

11227
rej. 7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



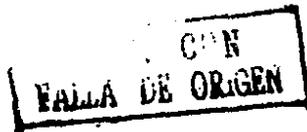
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL PETROLEOS MEXICANOS



HEMORRAGIA PULMONAL EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO. ANALISIS DE CUATRO CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PRESENTADA POR :
DR. MIGUEL ANGEL CANO PALMEROS





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	10
Etiología y Patogenia.....	13
Manifestaciones Clínicas.....	17
Criterios de la ARA.....	19
Tratamiento.....	34
Neumopatía Lúpica.....	41
Hemorragia Pulmonar en Lupus Eritematoso Generaliza- do. Experiencia en el Hospital Central Sur de Petro- leos Mexicanos.....	45
Objetivos.....	49
Material y Metodos.....	50
Casos Clínicos.....	53
Resultados y Conclusiones.....	60
Discusión.....	67
Bibliografía.....	73

I N T R O D U C C I O N

1.- DATOS HISTORICOS

La palabra Lupus fué introducida como tal en el siglo XIII, por un médico de nombre Rogerius. Dicha palabra tiene sus orígenes en el latín y significa lobo; fué usada para describir las lesiones erosivas de la cara que semejan la mordedura de un lobo.¹⁻²

El francés Casenave en el año de 1851, fué el primero en aplicar el término de Lupus Eritematoso., posteriormente fue Von Hebra, un médico de origen Vienes quien usó el término de mariposa para describir el eritema malar. Ya para el año 1872 Moretz Kaposi descubrió la afección visceral de la enfermedad y fué entonces que los médicos empezaron a conocer la forma diseminada de ésta y la llamaron Lupus Eritematoso Diseminado y no fué sino hasta 1875 en que reconocieron a la fiebre, adenopatías y artritis como datos clínicos acompañantes de Lupus Eritematoso.¹⁻²⁻³⁻⁴

Se siguieron haciendo estudios y fué William Osler - en 1904 quien describió los primeros casos clínicos de dos mujeres con eritema facial que desarrollaron daño renal.¹⁻²

Ya para la década de los años treinta el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) fué identificado como una entidad clínica distinta, como resultado de estudios realizados por-

patólogos quienes habían descrito los cambios característicos de la enfermedad. Un ejemplo de esto fue la endocarditis atípica no bacteriana descrita por Emmanuel Libman y Benjamin Sacks en el año de 1924.⁵

En 1935 George Baehr describió las lesiones renales., posteriormente en el año de 1936 Friedberg, Gross y Wallach hicieron diagnóstico postmortem en ausencia de lesiones cutáneas.¹⁻⁴

En 1940 Hack y Reinhart fueron los primeros en describir las falsas positivas de VDRL en el LEG y en 1941 Klemperer Pollack y Baehr implicaron a la colágena después de notar la presencia de degeneración fibrinoide en las lesiones. Siete años después, en 1948 Hargraves, Richmond y Morton describen la existencia de la célula LE en la médula ósea de pacientes con LEG, y al año siguiente Phillip Hench descubre la cortisona, así como su utilidad en diversas enfermedades de la colágena tales como la artritis reumatoide y el LEG. - En 1956 Tan y Kunkel describen el anticuerpo Anti-Sm, considerado actualmente como marcador inmunológico de la enfermedad. En 1956 George Friou aplica la técnica de fluorescencia indirecta para detectar anticuerpos.¹⁻⁴

Como podemos apreciar la historia del LEG es fascinante, y hoy en día nos faltan muchas cosas por descifrar, esperamos que al paso del tiempo se nos abran al entendimiento y así en un futuro no muy lejano llegar a poder comprender bien a fondo esta enfermedad tan apasionante.

2.- DEFINICION E INCIDENCIA

El LEG es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y naturaleza crónica que puede afectar la más amplia gama de órganos, aparatos y sistemas, en la cual las células y tejidos son dañados por el depósito de autoanticuerpos y complejos inmunes patógenos. Su incidencia en la República Mexicana no ha sido precisada, pero en los Estados Unidos de América se calcula que la padecen entre 500 a 750 000 personas y de ésta noventa por ciento o más son mujeres jóvenes., también los niños, hombres y ancianos pueden ser afectados. - En cuanto a razas es más común en la raza negra que en la blanca y en lo que respecta a grupos étnicos es más frecuente en los asiáticos y los hispanos. 6-7-8-

3.- ETIOLOGIA Y PATOGENIA

En esta enfermedad, lo característico es la producción de grandes cantidades de autoanticuerpos, debida por una parte a reducción del efecto supresor de las células T y por la otra a la activación policlonal (resultante o dependiente) de células B. El daño tisular puede ser consecuencia tanto del depósito de complejos inmunes circulantes como de anticuerpos dirigidos contra tejidos, células o componentes subcelulares específicos. Tal es el caso de los autoanticuerpos dirigidos contra: linfocitos, eritrocitos, factores de la coagulación, neurotransmisores, etc. En un buen número de casos el daño tisular se amplifica debido a la capacidad que tienen algunas inmunoglobulinas de fijar el complemento, con las consecuencias iónicas e inflamatorias ya conocidas. La inadecuada depuración de autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes juega también un papel fundamental en la producción de daño.⁷⁻⁸

En la patogenia del LEG se incluyen además del evento autoinmune ya citado factores genéticos, ambientales y hormonales.

La predisposición genética es ampliamente aceptada aunque no suficientemente conocida. Se sabe que es multifactorial y probablemente no homogénea. Existe una mayor incidencia en gemelos monocigotos, así como una mayor frecuencia de presentación en los portadores de antígenos de histocompati-

bilidad DR2, DR3, B8 y DQW1. También se tiene conocimiento de que aproximadamente el 6% de los pacientes con LEG, tienen deficiencia del componente 2 del complemento. (Tabla 1). Dado que no todos los individuos con información genética para LEG lo desarrollan, se considera que la penetrancia genética parcial es debida a influencias ambientales. La implicación de los virus en la patogenia del LEG, permanece aún en el terreno hipotético. Esto se inició a partir de la observación por microscopía electrónica de inclusiones poco usuales en el endotelio glomerular, células, piel, endotelio vascular y linfocitos; las cuales no se ha podido identificar si corresponden a virus conocidos. Las anomalías inmunológicas del LEG han sido asociadas a la capacidad de algunos virus comunes de transformar, así como alterar selectivamente las funciones de células endoteliales, macrófagos, linfocitos B y subpoblaciones de linfocitos T. (Tabla 2).⁰⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Los fosfolípidos de las paredes de las células de bacilos entéricos han sido también implicados como activadores policlonales de células B para producir diversos autoanticuerpos entre los que muy importantemente sobresalen los anti DNA.

Asimismo la exposición de estos pacientes a la luz ultravioleta puede precipitar la enfermedad o condicionar activación de la misma, debido a que la radiación ultravioleta "abre" la molécula de DNA, la que al exponer varios sitios -

TABLA 1.

MARCADORES GENETICOS ASOCIADOS AL LEG

ANTIGENOS DEL SISTEMA HLA

Clase I: B8

Clase II: DR2, DR3, DQW1 (MB1/MT1)

DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO (MÚLTIPLES)

DEFICIENCIA DE RECEPTOR C3 PARA ERITROCITOS

¿FENOTIPO DE ACETILACION?

antigénicos favorece la producción de anticuerpos antinucleares. Otros mecanismos potenciales de daño debido a la radiación ultravioleta incluyen cambios microvasculares que favorece la producción de anticuerpos antinucleares. Otros mecanismos potenciales de daño debido a la radiación ultravioleta incluyen cambios microvasculares que favorecen el depósito de complejos inmunes, activación de infección viral latente y cambios locales o sistémicos en los circuitos inmunorreguladores. 7-9

El aspecto hormonal juega un papel fundamental en el LEG ya que los estrógenos favorecen la producción de anticuerpos y la testosterona la suprime. Hombre y mujeres con LEG tienen incremento en la hidroxilación de estrógeno y estrona, a 16 alfa hidroxiestrona, produciendo prolongada estimulación estrogénica.⁷

TABLA 2

MECANISMOS VIRALES POTENCIALES IMPLICADOS EN LA PATOGENIA DEL-
LEG.

DAÑO VASCULAR DIRECTO POR EL VIRUS

Mecanismo Humoral

- Activación policlonal de células B
- Complejos inmunes:
- Virus o virion asociado a antígenos
- Reactantes autoinmunes
- Anticuerpos citotóxicos que reaccionan con antígenos autólogos o virales.

