Compromiso pulmonar del lupus eritematoso sistémico

Konniev A. Rodríguez, Eduardo Carrizosa

Tradicionalmente el pronóstico de supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se relacionaba con la severidad del compromiso renal.

El presente trabajo tiene por objeto describir las patologías que llevan a la muerte a estos pacientes, con énfasis en el compromiso pulmonar. Para tal fin se revisaron 40 autopsias con diagnóstico de LES, analizando la clínica y los hallazgos radiológicos. Los resultados mostraron que la mayoría muere por infección (50%), seguida en frecuencia por uremia, vasculitis sistémica y falla cardíaca. Es difícil definir exactamente el compromiso pulmonar propio del LES, ya que en la mayoría de los casos se encontraron asociadas otras patologías que pueden causar los mismos cambios histológicos. Se concluye que debe prestarse mayor atención a la patología pulmonar, principalmente infecciosa como causa de muerte en pacientes con LES.

INTRODUCCION

Hasta hace pocos años, la lesión renal determinaba el pronóstico clínico del LES, considerándose, con la sepsis, los principales determinantes de muerte (1-3). Esta visión ha cambiado debido al manejo agresivo de la lesión renal con glucocorticoides e inmunosupresores (4, 5), al manejo integral de la falla renal y a empleo de nuevos antibióticos.

Desde que Osler (6) describió el compromiso pulmonar producido por el LES, han sido múltiples

los trabajos dedicados al tema (7-10). Actualmente es claro que entre 50 y 70% de los pacientes con LES, sufren alguna lesión pulmonar durante el curso de su enfermedad, la cual puede afectar cualquier componente del sistema respiratorio (11-13).

Sin embargo, es difícil determinar rápidamente cuáles lesiones son específicamente debidas al LES. Desde que Rakov (14) describió en 1942 la neumonitis intersticial y las atelectasias, como lesiones propias del LES, la frecuencia y naturaleza de dichas lesiones han permanecido controvertidas. Tal vez la mayor dificultad diagnóstica radica en la poca frecuencia con que el LES compromete el pulmón en forma aislada. La hemorragia alveolar, el edema, la membrana hialina, la neumonitis y la fibrosis intersticial, las vasculitis, la pleuritis y el compromiso de músculos respiratorios (10, 12, 13, 15-17) pueden ser causados directamente por el LES o por otras patologías asociadas.

Independientemente de lo mencionado existen síndromes que aunque infrecuentes son relativamente específicos del LES. Una de las más completas revisiones es la de Matthay y cols (10), con la descripción de 12 casos de neumonitis lúpica. La rara pero frecuentemente letal hemorragia pulmonar, ha sido tema de diferentes publicaciones (18-20), al igual que la hipertensión pulmonar (21,22) y el compromiso de músculos respiratorios que lleva al "shrinking lung" (pulmón encogido) (17,23,24).

En su reciente revisión Wiedemann y Matthay (13) animan a buscar una causa secundaria de cualquier alteración, clínica, radiológica o funcional a nivel pulmonar y a no conformarse con la generalización frecuente, pero peligrosa, de tér-

Dr. Konniev Alexei Rodríguez V.: Residente III de Medicina Interna; Dr. Eduardo Carrizosa A.: Nefrólogo; Hospital de San José, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

Solicitud de separatas al Dr. Rodríguez.

minos como neumonitis lúpica o derrame pleural por LES en pacientes que se presentan con un cuadro agudo de disnea, fiebre e infiltrados pulmonares.

En nuestro trabajo intentamos diferenciar aquellas lesiones pulmonares que puedan ser explicadas exclusivamente por el compromiso del LES sobre el pulmón y relacionarlas con la causa final de muerte.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las autopsias de 40 pacientes muertos con diagnóstico de LES en el Hospital San José entre diciembre de 1989 y enero de 1970. El diagnóstico de LES se hizo basándose en los criterios aceptados por la Asociación Reumatológica Americana (25).

Se describen el diagnóstico clínico de ingreso, los hallazgos a nivel pulmonar, radiológicos y el diagnóstico de muerte. Respecto a los hallazgos pulmonares, se trata de definir cuáles pueden ser atribuidos directamente al LES y cuáles a otras patologías. Como diagnóstico definitivo de muerte se tomó aquel registrado como tal en los resúmenes de autopsia o resúmenes clínicos finales, en condiciones tales como arritmias, shock o síndrome de reperfusión.

Se relacionan los hallazgos radiológicos con los patológicos, para establecer su efectividad para mostrar alteraciones *in vivo*. Igualmente se registran los gérmenes responsables de infección y datos de inmunofluorescencia cuando se realizó.

