



14312
9
209
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.**

**CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES
DERMATOLOGICAS, INMUNOLOGICAS Y
RENALES EN LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO**

**TEMA DE TESIS RECEPCIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

P R E S E N T A

DR. LUIS ARMANDO OCHOA HERRERA

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON D.

JEFE DEL CURSO: DR. AMADO SAUL C.



MEXICO, D. F.

1990

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 está 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.

I N D I C E

	PAG.
I ANTECEDENTES	
INTRODUCCION.....	1 - 3
ASPECTOS HISTORICOS Y NOMENCLATURA.....	4 - 8
CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO.....	9 -11
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
EPIDEMIOLOGIA.....	11 -12
ETIOPATOGENIA.....	13 -17
MANIFESTACIONES CLINICAS	
SINTOMAS GENERALES.....	18
MANIFESTACIONES ARTICULARES.....	18 -20
MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS.....	20 -23
ALTERACIONES RENALES.....	23--27
MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.....	28 -30
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES.....	30 -32
MANIFESTACIONES PLEUROPULMONARES.....	32 -33
MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS.....	33 -34
MANIFESTACIONES DIGESTIVAS.....	34 -35
PRESENTACIONES ESPECIALES DE LES	
LUPUS NEONATAL Y EN NIÑOS.....	36
LUPUS EN EL EMBARAZO.....	36 -38
LUPUS INDUCIDO POR DROGAS.....	38 -39

ALTERACIONES DE LABORATORIO Y SEROLOGICAS.....	39 - 44
AUTOANTICUERPOS.....	44 - 49
DIAGNOSTICO DE LES.....	49 - 50
CRITERIOS DE LA ARA.....	50 - 51
PRONOSTICO.....	51 - 52
TRATAMIENTO.....	52 - 59
CRITERIOS O FACTORES DE ACTIVIDAD.....	59 - 60
II. -CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES DERMATOLOGI-	
CAS, INMUNOLOGICAS Y RENALES EN LES.	
ANALISIS RETROSPECTIVO.....	61 - 68
III. -CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES DERMATOLOGI-	
CAS, INMUNOLOGICAS Y RENALES EN LES.	
(ESTUDIO PROSPECTIVO)	
INTRODUCCION.....	70 - 72
MATERIAL Y METODOS.....	73 - 76
RESULTADOS.....	77 -102
COMENTARIOS.....	103 -104
CONCLUSIONES.....	105 -107
RESUMEN.....	108 -109
AGRADECIMIENTOS.....	110
BIBLIOGRAFIA.....	111 -116

I. ANTECEDENTES.

INTRODUCCION :

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es el prototipo de enfermedad multisistémica, capaz de producir un síndrome de sección modular, de una urticaria crónica o comprometer órganos tan dispares como la vejiga urinaria o la placenta. Ello explica el interés que ha suscitado en diversas especialidades médicas y justifica la multitud de publicaciones de que es objeto.

Es una enfermedad crónica de etiología desconocida y se considera esencialmente un desorden del sistema inmune (1).

Dentro de las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad, la frecuencia de lesiones cutáneas corresponden a un 80% y renales en un 67% (2).

Las manifestaciones de la piel son diversas, siendo -- las más frecuentes el eritema malar, lesiones discoides, fotosensibilidad, alopecia difusa, úlceras orales y livedo reticular; habiéndose hecho ya un estudio al respecto en el servicio de Dermatología del Hospital General de -- México (2,3).

Se han descrito en la literatura correlación entre manifestaciones cutáneas, alteraciones inmunológicas y renales. Se ha reportado asociación entre livedo reticular --

con altos títulos de anticuerpos anticardiolipina y éstos a su vez con alteraciones del sistema nervioso central, - vasculitis y alteraciones renales (4,5).

Las alteraciones renales en el LES son de gran importancia para determinar el pronóstico de la enfermedad.

La biopsia renal es necesario que se realice ya que al rededor del 25% de los pacientes con glomerulonefritis -- proliferativa difusa tienen función renal normal y el uroanálisis no presenta alteraciones (6).

Las lesiones renales se asocian con altos títulos de anticuerpos antinucleares, anti- DNA e hipocomplementemia (7).

Los anticuerpos anti- DNA nativo se han relacionado -- con mayor incidencia de nefropatía, hipocomplementemia y banda lúpica, y están en relación con actividad de la enfermedad (8).

Por otro lado los anticuerpos anti- RNP se han asociado con fenómeno de Raynaud y baja incidencia de enfermedad renal y menor frecuencia de lesiones cutáneas.

Los anticuerpos anti Sm además de que se consideran específicos de la enfermedad, al parecer se relacionan con

una forma benigna de Lupus Eritematoso Sistémico (9).

Sin embargo algunos autores sugieren que pacientes con estos anticuerpos están expuestos a sufrir nefropatía, fenómeno de Raynaud y encefalitis (10).

Asimismo los anticuerpos SSA-RO se les han encontrado una fuerte relación con la dermatitis sensibilizante en región malar, factor reumatoide y deficiencias tempranas del complemento.

En relación a la epidemiología del LES, se sabe que -- aparece principalmente en mujeres entre un 80 y 90% de -- los casos en relación al hombre, entre la segunda y tercera décadas de la vida, pero se menciona que es importante un mejor estudio internacional para poder establecer las diferencias entre las diversas poblaciones tomando en -- cuenta los factores ambientales, genéticos y raciales, y así tener una prevalencia real de la enfermedad en las diferentes poblaciones (11).

En el servicio de dermatología de nuestro Hospital General se realizó un estudio epidemiológico, donde se encontró una frecuencia de LES del 0.08% en el período de 1977 a 1982 (12).

ASPECTOS HISTORICOS Y NOMENCLATURA :

Antes de su introducción a la literatura médica el término "lupus" (lobo del latín), fue usado comunmente por -- los romanos.

Diversos autores han sugerido que Hipocrates (46-375 -- ac) incluyó el lupus bajo el término herpes esthiomenos -- (13).

Habernos de Tours es considerado como el primero en -- introducir y aplicar el término lupus a una enfermedad -- cutánea, el cual hace referencia errónea, de que los en -- fermos con ciertas alteraciones en piel sobre todo en cara semejaban la lesión producida por la mordedura de un lobo- (14).

Indiscutiblemente el lupus eritematoso ha sido una en -- fermedad descrita por dermatólogos , adentrando en sus co -- nocimientos a través del tiempo y es a partir del siglo -- XIX que se estudia la enfermedad más específica (13).

Willan (1757-1812) extendió la clasificación de las en -- fermedades de la piel, usando el término de herpes para -- las enfermedades vesiculosas y el de lupus para las enfer -- medades destructivas y ulcerativas de la cara, incluyendo -- al lupus vulgaris.

En 1828 Biett, utilizó el término de "eritema centrífugo", para reportar casos de lupus eritematoso.

En 1838 Cazenave y Schedel ilustran y publican por vez primera al lupus eritematoso discoide.

Ferdinand Von Hebra en 1846, bajo el término de "seborrea congestiva" describió las placas discoides y llamó la atención sobre el parecido de "alas de mariposa" de la distribución del eritema malar.

En 1851 Cazenave distingue claramente al lupus eritematoso del lupus vulgaris.

En 1856 Hebra distingue las formas de lupus eritematoso localizado y extenso.

En 1872 Kaposi hace la primera descripción de lupus eritematoso sistémico, habiéndole llamado diseminado.

En 1879 Hutchinson llama la atención sobre el rash malar y la presencia de fotosensibilidad.

El concepto de lupus eritematoso como una enfermedad sistémica apareció precisamente a partir de Kaposi en 1872, donde hace descripciones de la enfermedad con síntomas acompañantes e involucro a otros órganos.

En 1877 Newman, describió los cambios histológicos cutáneos del lupus discoide y utilizó por vez primera el -- concepto de "necrosis fibrinoide".

Payne en 1894 sugiere que disturbios vasculares causan hiperemia en el lupus eritematoso, habiendo utilizado la quinina en su tratamiento.

Entre 1895 y 1904 William Osler publicó 29 casos de lo que fue llamado el grupo "eritema de enfermedades", de lo que analizado retrospectivamente sus pacientes tuvieron -- enfermedades diferentes al lupus eritematoso, y quizá su mayor contribución fue el mostrar que las enfermedades -- cutáneas podían estar acompañadas por una gran variedad -- de manifestaciones sistémicas (13).

En 1904 Jadassohn publica y discute ambos LED y LES e incluye los hallazgos clínicos, anatomía patológica, etiología, patogénesis, pronóstico y tratamiento. Asimismo se refiere a la frecuencia de síntomas generales, afección -- articular, membranas mucosas, serosas y riñón.

En 1923 Libman y Sacks describieron la llamada "endo -- carditis verrugosa" del LES.

En 1928 Klinge y Chvostec sugirieron que el LES se tra

taba de un fenómeno de hipersensibilidad.

En 1935 Baer y Cols describieron las lesiones en "asa-de alambre" del glomérulo.

En 1937, Feil propuso el término de sistémico (systemic) para suplir el de diseminado, el cual se refiere a la forma cutánea de LE que afecta a otros segmentos corporales además de la cara (15).

El término sistémico está aceptado universalmente, sin embargo el problema surge en la traducción, ya que en castellano el término no es correcto y la palabra "generalizado" no es aceptada por todos (16).

Ginzler y Fox en 1940, describieron los cuerpos hematoxilínicos y ganglios linfáticos, riñones y bazo, previamente descritos por Gross en corazón.

En 1942 Klemperer, Pollack y Baerh proponen el término de enfermedad difusa de la colágena para agrupar enfermedades que presentaban como hecho común degeneración fibriloides de las fibras colágenas. En la actualidad ha sido substituido por el nombre más preciso de "enfermedades difusas del tejido conjuntivo" (2).

Las aportaciones más recientes sobre el LES han sido en

relación a la inmunología y la terapéutica'

En 1948 Hargraves, Richmond y Morton descubrieron el fenómeno LE.

Hench en 1949, demuestra los efectos benéficos de la hidrocortisona en LES.

Burnet postuló la teoría del mecanismo inmune de selección clonal y Haseerick hizo el descubrimiento del factor LE.

Dameshek en 1958 llamó al LES como un " complejo de sorden autoinmune".

Bielschowsky y cols. en 1959, describen el modelo del LES en el ratón híbrido de Nueva Zelanda (NZB-NZW), que semeja mucho a la enfermedad humana.

En 1963 Burham y cols. describieron el depósito de inmunoglobulinas en la zona de la membrana basal epidérmica (17).

Como es de notarse han sido en las últimas décadas -- cuando el estudio fisiopatogénico y destacando los conocimientos sobre inmunología han permitido una mejor clasificación y comprensión de los eventos que se presentan en la enfermedad.

CLASIFICACION:

El lupus eritematoso clasicamente se divide en lupus -
eritematoso discoide y lupus eritematoso sistémico.

Puede clasificarse también de la siguiente manera:

1.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:

- A) Con lesiones cutáneas.
- B) Sin lesiones cutáneas.

2.- LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SIN ENFERMEDAD SISTEMICA.

3.- CATEGORIAS ESPECIALES:

- A) Lupus eritematoso inducido por drogas
- B) Síndromes de sobreposición
- C) Lupus eritematoso neonatal

(18).

CLASIFICACION DE LAS LESIONES MUCOCUTANEAS DEL LUPUS ERI-
TEMATOSO:

I.- Lupus eritematoso con patrón histológico específico.

A.- Lupus eritematoso cutáneo crónico.

1.- Lupus eritematoso discoide licalizado y disemina-
do.

2.- LE hipertrófico y verrugoso

3.- LE palmar y plantar

- 4.- LED oral.
- B.- Lupus eritematoso cutáneo subagudo.
 - 1.- Anular
 - 2.- Papuloescamoso
 - 3.- LE NEONATAL
 - 4.- LE like deficiente de C2
- C.- Lupus eritematoso cutáneo agudo
 - 1.- Eritema malar
 - 2.- Dermatitis por fotosensibilidad
 - 3.- Eritema generalizado
 - 4.- Lupus eritematoso buloso.

II.-LESIONES MUCOCUTANEAS NO ESPECIFICAS:

- A.- Paniculitis en LE (puede también ser clasificado-
como lupus eritematoso cutáneo crónico).
- B.- Lesiones urticariales
- C.- Vasculitis
- D.- Livedo reticularis
- E.- Erosiones orales
- F.- Alopecia no cicatrizal
- G.- PROBLEMAS MUCOCUTANEOS ESPECIALES:
 - 1.- Infiltración mucinosa
 - 2.- Porfirias

- 3.- Liquen plano
- 4.- Psoriasis
- 5.- Sx. de Sjogren
- 6.- Carcinoma de células escamosas, (19).

Existen trabajos (3), donde se hace énfasis en la clasificación del lupus eritematoso cutáneo y descripción de las diversas lesiones cutáneas que se presentan en el mismo.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:

Se considera una enfermedad autoinmune, muy heterogénea de curso variable, con cambios patológicos en el tejido conectivo y sistema vascular asociado a alteraciones inmunológicas.

Siendo de acuerdo a diversas series, las manifestaciones articulares, cutáneas y renales las más frecuentes de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA:

INCIDENCIA:

El LES aparece con mayor frecuencia en mujeres, particularmente en adolescentes y adultas jóvenes entre la

segunda y tercera décadas de la vida, en quienes la enfermedad aparece ocho veces más que en los varones.

Existen estudios retrospectivos como el del Kaiser permanent Health Plan de San Francisco, del periodo de 1965 - 1973, reveló una incidencia anual de 7.6 casos por - - - 100 000 Hab., datos similares a 6.4 casos x 100 000 Hab., - informados en Rochester, Minesota (20,21).

PREVALENCIA:

La prevalencia de la enfermedad es variable, pero se -- menciona que la tasa de prevalencia para las mujeres en -- edades comprendidas entre 15 y 65 años es de 1 x 700.

RAZA:

La enfermedad se presenta en personas de todas las ra - zas, en Estados Unidos, la tasa de prevalencia de las muje - res negras es casi tres veces mayor que en las mujeres - - blancas.

INCIDENCIA FAMILIAR:

Puede haber casos familiares de LES en un 5-10%. Los -- pacientes consanguíneos de los que tienen LES, presentan - mayor incidencia de LES , Artritis reumatoide, fiebre reu - mática, periarteritis nudosa, dermatomiositis y poiquilo - dermia atrófica vascular (2).

ETIOPATOGENIA:

La idea más admitida es que el LES es un trastorno de la inmunoregulación de etiología desconocida, con una -- fuerte base genética, una influencia hormonal y uno o varios condicionantes exógenos (22).

