

Lupus eritematoso sistémico

N. BIANCO

Introducción. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por una diversa variedad de manifestaciones clínicas, de curso usualmente cíclico (exacerbaciones y remisiones), cuya historia natural se encuentra a menudo relacionada con el conjunto de compromisos sistémicos que constituyen su presentación inicial. La prevalencia de la enfermedad en Latinoamérica no se conoce con exactitud; en los Estados Unidos se ha comunicado una incidencia anual de 7 casos por 100.000, afectando predominantemente al sexo femenino y a la raza negra. Re-

cientemente, la Oficina Panamericana de la Salud completó un estudio de prevalencia de enfermedades reumáticas, comprendiendo el lapso de 1977-1981, en Argentina, Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela, en una muestra de 1.361 pacientes; el rango de edad estuvo entre 30-69 años en el 73 % de los casos; de este universo, el 22 % correspondió a diagnósticos de artritis reumatoidea, y el 9,5 % a "enfermedades del tejido conjuntivo". No existen estudios sistemáticos de prevalencia de las enfermedades del colágeno vascular en nuestra población infantil; sin embargo, este conjunto de enferme-

dades (incluyendo la artritis reumatoidea y las espondiloartropatías seronegativas) lejos de constituir la excepción en consultas generales de medicina interna, pediatría, reumatología o inmunología clínica, son cada día más prevalentes, por lo que han de verse como problemas de salud pública, no sólo por su morbimortalidad, sino por su potencial deformante e incapacitante.

Etiopatogenia. El LES es uno de los prototipos más evidentes de enfermedades humanas mediadas inmunológicamente. Alarcón Segovia (uno de los pioneros de las investigaciones sobre esta enfermedad en Latinoamérica) ha calificado las alteraciones inmunológicas del LES como "sobrecogedoras". En relación a las manifestaciones clínicas, la inmunopatología que media su aparición está ligada a dos eventos cardinales: la instalación de una vasculitis sistémica por complejos inmunológicos circulantes (glomerulonefritis, vasculitis periférica, sinovitis, pleuropericarditis, pneumonitis y probablemente encefalitis y compromiso neurológico), la cual es prevalente en cuanto a morbimortalidad. Por otra parte, aparecen manifestaciones autoalérgicas, ocasionadas por auto sensibilización, principalmente de los componentes formes de la sangre (glóbulos rojos y blancos, así como plaquetas y factores de la coagulación), lo que acarrea la instalación de anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y anticoagulantes circulantes. Si se considera que la sensibilización a antígenos nucleares del propio huésped es el punto de partida de las manifestaciones vasculíticas (formación de complejos inmunológicos circulantes fijadores de complemento), se podría concluir que las manifestaciones clínicas del LES son todas en principio de origen autoalérgico (mal denominadas "autoinmunes").

En relación a inmunidad mediada por células en el LES, la exagerada producción de autoanticuerpos, expresión de una hiperreactividad de linfocitos B (inicialmente tipificada por la muy frecuente hipergammaglobulinemia policlonal) ha sido relacionada con posibles alteraciones de los circuitos reguladores de la inmunidad mediada por células y su control sobre el funcionamiento de las células B.

A las evidencias inmunopatológicas han de añadirse algunos hallazgos de otra naturaleza. Entre éstos destacan:

Genéticos. Se ha establecido que el LES ocurre más frecuentemente en parientes cercanos al paciente; a esto se añaden evidencias de concordancia de LES en gemelos univitelinos en un 70 % de las instancias. Desde el punto de vista inmunogenético, algunos aloantígenos de la región HLA-D/Dr, en especial DR2 y DR3, aparecen aumentados en prevalencia con respecto a la población control; aún más, cálculos sobre este aspecto señalan que la coexistencia de ambos pudiera ser índice de incremento en susceptibilidad a contraer la enfermedad. Dentro de este contexto, el DR2 suele estar presente en la mayoría de los pacientes con trastornos congénitos del C2 (segundo componente del complemento), lo cual suele manifestarse por un síndrome clínico que semeja al LES; por su parte, el DR3 se encuentra aso-

ciado según todos los indicios con la presencia de anticuerpos anti-ADN.

