

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

EL LUPUS A TRAVES DEL TIEMPO

M. RUIZ

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una colagenopatía grave, de evolución tórpida e irregular, y es dentro de las enfermedades del colágeno la más polimorfa tanto en sus manifestaciones clínicas como en el compromiso de órganos o sistemas; se observa más frecuentemente en mujeres jóvenes, y tiene como característica la producción de autoanticuerpos detectables actualmente por procedimientos de laboratorio.

Puede comprometer los aparatos y sistemas del organismo simultánea o sucesivamente, involucrando así, en un momento dado, a varios especialistas en el diagnóstico y manejo del paciente.

La historia de la enfermedad nos muestra que los primeros trabajos sobre LES se hicieron en las formas predominante o exclusivamente cutáneas, no pudiendo establecerse con exactitud si los autores se referían al LES o al lupus discoide crónico. Revisando cuidadosamente la literatura médica antigua, hay descripciones de la enfermedad desde 1849 por Bielt, Hebra y Cezanave en 1845 y 1851. El mayor mérito corresponde a Kaposi quien en 1872 describió algunas de las manifestaciones sistémicas del lupus, describiéndolo además como una entidad variante del lupus discoide crónico y posiblemente de etiología tuberculosa.

También Osler, hacia 1895, se ocupó extensamente de las manifestaciones generales del LES, describiendo y preconizando de manera definitiva el aspecto sistémico de la enfermedad, con la descripción detallada de sus etapas clínicas y además con la descripción de una forma especial de aparición en la adolescencia, carente de lesiones de la piel (*lupus sine lupus*).

En 1924 Libman y Sacks hicieron la descripción de la endocarditis que lleva su nombre y que ellos llamaron "endocarditis verrugosa atípica". En 1932 Cross identificó, en órganos de pacientes fallecidos por LES, masas densas, redondeadas, de moderada afinidad para colorantes de la hematoxilina y que llamó "corpúsculos hematxilínicos" hoy aceptados como alteraciones características del LES en los tejidos. Tres años más tarde Baehr, Klemperer y Shifrin describen las "asas de alambre" en los glomérulos renales de los pacientes lúpicos y hacen también las descripciones más completas, hasta esa época, de las alteraciones anatomopatológicas de la entidad. Poste-

riormente Klemperer, en 1942, incluye el LES dentro del grupo nosológico de Enfermedades del Colágeno.

En 1948 se hace el significativo descubrimiento, por parte de Hargraves, Richmond y Morton del fenómeno de las células L. E., para el diagnóstico del LES. Un año más tarde Haserick identificó el factor sérico responsable del fenómeno de las células L.E. y en ese mismo año se preconizó el tratamiento del lupus con cortisona.

En nuestro país, como en el resto del mundo, quienes inicialmente tuvieron contacto con pacientes lúpicos, fueron los dermatólogos, quienes con el tiempo comenzaron a considerarlo como una variante del lupus discoide crónico y del lupus TBC y así mismo a describir manifestaciones sistémicas.

En 1949, relata Cortés Mendoza, un caso de lupus eritematoso sistémico, con una forma clásica cerebral estudiado por internistas y neurólogos y demostrado por anatomía patológica, en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. También en 1949 De Zubiría, nos cuenta sobre un caso de LES magistralmente descrito y diagnosticado por Uribe Uribe, también en el Servicio de Medicina del Hospital San Juan de Dios de Bogotá

Los elementos para diagnóstico eran básicamente clínicos, con base en las descripciones de Osler y otros clínicos europeos, ayudados por la positividad de las reacciones de Wasserman y Kahn (aproximadamente positivas en 20% de los casos), anormalidades del proteinograma, anotando especialmente el aumento de las globulinas, principalmente a expensas de las gamas y secundariamente de las alfa 2. El cuadro hemático también servía de base, por la presencia de anemia moderada pero aumentaba con la agresividad de la enfermedad y con las complicaciones sistémicas, principalmente con el compromiso renal. También la leucopenia con linfocitopenia, trombocitopenia en algunos casos y aumento importante de la velocidad de sedimentación. En 1953 se hizo la primera descripción de las células L. E., por Ucrós Guzmán, en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, información suministrada por Laverde Laverde. Se les llamó las "Rosetas de Hargraves".

El mismo Laverde me narra, que siendo él Jefe del Servicio de Dermatología en 1952 y habiendo seguido los trabajos y empeños de Reyes García, en San Juan de Dios de Bogotá, se hicieron ya diagnósticos de LES, mucho más frecuentes y confirmados por Anatomía Patológica, con la intervención de Isaza González, un

Dr. Manuel Ruiz: Profesor de Medicina Interna, Universidad Javeriana, Bogotá .

patólogo muy interesado en esas disciplinas. Los colaboraciones de Ucrós Guzmán con la ya nombrada descripción de las rosetas de Hargraves o sean las células L. E.

Laverde Laverde publicó en 1953, en *Instantáneas Médicas*, Bogotá, *Lupus Eritematoso Diseminado Agudo* (Síndrome de Libman-Sachs). Desde 1953, en otro centro médico de Bogotá, en el reciente formado Servicio de Medicina Interna del Instituto de los Seguros Sociales, en la Clínica Santa Bárbara, Cortés Mendoza y un grupo de internistas en formación, continuaron preocupándose, estudiando y actualizándose del colágeno y especialmente en el LES. Dentro de este grupo de internistas estaba Argáez Castello, quien continuaría con estos intereses y disciplinas, años más tarde en el Centro Hospitalario de San José, en Bogotá, con un grupo de internistas en formación dentro de los cuales se podría citar Lobo-Guerrero, Jiménez. González, Carvajal, José Ignacio Hernández y el suscrito, quienes formamos una consulta especializada para colagenosis y años más tarde de reumatología (me refiero a los años 1962/63 y siguientes), allí mismo ya como docentes, primero de la Universidad Javeriana y luego de la Facultad de Medicina del Rosario, tratamos de transmitir estas inquietudes a los entonces estudiantes, muchos de los cuales están hoy presentes y que ocupan posiciones destacadas dentro del ámbito científico del país. Recuerdo claramente a Eduardo Carrizosa, Orlando Corzo, Víctor Manuel Caycedo Ayerbe, Roberto D'Achiardi, Roberto Es guerra.

En esa época se contaba con la ayuda rutinaria de las células L.E., electroforesis de proteínas en papel y con una anatomía patológica mucho más estructurada, para diagnósticos de biopsias renales, de serosas, piel y músculo, etc. Cabe anotar que Argáez hace su tesis de grado en 1954 sobre "Enfermedades del Colágeno, Revisión de Conjunto".

En el Hospital San Juan de Dios de Bogotá se constituyó hacia esos mismos años (1963/64), la Sección de Reumatología con figuras tan especiales y trascendentales en la especialidad y posteriormente en la organización de la Asociación Colombiana de Reumatología, como han sido Chalem, Lizarazo y Peña.

En el Hospital de La Samaritana, también en Bogotá, ya venían trabajando en enfermedades del colágeno, Roberto y Eduardo De Zubiría, Jorge

Escandón Sorzano, Juan Gaitán, Rafael Arrubla y Alvaro Amaya.

La Asociación Colombiana de Reumatología aglutina a partir de 1966 a reumatólogos de centros muy importantes del país, tales como Pérez Starusta, quien venía trabajando en Cali, Javier Molina de Medellín, y otros centros como Manizales, Cartagena, etc., todos internistas de gran trayectoria, especializados muchos de ellos en reumatología. Hay muchos nombres que se me escapan, pero son profesionales que en cada región del país se les conoce y respeta por su gran contribución a la medicina y a la especialidad.

En Antioquia, el LES era una entidad rara antes de 1969. Hay algunas publicaciones de 1959 de Molina y Toro. Esta entidad era motivo de curiosidad entre profesores y estudiantes. Hasta esa fecha, 1969, el diagnóstico se hacía por clínica y por células L. E. A partir de ese año, con el regreso al país del Dr. Javier Molina y de otro grupo de especialistas, se comenzó por primera vez en Colombia a determinar los anticuerpos antinucleares y los niveles de complemento en las diferentes enfermedades autoinmunes, principalmente en el lupus. Pronto se comenzaron a hacer diagnósticos frecuentes con base en estas técnicas nuevas de laboratorio, que luego se difundieron a Bogotá. El grupo antioqueño comenzó a presentar trabajos desde 1970 en los Congresos de Medicina Interna y luego en el Congreso de 1974 se presentó una casuística de 115 pacientes con diferentes formas de LES. Se estableció una consulta externa especializada donde se siguen aproximadamente 600 pacientes con esta entidad.

En Bogotá, en 1972, en el Hospital de San José, el patólogo Cadena, a su regreso de un entrenamiento en la Universidad de Saint Louis (Missouri), instaura la técnica con agregados de fluoresceína para anticuerpos antinucleares, técnica que después se generaliza a otros hospitales y aun a laboratorios particulares y especializados en inmunología.

En la actualidad se cuenta también con la posibilidad de determinar la existencia de anticuerpos anti-DNA, prácticamente en forma generalizada. Casi terminando el siglo XX, a pesar de conocerse mucho sobre la patogenia de la enfermedad y de tener muchos recursos paraclínicos para su diagnóstico, no se conoce íntimamente su etiología. Se continúa y se continuará trabajando en este aspecto y de allí se derivará su tratamiento razonable y radical. El tiempo lo dirá.

INMUNOPATOGENESIS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

J. MOLINA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por múltiples anomalías del sistema inmune como activación de las células B, alteración de la función T reguladora, trastornos de la actividad de las células NK naturales, etc.

Su verdadera etiología es desconocida; es multifactorial y es posible que diferentes factores desempeñen un papel mayor o menor en cada paciente en particular. La interrelación de factores genéticos, infecciosos, inmunológicos, ambientales y hormonales, pueden de alguna manera explicar el inicio del proceso inflamatorio. Es el prototipo clásico de un proceso autoinmune crónico generalizado, caracterizado por gran producción de autoanticuerpos, dirigidos contra diversos antígenos principalmente celulares.

La producción de anticuerpos contra componentes propios es un aspecto importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Estos son fundamentales en la formación de complejos inmunes, característica importante de estas enfermedades.

Analizaremos tres aspectos trascendentales relacionados con la inmunopatogénesis del LES: 1) mecanismos de producción de autoanticuerpos, 2) depuración y procesamiento de complejos y 3) precipitación y formación de complejos en los diferentes tejidos principalmente a nivel renal.

Mecanismos de producción de autoanticuerpos

Si bien la causa del LES es desconocida, hay suficiente información en relación con los mecanismos patofisiológicos de la formación de autoanticuerpos; existe un trastorno en la inmunorregulación de los sistemas de reconocimiento, regulador y elector que pueden variar de paciente a paciente, lo cual da origen a múltiples anomalías inmunológicas.

La presencia de enfermedad similar al lupus humano en algunas cepas de ratones, ha facilitado el conocimiento y entendimiento de las diferentes anomalías inmunológicas. Las distintas cepas de ratones tienen una irregularidad en la célula madre progenitora y este defecto se puede expresar en las células

maduras del sistema inmune, el cual parece ser diferente en las diversas cepas. Una característica del lupus murino es la hiperactividad de las células B manifestada por hiperglobulinemia y producción de autoanticuerpos contra antígenos propios y extraños. Esta anomalía puede ser por defecto intrínseco de las células B o secundaria a trastornos de las células T reguladoras bien por depresión de las T supresoras o aumento de las ayudadoras. En el LES humano la hiperactividad de las células B es también evidente pero tampoco se sabe si es debida a defecto primario de estas células, inapropiada modulación por las células reguladoras o respuesta apropiada a un antígeno propio alterado.