TRASTORNOS DE LA INMUNOREGULACION:

En el LES existe una hiperactividad de los linfocitos B, evidenciada por una hipergamaglobulinemia y por la presencia de anticuerpos frente a múltiples antígenos, in -- cluyendo antígenos propios.

Lo anterior podría explicarse por alguno de los si -- guientes mecanismos:

1.- Un trastorno intrínseco de los linfocitos B, re -- sultando de una hiperactividad primaria y permanente de -- éstas células, independiente de la influencia reguladora de los linfocitos T. Esta teoría se apoya en los datos hallados en el lupus experimental de los ratones de Nueva -- Zelanda negros (NZB), blancos (NZW) y en sus descendien -- tes híbridos (NZB/NZW), los cuales presentan espontánea -- mente anemia hemolítica, glomerulonefritis, insuficiencia renal, anticuerpos antinucleares y anti DNA positivos y --

y cuyos linfocitos B producen independientemente de la influencia reguladora de los linfocitos T, grandes cantidades de inmunoglobulinas.

2.- Una disminución de la función T supresora dejaría a las células B fuera del control T y en una situación de hiperactividad por falta de "freno". El comportamiento anómalo de la población T supresora podría deberse a una incapacidad para segregar interleucina 2, una linfocina que media algunas de las funciones T (23).

3.- Una teoría conciliadora entre las anteriores postula que un trastorno de los linfocitos B hace que éstos sinteticen anticuerpos linfocitotóxicos, dirigidos contra la población T supresora, perpetuándose el círculo vicioso hiperactividad B disminución de la supresión.

Sea cual sea la vía a través de la cual se producen -- los hechos, se llegaría a una situación de plétora de anticuerpos que, con sus correspondientes antígenos, formarían complejos inmunes, que ligados a las membranas celulares, como ocurre en la hemólisis, o depositados en los tejidos, como en la glomerulonefritis y con el concurso del complemento, originarían las manifestaciones propias de una enfermedad por complejos inmunes.

TRASTORNO GENETICO:

El mejor argumento a favor de que el LES tiene una ba se genética lo aportaron Block y cols. (24), al revisar 63 casos de LES un paciente con un hermano gemelo univite lino y encontrar que 40 de los 63 hermanos también padecían LES.

Recientemente también se ha demostrado asociación entre LES y HLA A1, B5, B8, DR2, DR3.

Otro argumento a favor es sobre la observación de que los déficit congénitos de los factores de la vía clásica del complemento C1q, C1r, C1s, C2 y C4, todos de clara ba se genética se manifiestan con frecuencia por síndromes lúpicos; ello es especialmente cierto en el déficit de -- C2, un tercio de cuyos pacientes sufren LES y que se asocia a los antígenos HLA A10, A25 y B18 (25). También -- existen las observaciones que apoyan la hipótesis de que muchos pacientes con LES pueden ser portadores de un déficit completo o parcial de algún factor del complemento.

INFLUENCIA HORMONAL:

La neta incidencia femenina de esta enfermedad, su in frecuente presentación en niñas antes de la menarquia, su

desaparición después de la menopausia y los brotes de actividad en relación con el puerperio o la administración de contraceptivos orales, junto con la demostración experimental de que los estrógenos aceleran la aparición de nefritis en los ratones NZB, mientras que los andrógenos la previenen, confirman la idea de que las hormonas sexuales desempeñan un papel en el Lupus Eritematoso Sistémico (26).

FACTORES AMBIENTALES:

Los más estudiados han sido la infección viral, la radiación ultravioleta (UV) y ciertos fármacos.

Lo primero se apoya en lo observado en ratones NZB/ - NZW, en cuyos tejidos abunda el virus tipo C un oncornavírus con una transcriptasa inversa. En tejidos y en linfocitos humanos, se han identificado antígenos que podrían relacionarse con estos virus. Además la existencia en ellos de anticuerpos frente a combinaciones (híbridos de -- DNA y RNA, es un dato que apoya la infección por virus C si se tiene en cuenta que estos híbridos se forman en el ciclo replicativo de los virus RNA con transcriptasa inversa (12).

El fenómeno de la fotosensibilidad ha dado pie a que se le atribuya a la radiación UV un papel etiológico en el LES, habiéndose postulado que dicha relación puede alterar la estructura normal del DNA convirtiéndolo en inmunógeno y provocando anticuerpos anti DNA. Sin embargo la opinión más general es que la luz UV actúa más como un factor desencadenante que como un auténtico agente causal (27).

Diversos fármacos de los que las aminas aromáticas hidralacina y procainamida han sido las más frecuentes implicadas, son capaces de inducir en algunos individuos un síndrome lúpico, reversible tras la suspensión del fármaco. Esta susceptibilidad está ligada al fenotipo acetilador, habiéndose demostrado que la mayoría de estos lupus inducidos recaen en individuos acetiladores lentos. Si el fármaco en estos casos actúa como un adyuvante o si altera determinadas macromoléculas convirtiéndolas en inmunógenos, es algo no bien aclarado aún.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

No hay un patrón que caracterice las manifestaciones clínicas cuando comienza el LES, ni coherencia en la evolución de la enfermedad. Al principio puede haber sólo un órgano afectado o varios sistemas orgánicos simultáneamente comprometidos

SINTOMAS GENERALES:

Síntomas constitucionales como fiebre, debilidad, fatiga o pérdida de peso pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad y que en general son incidiosos.

En el momento del diagnóstico hay fatiga importante - en 75% de los pacientes, pérdida de peso en 63% y fiebre en 83% (28). Durante la evolución de la enfermedad estos síntomas generales pueden reaparecer a medida que la enfermedad se reactiva y desaparecen durante los periodos de remisión. Es de destacar que la fiebre en los pacientes con diagnóstico de LES debe sugerir la presencia de una infección.

MANIFESTACIONES ARTICULARES Y PARARTICULARES:

La afección articular es la manifestación más común - en LES se presenta alrededor del 90% de los pacientes (29).

El dolor o la hinchazón de las articulaciones puede preceder durante varios años a la aparición de las manifestaciones multisistémicas.

En 75% de los pacientes con LES se encuentra, en el momento del diagnóstico, artritis acompañada de dolor a la movilización o a la presión articular, o derrame. En -

algunos pacientes, la artritis aparece tardíamente durante el curso de la enfermedad. En otros hay dolor articular -- sin manifestaciones objetivas de artritis.

Las articulaciones más comúnmente comprometidas son -- las articulaciones interfalángicas proximales, rodillas, co dos y articulaciones metacarpofalángicas.

La afección articular es bastante simétrica. Aproximadamente en el 50% de los pacientes hay rigidez articular -- matutina.

La radiología no muestra alteraciones a diferencia de -- la artritis reumatoide. En 7% de los pacientes con LES se encuentran nódulos reumatoides histologicamente similares -- a los de la artritis reumatoide.

En un 8% de los pacientes hay tenosinovitis, se han reportado casos de la rotura de tendones de Aquiles y rotu -- liano (21).

La necrosis aséptica (osteonecrosis) se observa en -- 5-8% de los pacientes con LES tratado, durante, al menos -- 5 años. La articulación de la cadera es más frecuentemente afectada. Se relaciona principalmente con la corticoterapia sin descartar que en su patogenia influyan también fenóme -- nos de isquemia ósea consecutivos a vasculitis (22,28).

Aproximadamente 25% de los pacientes con LES sufren - mialgias a veces puede presentarse miositis, en especial de los músculos proximales. En los pacientes con LES no - tratado se ha informado polimiositis verdadera con evidencia de debilidad muscular, cambios típicos electromiográficos, miopatía vascular y necrosis.

MANIFESTACIONES CUTANEAS MUCOSAS:

Se observa en 85% de los pacientes, ocupando el segundo lugar en frecuencia de aparición en el LES, y en un -- 25% es el signo inicial (1). Ya se hizo referencia a las alteraciones mucocutáneas en la clasificación de lupus -- eritematoso, asimismo se mencionan ampliamente en el trabajo de tesis de Blancas (3).

El eritema malar en "Alas de Mariposa" o vespertilio, presente hasta en el 75% de los casos, se caracteriza por un eritema macular o maculopapular confluyente, con edema o sin él en el área malar y puente nasal, respetando típicamente el surco nasolabial. Esta lesión es de inicio - - brusco y suele coincidir con los brotes de la enfermedad - o con una exposición al sol.

Aproximadamente en 15% de los pacientes, se encuentran lesiones de lupus discoide crónico; estas lesiones pueden-

preceder al desarrollo de la enfermedad multisistémica, estar presentes en el momento del diagnóstico o aparecer de manera tardía durante el curso de la enfermedad. Típicamente está integrado por placas bien delimitadas, eritematoso-camosas con hiperqueratosis folicular, atrofia y telangeiectasias, localizadas especialmente en cabeza o cuello, que persisten durante meses o años y que dejan al curar zonas de despigmentación, atrofia y cicatrización.

Estas mismas lesiones, cuando son múltiples y se localizan más allá de cabeza y cuello, se denomina LE discoide disseminado. El LED puede ser una enfermedad exclusivamente cutánea pero se ha calculado que puede virar a lupus eritematoso sistémico un 5% de los casos (22,28).

La fotosensibilidad se observa en el 30-60% de los pacientes con LES y es debida a exposición a la radiación --UV solar o de la luz artificial.

Más o menos en la mitad de los pacientes se presentan úlceras en la mucosa de las porciones blanda y dura del paladar, estas son importantes indicadores de la actividad sistémica. En el tabique nasal se pueden observar ulceraciones similares.

La alopecia difusa se presenta aproximadamente en 67%-

de los pacientes con LES durante los períodos de actividad sistémica.

La reposición del cabello se hace completa en los períodos de remisión debido a que no se presenta cicatrización de los folículos pilosos. Puede haber alopecia cicatrizal pero ésta es poco frecuente.

Las lesiones de vasculitis cutánea se presentan fundamentalmente en los pulpejos de los dedos y pueden evolucionar a necrosis.

Aproximadamente en 10% de los pacientes se observa eritema periungueal, otro signo de vasculitis son hemorragias en forma de astillas.

El livedo reticularis es muy común en los pacientes con LES activo, y pueden anteceder a la gangrena (21;28)

Algunos pacientes presentan úlceras en las piernas sobre los maleolos, lesiones bulosas, edema periorbital, urticaria, equimosis, petequias y cambios distróficos de las uñas (21,28).

Otras manifestaciones que pueden aparecer en LES son la paniculitis (lupus profundo), eritema polimorfo (conocido como Síndrome de Rowell), esclerosis, fenómeno de Ray -

naud y púrpura vascular (3).

ALTERACIONES RENALES:

Alrededor del 50% de los pacientes tienen manifestaciones clínicas y-o analíticas de compromiso renal y prácticamente todos tienen lesiones histológicas en el riñón, si se investigan con inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

La complicación renal suele comenzar de manera temprana durante el curso de la enfermedad y sus manifestaciones son hematuria microscópica, proteinuria y cilindruuria con cilindros eritrocitarios. La proteinuria se presenta por lo menos en la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico, la hematuria en un tercio y los cilindros en una cuarta parte de los pacientes (21,28).

Ha sido difícil una clasificación universal de la nefropatía lúpica, la más utilizada es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (30), la cual se basa en datos de microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia y aún admitiendo que, en general, la correlación clinicopatológica es pobre, existe un cierto paralelismo entre cada forma histológica y sus manifestaciones clínicas y evolutivas.

La lesión más benigna de nefritis lúpica es la de cambios mesangiales mínimos, probablemente presente en la mayoría ó en la totalidad de los pacientes lúpicos, pero esta lesión no tiene una morbilidad significativa.

La forma focal proleferativa de la lesión renal también es benigna y con frecuencia se resuelve. La glomerulonefritis membranosa se acompaña de manera característica de uno o todos los elementos que constituyen el síndrome nefrótico. Las remisiones son comunes, de la misma manera que las recaídas, y puede desarrollarse una insuficiencia renal lentamente progresiva.

La nefritis proliferativa difusa constituye la forma más grave de la afección renal, y con frecuencia está asociada con algún grado de insuficiencia renal e hipertensión.

Existen controversias en relación a la toma de biopsia renal en pacientes con LES, pero algunos investigadores han observado cambios de glomerulonefritis sin evidencia clínica de daño renal, por lo que recomiendan y ha servido de argumento para que todos los pacientes con LES se les realice biopsia renal como guía de pronóstico y tratamiento (31). Se hace mención además de la importan -

cia de los criterios histológicos de actividad y cronicidad en daño renal, ya que de ello dependerá la terapéutica y el pronóstico en la nefritis lúpica, sobre todo en la de tipo-proliferativo (32).

Hay referencia en la literatura de casos de transición de un tipo histológico a otro, ejemplo de nefritis membranosa a mesangial y esto ha sido atribuido a tratamiento esteroideo o inmunosupresores, de la forma membranosa a proliferativa severa es excepcional (31).

Es importante mencionar que la nefritis lúpica se comporta más agresiva en pacientes masculinos que en femeninos (33).

Las lesiones renales están mediadas por complejos inmunes discutiéndose si se forman in situ o son atrapados en el glomérulo desde la circulación (31).

Se ha descrito también una llamada "cistitis lúpica", caracterizada por sintomatología miccional en ausencia de infección urinaria y en la que se demuestra radiológicamente una vejiga pequeña y de paredes gruesas (22).

TABLA I HALLAZGOS PATOLOGICOS EN LA NEFRITIS LUPICA.

	MICROSC. DE LUZ	M. ELECTRONICA	IF	MANIF. CLINICAS
Nefritis Lúpica Mesangial	Ensanchamiento o hiper celularidad mesangial leve o ausente.	Depósitos mesangiales densos.	Tinción de IgG, C3 y en ocasiones de IGA e IGM en regiones mesangiales.	Sin anomalías o solamente proteinuria y hematuria mínimas.
Nefritis prolif. focal	Prolif. segmentaria de los pedunculados glomerulares. Algún grado de esclerosis glomerular en ensanchamiento mesangial, pequeñas medias lunas epiteliales	Depósitos densos mesangiales, subepiteliales subendoteliales y en la membrana basal	Depósitos granulares de IgG y C3 en regiones mesangiales y paredes capilares glomerulares.	Proteinuria y hematuria.
N. L. Membranosa	Engrosamiento uniforme de las asas capilares periféricas en el glomérulo. Prolif. y esclerosis moderada de las células mesangiales. Ausencia de medias lunas.	Depósitos densos subepiteliales y mesangiales.	IgG, C3 y en ocasiones IgM en depósitos granulares finos que recubren las paredes vasculares.	Proteinuria, Sx nefrótico En ocasiones hematuria e hipertensión.

HALLAZGOS PATOLOGICOS EN LA NEFRITIS LUPICA.