Hormonas sexuales. La alta prevalencia del LES en el sexo femenino ha orientado a un cúmulo significativo de investigaciones tendentes a dilucidar un posible papel etiopatogénico de las hormonas sexuales en esta enfermedad. En el modelo murino, la castración o la administración de andrógenos exógenos tiende a suprimir la enfermedad, mientras que los estrógenos la exacerbaban. En humanos, se han encontrado alteraciones del metabolismo estrogénico en pacientes con LES de ambos sexos, con marcada hidroxilación del estradiol. Estos hallazgos, aunque preliminares, tienden a sugerir algún papel de hormonas sexuales femeninas en el LES y orientar a contraindicar el uso de contraceptivos orales en la enfermedad.

Víricos. El entusiasmo inicial por hallazgos de títulos antiviral elevados (virus herpes y mixo) o de partículas víricas en riñón o linfocitos, ha mermado ostensiblemente; asimismo, aunque la reactividad antinuclear contra ARN (nativo) reacciona cruzadamente con polinucleótidos víricos, algunos de estos anticuerpos lo hacen con ARN de cadena sencilla, lo cual implicaría polinucleótidos no víricos, como posibles inmunógenos. Estos estudios no han logrado aportar indicios contundentes del posible papel etiopatogénico de agente(s) vírico(s) en el LES.

Anatomía patológica. El carácter sistémico de la enfermedad ocasiona un heterogéneo grupo de hallazgos patológicos, los cuales pueden resumirse en:

a) Vasculitis a menudo severa, afectándose los pequeños vasos en forma preponderante (arteriolas y venulas), lo que condiciona la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Necrosis fibrinoide, úlceras orales y digitales y en ocasiones gangrena, son consecuencia de este compromiso vascular. La ilustración más conspicua de esta alteración vascular son los cuerpos hematoxilínicos y la fibrosis periarterial concéntrica de los vasos penicilares del bazo.

b) Ganglios linfáticos: hiperplasia folicular; excepcionalmente, la imagen de áreas de necrosis pudiera ocasionar dificultades diagnósticas con linfomas de imagen folicular gigante.

c) Cerebro: compromiso de pequeños vasos, con infiltrados microhemorrágicos perivasculares, usualmente focales o mínimos; en casos de curso prolongado, existen alteraciones que simulan enfermedad arteriosclerótica. Es excepcional la presencia de necrosis fibrinoide o la vasculitis.

d) Corazón: inflamación serosa en pericardio, con grados variables de compromiso valvular, endocarditis verrucosa (Libman-Sack) y arteritis coronaria. En casos de administración prolongada de esteroides, las alteraciones en el corazón son predominantemente arterioscleróticas.

e) Piel: grados variables de vasculitis, en ocasiones leucocitoclástica, o bien presentándose en forma de angéitís purpúrica o urticariana; el compromiso discoide

TABLA 61-1. Manifestaciones clínicas en el lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica

MANIFESTACIONES CLINICAS	KING, K.K. ET AL (1977)	CASSIDY, J.I. (1977)
Artritis	78,7 %	72 %
Piel	70,4 %	69 %
Nefritis	61,1 %	84 %
Pulmonar	19,4 %	31 %
Sistema nervioso	13 %	9 %
Corazón	40 %	16,7 %
Hepato-esplenomegalia	27,8 %	43-20 %
Hematopoyético	46,3 %	43-60-22 %*
Ulceras orales	-	12 %
Exantema paladar	27,1 %	-
Fotosensibilidad	-	16 %

* Los valores expuestos corresponden por este orden a anemia, leucopenia y plaquetopenia.

está dominado por hiperqueratosis y degeneración de la capa basal.