Es probable que todo el mecanismo inmunorregulador sea imperfecto y que algún fenómeno autoinmune ocurre en casi todas las personas; la ausencia o presencia de enfermedad depende de aspectos cualitativos y cuantitativos de la función inmune; cuánta hiperactividad B es permitida, cuánta cantidad de autoanticuerpos es fabricada, etc. Esto es regulado por factores genéticos, ambientales, hormonales, etc. y aunque la hiperactividad B está genéticamente determinada, este defecto se hace manifiesto tardíamente, a no ser que se superpongan factores aceleradores, los cuales pueden ser endógenos y también genéticamente determinados o exógenos como virus y productos bacterianos que pueden activar las células B de una manera policlonal.

Múltiples factores genéticos influyen la susceptibilidad a la enfermedad y determinan las manifestaciones clínicas y de laboratorio específicas; varios genes interactúan para determinar este estado de susceptibilidad. Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad regulan la naturaleza e intensidad de la respuesta inmune.

El LES es muy heterogéneo en cuanto al patrón de enfermedad, órgano comprometido, severidad, historia natural, variables genéticas, expresión inmunológica, etc. Por lo tanto pueden ser múltiples los agentes que lo causan y también es variable la respuesta del huésped a uno o varios factores ambientales que varían de paciente a paciente y aun en tiempos diferentes en el mismo paciente.

La principal característica serológica del LES es la presencia de anticuerpos contra el DNA de cadena doble; por lo general títulos altos de este autoanticuerpo se correlacionan con actividad de la enfermedad, hipocomplementemia y compromiso renal. Los

Dr. Javier Molina L; Profesor Titular y Jefe Sección de Reumatología, Depto. de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

anti-DNA son dirigidos contra diversos epítopes de la molécula de DNA; el más importante es el anti-DNA de cadena doble, el cual parece estar involucrado en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, no todos ellos son patogénicos y esto depende de ciertas características relacionadas con las propiedades de avidéz, isotipo, capacidad fijadora del complemento, tipo de carga eléctrica o punto isoeléctrico.

Existe igualmente un gran número de otros autoanticuerpos que reaccionan con otros antígenos nucleares distintos al DNA, con componentes de citoplasma y con ciertas estructuras del citoesqueleto, que aunque no están tan implicados en la inmunopatogénesis, son muy importantes para el diagnóstico y también porque delimitan una serie de subgrupos con características clínicas diferentes. Aunque el DNA de cadena doble no es buen inmunógeno, se ha encontrado que los linfocitos de los pacientes lúpicos aumentan la producción de anti-DNA cuando se cultivan en presencia de DNA nativo; esto sugiere que el DNA solamente es inmunógeno en el lupus. Se cree también que el anti-DNA se puede producir por estímulos diferentes. Igualmente los pacientes con LES tienen una forma inusual de reactividad inmune que les permite responder de una manera potente a antígenos propios, aun a pobres inmunógenos como el DNA.

El DNA circulante de los pacientes lúpicos es diferente al de los sujetos normales; éstos tienen linfocitos B con capacidad de sintetizar anti-DNA, pero son incapaces de responder al DNA nativo; se deben por lo tanto considerar otros mecanismos que los estimulen como podrían ser algunos fosfolípidos como la cardiolipina.

Aunque todas las personas producen anti-DNA, los pacientes lúpicos activos lo sintetizan en grandes cantidades. Tanto los pacientes como los individuos normales tienen un número similar de linfocitos periféricos programados para su producción; la diferencia no es de tipo cuantitativo, sino posiblemente también de isotipo de anticuerpo (M o G) o de afinidad de anticuerpo. La otra explicación para la producción de anti-DNA de doble cadena, se ha considerado en parte. Resulta de la estimulación policlonal de los precursores de células B; esto parece existir en todos los individuos normales y no requiere estímulo inmunogénico, es un trastorno de la inmunorregulación.

Bases genéticas al igual que otros factores, inducen la formación de autoanticuerpos. Elementos fundamentales en el origen de los complejos inmunes, los cuales constituyen el principal mecanismo patogénico responsable del daño tisular y por consiguiente de los signos y síntomas clínicos de la enfermedad.

DEPURACION Y PROCESAMIENTO DE COMPLEJOS

Los complejos inmunes tienen las siguientes propiedades biológicas: 1) activación del sistema del complemento, 2) interacción con receptores celulares y 3) depósito en los tejidos.

Todo esto depende de factores como clase o subclase de inmunoglobulina en el complejo, número de moléculas de antígeno y de anticuerpo, relación de antígeno-anticuerpo, etc. Una vez que los complejos inmunes están en la circulación son removidos por mecanismos protectores o se depositan en los tejidos causando un proceso inflamatorio.

El principal mecanismo protector encargado de la depuración de complejos inmunes son los eritrocitos circulantes. Existen dos mecanismos por medio de los cuales los eritrocitos humanos participan en el manejo de los complejos inmunes circulantes: función depuradora y de procesamiento.

Está demostrado que al inyectar complejos inmunes grandes con capacidad fijadora de complemento a ciertos animales, rápidamente se unen a los eritrocitos circulantes y permanecen unidos hasta que éstos pasan por el hígado y el bazo donde liberan los complejos; los eritrocitos regresan a la circulación con capacidad de participar nuevamente en este proceso de depuración. Para que los complejos inmunes puedan unirse a los eritrocitos, debe haber activación de la cascada del complemento. Consecuentemente moléculas de C3b se unen al complejo (opsonización) y este conjunto se une con receptores específicos para C3b/C4b (CRI) que se encuentra en la superficie de varias células, especialmente eritrocitos circulantes.

Este mecanismo de depuración por el hígado y el bazo ocurre en dos fases: en la primera, los complejos inmunes con los eritrocitos se unen a los macrófagos del hígado o del bazo; en la segunda, la unión entre los complejos y los eritrocitos se rompe permitiendo el regreso de éstos a la circulación.

Los complejos inmunes unidos al eritrocito también pueden ser modificados por componentes específicos del plasma facilitando su liberación del eritrocito (función de procesamiento). Estos complejos liberados tienen patogenicidad reducida. La unión de los complejos inmunes circulantes a los eritrocitos promueve su depuración por el hígado y el bazo y de esta manera se previene su depósito en órganos vulnerables como el riñón. Aquellos que no se unen bien, tienden a permanecer libres en el plasma y son los más susceptibles a depositarse en los tejidos.

Antes se creía que el número de receptores (CRI) en el LES estaba bajo control genético; ahora se sabe que su disminución es consecuencia de eventos inmunológicos que ocurren con la enfermedad, uno de los cuales puede ser por anticuerpos antirreceptores.

Los complejos inmunes circulantes también se pueden unir a los receptores Fc de los macrófagos tisulares; estos receptores son los responsables de la depuración de aquellos complejos que por alguna razón no se pueden unir a los eritrocitos. Esta reacción es más lenta que la mediada o amplificada por complemento. Existe una relación inversa entre la efectividad del sistema fagocítico mononuclear y el depósito de los complejos en el glomérulo.

Los complejos que fijan complemento rápida y eficientemente se unen a los eritrocitos circulantes y son depurados en el hígado. Los complejos libres que no fijan complemento son depurados por los receptores Fc o se depositan en los tejidos. Se conoce mucho menos sobre estos receptores; existen tres tipos diferentes (Fc γ RI, Fc γ RII y Fc γ RUI) al parecer con distintas funciones. La asociación en personas normales de disminución de la función Fc con HLA-DR2 y DR3 (marcadores más comunes en LES), sugiere un componente hereditario predisponente a enfermedades por complejos inmunes.

PRECIPITACION O FORMACION DE COMPLEJOS INMUNES

El gran número de autoanticuerpos, la presencia de inmunoglobulinas y de complemento en distintos órganos, la similitud con la enfermedad experimental del suero y principalmente la identificación de antígenos y anticuerpos específicos en los glomérulos de los pacientes determina al LES como el prototipo de la enfermedad mediada por complejos inmunes. La presencia de estos complejos en el glomérulo se debe al depósito de complejos inmunes circulantes o a la formación local de complejos antígeno-anticuerpo.

Los complejos circulantes se depositan en el mesangio y subendotelio y su tamaño determina su paso a través de la lámina densa de la membrana basal glomerular. La formación local de complejos ocurre por anticuerpos que reaccionan con antígenos endógenos (constituyentes del riñón) o antígenos o anticuerpos no renales que se han sembrado o implantado en distintas áreas del glomérulo. Solamente una pequeña proporción de complejos inmunes formados o inyectados en la circulación se depositan en el glomérulo; el depósito aumenta por la presencia de ellos en la circulación, lo cual es debido a su gran cantidad, o a defectos en los mecanismos de depuración. El depósito depende del tamaño de los complejos, de la relación antígeno-anticuerpo, de la avidéz del anticuerpo, de la concentración plasmática y de la interacción carga a carga entre los componentes del complejo inmune y las estructuras cargadas negativamente en la membrana basal glomerular. Las cargas negativas fijas se encuentran en la lámina rara interna y externa de la pared capilar glomerular y representa la carga negativa de heparan sulfato localizado en la membrana basal glomerular. Estructuras similares que contienen heparan y condroitín sulfato, se encuentran en la matriz mesangial.

Complejos inmunes con anticuerpos catiónicos se depositan en el glomérulo, con mayor rapidez que los neutros o amónicos; aquellos que contienen moléculas cargadas positivamente son atraídas a los sitios con carga negativa en la membrana basal glomerular lo que resulta en concentración local de complejos inmunes formando depósitos grandes subendoteliales. Los complejos con gran número de moléculas de antígeno y de anticuerpo se localizan en el mesangio y en

el subendotelio. La formación local de complejos inmunes es el principal mecanismo de los depósitos subepiteliales; produce una lesión glomerular de tipo membranoso no inflamatoria dependiente de complemento pero no de células. Los mismos complejos dentro de la luz capilar dan lugar a una lesión inflamatoria mediada por complemento y por células como neutrófilos y macrófagos.

La formación local de complejos inmunes puede también dar origen a depósitos en otras localizaciones. Los depósitos subepiteliales son debido a anticuerpos que reaccionan con antígenos endógenos renales o antígenos no renales, sembrados o plantados. Los subendoteliales a depósitos de complejos inmunes preformados en la circulación, anticuerpos contra antígenos renales o antígenos no renales. Los mesangiales se forman por anticuerpos que reaccionan con antígenos renales mesangiales, con antígenos mesangiales no renales o también por depósito de complejos inmunes circulantes.

Una vez que los complejos se han localizado en el riñón, la injuria tisular depende fundamentalmente de su localización en el glomérulo. Los depósitos en el mesangio y subendotelio interactúan con componentes del complemento y consecuentemente con células fagocíticas. Los subepiteliales producen daño tisular por medio del complejo de ataque a la membrana (C5b-9) independiente de participación celular.

La sola presencia de complejos inmunes en el glomérulo no causa daño tisular, esto ocurre como consecuencia de la activación de mediadores humorales o celulares.

