

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

10
20J

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL
MATERIAL DE AUTOPSIAS DE 16 AÑOS
REVISION CLINICO PATOLOGICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN ANATOMIA
PATOLOGICA**

**P R E S E N T A :
DRA. ROSA MARIA RIVERA ROSALES**

**A S E S O R :
DRA. MARIA DEL CONSUELO CALLEJA ROMERO**



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL MATERIAL DE
AUTOPSIAS DE 16 AÑOS. REVISION CLINICO
PATOLOGICA

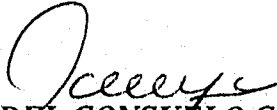


Hospital de Especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA



DRA. ROSA MARIA RIVERA ROSALES
MEDICO RESIDENTE DE ANATOMIA PATOLOGICA


DRA. MARIA DEL CONSUELO CALLEJA ROMERO
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ANATOMIA PATOLOGICA.


DR. ARTURO ROBLES PARAMO
SECRETARIO DEL COMITE DE INVESTIGACION

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL MATERIAL DE
AUTOPSIAS DE 16 AÑOS. REVISION CLINICO
PATOLOGICA**

AUTORES:

DRA. ROSA MARIA RIVERA ROSALES

DRA. MARIA DEL CONSUELO CALLEJA ROMERO

COLABORADORES:

DRA. MARIA MAGDALENA BECERRA LOMELI

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

***HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
" LA RAZA "***

INDICE

	Páginas
ANTECEDENTES CINTIFICOS	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
CRITERIOS DE INCLUSION	12
CRITERIOS DE NO INCLUSION	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	20
BIBLIOGRAFIA	26

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Rogierius en el siglo XIII describió las lesiones faciales en esta enfermedad y para describirlas utilizó en término del latín LUPUS, que significa lobo.

Cazenabe en 1851, fué el primero en designarla como lupus eritematoso.

Moretz Kaposi en 1872, reconoció las alteraciones viscerales y propuso dos variantes, la discoide localizada a la piel y la diseminada o sistémica.

Klemperer, Pollack y Baehr en 1941, la consideraron como una enfermedad debida a alteraciones de la colágena.

Hargraves, Richmond y Morton, describieron la célula LE en la médula ósea y posteriormente en la sangre periférica de pacientes con esta enfermedad.

En 1857, George Friou, reconoció la presencia de anticuerpos antinucleares (RNA), con la técnica de flourescencia de Coons, casi al mismo tiempo se describieron anticuerpos a DNA. En 1956 Tan y Kunkel reconocieron el anticuerpo antiSM.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica de origen autoinmune; caracterizada por la presencia de una gran cantidad de autoanticuerpos particularmente antinucleares (ANA's). Su comienzo puede ser agudo o insidioso (15,16); su evolución es crónica con remisiones y exacerbaciones frecuentemente con síndrome febril; se caracteriza principalmente por daño a la piel, articulaciones, riñones y serosas (14,16), aunque cualquier órgano del cuerpo puede ser afectado.

La presencia clínica de lupus eritematoso sistémico (LES) es variable y la Asociación Americana de Reumatismo (ARA), estableció los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad en 1971 (17); los cuales se revisaron en 1982 (13), desapareciendo algunos. El LES es una enfermedad común, con una prevalencia alta, de uno de cada 2500 casos.

Esta enfermedad predomina en mujeres con una relación mujeres/hombres de 9:1 , se presenta a cualquier edad inclusive en la infancia pero predomina en la segunda y tercera décadas de la vida (15).

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La causa de LES se desconoce, pero la presencia de un gran número de anticuerpos en estos pacientes indican que el defecto fundamental es una falla del mecanismo inmune regulador (14), que mantiene la propia tolerancia. Los anticuerpos que se han identificado son contra componentes nucleares y citoplásmicos de la célula y no son específicos de un órgano.

Los anticuerpos antinucleares pueden ser agrupados en cuatro categorías:

1. Anticuerpos a DNA.
2. Anticuerpos a histonas.
3. Anticuerpos a proteínas no histonas del RNA.
4. Anticuerpos a antígenos nucleolares.

Se han utilizado varios métodos para detectar los ANA's; el más utilizado es la inmunofluorescencia indirecta que detecta una variedad de antígenos nucleares que incluyen DNA, RNA y proteínas (ANA's). El patrón de fluorescencia nuclear sugiere el tipo de anticuerpo presente en el suero del paciente.

Cabe mencionar que estos patrones no son absolutamente específicos para el tipo de anticuerpo, ya que muchos autoanticuerpos pueden estar presentes y la combinación de patrones es frecuente.

FACTORES GENETICOS

Se conoce una predisposición genética para el LES apoyado por los siguientes datos:

- * Los familiares de los pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar LES.

- * Más del 20% de la población no afectada por esta enfermedad, presentan autoanticuerpos y otras anomalías inmunoregulatoras.
- * Hay una alta frecuencia de concordancia entre gemelos monocigotos, cuando se comparan con gemelos heterocigotos.
- * Algunos pacientes con LES tienen deficiencias hereditarias de componentes primarios del complemento, tales como C2 o C4.
- * Estudios de asociación de HLA apoyan el concepto de que el gene MHC regula la producción de autoanticuerpos específicos.

FACTORES AMBIENTALES

- * Varios factores del medio ambiente pueden influir en la patogénesis del LES.
- * La posibilidad de que antígenos ambientales participen en la formación de complejos inmunes.
- * La evidencia de virus patógenos como agentes etiológicos ha sido apoyada por extrapolaciones de modelos de ratones y por la infección linfocoriomeningitis crónica.
- * También se han observado partículas pseudovirales en las células endoteliales de pacientes con LES (14,15,16).
- * La exposición a los rayos ultravioleta se considera un factor que exagera la enfermedad.
- * Las hormonas sexuales influyen en la presentación de manifestaciones de LES, durante los años reproductivos, la frecuencia de LES es 10 veces mayor en mujeres que en hombres y se exagera durante el período menstrual y el embarazo.

FACTORES INMUNOLOGICOS

Aunque se ha detectado que una gran variedad de alteraciones inmunológicas, que afectan tanto a las células T como a las B en pacientes con LES; ha sido difícil correlacionar cualquiera de éstas con la causa de esta enfermedad.

Análisis moleculares recientes de autoanticuerpos de doble cadena de DNA, sugieren que los autoanticuerpos patógenos no se derivan de células B policlonalmente activadas; parece ser que la producción de anticuerpos que

dañan el tejido es dado por los propios antígenos y resulta de una respuesta de células B oligoclonales diferentes a la respuesta a antígenos extraños. Sin embargo, las células T cooperadoras originadas de la sangre periférica de pacientes con LES pueden inducir células B autólogas que secretan anticuerpos antidoble cadena de DNA in vitro (14,15,16).

* Muchas de las lesiones viscerales son mediadas por complejos inmunes (tipo III de la hipersensibilidad).

* Los complejos DNA-anti-DNA pueden ser detectados en el glómerulo y pequeños vasos sanguíneos (4).

* Los bajos niveles séricos de complemento y depósitos granulares de complemento e inmunoglobulinas en el glómerulo apoya la naturaleza de complejos inmunes de la enfermedad.

* Los autoanticuerpos contra eritrocitos, leucocitos y plaquetas median sus efectos vía tipo II de la hipersensibilidad.

* La célula LE es cualquier leucocito fagocítico (neutrófilo o macrófago), que ha fagocitado el núcleo desnaturalizado de una célula dañada y esta dada por la reacción del núcleo de las mismas células dañadas con los ANA's (3,12).

EL LES Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes y pueden ser leves o severas; a veces es difícil distinguir y diagnosticar de otras enfermedades. Todas las zonas del sistema nervioso central (SNC) pueden estar alteradas, con signos y síntomas que varían desde la fatiga y disminución en la habilidad de concentración hasta crisis epilépticas, apoplejía y coma.