f) Riñón: el compromiso renal es variable en cuanto a tipo y extensión pero uniforme; clásicamente, se aceptan cuatro tipos de lesiones: 1) Mesangial: glomérulos intactos con mínima o ninguna hiper celularidad, escasos depósitos de inmunoglobulinas y complemento (Ig + C), así como depósitos en la matriz del mensangio. 2) Proliferativa focal: en los glomérulos se observa hiper celularidad focal, segmentaria, áreas de necrosis, acumulación de neutrófilos y en ocasiones cariorrexis túbulo-intersticiales; evidente deposición de Ig + C, de carácter segmentario, los cuales se expresan en el microscopio electrónico por depósitos mesangiales y subendoteliales. 3) Proliferativa difusa: compromiso severo, con significativa hiper celularidad en todos los glomérulos, necrosis, engrosamiento de la pared capilar (asa de alambre), cariorrexis y cambios túbulos-intersticiales; depósitos irregulares, gruesos o finos de Ig + C a lo largo de la membrana glomerular basal, así como en la región túbulo-intersticial; la microscopia electrónica suele identificar comúnmente los depósitos electrodenso subendoteliales. 4) Membranosa: engrosamiento difuso de la pared capilar del glomérulo, con muy escasa o sin ninguna hiper celularidad, con depósitos de Ig + C a lo largo de la membrana basal, y escaso compromiso túbulo-intersticial; la microscopia electrónica revela densos depósitos subepiteliales, mesangiales y ausencia de compromiso subendotelial.

Cuadro clínico. El LES en edad pediátrica es un cuadro sindrómico similar a su presentación en poblaciones adultas; sin embargo, la experiencia de varios autores señala que el LES en la infancia es más severo, en ocasiones fulminante, y casi siempre multisistémico. Brevemente, es necesario recordar varios aspectos: en el período neonatal, los hijos de madres lúpicas pueden presentar manifestaciones transitorias, las cuales son probablemente mediadas por el pasaje trasplacentario de autoanticuerpos (tipo IgG), con especificidad antinuclear (ANA, células LE) asociado a disminución de la actividad hemolítica total del suero (CH_{50}); así, se pue-

den observar brotes de dermatitis, eritema malar, plaquetopenia y en ocasiones pancitopenia y bloqueos cardíacos, lo que debe tenerse en cuenta en el momento de un diagnóstico diferencial.

Por otra parte, el LES es excepcional por debajo de los 5 años de edad, con un aparente pico de incidencia en la infancia, que se sitúa entre los 5 y 10 años; se ha reportado que hasta un 20 % de todos los casos aparecen alrededor de los 8 años. La presentación clínica inicial está dominada en la mayoría de los casos por fiebre, artralgias/artritis y erupciones dérmicas, siendo sin embargo el lupus discoide excepcional a temprana edad. La predominancia del sexo femenino es de alrededor de un 80 %. En las series de King et al y Cassidy et al puede observarse la tendencia al compromiso de articulaciones, piel y riñón como manifestaciones más frecuentes en el LES pediátrico (tabla 60-1). Por otra parte, variantes clínicas del LES en adultos, ilustradas por aquellos asociados a drogas (principalmente a anticonvulsivantes), subgrupos predominantemente cutáneos o hematológicos, aunque no son frecuentes en la edad pediátrica, deben ser tomados en cuenta. El compromiso renal es significativo; aunque la incidencia de nefritis lúpica varía de serie en serie, parece que la lesión renal está presente en todo caso de LES. Esta concepción, que fue reportada previamente por Boissiere y col. (1976), viene siendo confirmada y aceptada en la literatura. Debe tenerse en cuenta que, en la infancia, la nefritis lúpica suele ser más severa, presentándose todas las variedades histopatológicas, con una frecuencia aproximada de insuficiencia renal del 60 %. Es posible anticipar el proceso evolutivo de la lesión renal desde etapas tempranas (lesión glomerular mesangial), usualmente silente desde el punto de vista clínico, hasta las expresiones de una lesión proliferativa difusa en ocasiones de curso rápidamente progresivo o de características netamente membranosas, con el síndrome nefrótico como expresión cardinal.