RESULTADOS

La distribución por sexos fue 35 mujeres y cinco varones, con edad promedio de muerte de 27.7 años, con extremos en los 15 y 64. El tiempo promedio de vida después del diagnóstico fue de 13 meses. Respecto al tratamiento, en 32 se emplearon glucocorticoides; glucocorticoides más ciclofosfamida en siete, y en un paciente no se alcanzó a realizar terapia alguna.

Los diagnósticos clínicos de ingreso aparecen en la Tabla 1. Allí vemos que el riñón es el órgano más afectado (10 casos) en general. La Tabla 2 muestra los diagnósticos definitivos de muerte:

Tabla 1. *Diagnóstico clínico de ingreso.*

	No. pacientes	(%)
1. Actividad lúpica	11	27.5
2. Insuficiencia respiratoria	6	15
3. Síndrome nefrótico	5	12.5
4. Endocarditis bacteriana	4	10
5. Uremia	4	10
6. Sepsis	4	10
7. Insuficiencia renal aguda	1	2.5
8. Insuficiencia cardíaca	1	2.5
9. Anemia hemolítica	1	2.5
to. Infección tejidos blandos	1	2.5
11. Colitis amebiana	1	2.5
12. Trombosis arterial	1	2.5

Tabla 2. *Diagnóstico definitivo de muerte.*

	No. pacientes	(%)
1. Infección	20	50 *
2. Uremia	7	17.5
3. Vasculitis sistémica	4	10**
4. Falla cardíaca	4	20 ***
5. Hemorragia pulmonar	1	2.5
6. Trombocitopenia pulmonar	1	2.5
7. Shock hipovolémico	1	2.5
8. Insuficiencia suprarrenal	1	2.5
9. Síndrome de reperfusión	1	2.5

* En 11 casos (25%) el foco infeccioso inicial fue el pulmón.
 ** En dos casos hubo hemorragia pulmonar difusa y en un caso membrana hialina.
 *** En un caso la muerte se produjo por hipocalcemia severa.

sepsis en 50%, siendo el pulmón el órgano más afectado como foco inicial y origen de la muerte en 11 pacientes (27.5%). Los gérmenes identificados en el pulmón fueron: *Staphylococcus aureus* tres casos, neumococo dos casos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, tuberculosis, *Pneumocystis carini*, paracoccidioidomycosis y mucormycosis, cada uno en un caso. Sólo en seis hubo informe de hemocultivos: *S. aureus* tres, neumococo dos y *Klebsiella* uno.

Las lesiones renales fueron: glomerulonefritis membranoproliferativa, 17 casos, rápidamente

Tabla 3. *Patología pulmonar en el lupus eritematoso sistémico.*

	No. pacientes	(%)
1. Bronconeumonía	22	55
2. Derrame pleural	19	47.5
3. Hemorragia	15	37.5
4. Pleuritis	14	35
5. Edema	9	22.5
6. Membrana hialina	7	17.5
7. Atelectasias	7	17.5
8. Vasculitis	3	7.5
9. Infarto pulmonar	2	5
10. Neumonitis intersticial	2	5
11. Fibrosis intersticial	1	2.5

progresiva en seis, riñon terminal en cuatro, glomerulonefritis mesangial y membranosa cada una en tres casos, nefritis intersticial y morfología normal cada una en un caso y sin datos cinco.

En cuanto a lesiones pulmonares (Tabla 3), la broncongúmonía fue la más frecuente, 22 casos (55%), describiéndose como focal en cinco y difusa en 17. Sólo en 11 de estos últimos se aisló germen causal, encontrándose asociación con hemorragia pulmonar en tres, membrana hialina en tres y pleuritis en dos.

El derrame pleural se presentó en 19 casos (47.5%), asociándose con infección pulmonar en 10 (52%), la serositis, el tromboembolismo pulmonar y la uremia, cada uno en dos casos. Además, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca y vasculitis cada una un caso.

La hemorragia pulmonar se presentó en 15 casos (37.5%), fue focal en nueve y difusa en seis. En ocho de los nueve con hemorragia focal se presentó infección, mientras que la difusa se asoció con vasculitis sistémica y uremia cada una en dos casos.

Se encontró pleuritis en 14 casos (35%), describiéndose como aguda o crónica según el tipo de infiltrado inflamatorio; de tipo agudo en seis, relacionándose con infección en tres, y tromboembolismo y vasculitis cada una dos casos; el tipo crónico se asoció con infección,

vasculitis sistémica y serositis en otros órganos cada una en un caso; en cuatro casos no se encontró ninguna asociación.