Se han propuesto los siguientes mecanismos: 1) efecto directo del anticuerpo depositado. La reacción de anticuerpo tipo IgG con antígenos de la membrana basal glomerular puede aumentar la permeabilidad glomerular de proteínas, independiente de la participación del complemento o de células inflamatorias; 2) efecto directo del complemento. Se observa en la formación de depósitos subepiteliales por anticuerpos contra antígenos no renales; se requiere del complejo de ataque a la membrana (formación local de complejos inmunes). No hay participación celular; 3) injuria glomerular producida por complemento y neutrófilos. El principal mecanismo de daño tisular por complejos inmunes mediado por complemento, es debido a la generación de sustancias quimiotácticas principalmente C5a que atrae neutrófilos al sitio de inflamación, los cuales generan productos tóxicos que son finalmente los causantes de la injuria tisular y 4) injuria glomerular mediada por células, independiente de complemento. Los neutrófilos también pueden mediar la injuria glomerular independientemente de la participación del complemento, cuando la porción Fc de los depósitos inmunes es vulnerable para iniciar la adherencia inmune. Esto ocurre con los depósitos subendoteliales y mesangiales, pero no con los subepiteliales. Los macrófagos también participan en la enfermedad por complejos inmunes, por mecanismos

independientes de complemento. Proteínas catiónicas derivadas de las plaquetas que se localizan en el glomérulo, tienen propiedades quimiotácticas para células inflamatorias. Las propias células mesangiales pueden producir algunos mediadores inflamatorios como prostaglandinas, proteasas ácidas y neutras y una citoquina parecida a la interleuquina I.

Si bien es cierto que se ha avanzado bastante en el entendimiento de muchos aspectos relacionados con la inmunopatogénesis del LES, todavía quedan muchas inquietudes sin resolver y realmente no conocemos el agente o agentes que inician este severo trastorno de la inmunorregulación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ATKINSON JP. Complement activation and complement receptors in systemic lupus erythematosus. Springer Semin Immunopathol. 9: 1979, 1986.
- 2.- COUSER WG. In vitro formation of Immune complexes and the role of complement activation in glomerulonephritis. Clinics in immunology and Allergy 1986; 6: 287.
- 3.- COUSER WG. Mechanisms of glomerular injury in immunecomplex disease. Kidney Int. 1985; 28: 569.
- 4.- CHATENOND L. Immunoregulatory abnormalities in primary human glomerulonephritis. Clinics in Immunology and Allergy 1986; 6: 395.
- 5.- CHIORAZZI N. An overview of cellular immune function in systemic lupus erythematosus. pp. 23-63. In Lahita, R. G. (Ed). Systemic Lupus Erythematosus. Willey Medical, New York, 1987.
- 6.- EMLER W, PISETSKY DS, and TAYLOR RP. Antibodies to DNA. Arthritis Rheum 1986; 29: 1471.
- 7.- FRANK MM. Complement in the pathophysiology of human disease. N Engl J Med 1987; 316: 1525.
- 8.- FOURMIE, GJ Circulating DNA and lupus nephritis. Kidney Int 1988; 33: 1.
- 9.- HEBERT LA, and COSIO FG. The erythrocyte-immune complex-glomerulonephritis connection in man. Kidney Int 1987; 31: 877.
- 10.- ISEMBERG D, and SHOEMFELD Y. The origen and significance of anti-DNA antibodies. Immunology today 1987; 8: 279.
- 11.- SCHIFFERLI J, NG YC and PETERS DK. The role of complement and its receptor in elimination of immune complexes N Engl J Med 1986; 315: 488.
- 12.- STEIMBERG AD. The treatment of lupus nephritis. Kidney Int 1986; 30: 769.
- 13.- WENERMH, and MANNIK M. Mechanisms of immune deposit formation in renal glomeruli. Spinger Semin Immunopathol 1986; 9: 219.
- 14.- WENER MH, MANNIK M, SCHAWARTZ MM and LEWIS EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patient with systemic lupus erythematosus. Medicine 1987; 66: 85.

CONTROL DE LA EVOLUCION DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO POR BIOPSIA RENAL

E. CARRIZOSA, D. CADENA

INTRODUCCION

La Unidad Renal del Hospital de San José de Bogotá, en Acta Méd Col Vol 10 No. 5 de 1985, hizo una publicación preliminar sobre la importancia de la biopsia renal seriada en el lupus eritematoso sistémico (LES). Para el estudio actual se analizan 44 pacientes a quienes se ha hecho un seguimiento de controles de biopsias renales, para correlacionarlo con la evolución clínica y paraclínica

MATERIAL Y METODOS

Se revisan las historias clínicas de 44 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología,

comprendidos, entre los años de 1976 a 1987, estudiados en el Hospital de San José de Bogotá, se les hizo un seguimiento clínico y paraclínico, con control de biopsia renal 18 meses después de estar en programa terapéutico, se practicaron un total de 107 biopsias.

Los estudios paraclínicos tanto de diagnóstico como de control, incluyen valoración de función renal con valores de proteinuria en 24 horas, filtración glomerular isotópica o en su defecto depuración de creatinina. Los estudios inmunológicos incluyen complemento sérico por inmunodifusión radial (C'3 y C'4), anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia con IgG e IgM y un número reducido de casos a partir de 1986 se les ha practicado anticuerpos anti DNA, RNP y Sm

La biopsia renal se obtuvo con aguja Tru-Cut en forma percutánea, fijadas las muestras en Bouin para la microscopía de luz(ML), con coloraciones de hematoxilina-eosina y PAS metenamina. En los estudios de inmunofluorescencia (IF) se congeló en nitrógeno líquido y se cortó en crióstato a cuatro micras, haciendo preparaciones para anti IgG, IgA IgM, comple-

Dr. Eduardo Carrizosa A: Servicio de Nefrología, Hospital de San José, Profesor Titular Universidad Nuestra Señora del Rosario: Dr. Darío Cadena R: Departamento de Patología. Hospital de San José, Profesor Titular Universidad de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá.

mentó y fibrinógeno. No se hicieron estudios de microscopía electrónica.

Los hallazgos histopatológicos cumplen los parámetros impuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), sin querer salirnos de ellos tratamos de ser más explícitos hablando de signos de actividad, no actividad y cambios agregados.

Hallazgos de actividad: 1. Cambios mínimos (CM). (Tipo II OMS). Caracterizados por cambios mínimos a la ML y positividad en los estudios de IF. En las biopsias de control, el aspecto al microscopio de luz puede considerarse normal o en ocasiones discreta rigidez de la membrana basal glomerular (esclerosis), con positividad a la IF. 2. Glomerulonefritis mesangial (GMs). (Tipo II OMS). Caracterizada por aumento del tallo mesangial con proliferación de las células de mesangio y depósitos de complejos inmunes en la matriz del mesangio. 3. Glomerulonefritis proliferativa endotelial. Se pueden observar dos variedades distintas, con proliferación endotelial focal y segmentaria (GPF) (Tipo III OMS), o con proliferación endotelial difusa (GPD) Tipo IV OMS). Se caracterizan por la proliferación de células endoteliales en una porción del penacho glomerular sin comprometer necesariamente todos los glomérulos (focal) o en todo el penacho y los glomérulos (difusa) a la ML, y depósitos granulares a la IF ya sean de anti IgG, IgM, IgA, complemento o fibrinógeno, en la membrana basal glomerular, ya sean subepiteliales, epimembranosos o subendoteliales, formando las asas de alambre. A la forma difusa también se le conoce como glomerulonefritis membrano proliferativa. 4. Glomerulonefritis membranosa (GM). (Tipo V OMS). El engrosamiento de la membrana basal glomerular muestra el mismo patrón a la ML de las formas idiopáticas y la IF muestra depósitos granulares epimembranosos. 5. Glomerulonefritis difusa endo y extra capilar (GPD+ E). A más de los datos descritos a la ML e IF para la GPD, se asocia la presencia de proliferación de las células epiteliales de la cápsula de Bowman (medias lunas). 6. Glomerulonefritis crónica (GC). Observado en los casos avanzados en que hay tal compromiso de la citoarquitectura que en muchos de los casos dificulta el diagnóstico.

Hallazgos asociados: 1. Nefritis intersticial, 2. Nefroarterio y arteriosclerosis hialina o hiperplásica, 3. Atrofia tubular y 4. Fibrosis intersticial.

Hallazgos de no actividad: 1. Riñón normal (RN). (Tipo I OMS). En pocos casos de LES se observa normalidad a la ML con estudios de IF negativos. 2. Esclerosis glomerular (EG). (Tipo VI) Observada en biopsias de control a la ML. consistentes en esclerosis del penacho glomerular, ya sea focal o difusa, con o sin depósitos a la IF, consideradas como lesiones cicatriciales y 3. Esclerosis de la membrana basal glomerular. A la ML se observa rigidez de la membrana basal glomerular, obedeciendo a esclerosis de ella.

TERAPEUTICA

El manejo está centralizado en el suministro de prednisona 1 mg/k/d hasta lograr un control clínico y paraclínico, nunca inferior a ocho semanas. Se continúa con prednisona 0.5 mg/k/d hasta poder observar mejoría en los patrones histológicos, de haber mejoría se disminuye a 0.25 mg/k/d por tiempo indefinido. Se asocia Ciclofosfamida a dosis de 2 mg/k/d o bolos mensuales de 200 mg en los casos con vasculitis o que presenten cortico-intolerancia.

En los tres casos con proliferación extracapilar se asoció dipiridamol 225 mg/d y ácido acetil salicílico Aspirina 500 mg/d.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 44 pacientes, 42 del sexo femenino y dos del sexo masculino, con edad máxima de 42 años y mínima de 13 años. Entre los 21 y 40 años se registraron 38 pacientes (86.35%) (Figura 1).

El tiempo promedio de evolución es de 7.5 años. Han fallecido seis pacientes (13.63%), cuatro en uremia, uno por mucormicosis y uno por endocarditis bacteriana. Los pacientes restantes están en controles a diciembre de 1987.

El análisis clínico de ingreso mostró compromiso en orden descendente de: sistema articular, piel y faneras, renal, serosas, sistema nervioso central y hematológico. En su último control si bien se observa una mejoría en todos sus aspectos, el riñón es el órgano que ocupa el primer lugar de compromiso, seguido del sistema articular y piel y faneras (Tabla 1).

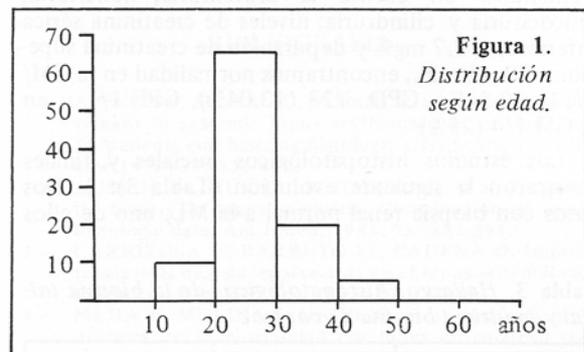


Tabla 1. Aspectos clínicos del LES al inicio y al último control.

	Inicial		Final	
	#	%	#	%
Renal	16	36.26	8	18.18
Hematológico	4	9.09	1	2.27
S. N. C.	7	15.90	1	2.27
Piel y faneras	30	68.54	4	9.09
Articular	35	81.10	4	9.09
Serosas	12	27.27	2	4.54
muertos			4	9.09

La valoración paraclínica muestra similitud con la evolución clínica, lográndose importantes mejorías en sus análisis generales, de función renal y laboratorios de inmunología (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis estudios paraclínicos al inicio y al último control.

