



Lupus Eritematoso Sistemico

Caso Clinico

Universidad Del Sureste

Medicina Basada en Evidencias

Docente: Dr. Eduardo Zebadua

Alumna: Johary G. Ramos Aquino

8vo. Semestre

Caso clínico

Niña de diez años, previamente sana, que inicia, dos meses antes de su ingreso, lesiones en el cuero cabelludo, posteriormente en la nariz, luego en la cara y después en la boca. Es valorada por el dermatólogo, el odontólogo y el otorrinolaringólogo; se realiza tratamiento por sospecha de impétigo. No se observa mejoría; en las dos semanas siguientes, presenta lesiones eritematosas en los dedos de las manos y se diagnostica de viriasis. Sigue sin presentar mejoría, se observan también dichas lesiones en los dedos de ambos pies, asociando abdominalgias y vómitos ocasionales. Siempre afebril, la madre refiere observar "caída del cabello", sin otros signos clínicos asociados. Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: padre diagnosticado de colon irritable, sin casos reumatológicos ni clínica similar a la de la niña; una prima hermana materna diagnosticada hace un año de púrpura de Schonlein-Henoch.

Cuando ingresa en el hospital está febril (38 oC), con buen aspecto general. En la exploración física se observa eritema malar derecho que respeta el pliegue nasolabial; eritema y leve tumefacción en el área del lacrimal izquierdo. Lesiones purpúricas en los pulpejos de las manos, en los pies y en los talones. Presenta en la orofaringe aftas, estomatitis y enantema. No tiene adenopatías. Las exploraciones osteoarticular y neurológica, y la auscultación cardiopulmonar, fueron normales.

Estudios complementarios solicitados: en el hemograma, Hb 10,6 g/dl, leucocitos 3500/ μ l con fórmula normal, plaquetas 126 000/ μ l (un mes antes solo destacar 4400 leucocitos/ μ l). Frotis sanguíneo sin alteraciones morfológicas. Velocidad de sedimentación 44 mm/hora.

Reactantes fase aguda: proteína C reactiva 0,18 mg/dl, procalcitonina 0,06 ng/ml. Estudio de coagulación, pruebas reumáticas y proteinograma normales. Inmunoglobulinas con IgG 1830 mg/dl e IgA 271 mg/dl. Complementos C3 23,7 mg/dl y C4 4,2 mg/dl.

Autoinmunidad: anticuerpos antinucleares (ANA) + 1/1280, anti-SM positivo, anti-ADN fuertemente positivo. Sistemático de orina 150-250 eritrocitos/campo. Serologías bacteriana a Mycoplasma, parasitaria a toxoplasma y vírica a virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, adenovirus, echovirus y coxsakie negativas. Destacar una IgM a citomegalovirus positiva. Hemocultivo y frotis faríngeo, bucal, conjuntiva y punción púrpura, negativos. Radiografía de tórax y ecografía abdominal, sin hallazgos patológicos.

Con la clínica y los datos complementarios referidos, ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES), se solicitan anticuerpos antifosfolípidos (AAF), antilúpicos positivos y anticardiolipina positiva (IgG, IgM), una ecocardiografía (función y estructura cardiacas normales) y opinión dermatológica.

Al cumplir más de cuatro de los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, se confirma el diagnóstico de LES y se solicita la valoración nefrológica y reumatológica. Se pauta tratamiento con medidas generales, antipalúdicos (hidroxicloroquina) y corticoides (prednisona) orales, manteniéndose revisiones correspondientes en su seguimiento multidisciplinar.

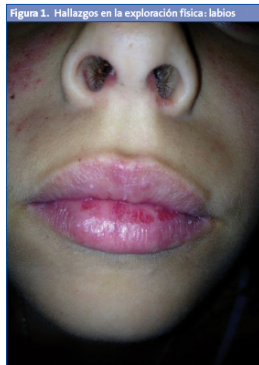


Figura 1. Hallazgos en la exploración física: labios



Figura 2. Hallazgos en la exploración física: en la orofaringe se observan aftas, estomatitis y enanema



Figura 3. Hallazgos en la exploración física: lesiones purpúricas en los pulpejos de las manos, los pies y los talones



Figura 4. Hallazgos en la exploración física: se observa eritema malar derecho que respeta el pliegue nasolabial; eritema y leve tumefacción en el área del lacrimal izquierdo

Justificación

El lupus es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmunitaria multisistémica que se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables, cuando el lupus comienza en un individuo menor de 18 años de edad, 2 se lo conoce comúnmente como lupus eritematoso sistémico de inicio en la niñez (LESc).

