

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica con un amplio número de manifestaciones clínicas. El LES afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes (relación mujeres:hombres de 9:1) desde la adolescencia hasta la quinta década de la vida, pero puede aparecer a cualquier edad (durante la infancia o durante la tercera edad). El LES puede afectar a diversos grupos étnicos, pero aquellos de raza afro-americana y los asiáticos tienen un riesgo más elevado de desarrollar la enfermedad

AGENTE ETIOLOGICO

Ambas se desconocen, aunque en la etiología se ha propuesto la participación de diversos factores y en la patogenia se han sugerido varias hipótesis. Los factores etiológicos que se han implicado son de diferente índole: infecciosa, hormonal, genética y química.

La participación de un agente infeccioso, concretamente de un virus, se ha propuesto a causa de diversas observaciones clinicobiológicas.

La influencia hormonal se deduce por la clara prevalencia del LES en las mujeres, así como por su mayor frecuencia entre individuos con síndrome de Klinefelter. En animales de experimentación la enfermedad se modifica con estímulos estrogénicos, que tendrían la capacidad de variar la respuesta autoinmune.

Con respecto a la contribución genética, se ha demostrado que tanto la enfermedad como ciertas alteraciones inmunológicas tienen mayor prevalencia (0,4-5%) entre los familiares que en la población normal. Por otro lado, los estudios del sistema HLA revelan una asociación con el HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2. Asimismo, en la raza negra, el LES es 3 veces más frecuente, y algunos déficit de factores del complemento (C2 y C4) se pueden relacionar con él.

Otros posibles factores implicados serían las radiaciones ultravioleta como desencadenantes de ciertas lesiones cutáneas, y determinadas dietas ricas en grasas, con capacidad para modificar la respuesta inmunológica.

Por último, la posibilidad de que algunos fármacos, como la hidralazina o la procainamida, entre otros, induzcan la aparición de unseudolupus ha justificado la hipótesis que sugiere la participación de un elemento externo de tipo químico como agente etiológico.

FISIOPATOLOGIA

El lupus eritematoso sistémico (systemic lupus erythematosus, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8. Lupus es más frecuentes (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES que en la población general, genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus. Se han identificado locus que promueven lupus en ratones, se designan Sle1, Sle2 y Sle3. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG. Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los autoantígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se

encuentran: anticromatina y antifosfolípidos. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones post traduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia. Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas. El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes. El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las células dendríticas, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad; Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos.

CLINICA

CUADRO CLÍNICO

Manifestaciones diseminadas

- ☐ Fiebre
- ☐ Mialgias
- ☐ Artralgias
- ☐ Postración
- ☐ Pérdida de peso
- ☐ Anemia
- ☐ Periodos de exacerbación y remisión

Musculoesqueléticas

- ☐ Poliartritis intermitente
 - ☐ Leve o discapacitante
 - ☐ Edema de tejidos blandos
 - ☐ Manos, muñecas, rodillas
 - ☐ 10% deformidades articulares
- ☐ Mialgias sin miositis

DIAGNOSTICO

- **Hemograma completo.** Esta prueba mide la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, así como la cantidad de hemoglobina, proteína de los glóbulos rojos. Los resultados pueden indicar que tienes anemia, lo cual es muy frecuente en personas que padecen lupus.
- **Velocidad de eritrosedimentación.** Esta prueba de sangre determina la velocidad a la que los glóbulos rojos se depositan en el fondo de un tubo en una hora. Una velocidad más rápida que la normal puede indicar una enfermedad sistémica, como el lupus. La velocidad de sedimentación no es específica para ninguna enfermedad.
- **Evaluación de los riñones y el hígado.** Los análisis de sangre permiten evaluar el funcionamiento de los riñones y el hígado

- **Uroanálisis.** Un examen de una muestra de tu orina podría mostrar un mayor nivel de proteína o glóbulos rojos en la orina, lo cual puede suceder si el lupus ha afectado los riñones.
- **Prueba de anticuerpos antinucleares.** Un resultado positivo en una prueba para detectar la presencia de estos anticuerpos (producidos por tu sistema inmunitario) indica un sistema inmunitario estimulado. Si bien la mayoría de las personas con lupus tiene un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antinucleares, la mayoría de las personas que obtiene un resultado positivo en esta prueba no tiene lupus.

