

## Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Presentación de un caso

### Systemic Lupus Erythematosus. Case presentation

Vicente Raúl González González \*, José Manuel Riverón González \*\*, Erwin Eladio Silva Cardona \*\*\*, Rachel Parlá Gil \*\*\*\*.

\* Especialista de primer grado en Medicina Interna. Instructor. \*\*Especialista de segundo grado en medicina Interna. Máster en aterosclerosis y sus consecuencias orgánicas. Profesor auxiliar. \*\*\*Residente 3er año de Medicina Interna. \*\*\*\* Residente 1er año de Medicina Interna.

Nombre del contacto: José Manuel Riverón González

Correo de contacto: josemriveron@infomed.sld.cu

#### RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es el paradigma del síndrome o enfermedad autoinmune sistémica, cuya etiología aún no está esclarecida, aunque el conocimiento de su patogenia avanza paulatinamente, lo que ha promovido el impulso a las investigaciones sobre el funcionamiento del sistema inmune, con el propósito de tener una mayor aproximación a los factores etiológicos y actuar en consecuencia.

La misma es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 10:1 respectivamente y suele presentarse entre la adolescencia tardía y los 50 años de edad. En algunos grupos étnicos como los afroamericanos e hispanos la incidencia es mayor. El carácter crónico, con episodios de activación o brotes, la presencia de numerosos autoanticuerpos en sueros, la gran variabilidad clínica y la respuesta al tratamiento inmunosupresor son muestras de su naturaleza autoinmune. Indudablemente, fruto de nuestro desconocimiento, la aproximación diagnóstica y terapéutica actual puede considerarse rudimentaria y susceptible, y debe experimentar sustanciales cambios en un futuro próximo.

Se presenta un paciente masculino de 38 años de edad con antecedentes de salud aparente, quien refiere cuadro clínico de hace 3 meses de evolución consistente en astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso aproximadamente 10 kg asociado a dolor articular en manos, con predominio matinal y edemas en miembros inferiores, concomitantemente desde hace una semana presenta fiebre con pico diario de 38.5°C a 39°C.

**Palabras claves:** autoinmunidad, masculino, anticuerpos, criterios diagnósticos.

#### ABSTRAC

Systemic Erythematosus lupus is the paradigm of de syndrome or autoimmune systemic disease etiology is far from clear, although the understanding of disease pathogenesis progresses as the deepest of the immune system functioning. It is more common in women than men (10:1) and usually occurs between late adolescence and 50 years old. It is more frequent and severe in some ethnic groups, particularly Afro - Americans and Hispanics. The chronic nature, with activation episodes or outbreaks, the presence of numerous auto antibodies in serum, the great clinical variability and responsive immunosuppressive therapy demonstrates its autoimmune nature. Undoubtedly, the result of our ignorance, the current diagnostic and therapeutic approach can be considered rudimentary and susceptible to substantial changes in the near future. A 38 years old masculine patient is presented without history of disease, referring for the last 3 months the following symptoms: asthenia, adynamia, loss of appetite, 10 kg weight loss, joint pain, edema in his legs swelling, and presence of fever during the last week from 38.5°C to 39.0°C.

**Keywords:** autoimmunity, masculine, antibodies, diagnostic criteria.

#### INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de lupus datan de los siglos XV y XVI, y se referían a unas ulceraciones faciales similares a los mordiscos de lobos. Posteriormente se describió su carácter sistémico (Kaposi, 1872; Jadassohn, Osler, 1094; Baehr, Klempeler, 1935). La descripción de la célula LE (Hardgraves, 1948), la detección de los anticuerpos antinucleares (AAN) (Friou,