	ML	ME	IF	MANIF. CLINICAS.
NEFRITIS Prolif. Difusa	Cambios prolif. que afectan a la mayoría de todos los glomérulos. Medias lunas epiteliales o esclerosis. Posible vasculitis necrosante.	Depósitos densos externos.	Tinción granular difusa para IgG, IgM y C3.	Proteinuria, hematuria, insuficiencia renal; con frecuencia síndrome nefrótico, hipertensión.

Ref. (29).

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

En alrededor de la mitad de los pacientes se presenta cierto grado de afección del sistema nervioso (34), lo -- que ocasiona con frecuencia una variedad de cambios psico lógicos.

Los mecanismos patogénicos implicados en estas manifes taciones son: a) vasculitis , posiblemente operativa en - las neuropatías, b) pérdida de la integridad funcional de la barrera hematoencefálica, como consecuencia del depósi to de complejos inmunes en los plexos coroideos, estructu ras antigénicas y funcionalmente semejantes al glomérulo renal y c) anticuerpos antineuronales y/o linfocitotóxi - cos con reactividad cruzada contra elementos del sistema nervioso, mecanismo éste, quizá responsable de la mieli - tis transversa (22).

Es común la aparición de depresiones reactivas, las -- crisis convulsivas se presentan en el 15-20% de los pa -- cientes, con frecuencia son generalizadas, pero se han -- descrito casos con crisis parciales.

Las parálisis de pares craneales se presentan de mane ra aislada, especialmente en el caso de la ptosis, o aso ciadas a otras oftalmoplejías o con neuropatías periféri-

cas. Son frecuentes los trastornos visuales relacionados con alteraciones de la retina.

El pseudotumor cerebral puede ser una manifestación de LES o una complicación de la corticoterapia.

La mielitis transversa se dá en menos del 4% de los casos y provoca un cuadro de sección medular con paraplejía, nivel sensorial e incontinencia de esfínteres. Pueden observarse cuadros de meningitis aséptica.

Existe una forma de cefalea migrañosa característica del LES, atribuida a vasculitis intracraneal.

Puede presentarse una psicosis funcional con alteraciones afectivas y del pensamiento, pero son más comunes las manifestaciones que sugieren la presencia de una psicosis orgánica. Estas últimas incluyen deterioro de la capacidad intelectual, pérdida de la memoria y desorientación.

La psicosis puede ser una manifestación del tratamiento con corticoesteroides, aunque está bien establecido que los problemas psicológicos con frecuencia son una manifestación de la misma enfermedad. Las manifestaciones del sistema nervioso central son típicamente pasajeras.

El exámen neurológico revela pocos cambios no detectados a la exploración física. La punción lumbar puede ser normal o mostrar elevación de los niveles de proteínas y pleocitosis leve .

Los electroencefalogramas son ocasionalmente anormales, la gammagrafía suele ser normal.

El aumento aparente en la frecuencia de infecciones en el SNC parece estar relacionado con el tratamiento a base de corticosteroides y medicamentos citotóxicos (34). Se ha dicho que la afección a nivel del SNC indica un pronóstico , pero en un estudio a gran escala se encontró que la supervivencia a los 5- y 10 años era de 94 y 93% respectivamente, después de demostrar la afección en el SNC(35).

En un estudio reciente se encontró una relación notable entre la psicosis lúpica y la proteína antirribosomal P (36).

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES:

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente, presentándose en el 20-40 % de los casos. Se caracteriza por dolor retroesternal y disnea. No siempre es posible detectar roce. La ecocardiografía muestra engrosa-

miento pericárdico o inclusive derrame de escasa cuantía. La pericarditis está mediada por complejos inmunes y en el líquido pericárdico hay niveles bajos de glucosa y de complemento, y ocasionalmente se detectan autoanticuerpos.

La miocarditis clínicamente detectable es infrecuente, siendo más común como causa de disfunción miocárdica la enfermedad coronaria en general de tipo arterioesclerótico en probable relación con la administración de corticoides, o más rara vez por vasculitis.

La endocarditis de Libman-Sacks fue frecuente en la era preesteroides y no tiene otra trascendencia clínica que la de poder ser asiento de una endocarditis bacteriana (22).

Es posible encontrar alteraciones electrocardiográficas pasajeras debidas a isquemia miocárdica, en estos pacientes puede haber taquicardia persistente. Las lesiones valvulares habitualmente son asintomáticas.

La hipertensión pulmonar es una complicación del mal pronóstico en el lupus eritematoso sistémico, de patogenia desconocida.

Los episodios de trombosis venosa o arterial se rela

cionan paradójicamente con la presencia de un anticoagu -
lante circulante (22).

El tamponade cardiaco es raro y ocurre en menos del -
4% de pacientes con efusión pericárdica (37).

MANIFESTACIONES PLEUROPULMONARES:

Se presentan en el 50-70% de los casos, siendo la --
más frecuente la pleuritis con derrame o sin él.

Son comunes las alteraciones de la función pulmonar,
aún en los pacientes asintomáticos. Los exámenes comple -
mentarios demuestran una combinación de restricción pul -
monar, obstrucción vascular y de las vías aéreas.

La neumonitis lúpica aguda aparece en menos del 5% -
de los pacientes y se caracteriza por disnea, fiebre, tos -
no productiva, estertores e infiltrados de predominio ba -
sal.

La neumonitis lúpica crónica es más rara y se carac -
teriza por un infiltrado reticulonodular difuso, es indig -
tinguible de la fibrosis pulmonar idiopática (21,28).

La hemorragia pulmonar masiva puede constituir una -
amenaza para la vida del enfermo: La patofisiología de -

la neumonitis lúpica aguda con o sin hemorragia pulmonares controversial. La vasculitis ha sido documentada solo en raros casos (38).

Se ha reportado que la tromboflebitis periférica aumenta el riesgo de embolismo pulmonar.

Los estudios de la musculatura diafragmática han evidenciado una disfunción de la misma que produce un aspecto radiológico muy típico, consistente en elevación del diafragma con pérdida de volúmen y atelectasias basales--paradiafragmáticas.

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS:

Tanto las tres series de la sangre como la propia --coagulación pueden presentar alteraciones en el curso del lupus eritematoso sistémico. Una anemia propia de los --trastornos crónicos se presenta en un 50% de los pacientes con enfermedad activa.

La anemia hemolítica producida por anticuerpos detectables por prueba de Coombs directa se observa en el 10% --de los pacientes.

La leucopenia y linfopenia son frecuentes, posible -

mente mediadas por anticuerpos y que se correlaciona bien con las exacerbaciones de la enfermedad. Se han demostrado defectos funcionales de los neutrófilos, que explican la incidencia aumentada de infecciones en estos pacientes.

Una trombocitopenia intensa aparece en el 5% de los pacientes aunque no siempre es posible demostrar anticuerpos antiplaquetarios.

Las adenopatías son frecuentes en el LES y en algunos casos son el dato más llamativo, remediando un proceso linfoproliferativo. En un 10% de los casos se observa esplenomegalia y en ella se encuentra la típica fibrosis -- concéntrica periarterial en "hojas de cebolla" (22).

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS:

En un 25-33% de los pacientes se encuentra hepatomegalia, más frecuentes son las elevaciones leves y reversibles de las transaminasas coincidiendo con las exacerbaciones del LES.

La hepatitis crónica activa es una enfermedad que por afectar frecuentemente a mujeres jóvenes y acompañarse de fenómeno LE y anticuerpos antinucleares positivos, se denominó en otra época hepatitis lupoide (22).

Aunque en las grandes series de LES se encuentran algunos casos con esta hepatopatía, la asociación no es lo suficientemente frecuente como para dejar de considerarla casual.

La pancreatitis aguda se ha descrito hasta en un 8% de los casos de LES, a veces relacionada con la administración de corticoides o azatioprina, pero en general como una manifestación lúpica más.

Pueden observarse cuadros de dolor abdominal difuso, distensión abdominal o defensa, imputables a vasculitis mesentérica que exigen una vigilancia estrecha por la posibilidad de progresar a perforaciones intestinales o a cuadros peritonitis "aséptica" o que secundariamente se sobreinfectan (22).

PRESENTACIONES ESPECIALES DE LES:

LUPUS NEONATAL:

Se caracteriza por lesiones cutáneas de tipo discoide subagudo, que se presentan entre el momento del nacimiento y las 12 semanas de edad, con bloqueo cardiaco congénito asociado o sin él. Su incidencia es baja y afecta exclusivamente a hijos de mujeres con LES o Síndrome de -

Sjogren que tienen anticuerpos anti-Ro y/o anti-La; se relaciona con el paso a través de la placenta de estos anticuerpos, que de hecho se detectan también en el suero del niño, desapareciendo de él a la vez que lo hacen las lesiones cutáneas, cosa que ocurre alrededor de los 6 meses de edad (22).

LES EN NIÑOS:

El lupus eritematoso sistémico se puede presentar -- en cualquier edad, pero no es frecuente en la infancia y la vejez.

Cuando se presenta en niños, clínicamente, la evolución y la terapéutica son semejantes que en la forma del adulto.

Sin embargo, en una serie de pacientes (39), 30% -- presentaban involucro al SNC y 87% enfermedad renal de la cual el 35% correspondía a nefritis proliferativa difusa. Es sabido también que en los niños del sexo masculino la enfermedad renal del LES se comporta más agresiva (33).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL EMBARAZO:

Existen estudios que concluyen que durante el embara

zo pueden ocurrir exacerbaciones y remisiones del LES.

En las dos series más recientes, las exacerbaciones fueron más frecuentes en el primer trimestre y en el parto (40).

Los pacientes tienen mayor riesgo de parto prematuro, muerte fetal y mortalidad perinatal.

La muerte fetal puede ser debida al depósito de complejos inmunes en la membrana basal del trofoblasto y el paso transplacentario de anticuerpo anti-Ro ó de anticuagulantes lúpico.

Es importante mencionar que la nefritis lúpica o la hipertensión en la paciente embarazada, pueden comprometer la integridad de la unidad uteroplacentaria, por lo que los problemas parecen estar incrementados en pacientes con nefritis lúpica.

Los esteroides no parecen provocar detención del crecimiento ni malformaciones fetales, sin embargo las altas dosis de esteroides durante el embarazo temprano pueden provocar paladar hendido. (2)

El tratamiento con esteroides a dosis que controlen la enfermedad, deben usarse todo el embarazo. Los antipa-

lúdicos y los citotóxicos no son recomendados.

LES INDUCIDO O RELACIONADO A DROGAS:

Se ha inculcado a diversos fármacos de causar un sín-
drome lúpico, reversible tras su interrupción, y denomina-
do lupus inducido o lupus like, pero solo en el caso de -
las aminas aromáticas hidralacina y procainamida y con me-
nor frecuencia de la isoniacida; esto ha sido irrefutable-
mente demostrado, aunque otros muchos pueden inducir ais-
ladamente positividad de anticuerpos antinucleares. El me-
canismo por lo que esto ocurre es desconocido.

La hidralacina produce AAN en el 25-50% y manifesta-
ciones clínicas de lupus en el 10% de los pacientes que -
reciben 400 mg/día o una dosis total acumulada de 100 g;-
incide casi exclusivamente en individuos acetiladores len-
tos y especialmente en mujeres HLA-DR4. La procainamida -
provoca AAN en un 50-75% de sus consumidores y manifesta-
ciones lúpicas hasta en un 20% de los mismos.(22).

La isoniacida dá lugar a AAN en un 20% de los casos
y rara vez lupus (22).

Las manifestaciones son semejantes a las del LES es-
pontáneo, pero se diferencian por ser reversibles, menos-

extensas y por la ausencia de manifestaciones renales y -
neurológicas y de lesiones cutáneas específicas, la prue-
ba de la banda lúpica suele ser negativa y en el 50% de -
los casos hay pleuropericarditis; el patrón de AAN es ho-
mogéneo, el fenómeno LE es frecuentemente positivo mien-
tras que no se detectan anticuerpos anti-DNA ni consumo -
de complemento. Las manifestaciones ceden tras días o se-
manas de la suspensión del medicamento.

ALTERACIONES DE LABORATORIO Y SEROLOGICAS:

En muchos pacientes con LES se presenta anemia, y --
por lo general es leve, normocítica y normocrómica. No es
frecuente la anemia hemolítica grave. La leucopenia se en-
cuentra hasta en la mitad de los pacientes.

Es frecuente la trombocitopenia con o sin púrpura.

La elevación de la velocidad de sedimentación ocurre
en el curso de la enfermedad hasta en un 90% de los pa --
cientes.

Los niveles de albúmina sérica son bajos, especial -
mente en pacientes con síndrome nefrótico. Los niveles de
gamaglobulina con frecuencia están elevados.

En más de la mitad de los pacientes se presenta dis-

función renal. Si la afección renal es leve, puede haber sólo ligera disminución de la capacidad de concentración, escasos eritrocitos y/o leucocitos en la orina y escasa proteinuria. Si la afección es mayor puede haber hematuria, piuria, cilindruria, proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular.

El VDRL falso positivo puede observarse en el 15% de los pacientes, sobre todo en aquellos que tienen anticoagulantes en la circulación.

Los factores reumatoides se presentan en 15% de los pacientes; su presencia varía según la actividad clínica de la enfermedad (2L,28).

Puede haber alteraciones en las pruebas de coagulación, pero raras veces se acompañan de hemorragias.

Complemento: Sus valores están frecuentemente disminuidos en el LES, denotando un consumo de sus factores -- a través de la vía clásica y menos frecuentemente de la vía alterna. Esta disminución, muy constante en las fases de actividad, es de gran valor orientativo en el diagnóstico de la enfermedad y también en su seguimiento, -- puesto que se correlaciona bien con las actividades del -

LES y de las glomerulonefritis proliferativa (22). Sin -- embargo no todo descenso de complemento corresponde a un consumo del mismo sino que puede ser la traducción de un déficit genético de algunos de sus factores.

Las pruebas de inmunidad mediadas por células han da do resultados variables pero, por lo general, las pruebas cutáneas y las respuestas in vitro de los linfocitos a -- los antígenos y a las lecitinas han sido normales o reducidas (41).

FENOMENO CELULAS - LUPUS ERITEMATOSO:

Lo más característico del LES es el gran número de -- anticuerpos que reaccionan con los componentes del núcleo y del citoplasma. El primer anticuerpo descrito fue el -- causante del fenómeno LE. Las células LE se forman in vi tro de la siguiente manera: Algunos leucocitos están tray matizados y liberan nucleoproteínas (DNA-histona), las nu cleoproteínas reaccionan con un anticuerpo Ig G , y se -- forma entonces un complejo que es fagocitado por los leu cocitos viables (21).

