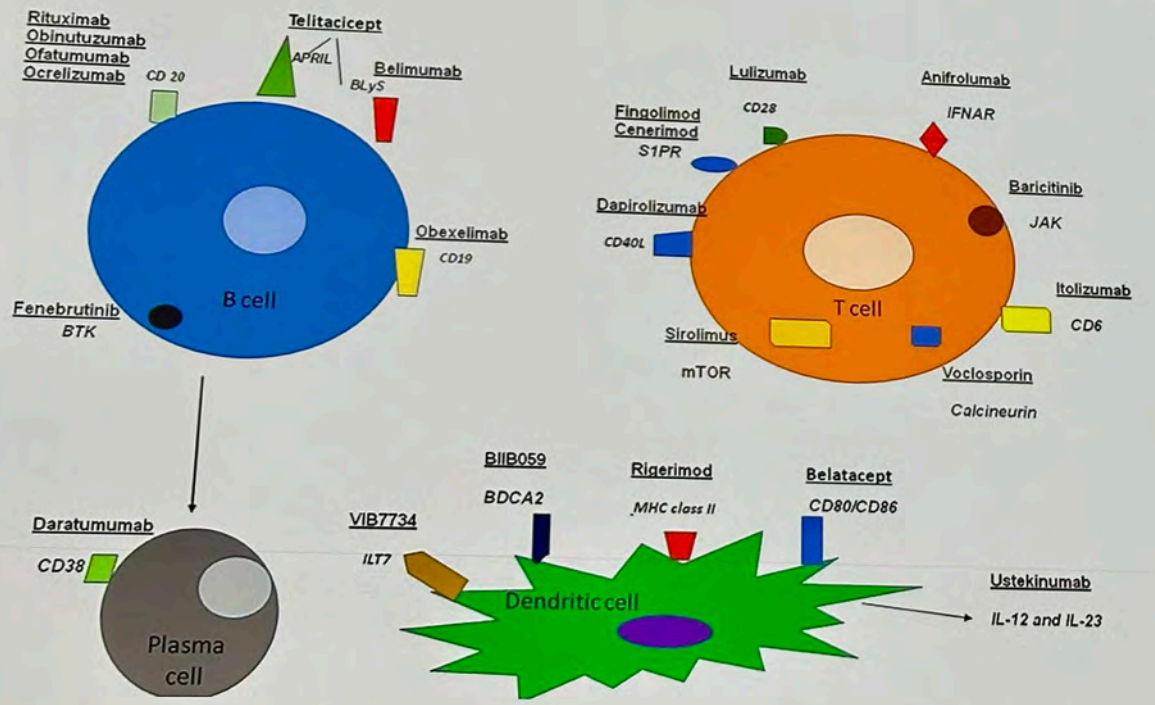


Merola,
Submitted, 2023

Tratamiento Tofacitinib Chilblains Lupus Refractario



Clinical Trials: Future / Emerging Therapies



- Cellular approaches (B-/T- cell / plasma cell / pDC)
- Cytokine approaches (BLyS, IFN pathway, etc.)
- Other approaches
  - Atacicept
  - Telatacicept
  - Anti-JAK/STAT and TYK2
  - Anti-IL6 receptor
  - BIIB059 (pDC BDCA2)
  - Low dose IL-2
  - CC-220 (cereblon modulator)
  - Obinutuzumab (anti-CD20)
  - Daratumumab (anti-CD38)
  - Abatacept
  - IRAK4 inhibitor
  - Others (obexelimab anti-CD19, S1P1, etc)