Mecanismo Celular

- Linfocitos citotóxicos.
 - Reconocimiento inmune alterado/transformación via regulación amplificación o suspensión de subpoblaciones celulares.
 - Disfunción del Sistema Fagocítico Mononuclear
 - Cambio en receptores celulares por ejemplo: adquisición de receptores para Fc y C3b por células endoteliales transfor-
madas.
-

4.- MANIFESTACIONES CLINICAS

Al inicio el LEG puede afectar un sólo órgano y con -- el tiempo se vuelve una enfermedad multisistémica o bien abrir con una amplia gama de manifestaciones. 6-8

A continuación describiremos en una forma breve las alteraciones que produce en los diferentes órganos, así como también los criterios actualmente usados por la Asociación Americana de Reumatología para la clasificación del LEG. (tabla 3).⁶

A.- Músculo Esquelético

Las articulaciones son el sitio más frecuentemente afectado en el LEG. La artritis, habitualmente no erosiva, que involucra dos o más articulaciones y la cual está caracterizada por dolor, y derrame del líquido sinovial, es vista hasta en un 80 a 90% de los pacientes con LEG.

En lo que respecta a las artralgias estas son vistas -- hasta en cerca de un 95% de los pacientes.

La artritis asociada con el LEG, es por lo regular no -- deformante, no erosiva y simétrica. Las articulaciones que con mayor frecuencia se ven afectadas son interfalángicas proximales, metacarpo falángicas, muñecas y rodillas. 13-14-15

La artritis deformante aunque no es la habitual, tam -- bién puede ser vista en ocasiones, dejando anomalías tales

como la deformidad de los dedos en cuello de cisne, debido a subluxaciones articulares, pero debemos de hacer hincapié que en las radiografías de las articulaciones afectadas habitualmente no existen erosiones.¹⁶⁻¹⁷

Los cambios más frecuentemente vistos en las radiografías son: edema de tejidos blandos, desmineralización periarticular y esclerosis distal. Las erosiones y pérdida del cartilago fueron vistas en solo un paciente de una serie de 59 pacientes estudiados.¹⁷

A pesar de que estos hallazgos son raros, la artritis de el LEG ocasionalmente se presenta con características más sugerentes de artritis reumatoide (AR), incluyendo nódulos reumátoides típicos y la presencia de factor reumatoide en el suero.

Estos datos pueden hacer la diferenciación del LEG con la AR, sea muy difícil y son los responsables de la alta incidencia de casos de LEG que no son diagnosticados como AR, en los casos en que las manifestaciones cardinales de la enfermedad son las articulares.¹⁶⁻¹⁷

Dos importantes complicaciones que se ven en el sistema músculo esquelético en pacientes con LEG, son la necrosis avascular y la artritis séptica.

En series recientes la necrosis avascular está presente

TABLA 3.

CRITERIOS DE LA ARA PARA LA CLASIFICACION DE LEG

<u>CRITERIO</u>	<u>DEFINICION</u>
(Arthritis Rheum 1982; 25: 1271)	
1.- Eritema Malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, tendiendo -- a separar los surcos nasolabiales.
2.- Lupus Discoide	Parches eritematosos elevados con lesiones queratósicas adherentes y escamosas, pueden ocurrir cicatrices - atróficas en lesiones viejas.
3.- Fotosensibilidad	Eritema en la piel secundario a la - exposición a la luz solar, esto - puede ser referido por el paciente o bien observado por el médico.
4.- Ulceras Orales o Nasales	Ulceras orales o en la región nasofaríngea, poco dolorosas y observadas por un médico.
5.- Artritis	Artritis no erosiva que involucre -- dos o más articulaciones periféricas caracterizada por dolor, edema o derrame de líquido sinovial.
6.- Serositis	1.- Pleuritis: Historia de dolor pleural o frote pleural, o bien de derrame pleural. 2.- Pericarditis: Documentada por ECG,-

- o frote pericárdico o bien derrame - pericárdico.
- 7.- Alteración Renal
- 1.- Proteinuria persistente mayor de 0.5 gr por día o mayor de (+++)- si no es cuantificada.
 - 2.- Cilindros Celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulosos, tubulares o mixtos.
- 8.- Alteración Neurológica.
- 1.- Convulsiones en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas - que las expliquen.
- 9.- Alteración Hematológica.
- 1.- Anemia Hemolítica con reticulosis.
 - 2.- Leucopenia menor de 4000 en dos o en más ocasiones.
 - 3.- Linfopenia menor de 1 500 en dos o más ocasiones.
 - 4.- Trombocitopenia menor de 100 000 en ausencia de drogas que la originen.
- 10.- Alteración Inmunológica.
- 1.- Células LE positivas.
 - 2.- Anti DNA nativo en títulos anormales.
 - 3.- Anti Sm positivo.
 - 4.- VDRL falso positivo por lo menos por 6 meses y corroborado por inmovilización de Treponema Pali -

dium o por anticuerpos contra -
Treponema por fluorescencia.

- 11.- Anticuerpos Antinu- Un título anormal de anticuerpos an-
clears. tinucleares por inmunofluorescencia-
o algún método equivalente y en la -
ausencia de drogas que lo produzcan.
-

hasta en un 30% de pacientes con LEG. En lo que respecta a ar-
tritis séptica, puede ser un problema diagnóstico en el LEG, -
ya que puede presentarse en forma completamente atípica y en -
consecuencia diagnosticarse tardíamente. El diagnóstico se ba-
sa en la sospecha clínica y en el análisis del líquido sino -
vial. 13-16

En lo que a los músculos se refiere éstos también pue -
den ser afectados y su alteración puede ser clínica o subclí-
nica y se ve en un 25 a 30% de pacientes con LEG.

Se pueden ver debilidad muscular y atrofia, así como --
elevaciones de creatín fosfokinasa (CPK) y en los pacientes --
sin evidencia clínica de enfermedad muscular, la electromiogrā
fia puede sugerir miopatía. En otras ocasiones el diagnóstico-
sólo puede hacerse por biopsia. (tabla 4).

B.- Manifestaciones Cutáneas:

Después de las alteraciones músculo esqueléticas, las -
manifestaciones cutáneas son las que en frecuencia le siguen -

al LEG. Y éstas ocurren en aproximadamente un 70 a 80% de los-pacientes.¹³

Se pueden dividir en afecciones agudas y subagudas,--- las primeras ocurren con una frecuencia de 30-40% y las subagudas en un 10 a 15%.

Dentro de las agudas tenemos al eritema malar el cual-ocurre hasta en un 30-40% de los pacientes. El eritema malar puede ser precedido por otro tipo de alteraciones dermatológicas del LEG, las cuales pueden ser confundidas con dermatitis por contacto, atopía, etc.¹⁸⁻¹⁹

En lo que a manifestaciones subagudas se refiere, éstas se caracterizan por ser diseminadas, anulares y pápulo escamosas, las cuales pueden ser exacerbadas por la exposición al sol.

Las manifestaciones cutáneas crónicas del LEG incluyen-variadas formas de lupus discoide, el que es definido como - una zona de eritema en parches de lesiones queratósicas elevadas y adherentes, rodeadas por una zona de hiperpigmentación -periférica, así como en el centro se aprecian hipopigmentadas, pueden existir cicatrices atróficas y algunas telangiectasias.¹⁹⁻²⁰

Existen otras lesiones vasculíticas vistas hasta en un

TABLA 4.

MANIFESTACIONES MUSCULO ESQUELETICAS DEL LEG

MANIFESTACION	FRECUENCIA
Artralgias	95%
Artritis	80-90%
Necrosis Avascular ⁺	30%
Mialgias	50%
Miositis	25-30%

+ Usualmente bajo terapia con esteroides.

20% de los pacientes como son las úlceras crónicas de la piel. La alopecia se presenta en 40 a 60% y son raras las siguientes anomalías: esclerodactilia, calcinosiscutis, nódulos reumatoides, urticarias, edema angioneurótico, púrpura, deformidades de las uñas de los dedos y eritema multiforme (tabla 5).

13

C.- Manifestaciones Renales:

La evidencia clínica de involucro renal es vista en -- aproximadamente la mitad a dos terceras partes de pacientes -- con LEG., y casi todos los pacientes tienen cambios histológicos en la biopsia renal cuando son examinados por inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Dentro de las alteraciones del examen general de orina

TABLA 5.

MANIFESTACIONES CUTANEAS COMUNES DEL LEG.

MANIFESTACIONES	FRECUENCIA
Eritema Malar	30-60%
Eritema Discoide	10-30%
Alpecia	40-60%
Fotosensibilidad	40%
Vasculitis de la piel	20%
Lupus subagudo cutáneo	10-15%
Cualquier combinación de arriba	70-80%

tenemos eritrocituria, leucocituria, cilindruria y proteinuria.

Para auxilio de los hallazgos ya descritos contamos --- con gamagramas con medición de flujos renales, ultrasonograma, proteinuria en orina de 24 horas, depuración de creatinina endógena, tomografía axial computarizada y la biopsia renal si es necesario.

En cuanto a la actividad del LEG a nivel renal se han --- señalado muchos parámetros entre los que destacan el incremento de los anticuerpos contra DNAn, y la baja de los niveles sé --- ricos de complemento.