MANIFESTACIONES CLINICAS NEUROLOGICAS DEL LES

- * Disfunción cognoscitiva.
- * Cefalea.
- * Crisis.
- * Conciencia alterada (estupor, somnolencia y coma).
- * Meningitis aséptica.

- * Infarto y hemorragia cerebral.
- * Paresia y mielopatía.
- * Neuropatía periférica (craneal y polineuritis).
- * Alteración del movimiento (corea, ataxia, trémor).
- * Comportamiento alterado (psicosis, síndrome orgánico cerebral, depresión, confusión y alteración afectiva).
- * Apoplejía.
- * Neuritis óptica.
- * Pseudotumor cerebri (14, 16).

CLASIFICACION PATOLOGICA DE SNC EN LES

VASCULOPATIA

- * Hialinización.
- * Inflamación.
- * Proliferación endotelial sin infección.
- * Trombosis.
- * Vasculitis.

INFARTO

- * Microinfartos.
- * Grandes infartos.

HEMORRAGIA

- * Subaracnoidea.
- * Microhemorragias.
- * Subdural.
- * Intracerebral.

INFECCION

- * Meningitis.
- * Inflamación perivascular con infección.
- * Hemorragias sépticas.
- * Cerebritis focal.

- * Vasculitis con infección.

LES Y LA PIEL

Las lesiones cutáneas en pacientes con LES pueden ser divididas en:

- a. Lesiones cutáneas no específicas de LES.
- b. Lesiones cutáneas específicas de LES que tienen características clínicas e histológicas bien definidas y son patognómicas.

LESIONES CUTANEAS ESPECIFICAS DE LES

FORMAS CLINICAS CRONICAS

- * LE discoide (LED) localizado.
- * LED generalizado.
- * LED hipertrófico.
- * Lupus profundo (paniculitis lúpica).

FORMAS CLINICAS CUTANEAS SUBAGUDAS

- * Papuloescamosa.
- * Anular policíclico.

FORMAS CLINICAS CUTANEAS AGUDAS

- * Localizada (Eritema facial malar).
- * Generalizada:
Eritema diseminado de cara, tronco, cuello, toráx, hombros, brazos y manos.

Lesiones bulosas o epidermotóxicas con pseudonecrosis.

LESIONES NO ESPECIFICAS

- * Lesiones telangiectásicas.

- * Vasculitis dérmica.
- * Tromboflebitis.
- * Fenómeno de Raynaud.
- * Livedo reticularis.
- * Úlceras crónicas.
- * Nódulos reumatoides.
- * Gangrena periférica (3, 16).

LES Y EL RIÑÓN

La clasificación del tipo de alteraciones renales se ha hecho sobre campos morfológicos y principalmente sobre las alteraciones de la microscopia de luz. (4, 14, 15, 16).

La clasificación de la OMS es la más frecuentemente usada, para las lesiones renales y las clasifica de la siguiente manera:

- I. Normal en la microscopía de luz.
- II. Nefritis lúpica mesangial.
- III. Nefritis lúpica focal.
- IV. Nefritis lúpica proliferativa difusa.
- V. Nefritis lúpica membranosa.

LES Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Como otras manifestaciones de LES la lesión cardíaca, sólo puede ser diagnosticada clínicamente después de la exclusión de otras enfermedades (6, 9, 10, 11).

La carditis lúpica, se caracteriza por lesiones en pericardio, miocardio y válvulas (1, 5, 9). Microscópicamente con focos de linfocitos, células plasmáticas, monocitos y ocasionalmente polimorfonucleares. La localización perivascular es frecuente y los vasos pueden ser el blanco del proceso

inflamatorio, con proliferación de la íntima y áreas de necrosis, de aspecto fibrinoide.

La lesión endocárdica característica es la endocarditis de Libman Sacks.

La pericarditis es la manifestación clínica más común de las lesiones cardíacas por el LES y se presenta en 1 - 2 % de los pacientes como síntoma principal.

La miocarditis y endocarditis siguen en frecuencia y la válvula mitral es la primera en afectarse (9, 10).

SEROSAS Y PULMONES EN LES

La pleuritis y los derrames pleurales son las manifestaciones pulmonares más frecuentes y se presentan en un 50% de los pacientes con LES. Menos común es el daño alveolar y en algunos casos puede haber fibrosis intersticial crónica; aunque ninguno de estos cambios es específico para LES.

La inflamación de las membranas serosas puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante las fases agudas las superficies mesoteliales a veces están cubiertas con exudado fibrinoso, después se engrosan, se opacan y se revisten con una capa de tejido fibroso y se puede obliterar parcial o totalmente la cavidad serosa. (13, 14) .

MANIFESTACIONES ARTICULARES Y DEL MUSCULO ESQUELETICO

El dolor articular constituye una de las presentaciones más comunes de LES. Estos cuadros incluyen:

- Artritis.
- Debilidad articular.
- Eritema o derrame.

Estos síntomas frecuentemente preceden las manifestaciones mayores (7, 11, 14,15).

La artropatía del LES generalmente es simétrica, aunque puede ser evanescente y se resuelve en 24 horas, o puede comportarse como una sinovitis persistente por más de seis meses. Las articulaciones más afectadas son las rodillas y las pequeñas articulaciones de las manos, principalmente las interfalángicas proximales.

Las alteraciones tempranas son representadas histológicamente por cambios necróticos en los elementos medulares y las lagunas vacías representan muerte osteocítica; no obstante el hueso mantiene su arquitectura y densidad normales, el hueso adyacente al área del infarto sufre hiperemia reactiva como comienzo del proceso reparador (14, 15, 16).

Se han hecho estudios de sobrevida en pacientes con LES y se ha observado que entre las complicaciones y causas de muerte en estos pacientes; la infección es la que presenta la más alta incidencia (1, 7, 8, 11, 19, 20, 21, 22), y pueden estar o no relacionadas a la administración de esteroides; otra de las complicaciones frecuentes informada en grandes series como la principal causa de muerte, son las alteraciones renales ya que el curso final de estas es la insuficiencia renal terminal (4, 18, 19, 20, 23).

El pronóstico de sobrevida en estos pacientes; ha variado desde su primera descripción hasta la fecha, empleándose tablas de sobrevida, siendo la más ampliamente usada, la de Merrill y Shulman, quienes en 1954 estimaron una sobrevida del 51% a cuatro años posterior al diagnóstico de LES. Kellum y Haserick utilizando el mismo método reportaron el 69.4% de sobrevida a cinco años y 53.7% a diez años después del diagnóstico (1, 7, 11, 21, 22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuáles son las lesiones sistémicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el material de autopsias y su correlación con la clínica.

Cuáles son las complicaciones sistémicas en el material de autopsias con lupus eritematoso sistémico.

Cuál es la causa de muerte en el material de autopsias con lupus eritematoso sistémico.

Cuál es la frecuencia de lupus eritematoso sistémico en el material de autopsias del departamento de Anatomía Patológica, del Hospital de Especialidades del Centro Medico La "Raza". del Instituto Mexicano del Seguro Social.

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de lupus eritematoso sistémico en el material de autopsias del archivo del departamento de Anatomía Patológica, del Hospital de Especialidades del Centro Medico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período comprendido del 1o de enero de 1979 a junio de 1995.

Conocer las lesiones sistémicas y su correlación con la clínica y el laboratorio en nuestro material de autopsias de lupus eritematoso sistémico.

Conocer las complicaciones sistémicas en el material de autopsias con lupus eritematoso sistémico.

Determinar la causa de muerte en el material de autopsias con lupus eritematoso sistémico.