Aproximadamente entre el 10% y el 20% de todos los pacientes con LES se diagnostican durante la infancia. Típicamente, el LESc tiene un curso clínico más grave que el observado en adultos, con una mayor prevalencia de nefritis lúpica, anomalías hematológicas, fotosensibilidad, afectación neuropsiquiátrica y mucocutánea.

La edad promedio en la presentación es de alrededor de 11 a 12 años, y el cSLE rara vez se informa antes de los 5 años. cSLE tiene una fuerte preponderancia femenina; la proporción de mujeres a hombres es de 4: 3 y 4: 1 para el inicio de la enfermedad en la primera y segunda décadas de la vida, respectivamente.

Factores ambientales / epigenéticos

Para saber un poco mas a cerca de esta enfermedad necesitamos saber algunos factores que posiblemente puedan causar esta enfermedad y "Se sospecha que la luz ultravioleta, especialmente la ultravioleta B y las toxinas, promueven la aparición y exacerbación del LES. La exposición prolongada a la luz ultravioleta aumenta la cantidad de autoantígeno presentado al sistema inmunológico a través del ADN libre en la sangre debido a la destrucción de las células dérmicas; la apoptosis anormal y / o las alteraciones estructurales en el ADN de las células dérmicas aumentan su inmunogenicidad.

El virus de Epstein-Barr (EBV) es otro inductor y potenciador propuesto de la pérdida de tolerancia. En individuos con susceptibilidad genética al LES, las infecciones por VEB conducen a una marcada activación de las células B que da como resultado la producción de grandes cantidades de autoanticuerpos, que a su vez pueden aumentar la pérdida de tolerancia.

Disfunción inmunológica en LES

De aquí se explica el por que la alteración en los estudios de los anticuerpos antinucleares , ADN anti-bicatenario, los antifosfolipidos y el anti-smith entre otros. El LES se caracteriza por la producción de anticuerpos contra los autoantígenos, Los anticuerpos antinucleares

(ANA) se forman primero, seguidos por el ADN anti-bicatenario, los anticuerpos antifosfolípidos y anti-Smith y anti-ribonucleoproteína. Los autoantígenos respectivos escapan a los mecanismos reguladores del sistema inmunológico, lo que resulta en la producción de estos autoanticuerpos y la sobreproducción resultante de citocinas proinflamatorias. Además, los autoanticuerpos conducen a una desregulación del sistema inmunológico innato y adaptativo, incluida la formación de complejos inmunes que están asociados con el desarrollo de daño tisular.

Presentación clínica de la Enfermedad

Sin embargo sabemos que la presentación clínica en estos pacientes comienza con un retraso en el diagnóstico que varía de 1 mes a 3,3 años, dadas las presentaciones iniciales inespecíficas y altamente variables con cSLE. Al inicio de la enfermedad, a menudo hay una combinación de fiebre, pérdida de peso, artralgia o artritis, una erupción fotosensible y / o malar, y enfermedad renal. Las características de presentación del LESc son agudas, y comúnmente involucran muchos órganos en el momento del diagnóstico.

A continuación se presentan las manifestaciones clínicas por sistemas que afecta esta enfermedad, basándome en los artículos que leí, dichas manifestaciones clínicas podemos encontrar muy relacionadas con el caso clínico, evidenciando que efectivamente nuestra paciente presenta un cuadro de LES, algunos signos y síntomas no son presentados por nuestra paciente pero es importante mencionarlos.

Síntomas constitucionales

“La fiebre, la pérdida de peso, el malestar, la fatiga y las linfadenopatías son los síntomas constitucionales más frecuentes del LESc, tanto en el momento de la presentación como a lo largo del tiempo”.