Pruebas de diagnóstico por imágenes

- **Radiografía de tórax.** Una imagen del tórax puede revelar sombras anormales que sugieren líquido o inflamación en los pulmones.
- **Ecocardiograma.** Esta prueba usa ondas sonoras para producir imágenes en tiempo real de tu corazón latiendo. Permite determinar si hay problemas en las válvulas y otras partes del corazón.

Biopsia

El lupus puede dañar los riñones de muchas maneras diferentes, y los tratamientos pueden variar según el tipo de daño que se produzca. En algunos casos, es necesario analizar una pequeña muestra de tejido renal para determinar cuál sería el mejor tratamiento. La muestra puede obtenerse con una aguja o a través de una pequeña incisión.

TRATAMIENTO

- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).** Los AINE de venta libre, como el naproxeno sódico (Aleve) y el ibuprofeno (Advil, Motrin IB u otros), pueden usarse para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre asociados con el lupus. Los AINE más potentes se venden bajo receta médica. Algunos efectos secundarios de los AINE son sangrado estomacal, problemas de riñón y mayor riesgo de problemas cardíacos.

- **Medicamentos antipalúdicos.** Algunos medicamentos que se usan frecuentemente para tratar la malaria, como la hidroxicloroquina (Plaquenil), afectan el sistema inmunitario y pueden ayudar a disminuir el riesgo de que se presenten exacerbaciones de lupus. Los efectos secundarios consisten en malestar estomacal y, en muy raras ocasiones, daño en la retina del ojo. Se recomienda someterse a exámenes de la vista periódicos mientras se toman estos medicamentos.
- **Corticoesteroides.** La prednisona y otros tipos de corticoesteroides pueden contrarrestar la inflamación causada por el lupus. Se suelen utilizar dosis altas de esteroides, como la metilprednisolona (A-Methapred, Medrol), para controlar enfermedades graves que comprometen los riñones y el cerebro. Los efectos secundarios comprenden aumento de peso, tendencia a la formación de hematomas, debilitamiento de los huesos (osteoporosis), presión arterial alta, diabetes y mayor riesgo de contraer infecciones. El riesgo de sufrir efectos secundarios aumenta cuando se aumentan las dosis y la duración de la terapia.
- **Inmunodepresores.** Los medicamentos que inhiben el sistema inmunitario pueden ser útiles en los casos graves de lupus. Algunos ejemplos son la azatioprina (Imuran, Azasan), el micofenolato de mofetilo (CellCept) y el metotrexato (Trexall). Algunos posibles efectos secundarios son mayor riesgo de infecciones, daño hepático, disminución de la fertilidad y mayor riesgo de padecer cáncer.
- **Biológicos.** El belimumab (Benlysta), un tipo diferente de medicamento que se administra por vía intravenosa, también reduce los síntomas del lupus en algunas personas. Los efectos secundarios comprenden náuseas, diarrea e infecciones. En raras ocasiones, puede producirse un empeoramiento de la depresión.
- El rituximab (Rituxan) puede ser beneficioso en casos de lupus resistente. Los efectos secundarios comprenden reacción alérgica a la infusión intravenosa e infecciones.

COMPLICACIONES

La inflamación causada por el lupus puede afectar diversas partes del cuerpo, como las siguientes:

- **Riñones.** El lupus puede causar daño renal grave, y la insuficiencia renal es una de las principales causas de muerte en personas que padecen lupus.
- **El cerebro y el sistema nervioso central.** Si el lupus afecta el cerebro, puedes tener dolores de cabeza, mareos, cambios en el comportamiento, problemas de visión e incluso accidentes cerebrovasculares o convulsiones. Muchas personas que padecen lupus experimentan problemas de memoria y pueden tener dificultad para expresar sus pensamientos.
- **La sangre y los vasos sanguíneos.** El lupus puede ocasionar problemas en la sangre, como anemia y un mayor riesgo de tener sangrado o coágulos sanguíneos. También puede causar la inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis).
- **Los pulmones.** Tener lupus aumenta las probabilidades de contraer una inflamación en el recubrimiento de la cavidad torácica (pleuritis), que puede dificultar la respiración. También es posible que presentes sangrado dentro de los pulmones y neumonía.
- **Corazón.** El lupus puede causar la inflamación del músculo cardíaco, las arterias o la membrana del corazón (pericarditis). También aumenta mucho el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y de tener ataques cardíacos.