En lo que al tipo de nefropatía que en un momento dado --- afecta el riñón, se han propuesto diversos tipos de presenta -

ción de acuerdo al daño histológico renal. A pesar de que estas presentaciones clínicas no correlacionan perfectamente con el daño histológico en todos los pacientes lúpicos, en muchos tipos de pacientes nos puede servir como una guía para una evaluación y tratamiento posterior. A continuación mencionaremos los diferentes comportamientos que se han visto en la afección del LEG en el riñón.

Glomerulonefritis Mesangial.- Aquí existen pocas o ninguna manifestaciones a nivel de laboratorio, de enfermedad renal.

Glomerulonefritis Proliferativa Focal.- Está casi siempre va asociada con alguna anomalía urinaria. La proteinuria es un dato acompañante, pero casi nunca hacen síndrome nefrótico. La hematuria microscópica es usualmente presente, y la función renal está ligeramente alterada o es normal.

Glomerulonefritis Membranosa.- Esta variedad se asocia con síndrome nefrótico y la proteinuria no se acompaña de hematuria. La función renal al principio es normal y se va alterando poco a poco. 6-13

Glomerulonefritis Proliferativa Difusa.- Es la forma más grave de nefropatía lúpica, asociada a mal pronóstico, aquí el síndrome nefrótico es común pero se acompaña de hematuria o cilindruria. Una disminución del filtrado glomerular es-

visto en el 50% o más de los pacientes al tiempo del diagnóstico y la hipertensión arterial es más común que en otros tipos de nefritis.⁶⁻¹³

Existen otras formas de nefritis lúpicas que han sido reportadas tales como la nefritis intersticial la cual ha sido reportada hasta en un 50%. Así como también puede haber amiloidosis renal y trombosis de la vena renal.

Por esta razón, es que una buena evaluación del daño renal especialmente en el LEG debe incluir tanto exámenes de laboratorio como de gabinete más sofisticados. (Tabla 6).

D).- Manifestaciones Hematológicas

El LEG puede afectar tanto a los elementos celulares del sistema hematológico como a los componentes del sistema de la coagulación. La mayoría de pacientes lúpicos tienen una o más anormalidades hematológicas, de las cuales la más comunes es la anemia la cual ocurre en un 60-80% de los pacientes y puede tener múltiples causas.²¹

Es importante conocer que a pesar de que un 20 a 60% de los pacientes lúpicos tienen prueba de ~~coombs~~ coombs positiva, y sólo en un 10% desarrollan anemia hemolítica autoinmune.

La leucopenia es vista en cerca de la mitad de los pacientes con LEG y puede ser manifestada por granulocitopenia

o bien por linfopenia.

La trombocitopenia es observada en 14 a 26% de pacientes con LEG. Una trombocitopenia severa puede ser la única manifestación cardinal de la enfermedad, y esto hace difícil el diagnóstico entre una Púrpura Trombocitopénica Idiopática y el LEG.²²

En lo que anormalidades de la coagulación se refiere aquí contamos con la presencia del llamado anticoagulante lúpico el cual es responsable de alteraciones del tiempo de pro -- trombina y en el tiempo parcial de tromboplastina. Se han observado también anticuerpos contra otros factores de la coagulación como son: II, VIII, IX, XI y XII.

E.- Manifestaciones del Sistema Nervioso;

Las manifestaciones del LEG en el sistema nervioso son numerosas y pobremente entendidas entre las cuales destacan: convulsiones, psicosis, demencia, síndrome orgánico cerebral, coma, neuropatía, periférica, neuropatías de pares craneales y parálisis entre otras.

El LEG afecta al Sistema nervioso de una manera muy -- frecuente. Se estima que las manifestaciones aparecen alrededor de un 35-75% y el Sistema Nervioso Periférico está afectado con una menor frecuencia, aproximadamente el 8%. (tabla 8).

TABLA 6.

MANIFESTACIONES RENALES COMUNES DEL LEG.

<u>MANIFESTACIONES</u>	<u>FRECUENCIA</u>
Proteinuria	50-70%
Cilindros Urinarios	30-35%
Hematuria	40%
Leucotituria	40%
Creatinina Sérica Mayor de 1.5 mgr.	30%
Anormalidades en la Biopsia Renal	100%
Cualquier combinación de arriba	50-100%

De los síntomas observados los más comunes son convulsiones, afección psiquiátrica, y alteraciones de pares craneales. Las convulsiones asociadas al LEG son por lo general de Gran Mal y pueden evolucionar hasta el status epiléptico y no ceder con los anticonvulsivantes habituales requiriendo de altas dosis de esteroides para yugarlas.

La incidencia de trastornos psiquiátricos varía de rangos de 10% a un 50% en estudios publicados. Estos disturbios pueden tomar una diversidad de formas como psicosis, síndrome orgánico cerebral y depresión.²⁴

En lo que a los nervios craneales compete, las afecciones más comunmente asociadas son a los nervios que regulan los movimientos extraoculares, así como a ciertas anomalías pupilares. Algunos hasta con un síndrome que semeja a la --

TABLA 7.

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS COMUNES DEL LEG

MANIFESTACIONES	FRECUENCIA %
Anemia	60-80
Anemia Hemolítica Autoinmune	10
Leucopenia	50
Trombocitopenia	15-25

miastenia gravis han sido observados.

La parálisis es una manifestación rara de la enfermedad y ocurre en 4 a 5% y puede tomar la forma de una hemiparesia con pérdida sensorial, así como de campo visual y afasia. -
Clinicamente la afección de la médula espinal es muy difícil -
y cuando lo está afectada es casi siempre por una mielitis -
transversa.²⁵

O bien en su defecto la médula puede estar afectada por -
proceso de desmielinización, en donde se puede semejar una es-
clerosis múltiple, que algunos han dado en llamar el síndrome-
de Lupus Esclerosis.²⁶

La mielitis transversa ha sido reportada como la única -
manifestación de LEG en un solo paciente .

La neuropatía periférica, sobre todo de tipo sensorial-

ha sido reportada en 3-18%, pero también existe la sensoriomotora.

Dentro de otras manifestaciones tenemos a los movimientos coreoatetósicos, cefaleas, pseudotumor cerebri, meningitis aséptica, etc.²⁴

F.- Manifestaciones Cardiovasculares.:

La afección cardíaca es vista en un 30-50% o más de todos los pacientes, pero hay que hacer énfasis que un severo daño cardíaco es un poco usual. La pericarditis es la manifestación más común del LEG a nivel cardiovascular y ocurre en aproximadamente 25% de los pacientes. El ECG muestra las típicas alteraciones de la onda T en cerca de tres cuartas partes de los pacientes, más el ecocardiograma es el mejor método para detectar derrames o engrosamientos pericárdicos. El taponamiento cardíaco y la pericarditis constrictiva son complicaciones raras vistas en la afección del LEG al corazón.

En lo que a la miocarditis se refiere ésta es vista en aproximadamente 5-10% de los pacientes lúpicos y puede ser manifestada por taquicardias, crecimiento ventricular, anormalidades de la conducción y elevación de isoenzimas de CPK como ejemplo, de MB.

Se auscultan soplos sistólicos en cerca de 30 a 70% de los pacientes, pero es difícil establecer si son secundarios -

TABLA 8.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS COMUNES EN EL LEG.

MANIFESTACIONES	FRECUENCIA %
Convulsiones	10
Psicosis	15
Demencia	5
Coma	5
Afección a Pares Craneales	10
Neuropatía Periférica	5-20
Parálisis	5
Cualquier combinación de arriba	35-75

a la endocarditis clásica de Libman-Sacks o bien sean atribuibles a la fiebre, anemia o hipoxemia asociada al LEG. La incidencia, severidad y localización de las lesiones de Libman y Sacks han variado con el paso de los años.²⁷

Ya para concluir podemos decir que el fenómeno de Raynaud se presenta en cerca de 20% de pacientes lúpicos y asimismo puede responder a terapia de esteroides, vasodilatadores o bien a bloqueadores de los canales lentos del calcio.

G.- Manifestaciones Gastrointestinales:

Aquí comenzaremos por describir las úlceras orales que han sido reportadas desde un 9.1% hasta otras series que las reportan en 17.6%.

En lo que a esofago se refiere existen reportes de alteraciones de la motilidad, como atonía, o dilatación.

En el peritoneo podemos encontrar depósito de complejos inmunes que nos provocan cambios inflamatorios severos.

También pueden hacer peritonitis espontáneas las cuales son debidas a Streptococcus pneumoniae y son muy graves.

Otras lesiones también severas son las debidas a vasculitis mesentérica y sobre todo la pancreatitis que puede ser debida a vasculitis, o bien al empleo de esteroides.²⁸

H.- Otras Manifestaciones:

Aquí incluiremos a la fiebre la cual es vista en el 60-80% de los pacientes con LEG, en el curso de su enfermedad.

Esta puede ser por la actividad de la enfermedad o por un proceso infeccioso agregado, o muchas veces se nos manifiesta como una fiebre de origen obscuro.

En lo que a manifestaciones endocrinas se refiere, existen reportes de casos donde ocurre LEG frecuentemente asociado a Tiroiditis Autoinmune y con Diabetes Mellitus.