Manifestaciones pulmonares

Como podemos ver en nuestro caso clínico nuestra paciente no tiene problemas pulmonares pero es importante mencionar las manifestaciones que puede llegar a presentar esta enfermedad en vías pulmonales. Las manifestaciones pulmonares se observan con frecuencia en niños con LES y pueden incluir pleuritis, derrames pleurales, neumonía intersticial, infarto pulmonar, hipertensión pulmonar, neumonitis y hemorragia.

Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas también son frecuentes en esta enfermedad, por lo que sabemos de nuestro caso clínico la paciente aun no presenta problemas cardíacos. Las anomalías cardíacas en niños con lupus incluyen enfermedad pericárdica, enfermedad miocárdica, enfermedad valvular, enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca. A menudo, la enfermedad cardíaca es inicialmente silenciosa y puede no ser sintomática hasta que se presente una morbilidad significativa.

La pericarditis es la manifestación cardíaca más común en los niños con lupus y puede asociarse con la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar dolor torácico, disnea, taquicardia y febrícula. También puede producirse una valvulopatía, que puede estar asociada o no a anticuerpos antifosfolípidos.

Manifestaciones hematológicas

Las manifestaciones hematológicas del LES son variadas. La leucopenia, la trombocitopenia y la anemia se observan con frecuencia en niños con LES.

La anemia tiende a ser microcítica o normocítica, relacionada con la enfermedad crónica. La trombocitopenia puede ser el síntoma de presentación del LES en los niños.

Otras anomalías hematológicas en cSLE incluyen mielodisplasia, hemofagocitosis secundaria, activación de macrófagos. síndrome y trastornos de la coagulación, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que aumentan el riesgo de eventos trombóticos.

Síntomas de fatiga, infección.

Relacionados con leucopenia, petequias, fácil aparición de hematomas, palidez o epistaxis deben tratarse a fondo en cualquier paciente con lupus. La anemia hemolítica autoinmunitaria no es infrecuente y puede ser grave con hemólisis profunda que requiere transfusión. También se pueden observar anomalías de la coagulación relacionadas con el anticoagulante lúpico, que a menudo se presentan con menorragia en mujeres adolescentes.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) y la presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACLA) ponen a los pacientes en riesgo de episodios trombóticos.

Manifestaciones musculoesquelética

Así como a mayoría de pacientes los niños tienen artritis y se presenta con limitación del movimiento, así como la típica rigidez de articulaciones por la mañana o después de una inactividad prolongada. La artritis, la miositis y la necrosis avascular se observan con frecuencia en niños con LES. La artritis tiende a no deformarse y, por lo general, afecta las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. Se puede observar miositis y es difícil distinguirla de las miopatías relacionadas con esteroides u otros fármacos. La presencia de debilidad muscular proximal con elevaciones de las enzimas musculares y reactantes de fase aguda sugiere miositis relacionada con la actividad del LES.

La artritis crónica se presenta en menos del 5% de los pacientes con LESc. y puede provocar una desviación cubital de las manos, lo que se denomina Jaccoud artropatía.

La miositis inflamatoria puede provocar un aumento de las enzimas musculares (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, creatinina fosfoquinasa y aldolasa).

Manifestaciones cutáneas

En nuestro caso podemos observar que en la figura 4 nuestra paciente presenta un eritema malar derecho que respeta el pliegue nasolabial, como sabemos este tipo de erupción es un signo clásico de LES por lo que podría orientarnos para acercarnos más al diagnóstico. La erupción malar o en "mariposa" descrita clásicamente, con preservación del pliegue nasolabial, se observa a menudo en la presentación. Esta erupción suele ser fotosensible, pero no deja cicatrices. Las lesiones vasculíticas de las palmas de las manos, las plantas de los pies y el paladar duro son frecuentes, al igual que las erupciones urticariformes. Las lesiones vasculíticas pueden evolucionar a gangrena en caso de sobreinfección o interrupción del riego sanguíneo.

Además de las úlceras nasales y orales que a menudo son indoloras, también se observa alopecia no cicatricial, típicamente en el área frontal.

Manifestaciones renales

La nefritis lúpica es un factor predictivo importante de supervivencia a largo plazo con LESc, especialmente si no se controla de forma precoz. La nefritis lúpica es más común entre pacientes de ascendencia africana, asiática o mediterránea.