Si esta prueba se hace repetidamente, la reacción pa ra células LE resulta eventualmente positiva en la mayo -

ría de los pacientes con LES. Esta prueba también puede estar positiva en pacientes que tienen otros trastornos, tales como artritis reumatoide o enfermedades hepáticas.

ANTICUAGULANTE LUPICO:

Una cuarta parte de los pacientes presentan un inhibidor de la coagulación que, aunque puede encontrarse en otras enfermedades o en personas normales, es muy específico del LES. Este llamado anticoagulante lúpido (22,42), es un anticuerpo tipo Ig G o IgM dirigido contra un fosfolípido que interviene en la coagulación que reacciona cruzadamente con el antígeno cardiolipina utilizado en la prueba VDRL de la sífilis y, que con toda probabilidad, es el responsable de la falsa positividad de esta prueba en el LES. Su presencia se sospechará ante un tiempo parcial de tromboplastina prolongado con un tiempo de protrombina normal o ligeramente disminuido, no corregidos con plasma normal.

Puede dar lugar a trombosis de miembros inferiores, riñón, cerebro y pulmón.

Puede ocurrir muerte fetal por trombosis de placenta. Asimismo puede acompañarse de trombocitopenia.

Ante una paciente con antecedente de abortos de repe-

tición y VDRL falso positivo, debe investigarse anticoagulantes lúpico (43).

PRUEBA DE LA BANDA LUPICA:

En la unión dermoepidérmica de muchos casos de LES - hay depósitos de inmunoglobulinas o complemento, demostrables por inmunofluorescencia (44).

La frecuencia con que se observa este fenómeno, denominado "prueba de la banda lúpica", depende de que se investigue en la piel lesionada, en cuyo caso el porcentaje de positividades alcanza el 95%, en la piel sana expuesta al sol (65%) o en la piel sana protegida del sol (45%).

Puesto que otras enfermedades como la rosácea o la telanectasia facial, pueden tener una prueba de banda lúpica positiva en la piel lesionada y como algunas personas normales también lo tienen en la piel sana expuesta al sol para propuestas diagnósticas es recomendable investigar en piel sana protegida del sol.

En la práctica tiene interés investigar esta prueba en las siguientes circunstancias: a) Para diferenciar el LES del LED en que es siempre negativo en la piel sana; - b) Para diferenciar el LES de otras colagenosis en las --

que, con la excepción de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la PBL es negativa; c) Para diferenciar al LES de otras enfermedades con manifestaciones cutáneas semejantes, como el eritema polimorfo solar, el infiltrado de Jessner o las dermatitis por fármacos, en las que la PBL es negativa y d) Para diferenciar el LES espontáneo del inducido, en el que la PBL es negativa. Sin embargo, la PBL puede ser positiva en una zona de la piel y negativa unos pocos centímetros más allá, por lo que se tiene que ser cauteloso al interpretar un resultado negativo.

La PBL tiene correlación con la actividad de la enfermedad ya que existe correlación de ésta con títulos altos de anti-DNA e hipocomplementemia. La inmunoglobulina que se deposita más frecuentemente es la Ig M (44). Puede tener también una correlación indirecta con el daño renal.

AUTOANTICUERPOS:

El diagnóstico de LES está asociado con diversas clases de autoanticuerpos.

Además la presencia de los autoanticuerpos y el depósito de inmunoglobulina, hacen la conclusión general de -- que el lupus es una enfermedad autoinmune.

Desde 1948 en que Hargraves describió un fenómeno -- llamado células LE, se han ido conociendo un número importante de autoanticuerpos y que gracias a las nuevas técnicas que se han desarrollado para su detección, se ha conseguido mayor sensibilidad y especificidad (3,7).

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES:

De todas las mediciones disponibles, la de AAN que emplea técnicas de inmunofluorescencia estándar, es la más útil como método de diagnóstico inicial del lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antinucleares se encuentran en, más o menos en el 95% de los pacientes con LES, y sus títulos suelen ser altos. Sin embargo estos anticuerpos también pueden encontrarse ocasionalmente en personas normales y algunas veces en pacientes que tienen artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjogren, enfermedad hepática crónica, mononucleosis infecciosa y otras enfermedades incluyendo al lupus inducido por drogas, en todos estos pacientes las titulaciones suelen ser bajas.

En alrededor de 5-10% de pacientes con LES, los AAN suelen ser negativos, pero pueden tener anticuerpos contra DNA.

El patrón más común de AAN es el difuso (homogéneo) que representa anticuerpos contra las nucleoproteínas, no es específico de LES y se - - - - -

ha observado en individuos con otras enfermedades vasculares de la colágena.

El patrón periférico (anular o circular) representa anticuerpos contra DNA. Se encuentra principalmente en pacientes con LES, aunque no todos estos pacientes lo demuestran.

El patrón moteado representa anticuerpos contra un grupo de sustancias que pueden extraerse fácilmente del núcleo con solución salina (antígenos nucleares extractables como Sm, RNP, SS-A/ Ro-SS-B/La) y otras sustancias no bien definidas.

Estos anticuerpos se encuentran predominantemente en LES, escleroderma y enfermedad mixta del tejido conectivo.

El patrón nucleolar es raro y representa anticuerpos con el RNA nuclear. Estos anticuerpos se encuentran en pacientes con fenómeno de Raynaud, LES y escleroderma.

Los títulos de AAN no están correlacionados con la actividad clínica en la mayoría de los pacientes.

ANTI DNA:

El anti - DNA de doble cadena es a menudo el anuncio de enfermedad renal, particularmente cuando coexiste con evidencia de consumo de complemento sérico.

Mientras el anti - DNA de doble cadena es específico y útil para el diagnóstico de LES, el anti - DNA de cadena simple no lo es.

Hay datos que indican que los complejos ag-ac a base de anticuerpos contra DNA nativo o de cadena doble, participan en forma directa en la patogenia de la glomerulonefritis en LES.

Los estudios en líquidos de elución de sujetos con LES que fallecieron por nefropatía han demostrado una mayor concentración de este tipo de anticuerpos (7).

ANTICUERPOS ANTI Sm.

El anticuerpo contra el antígeno Sm se encuentra en aproximadamente en 25-30% de los pacientes con LES. Este anticuerpo se considera como altamente específico para LES debido a que no ha sido detectado en individuos normales ni en pacientes con otras enfermedades.

Los enfermos con estos anticuerpos al parecer padecen una forma más benigna de LES que los que poseen anti-DNA(9).

Por otro lado existen datos que sugieren que, los pacientes con dichos anticuerpos están expuestos a sufrir - nefropatía y fenómeno de Raynaud, estudios recientes han reforzado su relación con mayor incidencia de encefali -- tis (10).

ANTI RNP.

Estos anticuerpos se presentan en alrededor de 30- - 40% de pacientes con LES, pero no son específicos de esta enfermedad se consideran característicos de la enfermedad mixta del tejido conectivo, aunque pueden presentarse tam -- bién en artritis reumatoide y esclerosis sistémica progresiva y también se han reportado en LES fármaco inducido - (45).

Parece existir la seguridad de que los individuos -- con LES que tienen anti - RNP, al parecer muestran una -- frecuencia mayor de fenómenos de Raynaud y una baja fre -- cuencia de enfermedad renal (7). La coexistencia de mios*i*tis y esclerodactilia parece ser menos definida.

ANTICUERPOS SSA/Ro Y ANTICUERPOS SSB/La.

Los primeros en describir los anticuerpos contra Ro- en LES fueron Clark y cols (7) en 1969.

El ac SS-A/Ro se encuentra en el 60-70% de pacientes con síndrome de Sjogren y en 30-40% en pacientes con LES. (10) Se ha encontrado una fuerte relación entre este anticuerpo y la dermatitis fotosensibilizante de región malar (10), la nefropatía, el factor reumatoide y las deficiencias tempranas de complemento especialmente C2 (7).

Los anticuerpos anti-La/SSb se detectan del 30-40% de pacientes con LES, se detectan hasta en 60% en síndrome de Sjogren parece que no hay alteración clínica característica que se asocie a la presencia de anti-La/SSB.

Hay reportes de asociaciones genéticas con anticuerpos en particular, como es anti-La/SSB asociado a HLA-B8 y DR3.

Existen otros anticuerpos que se presentan en LES como son Anticuerpos SCL-70, Ac a PM-1, Ma, ac a RANA, los cuales son poco frecuentes y menos específicos.

DIAGNOSTICO DEL LES:

El diagnóstico de LES se basa en datos clínicos y de laboratorio.

Para fines de diagnóstico la Asociación Americana de Reumatismo en 1982 emitió unos criterios (46), y aunque es

tos criterios se denominan de "clasificación", es evidente su utilidad diagnóstica y su valor diferencial frente a otros procesos.

CRITERIOS DE LA ARA PARA LA CLASIFICACION DE LES:

1. Eritema malar
2. Lesiones discoides
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras en mucosas
5. Artritis
6. Poliserositis
7. Nefropatía: Proteinuria, cilindruria.
8. Afección neurológica: Convulsiones, psicosis.
9. Trastorno hematológico: Hemólisis, Leucopenia, Trombocitopenia.
10. Trastorno inmune : Células LE, Anticuerpos anti Dna -- positivos, anticuerpos anti Sm positivos, VDRL falso positivo.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS.

Debe subrayarse, sin embargo, que existen LES incuestionables que no reúnen los exigidos cuatro criterios.

Los procesos con los que puede confundirse el LES son-

tan numerosos como sus propias manifestaciones, pudiendo inicialmente presentarse como una fiebre de origen desconocido, remediando un linfoma o como un cuadro neurológico complejo.

Pero la situación más común en la que debe sospecharse este diagnóstico es ante una mujer joven con fatiga, artralgias o artritis migratoria, sin erosiones articulares en la radiografía y con alguna lesión cutánea o mucosa, trastornos menstruales ligera anemia y leucopenia. En esta situación hay que investigar los AAN, y, si son positivos, los anti DNA, que confirmarán el diagnóstico (22).

Es importante también sistematizar los estudios para investigar oportunamente daño renal.

PRONOSTICO:

La evolución del LES es tan variable que no se puede generalizar un pronóstico único.

Son cada vez más infrecuentes las evoluciones rápidamente fatales, mientras que los casos "benignos" con manifestaciones que no impiden una vida normal, son más habituales.

La sobrevida se relaciona al involucro orgánico, sobre

todo riñón. El 84% de pacientes con LES sin participación renal tuvieron una sobrevida mayor de 15 años comparada con el 57% en quienes si había enfermedad renal.

Las infecciones y la afección renal son las causas -- más importantes de morbilidad y mortalidad en la población lúpica seguidas por las complicaciones vasculares de tipo arterioesclerótico, relacionadas con la corticoterapia. Otras dos complicaciones relativamente frecuentes, -- también relacionadas con los corticoides, la miopatía esteroidea y la osteonecrosis aséptica.

TRATAMIENTO:

Un tratamiento adecuado de este padecimiento va siempre precedido de un diagnóstico oportuno.

En estas condiciones, las posibilidades de sobrevida -- a diez años aumentan considerablemente, por lo que actualmente la sobrevida de los pacientes a diez años, en la mayor parte de los centros hospitalarios es del 85 al 90%. -- En contraste con 1955 donde la esperanza de vida a cuatro años era del 50% (47).

No existen en el LES pautas terapéuticas lo suficiente -- mente contrastadas como para poder recomendarlas de una ma

nera rígida, ni siquiera hay acuerdo ni respecto a si la decisión de iniciar el tratamiento debe basarse sólo en la existencia de manifestaciones clínicas, o si las alteraciones serológicas, básicamente anti DNA elevado, hipocomplementemia e inmunocomplejos circulantes positivos, - constituyen una indicación terapéutica (22).

El tratamiento del paciente debe ser integral y no sólo limitado a la administración de medicamentos.

MEDIDAS GENERALES.

La protección del sol se recomienda en todos los casos , incluso en los que no han manifestado fotosensibilidad, esto se hace con cremas fotoprotectoras. El reposo es importante y no son recomendables las vacunaciones en las fases activas de la enfermedad. No debe olvidarse la orientación sobre planificación familiar, así como informar al paciente de su enfermedad.

MEDIDAS FARMACOLOGICAS.

Salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Muchos pacientes pueden mantenerse exclusivamente égros fármacos eficaces sobre las artralgiás, mialgiás, ar-

tritis, fiebre y en muchos casos de pleuritis y pericarditis, debiendo ser utilizados todos ellos antes de pasar a los coticosteroideos. Es importante mencionar que practicamente todos estos medicamentos producen aumento de los niveles séricos de transaminasas y de creatinina, pero estos efectos son reversibles y no constituyen una contraindicación.

ANTIPALUDICOS.

La cloroquina y preferiblemente la hidroxicloroquina por su menor toxicidad sobre la retina, son útiles especialmente en las lesiones discoides, pero también en otras lesiones cutáneas específicas como fotosensibilidad y úlceras bucales, así como sobre las artralgias y artritis.

CORTICOSTEROIDES.

No cabe duda que los corticosteroides constituyen la piedra angular en el tratamiento del LES, y en gran medida son los responsables del mejor pronóstico de la enfermedad en la actualidad.

Especialmente cuando se administran por primera vez, tienen un efecto dramático sobre los síntomas y signos de la enfermedad. Si los AINE, medidas generales y los anti-

palúdicos no han dado los resultados esperados, debe iniciarse el tratamiento con corticosteroides, comenzando -- con prednisona a razón de 0,5- 1 mg/Kg/día (o sus equivalentes), empleando dosis divididas. La reducción de la dosis no debe iniciarse hasta que la enfermedad se encuentre casi por completo asintomática durante dos o más semanas.

Los planes de reducción varían. La pauta de días alternos no es eficaz para tratar las manifestaciones agudas, aunque puede intentarse en el mantenimiento.

La actitud más generalizada es administrar los corticosteroides en 2-4 dosis diarias en las manifestaciones agudas y en una sola dosis diaria matutina en los demás casos. Posteriormente y utilizando como guía la mejoría clínica y la normalización de los parámetros serológicos, se iniciará la supresión a un ritmo de 2,5-5 mg cada 5-15 días (22). Muchos pacientes sufrirán una reactivación al alcanzar una dosis alrededor de 15 mg/día, por lo que es recomendable mantenerse en esa dosis para después pasar a una pauta alterna antes de llegar a suspenderlos definitivamente. A menudo este proceso dura varios meses (22).

Las pomadas o cremas de hidrocortisona para aplica -

ción local son útiles en las lesiones cutáneas, pero deben emplearse con parquedad por el riesgo de producir -- atrofia e infecciones.