MATERIAL Y METODOS

Se revisarán los protocolos del material de autopsias realizadas, desde el 1o de enero de 1979 a junio de 1995, del archivo del departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Medico La "Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Del total de protocolos de autopsias realizadas durante este período, se seleccionarán las que correspondan a lupus eritematoso sistémico.

El universo de trabajo lo conforman los protocolos de autopsias con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el período antes mencionado.

De los protocolos se obtendrán los siguientes datos:

- * Historia clínica.
- * Estudios de laboratorio como: ANA'S, DNA, ANCA, BH, FR; Célula LE, Tiempos de coagulación, Estudios de médula ósea, VDRL, títulos séricos de complemento. Estudios de líquido cefalorraquídeo.

Estudios de gabinete: TAC, USG y Arteriografía de sistema nervioso central.

Revisión de las descripciones microscópicas y del material fotográfico de los órganos.

Se revisarán las laminillas de los cortes de los diferentes órganos incluidos, al microscopio de luz.

Se estudiarán las lesiones sistémicas asociadas al lupus eritematoso sistémico, las complicaciones de la enfermedad, infecciosas y no infecciosas, y la causa de la muerte.

CRITERIOS DE INCLUSION

Necropsias de niños y adultos con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, documentado por estudios clínico, de laboratorio y anatomopatológico del material de autopsias realizadas durante el período comprendido del 1o de enero de 1979 a junio de 1995.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Protocolos de autopsia con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes.

RESULTADOS

De 5128 autopsias realizadas en el departamento de patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS, en el período comprendido de enero de 1979 a junio de 1995; 64 correspondieron a LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES); la edad de estos pacientes varió de 8 a 58 años con una edad promedio de 33 años, 61 casos correspondieron a mujeres (96.87%) y 3 casos (4.67%) a hombres con una relación mujer/hombre de 9:1. El diagnóstico de LES estuvo basado en datos clínicos y de laboratorio.

Todos los pacientes tuvieron ANA's, ANTI-DNA positivos e hipocomplementemia en 14 casos, células LE estuvieron presentes en 13 pacientes.

ALTERACIONES RENALES

Las lesiones más frecuentes en nuestra revisión fueron las renales que se presentaron en 45 casos (70.31%); la nefritis más frecuente fue la glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV OMS),(FIG. 1) que se presentó en 27 casos (60%). De estos, nueve casos (33%) con proliferación endocapilar difusa y las restantes presentaban además proliferación extracapilar con formación de medias lunas. En los múltiples cortes realizados de esta lesión los glómerulos aparecían grandes, con el espacio urinario reducido e hipercelulares por proliferación de células mesangiales, en algunos contribuía a este aumento de la celularidad, la presencia de exudado de leucocitos polimorfonucleares; tenían además material fibrinoide, trombos hialinos, cariorexis, paredes capilares engrosadas con formación de asas de alambre. Con la tinción de tricómico de Masson había depósitos fucsínófilicos subendoteliales y mesangiales.

En cuatro casos había en arterias pequeñas y medianas vasculitis necrosante y leucocitoclástica que estuvo asociada a vasculitis sistémica. En seis casos había un patrón morfológico de microangiopatía trombótica (FIG. 2) con trombos que obstruían los capilares glomerulares y los vasos preglomerulares; en estos últimos había insudado de plasma en el subendotelio. En dos casos este cambio estaba localizado a riñón y en los restantes el proceso fue sistémico con afección de pulmón y sistema nervioso central.