1957) y antiADN, antifosfolípidos (AAF) (1980) y anti AEN (anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo) han facilitado tanto el conocimiento de la enfermedad como la manera de identificar y clasificar a los enfermos (1). El LES es una enfermedad relativamente frecuente y de distribución universal, afecta principalmente a asiáticos, afroamericanos e hispanos, con una relación mujer/hombre 10:1(2). La patogenia del LES se comprende mejor si se considera una enfermedad producida como consecuencia de una alteración en la capacidad de eliminación de productos de degradación celular. Esta situación conduce a la persistencia de una gran cantidad de autoantígenos con capacidad de estimular la formación de anticuerpos e inmunocomplejos por parte de un sistema inmune que presenta otras numerosas disfunciones y alteraciones en la regulación de una respuesta desencadenada de una forma anómala (3,4). Los estudios de genoma completo han identificado entre 30 y 40 loci con polimorfismo que predisponen al LES (5). Los déficits de complemento (C1q, C4A, C4B, C2) y la mutación del gen TREX1 (codifica la principal endonucleasa que degrada el ADN) son los factores genéticos que confieren mayor riesgo del (LES) y están directamente relacionados con la alteración de la capacidad de eliminación de los productos de degradación de las células apoptóticas. Sin embargo, la predisposición genética más frecuente se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en los loci HLA-DR2 y HLA-DR3 (HAL-BRB1) y está relacionada con alteraciones en la presentación de antígenos (5). El diagnóstico de esta enfermedad se basa en una serie de criterios y se requiere la presencia simultánea o progresiva de cuatro de los once criterios enumerados en la tabla 1. El patrón de afectación más frecuente es una combinación de síntomas constitucionales, junto a la afectación cutánea, músculo esquelética, hematológica y serológica, con presencia de autoanticuerpos. Los síntomas constitucionales, incluyendo la astenia, la fiebre y la pérdida de peso, están presentes en casi todos los enfermos en algún momento de la evolución de la enfermedad (6).

Las pruebas de laboratorio disponibles para la ayuda diagnóstica de esta enfermedad son: anemia, leucopenia - linfopenia, trombocitopenia, VSG elevada, AAN positivos en el 95% de los pacientes, anti-ADN con alta especificidad del 75 al 100%, los anticuerpos anti-Smith son muy específicos pero sólo aparecen en el 25% de los enfermos; otros anticuerpos que se pueden encontrar, anticuerpos anticitoplasmáticos Anti-Ro (SSA) en 40%, anticuerpos anticitoplasmáticos Anti-RNP (U1 RNP) en el 30 a 40% se asocia a miositis y fenómeno de Raynaud y menor gravedad del LES, Anti-P ribosomal muy específico pero foco frecuente, AFF y anticoagulante lúpico (AL) positivo en un 25% de los casos, Anti-Histonas presente en el 95% de lupus inducido por fármacos, Factor reumatoideo positivo en un 40%. (6 - 14)

### PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 38 años de edad con antecedente de salud aparente, quien refiere cuadro clínico de hace 3 meses de evolución consistente en astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso de 10 kg asociado a dolor articular de predominio en las manos, simétrico y de mayor intensidad en las mañanas y que disminuye durante el transcurso del día pero no desaparece, además aumento del volumen de los miembros inferiores, asociado a este cuadro clínico refiere episodios de picos febril de una semana de evolución cuantificada en 38,5 °C y 39 °C asociados a escalofríos, sin otros síntomas.

Antecedentes patológicos del paciente: Giardiasis hace 6 años con tratamiento. Alergias: Penicilina, Ciprofloxacina, Secnidazol. Resto de antecedentes niega o desconoce.

1. Al examen físico: paciente en regular estado general con signos vitales al ingreso de FC 140 lpm, FR 18 x min, PA 100 / 60 mmHg. Temperatura: 37°C, peso: 62 Kg, talla: 1,66m, Índice de Masa Corporal (IMC): 22,5 Kg / m<sup>2</sup>. Se evidencian mucosas orales hipocoloreadas, máculas en área malar bilateral, pérdida de la cola de las cejas, cabello delgado y frágil con piel facial tensa y retraída con abolición de la expresión facial normal. (fig. 1 y 2), TCS infiltrado en

cuello de pie y tercio medio de la pierna, duro sin godet, aparato respiratorio normal. ACV: ruidos cardiacos taquicárdicos, no se auscultan soplos, se ausculta roce pericárdico principalmente en la posición de sentado. Durante el examen físico se evidencia episodios de palidez y cianosis en los lechos ungueales de las manos simétrico en respuesta al frio, con posterior rubicundez en dicha área (fig.3). Piel engrosada de forma generalizada y lesiones papulares violáceas en cara antero-posterior y lateral de las extremidades superiores predominio superior (fig.4), resto del examen físico dentro de límites normales.