La linfadenopatía y la esplenomegalia no podríamos dejar de mencionarlas pues la primera se presenta en 30-60% y la

otra aunque de una manera más ocasional, también la vemos.

Ya para concluir nombraremos a la fátiga y a la pérdida de peso que en una buena parte de los casos son acompañantes de ella aunque no específicos.

6.- T R A T A M I E N T O

La heterogeneidad clínica del LEG, establece la necesidad de una amplia variedad de tratamientos y es bien sabido que no sólo una singular terapia es aplicable o en verdad apropiada para todos los pacientes con LEG. El tratamiento - deberá ser ajustado a cada paciente en especial y las combinaciones variarán de acuerdo al patrón clínico de que se trate, así como de la severidad del LEG.

Al conocer a ciencia cierta la etiología del LEG, la terapia ha sido dirigida a las consecuencias finales de la - función hiperactiva inmune así como a tratar de abatir la - inflamación tisular. La prednisona (en general los glucocorticoides) es la piedra angular en el tratamiento farmacológico del LEG.

Los medicamentos más usados son los anti-inflamatorios y los agentes inmunosupresores, en conjunto con medicamentos tales como los antimaláricos y los inmunomodulares.

a).- Anti-inflamatorios no esteroides.

Estos incluyen a los salicilatos y muchos productos-nuevos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, y que proporcionan actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Estos medicamentos son usados para el tratamiento de - la artritis en el LEG, así como para la serositis y otros -

síntomas sistémicos. Al indicarlos existe la necesidad de -- tener precaución debido a su nefrotoxicidad. Este daño a la función renal es reversible ya que resulta de bloqueo en la síntesis de prostaglandinas y en el caso del paciente lúpico nos puede confundir con un empeoramiento de la función renal pero por actividad.

b).- Glucocorticoides.

Los glucocorticoides ocupan un importante papel en el tratamiento del LEG. Estos agentes tienen la propiedad de -- ser anti-inflamatorios e inmunosupresores, además de su acción sobre las diferentes poblaciones inmunes celulares, lo cual todavía no está completamente elucidado.

Estos medicamentos deberán ser usados bajo condiciones específicas, tal es el caso de la serositis (pleuritis -- o pericarditis) anomalías hematológicas de etiología autoinmune (trombocitopenia, anemia hemolítica con coombs positivo) enfermedad renal, enfermedad neurológica severa y severos síntomas constitucionales.

La prednisona es la más comúnmente usada y las dosis varían de 5 a 10 mgr por día, a dosis de 0.5 a 1 mgrs por kg por día, esta última para manifestaciones más serias.

La toxicidad a largo plazo incluye alteraciones tales-

como necrosis ósea isquémica, hipertensión, disfunción del sistema nervioso central e inmunosupresión.

c).- Agentes Inmunosupresores

Los pacientes con un mayor deterioro orgánico como es el caso del daño renal, son candidatos para el uso de estos agentes sobre todo si la enfermedad es progresiva y no responde a dosis aceptables de glucocorticoides. O requiere dosis medias de prednisona por tiempo prolongado.

Reciente interés han causado la azatioprina, como la ciclofosfamida. Ambos agentes son usados a dosis de 1 a 2 mg por kg por día y se ajustarán los niveles de acuerdo al grado de depresión de las series leucocitaria, eritrocítica y plaquetaria en la BH.

La terapia inmunosupresora permanece aún en controversia.

Estos agentes también tienen toxicidad tales como la infección por la misma inmunosupresión, así como la supresión de la médula ósea.

Para la ciclofosfamida existen problemas adicionales como son la cistitis hemorrágica, esterilidad y la capacidad de inducir neoplasias malignas.

Con todo esto consideramos que estos medicamentos deben ser usados con cautela y en manos expertas.

d).- Antimalaricos.

El mecanismo de acción de estos agentes lo dividiremos para fines prácticos en tres grandes grupos:

1.- Acciones primarias:

a.- Intercambio sulfidrilo-disulfido.

Los intercambios sulfidrilo-disulfido participan en diversos procesos biológicos. Estos incluyen ciertas reacciones enzimáticas como son proliferación de células inmunológicamente-competentes, desnaturalización de algunas proteínas, la reacción de Arthus y conservar la integridad de la pared celular.

b.- Reacciones enzimáticas:

Reducen la actividad de muchas enzimas incluyendo fosfolipasa, NADH citocromo C reductasa y colinesterasa.

c.- Interacción con núcleo-proteínas.

Se ha demostrado que forman complejos con DNA por unión al anillo de quinolona a el grupo fosfato y a las bases nucleotídicas y por lo tanto interfiere con la replicación del DNA. - Por unión a el substrato de DNA bloquean las reacciones entre DNA y anticuerpos anti DNA.

Esto es probablemente la explicación para la inhibición de el fenómeno de la célula LE de los antimalaricos observado por Dubois.

2.- Efectos Anti-inflamatorios:

Tienen efecto en la producción de prostaglandinas ya que las disminuyen al actuar directamente sobre la fosfolipasa A.

También bloquean la quimiotaxis y la fagocitosis.

3.- Acción inmunológica:

No inhiben la formación de anticuerpos in vivo, pero in vitro inhiben la formación de complejos inmunes.

Ya para concluir hablaremos de los efectos conocidos como miscelaneos entre los cuales destaca el hecho de que inhiben la replicación de algunas bacterias.

Y por otro parte favorece la expresión del virus de Epstein Barr en las células infectadas.²⁹

Son usados principalmente para el tratamiento de la artritis del LEG, manifestaciones cutáneas así como para alteraciones tales como fatiga, malestar general, y dolor pleurítico.

Los más comunmente usados son la hidroxicloroquina - (200 a 400 mg/dfa) cloroquina (125-250 mgr/dfa) y mepacrina- (100-200 mgrs/dfa).

Las complicaciones más frecuentes son básicamente la retinopatía la cual ocurre de 2 a 3 años posterior al inicio del tratamiento. Por lo que se requiere para su uso una valoración oftalmológica previa y ya durante el tratamiento que - se lleve a cabo cada 4 a 6 meses.

La coloración amarilla de la piel se le ha atribuido al uso de mepacrina. 6-8

e).- Otros agentes

Aquí incluiremos a la plasmáferesis como medida para retirar complejos inmunes y otros productos patógenos humorales.

En algunos pacientes se ha visto un rebote en la producción de dichos agentes posterior a la plasmáféresis, a - menos que se agregue un agente inmunosupresor.

Como quiera que sea ciertas situaciones que ponen en peligro la vida tales como insuficiencia renal rápidamente - progresiva, o vasculitis sistémica pueden justificar el uso de esta terapia experimental. Comentarios similares se - pueden hacer para el uso de pulsos de metilprednisolona -

1000 mg/día). Mientras algunos beneficios han sido observados con este tipo de tratamiento, efectos serios han sido observados incluyendo reacciones fatales, lo que ha limitado su uso.

Otros tratamientos bajo investigación incluyen irradiación linfóide total, terapia hormonal, ciclosporina y combinación de agentes inmunosupresores.⁶⁻⁸

7. NEUMOPATIA LUPICA

La afección pulmonar es una complicación reconocida - en el LEG y puede ocurrir hasta en un 50 a 70% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Existen diversas variantes de daño a nivel pulmonar entre las cuales cabe mencionar las siguientes entidades:

Pleuritis con o sin derrame

Parálisis diafragmática

Alveolitis

Trombosis Arteriales

Hipertensión Pulmonar

Edema pulmonar urémico

Neumonitis aguda o crónica

Hemorragia pulmonar

La descripción original del involucro pulmonar fué hecha por Osler en el año de 1904, quien reportó el caso de un paciente con LEG e infiltrados pulmonares en las regiones basales.³⁰

Posteriormente en 1942 Rakov y Taylor mencionaban lesiones específicas y fué Foldes en 1946 quien describió la "neumonitis atelectizante". En 1953 Israel no pudo especificar los cambios pulmonares estudiados por él y fué Harvey en 1954 quien daba cuenta de todos los aspectos con que el LEG - manifiesta, ya que tenía analizados 138 casos de los cuales - 7 murieron de neumonitis lúpica.

Purnel en 1955 estudio los pulmones, de sus series y reportó un quiste calcificado.

Aitchison y Williams en 1956 reportaron cambios vasculares severos en uno de tres casos de LEG que ellos habían visto.

Hoffbrand y Beck en 1965 fueron los primeros en hacer pruebas de función respiratoria a pacientes con LEG.³¹

A continuación haremos una breve presentación de las entidades que se mencionaron en líneas anteriores que involucran al pulmón en LEG.

Pleuritis con o sin derrame:

El daño a la pleura puede ocurrir en un 50% de los casos se manifiesta clínicamente con dolor tipo pleurítico o bien con un derrame. En la patogénesis se involucran los linfocitos y células plasmáticas que infiltran la pleura.