En ocasiones son necesarias dosis mayores de (100-150 mg) de prednisona al día, o incluso administrar terapia masiva con metilprednisolona (1 g diario por tres -- días i.v.) en complicaciones tales como anemia hemolítica, trombocitopenia, glomerulonefritis rapidamente progresiva y afección cerebral con edema de papila e hipertensión intracraneal (47).

INMUNOSUPRESORES

Las indicaciones más admitidas son la glomerulonefritis proliferativa difusa y la necesidad de disminuir una dosis excesivamente alta de corticosteroides. Pero a pesar de la larga experiencia clínica con inmunosupresores, el lugar de éstos en la terapéutica de los pacientes con LES no está bien definida.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA.

La biopsia renal es útil en el pronóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica en general y especialmente en: a) El síndrome nefrótico , cuyo tratamiento varia

rá según estemos ante una proliferativa o membranosa; b) Insuficiencia renal reciente, para determinar la presencia de lesiones inflamatorias, tributarias de corticosteroides, y c) Cuando se sospecha la transformación de una forma histológica a otra más grave (22).

Existen estudios comparativos y controlados (48, 49-50) sobre el tratamiento de la nefritis lúpica, con esteroides combinados ya sea con azatioprina clorambucil o ciclofosfamida, concluyendo que el tratamiento combinado -- con inmunosupresores mejora la supervivencia de los pacientes y previene el daño renal progresivo.

Los investigadores han concluido que la terapia con drogas inmunosupresoras en la nefritis lúpica, viene a ser restringida a pacientes con elevado riesgo para desarrollar falla renal (51) y la ciclofosfamida intravenosa fue la más efectiva de los regímenes estudiados (51, 52 - 53). Se ha demostrado que la ciclofosfamida intravenosa -- reduce significativamente el riesgo de desarrollo de la enfermedad renal a un estadio final.

La tendencia de acuerdo a diversos autores es manejar la ciclofosfamida en bolos intravenosa mensualmente, -- esto en niños ha sido recientemente reportado (54).

La azatioprina se maneja a dosis de 1-3 mg/Kg/día - v.o., la ciclofosfamida a dosis por v.o. de 1-2 mg/Kg -- día y por vía i.v. 0,3- 1,0 g/m² de superficie corporal.

Los efectos secundarios de la azatioprina son leucopenia y trombocitopenia, así como predisposición a algunas neoplasias, de las más comunes náuseas, vómitos e intolerancia gástrica. Los efectos adversos de la ciclofosfamida son predisposición a infecciones, cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, y de cáncer de vejiga, se ha sugerido que la acroleína un metabolito de la ciclofosfamida es el causante de la cistitis hemorrágica y a largo plazo de la neoplasia, puede haber caída de pelo, y se ha reportado carcinoma de piel, especialmente el así ba socelular (51,52,55).

OTRAS TERAPEUTICAS:

La plasmaféresis, la linfóferesis y la irradiación-linfoide total son técnicas que se están generalizando y de las que cabe esperar resultados concretos dentro de unos años. La plasmaféresis requiere la administración concomitante de inmunosupresores, para evitar un efecto "rebote" (22).

En general cualquier medicamento puede emplearse en el LES, siempre y cuando esté suficientemente indicado. Antihipertensivos, anticonvulsivantes, hierro y antiácidos pueden ser necesarios y utilizados en cada caso en particular.

Los fármacos inductores del lupus no provocan exacerbaciones del lupus eritematoso sistémico espontáneo.

CRITERIOS O FACTORES DE ACTIVIDAD DE LES :

Una de las mayores controversias en el manejo del paciente con LES, involucra al uso de factores pronósticos, especialmente determinaciones de laboratorio como una guía de terapéutica (28).

Por un lado existe el criterio de quienes recomiendan que las determinaciones de laboratorio sean ignoradas en favor del tratamiento de los síntomas. Y el otro extremo es de quienes estrechamente toman en cuenta las determinaciones de laboratorio y otros factores pronósticos como guía de la terapéutica.

Dentro de las determinaciones de laboratorio que producen actividad y mal pronóstico son: Niveles extremadamente bajos de C3 o complemento hemolítico total, títulos

elevados de DNA, anemia leucopenia y trombocitopenia severas, alteraciones del sedimento urinario, azotemia y - alteraciones histológicas de órganos involucrados como - riñón o pulmón .

Clinicamente pueden ser considerados la fiebre persistente en ausencia de foco infeccioso, convulsiones, - psicosis, migraña lúpica, artritis, vasculitis cutánea, - evidencia clínica o radiológica y electrocardiográfica - de pleuritis, derrame pleural y pericarditis (28,56). El eritema facial, alopecia difusa y las úlceras orales son considerados.

Aunque no existe una unificación en las ideas respecto a lo anterior, es importante tomarlos en cuenta sobre todo para hacer ajustes en la terapéutica, aunque siempre deberá realizarse una correlación de las anomalías de laboratorio y el complejo sintomático y éste será aplicado a cada paciente en particular.

II. CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS, -
IMMUNOLOGICAS Y RENALES EN LUPUS ERITEMATOSO SISTE-
MICO.

ANALISIS RETROSPECTIVO:

Para tener un antecedente y realizar el presente -- trabajo, se hizo una revisión retrospectiva de los pa -- cientes con Lupus Eritematoso Sistémico hospitalizados -- en el periodo de 1977 a 1989, en el Servicio de Dermato -- logía.

Resultados:

Aspectos epidemiológicos:

- a) Ingresos por año: Los ingresos de pacientes en total -- al servicio de dermatología en este periodo fueron -- 1 475, y los ingresos por LES corresponden a un 5.8%.
Ocurrieron un mínimo de ingresos de 3 casos en 1985 y un máximo de 10 casos en 1981, con una media de 6 pa -- cientes con LES por año. Notándose que la disminución en 1985 fue a causa del terremoto (Fig.1).
- b) Sexo: Se analizaron un total de 87 casos, de los cua -- les 83 fueron mujeres y 4 hombres, observando una re -- lación 20:1 (Fig.2).
- c) Edad:

La distribución por edad, fue que el 41% se ubicó en la 3a. década de la vida, en segundo término en la 4a. década de la vida en un 22%. La edad promedio de inicio de los síntomas fue de 25 años, y la edad al momento del diagnóstico de 28 años, encontrando un tiempo de evolución de 2.6 años (Fig.3).

d) Frecuencia de aparición de los criterios de la ARA:

Se presentó eritema malar en un 78%, seguido de artritis en un 58%, y los que menos se presentaron fueron lesiones discoides y serositis en un 10% respectivamente. (Fig.4).

e) Alteración renal:

De los casos revisados un 20% presentaron alteraciones renales, de los cuales unicamente se les tomó biopsia renal a 3 pacientes que corresponden a un 3.4%, aclarando que en los 3 se reportó nefritis lúpica en 1 clase III y en 2 clase IV. (Cuadro 1)

f) Prevalencia de las manifestaciones cutáneas:

El 100% de los pacientes presentó alguna manifestación cutánea durante la evolución del padecimiento.

La prevalencia en orden de frecuencia fue: Eritema malar -- 89,6%, seguido de fotosensibilidad en un 48,2% y vasculi -- tis en un 26.4% , alopecia difusa y úlceras orales en 19,5% y alrededor de 10% lesiones discoides, livedo reticular y - fenómeno de Raynaud, con menos de 5% se presentaron panicu- litis , esclerosis, eritema polimorfo y alopecia cicatri -- zal. Otras lesiones cutáneas asociadas fueron vitiligo en - 2 casos y nódulo reumatoide en 1 caso.

g) Positividad de AAN:

De los casos revisados y que tenían registrados AAN po sitivos fueron un 37% , y de éstos predominando el patrón - homogéneo seguido por el patrón moteado.

En relación a anti Dna sólo se encontró registrado co- mo positivo en 4 casos.

En este análisis retrospectivo podemos observar que en relación a la determinación de los anticuerpos antinuclea - res, anti DNA y estudio de la función renal, se encuentran en porcentajes bajos en relación a lo que se esperaría en - contrar en estos pacientes, pero esto se podrá deducir que- es debido quizá a que no se realiza un protocolo de estudio completo y sistematizado de los pacientes.

Siendo muy importante sobre todo las alteraciones renales, y es aquí de donde se desprende el interés de sistematizar el estudio de un paciente con LES para determinar el tipo de daño renal de cada paciente, ya que esto va en relación a su pronóstico y tratamiento, así mismo -- la correlación que pudiera existir entre el daño renal, -- las alteraciones cutáneas y las inmunológicas.

INGRESOS POR AÑO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
1977 - 1989

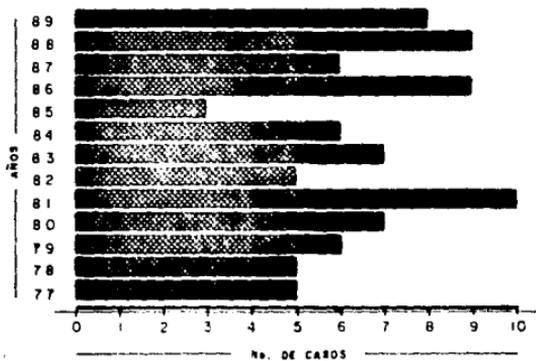
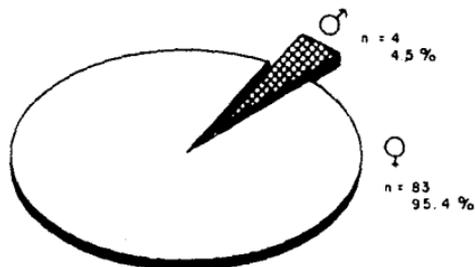


Fig. 1

DISTRIBUCION POR SEXO DE 87 CASOS
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



RELACION 20:1

Fig. 2

DISTRIBUCION POR EDAD DE 87 PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

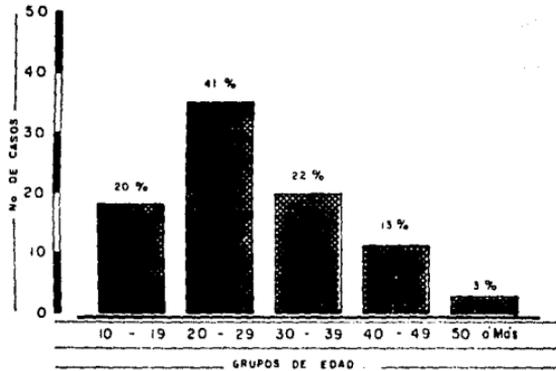
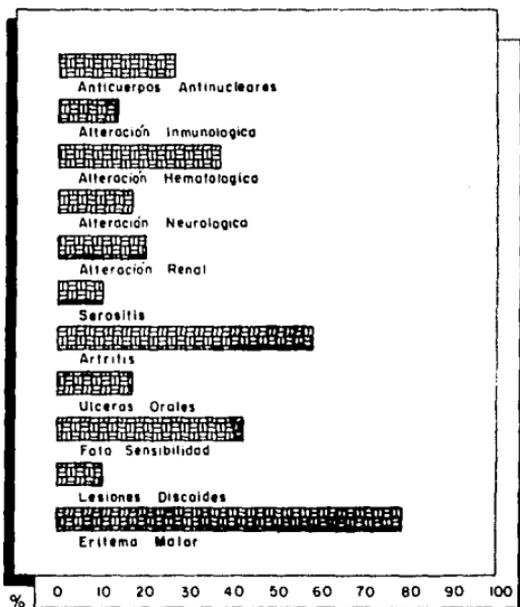


Fig. 3

FRECUENCIA DE PRESENTACION DE LOS CRITERIOS DEL A. R. A.
REGISTRADOS EN LOS EXPEDIENTES DE 87 PACIENTES
CON LUPUS ERYTEMATOSO SISTEMICO



Características de la función renal, registrados en los expedientes de 87 pacientes con Lupus Eritematoso -- Sistemico.

RUBRO	Registro		Normal		Alterado		Otros	
	Sin	Con	No.	%	No.	%	No.	%
Exámen General de Orina	16	71	50	71	21	29	=	
Proteinuria	0	87	72	82	15	18	=	
			0 a 0.9		1 a 1.9		2 o más	
Creatinina Sérica en mgr/%	36	51	38	71	12	23	1	3
Filtrado Glomerular	35	52	Bajo *		Normal *		Alto *	
			15	28	31	60	6	12
Biopsia Renal	84	3	Clase III		Clase IV		Otros	
			1	33	2	66	0	0

* Filtrado Glomerular en porcentaje = bajo menos de 70% normal entre 70 a 120% , alto más de 120%

CUADRO I

**III PARTE: CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS, INMUNOLOGICAS Y RENALES EN LUPUS ERI-
TEMATOSO SISTEMICO.**

INTRODUCCION:

El Lupus Eritematoso Sistémico, es el prototipo de enfermedad multisistémica, crónica, mediada por complejos inmunitarios y de etiología desconocida, la cual ha llamado la atención de investigadores de las diversas especialidades médicas y justifica la multitud de estudios y publicaciones de que es objeto.

Dentro de las manifestaciones clínicas durante la enfermedad la frecuencia de las lesiones cutáneas corresponden a un 80%, seguidas de las articulares, y las alteraciones renales en un 67%.

Existen diversos reportes en la literatura de la correlación entre manifestaciones cutáneas, inmunológicas y renales.

Se ha reportado la asociación de livedo reticular con altos títulos de anticuerpos anticardiolipina y éstos a su vez con alteraciones del sistema nervioso central, vasculitis y alteraciones renales.

Los anticuerpos anti DNA nativo se han relacionado con mayor incidencia de nefropatía, hipocomplementemia y banda lúpica, están en relación con actividad de la en-

fermedad.

Las alteraciones renales en el LES son de gran importancia para determinar el pronóstico. La biopsia renal es necesaria ya que alrededor del 25% de los pacientes con glomerulonefritis proliferativa tienen función renal normal y el uroanálisis no presenta alteraciones.

En base a lo anterior y dado que las manifestaciones cutáneas que se presentan en el LES son múltiples y frecuentes, los dermatólogos diagnosticamos y manejamos un alto porcentaje de pacientes con esta enfermedad, justifica también que dichos pacientes sean estudiados en forma multidisciplinaria.

Específicamente en relación a las alteraciones renales en LES, las cuales practicamente norman el pronóstico en la enfermedad, consideramos importante realizar -- biopsia renal para determinar el tipo y grado de daño.

De acuerdo a lo observado en revisión retrospectiva encontramos que pacientes que inicialmente no tenían datos de daño renal, en la evolución de la enfermedad han llegado a presentarlos y desafortunadamente no se cuenta en ellos con estudio histopatológico renal previo, ya -- que de él dependería un diagnóstico específico y temprano.

no y un tratamiento adecuado.