Exámenes complementarios: al ingreso del paciente hemograma con Hb 10.1 gr/dl, Hto 31.3%, VCM 88.6 fL, HCM 28.5 pg, conteo global de leucocitos 3.000 Neuts 77.2 %, Linf 18.8 % Mid 4.0 %, VSG 61 mm / h, glucosa 5.3 mmol / L, creatinina sérica 53 mmol / L, urea 2.9 mmol / L, colesterol total 2.97 mmol / L triglicéridos 0.66 mmol / L, proteínas totales 59.7 gr / L, albúmina 36.3 gr / L, conteo de plaquetas : 200 x 10<sup>9</sup>/L ácido úrico 153 mmol / L, serología VIH negativo, serología para sífilis negativo, Ags VHB negativo, Acs VHC negativo, células LE I (+) células LE II (-), hemocultivos I-II-III negativos. Perfil inmunológico: Anti-ds-DNA: negativo, ANA positivo, Anti-Sm positivo, Anti-SS-Anti/Ro: positivo, Anti-SS-B/La: negativo, Anti-Scl-70: negativo, Anti-jo-1: negativo, Anti-RNP/Sm: positivo, Factor reumatoideo: positivo, C3 y C4 disminuidas al inicio y luego C3 y C4 normales después de recibir pulso de 5 días de metilprednisolona de 1gr / día endovenosos, EKG: taquicardia sinusal con bajo voltaje en las derivaciones unipolares, radiografía de tórax índice cardiorácico normal, ángulo costofrénico y cardiofrénico conservado, ultrasonido abdominal total normal, ecocardiograma transtorácico: pericarditis con derrame pericárdico ligero FEVI 64 %, engrosamiento del pericardio visceral y parietal con zona ecolíquida anterior y lateral del VI de 7 mm, válvulas normales. Medulograma medula reactiva con anemia de proceso crónico.

## DISCUSIÓN

El LES es una entidad autoinmune sistémica más frecuente en mujeres que en hombres con una relación de 10:1 lo cual hace que este caso sea interesante, dado que como podemos apreciar en las descripciones anteriores es un paciente adulto quien presenta un cuadro general y síntomas inespecíficos inicialmente, con complementarios ya descritos dentro de los cuales podemos apreciar la poca sensibilidad de las células LES dado que en este paciente se presenta una muestra positiva y la otra negativa, además inicialmente se sospechó posible enfermedad autoinmune tipo Trastorno Mixto del Tejido Conectivo se ha podido descartar dado que el paciente cumple con criterios bien establecidos de los tanto clínicos, paraclínicos e inmunológicos, además se documenta Anti-RNP marcador que se asocia al fenómeno de Raynaud y menor gravedad del LES, se evidencian las mediciones del complemento disminuidas al inicio y luego dentro de rangos normales después de haber recibido tratamiento endovenoso de metilprednisolona evidenciando una respuesta positiva a los esteroides, pero persistencia de la fiebre y del derrame pericárdico por lo cual se asocia al tratamiento cloroquina 250 mg día y la prednisona se inicia vía oral, luego de concluir 5 días por vía endovenosa, además se asocia al tratamiento azatriopina 1 mg / kg / día dividido en dos dosis, con mejoría de la respuesta dado por aumento de los leucocitos y disminución de la VSG en los controles de hemograma además disminución del derrame pericárdico y de la pericarditis en el ecocardiograma de control, cabe resaltar que también recibió tratamiento con indometacina 25 mg c / 12 horas. Paciente que evoluciona a la mejoría clínica con ausencia de la fiebre y disminución de la frecuencia cardiaca, al egreso dentro de límites normales.