Parálisis diafrágica:

Puede ser uni o bilateral, se manifiesta básicamente por disnea y en la radiografía de tórax se ven elevados los hemidiaframas, puede ir acompañada o no de fatiga de músculos respiratorios.³²

Alveolitis:

Se caracteriza por tos, disnea y estertores. Aquí la respuesta a los esteroides es espectacular.

Trombosis arteriales:

Se presenta típicamente como un infarto pulmonar y el diagnóstico se efectúa por radiografía o en su defecto gammagrama pulmonar, es debida al depósito de complejos inmunes -

Hipertensión pulmonar:

Esta puede ser tanto primaria asociada al LEG, como secundaria a la afección ocasionada en las diversas formas de neumopatía lúpica.

Edema Pulmonar Urémico:

Puede ocurrir secundario a la sobrecarga de líquidos en pacientes con insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis lúpica.

Neumonitis aguda o crónica:

La forma aguda se presenta con fiebre, tos, disnea, y datos de proceso neumónico y se hace el diagnóstico al excluir agente infeccioso causal. El uso de esteroides en bolos es muy útil en su manejo.

La forma crónica se manifiesta por disnea progresiva,

y en la radiografía de tórax vemos infiltrados pulmonares de patrón intersticial.

Hemorragia pulmonar:

Esta variante sera tratada en un apartado especial.

Hallazgos de Anatomía patológica:

En lo que a éstos se refiere, existe una serie de 120 pacientes publicada por Haupt en 1981 del Hospital Johns - Hopkins donde ellos señalan que la afección pulmonar en su serie de 120 lúpicos no fué tan frecuente, alcanzando una cifra del 18% y proponen que los hallazgos a nivel pulmonar sean atribuibles al LEG sólo cuando exista fibrosis intersticial, vasculitis, cuerpos de hematoxilina, neumonitis intersticial, alveolitis y pleuritis; obviamente cuando una causa infecciosa haya sido excluida.

En lo que se refiere al pronóstico es bien sabido a pesar del tratamiento con esteroides como inmunosupresores, la morbilidad y la mortalidad son extremadamente altas.

8.- HEMORRAGIA PULMONAR

Es un evento grave, asociado a mal pronóstico y a una alta mortalidad. Afortunadamente poco frecuente, ocurre generalmente en forma súbita y no existe hasta la fecha datos clínicos o de laboratorio que predigan su aparición.

Muchas entidades inmunológicas han sido asociadas con la hemorragia pulmonar. (tabla 9)

La hemorragia pulmonar (HP) en adultos usualmente ocurre con glomerulonefritis en la experiencia de Leatherman, - quién informa de una incidencia de hasta un 40-60%.

Existen una diversidad de entidades que pueden producir HP y dentro de las más frecuentes destacan las siguientes: Anticuerpos anti membrana basal glomerular, vasculitis sistémica necrotizante no específica, granulomatosis Wegener, LEG, glomerulonefritis rápidamente progresiva y hem siderosis pulmonar idiopática.³⁴

En lo que a patogenia se refiere, ésta no ha podido ser aclarada fehacientemente, y sólo en base a los hallazgos de inmunoglobulinas sobre todo el tipo IgG, así como de complemento, se piensa que puede ser resultante de daño por depósito de complejos inmunes.

En cuanto a su presentación clínica, puede ir o no -

acompañada de hemoptisis; es común la caída de la hemoglobina y aunque la disnea y otros datos de insuficiencia respiratoria suelen estar presentes, los infiltrados pulmonares observados en la Rx de tórax no son del todo característicos.³⁵

En la serie publicada por Abud Mendoza y colaboradores., de un total de 750 pacientes lúpicos 12 representaron HP y sólo 4 tuvieron hemoptisis.³⁶

Existe otra serie importante de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, en donde de un total de 400 pacientes sólo 6 tuvieron HP, y su presentación sí llevó hemoptisis en 3 con todo el resto de sintomatología ya mencionada.³⁷

En los hallazgos de anatomía patológica se aprecian depósitos granulares de complejos inmunes así como de complemento, esto obviamente observado por (IF) inmunofluorescencia. También existen reportes de un incremento en los neumocitos tipo II, observados éstos por microscopía electrónica.³⁸

En lo que a diagnóstico se refiere, contamos con la biopsia pulmonar a cielo abierto, la cual goza de una alta especificidad así como sensibilidad.

El tratamiento en las diversas series reportadas es -

TABLA 9

CAUSAS DE HEMORRAGIA PULMONAR

A. Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal.

B. Vasculitis y enfermedades del tejido conjuntivo.

1.- Vasculitis sistémica necrotizante no específica.

2.- Lupus eritematoso generalizado

3.- Granulomatosis de Wegener

4.- Púrpura de Henoch Schonlein

5.- Poliarteritis nodosa

6.- Enfermedad de Behcet

7.- Crioglobulinemia esencial mixta

8. - Endocarditis relacionada a vasculitis

9.- Tumor relacionado a vasculitis

10.- Artritis Reumatoide

11.- Escleroderma difusa

12.- Enfermedad mixta del tejido conectivo

C.- Glomerulonefritis rápidamente progresiva

1.- Mediada por complejos inmunes

2.- Sin depósito de complejos inmunes

D.- Relacionada a drogas o agentes químicos.

1.- D-Penicilamina

2.- Anhídrido Triméltico

E.- Hemosiderosis Pulmonar Idiopática.

a base de esteroides a dosis altas, así como con agentes inmunosupresores.

HEMORRAGIA PULMONAR EN LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL -
CENTRAL SUR DE PETROLEOS ME-
XICANOS.

O B J E T I V O S

- 1.- Establecer la incidencia de Hemorragia Pulmonar en nuestra población de pacientes con LEG y compararla con lo reportado previamente en la literatura.
- 2.- Definir la relación de Hemorragia Pulmonar en LEG con otros datos clínicos de actividad.
- 3.- Investigar la existencia de factores predictivos para el desarrollo de la Hemorragia Pulmonar en LEG.
- 4.- Establecer la relación de Hemorragia Pulmonar con hallazgos serológicos y parámetros inmunológicos de actividad.
- 5.- Proponer esquema terapéutico para esta grave complicación.
- 6.- Establecer los factores pronósticos de la Hemorragia pulmonar en LEG.
- 7.- Definir cuales son los datos radiológicos característicos de la Hemorragia Pulmonar en LEG.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de nuestros pacientes - con LEG que desarrollaron Hemorragia Pulmonar y se evaluaron las siguientes variables:

Edad

Sexo

Fecha de inicio de la enfermedad

Fecha de ingreso hospitalario

Primeros síntomas de enfermedad

Fecha de la Hemorragia Pulmonar

Eritema Facial

Lupus discoide

Ulceras orales o nasales

Fotosensibilidad

Artritis

Serositis

Daño Hematológico

Daño Renal

Daño al SNC

Daño Inmunológico

Anticuerpos Antinucleares

Número de criterios de la ARA

Enfermedades concomitantes

Otros exámenes anormales

UNA SEMANA ANTES DE LA HEMORRAGIA Y UNA DESPUES SE TOMARON EN CUENTA LAS SIGUIENTES VARIABLES.

HB

Leucos

Linfos

Plaquetas

VSG

Retis

TP

TPT

Glucosa

Urea

Creatinina

TGO

TGP

DHL

F.A.

BD

BI

EGO

Proteinuria de 24 horas.

Ac. Urico

Gasometria Arterial

Cultivos

Tratamiento previo a la Hemorragia Pulmonar

Biopsia Renal Percutánea

Biopsia Pulmonar hallazgos

Complicaciones tardías

Para la determinación de anticuerpos antinucleares se empleó el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando células epiteliales humanas (HEP-2) como sustrato. Los anticuerpos anti-DNA nativo o de doble cadena, se midieron por captación porcentual de DNA, utilizando el método de FARR (precipitación con sulfato de amonio). Se realizaron cuentas totales de linfocitos, neutrófilos y cuantificación de albumina en orina de 24 horas.

RESUMEN DE LOS CASOS CLINICOS:

Paciente número 1: (RMC) Mujer de 40 años de edad que inició su padecimiento un año antes de su ingreso al Hospital al presentar fatiga fácil, hipostenia, ataque al estado general y pérdida de peso no cuantificada. Semanas después notó edema de ambos pies, acentuación de la disnea, disnea paroxística nocturna y ortopnea. Fue manejada como insuficiencia cardíaca y por habersele detectado retención de azoados, sometida a diálisis peritoneal. Perdió 23 kg., en un período aproximado de 6 meses, y llegó también a presentar sepsis y linfopenia.

Fue enviada al Hospital para ser incluida en protocolo de trasplante renal. Ingresó en regulares condiciones generales y el estudio que le fué realizado incluyó una biopsia renal percutánea, cuyo reporte histológico señalaba: glomérulo nefritis extracapilar posinfecciosa. Durante esa hospitalización presentó pancreatitis edematosa, neumonía por estafilococo aureus y diabetes mellitus. Días después desarrolló candidiasis sistémica y concomitantemente insuficiencia respiratoria aguda, hemoptisis, caída de la hemoglobina en 4 gramos, infiltrados retículo-nodulares en la radiografía de tórax, hiperglucemia e hipoxemia progresiva, por lo que requirió manejo con ventilador de volumen.