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) constituye la segunda causa de morbilidad y mortalidad en el niño con LES (la renal es la primera). No suele ser una presentación de comienzo, con una incidencia en varias series del 30 %. Al igual que en el adulto, el compromiso neurológico lúpico es neuropsiquiátrico. Trastornos de las emociones, afecto y de relaciones interpersonales pueden ser los únicos síntomas por períodos significativos, antes de concretarse otras manifestaciones del SNC. Convulsiones, corea y en ocasiones ataxia cerebelosa, asociadas en el 10-15 % a cefaleas intensas, representan los síntomas y signos más frecuentes; sin embargo, ha de tenerse en cuenta, como ya se ha enfatizado, el amplio rango de manifestaciones psiquiátricas (estados esquizofrénicos, depresión, delirio, alucinaciones y ansiedades), así como hallazgos clínicos relacionados con polineuropatías, compromiso de pares craneales y vasculitis retiniana. Las manifestaciones pulmonares (pneumonitis, pleuritis y derrame pleural), así como las cardiovasculares (pericarditis, miocarditis, alteraciones valvulares, fenómeno de Raynaud, vasculitis significativas expresadas en forma de úlceras orales, livedo reticu-

laris, alteraciones tróficas, etc.), pueden contribuir no sólo a la severidad del cuadro clínico, sino a alterar las expectativas de vida.

El LES es un conjunto sindrómico, cuyo curso es impredecible en muchos casos; ha de prestarse atención a los períodos de actividad clínica, los cuales básicamente están definidos por la presencia de una o más de las manifestaciones clínicas asociadas a alteraciones serológicas, paraclínicas o histopatológicas. Las alteraciones serológicas, que constituyen en gran parte la ayuda diagnóstica más sólida al diagnóstico definitivo de LES, están circunscritas a las especificidades antinucleares típicas de esta enfermedad, al conjunto de otros autoanticuerpos, a la detección y curso de complejos inmunes circulantes y al patrón y evolución del consumo de la actividad hemolítica del suero (complemento). Estas variables serológicas deben ser evaluadas junto a las manifestaciones clínicas y a los resultados de estudios paraclínicos y de histopatología renal, todo lo cual permite no sólo el diagnóstico definitivo, sino una visión integral y el probable curso del paciente en estudio.

En este sentido, la Asociación Americana de Reumatología ha establecido criterios diagnósticos que han sido reevaluados recientemente (tabla 61-2). Es pertinente enfatizar que, independientemente de la edad de comienzo, el proceso de diagnóstico ha de ser integral (inmunoclínico, paraclínico e histopatológico), lo que permitirá no sólo afinar las posibilidades diagnósticas, sino la tipificación del compromiso inicial, lo que indudablemente repercutirá en estimaciones de la historia natural de la enfermedad en el paciente individual y en la terapia que se ha de instaurar. Por otra parte, el enfoque integral de diagnóstico permitirá estimar el grado de actividad de la enfermedad, lo que servirá de referencia no sólo para el programa terapéutico, sino para el seguimiento sistemático del paciente.

Laboratorio. Al conjunto de síntomas y signos clínicos debe añadirse la valoración hematológica (incluyendo recuento plaquetario, reticulocitos y tiempo de protrombina), del funcionalismo renal (análisis urinario, aclaramiento de creatinina y proteinuria de 24 horas) y, cuando la presentación clínica lo amerite, de exploraciones tales como líquidos biológicos (cefalorraquídeo, pleural, pericárdico), electroencefalograma, tomografía computada (sistema nervioso central) y electromiografía.

TABLA 61-2 Criterios diagnósticos en el lupus eritematoso sistémico*

1. Erupción malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras orales
5. Artritis
6. Proteinuria > 0,5 g/día o cilindros granulosos**
7. Pleuritis o pericarditis**
8. Convulsiones o psicosis**
9. Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia**
10. Anticuerpos a: ADNn, Sm, células LE, falso biológico**
11. Anticuerpos antinucleares

* Cuatro o más criterios, observados en el curso de la enfermedad, hacen el diagnóstico definitivo de LES.