La membrana hialina y la atelectasia se hallaron cada una en siete casos (17.5%), relacionándose la primera con infección en tres, con vasculitis sistémica en uno y sin asociación en tres; la segunda se asoció con infección en tres casos, con hemorragia en dos y con edema pulmonar en uno. Otras lesiones fueron vasculitis en tres (7.5%), infarto pulmonar en dos (5%), neumonitis intersticial en dos y fibrosis intersticial en uno, sin patologías asociadas.

El pulmón fue aparentemente normal, desde el punto de vista histológico en un caso (síndrome de reperfusión).

En cuanto a estudios de inmunofluorescencia a nivel pulmonar, se realizaron sólo en ocho casos, encontrándose positivos en cuatro con depósitos de IgG, C3, fibrinógeno y anticuerpos antinucleares (ANA).

La Tabla 4 muestra la relación patológico-radiológica. Debido a que el estudio se basó en autopsias, las cuales se realizaron a diferentes tiempos *post mortem*, debe señalarse la probabilidad de que algunos de los hallazgos mencionados

Vcdm 60 *Relación patológico-radiológica.*

	No. casos	Diagnóstico Rx
1. Bronconeumonía	22	12
2. Derrame pleural	19	17
3. Hemorragia	15	
4. Pleuritis	14	1*
5. Edema	9	2
6. Membrana Hialina	7	1
7. Atelectasia	7	2
8. Vasculitis	3	-
9. Neumonitis intersticial	2	2
10. Infarto pulmonar	2	-
11. Fibrosis intersticial	1	-

RADIOLOGÍA NORMAL: un caso (S. de reperfusión)
* Pleuritis crónica.

hayan sido producidos por cambios propios de la muerte.

DISCUSION

Como se aprecia en la Tabla 1, el compromiso pulmonar ocupa un lugar preponderante como causa de hospitalización de los pacientes con LES. En nuestro estudio nueve de 11 pacientes con actividad lúpica tenían compromiso pleural y en seis se presentó insuficiencia respiratoria aguda. No obstante, la patología renal es muy frecuente, ya que sumando la uremia, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal aguda representa 25% de las causas de hospitalización.

La sepsis ocupa el primer lugar como causa de muerte (Tabla 2), siendo el pulmón el órgano más afectado. Es probable que factores tales como la hemorragia, la membrana hialina, la atelectasia y la vasculitis, sumados al defecto inmunológico primario, con actividad disminuida de los macrófagos alveolares (26) explique la alta incidencia de infección.

Es difícil obtener conclusiones respecto a los gérmenes más frecuentes, ya que sólo en 11 de 22 con bronconeumonía se logró su identificación; debe anotarse que en cuatro de éstos 11 la infección fue por gérmenes oportunistas (10% del total de pacientes). Esto último puede ser reflejo de la falta de sospecha clínica, resultante de considerar los cambios pulmonares como "secundarios" y no como potencialmente letales.

La pleura es la parte más afectada del aparato respiratorio (8, 27, 28). En nuestro estudio 34 de 40 casos (82%), presentaron lesión, manifestada como pleuritis o derrame pleural; sin embargo, sólo tres presentaron cambios de serositis típica y en cuatro no se encontró explicación alguna, por lo tanto se concluye que la mayoría de las veces el compromiso pleural en el LES es secundario a otras patologías y no a serositis. La causa de la pleuritis del LES no está definida, atribuyéndose a vasculitis (29) y depósito de Ig y complemento en las células mesoteliales (30, 31). Considerando que un derrame pleural puede ser la primera manifestación del LES, es básico el estudio del líquido; generalmente se trata de un exudado, con predo-

minio de PMN o mononucleares según el tiempo de evolución; la presencia de células LE es diagnóstica o una relación de ANA líquido/plasma >1(31).

Las manifestaciones clínico-patológicas del compromiso del parénquima pulmonar son variadas, tal como lo demuestran nuestros resultados (Tabla 3). Existe una agresión inmunológica sobre la unidad alveolocapilar, la cual puede expresarse con un amplio espectro de lesiones, dependiendo de las condiciones asociadas, del tratamiento establecido previamente o por razones desconocidas (13,16). Así, la hemorragia alveolar, el edema, la membrana hialina, la neumonitis intersticial y probablemente la vasculitis, son todas expresión de la misma agresión inmunológica (15). La presencia de infección, falla cardíaca, uremia, shock o drogas tóxicas facilitarían la manifestación clínica de algunas de las lesiones descritas antes.