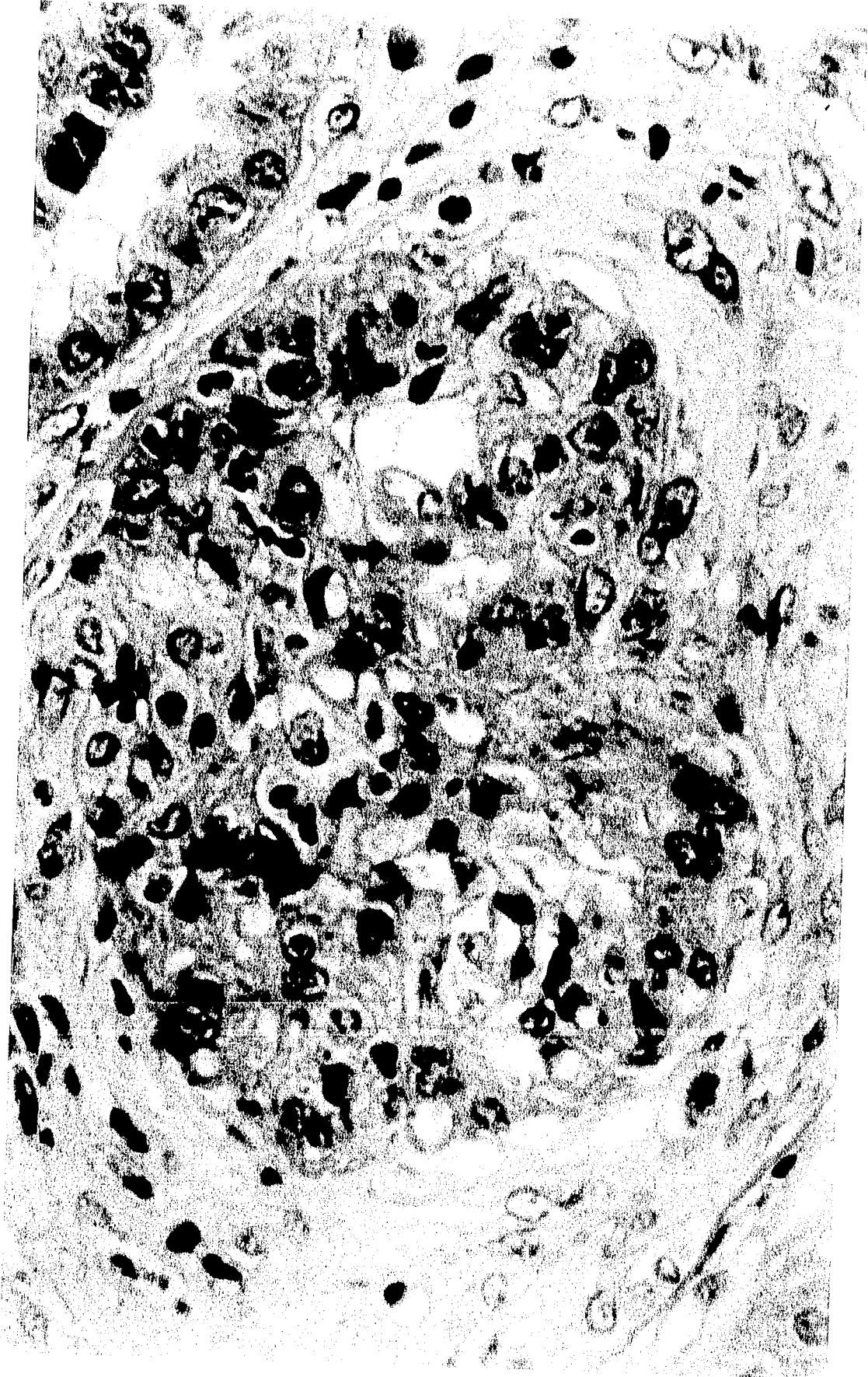


FIGURA 1

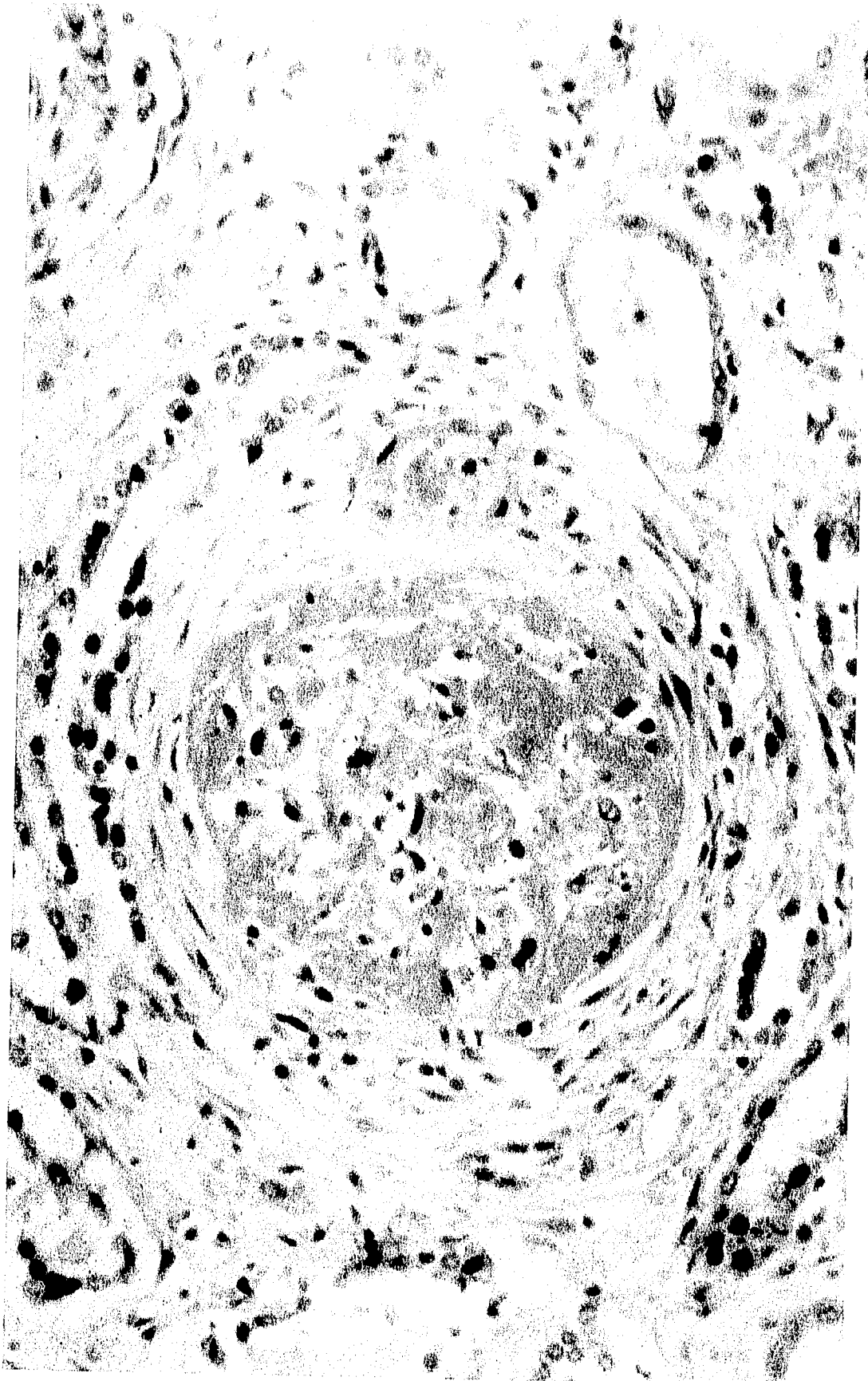


FIGURA 2

Los glómerulos con proliferación extracapilar tenían formación de medias lunas segmentarias, circunferenciales, fibrocelulares y fibrosas. Las medias lunas celulares estaban constituidas por células epiteliales parietales, células inflamatorias mononucleares, como monocitos, macrófagos y linfocitos, en algunos había además fibrina. Las medias lunas fibrocelulares estaban constituidas por células y bandas de colágena interpuestas entre ellas. Las medias lunas fibrosas estaban constituidas únicamente por colágena.

Las medias lunas segmentarias rodeaban sólo parcialmente al penacho capilar y las circunferenciales lo rodeaban completamente, lo comprimían y ocluían las luces capilares. En el intersticio había edema, infiltrado inflamatorio de células mononucleares con predominio de linfocitos con distribución focal y multifocal. Los túbulos mostraban datos de daño y regeneración del epitelio y grados variables de atrofia. Las arterias en cinco casos presentaban vasculitis con necrosis de su pared de aspecto fibrinoide e infiltrado de leucocitos, estos cambios se vieron en arterias de pequeño calibre interlobares y arcuatas. Los casos que mostraban esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis del intersticio, se acompañaban de grados variables de arterio y arterioloesclerosis. Nueve casos correspondieron a una glomerulonefritis focal (clase III OMS), en esta nefritis la lesión estaba presente en menos del 50% de los glómerulos estudiados y afectaban a menos de la mitad del penacho capilar. Las lesiones segmentarias eran proliferativas endocapilares, extracapilares, necrosantes (FIG. 3) y esclerosantes (FIG. 4). Un caso mostraba en un mismo corte glómerulos con más de un tipo de estas lesiones.

Los casos con lesiones esclerosantes glomerulares, se acompañaron de grados variables de atrofia tubular, fibrosis del intersticio, y arterio y arterioloesclerosis.

Dos casos correspondieron a una glomerulonefritis membranosa (clase V OMS), que se caracterizó por los glómerulos aumentados de volúmen, con las paredes capilares engrosadas de manera difusa y más o menos homogénea, con la tinción de tricrómico de Masson se identificaron depósitos fucsínófilicos subendoteliales e intramembranosos y con la tinción de plata metenamina de Jones, había "espículas" que corresponden a las proyecciones de la membrana basal entre los depósitos de complejos inmunes, los dos casos