### Crterios para la clasificacin de LES (American College of Reumatology- ACR-1997 / Sistemyc Lupus International Collaborating Clinics Group - SLICC-2012)

ACR – 1997	CRITERIOS CLNICOS		SLICC-2012
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar que respeta los surcos nasolabiales (eritema en alas de mariposa)	Lupus cutneo agudo	Rash malar, lupus bulloso, necrolisis epidrmica lúpica, rashmáculo-papular, rash de foto-sensibilidad, lupus subagudo
Fotosensibilidad	Rash cutneo resultante de una reaccin anormal a la luz, segn historia clnica o examen fsico.		
Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas, con queratosis perifrica y taponamiento folicular que dejan cicatrices atrficas	Lupus cutneo crnico	Rashdiscoide, lupushi-pertrfco, paniculitis lúpica, afectacin mucosa, lupus tumidus, overlap: lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales o nasofarngas	Generalmente indoloras, observadas por un mdico	Úlceras orales o nasales	Úlceras nasales, orales, palatinas, en lengua en ausencia de otras causas
Artritis	No erosiva que afecta a dos o ms articulaciones perifricas, caracterizadas por dolor, tumefaccin o derrame.	Afectacin articular	Sinovitis que afecta a 2 o ms articulaciones, o dolor de 2 o ms articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez
Serositis	Pleuritis: dolor pleurítico, roce pleural o presencia de derrame pleural	Serositis	Pleuritis: dolor pleurítico, roce pleural o presencia de derrame pleural Pericarditis: confirmada por EKG, roce o derrame pericárdico
Afectacin renal	Proteinuria persistente > 0.5 g/24h o 3 o + cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo tubular granular o mixto.	Renal	Proteinuria persistente > 0.5 g/24 h cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo tubular granular o mixto.

Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis en ausencia de otras causas.	Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal, síndrome confusional agudo, en ausencia de otras causas.
<b>CRITERIOS INMUNOLÓGICOS</b>			
Alteración hematólógica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
	Leucopenia <4000 mm <sup>3</sup> al menos 2 determinaciones	Leucopenia o linfopenia	Leucopenia <4000 mm <sup>3</sup> al menos 1 determinaciones
	Linfopenia <1500 mm <sup>3</sup> al menos 2 determinaciones		Linfopenia <1500 mm <sup>3</sup> al menos 1 determinaciones
	Trombocitopenia <100000 plaquetas/mm <sup>3</sup> sin otras causas	Trombocitopenia	Trombocitopenia <100000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
Alteración inmunológica	Anticuerpos AntiADN positivos o títulos elevados	AntiADNd	Niveles de AntiADNd por encima de lo normal o > a 2 veces del nivel de referencia si la determinación es por ELISA
	Anticuerpos anti-Sm positivos	Anti-Sm	Presencia de Anti-Sm positivo
	Anticuerpos antifosfolípidos: Acsanticardiopina, anticoagulante lúpico	Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico positivo, test falso positivo para RPR, título medio o alto para anticardiopina o antiB2glucoproteína I
		Complemento bajo	C3 o C4 o CH50 bajo
		Coombs	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica



Anticuerpos antinucleares ANA	Positivo a títulos elevados en cualquier etapa de la enfermedad, en ausencia de fármacos que induzcan lupus.	ANA	ANA por encima del valor de referencia
-------------------------------	--	-----	--

Tabla 1. Criterios diagnósticos de LES. En los criterios de la ACR se han de cumplir 4 o más en cualquier momento de la enfermedad. En los del SLICC son precisos 4 de 17 criterios, al menos uno clínico y uno inmunológico, o nefritis lúpica diagnosticada por biopsia en presencia de ANA o AntiADNd.



Figura. 1 máculas en área malar bilateral signos cicatriciales de fotosensibilidad a ese nivel.



Figura 2 y 3. Fenómeno de Raynud visto en este paciente en respuesta al frio.