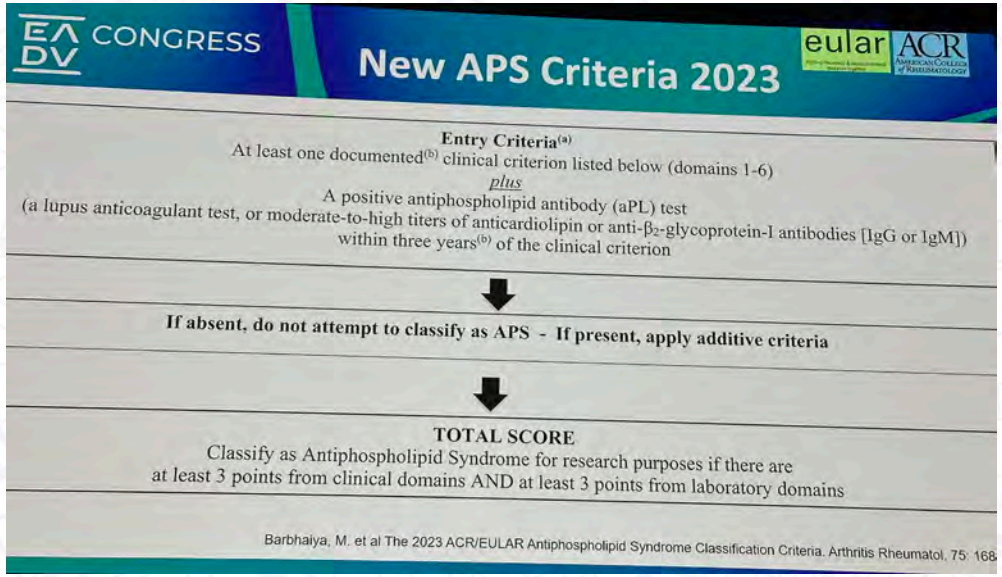
- JAK = Janus kinase; STAT = signal transducer and activator of transcription; IFN = interferon; TYK = tyrosine kinase; pDC = plasmacytoid dendritic cells.
- Liossis SN, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:655100.

Síndrome Antifosfolípido

Enfermedad autoinmune TROMBOINFLAMATORIA

autoAC contra fosfolípidos – eventos tromboembólicos
Complicaciones embarazo -- PRE-ECLAMPSIA severa