	Inicial %	Final %
Anemia	40.47	6.81
Leucopenia	31.81	6.81
VSG elevada	88.63	29.54
Proteinuria neg.	47.72	65.90
Proteinuria <3	27.27	9.09
Proteinuria >3	25.00	25.00
Leucocituria	45.45	18.18
Hematuria	34.09	15.90
Creatinina > 1.7	15.90	13.63
C1Cr < 70 ml/min	31.81	13.63
ANA	90.47	45.45
C'3	71.42	23.52
C'4	75.00	37.50

De gran interés y motivo que hace justificar la práctica de biopsia renal en los pacientes con LES, es la observación de la falta de correlación entre los estudios paraclínicos y los resultados histopatológicos. Teniéndose en cuenta la proteinuria, hematuria, leucocituria y cilindriuria; niveles de creatinina sérica inferiores a 1.7 mg% y depuración de creatinina superior a 70 ml/min., encontramos normalidad en la GM/6/11 (60.54%). GPD 3/23 (13.04%), GPF 1/1 y en la GM 1/4 (25%).

Los estudios histopatológicos iniciales y finales mostraron la siguiente evolución (Tabla 3): 1. Dos casos con biopsia renal normal a la ML, uno de ellos

Tabla 3. Hallazgos histopatológicos de la biopsia inicial y la última biopsia de control.

	Inicial		Final	
	#	%	#	%
R. Normal	1	2.27	6	13.63
C. Mínimos	1	2.27	9	20.45
G. Mesangial	11	25.00	11	25.00
G. P. Difusa	23	52.27	7	15.90
G. P. Focal	1	2.27	—	—
G. Membranosa	4	9.09	3	6.81
G. P. Difusa + Extra	3	6.81	—	—
Esclerosis	—	—	6	13.63
Extracapilar	—	—	2	4.54

con IF negativa (RN) y el otro positivo a la IF(CM) con anti IgG, IgM, complemento y fibrinógeno. El caso con IF negativa, la biopsia de control a los 15 años de diagnosticada la enfermedad y a los 66 meses de la biopsia inicial, los resultados son normales. En el segundo caso, la biopsia de control mostró positividad solamente con fibrinógeno. Es llamativo en ambos casos la persistencia de títulos elevados de ANA. Han sido manejados con dosis bajas de prednisona por su cuadro articular.

2. Once casos con biopsia renal inicial propia de glomerulonefritis mesangial mostraron en las biopsias de control el paso a RN en cuatro casos, CM en un caso y en un caso la ML mostró cambios mínimos más no hay dato de IF. Persistencia de los mismos patrones a la ML e IF en tres de ellos. Un caso evolucionó a GPD y otro a EG. (Figura 2). En los dos casos

	R. Normal	(4)
	C Mínimos	(2)
G. MESANGIAL	G Mesangial	(3)
11 casos	G P Difusa	(1)
	G P Focal	(1)

Figura 2. Evolución glomerulonefritis mesangial.

que su control es peor a la forma inicial (GPD y EG) no hay a la historia clínica ni al laboratorio dato que justifique dicha evolución.

De los once casos, tres iniciaron su enfermedad con pérdida de función renal (creatinina > 1.7 y depuración de creatinina <70 ml/min), uno evolucionó a la EG y los otros dos normalizaron su función renal y las biopsias de control pasaron a RN. Todos los casos han sido manejados con prednisona, en los dos casos que evolucionaron a la GPD y EG se asoció ciclofosfamida, sin observarse ningún beneficio hasta el momento.

3. La glomerulonefritis proliferativa difusa con 23 casos mostró el paso a RN en un caso, CM en tres casos, en dos casos la ML fue normal mas no hubo glomérulos para la IF, GM en seis casos, cinco casos continuaban con igual patrón histológico, cuatro evolucionaron a la EG y uno falleció con proliferación GPF o GMs y a CM. Un caso pasó de GPD a GMs y dos a la ML e IF negativa, desarrollando este ultimo patron 18 meses más tarde. La GPD es la forma que más correlación guarda entre los estudios paraclínicos y los hallazgos histopatológicos. En pacientes con más de dos biopsias se pudo observar el paso de GPD a GPF o GMs y a CM. Un caso pasó a GPD a GMs y dos años después la biopsia muestra GPD (Figura 3).

Han recibido tratamiento con prednisona diez casos, prednisona + ciclofosfamida once casos y prednisona + azatioprina un caso, no observándose ventaja entre uno y otro esquema terapéutico en cuanto a la regresión de los síntomas o mejorías paraclínicas.

G PROLIFERATIVA DIFUSA 23 casos	R. Normal	(1)
	C Mínicos	(5)
	G Mesangial	(6)
	G P Difusa	(6)
	Esclerosis	(4)
	Extracapilar	(1)

Figura 3. Evolución glomerulonefritis difusa.

4. Un caso de glomerulonefritis proliferativa focal, por espacio de cuatro años evolucionó favorablemente, en forma súbita presentó deterioro de la función renal, mostrando la biopsia de control proliferación extracapilar y falleció en uremia.

5. Cuatro pacientes en su biopsia inicial mostraron patrón de glomerulonefritis membranosa, la biopsia control mostró el mismo patrón en tres de ellas y en una se observó el paso a CM (Figura 4), siendo llamativo en este caso que no cursó con proteinuria patológica. Los tres restantes cursaron con proteinuria propia de síndrome nefrótico, mejorando en uno de ellos. Todos han recibido prednisona 1 mg/k/día.

G. MEMBRANOSA 4 casos	C Mínicos	(1)
	G Membranosa	(3)
G PROLIF. DIFUSA ENDO Y EXTRA 3 casos	G Mesangial	(2)
	Esclerosis	(1)

Figura 4. Evolución glomerulonefritis membranosa y proliferativa difusa endo y extra capilar.

6. Tres pacientes con patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa asociado con proliferación extracapilar, han recibido tratamiento con prednisona + ciclofosfamida, asociándose dipiridamol+ ácido acetil salicílico (Aspirina); ninguno de los casos tuvo deterioro de la función renal en los estudios iniciales ni en los de control, ni presentaron manifestaciones clínicas último control, siendo el tiempo promedio de observación 20 meses. En los tres casos las biopsias de con-

trol no mostraron proliferación extracapilar, dos han virado a GMs y uno a la esclerosis glomerular.

Cinco pacientes estuvieron embarazadas, sin observarse ninguna complicación durante su gestación o después de ella. Dos de las pacientes mostraron a la biopsia de control CM, en dos pacientes persistía el mismo patrón inicial de GPD y en el otro caso, que se inició como GM en el control había evolucionado a GPD.

CONCLUSION

1. Las manifestaciones clínicas renales no son la principal causa al inicio de la enfermedad y no se correlaciona su gravedad con los hallazgos histológicos.
2. Los estudios paraclínicos de función renal pueden estar dentro de límites normales, mostrando la histología importantes cambios patológicos.
3. El programa terapéutico es capaz de mejorar el patrón histológico.
4. La mejoría histológica no la podemos relacionar con la escogencia terapéutica (prednisona o prednisona + ciclofosfamida).
5. Por los puntos anteriores no dudamos de que la biopsia renal en los pacientes con LES es de un valor insustituible, para poder clasificar la entidad, analizar el pronóstico y observar su evolución.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- APPEL GB, SILVA FG, PIRANI C, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978; 57: 371-410.
- 2.- AUSTIN HA, MUENZ LR, JOYCE KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med*, 1983; 75: 382-391.
- 3.- CARRIZOSA E, BARRETO FJ, CADENA D. Importancia de la biopsia renal seriada en el lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Col*. 1985; 10: 187-191.
- 4.- MEJIA F, MOLINA J, URIBE O, et al. Factores pronósticos en la mortalidad por lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Col* 1986; 11: 2-7.
- 5.- WHITING-O'KEEFE Q, HENKE JE, SHEARN MA, et al. The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus: stepwise linear regression analysis. *Ann Intern Med* 1982;96: 718-723.
- 8.- ZWEMAN B, KOMBLUM J, COMOG J, et al. The prognosis of lupus nephritis Role of clinical-pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1968; 69: 441-453.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

J. TORO

Por lo menos un 25% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) desarrollarán en forma temprana síntomas neurológicos o mentales. El 60% en algún momento de su enfermedad tendrá sintomatología de tipo neurológica o psiquiátrica. Estos síntomas se pueden presentar en forma recurrente antes de que se diagnostique la enfermedad o durante el desarrollo de la misma. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son: síndromes convulsivos y cuadros psicóticos. Otros síndromes neurológicos podrán verse también relacionados con la enfermedad como neuropatías, polimiositis, papiledema y síndromes focales, motores o sensitivos (Tabla 1)

Tabla 1. *Otros síndromes neurológicos.*

1. Estupor
2. Déficit focal cerebral
3. Parálisis de músculos extraoculares
4. Papiledema
5. Nistagmus
6. Hemorragia Subaracnoidea
7. Vértigo
8. Corea
9. Polirradiculopatía
10. Meningitis aséptica
11. Neurología
12. Polimiositis

Cuadros recurrentes y lesiones diseminadas a diferentes niveles del sistema nervioso central podrán verse en este tipo de pacientes, y es así como se han descrito en forma menos frecuente cuadros medulares como mielitis transversa. Es bien sabido que el sistema nervioso podrá estar comprometido a cualquier nivel tanto central como periférico. El compromiso focal cerebral de la enfermedad hace que se confunda el diagnóstico en muchas ocasiones con lesiones ocupando espacio. Los cambios mentales como decíamos anteriormente son muy frecuentes y variados. El clínico siempre se inclinará hacia el diagnóstico de un síndrome cerebral orgánico. Los cuadros psicóticos son bien frecuentes y podrán clasificarse en sus dife-

rentes variedades. Se ha visto que muchos de estos pacientes con cuadros psiquiátricos tienen una forma más severa de la enfermedad y usualmente requieren dosis más altas de esteroides. Los cuadros psicóticos frecuentemente se presentan durante una fase de exacerbación de la enfermedad o inmediatamente después. Estas reacciones son usualmente transitorias y mejoran en una semana aproximadamente. Muchas dudas han surgido referentes al uso de esteroides en altas dosis en pacientes con cambios de tipo psiquiátrico. Se observa que estos pacientes definitivamente se benefician de un tratamiento con dosis altas de esteroides a diferencia de lo que se pensaba hace algún tiempo, que la medicación podía empeorar los cambios mentales. Si durante el tratamiento de esteroides se empeoran los síntomas mentales, hay una clara indicación para elevar la dosis de la medicación con resultados bastante satisfactorios. Medicaciones anticonvulsivas y de tipo psiquiátrico lógicamente también están indicadas en este tipo de enfermos cuando así lo requieren.