Figura. 4. Fenómeno de Raynud visto en miembros inferiores en respuesta al frio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rus V. History of systemic lupus erythematosus. En: Hochberg MC, Silman AJ, editors. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, Elsevier; 2007. P. 1207-110
2. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a Northern Spanish population: gender and age of influence on immunological features. *Lupus*. 2003; 12(11):860-5
3. Suber T, Rosen A. Apoptotic cell blebs: repositories of autoantigens and contributors to immune context. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2219-6
4. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE; Kern P, et al. Remnants of secondary necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6):1733.
5. Guerra SA, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(3):211.
6. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):869-74
7. Carrasco Cubero C, Bejarano Moguel V, Fernández Gil MÁ, Álvarez Vega JL. Asociación lupus eritematoso sistémico y esclerosis tuberosa, un caso. *Reumatol Clin*. [Internet] 2016 Jul-Ago [citado 2016 Ago 24]; 12(4): [Aprox.4p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=74bce330-2c6d-448a-8cb1-fd3f42834242%40sessionmgr102&vid=0&hid=102>
8. Ruiz-Bedolla E, López-Martínez B, Parra-Ortega I. Evaluación del aminoácido L-canavanina en suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Latinoam Patol Clín Med Lab*. [Internet] 2016 Abr-Jun [citado 2016 Ago 24]; 63(2): [Aprox.4p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=458336ba-b76d-4a44-884d-9daba1d468b5%40sessionmgr120&vid=0&hid=102>
9. Jiménez-Uscanga RD, Carsolio-Trujano M, Herrera-Sánchez DA, Castrejón-Vázquez MI, Irazoque-Palacios F, Vargas-Camaño ME, et al. Lupus eritematoso sistémico y CD24V. *Rev Alerg Mex*. [Internet] 2015 Oct-Dic [citado 2016 Ago 24]; 62(4): [Aprox.6p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=4d48269b-95e4-4472-b3a6-5ff4d0d-d6944%40sessionmgr102&vid=0&hid=102>
10. Sansinanea P, Carrica SA, Marcos J, García MA. Enteropatía perdedora de proteínas asociada a lupus eritematoso sistémico refractaria con buena respuesta a rituximab. *Reumatol Clin*. [Internet] 2016 Ene-Feb [citado 2016 Ago 24]; 12(1): [Aprox.3p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=364cf39e-bae8-4bcb-a26f-16740cb9858e%40sessionmgr103&vid=0&hid=102>
11. Pérez Ruiz J, Salman-Monte TC, Pros-Simón A, Mestre-Fusco A, Abelló Carbonell JJ. Vasculitis aórtica en un paciente con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. [Internet] 2016 May-Jun [citado 2016 Ago 24]; 12(3): [Aprox.4p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=719cd429-0079-4115-883b-87529c5e-0c4a%40sessionmgr103&vid=1&hid=102>
12. Pisoni CN, Muñoz SA, Carrizo C, Cosatti M, Álvarez A, Dubinsky D, et al. Estudio multicéntrico de prevalencia de anticuerpos anti-ribosomales P en lupus eritematoso sistémico de comienzo juvenil comparado con lupus eritematoso sistémico del adulto. *Reumatol Clin*. [Internet] 2015 Mar-Abr [citado 2016 Ago 24]; 11(2): [Aprox.5p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=9d8ea33e-f4dc-47d6-9109-64240fe-5ba5c%40sessionmgr101&vid=0&hid=102>
13. del Carmen de la Torre-Sánchez M, Gutiérrez



rez-Mendoza D, Toussaint-Caire S. Alopecia en parches asociada con lupus eritematoso sistémico: diagnóstico diferencial con alopecia areata. *Dermatol Rev Mex*. [Internet] 2015 Sep-Oct [citado 2016 Ago. 24]; 59(5): [Aprox.7p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=89f2130f-ab2d-4fc3-aea4-62f1579329a1%40sessionmgr102&vid=0&hid=102>

14. Gontero RP, Bedoya ME, Benavente E, Roverano SG, Paira SO. Osteonecrosis en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. [Internet] 2015 May-Jun [citado 2016 Ago 24]; 11(3): [Aprox.5p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=8e210858-ebd2-4ec0-bff3-a8755e8bf17a%40sessionmgr105&vid=0&hid=102>