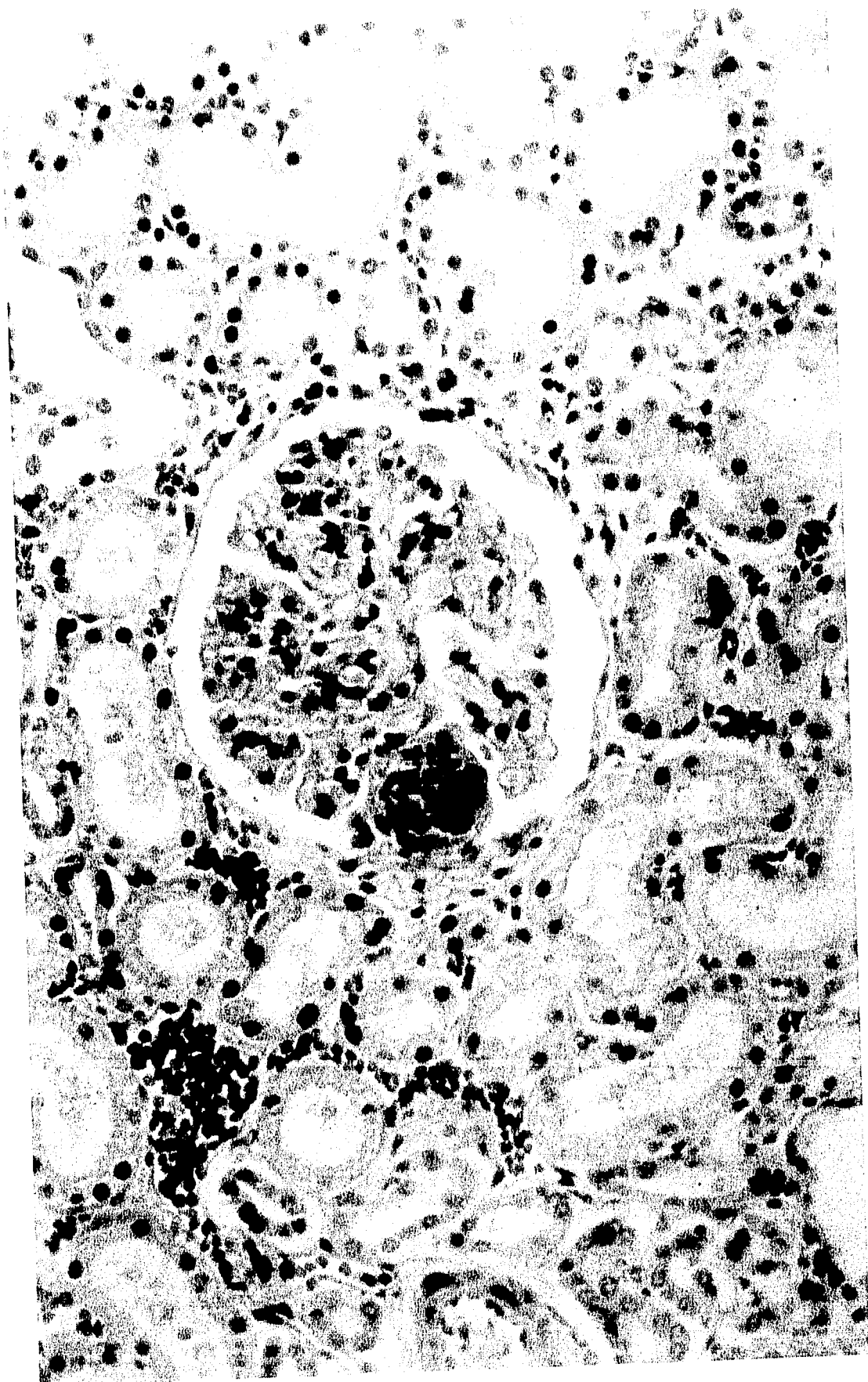


FIGURA 3



FIGURA 4

se acompañaron de proliferación mesangial leve, con distribución segmentaria y focal.

Un caso correspondió a una glomerulonefritis mesangial (clase II-B OMS), con glómerulos de tamaño normal, con proliferación leve de células mesangiales, más acentuado en algunos lobulillos, sin daño túbulo-intersticial ni vascular. Un caso sin cambios glomerulares, túbulo intersticial, ni vascular, en la microscopía de luz y en la inmunofluorescencia directa había depósitos de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y de complemento C1q y C3.

VASCULITIS

Treinta y tres casos (42.18%) de las autopsias con LES presentaron vasculitis. En diez casos era necrosante (FIG. 5) y leucocitoclástica que afectaba la pared de arterias pequeñas y medianas; con la tinción de hematoxilina y eosina estas eran intensamente eosinófilas de aspecto fibrinoide, con presencia de polvo nuclear y leucocitos polimorfonucleares. En siete casos se presentó en forma sistémica con afección en piel, riñón, sistema nervioso central, pulmón, estómago, esófago, intestinos, páncreas, vejiga y útero. En tres casos estuvo localizada a sistema nervioso central e intestinos.

El otro tipo de vasculitis fue la linfocítica (FIG. 6), que se presentó en diez casos con infiltrado linfocitario alrededor y en el espesor de la pared de arterias de mediano y pequeño calibre; se presentó con mayor frecuencia en piel y en 5 casos fué multisistémica con lesiones en esófago, estómago, intestino, colon, pulmón, útero, sistema nervioso central, bazo, páncreas, vejiga y vasos periadrenales. (TABLA 1)



FIGURA 5

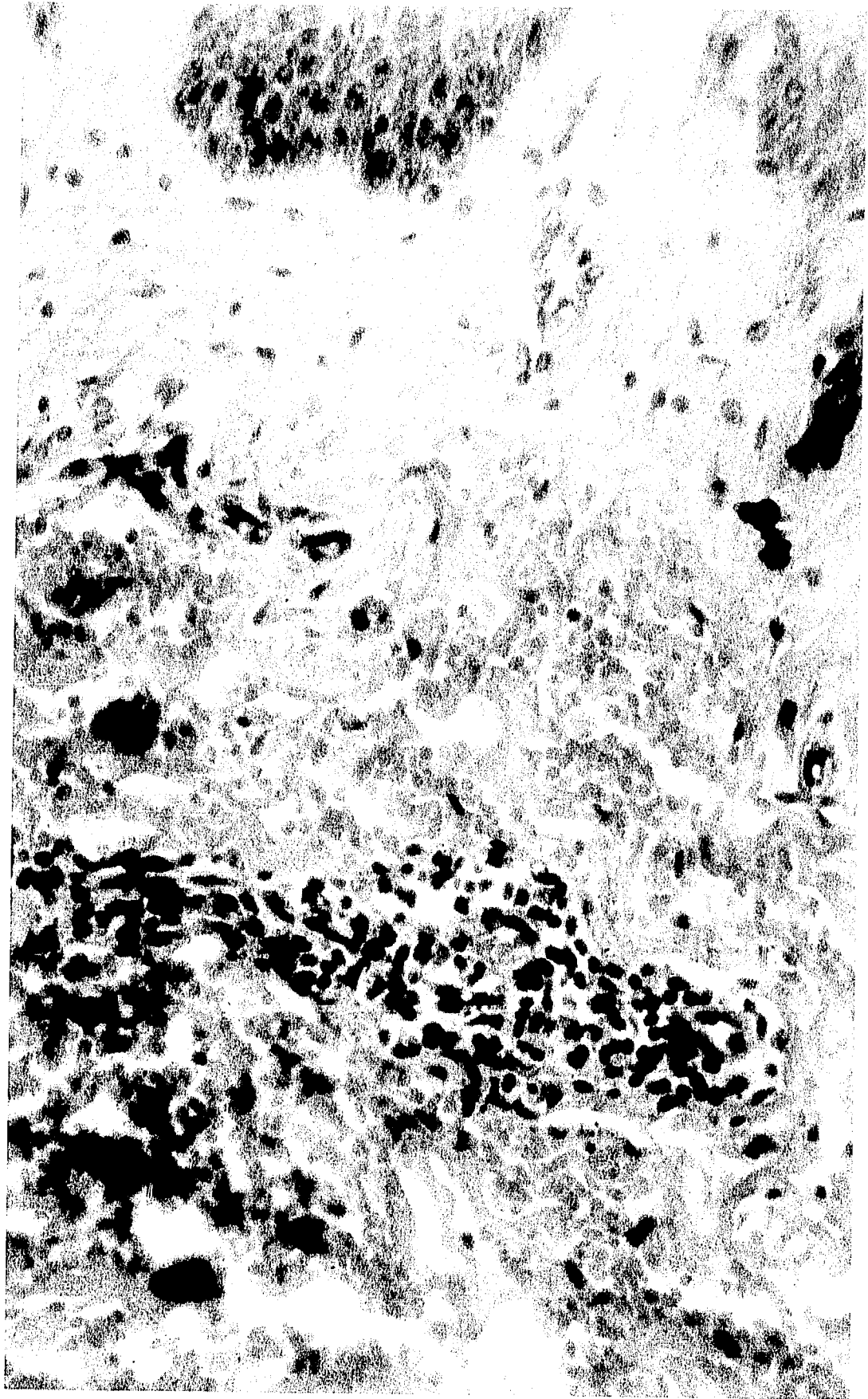


FIGURA 6

VASCULITIS EN 64 CASOS DE AUTOPSIA DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

TIPO DE VASCULITIS	LOCALIZACION	NUM. DE CASOS
NECROSANTE Y LEUCOCITOCAS- TICA	SISTEMICA	10
	LOCALIZADA EN PIEL, S.N.C., INTESTI- NOS	7
LINFOCITICA	PIEL, ESTOMAGO, INTESTINOS	10

TABLA I

El bazo presentó el característico engrosamiento y fibrosis perivascular dispuesta en láminas concéntricas y tela de cebolla en las arterias peniciliares en seis casos. (FIG. 7)

SEROSITIS

Observamos serositis en cuarenta casos (62.50%), la más frecuente fue la pleuritis con 18 casos, caracterizada por exudado fibrinoso, infiltrado inflamatorio predominantemente de linfocitos, ocasionalmente de algunos polimorfonucleares y además fibrosis en los casos más crónicos.