Por tal motivo, nuestro trabajo propuso observar la posible correlación entre las manifestaciones cutáneas, inmunológicas y renales, ya reportado en otros estudios y compararlos.

Así mismo reafirmar que el estudio de los pacientes con LES debe ser sistematizado, incluyendo la toma de -- biopsia renal para determinar oportunamente el grado de alteración de éste órgano y establecer mejores bases para diagnóstico y manejo.

MATERIAL Y METODOS:

Población y muestra :

En el periodo comprendido entre el 10. de Mayo de - 1989 y el 28 de Febrero de 1990, se incluyeron pacientes con diagnóstico probable de Lupus Eritematoso Sistémico- que acudieron al servicio de dermatología principalmente y otros referidos por otras especialidades como medicina interna.

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes de ambos sexos que cumplieron por lo menos 4 criterios para LES, en base a los criterios de la-ARA.
- 2.- Pacientes que no estuvieron recibiendo tratamiento - al momento del estudio, o que a pesar de estar reci- biendo tratamiento presentaron datos de actividad de la enfermedad.

Para decisión de toma de biopsia renal:

- a.- Con alteraciones renales clínicas y de laborato- rio.
- b.- Sin alteraciones renales aparentes, pero con ma-

nifestaciones sistémicas de otro tipo.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes que no cumplieron con los criterios -- de la ARA.
- 2.- Pacientes con LES asociado a otra enfermedad del tejido conjuntivo.

Criterios de eliminación:

Pacientes que no aceptaron el estudio completo bajo su consentimiento.

Pacientes que tuvieron contraindicación formal, en el caso de la toma de biopsia.

Análisis de resultados

Se cotejaron los datos obtenidos utilizando la prueba de Chi cuadrada para contingencia 2X2 con correlación de Yates con un rango de significancia de 0.05 y la correlación de Ives y Gibbons para datos en escala nominal.

PROCEDIMIENTO:

Después de realizar la selección del paciente y firmada la carta de consentimiento para su estudio, se efectuó historia clínica completa, buscando intencionadamente a la exploración dermatológica las siguientes lesiones: Eritema malar, lesiones discoides, fotosensibilidad, Úlceras orales, vasculitis fenómeno de Raynaud, livedo reticular, paniculitis, esclerosis, eritema polimorfo, alopecia difusa y alopecia cicatrizal.

Los estudios de laboratorio y gabinete incluyeron: - Biometría hemática completa, pruebas de coagulación, química sanguínea, exámen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático, VDRL, Células LE, factor reumatoide, electroforesis de proteínas, complemento (CH50, C3 y C4), teleradiografía de tórax y electrocardiograma.

Estudio de biopsia de piel afectada y sana para estudio de IF.

Para el estudio del perfil inmunológico: (AAN con sus diversos patrones, anti DNA, anti Sm y anti Rnp), se tomaron 8 cc de sangre al inicio de su estudio, cuyo suero fue procesado en el laboratorio de inmunología del --

PROCEDIMIENTO:

Después de realizar la selección del paciente y firmada la carta de consentimiento para su estudio, se efectuó historia clínica completa, buscando intencionadamente a la exploración dermatológica las siguientes lesiones: Eritema malar, lesiones discoides, fotosensibilidad, úlceras orales, vasculitis fenómeno de Raynaud, livedo reticular, paniculitis, esclerosis, eritema polimorfo, alopecia difusa y alopecia cicatrizal.

Los estudios de laboratorio y gabinete incluyeron: - Biometría hemática completa, pruebas de coagulación, química sanguínea, exámen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático, VDRL, Células LE, factor reumatoide, electroforesis de proteínas, complemento (CH50, C3 y C4), teleradiografía de tórax y electrocardiograma.

Estudio de biopsia de piel afectada y sana para estudio de IF.

Para el estudio del perfil inmunológico: (AAN con sus diversos patrones, anti DNA, anti Sm y anti Rnp), se tomaron 8 cc de sangre al inicio de su estudio, cuyo suero fue procesado en el laboratorio de inmunología del --

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", de acuerdo a técnicas y sustratos que ellos manejan.

Para la toma de la biopsia renal, se le realizó a todos los pacientes, candidatos para la misma, nefrotomograma para visualización de sombras renales y se practicó con la técnica habitual (por referencia anatómica) por punción con trukut o aguja de silverman, los pacientes-biopsiados fueron hospitalizados y observados por lo menos 24 horas en el Servicio de Dermatología.

Se indicó en todos los pacientes con biopsia renal, estudio por microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica, y determinación de índices de actividad y cronocidad, clasificando las alteraciones de acuerdo a la OMS.

ESTUDIO PROSPECTIVO

RESULTADOS:

1.- Aspectos epidemiológicos.

La muestra quedó constituida por 22 pacientes que cumplieron los requisitos en inclusión establecidos, de los cuales a 15 se les practicó biopsia renal y a 7 no se les realizó, a 4 por falta de consentimiento y a 3 por existir alguna contraindicación.

a) Sexo

De los 22 pacientes, 21 fueron del sexo femenino que corresponde a un 95,5% y 1 paciente masculino que corresponde a 4,5%, dándonos una relación 20:1. (Fig.5).

b) Edad

La edad promedio al momento del estudio fue de 25,5 años, la edad de inicio del padecimiento fue de 24 años (Fig.6).

c) Tiempo de evolución.

El tiempo promedio de evolución del padecimiento se estimó en 1,5 años.

d) Criterios de la ARA

Los pacientes como requisito de inclusión en el estudio presentaron por lo menos 4 criterios. En orden de frecuencia se presentaron de la siguiente manera: Alteraciones inmunológicas y AAN en un 91%, fotosensibilidad en -- 86%, eritema malar en 77%, artritis en 73%, alteración -- inmunológica en un 59%, haciendo énfasis que encontramos alteración renal en un 78% de los casos.

Se presentaron en menor porcentaje serositis, alteraciones neurológicas, úlceras orales y lesiones discoides. (Fig.7).

e) Prevalencia de las manifestaciones cutáneas

El 100% de los pacientes presentaron alguna manifestación cutánea, con máximo de 8 y en promedio de 4 lesiones. En orden de frecuencia se presentó: Fotosensibilidad en el 100%, alopecia difusa en 77.2%, el eritema malar (72.7%) - livedo reticular (68.1 %), vasculitis (63.6%), las lesiones discoides (54,5 %), Úlceras orales (36.3 %) y en porcentajes menores fenómeno de Raynaud (13.6%), Paniculitis (9 %), Eritema polimorfo (9%) y nódulo reumatoide (4.5%).

Llama la atención de nuestra serie, la alta frecuencia de vasculitis, livedo reticular y alopecia difusa. (Cuadro 2).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

f) Positividad a la FAAN

El 90,9% de nuestros pacientes (20/22) mostraron positividad a la inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos antinucleares (FAAN), cuadro 2, con una respectiva negatividad del alrededor del 10% de los casos, lo cual conuerda con lo reportado en la literatura (1,7,57).

g) Patrones de inmunofluorescencia indirecta

En nuestra serie el porcentaje de presentación fue de la siguiente manera: Patrón homogéneo 55%, patrón moteado - 25% y patrón periférico 20%. (Fig.8).

h) Frecuencia de anticuerpos específicos

Por situaciones técnicas el único que se determinó - - fue anti DNA de cadena doble, siendo positivo en 16 pacientes que corresponden a un 77,2% siendo un porcentaje mayor a lo reportado por la literatura donde se menciona alrededor de un 40% (18).

2.- Correlaciones

a) Positividad a la FAAN/Lesiones cutáneas

Al correlacionar la positividad a la FAAN con las lesiones cutáneas se apreció que dieron un 100% de positividad los pacientes que presentaron: Alopecia difusa, livedo

reticular, vasculitis, úlceras orales, eritema polimorfo y nódulo reumatoide. así mismo, se presentaron porcentajes altos con fotosensibilidad (90.9%), eritema malar - - 93.7% y lesiones discoides en 91.6%. Cuadro 2.

b) Patrón de inmunofluorescencia indirecta/lesiones - cutáneas.

Las lesiones cutáneas encontradas en los pacientes con patrón de inmunofluorescencia se muestran en el cuadro 3.

De los 11 pacientes con patrón homogéneo mostraron altos porcentajes de: Fotosensibilidad (100%), alopecia difusa y vasculitis (90.9%), livedo reticular (81.8%) y eritema malar (72.7%)

Así mismo los 4 pacientes con patrón periférico parecieran tener altos porcentajes de fotosensibilidad (100%), alopecia difusa (75%) lesiones discoides (75%) y eritema malar (75%).

Por otro lado lo mismo sucedió con los 5 pacientes con patrón moteado que parecieran tener altos porcentajes de: Eritema malar (100%), fotosensibilidad (80%), lesiones discoides (80%), livedo reticular y alopecia difusa (80%).

Una vez haciendo el análisis estadístico aplicando la-

prueba de correlación de Ives y Gibbons para datos en escala nominal y cotejarla con la prueba de la chi cuadrada para significancia, se encontró una relación significativa entre patrón homogéneo con la fotosensibilidad, vasculitis, livedo reticular y alopecia difusa, así mismo patrón periférico con fotosensibilidad.

c) Lesiones cutáneas/patrones de inmunofluorescencia

En el cuadro 4 se muestra el análisis de una manera inversa, para observar si algún patrón de inmunofluorescencia específico se relaciona con alguna lesión en particular. Analizado desde este punto de vista parecerían tener mayor porcentaje de patrón homogéneo los pacientes con: Eritema polimorfo (100%), nódulo rematoide (100%), úlceras orales (75%) vasculitis (64.2%), livedo reticular (60%), alopecia difusa (64.7%), fotosensibilidad (50%), paniculitis (50%), eritema malar (43.7%), lesiones discoides (41.6%) y fenómeno de Raynaud (33.3%).

Con lo que respecta al patrón periférico parecerían tener porcentajes altos: La paniculitis en un 50%, fenómeno de Raynaud 33.3%, lesiones discoides y eritema malar en 25% .

Del patrón moteado tuvieron los siguientes porcentajes:

Vasculitis 28.5%, lívado reticular 26.6%, eritema malar lesiones discoides. y úlceras orales 25%.

Tuvieron FAAN negativo: Fenómeno de Raynaud 33.3%, fotosensibilidad 9%, eritema malar 6.2% y lesiones discoides -- 8.3%.

Sin embargo al hacer el análisis estadístico de todo lo anterior, resultó tener significancia estadística el eritema malar con patrón periférico.

3.- Características de la función renal en 15 pacientes con LES y biopsia renal. Cuadro 5.

En ningún paciente se encontró retención de azoados, el examen general de orina se encontró alterado en el 40% de los casos y proteinuria moderada en el 13%. El filtrado glomerular fue reportado bajo en un 20% de los pacientes, pero en ninguno fue menor del 30% de la función; filtrado glomerular normal en el 46% y un estado de hiperfiltración en el 34% de los casos.

4.- Clase de Nefropatía reportado en la biopsia de los 15 pacientes.

la más frecuente fue la clase IV (proliferativa difusa) - en 10 pacientes que corresponde a un 67%, clase III (proliferativa focal) en 4 pacientes (27%), y clase II (mesangial) un paciente (6%). No se reportó ningún caso con clase I y V. En términos generales la clase de nefritis lúpica más frecuente es la tipo IV, lo que es similar a lo reportado en la literatura (30,31,32).

5.- Características de la función renal en 7 pacientes -- sin biopsia renal. Cuadro 6.

La proteinuria y la creatinina sérica se reportaron normales en el 100% de los casos, el examen general de orina en el 72% y el filtrado glomerular normal en el 50% de los casos.

Sin embargo en base a los resultados de los pacientes a quienes se les realizó biopsia renal, también se pudo haber demostrado daño histológico renal en este otro grupo de haberseles realizado la biopsia.

6.- Relación entre las lesiones cutáneas con la nefropatía en 15 pacientes con LES. Cuadro 7.

Las manifestaciones cutáneas que tuvieron más relación con la nefropatía lúpica fueron: La fotosensibilidad en un 100% de los casos , a su vez un porcentaje mayor (73%) con

la clase IV, la alopecia difusa se presentó en 80% la vasculitis y el eritema malar en un 66%, destacando la relación de la vasculitis con la nefropatía clase IV en 90%,- Siendo importante mencionar que se ha dicho que la vasculitis cutánea pudiera traducir vasculitis en órganos internos, en especial a nivel renal.

Por otro lado se encontro que los 2 pacientes con eritema polimorfo y otro con nódulo rematoide presentaron --- nefropatía tipo IV.

Al hacer el análisis estadístico, tuvieron significancia la fotosensibilidad y la alopecia difusa con nefropatía, y la vasculitis con nefropatía tipo IV.

7.- Frecuencia de distribución de inmunoreactantes subepidérmicos en 22 pacientes con LES. Cuadro 8

En el estudio de IF directa de piel afectada se encontró positivo en el 100% de los casos, y en un 81,8% de --- piel no expuesta, lo cual es similar a lo reportado en la literatura (58), por otro lado se encontró más de un inmunoreactante en 19 de los 22 pacientes que corresponde a un 86,3%, el inmunoreactante que predominó en los depósitos subepidérmicos fue la Ig M, seguida de IgG y Clq, que corresponde a lo reportado en la literatura (18,58).

8.- Frecuencia de distribución de inmunoreactantes en riñón de 15 pacientes con LES. Cuadro 9.

La positividad de IFD de riñón se presentó en un 93.3% y solo fue negativa en un caso, que corresponde a uno de los casos negativos en piel no expuesta.

Así mismo se reportan dos casos negativos para la piel no expuesta y positivos para riñón. Los inmunoreactantes que predominaron fueron la IgG, seguida de fibrinógeno e IgA.

Un estudio de IFD de piel no expuesta negativo no descarta que haya depósitos a nivel renal lo cual encontramos en nuestro análisis, debiéndose hacer además una correlación clínica y de laboratorio.

Hay que hacer notar que los inmunoreactantes parecen ser diferentes en piel en relación con riñón dado que en la primera hay mayor frecuencia de IGM, mientras que en el segundo predomina la IgG y el Fibrinógeno, lo que nos habla de posibles diferencias en la patogenia de las lesiones en estos órganos.

9.- Correlación entre el perfil inmunológico y la clase de nefropatía en 15 pacientes con LES. Cuadro 10.

Dentro del grupo de pacientes con biopsia renal, las alteraciones que más se presentaron fueron: Los anticuerpos antinucleares en el 100% de los casos, dentro de los cuales predominó el patron homogéneo en el 40% de los casos y de éste un 66.6% con la nefropatía clase IV.