Manifestaciones neurológicas

Las anomalías del sistema nervioso central comienzan con mayor frecuencia durante el primer año después del diagnóstico y pueden incluso ser una manifestación de presentación de LESc. Las manifestaciones comunes del sistema nervioso central son cefalea, trastornos del estado de ánimo, convulsiones de nueva aparición, psicosis, enfermedad cerebrovascular y corea.

Manifestaciones gastrointestinales

El dolor abdominal y la anorexia se encuentran entre los síntomas gastrointestinales más comunes reportados en el LESc, Lapancreatitis autoinmune, se debe considerar la presencia de vasculitis intestinal, especialmente en el contexto de síntomas abdominales severos.

Aproximacion al Diagnostico

Los Criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico ampliamente aplicados por el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), que se utilizan a menudo para ayudar al diagnóstico.

Criterio de entrada			
Anticuerpos antinucleares en título $\geq 1:80$ (en cualquier momento)			
↓			
Criterios adicionales:			
-La existencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente			
-La clasificación del LES requiere al menos un criterio clínico y ≥ 10 puntos.			
-Los criterios no tiene por qué ser simultáneos.			
-Dentro de cada dominio, sólo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total.			
Dominios clínicos y criterios	Peso	Dominios inmunológicos	Peso
Constitucional		Anticuerpos antiofosfolípido	
• Fiebre	2	• Anticuerpos anticardiolipina o anti β GP1 o anticoagulante lúpico	2
Hematológico		Proteínas del complemento	
• Leucopenia	3	• C3 o C4 bajo	3
• Trombocitopenia	4	• C3 y C4 bajo	4
• Hemólisis autoinmune	4		
Neuropsiquiátrico		Anticuerpos específicos	
• Delirio	2	• Anticuerpos anti-DNA	6
• Psicosis	3	• anticuerpos anti-Sm	6
• Convulsiones	5		
Mucocutáneo			
• Alopecia no cicatricial	2		
• Úlceras orales	2		
• Lupus subagudo cutáneo o lupus discóide	4		
• Lupus cutáneo agudo	6		
Serosas			
• Efusión pleural o pericárdica	5		
• Pericarditis aguda	6		
Musculoesquelético			
• Afectación articular	6		
Renal			
• Proteinuria $>0.5g/24$ horas	4		
• Biopsia renal con afectación clase II o V	8		
• Biopsia renal con afectación clase III o IV	10		
Puntuación total:			
Se clasifica como LES con una puntuación de 10 o más, si se cumple el criterio de entrada.			

Las pruebas de laboratorio más útiles para respaldar un diagnóstico de LESc son:

- Pruebas básicas de laboratorios
- Hemograma completo
- Panel metabólico completo
- Marcadores inflamatorios(velocidad de sedimentación globular,PCR)
- Análisis de orina
- Niveles de complemento, especialmente C3,C4
- ADN de doble hebra
- Anticuerpos antinucleares(ANA)
- Histona
- Smith
- Proteína ribonuclear

Casi todos los pacientes con LESC dan positivo en ANA al inicio de la enfermedad, Sin embargo, los ANA no son específicos del LESC, y los ANA de títulos bajos pueden estar presentes en el 10% -33% de la población sana en general. Los ANA también ocurren junto con otras enfermedades reumatológicas, como la artritis idiopática juvenil y la dermatomiositis juvenil.

La positividad del ADN anti-bicatenario es muy específica para el LES y está presente en hasta el 75% de los pacientes con LESC. Estos anticuerpos se producen especialmente en el contexto de una inflamación activa por LESC, incluida la nefritis lúpica. Los anticuerpos contra los antígenos nucleares extraíbles, es decir, anti-Smith, anti-ribonucleoproteína, anti-Ro (también llamado SS-A) y anti-La (también llamado SS-B) son otros autoanticuerpos que se encuentran a menudo en cSLE. Positivos en hasta el 80% de los pacientes, los anticuerpos antihistona no diferencian el LESC del lupus inducido por fármacos, pero pueden reflejar la actividad de la enfermedad.

Los pacientes con lupus suelen mostrar una alta actividad de IFN- α . El IFN- α promueve las respuestas de las células B y el cambio de clases de inmunoglobulinas, lo que a su vez puede aumentar la producción de anticuerpos IgG e IgA.