Se procedió a realizar la biopsia de pulmón a cielo -

abierto y el reporte histológico señaló lo siguiente: hemosi-
derosis, vasculitis, fibrosis, cambios de hipertensión arte-
rial pulmonar plexogénico grado IV e inmunofluorescencia in-
tensamente positiva para IgG, IgM y C3, por lo que además --
del antimicrobiano, anfotericina B e insulina, se manejó con
altas dosis de metilprednisolona IV, así como pulsos endove-
nosos de ciclofosfamida. Los AAN se reportaron negativos.

Mejóro gradualmente hasta ser posible retirarla del -
ventilador. Semanas después la inmunofluorescencia indirecta
en suero resultó positiva (patrón homogéneo ++) y se logró-
el control de la hiperglucemia.

Fue manejada con dosis altas de glucocorticoides du -
rante seis semanas iniciándose después la reducción gradual.
Se aplicaron cuatro pulsos mensuales de ciclofosfamida (lgr)
incorporándola posteriormente a esquema trimestral. Al momen-
to de escribir este resumen la enferma había reingresado al-
hospital con hiperglucemia, insuficiencia respiratoria, re -
tención de azoados y caída de la hemoglobina en 2.8 gr., sin
haber requerido de manejo en la unidad de cuidados intensi -
vos. Ante la alternativa diagnóstica de neumonía bacteriana
contra nuevo episodio de hemorragia pulmonar, se le inició -
manejo antimicrobiano y glucocorticoides en dosis altas.

Paciente número 2: (RIH) esta joven de 17 años tenía
8 meses de haber iniciado su padecimiento con fiebre, poliar-

tritis, caída de cabello, fotosensibilidad y ataque al estado general. Los AAN, por inmunofluorescencia indirecta resultaron positivos con patrón homogéneo +++ y la captación de DNA fué de 82% (normal menos de 36%). Tuvo también linfopenia persistente, células LE positivas y albuminuria. Presentó evolución desfavorable a pesar del tratamiento con prednisona en dosis iguales o mayores a 1 mg por Kg por día. Se le intentaba iniciar manejo con inmunosupresores cuando debido a la presencia de fiebre persistente y ante la búsqueda de proceso infeccioso causal, se le determinó PPD que resultó de 23 mm.

A pesar de que la enferma había recibido isoniazida en dosis profilácticas y debido a imágenes sugerentes de TB renal en la urografía excretora se le inició manejo antifímico con triple esquema (Isoniazida, Ethambutol y Rifampicina) con lo que se redujo la fiebre y mejoró parcialmente. En esa ocasión se le realizó biopsia renal percutánea, lo que reveló glomérulo nefritis proliferativa difusa. La búsqueda de BAAR en orina resultó infructuosa.

Después de haber permanecido estable por espacio de casi seis semanas, reingresó por fiebre y vasculitis cutánea. A la exploración física tenía úlceras orales, gran hipostenia y marcada insuficiencia respiratoria, por lo que se trasladó a la unidad de terapia intensiva. Radiológicamente tenía infiltrados retículo-nodulares múltiples y por el tubo

endotraqueal drenaba sangre en cantidad abundante, no tenfa-
evacuaciones melónicas ni tampoco reticulocitosis intensa -
indicativa de hemólisis. La hemoglobina cayó casi 4 gr., y -
fué manejada con ciclofosfamida y metilprednisolona en pul-
sos.

Se mantuvo en la unidad de terapia intensiva con ven-
tilación asistida, antimicrobianos y prednisona 80-100 mg -
diarios. Recayó de la hemorragia pulmonar y cursó con sepsis
generalizada presentando días después paro cardiorespirato -
rio irreversible.

Paciente número 3: (NNC) Mujer de 64 años que fué--
hospitalizada por presentar súbitamente insuficiencia respi-
ratoria y hemoptisis.

Meses atrás había asistido a la consulta externa de
medicina general debido a padecimiento poliarticular mal pre-
cisado y de baja actividad, diagnosticado como osteoartritis
y manejado exitosamente con antiinflamatorios no esteroideos.

Debido a la presencia de insuficiencia respiratoria -
aguda con hipoxemia grave, fué pasada directamente a la uni-
dad de terapia intensiva donde falleció horas después.

Paciente número 4: (NMA) Masculino de 16 años de --
edad que inició su padecimiento tres semanas antes de su in-

greso al hospital, con fiebre, poliartralgias, adenomegalias y diaforesis profusa. El examen general de orina y la biometría hemática eran normales, los AAN negativos y las células LE positivas. La biopsia de ganglio axilar reveló hiperplasia folicular mixta con abundantes linfocitos atípicos y ante la sospecha diagnóstica de LEG contra mononucleosis infecciosa, se le inició menaje con aspirina a razón de 50 - - mgrs por kg por día con lo que mejoró importantemente por espacio de dos semanas, posteriormente presentó nuevamente fiebre malestar general pero ahora con poliartritis, linfopena, eritema facial, una úlcera oral y anticuerpos antinucleares positivos con patrón homogéneo y moteado grueso. El complemento hemolítico al 50% (CH50) estaba disminuido. Se inició prednisona a razón de 60 mgrs diarios. Al día siguiente presentó insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia y taquicardia de 160 por minuto por lo que se incrementó la prednisona a 75 mg diarios en dosis fraccionadas. La radiografía de torax mostró infiltrados parenquimatosos abundantes y el ecocardiograma reveló solamente pericarditis. El EKG no mostró trastornos de la conducción. Mejoró espectacularmente en 48 horas, tanto clínica como radiológicamente y cuando estaba tomando 75 mg diarios de prednisona (1.5mg/kg) presentó nuevamente insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia - por lo que fue trasladado a la unidad de terapia intensiva.- Se le realizó biopsia pulmonar a cielo abierto lo que reportó hemorragia alveolar multifocal y neumonía micótica. También se documentó candidiasis sistémica, albuminuria y falla

orgánica múltiple, recibió pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, anfotericina B y antimicrobianos diversos, no cesitó de ventilación mecánica asistida por espacio de casi seis semanas, observando posteriormente mejoría gradual hasta que fué posible egresarlo del hospital. En la actualidad tiene neumopatía restrictiva moderada, su función renal es normal y no tiene actividad lúpica.

TABLA 10.

CRITERIOS DE LEG

	RMC	RIH	NNC	NMA
ERITEMA FACIAL	0	0	0	+
LUPUS DISCOIDE	0	0	0	0
FOTOSENSIBILIDAD	0	+	0	+
ULCERAS ORALES	0	0	0	+
ARTRITIS	0	+	+	+
SEROSITIS	+	0	0	+
TRASTORNO RENAL	+	+	+	+
TRASTORNO NEUROLOGICO	0	0	0	0
TRASTORNO HEMATOLOGICO	+	+	0	+
TRASTORNO INMUNOLOGICO	0	+	0	+
ANTICUERPOS ANTI NUCLEARES	+	+	0	+

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- 1.- De nuestra población de 39 pacientes lúpicos cuatro -
presentaron hemorragia pulmonar, de los cuales dos -
murieron. Nuestra incidencia de hemorragia pulmonar aso-
ciada a LEG, es desusadamente elevada (10.2%) ya que en
las principales series reportadas la incidencia de he-
morragia pulmonar en LEG es siempre menor del 2%.
- 2.- En los pacientes hubo relación inequívoca entre datos -
de actividad lúpica con la hemorragia pulmonar.
En uno fué dudosa y en el otro el único dato de activi-
dad lúpica fué la hemorragia pulmonar.
- 3.- En dos pacientes se estableció relación con la hemorra-
gia pulmonar y datos serológicos de actividades por po-
sitividad de AAN, células LE o anticuerpos anti DNA.
En una paciente (RMC) los AAN fueron negativos durante-
el episodio de la hemorragia pulmonar y en otra pacien-
te (NNC) no se realizaron pruebas inmunológicas.
- 4.- No se encontraron factores predictivos para el desarro-
llo de hemorragia pulmonar en LEG en nuestros pacien --
tes.
- 5.- El esquema terapéutico propuesto es el siguiente:

Prednisona a razón de 1.5 a 2mgrs por kg por día o pulsos de metilprednisolona de 500 a 1000 mgrs diariamente por 3 a 5 días ó más, según el curso clínico y ciclofosfamida en bolos de 1 gr por metro cuadrado de superficie corporal por vía endovenosa.