En la actualidad, el depósito de complejos inmunes del tipo DNA - anti DNA es considerado como la principal causa de agresión inmunológica a nivel pulmonar (18, 32). La identificación de IgG y C3 en la pared alveolar, intersticio y capilar, respalda esta afirmación. Desafortunadamente, en nuestra revisión sólo en ocho casos se practicaron estudios de inmunofluorescencia en tejido pulmonar, los cuales nos ayudan a entender la fisiopatología de la lesión.

Un paciente que se presente con disnea, tos, fiebre, a veces con estertores basales, Rx de tórax con infiltrados acinares e hipoxemia severa y diagnóstico previo de LES, debe ser sometido a una exhaustiva investigación para descartar infección; si ésta u otras patologías asociadas se descartan, el diagnóstico de neumonitis lúpica es muy probable (10, 11,29,30).

En nuestra revisión, 11 casos (27.5%) presentaron patología pulmonar sin que existiese alguna entidad clínica asociada; éstos fueron cuatro casos con pleuritis crónica, tres con membrana hialina, dos con neumonitis y uno con fibrosis intersticial, además de un caso con hemorragia difusa; lesiones todas que pueden ser atribuidas exclusivamente al LES. No obstante, la cifra de 27.5% puede ser una subestimación, ya que la presencia de una patología

asociada no descarta que la lesión primaria fuese por LES y que sobre ésta se hubiese agregado infección, falla cardíaca, uremia, etc.

A diferencia de lo que ocurre en la esclerosis sistémica, la vasculitis pulmonar es rara en el LES, presentándose sólo en tres casos en nuestra revisión (7.5%); en los tres, se encontró necrosis fibrinoide, hallazgo descrito en otros estudios (33). Además, la presencia del fenómeno de Raynaud parece ser un marcador clínico pronóstico del desarrollo de hipertensión pulmonar en el LES (13, 34, 35), aunque en nuestra revisión no podemos establecer esta relación, ya que en las autopsias no siempre se registró la existencia o no del fenómeno de Raynaud.

En dos casos hubo infarto pulmonar, uno solo de los cuales se consideró mortal; ambos tenían serología negativa y no se documentó la existencia de anticoagulante lúpico (36).

En tres casos se identificó compromiso intersticial, dos como neumonitis y uno como fibrosis; esta lesión es rara en el LES (3, 28, 32, 34). La principal revisión al respecto es la de Eisenberg (9), en cuya serie la lesión representó menos de 3%; generalmente existe el antecedente de neumonitis lúpica (37), siendo la biopsia el único medio certero de hacer el diagnóstico.

En pacientes asintomáticos con LES, frecuentemente se encuentran fenómenos restrictivos (38); esto se explica por la presencia de enfermedad pleural, intersticial o atelectasias planas, las cuales son a su vez consecuencia del compromiso diafragmático que sumado al de otros músculos respiratorios configura el llamado "shrinking lung" (25, 39). El compromiso de músculos respiratorios varía entre 25 y 80% (40), sin que exista actividad lúpica o miopatía por esteroides. En nuestra revisión no se encontraron estudios histológicos del diafragma, los cuales son importantes, ya que no existen revisiones grandes al respecto.

Como se aprecia en la Tabla 4, sólo en la bronconeumonía, el derrame pleural y la neumonitis intersticial, la radiología brindó información que orientara hacia el diagnóstico; esto se debe probablemente a que la calidad técnica de

los estudios en pacientes críticos no es óptima y a la falta de orientación hacia la patología específica del LES en el pulmón (13, 41, 42).

SUMMARY

The cause of death of 40 patients with well documented Systemic Lupus Erythematosus (SLE) was reviewed; special emphasis was made to establish the degree of pulmonary involvement. In 50% of the cases the cause of death was infection; other causes were uremia, systemic vasculitis and heart failure. Pulmonary involvement by the disease itself was difficult to assess because associated pathology, such as neumonía, was common.

However, the authors conclude that pulmonary complications, such as infection, could be an important cause of death in SLE patients.