La pericarditis se presentó en diecisiete casos (42.50%), con exudado fibrinoso, linfocitos, escasos leucocitos polimorfonucleares y fibrosis ocasional. Con menor frecuencia se presentó peritonitis en sólo tres casos, de características semejantes a las anteriores.

La endocarditis de Libman Sacks (FIG. 8) se observó en cuatro casos (6.25%), la lesión mostró verrugas únicas o múltiples de uno a tres milímetros, localizadas sobre la superficie ventricular de la válvula mitral. En los cortes microscópicos las lesiones estaban constituidas por fibrina.

Los ganglios linfáticos en su mayoría mostraron en la corteza, los folículos disminuidos en número y en un caso una linfadenitis necrosante con grupos o



FIGURA 7



FIGURA 8



FIGURA 8

islas de células linfoides necróticas, con detritus celulares y fino polvo nuclear, en las zonas adyacentes a la necrosis había células linfoides reactivas.

En el bazo los folículos linfoides también estaban disminuídos.

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La encefalopatía hipóxica fué la lesión más común del sistema nervioso central (SNC) con doce casos (30.76%). Hubo hemorragia en siete casos (15%), focal en cuatro casos y difusa en tres, localizadas en bulbo y corteza cerebral. Trombosis de la vena temporal izquierda en un caso, infartos en seis (30%), localizados en la corteza cerebral frontal, puente, núcleos basales, cuerpos mamilares y sustancia gris periacueductal.

Hubo vasculitis necrosante (FIG. 9) y leucocitoclástica en dos casos en arterias de mediano y pequeño calibre y en un caso fibrosis endarterial.

ALTERACIONES PULMONARES

Otra alteración frecuente en nuestra revisión fué la hemorragia pulmonar en veinticinco casos (56.81%), en cinco la afección fué masiva (FIG. 10) y en el resto focal. (TABLA 2) Otras alteraciones pulmonares fueron tromboembolias en once casos. Díez casos presentaron un patrón morfológico de microangiopatías trombóticas, con afección de pequeñas arterias y arteriolas, en dos casos estuvo localizada a pulmón y en los restantes fué sistémica con afección de SNC y riñón.

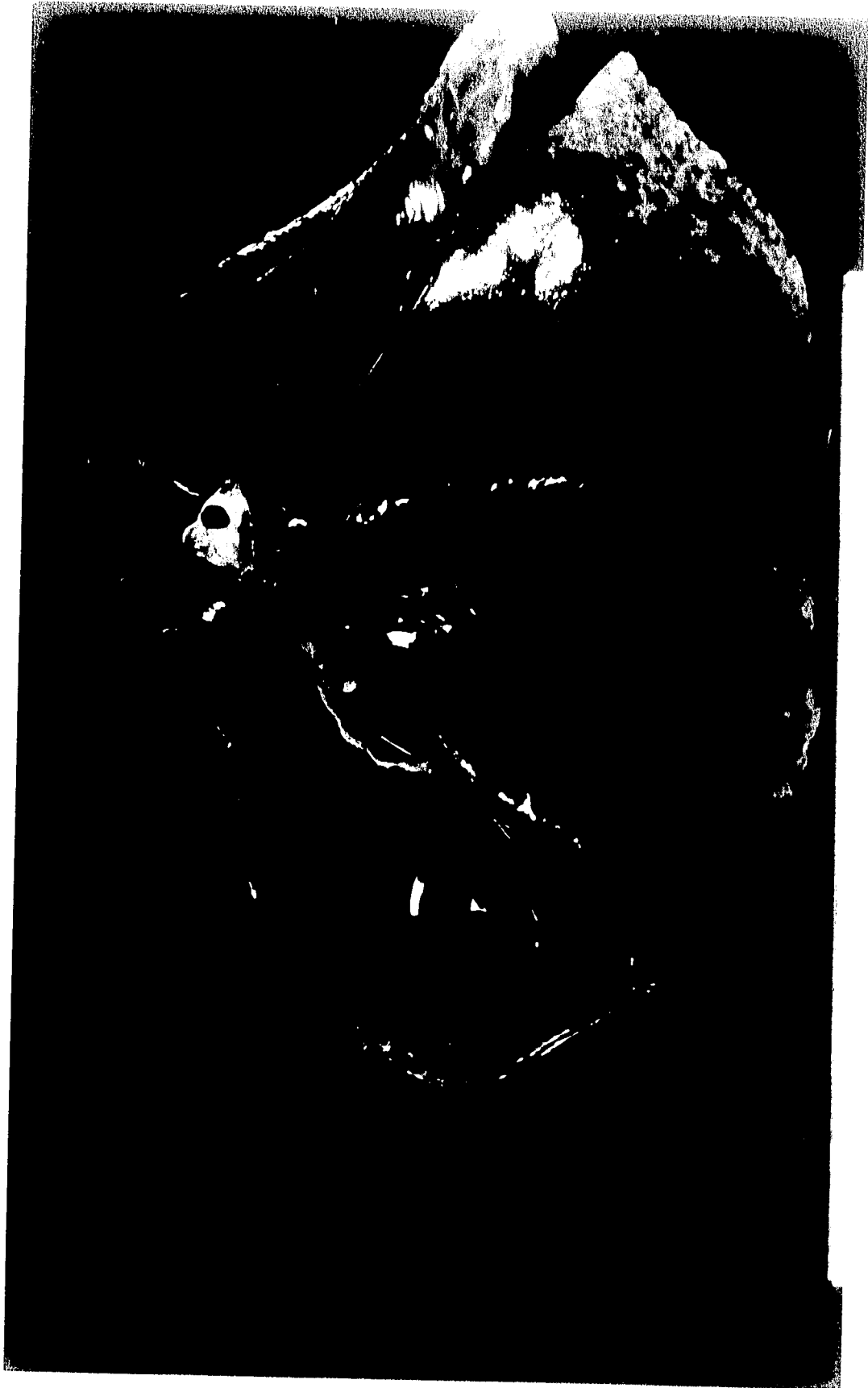
HEMORRAGIA EN 64 AUTOPSIAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

LOCALIZACION	NUM. DE CASOS
PULMON	25
CEREBRO	8

(TABLA2)



FIGURA 9



Cinco casos (15%) mostraron datos morfológicos asociados a hipertensión pulmonar en arteriolas y arterias pequeñas, con engrosamiento de la capa media por hipertofia e hiperplasia de la media y fibrosis de la intima, que reducían la luz vascular. Se clasificaron como grados II y III de acuerdo con Heats y Edwards.

COMPLICACIONES PULMONARES

La neumonía bacteriana fué la complicación más frecuente en nuestra revisión de autopsias con veintiseis casos (40.06%), en los cortes histológicos había engrosamiento de las paredes alveolares con exudado fibrinoso y neutrófilos que llenaban los espacios alveolares de manera difusa o focal. Nueve casos (14.06%), se complicaron con bronconeumonía, representada por áreas consolidadas de inflamación supurativa, rica en neutrófilos que llenan los bronquios, bronquiolos y espacios alveolares adyacentes, con abundantes histiocitos espumosos.

Tres casos presentaron enfisema con sobredistención del espacio intraalveolar y ruptura de las paredes alveolares sin signos de fibrosis. Cinco casos tenían daño alveolar difuso caracterizado por edema intersticial e intraalveolar, hemorragia intraalveolar, depósitos de fibrina que en algunos casos formaba membranas hialinas.