- 6.- Los factores pronósticos no son valorables por ahora en nuestros dos pacientes vivos ya que se requiere un seguimiento a largo plazo.
- 7.- Los patrones radiológicos observados no son del todo característicos, por lo que la interpretación de las imágenes radiológicas debe siempre complementarse con los datos clínicos y de laboratorio disponibles.
- 8.- Existió disminución en la cifra de hemoglobina en relación a la hemorragia pulmonar por lo que puede considerarse como un dato acompañante de este evento.
- 9.- Todos nuestros pacientes presentaron sepsis generalizada lo cual fué atribuible tanto a la inmunosupresión debida a la actividad lúpica, como a la inducida por las dosis elevadas de glucocorticoide e inmunosupresores.
- 10.- Nuestros cuatro pacientes presentaron glomerulonefritis lúpica.

11.- Todos nuestros enfermos cursaron con hemoptisis.

12.- La hemorragia pulmonar es quizá la complicación más grave del LEG.

TABLA 11
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO DE LA
HEMORRAGIA PULMONAR.

PACIENTE	AAN	C3	TP/PLAQUETAS	ACTIVIDAD DEL LEG	Rx
RMC	ND	ND	N/N	NINGUNA	PDN 30 mg
RIH	+	ND	N/N	ALBUMINURIA	PDN 60 mg
NNC	ND	ND	N/N	NINGUNA	AINE
NMA	+	N	N/N	NINGUNA FA CIAL ALBUMINURIA ALOPECIA	PDN 60 mg

ND = no determinado

N = normal o normales

PDN= prednisona

AINE = anti inflamatorio no esteroides

TABLA 12

PACIENTE	EDAD	SEXO	DURACION LEG	HEMOPTISIS	COMPLICACIONES	RX DE HP.
RHC	40	FEM	1 AÑO	+	Candidiasis Sistémica	CFM IV MPN IV
RIH	17	FEM	8 MESES	+	Septicemia	MPN IV
NNC	64	FEM	11 MESES	+	Síndrome de schmidt	-----
NMA	16	MASC.	5 SEMANAS	+	Candidiasis Sistémica	CMF IV MPN IV

CFM = ciclofosfamida

MPN = metilprednisolona

IV = intra venosa

TABLA 13

HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN TEJIDO PULMONAR

	RMC	RIH	NNC	NMA
HEMORRAGIA ALVEOLAR.	++++	ND	+++	++
MACROFAGOS ALVEOLARES .	+++	ND	++	+
HIPERPLASIA DE CELULAS .	++	ND	++	+
DE REVESTIMIENTO ALVEOLA <u>R</u> RES .				
MEMBRANAS HIALINAS.	+	ND	+	+
FIBROSIS.	+	ND	+	-
INFILTRADO INFLAMATORIO. .	++	ND	+	++
TROMBOSIS VASCULAR.	-	ND	-	-
CAPILARITIS .	-	ND	++	-
HIPERTENSION PULMONAR .	++	ND	+++	-
OTROS.	-	-	-	HISTOPLASMA

ND = no determinado.

TABLA 14

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN BIOPSIA DE
PULMON

PACIENTES	IgG	IgM	IgA	Clq	C3	C4	Fibrin6geno
RMC	++	++	+	NP	++	NP	++
RIH	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NNC	++	++	-	NP	++	NP	++
NMA	++	++	+	NP	++	PN	+++

NP = no present6

ND = no determinado

D I S C U S I O N

Aunque la Hemorragia Pulmonar es una manifestación poco común de actividad en el LEG, su oportuna detección tiene una enorme importancia dada su elevadísima letalidad.³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁻⁴⁵⁻⁴⁹⁻⁵⁰

Llama la atención la alta incidencia de este evento -- que hemos encontrado en nuestro hospital en tan solo 5 años: 4 de 39 pacientes (10.2%) lo cual resulta muy superior a las diferentes series³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁻⁴⁵⁻⁴⁹⁻⁵⁰ en las que la incidencia es siempre menor del 2%.

La forma de presentación de nuestros casos no difiere-- de lo reportado en la literatura: insuficiencia respirato - ría de aparición súbita, hemoptisis, caída en la cifra de la hemoglobina sin otra causa explicable e infiltrados pulmonares bilaterales en las radiografías de tórax.

En dos de nuestros pacientes existió relación de la - hemorragia pulmonar con manifestaciones extrapulmonares de - daño inducido por lupus y en los dos restantes la hemorragia pulmonar fué la única manifestación de actividad; aspecto-- este último que concuerda con lo señalado por Quismorio y co - laboradores⁴² quienes detectaron la afección pulmonar como - el dato predominante en muchos de sus enfermos, lo que tam -

bién se asienta en la serie reportada de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos de América³⁷, donde encontraron evidencia de actividad lúpica extrapulmonar en sólo 1 de sus 8 pacientes.

Es interesante señalar que no existen factores predig^uponentes para el desarrollo de la hemorragia pulmonar en LEG, ni siquiera neumopatía lúpica subyacente cuya frecuencia sabemos puede ser muy elevada Alarcón Segovia y Alarcón⁴⁹ encontraron evidencia clínica o radiológica de enfermedad pulmonar en 38 de 48 pacientes lúpicos seguidos por espacio de 6 años.

En relación a los criterios de la ARA para clasificación de LEG⁵¹ de nuestros 4 pacientes 3 habían presentado -- poliartritis en algún momento de la enfermedad, 3 daño hematológico (linfopenia especialmente) y los cuatro evidencia de afección renal.

Todos nuestros pacientes presentaron caída de la hemoglobina cuando menos 3 gramos y hemoptisis. Dos de ellos -- tomaban prednisona en dosis altas (más de 1 mg/Kg) cuando -- hicieron el evento agudo y fueron justamente quienes presentaron manifestaciones extrapulmonares de LEG. Interesante es^utos 2 pacientes fueron los jóvenes de 17 y 16 años, la prime^{ra} (RIH) falleció a consecuencia de hemorragia pulmonar masi^u

va. Cabe señalar aquí que la neumopatía lúpica en el niño - ha sido bien reconocida⁴³⁻⁴⁴ Madorra⁴³ destaca una alta prevalencia y De Jongste⁴⁴ destaca la neumonitis aguda intersticial grave, pero sin reportar un solo caso de hemorragia pulmonar.

Eagen³⁸ señala que la hemorragia alveolar varía desde unas cuantas petequias focales hasta la hemorragia masiva que involucra el pulmón entero y hace la observación que en sus pacientes la hemorragia pulmonar ocurría como un evento clínico temprano. Esto último concuerda con nuestros resultados ya que ninguno de nuestros pacientes tenía LEG con duración mayor de un año.

Nuestros hallazgos histopatológicos resultan especialmente completos e interesantes: en los 3 casos estudiados -- encontramos IgG, IgM, C3 y fibrinógeno lo que no pudo ser demostrado en las series de Carette³⁷, Mintz⁵⁰ y Abud³⁶. Y - que si en cambios es propuesto por Eagen³⁸ e Inove que detectaron complejos inmunes en las muestras de pulmón estudiadas. Haupt³³ señalaba en 1981, que no existía consenso en relación a los mecanismos patogénicos productores de daño en la hemorragia pulmonar. Eagen³⁸ demostró depósitos de complejos inmunes en sus pacientes con hemorragia pulmonar y no pudo demostrarlos en el tejido pulmonar de pacientes que murieron con lupus activo sin daño pulmonar. Sin embargo la ausencia de complejos inmunes en tejido pulmonar de pacientes con

Hemorragia pulmonar y otros casos de neumonitis aguda inequívocadamente en asociación al LEG, propone una doble explicación:

a) Probablemente los complejos inmunes no sean patogénicos y se depositan pasivamente y secundariamente al daño de membrana, evento similar al observado cuando se detectan complejos inmunes en la unión dermoepidérmica de piel normal en pacientes con LEG⁴⁷

b) Que los complejos inmunes son rápidamente fagocitados por los macrófagos alveolares, lo que impide su detección.

La última aseveración se contrapone a lo propuesto recientemente por Mantzouranis⁴⁰ quién observó depuración lenta de complejos inmunes en pacientes lúpicos y esplenectomizados y depuración acelerada en pacientes con enfermedades crónicas o recurrentes como la fibrosis quística, EPOC, o inmunodeficiencias.

Los estudios más recientes y sofisticados⁴¹ han avanzado importantemente en la demostración de la hipótesis patogénica de los complejos inmunes como productores de daño en la neumonitis lúpica. Empero hasta la fecha, esto no es universalmente aceptado.

Otros hallazgos histopatológicos sobresalientes en nuestros casos son la demostración de macrófagos alveolares, la hiperplasia de células de revestimiento alveolar, las membranas halinas y el infiltrado inflamatorio.

En el caso número 3, se demostró la existencia de un síndrome de pulmón riñón con depósitos abundantes de complejos inmunes en ambos órganos y datos inequívocos de nefropatía lúpica proliferativa difusa lo que permite asegurar se trata de un LEG a pesar de no haberse determinado anticuerpos antinucleares ni satisfecho criterios de clasificación.