Otras manifestaciones neurológicas frecuentes en el lupus eritematoso sistémico son las crisis convulsivas, lesiones focales motoras sensitivas o del lenguaje, y compromiso de pares craneanos. En estudios neuropatológicos se han relacionado las anteriores lesiones con microhemorragias y microinfartos que están muy claramente asociados a vasculopatía lúpica. En autopsias de pacientes con compromiso del sistema nervioso central se encontrará en 35 a 71% de los casos microinfartos, en 19 a 25% microhemorragias, en 12.5% hialinización vascular y en 15% de los casos infartos o hemorragias muy evidentes. De otra manera, los hallazgos neuropatológicos no han dado una explicación clara a la encefalopatía, demencia o psicosis vista en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Algún grado de asociación se ha encontrado entre cambios neuropsiquiátricos y alguna alteración en pruebas serológicas como niveles de DNA y anti-DNA circulantes, niveles séricos de anti-Sm (Antígeno Nuclear Ribonucleasa Resistente Extraíble) y una concentración alta de alfa-interferón en el líquido cefalorraquídeo. Desafortunadamente ninguna de estas asociaciones ha probado ser constante en pacientes con diagnóstico de lupus que desarrollan cambios neuropsiquiátricos. En animales de experimentación, el haber aislado anticuerpos específicos contra algunas estructuras del sistema nervioso central, ha llevado a explicar algunas disfunciones focales o generalizadas que se ven en pacientes con lupus eritematoso sistémico con

compromiso del sistema nervioso central. Muchos estudios han demostrado de complejos inmunes en plejos coroides, que han llegado a constituirse en marcadores de la lesión vascular vista en el sistema nervioso central. Pacientes con diagnóstico de lupus y cambios neuropsiquiátricos han mostrado aumento importante en los niveles de IgG en líquido cefalorraquídeo, con bandas oligoclonales positivas vistas en la electroforesis de alta resolución. También se ha encontrado en este tipo de pacientes una barrera hematoencefálica excesivamente permeable. El anterior hallazgo es quizás el factor que más se correlaciona con los cambios neuropsiquiátricos vistos en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Algunos autores han demostrado que en un 75% de los enfermos con lupus eritematoso sistémico y compromiso del sistema nervioso central tendrán aumento de la IgG antineuronal, comparado con un 10% de los otros pacientes con lupus eritematoso sin compromiso del sistema nervioso central. En 90% de los pacientes con lesión difusa del sistema nervioso central como demencias, psicosis o crisis convulsivas generalizadas, la IgG antineuronal del líquido cefalorraquídeo está elevada, comparativamente con un 25% de los pacientes que presentan lesiones más focalizadas del sistema nervioso central. Los anteriores hallazgos parecen demostrar que las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico ocurren como resultado de una citotoxicidad neuronal, mediada por anticuerpos neuronales, con reactividad linfocítica cruzada, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica permeable, produciendo lesión vascular. El antígeno específico capaz de producir la reacción de anticuerpos antineuronales todavía está por encontrarse, sin embargo, algunos avances en este campo se han hecho y es así como Hirano ha demostrado anticuerpos contra el glicolípido neutro GM1 en suero de pacientes con lupus eritematoso con compromiso psiquiátrico. Aunque este glicolípido forma parte muy pequeña de los glicolípidos cerebrales, es interesante que también se encuentra en algunas subpoblaciones de linfocitos, pudiendo esta situación explicar alguna de la reactividad cruzada de anticuerpos linfocito neuronales.

Antes de terminar esta revisión vale la pena recordar que el anticoagulante lúpico circulante descrito por primera vez en 1952, se ve aproximadamente en 10 a 35% de los pacientes con lupus. La presencia de este factor predispone a embolias pulmonares y venosas profundas, además de embolias cerebrales en un 18% de los pacientes aproximadamente. El diagnóstico se sospecha en pacientes en quienes se encuentra un PTT prolongado que no corrige al adicionarse plasma

normal. Tampoco debe olvidarse la endocarditis de Libman Sacks, que aunque tiene un bajo potencial emboligénico se ve en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Otras manifestaciones neurológicas que debemos mencionar en este tipo de pacientes con LES son las polineuropatías, que generalmente son leves y pueden ser sensitivas o mixtas. Se han informado algunos casos con cuadros de polineurorradiculopatía muy similares al Guillain Barré por su forma ascendente. También se han descrito algunos casos de mononeuritis múltiples y miopatías típicas con debilidad próxima y dolor. Otras complicaciones neurológicas de la enfermedad que debemos mencionar también son meningismo, papiledema, alteraciones cerebelosas y cambios inespecíficos del electroencefalograma. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar una reacción celular con leve aumento de proteínas. Estos cambios se ven principalmente durante una fase activa de la enfermedad. Ocasionalmente puede observarse también hemorragia subaracnoidea.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AITA J: Neurologic manifestations of connective tissue diseases. In: Neurologic manifestations of general diseases. Charles C. Thomas. Publisher, 1975, 1979-182.
- 2.- BAILEY A: Neuritis associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1955; 253: 693.
- 3.- BLUESTEIN HG, WILLIAMS GW: Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells. Association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus Am J Med, 1981; 70: 240.
- 4.- BLUESTEIN HG: Heterogeneous neurocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 1979; 35: 210.
- 5.- D'ALTON JG, PRESTON DN, GORMANIS J. Multiple Transient Ischemic Attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. Stroke 1985; 16: 512.
- 6.- FEINGLASS EJ, ARNETT FC, DORSCH CA et al: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 323.
- 7.- NADEAU S. Collagen Vascular Disease: vasculitis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Seminars in Neurology 1985; 5: 333.
- 8.- SERGENT JS. Central Nervous System disease in systemic lupus erythematosus. Therapy and prognosis. Am J Med 1975; 58: 644.
- 9.- STRAHLMAN E. Central Nervous System involvement in systemic lupus erythematosus. The Johns Hopkins Medical Journal 1981; 149: 140.
- 10.- YAGNIK P, DHOPESH V. Stroke and circulating lupus. Stroke 1984; 5: 388.

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

M. N. DE ARBOLEDA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una entidad que se caracteriza por alteración en la inmunidad humoral y celular. Estas alteraciones son reflejadas en la sangre como patologías, tanto en los elementos celulares como en las sustancias humorales de la misma. Numerosos trabajos han sido hechos en el sistema sanguíneo de pacientes con LES, teniendo en cuenta su fácil acceso, siendo de gran importancia que casi todos los pacientes con esta enfermedad presentan alguna anomalía en el sistema hematológico. La más común de estas alteraciones es la anemia de enfermedad crónica (AEC), neutropenia, púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y anormalidades en el sistema de coagulación sanguínea son frecuentemente asociadas al LES.

Otras manifestaciones, menos comunes, son la presencia de gamapatía monoclonal de causa desconocida, crioglobulinemia, enfermedad por crioaglutininas, gamapatía policlonal, mielofibrosis y aplasia medular.

ANEMIA

Los mecanismos de producción de anemia en el LES pueden agruparse en no inmunes e inmunes. En el primer grupo debe considerarse la anemia de enfermedad crónica, el hiperesplenismo, enfermedad renal, deficiencia de hierro secundaria a pérdida gastrointestinal y drogas. El segundo grupo está constituido por la presencia de anticuerpos "calientes", crioaglutininas y complemento, y hemólisis Coombs positiva inducida por drogas.

Anemia de enfermedad crónica (A. E. C.): debilidad, pérdida de peso y palidez constituyen los síntomas característicos de enfermedad crónica, que han sido consignados en la literatura médica desde hace mucho tiempo. En su revisión clásica sobre "Anemia de Infección", Cartwright y Wintrobe, mencionan que investigadores franceses del siglo pasado habían demostrado una reducción en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre de pacientes con fiebre tifoidea. Durante los últimos 20 años se ha comprobado que desórdenes no infecciosos, tales como la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hodgkin o carcinoma, se acompañan de una anemia similar que ha sido denominada anemia de enfermedad crónica.

Esta anemia es usualmente moderada, raramente sintomática y casi nunca requiere de transfusión. Los hallazgos de laboratorio muestran un hematocrito entre 30 a 35%, una hemoglobina entre 9 y 12 gr% y bajo recuento reticulocitario. El volumen corpuscular medio y la concentración de hemoglobina corpuscular media son normales o ligeramente bajos; la concentración de hierro sérico y la capacidad de combinación son característicamente bajas; el nivel de ferritina sérica es normal o alto, a menos que coexista una causa paralela de deficiencia de hierro. El frotis de sangre periférica a menudo revela una moderada hipocromía y microcitos, pero se observa normal la mayoría de las veces.

Contrario a la opinión popular, la anemia de este desorden no es de origen "autoinmune"; los glóbulos son normocíticos normocrómicos y generalmente la médula ósea es de apariencia normal a la aspiración. Existe una disminución en la producción y en la vida media globular. En efecto se ha encontrado que cuando se transfunden eritrocitos normales a pacientes con LES, su vida media es ligeramente menor; la causa de este cambio se desconoce con exactitud, aunque se cree que puede ser debido a la mayor actividad del sistema mono-macrófago o reticuloendotelial, que se encuentra hipertrofiado en los estados inflamatorios crónicos. En condiciones normales la médula ósea es capaz de aumentar la producción de células rojas como mecanismo compensatorio; este mecanismo es fallido en lupus, presentando defecto en la liberación celular y escasa respuesta a la eritropoyetina. Estudios sobre eritrocínica y células multipotenciales revelan que a pesar de adecuadas cantidades de eritropoyetina hay una respuesta subnormal en estados crónicos; en los cultivos de macrófagos se ha encontrado una supresión de las células multipotenciales y se han aislado inhibidores circulantes dirigidos a estas células en pacientes con LES y artritis reumatoidea.

Se ha sugerido que muchas de las alteraciones encontradas en la AEC podrían explicarse por acción de la Interleuquina-1 (IL-1), una monoquina conocida como mediador endógeno de leucocitos (LEM), liberada de monocitos "activados" por ciertas linfocinas, endotoxinas bacterianas y cambios de fagocitosis. La IL-1 induce fiebre, leucocitosis y cambios biológicos, incluyendo hipoferremia.

Las anormalidades en el metabolismo del hierro en la AEC han sido ampliamente detectadas e incluyen disminución en la absorción de hierro por las células epiteliales gastrointestinales, disminución en la con-

Dra. María Nelly Niño de Arboleda: Unidad de Hematología Especial, Hospital San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá.

centración de hierro plasmático, retención del hierro en las células del reticuloendotelio y disminución en la liberación de este hierro a los precursores eritroides en la médula. Varias teorías se han propuesto para tratar de explicar estos trastornos; una de ellas es que la lactoferrina, una proteína con alta afinidad por el hierro, compite con la transferrina por el hierro plasmático. La lactoferrina se encuentra en los gránulos específicos de los neutrófilos y es liberada durante la inflamación, se une al hierro, impidiendo que éste sea utilizado por los precursores eritroides; los macrófagos toman el hierro y lo almacenan. Otra hipótesis es que la apoferritina, una proteína reactiva de fase aguda, sea liberada en inflamación, se una al hierro plasmático y sea almacenada como ferritina.

Se ha demostrado que a pesar de la competencia por el hierro, entre la transferrina insaturada y la membrana de los rojos inmaduros, la liberación de hierro a las células precursoras se hace mejor en la AEC que en verdadera deficiencia. Esto podría explicar por qué a pesar de los hallazgos en sangre periférica, la hipocromía y microcitosis de la AEC no es tan marcada como en la verdadera deficiencia de hierro.

Teniendo en cuenta las anteriores observaciones, se puede concluir que la relativa falla de la médula ósea juega un papel importante, si no el más importante, en el desarrollo de la AEC. El diagnóstico debe hacerse no solamente por los cambios morfológicos característicos de esta anemia, sino por la exclusión de otras causas. La presencia de la AEC en LES rara vez requiere tratamiento y se controla mediante el tratamiento de la enfermedad de base.

Anemia hemolítica: la anemia hemolítica adquirida puede ser un signo aislado de presentación de LES y preceder por años su aparición. Algunos investigadores han llegado a sugerir que pacientes con anemia hemolítica autoinmune adquirida idiopática (IAI), pueden tener realmente una forma "frustrada" de LES.

La mayoría de las anemias hemolíticas IAI no pueden ser diferenciadas de otras causas secundarias de anemia hemolítica autoinmune, debido a la severidad de la hemólisis o la prueba de Coombs. Esta prueba directa positiva indica la presencia de uno de tres patrones de depósito de proteína sobre la membrana del eritrocito: 1) inmunoglobulina (Ig), únicamente; 2) Ig y complemento, C3 o C4; 3) complemento, solamente. La distinción entre los tres tipos de Coombs positivo es difícil, debido a las limitaciones en la sensibilidad de los reactivos de la prueba.