** Un sólo criterio.

Desde el punto de vista inmunopatológico, se recomienda la determinación sistemática para el diagnóstico, inicial de: a) Anticuerpos anti-deoxinúcleo-proteínas (ANA, inmunofluorescencia indirecta), anti-ADNn (empleando *Critidia lucilliae* radioinmunoensayo o Elisa) y anti-Sm doble difusión o hemaglutinación pasiva. b) Complejos inmunológicos circulantes (CIC), los cuales pueden estudiarse por crioprecipitación, Clq (fase sólida) o por otros métodos. c) Complemento (C): la determinación de la actividad hemolítica total (CH50); si es posible, debe incorporarse la evaluación funcional de la vía alterna o al menos la estimación inmunológica de valores séricos de C4, C3 y factor B.

A esta exploración inmunoclínica y paraclínica, y dentro del contexto de tipificación inicial, debe igualmente añadirse la biopsia renal, lo que permitirá investigar el estado del compromiso renal.

Tratamiento. El enfoque terapéutico del LES ha de ser siempre integral, teniendo en cuenta las múltiples facetas tanto del paciente, como la historia natural de su enfermedad, la presencia o no de complicaciones, medidas preventivas y estrategias que tiendan a inducir remisión clínica de la enfermedad, lo cual constituye un objetivo cardinal. Naturalmente, el manejo del paciente en edad pediátrica implica actitudes adicionales por parte del médico, que comprometan al núcleo familiar, al ambiente escolar y al paciente mismo.

Como medidas generales, y con fines preventivos, se ha de instruir al paciente sobre la exposición al sol, evitar tratamientos inadecuados o inmunizaciones no esenciales, sobre ejercicio físico que conduzca a innecesaria fatiga, todo orientado a mantener condiciones estables en el paciente, lo cual le permita convivir en sus medios ambientes familiar, escolar y social.

En términos farmacológicos, se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroideos (salicilados, indometacina o derivados del ácido-flufenámico) para combatir la inflamación, la fiebre, el dolor, etc. El uso de medicación antimalárica (cloroquina o hidroxicloroquina, a una dosis de 5 mg/kg/día) induce control de los compromisos dérmicos y articulares e igualmente contribuye a alcanzar remisión clínica; debe realizarse una evaluación oftalmológica previo tratamiento y luego cada 3-6 meses, exámenes visuales que incluyan el uso de lámpara de hendidura para cámara anterior, con el objeto de vigilar y prevenir la complicación ocular, hecho excepcional cuando se utiliza el antimalárico a las dosis establecidas. Aún más, los antimaláricos suelen demorar 6-8 semanas para iniciar su efecto, lo cual debe ser tenido en cuenta.

La utilización de corticosteroides deberá reservarse para las complicaciones más severas de la enfermedad (renal, neurológica, pleuropericárdica, hematológica y compromiso-vascular periférico). Tener en mente todo el potencial de complicaciones esteroideas a largo plazo, así como evitar los cambios bruscos en la dosificación, lo cual suele acompañarse de exacerbaciones, sobre todo de la vasculitis sistémica; podrán investigarse posibles infecciones, particularmente TBC, antes del inicio de la terapia. Las precauciones con la medicación esteroidea

han de ser aún mayores cuando se trata de un paciente en edad pediátrica. Dependiendo de la complicación a tratar y de su grado de severidad, la dosis variará entre 0,5 y 2 mg/kg/día; una vez alcanzado el efecto terapéutico, la dosis debe ser reducida a razón del 10 % de la dosis/semana. La constante evaluación inmunológica del enfermo permitirá juzgar sobre niveles bajos o suspensión de la terapia esteroidea.