Finalmente es necesario analizar lo referente a la infección asociada a la hemorragia pulmonar. No existe duda -- que las infecciones siguen siendo la causa más común de muerte en pacientes con LEG⁴⁸ y que en ocasiones el proceso infeccioso simula actividad lúpica.

Las infecciones oportunistas más frecuentemente asociadas a la patología que nos ocupa, son por *Candida Albicans* y por *Pneumocystis Carinii*, es necesario en este contexto recordar que el pulmón es el sitio más común de infecciones por gérmenes oportunistas. Nosotros encontramos Histo -- plasma en un paciente.

De las bacterias comunes el *Estafilococo Aureus* y los aeróbicos gram positivos son los más involucrados.

Aunque afortunadamente la hemorragia pulmonar es una complicación poco común en el lupus eritematoso generalizado la mayor parte de las veces el daño pulmonar tiene una evolución crónica.

El diagnóstico oportuno y el tratamiento agresivo con altas dosis de glucocorticoides e inmunosupresores, es el mejor recurso con que hasta la fecha contamos para enfrentar - nos a esta tan temida complicación de la enfermedad más compleja, diversa y fascinante: El Lupus Eritematoso Generalizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Robert G. Lahita: Introduction in Lahita RG (Ed) Systemic Lupus Erythematosus, John Wiley and sons New York, - 1987 pags. 1-3
- 2.- Osler W: On the visceral manifestations of the Erythema-group of skin diseases. Am J Med Sci 1904; 127:1.
- 3.- Reifenstein Ec, Reifenstein Ec Jr, Reifenstein GH: Variable symptom complex of undetermined etiology with fatal termination. Arch Intern Med 1939; 63:553.
- 4.- Harvey AM, Schulman LE, Tumulty PA, et al: Systemic Lupus Erythematosus, review of the literature and clinical analysis of 138 cases, Medicine 1954; 33:291.
- 5.- Libman E, Sacks B, A little to undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch Intern Med 1924; 33:701'
- 6.- Hannab B; Definition and prevalence of Systemic Lupus -- Erythematosus in Harrison's Principles of Internal Medicine Mc Graw-Hill New York 1987. pags. 1418-1423.
- 7.- Christian L. Ch: Etiologic hypothesis for systemic lupus erythematosus in Lahita RG (Ed) John Wiley and sons New York 1987. pags. 65-79.

- 8.- Pisetsky D: Sistemyc lupus erythematosus in the medical - clinics of North America W.B. saunders company Philadel - phia march 1986. pags. 337-353.
- 9.- Steinberg A.D., Raveche C. et al: genetic, environmental and cellular factors in the patogenesis of systemic lu - pus erythematosus. Arthritis rheum 1982; 25:734.
- 10.- Russel AS: Genetic factors in systemic lupus erythemato - sus. Semin Arthritis Rheum 1981, 10:225.
- 11.- Roden J.C., Pross HF: The biology of the human natural - killer cell, J. Clin Immunol 1982; 2:249.
- 12.- Winchster RJ and Lahita RG: Clinical presentation of Sys - temic lupus erythematosus in Lahita RG (Ed) John Wiley - and sons New York 1987 pags. 81-118.
- 13.- Reeves NH and Lahita RG: Clinical presentation of syste - mic lupus erythematosus in the adult in Lahita RG (Ed) - John wiley and sons New York 1987 pags. 355-382.
- 14.- Fessel W: Systemic lupus erythematosus in the comunity-- Arch Intern Med 1974; 134:1027.
- 15.- Dubois El, Tufanelli DL: Clinical manifestation of sys - temic lupus erythematosus computer analysis of 520 cases.

Jama 1964; 190:104.

- 16.- Labowts R, Schumacher HR: Articular manifestation of systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 1971; 74: 911.
- 17.- Weisman B.N. Rappaport A, Sossman JI., et al: Radiographic findings in the hands in patients with lupus systemic erythematosus. Radiology 1978; 126:313.
- 18.- Sontneimer RD, Maddison PJ, Reichlin, et al: Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subject of lupus erythematosus. Ann Intern Med 1982; 97:664.
- 19.- Gilliam JN. son Theimer RD: Distinctive cutaneous subjects in the spectrum of systemic lupus erythematosus.- J. Am Acad Dermatol 1981; 4:471.
- 20.- Prystowsky SD, Herndon JH, Gilliam JN: Chronic cutaneous lupus erythematosus a clinical and laboratory investigation of 80 patients. Medicine 1975; 55:183.
- 21.- Laurence J and Nachman R: Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus in Lahita RG (Ed) John Wiley -- and sons New York 1987 pags. 721-789.

- 22.- Algen M, Alarcón Segovia D, Rivero: Hemolytic anemia - and thrombocytopenic purpura: two related subjects of systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol 1977; 4:351.
- 23.- Budman DR, Steinberg AD: Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus - current concepts. Ann Intern Med 1977; 86:220.
- 24.- Blues HG: Neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus in Lahita RG (Ed) John Wiley and sons New York. 1987 pags. 593-614.
- 25.- Piper PG: Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. JAMA 1953; 153: 215.
- 26.- Penn AS, Rowan AS: Myelopathy in systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1968; 18:337.
- 27.- Stevens MB: Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system in Lahita RG (Ed) John Wiley and sons - New York 1987 pags 673-690.
- 28.- Mayer LF: Gastrointestinal manifestation of systemic lupus erythematosus in Lahita RG (Ed) John Wiley and sons New York 1987 pags. 709-720.
- 29.- Robinson DS: Principles of pharmacodynamics and pharma-

cokinetics in textbook of Rheumatology. William Kelly, -
Edward Harris, Shaun Ruddy. Clement B. Sledge (Ed) W.B.-
Saunders Company 1985. pags. 717-832.

- 30.- Matthey RA, Schwartz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine 1978; 54:5.
- 31.- Olsen EGJ and Lever JV. Pulmonary changes in systematic lupus erythematosus. Brit J. Dis Chest 1972; 66:71.
- 32.- Gibson GJ, Edmonds JP, Hughes GRV: Diaphragm function - and lung involvement in systemic lupus erythematosus. - Am J. Med 1977; 63:926.
- 33.- Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic-lupus erythematosus. Am J. Med 1981; 71:791.
- 34.- Leatherman JW. Immune alveolar hemorrhage. Chest, 1987; 91:6.
- 35.- Marino CT, Pertschuk Lp,: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 1981; 141:201.
- 36.- Abud Mendoza C, Diaz Jouanen E and Alarcón Segocia D. -

Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythemato-
sus. Occurrence Without hemoptisis. J Rheumatol 1984;-
12:3.

- 37.- Carrete S, Macher AM, Nussbaum A and Plotz PH. Severe,-
acute pulmonary disease in patients with lupus erythema-
tosus. Ten years of experience at the National Institu-
tes of Health . Sem Arthritis Rheum 1984; 14:1.
- 38.- Eagen J, Memoli Va, Roberts JL et al Pulmonary hemorrha-
ge in systemic lupus erythematosus. Medicine 1978;57:6.
- 39.- Greenman RL, Goodall PT, King D, Lung biopsy in immuno-
compromised host. Am J. Med 1975; 59:488.
- 40.- Mantzouranis EC, Rosen FS, Colten HR. Reticuloendothe--
lial clearance in cystic fibrosis and other inflammatory
lung #diseases. Now Engl J. Med 1988; 319 (6): 338-343.
- 41.- Carette S. Cardiopulmonary manifestations of systemic--
lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1988; 14 -
(1): 135-147.
- 42.- Quismorio FP. Clinical and pathologic features of lung-
involvement in systemic lupus erythematosus. Semin Res-
pir Med. 1988; 9 (3): 297-304.

- 43.- Nadorra RL, Landing BH: Pulmonary lesions in childhood - onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Pathol* 1987; 7 (1): 1 - 18.
- 44.- De Jongste JC, Neijens HJ, Deriverman EJ. Respiratory - tract disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 1986; 61 (S): 478-483.
- 45.- Kwang JL, Wong, Kung IT, et al. Concomitant alveolar hemorrhage and cytomegalovirus infection in a patient - with systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1988., 64: 56-59.
- 46.- Wolman R. De Gara, C, Isenberg D. Acute pancreatitis in - systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47 - (1): 77-79.
- 47.- Purice S, Tudor A, Gheorgiu M et al. Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Med. Interne*; 1987; 25 (4) 227-232.
- 48.- Helmann DB, Petri H, Whiawa O, et al. Fatal infections in systemic lupus erythematosus. The role of opportunistic - organisms. *Medicine* 1987; 66 (S): 341-348.
- 49.- Alarcón Segovia, Alarcón DG: Pleuropulmonary manifesta - tions of systemic lupus erythematosus. *Dis chest* 1961, - 39:7-17.

- 50.- Mintz G, Jimenez JF, Fernandez Dfaz, et al. Massive --- Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. -- J. Rheumatol 1978; 5:39-41.
- 51.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al: The 1982 Revised Crite ria for the classification of systemic lupus erythemato- sus. Arthritis Rheum 1982, 25: 1271.