Generalmente, en LES un Coombs positivo es de tipo 3; el tipo 2 ocurre con menor frecuencia y el tipo 1 es tan raro que su presencia podría sugerir una causa de hemólisis diferente de LES; la hemólisis activa en esta enfermedad está asociada con un test de tipo 2, mientras que en el tipo 3 la actividad hemolítica puede pasar inadvertida.

Una prueba de Coombs positiva a anticuerpo o complemento sobre la membrana del eritrocito, o am-

bos, es relativamente común en LES, en el 18 a 65% de pacientes; sin embargo menos del 10% de pacientes con LES manifiesta anemia hemolítica autoinmune en el transcurso de la enfermedad. El anticuerpo responsable de la anemia hemolítica autoinmune es usualmente "caliente", predominantemente IgG, ocasionalmente IgM y más raramente IgA.

La anemia hemolítica en LES ha sido ocasionalmente asociada a crioaglutininas, la mayoría de las veces los títulos han sido bajos y la evidencia de que éstos sean la causa de la hemólisis permanece baja. El tratamiento de la anemia hemolítica son los corticoides; en LES cerca del 75% de los pacientes responden a esteroides por uno de los siguientes mecanismos: 1) en dosis altas, disminuyen agudamente la concentración de anticuerpos unidos a la membrana del eritrocito, mientras que se elevan los anticuerpos séricos; 2) las concentraciones séricas disminuyen cuando el paciente entra en remisión y 3) inhiben la destrucción de rojos, por el sistema reticuloendotelial. Esta inhibición del secuestro de eritrocitos, es el mayor modo de acción de los corticoides o la esplenectomía en anemia hemolítica inmune. La recomendación común para terapia con esteroides en LES con hemólisis, es un mínimo de 60 mg de prednisona durante 21 días, antes de considerar una falla en la terapia; en caso de obtener una respuesta adecuada se debe bajar la dosis hasta 15 mg o menos.

En la anemia hemolítica-LES que no responde a esteroides o que requiere dosis altas para suprimir la enfermedad, son recomendadas drogas citostáticas o esplenectomía. Inmunoglobulina antimocítica o antilinfocítica ha sido utilizada recientemente en LES.

NEUTROPENIA

La neutropenia se presenta en la mitad de los pacientes con LES, debida posiblemente a un anticuerpo antineutrófilo. Han sido desarrolladas pruebas para detectar en plasma anticuerpos dirigidos contra granulocitos en pacientes con neutropenia y médula ósea celular, que han permitido medir la cantidad de Ig unida a la membrana del granulocito, encontrando un aumento de Ig en los PMN de pacientes con LES y síndrome de Felty que desarrollan neutropenia.

Se ha observado en pacientes seropositivos para artritis reumatoidea o LES, con recuentos de granulocitos normales, que los niveles de Ig-PMN permanecen cerca del rango normal. En general en pacientes con LES y neutropenia los niveles son más bajos que en pacientes con esta misma entidad que no presentan neutropenia. Una significativa reducción en el tiempo de supervivencia del granulocito ha sido observada, lo mismo que una disminución en la densidad del mismo, que se explicaría por degranulación. Se han informado anticuerpos a los lisosomas de leucocitos en LES espontáneo, pero no en el inducido por drogas.

La posibilidad de una depresión en la síntesis de granulocitos en la médula ósea ha sido estudiada mediante cultivos celulares, evaluando la unidad forma-

dora de colonias con evidencia preliminar de supresión de granulopoyesis en LES. El uso de corticoides en estos pacientes corrige la neutropenia, solos, o combinados con agentes inmunosupresores a pesar del riesgo en el desarrollo de infección. Menos del 5% de pacientes neutropénicos se complican con infección, pero cuando ésta se presenta puede llegar a ser un problema mayor.

El efecto de la esplenectomía es transitorio y debe reservarse para emergencias; hay evidencia de que la esplenectomía puede exacerbar la vasculitis y hacer más frecuentes los episodios de infección severa. Se ha utilizado carbonato de litio para estimular la producción de unidad formadora de colonias.

LINFOPENIA

En el LES la linfopenia es común y puede llegar a tener significado patológico; no sólo se han encontrado reducidos los niveles absolutos de linfocitos circulantes, sino los porcentajes relativos en sangre periférica durante el LES activo, en tanto que en el LES inactivo se encuentran niveles intermedios entre los normales y los pacientes con actividad.

El mecanismo responsable de la producción de anticuerpos en el LES no ha sido aún conclusivamente identificado; parece ser una enfermedad multifactorial y una de las características es que presenta deficiente función supresora celular. Hay una relativa deficiencia de células T que suprimen la inducción de síntesis mitogénica de inmunoglobulinas en las células B. El defecto está relacionado con una alteración en la generación de células supresoras, más que en disminución de la respuesta.

Los cultivos de células mononucleares, proveen una vía nueva en el análisis de los factores solubles que influyen la síntesis de autoanticuerpos, sugiriendo que la IL-1 puede ser un factor importante en la hiperactividad de las células B; en efecto se ha demostrado un aumento significativo en la síntesis de IgG en el LES y cuando se aplica antisuero contra IL-1, en cultivos mononucleares, se reduce la síntesis espontánea de IgG en el 90% de células cultivadas con el LES.

Evidencia reciente sugiere que la disfunción supresora puede ser debida a la presencia de anticuerpos circulantes a precursores de células T supresoras; así que la controversia sobre la importancia primaria de la hiperactividad intrínseca de la célula B versus la deficiencia de células T supresoras, permanece sin resolverse.

PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE

(P.T.I.)

Aproximadamente cerca de 14 a 26% de pacientes con LES desarrollan trombocitopenia en el transcurso de su enfermedad. Es frecuente la disminución de megacariocitos en médula ósea como responsable de esta trombocitopenia, en tanto que la destrucción periférica de plaquetas es bien conocida y la PTI

puede ser encontrada como un pródromo de la enfermedad.

En el LES se han descrito tres estados teniendo en cuenta el recuento plaquetario: 1) trombocitopenia inmune, 2) estado trombolítico compensado con un aumento en la producción y destrucción de plaquetas y 3) raramente, plaquetas normales. En sangre, se encuentran plaquetas bajas con disminución en su vida media, niveles elevados de inmunoglobulinas en su membrana, usualmente de clase IgG, presencia de macroplaquetas, las cuales se correlacionan con aumento de megacariocitos en médula ósea estimulada por la destrucción.

La causa de la producción de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunes es desconocida; una interrupción entre el sistema inmune regulatorio podría comprometer la acción de las células T ayudadoras, deprimir las células T supresoras o favorecer una estimulación exagerada de las células B.

Los anticuerpos en la mayoría de los casos de PTI, están dirigidos a antígenos de la superficie plaquetaria; se han demostrado anticuerpos contra las glicoproteínas específicas de membrana de la plaqueta, tales como la Ib y IIb/IIIa. Complejos inmunes circulantes, formados por anticuerpos contra antígenos no plaquetarios, pueden unirse inespecíficamente a las plaquetas en algunos casos de PTI, más frecuentemente en pacientes con LES.

Karpatkin y cols, han encontrado en un número grande de pacientes con LES, la presencia de anticuerpos antiplaquetas en 78%, de los cuales sólo 14% eran trombocitopénicos y concluye que existe un estado trombolítico compensado en la mayoría de los pacientes con LES. Otro grupo halló una supervivencia normal en las plaquetas de pacientes con LES notrombocitopénicos. Hay asociación entre trombocitopenia y títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina (AACL) en LES, los cuales pueden jugar un papel mediador en la destrucción plaquetaria. Estudios en hibridomas humanos-humanos, de linfocitos en enfermos con LES, han demostrado que los anticuerpos antiplaquetarios se encuentran entre los diferentes anticuerpos producidos por estas células. Alteraciones en la función plaquetaria han sido documentadas en pacientes con LES, en presencia de trombocitopenia o sin ella, por una falla en la fase de "liberación" con respuesta defectuosa al ADP, colágeno y epinefrina que favorece la púrpura, sin aumento en la tendencia hemorrágica de estos pacientes. Los corticoides son la primera modalidad de terapia; en caso de falla es recomendada esplenectomía, sin embargo hay evidencia de la escasa respuesta en el LES con PTI.

Otras modalidades incluyen citotóxicos como ciclofosfamida, vincristina, y azatioprina; además son usados danazol, colchicina y ciclosporina A. Altas dosis de gamaglobulina (0.4 g/K/día) durante 5 días producen una rápida elevación en el recuento de plaquetas; la respuesta es transitoria por lo cual se recomienda en situaciones de emergencia.

Púrpura trombótica trombocitopénica ha sido relacionada como una condición que puede presentarse en pacientes con LES.

PANCITOPENIA

La pancitopenia en LES es infrecuente y usualmente ha sido atribuida a deficiencia de folatos por hemólisis, autoinmunidad o drogas relacionadas con la terapia. En algunos casos se ha informado asociación entre LES y aplasia medular, sin descartarse la posibilidad de anticuerpos a células de la médula ósea. En revisión de literatura, se mencionan sólo cinco casos de pancitopenia, por mielofibrosis en LES, los cuales han respondido a los corticoides.

TRASTORNOS HUMORALES

Inhibidores adquiridos: El anticoagulante lúpico: el inhibidor lúpico es un anticoagulante espontáneamente adquirido, el cual fue descrito por Conley y Hatmann en dos pacientes con LES que presentaban un tiempo de coagulación prolongado y actividad anticoagulante en el plasma. Es una inmunoglobulina, usualmente IgG, a veces IgG-M, que reacciona "in vitro" con fosfolípidos de carga negativa (F3P), inhibiendo la generación del complejo protrombínico, aunque su expresión clínica no es hemorrágica como se pensaría por los cambios en Factor VIII, IX o protrombina.

Su frecuencia llega hasta 21-65% en LES, en series recientes, en contraste con 6-18% de los estudios iniciales. Puede encontrarse en otros desórdenes autoinmunes, cáncer, infecciones o ser inducido por drogas; entre estas, las fenotiazinas.

La importancia clínica del anticoagulante lúpico y los anticuerpos antifosfolípidos, como la anticardiolipina AACL, es su significativa asociación con sucesos trombóticos, hipertensión pulmonar y aborto espontáneo. La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las complicaciones más frecuentes; sin embargo no hay parte de la vasculatura exenta; trombosis arteriocerebral, infarto de miocardio, trombosis de la vena central de la retina, mesentérica, infartos hepáticos y esplénicos han sido informados. Las manifestaciones neurológicas asociadas con antifosfolípidos son amplias y recientemente Levine incluye entre éstas la migraña y amnesia global transitoria.

La diferencia en el diagnóstico posiblemente refleje la sensibilidad de los métodos para identificar los anticoagulantes, el tiempo parcial de tromboplastina (PTT), ha sido generalmente utilizado; otras pruebas incluyen tiempo de protrombina (PT) usando tromboplastina diluida, inhibición de tromboplastina sérica o tisular, neutralización de plaquetas y el tiempo de veneno de Russell. Los niveles AACL (IgG, IgM) han sido designados como la medida más sensible para pronosticar trombosis con anticoagulante lúpico o "síndrome antifosfolipídico", como ha sido llamado por Hughes.