Otros tipos de complicaciones

Tener lupus también aumenta el riesgo de tener lo siguiente:

- **Infección.** Las personas que padecen lupus son más propensas a las infecciones porque tanto la enfermedad como sus tratamientos pueden debilitar el sistema inmunitario.
- **Cáncer.** Al parecer, tener lupus aumenta el riesgo de presentar cáncer; sin embargo, el riesgo es pequeño.
- **Muerte del tejido óseo (necrosis avascular).** Esto se produce cuando el suministro de sangre a un hueso disminuye, lo que, en general, provoca fracturas diminutas en el hueso y, tarde o temprano, su colapso.
- **Complicaciones en el embarazo.** Las mujeres que padecen lupus tienen un mayor riesgo de aborto. El lupus aumenta el riesgo de tener presión arterial alta durante el embarazo (preeclampsia) y un parto prematuro.

Síndrome de Sjögren

DEFINICION

El Síndrome de Sjögren (SS) se consideró en sus inicios una enfermedad local de las glándulas parótidas; fue ganando en categoría con el paso del tiempo llegando a considerarse una enfermedad reumática, inclusive, como una variante de la artritis reumatoide desde los inicios y hasta mediados del siglo XX, de la cual, posteriormente se distinguió para obtener categoría propia como una enfermedad inmunológica donde las células dianas serían las glándulas de secreción externa, describe un cuadro clínico muy amplio de variantes evolutivas con diferentes cualidades, entre las que se encuentran linfomas y otros tipos de afecciones tumorales como parte de su progresión natural.

AGENTE ETIOLOGICO

La etiología del SSp es desconocida pero es importante la interacción entre factores genéticos y ambientales (virus, hormonas, vitaminas, estrés). Se han reportado pocos casos de concordancia en gemelos homocigotos y es común que los pacientes con SSp tengan familiares con otras enfermedades autoinmunes como LES, AR, enfermedad tiroidea, psoriasis y esclerosis múltiple. El factor genético en SSp es complejo e involucra genes asociados y no asociados al HLA. De los genes asociados al HLA: DR y DQ representan la mayor parte y su prevalencia varía entre grupos étnicos. Los alelos DQA1*05:01, DQB1*02:01 y DRB1*03:01 están asociados con alto riesgo para la enfermedad, mientras que DQA1*03:01, DQA1*0501 y DQB1*05:01 se han relacionado con protección⁵. Dentro de los factores genéticos no asociados al HLA se ha ligado con susceptibilidad a la vía del interferón α (IFN α) a través del factor regulador de interferón 5 (IRF5) que codifica la transcripción del IFN tipo I y a la señal de transducción-activación de transcripción 4 (STAT4) que induce la diferenciación de los linfocitos T en subtipos Th1 (otros genes no HLA que codifican para interleucina 6 (IL6) no se han relacionado significativamente con predisposición, pero sí con manifestaciones extraglandulares y severidad de la enfermedad). Genes que codifican IL16 se han relacionado con manifestaciones extraglandulares y severidad de la enfermedad, pero no con la predisposición. Como resultado de esta hipofunción adrenal existe una disminución en los niveles de andrógenos, particularmente dehidro epiandrosterona (DHEA-S). Las células epiteliales glandulares sufren apoptosis ante la disminución de andrógenos y estrógenos, ya que el remodelado del tejido glandular salival está bajo control

androgénico y la deficiencia androgénica en estos pacientes puede explicar las alteraciones observadas en la arquitectura glandular. En ausencia de una acción compensatoria, el estado menopáusico puede conducir hacia un proceso apoptótico detonando una respuesta inmune aberrante. Otra hormona neuroendocrina como la prolactina se encontró elevada en 16-46% de pacientes con SSP

CUADRO CLINICO

Afecciones del sistema nervioso en el Síndrome de Sjögren	
Lesión cerebral	Lesión medular
Deficiencias motoras y/o sensitivas	Esclerosis múltiple
Cuadros de meningitis aséptica	Neuritis óptica
Demencia progresiva	Mielitis transversa
Convulsiones	Vejiga neurogénica
Accidentes cerebrovasculares	Mielopatía crónica progresiva
Alteración de la función cognoscitiva	
Encefalopatía	
Cefalea vascular	
Cuadros de ansiedad y depresión	

FISIOPATOLOGIA

En la patología del SS se pueden identificar 3 fases o etapas cuya concatenación van desde la predisposición a padecer la enfermedad hasta su desarrollo.