La alteración que le siguió fue la presencia de anti DNA a títulos anormales, observando una relación directa entre los títulos más elevados con la presencia de nefritis lúpica activa y específicamente se correlacionó con la clase tipo IV.

La inmunofluorescencia fue positiva en 93.3% predominando el depósito de IgG en un 73.3% de los casos, el depósito de la misma se relacionó con la presencia de la nefropatía tipo IV en un 90%, seguida del depósito de fibrinógeno en un 70%. Además podemos concluir que entre más depósitos de inmunoreactantes más daño renal se presentó, relacionándose directamente con la presencia de hipergammaglobulinemia en la nefritis tipo IV.

Se encontró VDRL y factor reumatoide positivos en un 26.6% y 33.3% respectivamente y se relacionaron con la nefropatía tipo 4 en un 75% y 60%. Encontramos anticuerpos anticardioplipina en 20% de los casos .

Se observó hipocomplementemia sobre todo en relación con la nefritis más grave, siendo básicamente C3, C4 y -- CH50.

Analizando los datos estadísticamente, sólo se encontró significancia del anti DNA con la nefropatía en general y sobre todo con la clase IV, así mismo los depósitos de IgG por IF con la nefropatía tipo IV.

10.- Hallazgos patológicos de riñón.

En todos los casos se observó una correlación entre -- los hallazgos reportados por la microscopía de luz, microscopía electrónica y por inmunofluorescencia.

En las microfotografías 1, 2 y 3 se jemplifica un caso de nuestro estudio con nefritis clase IV.

Fig. No. 5.

DISTRIBUCION POR SEXO DE 22 PACIENTES CON L.E.S.

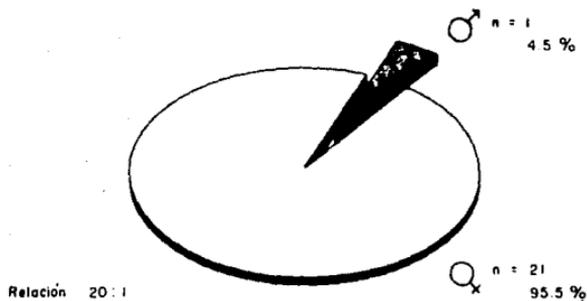
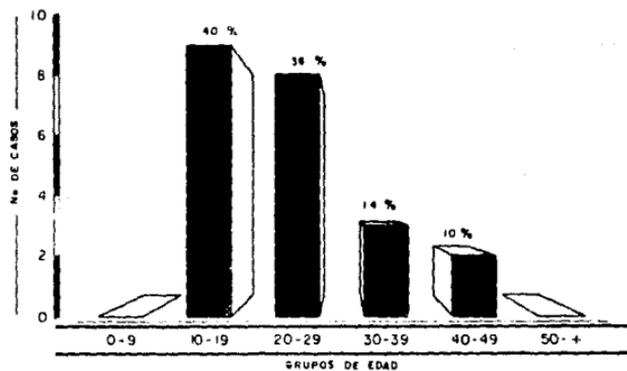


Fig. No. 6.

DISTRIBUCION POR EDAD DE 22 PACIENTES CON L.E.S.



Promedio 25.5 años

Fig. No. 7.

FRECUENCIA DE PRESENTACION DE LOS CRITERIOS
DEL A.R.A. EN 22 PACIENTES CON L.E.S.

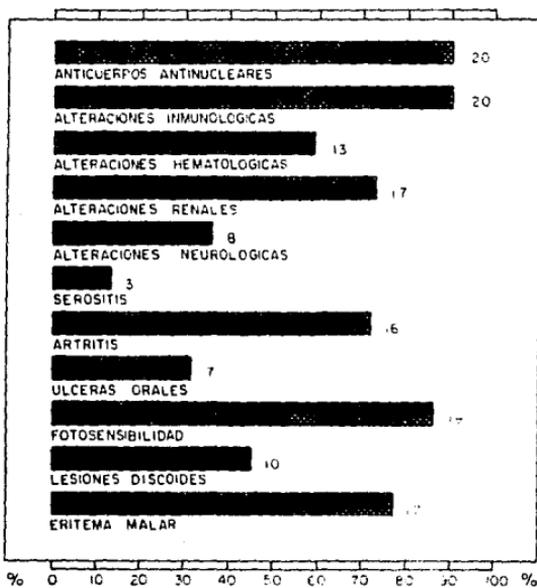
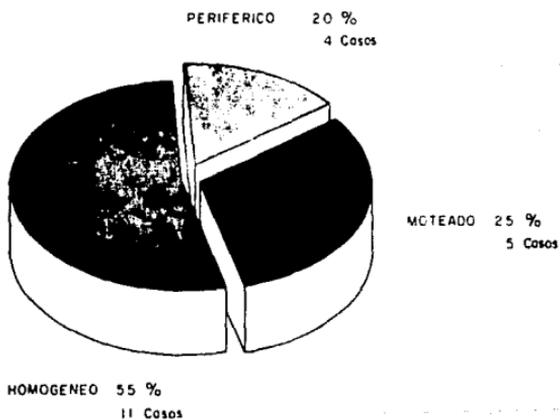


Fig. No. 8

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN L.E.S.
PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA



n = 20

PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES CUTANEAS Y POSITIVIDAD
A LA FAAN EN 22 PACIENTES CON LES.

	No.de Pacs.	%	FAAN(+)	%
Lupus Eritematoso Sistémico	22	100	20	90
Fotosensibilidad	22	100	20	90,9
Alopecia difusa	17	77,2	17	100
Eritema malar	16	72,7	15	93,7
Livedo reticular	15	68,1	15	100
Vasculitis	14	63,6	14	100
Lesiones discoides	12	54,5	11	91,6
Ulceras orales	8	36,3	8	100
Fenómeno de Raynaud	3	13,6	2	66,6
Paniculitis	2	9,0	1	50,0
Eritema polimorfo	2	9,0	2	100
Nódulo reumatoide	1	4,5	1	100

CUADRO 2.

PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA CONTRA LESIONES CUTANEAS

PATRON DE IFI	No	ERITEMA MALAR	LESION DISC.	FOTO- SENS.	ULC. ORAL	VASCU LITIS	FEN. DE RAYNAUD	LIVEDO RETIC.	PANI- CULIT	ERIT POLIM.	ALOP DIFUSA	NOD. REUM.
HOMOGENEO	11	8 (72.7%)	4 (36.3%)	11 (100%)	6 (54%)	10 (90%)	1 (9.0%)	9 (81.8%)	-----	2 (18.1%)	10 (90.9%)	1 (9.0%)
PERIFERICO	4	3 (75%)	3 (75%)	4 (100%)	-----	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	2 (50%)	-----	3 (75%)	-----
MOTEADO	5	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	2 (40%)	3 (60%)	-----	4 (80%)	-----	-----	4 (80%)	-----

CUADRO 3

LESIONES CUTANEAS CONTRA PATRONES DE INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA.

No. de Pacientes		HOMOGENEO	PERIFERICO	MOTEADO	FAAN (6) neq.
ERITEMA MALAR	16	7 (43.7)	4 (25.0%)	4 (25.0%)	1 (6.2%)
LESIONES DISCOID.	12	5 (41.6%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)
FOTOSENSIBILIDAD.	22	11 (50.0%)	4 (18.1%)	5 (22.7%)	2 (9.0%)
ULCERAS ORALES	8	6 (75.0%)	-----	2 (25.0%)	-----
VASCULITIS	14	9 (64.2%)	1 (7.1%)	4 (28.5%)	-----
F. DE RAYNAUD	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	-----	1 (33.3%)
LIVIDO RETICULAR	15	9 (60.0%)	2 (13.3%)	4 (26.6%)	-----
PANICULITIS	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-----	-----
ERITEMA POLIMORFO	2	2 (100.0%)	-----	-----	-----
ALOPECIA DIFUSA	17	11 (64.7%)	2 (11.7%)	4 (23.5%)	-----
NODULO REUMATOIDE	1	1 (100.0%)	-----	-----	-----

CUADRO 4.

CARACTERISTICAS DE LA FUNCION RENAL, EN 15 PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, GRUPO A (CON BIOPSIA RENAL).

Rubro	Normal		Alterado		Otros	
	No.	%	No.	%	No.	%
Examen General de Orina	9	60	6	40		
Proteinuria	13	87	2	13		
Creatinina sérica en mgs. %	0	0.09	1	1.9	(+) de 2	
	13	87	2	13	0	
Filtrado Glomerular	Bajo *		Normal *		Alto *	
	3	20	7	46	5	34
Biopsia Renal.	Clase II		Clase III		Clase IV	
	1	6	4	27	10	67

CUADRO 5.

Filtrado glomerular en porcentaje; bajo (-) del 70% normal entre 70 a 120 : , alto (+) de 120 %
Biopsia Renal Clase I y V, cero pacientes.

Características de la Función Renal, en 7 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Grupo B, (sin biopsia renal)

Rubro	REGISTRO		Normal		Alterado		Otros	
	Sin	Con	No.	%	No.	%	No.	%
Examen General de Orina	0	7	5	72	2	23	=	
Proteinuria	0	7	7	100	0	0	=	
Creatinina Sérica en mgrs/%	0	7	0 - 0.9 7	100	1 - 1.9 0		2 0 + 0	
Filtrado Glomerular	5	2	Bajo 0		Normal 1	50	Alto 1	50

Filtrado Glomerular en porcentaje = bajo (-) de 70% normal entre 70 a 120 %, alto (+) de 120 %

CUADRO 6.

RELACION ENTRE LAS LESIONES CUTANEAS Y LA NEFROPATIA EN 15 PACIENTES
CON LES.

ALTERACION CUTANEA

CLASE DE NEFROPATIA

	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Fotosensibilidad	1	6,6	3	20	11	73,3	15	100
Alopecia difusa	1	8,3	1	8,3	10	83,3	12	80
Vasculitis	0	0	1	10,0	9	90,0	10	66
Eritema malar	1	10	2	20,0	7	70,0	10	66
Livedo reticular	1	25	1	25	6	75,0	8	53,3
Lesiones discoides	0	0	2	28,5	5	71,4	7	46,6
Ulceras orales	0	0	1	25,0	3	75,0	4	26,6
Fenómeno de Raynaud	0	0	1	50,0	1	50,0	2	13,3
Paniculitis	0	0	1	50,0	1	50,0	2	13,3
Eritema polimorfo	0	0	0	0	2	100,0	2	13,3
Nódulo reumatoide	0	0	0	0	1	100,0	1	6,6

CUADRO 7.

FRECUENCIA DE DISTRIBUCION DE INMUNOREACTANTES SUBEPIDERMICOS EN 22 PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

INMUNOREACTANTES	PIEL AFECTADA		PIEL NO EXPUESTA	
	No.	%	No.	%
Ig G	17	77.2	12	54
Ig ^M	21	95.4	13	59
Ig ^A	6	27.2	3	13.6
Clq	11	50	10	45.4
C3	4	18.1	5	22.7
Fibrinógeno	6	27.2	9	40.9
Positividad de los casos	22	100	18	81.8%

CUADRO 8

FRECUENCIA DE DISTRIBUCION DE INMUNOREACTANTES EN BIOPSIA DE RIÑON
EN 15 PACIENTES CON LES.

INMUNOREACTANTES

	No.	%
lg ^G	11	73,3
lg ^M	6	40
lg ^A	9	60
Clq	3	20
C3	6	40
C4	1	6,6
Fibrinógeno	10	66,6
Positividad de los casos.	14	93,3

CUADRO 9

CORRELACION ENTRE EL PERFIL INMUNOLOGICO Y LA CLASE DE NEFROPATIA
EN 15 PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

ALT. INMUNOL.	CLASE DE NEFROPATIA.						TOTAL	
	II		III		IV		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
HIPERGAMMAGLOB.	1	6,6	3	27,2	7	63,6	11	73,3
CELULAS LE +	1	20	2	40	2	40	5	33,3
VDRL +	0	0	1	25	3	75	4	26,6
ANTICARDIOLIPINA	0	0	1	33,3	2	66,6	3	20
FACTOR REUMATOIDE	1	20	1	20	3	60	5	33,3
COMPLEMENTO BAJO								
C3	1	25	1	25	2	50	4	26,6
C4	1	12,5	2	25	5	62,5	8	53,3
CH50	0	0	3	33,3	6	66,6	9	60,0
ANTI DNA	1	7,14	2	14,2	11	78,5	14	93,3
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES								
P. HOMOGENEO	0	0	2	33,3	4	66,6	6	40
P. PERIFERICO	1	25	1	25	2	50	4	26,6
P. MOTEADO	0	0	1	20	4	80	5	33,3
DEPOSITOS POR IF								
Ig ^G	0	0	1	9,0	10	90	11	73,3
Ig ^M	0	0	2	33,3	4	66,6	6	40,0
Ig ^A	0	0	3	33,3	6	66,6	9	60,0
C1q	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	20,0
C3	0	0	1	16,6	5	83,3	6	40,0
C4	0	0	0	0	1	100	1	6,6
FIBRINOGENO	0	0	3	30	7	70	10	66,6

CUADRO 10

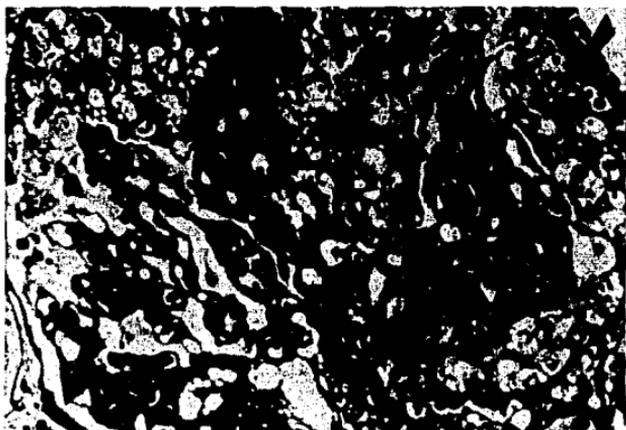
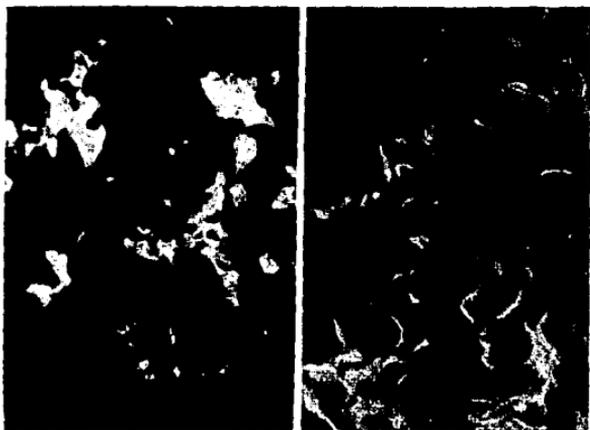


Foto 1 (ML 40 X) Engrosamiento de la membrana basal, proliferación endo y extracapilar.