Se encontraron cuatro casos de tuberculosis con la presencia de granulomas constituidos por necrosis caseosa central, células epitelioides, una corona de linfocitos y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans, estuvieron localizados en bazo, pulmón, ganglios linfáticos, riñón e hígado.

Otras infecciones fueron por microorganismos oportunistas como la candidiasis, que se presentó en cinco casos y estuvo localizada a tráquea, lengua, esófago e intestino delgado. La infección por citomegalovirus (CMV), se presentó en tres casos y se localizó en pulmón, riñón, páncreas, bazo e intestino delgado. La aspergilosis se presentó en tres casos, localizada en pulmón, tiroides en un caso. (Tabla 3)

**COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN 64 CASOS DE AUTOPSIAS
DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

COMPLICACIONES	NUM . DE CASOS
CANDIDA Sp.	5
CITOMEGALOVIRUS	3
ASPERGILLUS	3

(TABLA 3)

COMPLICACIONES

Otras complicaciones en estos casos de LES, fueron la endocarditis bacteriana en cinco casos y en uno de estos además un absceso cerebral asociado a la endocarditis. Septicemia en cuatro casos complicada con aneurisma micótico en un caso. Tromboembolia pulmonar en tres casos y necrosis tubular aguda en dos.

DISCUSION

Nuestra revisión mostró que de 5128 autopsias realizadas en un período de 16 años (1979-1995); 64 casos correspondieron a Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que representa el 1.2%. La edad de los pacientes varió de 8 a 58 años, 61 fueron mujeres y 3 hombres, con una relación M/H de 9:1. Estos resultados son semejantes a los informados por Dorothy Estes (11), en su revisión prospectiva de 150 pacientes con LES. La edad promedio de sus pacientes fué de 30 años, el paciente más joven tenía 7 años y el mayor 75 años, fué más frecuente en la segunda década de la vida, con 137 mujeres y 13 hombres.

Las alteraciones más frecuentes de nuestro material fueron las nefritis, que se presentaron en 45 casos. La patogenia de las nefritis incluye la participación de alteraciones autoinmunes, como son la presencia y el depósito de complejos inmunes incluyendo ANA'S y antiDNA, con infiltrado de células inflamatorias y la activación de mecanismos de coagulación. La nefritis más común fué la glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV de la OMS), con 27 casos. La glomerulonefritis focal (clase III de la OMS) en 9 casos. La glomerulonefritis membranosa (clase V de la OMS) con 2 casos. La glomerulonefritis mesangial (clase II-B de la OMS) con un caso y uno más. Nuestra revisión mostró que de 5128 autopsias realizadas en un período de 16 años (1979-1995); 64 casos correspondieron a Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que representa el 1.2%. La edad de los pacientes varió de 8 a 58 años, 61 fueron mujeres y 3 hombres, con una relación M/H de 9:1. Estos resultados son semejantes a los informados por Dorothy Estes (11), en su revisión prospectiva de 150 pacientes con LES. La edad promedio de sus pacientes fué de 30 años, el paciente más joven tenía 7 años y el mayor 75 años, fué más frecuente en la segunda década de la vida, con 137 mujeres, no presentó alteraciones en la microscopia de luz, pero en la inmunofluorescencia había depósitos de inmunoglobulinas y complemento.

De los 27 casos con nefritis lúpica difusa, cuatro casos presentaron vasculitis necrosante y leucocitoclástica que afectaba arterias de pequeño calibre y estuvo asociada a vasculitis sistémica; ninguna de las otras clases de nefritis

estuvo asociada con vasculitis. Nuestros resultados son semejantes a otros como los del grupo Italiano par el Estudio de la Nefritis Lúpica (4), quienes en su revisión de 285 biopsias, la clase más frecuente fué también la glomerulonefritis proliferativa difusa con 145 casos; en 79 se presentó daño vascular, clasificado como vasculopatía lúpica en 27, microangiopatía trombótica en 24, vasculitis en 8 y arterio y arterioloesclerosis en 20. Las vasculopatías fueron más frecuentes en la clase IV con el 58.2%. Seis de nuestros casos de esta clase de nefritis, presentaron un patrón morfológico de microangiopatía trombótica en riñón con afección además de pulmón y sistema nervioso central.

De estos, sólo 7 casos presentaron vasculitis sistémica con lesiones en esófago, estómago, útero, intestinos, riñón, bazo, sistema nervioso central, estómago, pulmón, páncreas, piel y vasos periadrenales. La vasculitis linfocítica, que se presentó en 10 casos, se localizó con mayor frecuencia en piel, con menor frecuencia en sistema nervioso central e intestinos. Los dos casos de vasculitis intestinal fueron de tipo necrosante y leucocitoclástica, estos se complicaron con ulceración y perforación que requirieron tratamiento quirúrgico, que fué seguido de peritonitis y septicemia que los llevó a la muerte.

La vasculitis necrosante y leucocitoclástica, son el prototipo de enfermedad de autoinmunidad causada por complejos inmunes, tanto circulantes como de formación in situ, afecta arterias pequeñas y medianas de todos los órganos y sistemas; y en esta se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas y complemento en la pared de los vasos. Estos complejos inmunes están formados por autoantígenos (DNA) y anticuerpos anti-DNA del tipo IgG e IgM; el DNA tiene particular afinidad por la colágena de la membrana basal, a la que se adhieren y facilita la formación de complejos inmunes in situ. También hay formación de complejos inmunes contra las células endoteliales, a las que dañan y estas activan la cascada a otros sistemas de la inflamación, como complemento, cininas, coagulación, etc.(29).

Las serositis presentes de manera frecuente en los pacientes con LES, se bservaron en 40 de nuestros casos, de estas las más frecuentes fueron la pleuritis con 18 casos y en menor frecuencia la pericarditis y peritonitis, las manifestaciones clínicas de estas serositis pueden ser agudas, subaguas y

crónicas, en esta última puede haber demasiado tejido fibroso que puede ocluir las cavidades serosas.

La endocarditis de Libman Sacks se presentó en cuatro casos, estuvo localizada en la válvula mitral. En nuestro material esta lesión fue menos frecuente de lo informado en la literatura (9). Se ha informado que la endocarditis de Libman Sacks es una expresión característica del LES y puede manifestarse en más del 40% en casos de autopsia, aparece en cualquiera de las válvulas cardíacas con predominio en el lado izquierdo, donde provoca disfunción aórtica y mitral (9).

Elias Badui en un estudio prospectivo de 100 pacientes con LES, informó como alteración cardiovascular más frecuente a la pericarditis y/o derrame pericárdico; otras alteraciones fueron la hipertensión arterial, enfermedad cardíaca isquémica, miocarditis, falla cardíaca congestiva. La enfermedad cardíaca isquémica debida a aterosclerosis probablemente inducida por terapia prolongada con esteroides. Otro mecanismo responsable de la enfermedad cardíaca isquémica, es la vasculitis coronaria. (9)

Otras lesiones asociadas a LES, se localizaron en los ganglios linfáticos y el bazo, en los que había disminución de los folículos linfoides de la corteza. De acuerdo con algunos autores este fenómeno es secundario al tratamiento prolongado con esteroides (23). Jeffrey informó las alteraciones asociadas al tratamiento prolongado con esteroides y entre estos señaló la disminución de folículos linfoides, la hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca congestiva y la aterosclerosis coronaria acelerada.