Subgrupo:
- PRIMARIO
- SECUNDARIO
- ASOCIADO A LUPUS

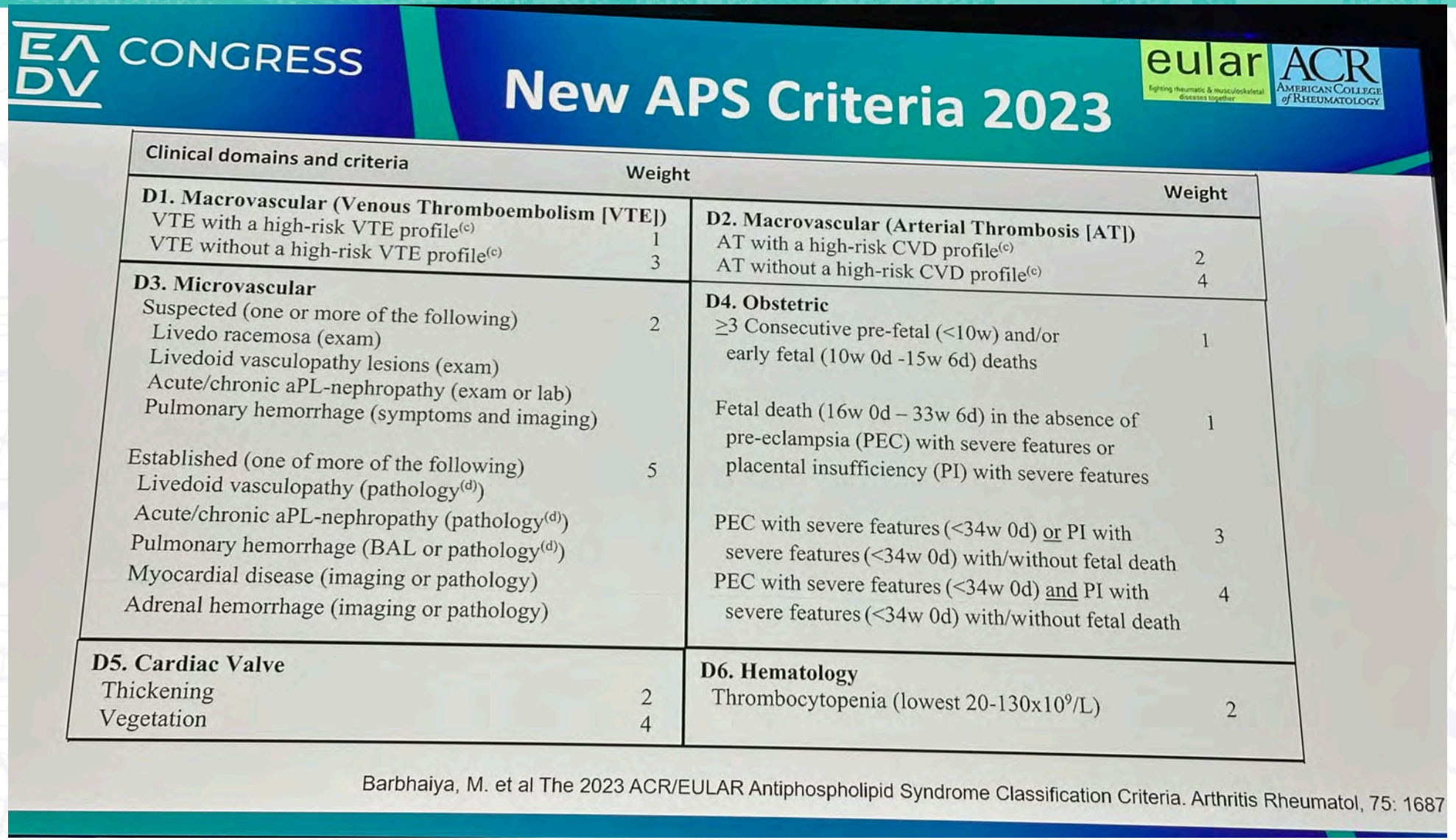


- NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Tripe positividad = MÁS RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (**TEP**)
LIVEDO RETICULARIS es la manifestación cutánea más frecuente de S. antifosfolipido

Los criterios de clasificación de los pacientes son distintos de los criterios diagnósticos

S. Antifosfolípido



EADV CONGRESS

New APS Criteria 2023

eular fighting rheumatic & musculoskeletal diseases together

ACR American College of Rheumatology

Clinical domains and criteria	Weight		Weight
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])		**D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])**	
VTE with a high-risk VTE profile[c]	1	AT with a high-risk CVD profile[c]	2
VTE without a high-risk VTE profile[c]	3	AT without a high-risk CVD profile[c]	4
D3. Microvascular		**D4. Obstetric**	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)			
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)			
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5	PEC with severe features (<34w 0d) or PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Livedoid vasculopathy (pathology[d])			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology[d])		PEC with severe features (<34w 0d) and PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology[d])			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve		**D6. Hematology**	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10^9/L)	2
Vegetation	4		

Barbhaiya, M. et al The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol, 75: 1687

Fenómeno de Raynaud

Raynaud Primario

- Frecuente
- Mujeres
- < 30 años
- Componente genético 50%
- No pérdida de tejido
- ANAs negativos
- Capilaroscopia normal

Raynaud Secundario

- Infrecuente
- Mujeres
- > 30 años
- No predisposición genética
- Puede dar lugar a úlceras
- ANAS positivos
- Capilaroscopia patológica

TRATAMIENTO

NO FARMACOLÓGICO: Manos calientes / Dejar de fumar / Evitar fármacos / Drogas: cocaína-anfetaminas

FARMACOLÓGICO: **NIFEDIPINO** – bloqueantes dihidropirinicos de canales de calcio de larga duración
start low and slow 30mg/d
SILDENAFILO –inhibidores fosfodiesterasa 5
ILOPROST IV 0,5-2ng/kg/min – 3 a5 días consecutivos +/- NIFEDIPINO ó SILDENAFILO
BONSENTAN agoista receptor endotelina 1 (poca experiencia)

NITRATOS TÓPICOS no olvidar que Raynaud es enfermedad sistémica

INFILTRACIONES CON TOXINA BOTULÍNICA A – puede disminuir función motora dedos temporalmente

Simpatectomía -- DESUSO

AEDV 2023 Highlights

32ºEDICIÓN • 32ºEDICIÓN • 32ºEDICIÓN • 32ºEDICIÓN • 32ºEDICIÓN

BERLÍN

11-14 OCTUBRE

Con el patrocinio de:

ucb

Iniciativa científica de:

AEDV 1909

ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA

La Academia Española de Dermatología y Venereología expresa su agradecimiento al patrocinador UCB, por su especial apoyo y contribución con la actividad formativa Highlights 2023.