La hipótesis más popular sobre la participación de los anticuerpos antifosfolípido y trombosis está basada en un trabajo de Carreras: estos anticuerpos pueden inhibir la producción de prostaciclina por las células endoteliales con aumento en la agregación y trombosis; otra teoría, de Sanfelippo, muestra en el estudio de tres pacientes con LES, la disminución en la actividad de la precalicreína, que activa la fibrinolisis. Una tercera posibilidad fue propuesta por Angeles-Cano, en la cual estos anticuerpos pueden dirigirse a los fosfolípidos de la membrana endotelial, con daño en la liberación del activador del plasminógeno. Se ha mencionado además la activación de plaquetas por inhibición de los fosfolípidos de membrana y de la trombomodulina, disminución de la proteína C y en la actividad de ATIII. En todos los mecanismos propuestos se asume la participación estrecha de los anticuerpos antifosfolípidos en la trombosis; sin embargo quedan algunos interrogantes; por ejemplo, ¿por qué no todos los pacientes con este AACL desarrollan trombosis?

Está indicada la terapia a largo plazo con anticoagulantes orales, con monitoreo de anticuerpos antifosfolípidos; en embarazadas la warfarina puede ser reemplazada por corticoides y aspirina. Otras modalidades son antiplaquetarios, citotóxicos y plasmaféresis.

GAMAPATIA MONOCLONAL

El aumento de proteínas monoclonales de tipo heterógeno en cantidad y curso variable ocurre en LES, más frecuentemente que en la población general, sin que represente una manifestación de actividad de la enfermedad. Se han mencionado numerosas asociaciones entre desórdenes sistémicos como púrpura hipergamaglobulinémica de Waldenström, síndrome de Sjögren, LES y artritis reumatoidea.

Hay un aumento en el riesgo de malignidades hematológicas en pacientes con LES y artritis reumatoidea; la incidencia de leucemia, linfoma y mieloma en estos pacientes ha sido informada de dos a ocho veces mayor.

La hipótesis de esta relación pueden tener explicación en las posibles causas etiológicas de la enfermedad y algunos las han relacionado con un foco carcinogénico predispuesto por los agentes terapéuticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AGUDELO CA, SCHUMACHER HR, GLICK JH, et al: Non-Hodgkin lymphoma in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981; 8: 69-78.
- 2.- AHN YS, HARRINGTON WJ, SIMON SR, et al: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983; 308: 1396-1399.
- 3.- AHN YS, HARRINGTON WJ, MYLVAGANAM R, et al: Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1984; 100: 192-196.
- 4.- ALGER M, ALARCON-SEGOVIA D, RIVERO SJ: Hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura. Two related subsets of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1977; 4: 351-357.

- 5.- ANGLÉS-CANO E, SULTAN Y, CLAUVEL JP: Predisposing factors of thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 312-323.
- 6.- ASHERSON RA, MORGAN SH, HARRIS EN, et al: Arterial occlusion causing large bowel infarction: A reflection of clotting diathesis in SLE. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 102-106.
- 7.- BAGBY GC, LAWRENCE HJ, NEERHOUT RC: T-lymphocyte-mediated granulopoietic failure: In vitro identification of prednisone-responsive patients. *N Engl J Med* 1983; 309: 1073-1078.
- 8.- BEARDSLEY DS, SPIEGEL JE, JACOBS MM, et al: Platelet membrane glycoprotein IIIa contains target antigens that bind antiplatelet antibodies in immune thrombocytopenias. *J Clin Invest* 1984; 74: 1701-1707.
- 9.- BENTLEY DP: Anemia and chronic disease. *Clin Haematol* 1982; 11: 465-479.
- 10.- BOEY ML, COLACO CB, GHARAVI AE, et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1021-1023.
- 11.- BUDMAN DR, STEINBERG AD: Hematologic aspects of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1977; 86: 220-229.
- 12.- CARIOU R, TOBELEM G, SORIA C, et al: Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant (Letter). *N Engl J Med* 1986; 314: 1192.
- 13.- CARRERAS LO, DEFREYN G, MACHIN SJ, et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 1: 244-246.
- 14.- CARSONS S, PARENTI D, LAVIETES B, et al: Plasma fibronectin in systemic lupus erythematosus: Relationship to clinical activity, DNA binding and acute phase proteins. *J Rheumatol* 1985; 12: 1088-1092.
- 15.- CINES DB, PASSERO F, GUERRY D, et al: Granulocyte-Associated IgG in neutropenic disorders. *Blood* 1982; 59: 124-132.
- 16.- DALY HM, SCOTT GL: Myelofibrosis as cause of pancytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1219-1222.
- 17.- DOUGLASSW, ADAMSON JW: The anemia of chronic disorders: Studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood* 1975; 45: 555-565.
- 18.- DUBOIS EL, TUFFANELLI DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964; 190: 104-111.
- 19.- FERREIRO JE, PASARIN G, QUESADA R, et al: Beningn hipergamia globulinemica purpura of Waldenström associated with Sjögren, syndrome. *Am J Med* 1986; 81: 734-740.
- 20.- GUPTA RC, ROBINSON WA, KURNICK JE: Felty's syndrome: Effect of lithium on granulopoiesis. *Am J Med* 1976; 61: 29-32.
- 21.- HACBARTH E, KAJDACSZY-BALLA A: Low density neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1334-1341.
- 22.- HALL S, MCCORMICK JL, GREIPP PR, et al: Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985; 102: 325-328.
- 23.- HARRIS EN, GHARAVI AE, HEDGE U, et al: Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231-234.
- 24.- HARRIS EN, GHARAVI AE, BOEY ML, et al: Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; III: 1211-1214.
- 25.- HARRIS EN, HUGHES GVR, GHARAVI AE: Antiphospholipid antibodies: An elderly statesman dons new garments. *J Rheumatol* 1987; suppl, 14: 208-213.
- 26.- HOWESE, LYNCH DM: Platelet antibody binding in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 482-486.
- 27.- HUGHES GRV: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
- 28.- JACOBSON DM: Lupus anticoagulant. *Stroke* 1987; 18: letter 96: 1-962.
- 29.- JANDL RC, GEORGE JL, DINARELLO CA, et al: The effect of interleukin 1 on IgG synthesis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45: 384-394.
- 30.- KAELIN WG, SPIVAK JL: Systemic lupus erythematosus and Myelofibrosis. *Am J Med* 1986; 81: 935-938.
- 31.- KURTZBERG J, FRIEDMAN HS, CHAFFES S, et al: Efficacy of intravenous gammaglobulin in autoimmune-mediated pediatric blood dyscrasias. *Am J Med* 1987; 23: 4-9.
- 32.- LAFER EM, RAUCH J, ANDRZEJEWSKI C, et al: Polyspecific monoclonal lupus antibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153: 897-909.
- 33.- LEE GR: The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20: 61-79.
- 34.- MORIMOTO C, STEINBERG AD, LETVIN NL, et al: A defect of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J Clin Exp* 1987; 79: 762-768.
- 35.- MUEH JR, HERBST KD, RAPAPORT SI: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156-159.
- 36.- OLEINICK A: Leukemia or lymphoma occurring subsequent to an autoimmune disease. *Blood* 1967; 29: 144-152.
- 37.- PETRI M, RHEINSCHMIDT BA, CORASH L, et al: The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 524-531.
- 38.- REGAN MG, LACKNER H, KARPATKIN S: Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1974; 81: 462-468.
- 39.- RICHERT-BOE KE: Hematologic complications of rheumatic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 301-320.
- 40.- RUBIN L, UROWITZ MB, PRUZANSKI W: Systemic lupus erythematosus with paraproteinemia. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 638-644.
- 41.- SANFELIPPO MJ, DRAYNA CJ: Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 275-279.
- 42.- SCHLEIDER MA, NACHMAN RL, JAFFE EA, et al: A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* 1976; 48: 499-509.
- 43.- SHOENFELD Y, RAUCH J, MASSICOTTE H, et al: Polyspecificity of monoclonal lupus antibodies produced by human-human hybridomas. *N Engl J Med* 1983; 308: 414-420.
- 44.- STARKEBAUM G, AREND W: Neutrophil-binding immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1979; 64: 902-912.
- 45.- STROTHER SV, ZUCKERMAN KS, LOBUGLIO AF: Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1984; 144: 198-220.
- 46.- TAKEI M, KANG H, TOMURA K, et al: Aberration of monokine production and monocyte subset in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1987; 22: 169-173.
- 47.- THIAGARAJAN P, PENGO V, SHAPIRO SS: The use of the dilute Russel viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986; 68: 869-874.
- 48.- TRIPLETT DA, BRANDT JT, KACZOR D, et al: Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure

- with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 678-682.
- 49.- SUCKER S, ZARRABI MH, ROMANO GS, et al: IgM inhibitors of the contact activation phase of coagulation in chlorpromazine-treated patients. *Br J. Haematol* 1978; 40: 447-449.
- 50.- ZULMAN J, JAFFE R, TALAL N: Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978; 299: 1215-1220.

LESIONES CUTANEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO

J. G. CHALELA

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso (LE) son múltiples y variadas hasta el punto de que se considera, al igual que la sífilis, al LE como "el gran simulador".

Las lesiones del lupus pueden ser agudas, subagudas o crónicas; a su vez, pueden ser descamativas, localizadas o no localizadas. Aunque tienen tendencia a localizarse en una forma más marcada en las áreas expuestas al sol, también se presentan en sitios no expuestos e inclusive en las mucosas.

Pueden presentarse lesiones cutáneas exclusivamente y también se presenta una gran variedad de situaciones clínicas en el lupus eritematoso sistémico (LES), y es así que existe aún controversia entre el lupus eritematoso discoide (LED) como lesión mucocutánea pura o como una fase del LES. Un 5% de pacientes que finalmente hacen lesiones sistémicas, han tenido lesiones cutáneas previas durante muchos años. Hay pacientes con LED que pueden tener laboratorio positivo y a veces artralgias.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

Las lesiones del LED son más o menos típicas aunque en ocasiones pueden presentar dificultades diagnósticas: hay que tener en cuenta que los elementos semiológicos más importantes que se presentan en este cuadro son eritema localizado persistente, escamas adherentes, folículos distendidos con tapones foliculares, telangiectasias y atrofia.

Se inician como placas eritematosas o lesiones papuloescamosas, con tendencia a no ser elevadas, eritematosas, edematosas, cubiertas por escamas adheridas. Pueden ser únicas o múltiples y su tamaño y definición aumentan gradualmente. El centro de la lesión está cubierto por la escama que al desprender deja observar orificios foliculares con tapones córneos (signos del "clavo del tapicero"). Al desprender la escama se observa atrofia en el centro de la lesión, con algunas telangiectasias. Este tipo de lesión puede

mejorar dejando hiperpigmentación y menos comúnmente depigmentación.

El cuadro suele presentarse en el rostro, siendo la vertiente nasal y las regiones malares los sitios más comúnmente observados por nosotros, pero también se presentan en pabellones auriculares, V del escote, caras expuestas de los brazos y antebrazos, membranas mucosas y cuero cabelludo. En este último presenta placas alopecias de diferentes tamaños que son brillantes, eritematosas, con despulimiento y atrofia de la piel del cuerpo cabelludo; esta alopecia suele ser atrofiante y definitiva.