REFERENCIAS

1. Decker JL. Systemic lupus erythematosus. Evolving concepts. *Ann Intern Med* 1979; **91**: 587-604.
2. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 1971; **50**: 85-95.
3. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The long in systemic lupus erythematosus. *An J Med* 1981; **71**: 791-797.
4. Mandal AK, Hebert LA. Renal diseases. *Med Clin of Nor Am* 1990; **74**: 945-1075.
5. Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 4th Ed. Philadelphia: Saunders Company; 1991: 1294-1298.
6. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sei* 1904; **127**: 1-23.
7. Sullivan MA, Miller DK. Pulmonary manifestations in collagen diseases. *Arch Intern Med* 1962; **110**: 769-781.
8. Gross M, Esterly JR, Earle RH. Pulmonary alterations in systemic lupus erythematosus. *An Rev Resp Dis* 1972; **105**: 572-577.
9. Eisenberg H, Dubois EL, Sherwing RP, et al. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1973; **79**: 37-45.
10. Matthey RA, Schwarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 1975; **54**: 397-409.
11. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Resp Dis* 1979; **119**: 471-503.
12. Rigor R, Edmonds J, Lewkonia R, et al. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978; **37**: 121-128.
13. Wiedeman HP, Matthey RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin in Chest Med* 1989; **10**: 677-722.
14. Rakov HL, Taylos JS. Acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1942; **70**: 88-100.
15. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, et al. Pulmonary hemorrhage in the systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; **57**: 545-560.
16. Carette S. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin of Nor Am* 1988; **14**: 140-144.
17. Gibson GJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in the systemic lupus erythematosus. *Am J Of Med* 1977; **63**: 926-932.

18. **Desnoyers MK, Bernstein S, Cooper AG, et al.** Pulmonary hemorrhage in lupus erythematosus without evidence of immunologic cause. *Arch Intern Med* 1984; **144**:1398-1400.
19. **Marino CT, Pertschuk LP.** Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch intern Med* 1981; **141**: 201-203.
20. **Randall KY.** Pulmonary renal syndromes. *Clin in Chest Med* 1989; **10**: 655-675.
21. **Schwartzberg M, Lieberman DH, Getzoff B.** Systemic lupus erythematosus and pulmonary vascular hypertension. *Arch Intern Med* 1984; **144**:605-507.
22. **Mahowal ML, Weir EK, Ridley EJ, et al.** Pulmonary hipertensión in systemic lupus erythematosus: effect of vasodilators on pulmonary hemodynamics. *L Rheumatol* 1985; **12**: 773-777.
23. **Hoffbrand BJ, Beck ER.** Unexplained dyspnea and shrinking lung in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1965; **1**: 1273-1277.
24. **Gibson GJ, Edmonds JP, Hughes JR.** Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1973; **63**: 926-932.
25. **Olson C.** Systemic lupus erythematosus. Diagnostic criterium. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271.
26. **Wallaert B, Aerts C, Bart F, et al.** Alveolar macrophage dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**: 293-297.
27. **Purnell DC, Baggenstoss AH, Olsen AM.** Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1955; **42**: 619-628.
28. **Pertschuk LP, Moccia LF, Rosen Y.** Acute pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1977; **68**: 553-557.
29. **Bell R, Lawrence DS.** Chronic pleurisy in systemic lupus erythematosus treated with pleurectomy. *Br J Dis Chest* 1979; **73**: 314-316.
30. **Turner Warwick M.** Immunological aspects of systemic diseases of the lungs. *Proc Roy Soc Med* 1974; **67**: 541-547.
31. **Good JT, King TE, Anthony BV.** Lupus pleuritis. *Chest* 1983; **84**:714-718.
32. **Myers JL, Katzenstein AL.** Microangiitis in lupus induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986; **85**: 522-556.
33. **Fayemi AO.** Pulmonary vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1976; **65**: 284-290.
34. **Mack JW, Fry MV.** Pulmonary hypertension is systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1973; **289**: 157-158.
35. **Nair SS, Askari AD, Popelka CG.** Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *Arch Inter Med* 1980; **140**: 109-111.
36. **Nigel E, Chan JK, Asherson RA.** Thrombosis recurrent, fetal loss and thrombocytopenia. *Arch Inter Med* 1986; **146**: 2153-2158.
37. **Huang CT, Hennigar GR, Lyons HA.** Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1965; **272**: 288-293.
38. **Chick TW, Dehoratius RJ, Skipper BE, et al.** Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus without pulmonary symptoms. *J Rheumatol* 1976; **3**: 262-268.
39. **Martens J, Demedts M, Vanmoenen MT, et al.** Respiratory muscle dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Ej guv* 1983; **84**: 170-175.
40. **Jacobelli S, Moreno R, Massardo L, et al.** Inspiratory muscle disfunction and unexplained dyspnea in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; **28**: 781-788.
41. **Castañeda-Zúñiga WR, Hogan MT.** Cavitory pulmonary nodules in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1976; **118**: 45-48.
42. **Webb WR, Gamsu G.** Cavitory pulmonary nodules with systemic lupus erythematosus. Differential diagnosis. *AJR* 1981; **136**: 27-31.