

Lupus eritematoso generalizado (LEG)

Carlos Lavallo-Montalvo*

El término lupus fue utilizado en el siglo XVIII para describir una gran variedad de padecimientos cutáneos y por varias décadas fue considerada como una enfermedad dermatológica crónica. En 1872 Kaposi describió la naturaleza generalizada de la enfermedad. Las descripciones clínicas posteriores y el descubrimiento del fenómeno LEG por Hargraves en 1948 y el reconocimiento de los anticuerpos antinucleares (AAN) por Friou, permitieron profundizar en la patogenesis autoinmune del síndrome.

Epidemiología

La prevalencia del lupus eritematoso generalizado (LEG) es de 15 a 50/100,000. La incidencia oscila entre 1.8 a 7.6/100,000/año en diferentes partes del mundo. Es una enfermedad que predomina en el sexo femenino y la relación varía de 6°:1 en la niñez a 10:1 en la edad adulta.

Etiología y patogenia

El LEG es una enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por la formación de múltiples autoanticuerpos dirigidos contra componentes nucleares y citoplásmicos. Los mecanismos que permiten la información de los autoanticuerpos no se conoce con precisión y se han postulado diversas hipótesis. Por un lado, la deficiencia de células

T supresoras y la liberalización de células B con poca capacidad de discriminación entre lo propio y extraño podría ser una explicación de autoinmunidad; por otro lado, la estimulación directa de células B (virus de Epstein-Barr) y su diferenciación a células plasmáticas y formación de autoanticuerpos podría ser otra. Recientemente se ha postulado que la disminución de la apoptosis o "muerte celular programada" podría constituir otra alternativa para la permanencia de clones autoinmunes, así como la aparición de autoanticuerpos y anemia hemolítica autoinmune.

Los autoanticuerpos al reaccionar con los antígenos forman complejos inmunes (CI) que potencialmente provocan daño tisular y vasculitis.

Los complejos DNA anti-DNA pueden depositarse en el riñón y provocar daño glomerular; por otro, los anticuerpos anti-DNA pueden tener reactividad cruzada con antígenos de la superficie celular del glomérulo, lo que promueve la formación de CI e influyen en la localización de éstos depósitos dentro del glomérulo.

Cuadro clínico

Los síntomas constitucionales tales como malestar, fatiga, fiebre y pérdida de peso son manifestaciones comunes de actividad de la enfermedad o de infecciones agregadas. El LEG puede presentarse con un sinnúmero de manifestaciones y asociaciones que producen más de 100 cuadros

* Académico numerario

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Lavallo-Montalvo, Departamento de Reumatología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc No. 330, colonia Doctores, 06725, México. D.F.

clínicos diferentes; por ejemplo: eritema facial y artritis, serositis y proteinuria, fenómeno de Reynaud y convulsiones, urticaria y púrpura vascular, daño renal y convulsiones, etc; solamente la buena experiencia clínica puede, a lo largo de los años permitir el diagnóstico preciso de la enfermedad en sus estadios iniciales y con pocos datos clínicos. Solamente con un alto índice de sospecha, una historia clínica y examen físico cuidadoso, y con estudios de laboratorio confiables, se puede establecer el diagnóstico con precisión en los estadios iniciales de la enfermedad.

Las manifestaciones mucocutáneas del LEG incluyen; hipersensibilidad solar, eritema en alas de mariposa, lupus discoide, lupus cutáneo subagudo, alopecia, úlceras bucales, perforación nasal, úlceras cutáneas, urticaria, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, livedo reticularis y fenómenos de Raynaud.

Las manifestaciones musculoesqueléticas constituyen las manifestaciones más comunes en LEG. Las **artralgias** y la **artritis** suelen ser simétricas en presentación y pueden simular artritis reumatoide. Al contrario de lo que ocurre en artritis reumatoide, la artritis del LEG no es erosiva o destructiva en la mayor parte de los casos. La **miositis** puede ser indistinguible de la reportada en **polimiositis**.

Las manifestaciones tempranas de daño renal en ausencia de infección incluye leucoeritociturias, cilindruria y albuminuria. La depuración de creatinina endógena después de bloquear la secreción tubular de creatinina con cimetidina es importante con fines pronóstico y terapéuticos. La biopsia renal es necesaria para evaluar el daño renal, instituir un tratamiento apropiado y valorarla respuesta al mismo. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la nefritis lúpica de acuerdo a los cambios observados en la microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica en Clase I: glomérulos normales (poco frecuente); clase II: cambios mensangiales (la más frecuente: 43% de los pacientes); clase III: glomerulonefritis focal y segmentaria; clase IV: glomerulonefritis proliferativa difusa (25% de los pacientes); clase V: glomerulonefritis membranosa; clase VI: glomerulonefritis esclerosante avanzada. La glomerulonefritis proliferativa difusa está asociada con el pronóstico más grave. Los índices

de actividad (proliferación necrosis/cariórrexis, trombos hialinos, crestas, e infiltración mononuclear) y de cronicidad (esclerosis glomerular, crestas fibrosas, atrofia/tubulofibrosis intersticial) orientan la terapéutica.