Tratamiento

A menudo se necesita la colaboración entre reumatólogos, pediatras generales y otros especialistas como nefrólogos y psicólogos, con terapias adaptadas a la afectación de los órganos.

Los objetivos del tratamiento incluyen el control de la actividad del LESC, evitar los brotes, prevenir los daños y minimizar los efectos iatrogénicos de los medicamentos mientras se maximiza la calidad de vida del paciente.

El tratamiento del LES en la niñez es un desafío particular. Además de considerar el impacto de los medicamentos en el crecimiento y el desarrollo físico, los médicos también deben considerar el impacto del deseo de una vida aparentemente "normal" cuando los niños entran en la adolescencia y la edad adulta temprana.

La hidroxiquina (HCQ) es un agente antipalúdico que se administra a pacientes con LESC como terapia de primera línea con evidencia acumulada sobre su papel en la reducción de la mortalidad y la morbilidad. Se sabe que la HCQ alivia la enfermedad cutánea y musculoesquelética con LESC, junto con la disminución de la actividad de la enfermedad y brotes. La HCQ es generalmente bien tolerada; aunque el malestar abdominal es el más queja común, la toxicidad retiniana sigue siendo la complicación más grave.

Reduce las posibilidades de lupus neonatal, reduce el riesgo de trombosis en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y, finalmente, reduce la acumulación general de daño orgánico y provoca una reducción de la mortalidad.

Los esteroides se utilizan en muchos niños con lupus y las pautas actuales sugieren que las manifestaciones graves se traten con metilprednisolona pulsada, seguida de prednisolona oral. En el caso de manifestaciones graves, la dosis comúnmente utilizada es de 1 mg / kg / d, con el objetivo de reducir la dosis al 50% al cabo de tres meses. Después

de esto, la disminución es más suave, de modo que cuando el paciente toma 10 mg diarios, la dosis se reduce en 1 mg cada 15 días aproximadamente. La protección solar también es una parte importante del tratamiento del niño con LES. Se pueden aplicar protectores solares de amplio espectro, esteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina en la piel expuesta al sol según sea necesario.

El tratamiento estándar es la inducción con metilprednisolona intravenosa pulsada y ciclofosfamida intravenosa pulsada utilizando el régimen de dosis baja cada 15 días. Se ha demostrado que el micofenolato (MMF) no es inferior al CYC (ciclofosfamida pulsada) en varios estudios y ha sido aprobada por la EULAR y la ACR como una terapia alternativa para la inducción. La dosis indicada para niños es de hasta 600 mg / m² / dosis en dos tomas por día.

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) recomienda las siguientes vacunas para pacientes adultos con LES: Influenza, neumococo polisacárido 23-valente, herpes zoster y vacuna contra el VPH. Lo ideal sería que los pacientes se vacunen cuando la enfermedad sea estable y la dosis de esteroides sea baja. Las recientes directrices EULAR para niños con enfermedades reumáticas han presentado recomendaciones que confirman que el uso de vacunas, incluidas las vacunas de refuerzo de virus vivos, es generalmente seguro en niños que reciben dosis bajas de esteroides, metotrexato y terapia anti-TNF. Se deben evitar las vacunas vivas en niños que reciben esteroides en dosis altas y terapias inmunosupresoras.

Bibliografias:

- 1) Harry.O,Yasin.S,Brunner.H.. (2018). Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. THE JOURNAL OF PEDIATRICS, 196, pp 22-30.
 - [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)30069-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)30069-6/fulltext)
 - <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.045>
- 2) Lehman.T,Nuruzzaman.F,Taber.S.. (2016). Systemic Lupus Erythematosus: Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases, 11, pp. 173-189.
 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97804444635969000086>
 - <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63596-9.00008-6>
- 3) Sawhney.S.(2016). Childhood Lupus – Diagnosis and Management. Indian J Pediatr, 83, pp. 146-155.
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26729224/>
 - <https://sci-hub.tw/10.1007/s12098-015-1962-5>
- 4) Otón.T.. (2019, octubre). Nuevos criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico. MPG Journal, 2, p. 1-4.
 - <https://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/article/view/316/588>