En el sistema nervioso central la lesión más frecuente fue la asociada a la hipoxia, seguida de la hemorragia cerebral y trombosis de la vena temporal, esta última se presentó en un caso. Otras alteraciones fueron los infartos de la corteza, puente, núcleos basales, cuerpos mamilares y sustancia gris periacueductal. Harry G. Bluestein (16) informó que los estudios de cerebros de pacientes fallecidos por LES han mostrado microinfartos ampliamente dispersos, vasculopatía necrosante sin inflamación, engrosamiento de las paredes de arterias pequeñas con proliferación de la íntima además de colecciones perivasculares de células mononucleares. La verdadera vasculitis con células inflamatorias en las paredes vasculares y necrosis de aspecto fibrinoide, característica del daño vascular mediado por complejos inmunes,

es poco frecuente verla en el sistema nervioso central. La vasculitis de arterias musculares de pequeño y mediano pueden causar fenómenos hemorrágicos y trombóticos.

Anticuerpos DNA-anti-DNA, se han demostrado por inmunofluorescencia y microscopía electrónica en los plexos coroides de pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas. Estas observaciones sugieren que la disfunción del sistema nervioso central puede ser explicada por alteraciones mediadas por complejos inmunes. En apoyo a esta posibilidad hay estudios en animales que muestran altos niveles de complejos circulantes que pueden indicar cambios en la cantidad de proteínas séricas, albúmina y globulinas que entran en el líquido cefalorraquídeo.

En nuestra revisión la alteración pulmonar más común fue la hemorragia que se presentó en 25 casos, en cinco fue masiva y en el resto focal. Essex y Shapiro han informado la presencia de hipoprotrombinemia y anticoagulante lúpico en un 25% de los pacientes con LES. Estos factores pueden condicionar sangrado, principalmente en pulmones y sistema nervioso central. Son varios los informes que señalan la aparición de hipoprotrombinemia después del tratamiento con corticoesteroides. En estos pacientes se han detectado además diversos tipos de anticuerpos que inhiben la función de los factores de coagulación, con mayor frecuencia del factor VIII. (16)

Las tromboembolias pulmonares ocuparon el segundo lugar dentro de las alteraciones pulmonares con once casos. En 10 casos se presentó un patrón morfológico de microangiopatía trombótica, en los vasos arteriales intraparenquimatosos. Las trombosis han sido informadas por varios autores en pacientes con anticoagulante lúpico (ACL) y con anticuerpos anticardiolipinas (AACL). Los ACL son inmunoglobulinas que interfieren con las pruebas in vitro de la coagulación y son dependientes de fosfolípidos. Los ACL están relacionados con los AACL en un 45% , la relación entre estos dos tipos de pruebas, depende de la sensibilidad de la prueba de coagulación y sobre el número de isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA); y se sabe que aproximadamente un tercio de todos los pacientes con ACL han tenido un evento trombótico. En contraste con los pacientes ACL o AACL negativos, en los que se ha presentado un evento trombótico sólo en el 10 al 18%. Jain y Chartash (24) reportaron 7 pacientes con LES que

desarrollaron microangiopatía trombótica y clínicamente semejaban púrpura trombocitopénica trombótica. Los vasos afectados por este fenómeno en nuestra revisión se localizaron en arterias pequeñas y arteriolas, en dos casos estuvo localizada a pulmón y en el resto fué sistémica con afección a sistema nervioso central y riñón.

Cinco de nuestros casos presentaron datos morfológicos asociados a hipertensión pulmonar en arteriolas y arterias pequeñas. Winslow y Ossipov (25) analizaron la prevalencia y progresión de hipertensión pulmonar en un período de 5 años en 28 pacientes con LES, y encontraron que esta alteración es frecuente y es progresiva con el tiempo y está relacionada a un incremento de la resistencia vascular.

Nuestros casos se gradificaron como II y III de acuerdo con Heat y Edwards.

Dentro de las complicaciones pulmonares en nuestros casos hubo 4 de tuberculosis con lesiones localizadas en bazo, ganglios linfáticos, riñón e hígado.

Otras complicaciones fueron las infecciones por oportunistas como candidiasis en cinco casos, citomegalovirus en tres y otros tres con aspergilosis. En algunas series, como la de Hellman y Petri (26), han informado que el agente oportunista más frecuente ha sido la cándida sp. como en nuestros casos.

Con menor frecuencia han visto infección por neumocistis carinii, aspergillus y citomegalovirus. En esta revisión ellos establecen que las infecciones son una causa frecuente de morbi-mortalidad en pacientes con LES.

Otras series estiman que el 29% de todas las hospitalizaciones de estos pacientes, son debido a infecciones (8). Se han publicado estudios de sobrevida en las dos últimas décadas y se ha demostrado consistentemente que las infecciones causan del 19-36% de todas las muertes en pacientes con LES.

Todas las complicaciones del LES, son debidas a el tratamiento con esteroides, ciclofosfamida y otras drogas que inducen inmunosupresión, además de que la enfermedad , por sí misma produce un estado de deficiencia

inmunológica, por lo que los pacientes presentan infecciones bacterianas, virales y micóticas en todos los órganos y son estas complicaciones y lesiones sistémicas, las que llevaron a la muerte a la mayoría de estos pacientes en nuestra revisión.

BIBLIOGRAFIA

- Pistiner Khose, Wallace Daniel. Lupus Erythematosus: A survey of 570 patients. *Seminars Arthr.* 1991;21(1):55-64
- 2.-Tsokos G. Tsokos M. A clinical and pathology study of cerebrovascular disease in patients with lupus erythematosus systemic. *Seminar Arth Rheum.* 1986;16(1):70-8
- 3.- Kokunion K. Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988;85:602-8
- 4.-Banfi G. Renal vascular, lesions a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991;18(2):240-8
- 5.-Kirche T. The autopsy as a measure of accuracy of death certificate. *New Engl J Med.* 1985;313(20):1263
- 6.-Hughson M. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipids syndrome. *Modern Pathol* 1993;6(6):644-50
- 7.- Wallace D. Systemic lupus erythematosus. Survival patterns experience with 609 patients. *JAMA* 1981;245(9):934-8
- 8.-Staples P. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1974;17:1-9
- 9.-Badui E. Cardiovascular, manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology J vascular Dis.* 1985
- 10.-Badui E. El corazón en algunas enfermedades del tejido conectivo. *Gaceta Medica de México.* 1990,126(3):175
- 11.-Estes D. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50(2):85-95.
- 12.-Alarcón D. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1989;68(6):353-63.
- 13.-Eng Tan. The Revised criteria for the classification of lupus erythematosus. *Arthr Rheum.* 1982;25(11):1271-77.
- 14.-Wallace D. Dubois lupus erythematosus 1993. 4a De.
- 15.-Cotran Kumar, Robbins. *Patología estructural y Funcional.* 1994 5a De
- 16.-Lahita Robert. *Systemic Lupus Erythematosus* 1992. 2a De.
- 17.-The criterios for the clasification of lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1971.

- 18.-Swartz M. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits, their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(4):374-7.
- 19.-Aakama T. Progressive renal failure in patients with lupus nephritis. *Intern Med.* 1993;2321:257-62.
- 20.-Wernick R. Reability of histologi scoring for lupus nephritis: A community-based evaluation. *Ann Intern Med.* 1993;119(8):805-10.
- 21.-Fessel W. Systemic lupus erythematosus in the community. *Arch Intern Med.* 1974;134:1027-35.
- 22.-Wallace D. Systemic lupus erythematosus-survival patterns Experience with 609 patients. *JAMA* 1981;245(9):934-8.
- 23.-Jeffrey U. Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1977;238(21):2272-6.
- 24.-Jain R. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Sem Arthr Rheum* 1994;24(3):173-182.
- 25.-Winslow TM. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510-5.
- 26.-Hellman DB. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66(5):341.
- 27.-Zvaifler NJ. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum.* 1982;25(7):862-6.
- 28.-Craig Tisher y Brenner B. Renal pathology. J:B. Lippincott Company. 1989 1a Ed.
- 29.-Fernández-Díez. Vasculitis para patólogos. *Patología* 1995;33(4):261-77.