La primera fase, que resulta asintomática, incluye los factores internos o intrínsecos en el individuo, entre los que se encuentran los factores hormonales y el material genético de este.

Otro factor en esta primera fase está dado por las hormonas sexuales, relacionado con la mayor frecuencia que se presenta en las mujeres respecto a los hombres (9-10 / 1); lo cual está asociado al concepto de que los estrógenos son inmunoestimulantes y los andrógenos inmunosupresores en los procesos autoinmunes.

La segunda fase, denominada fase de iniciación, está caracterizada por alteraciones que se presentan en los mecanismos de apoptosis celular de tipo no inflamatorio, favorecidos por elementos locales y factores medioambientales o extrínsecos al individuo.

La tercera fase es la mejor comprendida por las múltiples investigaciones que existen al respecto. Está dada por la respuesta inflamatoria tanto celular como

mediada por factores solubles, y va a ser la responsable de la destrucción del epitelio secretor de las glándulas afectadas, dando lugar al cuadro clínico de la enfermedad.

DIAGNOSTICO

- **Sialograma.** Con esta radiografía especial, se puede detectar el tinte que se inyecta en las glándulas salivales ubicadas delante de las orejas. Este procedimiento muestra cuánta saliva fluye a la boca.
- **Centellografía de las glándulas salivales.** Esta prueba de medicina nuclear consiste en la inyección de un radionúclido en una vena, cuya trayectoria se sigue durante una hora para ver cuánto tarda en llegar a todas las glándulas salivales.

Biopsia

TRATAMIENTO

- **Disminuyan la inflamación ocular.** gotas para los ojos recetadas, como ciclosporina (Restasis) o lifitegrast (Xiidra), si sufres de ojos secos de manera moderada a grave.
- **Incrementen la producción de saliva.** Los medicamentos como pilocarpina (Salagen) y cevimelina (Evoxac) pueden incrementar la producción de saliva y, a veces, de lágrimas. Los efectos secundarios pueden comprender sudoración, dolor abdominal, enrojecimiento y mayor micción.
- **Aborden complicaciones específicas.** Si manifiestas síntomas de artritis, podrías tomar medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) u otros medicamentos para la artritis. La candidosis oral se debe tratar con medicamentos antifúngicos.
- **Traten los síntomas de manera integral.** Por lo general, la hidroxiquina (Plaquenil), un medicamento para tratar la malaria, también ayuda a tratar el síndrome de Sjögren. Asimismo, es posible que te receten medicamentos que inhiben el sistema inmunitario, como el metotrexato (Trexall).

Cirugía

Un procedimiento sencillo para sellar los conductos lagrimales que drenan las lágrimas de los ojos (tapones lagrimales) podría ayudar a aliviar los ojos secos. Se insertan tapones de colágeno o silicona en los conductos para ayudar a preservar las lágrimas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes del síndrome de Sjögren tienen que ver con los ojos y la boca.

- **Caries.** Dado que la saliva ayuda a proteger los dientes de las bacterias que causan caries, estás más propenso a contraer caries en caso de que tengas la boca seca.
- **Candidosis.** Las personas con síndrome de Sjögren tienen mucha mayor probabilidad de padecer candidosis oral, que es una infección por hongos en la boca.
- **Problemas de visión.** La sequedad en los ojos puede provocar sensibilidad a la luz, visión borrosa y daño en la córnea.

Algunas complicaciones menos frecuentes pueden afectar:

- **Pulmones, riñones o hígado.** La inflamación puede causar neumonía, bronquitis u otros problemas en los pulmones, además de provocar problemas en la función renal y causar hepatitis o cirrosis en el hígado.
- **Ganglios linfáticos.** Un pequeño porcentaje de gente con síndrome de Sjögren contrae cáncer de los ganglios linfáticos (linfoma).
- **Nervios.** Es posible que manifiestes entumecimiento, hormigueo y ardor tanto en las manos como en los pies (neuropatía periférica)