Lagama de manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG es muy amplia e incluye: Síndrome Orgánico Cerebral (trastornos de conducta, delirio y disminución de la capacidad intelectual (demencial); psicosis; convulsiones; accidentes cerebrovasculares; mielitis transversal; corea, atetosis; mononeuritis múltiple; meningitis aséptica; pseudotumor cerebral y trombosis venosa. Estas manifestaciones pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad o presentarse en el curso de ésta.

Caso clínico

Paciente de 13 años de edad que inicio su padecimiento cuatro meses antes de su ingreso al hospital con depresión, agresividad verbal y disminución del rendimiento escolar. Un mes antes de su ingreso se agregaron ideas delirantes, alucinaciones visuales y auditivas. Al momento de su ingreso se encontraba desconectada del medio y con coreoaterosis. La exploración física reveló además una gran úlcera en paladar blando. El líquido cefalorraquídeo fue normal. La resonancia magnética reveló atrofia cortical. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia, linfopenia, anticuerpos anti-DNA y anticardiolipina (IgG) positivos. El diagnóstico fue Síndrome Orgánico Cerebral y psicosis secundarias a LEG. La paciente se trató inicialmente con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida y posteriormente con esteroides bucales. La paciente con este tratamiento ha permanecido asintomática por dos años.

La afección cardíaca consiste en pericarditis, miocarditis, endocarditis y enfermedad coronaria.

La miocarditis debe sospecharse en pacientes que presentan arritmia o defectos de conducción, **cardiomegalia** y taquicardia sin causa aparente. Estos pacientes generalmente presentan pericar-

ditis u otras manifestaciones de LEG activo. Otra manifestación, que además se ha encontrado asociada con anticuerpos antifosfolípidos es la valvulopatía. La prevalencia de la valvulopatía varía de 18 a 74% dependiendo de la cohorte de pacientes estudiados. La patogénesis de estas alteraciones valvulares no se conoce pero los factores predisponentes son vegetaciones verrugosas, degeneración fibrinoide, vasculitis y ruptura de cuerdas tendinosas. La aterosclerosis acelerada de las coronarias en LEG es una complicación multifactorial inducida por hipertensión, obesidad e hiperlipemia. La hiperlipemia inducida por esteroides potencia esta complicación. Los complejos inmunes circulantes pueden acelerar el depósito de colesterol en los vasos y constituir un factor aterogénico adicional.

Las manifestaciones pulmonares se dividen en agudas y crónicas. Entre las primeras destacan la neumonitis aguda y la hemorragia alveolar. Ambas complicaciones son graves y requieren tratamiento agresivo y oportuno; estas manifestaciones son consecuencia de lesión de la unidad alveolo-capilar. La neumonitis lúpica aguda se caracteriza por fiebre, disnea, hipoxemia e infiltrado alveolar difuso en la placa de torax, sin evidencia de infección subyacente. La hemorragia pulmonar se manifiesta por hemoptisis y disminución de los niveles de hemoglobina. La terapia masiva intermitente con metilprednisolona y ciclofosfamida administrada oportunamente puede salvar la vida de pacientes con estas complicaciones. La hipoxemia reversible aguda es una complicación descrita recientemente en pacientes con LEG activo.

El mecanismo patogénico es a través de leucocitos polimorfonucleares que son atrapados en el lecho vascular pulmonar. Las manifestaciones pulmonares crónicas incluyen la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar asociada a fenómeno de Raynaud.

Entre las manifestaciones hematológicas del LEG se encuentran la anemia de la enfermedad crónica, la anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia autoinmune y el síndrome de Fisher-Evans que combina ambas alteraciones. La linfopenia es una de las características más constantes del LEG activo. La anemia aplásica puede ser una manifestación de LEG.

Otras manifestaciones de LEG incluyen afección gastrointestinal con angor abdominal, trombosis mesentérica por vasculitis, pancreatitis, enfermedad hepática con elevación enzimática y afección del sistema reticuloendotelial, incluyendo linfadenopatía.

Laboratorio

Entre las manifestaciones frecuentes del LEG se encuentran anemia, leucopenia y trombocitopenia. Una gran variedad de alteraciones hematológicas acompañan a esta enfermedad. El anticoagulante lúpico se manifiesta por PTT prolongado que no correge con plasma fresco. Otras alteraciones incluyen VDRL positivo y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estas alteraciones de laboratorio son importantes ya que se asocian con manifestaciones clínicas (abortos de repetición, trombosis arterial o venosa y trombocitopenia) que integran un síndrome (anticuerpos antifosfolípidos) que amerita otro enfoque terapéutico principalmente a base de antiagregantes plaquetarios anticoagulantes.