Foto 2
Proliferación endocapilar, engrosamiento irregular de la membrana basal y numerosos depósitos subendoteliales e intra vasculares. Membrana basal, MB. depósitos densos, D.- Depósitos mesangiales, DM. Luz capilar, LC. (4800 X ME).



A

B

Foto 3 (IFD)

Depósitos de complejos inmunes mesangiales (A), subepiteliales y subendoteliales (B).

COMENTARIOS:

Es importante mencionar que ningún paciente presentó complicaciones con la toma de biopsia de riñón, por lo que se puede deducir que efectuada por manos expertas y con las precauciones debidas es mínimo el riesgo y por lo tanto mayor beneficio.

El tener el estudio completo de un paciente con LES modifica el aspecto terapéutico y pronóstico, y que aunque no fue el objetivo de nuestro trabajo, determinó modificar la terapéutica en el 75% de nuestros pacientes, sobre todo ingresando a un protocolo de tratamiento con ciclofosfamida.

Resalta la importancia también de habérseles tomado -- biopsia renal a estos pacientes en una etapa clínica temprana en donde ninguno de los casos presentaba retención de -- azoados ni alteraciones importantes en la orina, lo que permite prever un mejor pronóstico.

Vale la pena señalar que este grupo de pacientes captados en un Servicio de Dermatología, aparentemente permite captar los casos en etapas más tempranas de daño renal a diferencia de otros grupos.

Pudiendose considerar como un grupo diferente de control ya que su respuesta al tratamiento se valoraría con seguimiento de niveles de anti DNA, filtrado glomerular, y eventualmente una nueva biopsia renal.

Por todo lo anterior sería importante también que en el Hospital General de México se unifiquen criterios para el manejo multidisciplinario de éstos pacientes.

CONCLUSIONES :

1.- El 5.8% de los ingresos al servicio de Dermatología - de 1977-1989 correspondieron al LES (87 casos).

Se incluyeron otros 22 pacientes para un estudio prospectivo.

2.- En ambos grupos predominó el sexo femenino con una relación 20:1.

Entre 60 y 80% de los casos correspondieron a la segunda y tercera década con edad promedio de inicio del padecimiento a los 24 años con una evolución del padecimiento entre 1.5-3 años.

3.- La frecuencia de presentación de los criterios de la ARA, se observó de la siguiente manera: Alteraciones inmunológicas y AAN en 91%, fotosensibilidad 86%, alteración renal en 78%, eritema malar 77% y artritis 73%.

4.- Las lesiones cutáneas observadas en orden de frecuencia fueron fotosensibilidad, alopecia difusa, eritema malar, livedo reticular y vasculitis.

5.- La positividad de los AAN por IF indirecta se observó en

un 90% siendo el patrón más frecuente el homogéneo (55%).

La determinación de anti DNA fue positiva en un 77.2%.

6.- La correlación entre lesiones cutáneas y patrones de IF de AAN, solo se demostró relación significativa para patrón homogéneo, con fotosensibilidad, vasculitis, livedo reticular y alopecia difusa; y el patrón periférico con eritema malar.

7.- En 100% de los casos en que se tomó biopsia renal se encontró algún tipo de nefropatía (67% clase IV) a pesar de que ningún paciente tenía creatinina sérica anormal, 60% orinas normales y tan solo 13% proteinuria moderada. Ningún caso tuvo filtrado glomerular menor de 30%.

8.- La correlación entre nefropatía y lesiones cutáneas fue significativa con fotosensibilidad y alopecia difusa y vasculitis con nefropatía tipo IV.

9.- Los depósitos inmunoreactantes fueron diferentes en piel que en riñón.

La IFD directa fue positiva en 100% en la piel afectada y en 81.8% en piel no expuesta, predominando en la ban-

da lúpica la IGM.

En riñón hubo una positividad de 93.3%, dominando --
IgG, fibrinógeno e IgA.

10.- La correlación entre la nefropatía y el perfil inmu-
nológico demostró un 100% de positividad para anti --
cuerpos anti nucleares, y solo hubo significancia en-
tre anti DNA y nefropatía sobre todo con la clase IV.

11.- La biopsia renal es necesaria e importante en los pa-
cientes con Lupus Eritematoso Sistémico, por lo que -
siempre se debe realizar sin esperar a que aparezcan-
datos de franco daño renal.

RESUMEN:

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo y prospectivo en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratando de encontrar una correlación entre las manifestaciones cutáneas, inmunológicas y renales, haciendo énfasis en el estudio renal .

Los resultados en cuanto a sexo, edad y tiempo de evolución de la enfermedad fueron similares a lo reportado - en la literatura.

Las lesiones cutáneas más frecuentes fueron fotosensibilidad, alopecia difusa, eritema malar, livedo reticular y vasculitis.

Los AAN patrón homogéneo fueron los más frecuentes y se correlacionaron con fotosensibilidad y vasculitis.

En los 15 pacientes a los que se tomó biopsia renal - se demostró daño siendo más frecuente la nefropatía tipo-IV.

Se encontró correlación significativa entre fotosensibilidad, alopecia difusa y vasculitis con nefropatía.

El anti DNA presentó correlación significativa con la

nefropatía tipo IV.

Se concluye que la biopsia renal debe realizarse a los pacientes con LES aunque no tengan datos francos de daño renal.

AGRADECIMIENTOS:

Se agradece por el apoyo al presente estudio a:

Dr. Víctor Argueta, Médico adscrito al Servicio de -
Nefrología del Hospital General de México.

A los Laboratorios de Inmunohistoquímica, Microscopía Electrónica y Dermatopatología de la Unidad de -
Patología del H.G.M.

Dr. Pedro Reyes López, Jefe de Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Tuffanelli DL, Lupus erythematosus. J.A. Acad Dermatol 1981; 4: 127-42.
- 2.- Rook A, Wilkinson DA. Textbook of Dermatology. Oxford Blacwell Scient Pub, 4a.ed.1986 pp 1281- 1334.
- 3.- Blancas F. Anticuerpos antinucleares y lesiones cutáneas en lupus eritematoso sistémico. Tesis de posgrado UNAM 1989.
- 4.- WEINSTEIN C, et al. Livedo reticularis associated -- with increased titers of anticardiolipin antibodies-- in systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 1987; 123: 596-600.
- 5.- Mc Hugh, et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis and major cerebrovascular and renal disease yn Systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis -- 1988; 47: 110-15
- 6.- Gur H, Kapolovic Y. Chronic predominant interstitial nephritis in a patiente With systemic lupus erythematosus: a folow up three years and review of the literature. Ann Rheum Dis 1987; 46: 617-23.
- 7.- Synkowsky Dr, Mogarevo D. Lupus eritematoso. Estu -- dios de laboratorio y subgrupos clínicos en la valoración de los enfermos. Clin Med Norteam 1980; 16: 913-32.
- 8.- Ballow SP, Kreshner I. Inmunocemical Characteristics of antibodies to DNA in patients with active Systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol. 1979; 37: 58-67.
- 9.- Winn DM, Wolfe KF. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to Sm antigen. Arthritis Rheum 1979; 22: 1334-7.
- 10.- Mc Carty GA. Anticuerpos y su relación con enfermedades reumáticas. Clin Med Norteam 1986; 2: 241-70.

Bibliografía

- 11.- Jeffrey FW Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatic Disease Clin of North Am. 1988;19-23.
- 12.- Mena FG. Lupus Eritematoso Discoide y Sistémico. Experiencia en el período de 1977 a 1982 en el servicio de Dermatología Hospital General de México, - - - S.S.A. Tesis de Posgrado UNAM, México, 1983.
- 13.- Smith CD, Cyr M. the History of Lupus Erythematosus- From Hipocrates to Osler. Rheumatic Dis Clin of North Am 1988; 14:1-14.
- 14.- Feller MJ et al. Immunology of the Skin Disease. Oxford Elsevier la.ed. 1980; 215-34.
- 15.- Olouhlin S., Schroeter AL, Jordon RE. A Study of Lupus Erythematosus With particular reference to generalized discoid Lupus. Br J Dermatol 1978; 99: 1-11.
- 16.- Nuñez JG. Colagenosis. Aspectos clínicos e histopatológicos Tesis UNAM, México, D.F., 1989.
- 17.- Harrist JT, Martin CM Jr. Specificity and Clinical - Esselfness of the Lupus Band Test. Arthritis Rheum - 1980; 23: 479-90.
- 18.- Lee LA, Kathleen MD. Cutaneous Lupus Erythematosus.- Current Problems in Dermatology 1989; 1 (6):165-200.
- 19.- Callen JP. Mucocutaneous Changes in patients with Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin of North Am 1988;- 14 (1): 79-97
- 20.- Fessel WJ. Systemic Lupus Erythematosus in the community Arch Intern Med 1974; 134:1027-1035.
- 21.- Rodnan GP et al. Lupus Eritematoso Sistémico. Compendio de las Enfermedades Reumáticas. 8a. ed. Atlanta-GA 1985; 53-60.
- 22.- Zea Mendoza AC, Irigoyen MV, García JA. Lupus Eritematoso sistémico. Medicine (México) 2a. ed. 1985; 11: 695-708

- 23.- Alcocer-Varela S, Alarcón-Segovia D. Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured T lymphocytes from patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin Invest* 1982; 69:1388-1392.
- 24.- Block SR, et al. Studies of twins with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 1975; 59:533-552.
- 25.- Agnello V. Complement deficiency states. *Medicine* (Baltimore) 1978; 57: 1-23.
- 26.- Roubinian JR, et al. Effect of castration and sex hormones treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies and Glomerulonephritis in NZB/ NZW F1 mice. *J. Exp. Med* 1978; 147: 1568-1583.
- 27.- Tuffanelli DL. Discoid Lupus Erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 327-341.
- 28.- Kelley et al. *Textbook of Rheumatology-Philadelphia* - W.B. Saunders co 2a ed. 1985 pp 1042-1115
- 29.- Robinson DD. Lupus Eritematoso Generalizado. *Scientific American Inc/Edit Cientifica Médica Latinoamericana* 1989; IV (12): 1-18.
- 30.- Apeel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* (Baltimore) 1978; 57: 371-410.
- 31.- McCluskey RT. The value of the Renal Biopsy in Lupus Nephritis, Arthritis and Rheum 1982; 25(7):867-875.
- 32.- Austin AH. Pronostic factors in Lupus Nephritis. *Am J of Medicine* 1983; 75: 382-391.
- 33.- Celermajer DS. Sex Differences in Childhood Lupus Nephritis. *AJDC* 1984; 138: 586-588.
- 34.- Feinglass EJ et al. Neuropsychiatric manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis, Clinical Spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* (Baltimore) 1976; 55: 323.
- 35.- Ellis SG., Verity MA. Central Nervous System Involvement

- ment in Systemic Lupus Erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 casos; 1955-1977. *Semin - Arthritis Rheum* 1979; 8: 212-221.
- 36.- Bonfa E., Golombek SJ, Kaufman LD, et al.: Association between Lupus Psychosis and anti-ribosomal P protein-antibodies. *N Engl J. Med* 1987; 317:265-271.
- 37.- Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Am Heart J.* 1985;110: 1257-1265.
- 38.- Myers JL, Katzenstein ALA. Microangiitis in Lupus induced Pulmonary Hemorrhage. *Am J. Clin Pathol* 1982;85: 552-556.
- 39.- Lee LA, Metson WL. Lupus Erythematosus in Childhood. - *Dermatol Clin* 1986; 4: 151-60.
- 40.- Mintz G., Niz J, Gutiérrez G, et al. Prospective Study of pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus. Results of a Multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986;-13: 732-739.
- 41.- Dubois EL. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis -- Rheum* 1978; 8: 35-51.
- 42.- Pauzner R, et al. Circulating anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations. *Acta Hematol* 1986; 76:90-4.
- 43.- Grobb JT, Broneraudi JJ. Cutaneous manifestations - associated to lupus anti-coagulant. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:211-9
- 44.- Provost TT. Lupus Band Test *Int J Dermatol* 1981; 20:-475-481.
- 45.- Maddison PJ., Mogarevo H, Reichlin M. Patterns of Clinical disease associated with antibodies to nucleolar ribonucleoprotein J. *Rheumatol* 1978; 5:407-11.
- 46.- Tan EM et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 12-71-1277.

- 47.- Lavalle C. Lupus Eritematoso Sistémico Reumatología-Clinica, Limusa 1a. ed. México 1989; 18: 339-356.
- 48.- Sabbour MS, Osman LM. Comparison of Chlorambucil, - Azathioprine or cyclophosphamide combined with corti~~c~~osteroids in the treatment of lupus nephritis. Brit- J of Dermatol 1979; 100: 113-125.
- 49.- Donadio JV et al. Treatment of diffuse proliferativa lupus nephritis with prednisone and combined predni- sone and cyclophosphamide N Engl J Med 1978;299: 1151 1155.
- 50.- Carette S. et al. Controlled studies of oral Immuno- suppressive drugs in lupus nephritis. A cong-term fo- llow up. Ann Of Intern Med 1983; 99: 1-8.
- 51.- Klippel JH, Austin HA, Balow JE, et al. Studies of Im- munosuppressive drugs in the treatment of Lupus neph- ritis Rheum Dis Clin Am 1987; 13: 47.
- 52.- Austin HA, Klipped KH, Balow JE et al. Therapy of lu- pus nephritis controlled trial of prednisone and cyto- toxic drugs. N Engl J Med 1986; 314:614.
- 53.- Balow JE, Austin HA, Tsokos GC; et al. Lupus nephri- tis Ann Intern Med 1987; 106: 79-94.
- 54.- Wagner-Weiner L. et al. treatment of Chilhood lupus- nephritis with intravenous pulse cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1987; 30 (suppl.4): 81.
- 55.- Baker gel et al. Malignancy following treatment of - rheumatoid arthritis with cyclophosphamide: Long - - term case control follow up study. Am J Med 1987; -- 83: 1.
- 56.- Urowits MB. et al. The Lupus Activity Criteria Count. J. Rheumatol 1984; 11: 783-7.
- 57.- Provost T. Reichlin M. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus. J AM ACAD Dermatol - - 1981; 4: 84-89.

- 58.- Dahl MV, Gilliam JN: Direct Immunofluorescence in Ly
pus erythematosus, in Beutner EH, Chorzelski TP, Ku -
mar V (eds): Immunopathology of the skin, ed 3. New-
York, John Wiley and sons, 1987; pp 499-518.