Las lesiones más antiguas del LED suelen ser más extendidas, eritematosas, descamativas con telangiectasias y atrofia; suelen o pueden tomar grandes extensiones que comprometen la frente, el dorso nasal y las regiones malares teniendo en algunas ocasiones la forma de "alas de mariposa", que si bien no es una forma muy frecuente es la más conocida de todas. Hay formas papulosas violáceas con telangiectasias, formas anulares bien figuradas con atrofia en el centro que pueden dejar hipocromías definitivas y cicatrices marcadas y definitivas.

Las lesiones en las manos se caracterizan por placas eritematosas con escamas gruesas y bien adheridas y homogéneas que recuerdan a la psoriasis o a las mismas dermatitis de contacto, pues tienen tendencia a localizarse en los pulpejos y en la cara dorsal de los dedos, observándose con alguna frecuencia microhemorragias en astilla periungueales. Las lesiones en las membranas mucosas se localizan en la boca y los labios en forma de placas elevadas de color grisáceo, erosionadas o ulceradas en forma superficial rodeadas de un halo eritematovioláceo.

Vale la pena destacar que en algunas ocasiones aparecen lesiones de carcinomas del tipo de los epitelomas basocelulares o del carcinoma escamocelular y al parecer son el resultado del uso de sustancias irritantes sobre las placas del LED.

Diagnóstico diferencial: el diagnóstico diferencial de estas lesiones es variado: hay que distinguirlas de la erupción polimorfa lumínica, rosácea, tiña facial, eritema posesteroideo, reticuloide actínico, infiltración linfocítica de Jessner, dermatitis seborreica especialmente aquellas formas fotosensibles de esta última

Dr. Juan Guillermo Chalela: Jefe Sección Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

y la psoriasis. Las manifestaciones del LED en el cuero cabelludo son indistinguibles clínicamente de cualquier alopecia cicatricial como son el liquen plano, la pseudopelada de Brock y la esclerodermia. En las membranas mucosas hay que tener como principal diagnóstico diferencial el liquen plano y muchas veces sólo se hace el diagnóstico por medio de la anatomía patológica.

Métodos diagnósticos: el principal método de diagnóstico es la clínica teniendo en cuenta el eritema, la atrofia, las telangiectasias, las escamas adherentes y los tapones foliculares.

Desde el punto de vista de laboratorio no suele, en la mayoría de los casos, presentarse ninguna anomalía. Un ANA, Anti-DNA positivos o complemento sérico disminuido significan muy probablemente que se trate más bien de la manifestación cutánea de un LES. De todas maneras aunque la positividad de estos exámenes en el LED es muy baja, hay ocasiones en que se puede encontrar, así como también VDRL falsos positivos, leucopenia y VSG elevada. Las anomalías en estos cuadros pueden subir en algunas series hasta 35% de los pacientes. En pacientes con LED se ha informado, asimismo, positividad del HLA-B7 y del HLA-B8.

El examen de anatomía patológica sigue siendo de una gran ayuda, no solamente porque en manos expertas hay un buen porcentaje de éstos que hacen diagnóstico, sino además por ser un procedimiento fácil de realizar, con pocos riesgos para el paciente y con bajos costos para el mismo. Los cambios ocurren en la expuesta y cuando se sospecha LES se toma el área ser el primer sitio de injuria. En la epidermis se puede encontrar hiperqueratosis con tapones foliculares prominentes. La acantosis se puede alternar con atrofia de las células de la capa de Malpighio. Edema intracelular focal y licuefacción de las células de la capa basal, se observan con frecuencia. Este hallazgo da lugar a una obliteración parcial de la unión dermoepidérmica por un infiltrado de células mononucleares; en lesiones avanzadas se observa coloración PAS positiva en la membrana basal. Ocasionalmente se observa incontinencia del pigmento. La dermis superior está edematosa, los capilares, grandes vasos y linfáticos pueden estar dilatados y las paredes de los vasos pueden estar edematosas. Se observa un infiltrado denso perivascular consistente primariamente en linfocitos, células plasmáticas y monocitos. Este infiltrado se observa en dermis media, inferior y ocasionalmente en tejido subcutáneo. Las biopsias de las membranas mucosas muestran paraqueratosis degeneración hidrópica del estrato germinativo e infiltrado linfocitario perivascular.

La inmunofluorescencia es un examen muy importante que tiene valor diagnóstico y en muchos casos valor pronóstico. En el caso del LED se toma de área expuesta y de área no expuesta la cual al ser positiva es de un gran valor diagnóstico y pronóstico. Los hallazgos más importantes son los depósitos de IgG.

IgM, IgA y complemento en la unión dermoepidérmica con patrón homogéneo o granular.

En 1963 al usar estas técnicas de inmunofluorescencia Burnham y cols, demostraron una banda localizada de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica de lesiones lúpicas, así como también en piel afectada y no afectada de pacientes con LES; este hallazgo se ha llamado BANDA LÚPICA. La Banda lúpica se relaciona con las exacerbaciones y/o remisiones de la enfermedad así como la presencia o ausencia de anti-DNA y la hipocomplementemia. El hallazgo de banda lúpica en pacientes con LES tiene gran importancia porque se ha encontrado que aquellos que la tienen negativa tienen menos posibilidades de hacer enfermedad renal. Aquellos que la tienen positiva para IgG tienen gran prevalencia de enfermedad renal mientras que quienes la tienen positiva para IgM o IgA e IgG, son susceptibles de presentar una glomerulonefritis proliferativa membranosa focal. Otra de las cosas que se ha encontrado de importancia en el hallazgo de banda lúpica es que aquellos pacientes que la tienen positiva en piel sana tienen hasta un 95% de posibilidades de tener LES. Aunque no se sabe por completo la razón para la presencia de esta banda lúpica, existen dos teorías al respecto: una sugiere que representa el almacenamiento en tejidos de depósitos circulantes o del suero o sea que en la piel sucedería lo mismo que en glomérulo renal; la otra teoría apunta a que la proliferación epidérmica inducida por diversidad de agresiones como la luz ultravioleta, produce DNA desnaturalizado que se desplaza desde las células epidérmicas proliferantes y se difunde a lo largo de la membrana dermoepidérmica. Asimismo, el DNA y/u otros productos nucleares unidos a anticuerpos antinucleares son los que visualizamos como positivos en la unión dermoepidérmica y dan banda lúpica positiva. Se cree que los depósitos de inmunoglobulinas poseen actividad de anticuerpo antinuclear.

OTRAS VARIETADES DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Lupus eritematoso profundo: son nódulos subcutáneos o placas induradas de situación profunda ya sea debajo de las lesiones de LED o de la piel normal. Se localizan en cara, cabeza y parte superior y externa de los brazos. Pueden verse lesiones en glúteos, tórax y muslos.

Lupus eritematoso telangiectásico: poco frecuente que se localiza en rostro en forma de manchas rojas de tamaños que oscilan desde pequeños puntos y formas de grandes discos. No hay descamación y las lesiones suelen desaparecer dejando las cicatrices características.

Lupus eritematoso ampolloso: se presenta ocasionalmente dentro del cuadro del LED y es el resultado de la separación de la unión dermoepidérmica como consecuencia de degeneración de células basales. Se

caracteriza por vesículas herpetiformes que al romperse pueden dejar ulceraciones secundarias.

Lupus eritematoso hipertrófico: es otra variante rara del LED. Las lesiones típicas son crónicas y similares a verrugas. Son placas elevadas de bordes bien limitados e indurados. Tienen diferentes colores que pueden ser violáceos o rojizos; la superficie de la lesión es verrugosa e hiperqueratósica. Se presenta en forma más marcada en labios, boca y mucosas.

Tratamiento: hay varios tratamientos que pueden ser usados en la terapia del LED. En primer lugar se deben tomar ciertas medidas como evitar la exposición a la luz solar, al frío intenso, al calor y a los traumatismos localizados. Hay terapia local en la cual los corticoides tópicos son los más importantes teniendo en cuenta que por el uso prolongado de estas sustancias se debe evitar al máximo el uso de los fluorados. En aquellas lesiones hipertróficas el uso de corticoides en oclusivo es de utilidad. En lesiones únicas el uso de nitrógeno líquido puede ser de utilidad teniendo en cuenta que en algunos pacientes esta terapia puede dejar hipocromías residuales. Se han utilizado con buenos resultados las inyecciones intralesiones de corticoides.

En la terapia sistémica en nuestra experiencia, la droga inicial de elección es la cloroquina. Se inicia con dosis de 250 mgs dos veces al día, previa consulta al oftalmólogo y con controles periódicos por éste último debido al riesgo de retinopatía. La droga usada en caso de intolerancia a la anterior o de fracaso en la terapia con cloroquina, es la thalidomida en dosis que pueden ser de 100 mgs al día teniendo en cuenta que no se puede formular a mujeres en embarazo o con vida sexual activa que lleven anticoncepción por su efecto teratogénico importante. Por último la utilización de corticoides sistémicos es benéfica en aquellos pacientes en que han fracasado otras formas de terapia o en los que las lesiones son muy severas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Las lesiones LES son muy similares a las presentadas en el LED. Algunos autores calculan que el 5% de las lesiones del LED se convierten en LES y otros creen que el LED no se convierte en LES sino que las lesiones del LES son similares o se inician como lesiones parecidas al LED.

Las lesiones se inician en las partes más expuestas a la luz solar especialmente en dorso nasal, regiones malares, pabellones auriculares y V del escote. Con alguna frecuencia las lesiones se inician en la punta de los dedos de las manos con lesiones tumefactas, eritematosas, violáceas y con telangiectasias; ocasionalmente se presentan con hemorragias periungüeales en astilla. Las eminencias tenar e hipotenar, las partes redondeadas de los pies y los talones pueden afectarse con alguna frecuencia de placas eritematosas violáceas a veces puntiformes y con telangiectasias. Puede haber hemorragias y aftas en boca y labios. En cabeza aparecen placas alopécicas atróficas o en forma de alopecia areata, puede haber fenómeno de Raynaud, conjuntivitis, pigmentación, nódulos subcutáneos, ulceraciones de las piernas en forma de pioderma gangrenoso, manifestaciones de crioglobulinemias a tipo livedo reticular y en nuestra experiencia hemos visto pacientes que se inician como una púrpura anafilactoide similar a una púrpura de Henoch-Schoenlein o a una púrpura plaquetopénica, al igual que con lesiones de urticaria y en una paciente que tuvo un cuadro no muy clásico de Mucha-Habermann hizo posteriormente un LES.

Los hallazgos de laboratorio, de anatomía patológica y el tratamiento se relacionan con el cuadro sistémico del lupus eritematoso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DOMONKOS A, ANDREWS. Tratado de Dermatología, Editorial Salvat. 1983.
- 2.- CALLEN J: Therapy of Cutaneous Lupus Erythematosus Med Clin North Amer. Vol 66: 1982.
- 3.- CALLEN J: Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus. Arch Dermatol 1982; 118: 412-416.
- 4.- DAHL M: The Lupus Band Test: a reevaluation. J Am Acad Dermatol. 1984; No. 11: 230-234.
- 5.- GILLIAM J, SONTHEIMER R. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinics in Rheumatic Diseases. Vol 8.
- 6.- PEREZ M: Lupus Band Test. Piel, Vol 1 No. 2, 9-10. Marzo 1986.
- 7.- PROVOST T: Lupus Band Test. Internal J of Dermatol 1984; No. 20: 475-481.
- 8.- PRYSTOWSKY S, GILLIAM J. Cutaneous Subsets of Lupus Erythematosus. Dermatologic Clinics. Vol. 1 No. 4, october 1983.
- 9.- TUFFANELLI D. Discoid Lupus Erythematosus. Clinics in Rheumatic diseases Volume 8, No. 2. Agosto 1982.