Los niveles de complemento, determinados ya sea como complemento hemolítico total o los componentes C3 y C4, se encuentran disminuidos en los pacientes con LEG activo y traducen consumo de estos componentes por Cl.

Los autoanticuerpos tienen como blanco los ácidos nucleares intranucleares, proteínas y complejos de ribonucleoproteína (RNP).

Los autoanticuerpos también tienen afinidad por antígenos de superficie celular de linfocitos y de células de neuroblastoma. En algunos casos, los antígenos se encuentran en diversos sitios; por ejemplo, los fosfolípidos se encuentran en la superficie interna de la membrana celular y en el suero. Los anticuerpos antinucleares (AAN) determinan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y se consideran positivos a diluciones de 1:64 o mayores. Los patrones de IFI relacionan con actividad de la enfermedad o con ciertas especificidades de anticuerpos. Por ejemplo: los patrones homogéneos periférico se observan en LEG activo y se asocian con especificidad anti-DNA y antihistona; el patrón moteado o nódulo se asocia con anticuerpos anti-RNP o Sm; los primeros se asocian, a títulos

elevados, con enfermedad mixta del tejido conjuntivo y los últimos, junto con los anticuerpos anti-DNA, se encuentran específicamente en pacientes con LEG; los anticuerpos antihistona son más frecuentes con lupus inducido por drogas y los anticuerpos anti-Ro y La se detectados en síndrome de Sjögren y en LEG. Los anticuerpos antirribosomales asocian con lupus neuropsiquiátrico. En aproximadamente el 5% de los pacientes con LEG los AAN son negativos y tienden a predominar las manifestaciones mucocutáneas y la serositis; en algunos de estos pacientes posteriormente se detectan anticuerpos anti-Ro.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con púrpura trombótica trombocitopénica, leucemia, linfoma, tuberculosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Complicaciones

La complicación más frecuente y potencialmente grave es la infección, ya sea por gérmenes comunes o por oportunistas. Los factores que hacen más frecuente esta complicación son la insuficiencia renal crónica y el tratamiento inmunodepresor. El tratamiento prolongado con esteroides acelera la aterosclerosis y sus complicaciones son otras eventualidades a considerar.

Tratamiento

El tratamiento preventivo incluye valoración clínica mensual del paciente, fotoprotección en caso de hipersensibilidad solar, control de las infecciones y profilaxis en caso de manipulación dentaria o procedimientos genitourinarios, control del embarazo en paciente activos y con inmunodepresores.

Los medicamentos utilizados para controlar la actividad de la enfermedad varía de acuerdo a la severidad de las exacerbaciones. Cuando las

manifestaciones clínicas son menores (artralgias, mialgias, síntomas constitucionales), el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede ser suficiente. Cuando en ausencia de infección hay fiebre, artritis, úlceras bucales, serotitis, los antiinflamatorios combinados con dosis bajas de esteroides (prednisona < 30 mg / día), generalmente controlan el cuadro clínico. Cuando hay afección de órganos vitales, incluyendo afección de SNC y riñones se administran 60 mg diarios de prednisona o pulsos de metilprednisolona (Cuadro I)

Cuadro I. Tratamiento de lupus eritematoso generalizado					
Medicamentos	Manifestaciones de LEG				
	Aprobados	Const	Me	Serositis	Cutaneas Organos Mayores
AINE		+	+	+	
Hidroxicloroquina 200/1400 mg/día		+	+	+	
Cloroquina 250mg/día		+	+	+	
Esteroides tópicos					+
Dosis bajas de Prednisona < 0.5 mg/kg/día		+	+	+	
Dosis altas de Prednisona 1.0 mg/kg/día Mp 1.0 g IV/Día/ 3 días					+
					+
Const = manifestaciones constitucionales Me = manifestaciones musculoesqueléticas AINE = antiinflamatorios no esteroideos					

La administración de inmunosupresores requiere de experiencia clínica y de conocimiento profundo de sus posibles efectos tóxicos. Medicamentos tales como: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate, dapsona, inmunoglobulina intravenosa, danazol y ciclosporina A, se consideran terapia experimental.

Referencias

1. Boumpas **DT**, Austin HA, **Fessler** BJ, Balow JE, **Klippel** JH, Lockshin **MD**. I. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. *Ann Int Med* 1995;122:940-950.
2. Boumpas DT, **Fessler** BJ, **Austin** HA, Balsow JE, **Klippel** JH, Lockshin **MD**. II . Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. *Ann Int Med* 1995;123:42-53.
3. Neuwilt **CM**, Lacks S, Kaye BR, **Ellman** JB, Borestein DG. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98:32-41.
4. **Barile** L, **Lavalle** C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. The effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1992;19:370-372.