Deben adoptarse precauciones similares e indicaciones precisas al añadir drogas "inmunosupresoras" al esquema terapéutico. Es importante hacer notar que, aunque su empleo data de fines de los años cincuenta, hasta la fecha no se han establecido criterios firmes en cuanto a su definitiva utilidad. Sin embargo, en nuestra experiencia, el uso de la ciclofosfamida en situaciones de actividad multisistémica y severa (insuficiencia renal rápidamente progresiva, encefalitis lúpica o vasculitis periférica que compromete el riesgo y viabilidad de extremidades) puede inducir una espectacular mejoría; en el paciente pediátrico, las precauciones deben extremarse. Cassidy recomienda iniciar con dosis de 1 mg/kg, señalando que en algunos pacientes aún esta dosis induce leucopenia significativa. Finalmente, el uso de plasmáferesis en las complicaciones agudas y severas requiere aún ensayos controlados; esto es aún más cierto en la población infantil, en la que no se cuenta con estudios sistemáticos de aplicación de esta forma de terapia.

Evolución. El LES es una enfermedad variable, compleja, ciertamente difícil de enfocar, sobre todo en la población pediátrica. Sin embargo, estudios recientes indican un pronóstico más favorable y una sobrevida a los 10 años del 71 % en pacientes adultos. En niños, el comienzo multisistémico asociado a grados severos de enfermedad puede indicar un curso tormentoso y una elevada morbimortalidad. No obstante, el enfoque ha de ser ecuánime y sobre todo en forma de equipo de trabajo, lo que debe garantizar una cooperación efectiva no sólo del paciente, sino de sus ambientes naturales, esto es su hogar y su escuela.

El seguimiento del paciente ha de ser regular y sistemático; los períodos de actividad en la mayoría de los casos suelen controlarse en lapsos de 6-8 semanas; es de

la mayor importancia tratar de diagnosticar la etapa inicial de exacerbaciones, las cuales a menudo son expresadas únicamente por cambios en los niveles de anticuerpos anti-ADNn, de CIC o bien de descenso significativo de la actividad del complemento. La instauración de terapia en estos momentos puede prevenir una lesión tisular adicional a la ya existente. En todo caso, es recomendable que el paciente sea controlado por un equipo de trabajo médico y paramédico, que garantice la seguridad del seguimiento y la posible prevención de complicaciones.

BIBLIOGRAFIA

- Alarcón-Segovia D. Circuitos de inmunorregulación en el Lupus Eritematoso generalizado. En: N Bianco, G Torrigiani, ed. *Inmunología Clínica* 83. Caracas, Imprenta Universitaria, 1983; 243.
- Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocyte form patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Invest* 69:1.388, 1982.
- Cassidy JT. *Textbook of pediatric rheumatology*. New York, Wiley Medical, 1982; 329.
- Contreras CE, Orozco A, Sánchez P, Bianco NE. Physiological aspects of circulating immune complexes in the normal population. *Clin Exp Immunol* 48:693, 1982.
- Hanson V. Systemic Lupus Erythematosus (Rheumatic Diseases in Childhood) En: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CD, ed. *Textbook of rheumatology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1981; 1.327.
- Kunkel H. The immunopathology of SLE. En: Dixon FJ, Discher DW, *The Biology of Immunologic Disease*. Sinauer, New York, 1983; 247.
- Pérez-Rojas G, Tapanes F, Abadí I, Contreras CE, Boissiere M, et al. Pathophysiology of the immune response in Systemic Lupus Erythematosus: A new approach. En: S Read, J Zabriskie, ed. *Streptococcal disease and immuneresponse*. Academic Press, N. York, 1980; 507.
- Ramírez R, Pérez R, Valderrama M, Bianco NE. Complement activating pathways in health and disease. *Clin Res* 30:350 A, 1983.
- Schaller JG. The rheumatic disorders. En: Stiehm RE, Fulginiti VA, ed. *Immunologic disorders in infant and children*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1980; 538.
- Tan E, Cohen AS, Fries J, Masi AT, et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1.271, 1982.