



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

CUARTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: LES y Síndrome Sjögren

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Fisiopatología III

UNIDAD I

CATEDRÁTICO: Dr. Eduardo Zebadúa Guillén

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 01 DE MARZO DEL 2021

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Definición: Enfermedad sistémica y auto inmunitaria inflamatoria crónica, ya que presenta una gran cantidad de auto-anticuerpos. Afecta a los tejidos conjuntivos, cualquier aparato o sistema del organismo y ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas.

Características

- ✚ Remisiones y exacerbaciones recurrentes, que resultan especialmente frecuentes durante la primavera y el verano.
- ✚ Afecta a las mujeres 10 veces más que a los hombres y aumenta hasta 15 veces durante la edad productiva y reproductiva (entre 2da y 4ta década).

Agente etiológico

- ✓ **Infecioso:** Concretamente de un virus, se ha propuesto a causa de diversas observaciones clínico-biológicas.
- ✓ **Hormonal:** La influencia hormonal se deduce por la clara prevalencia del LES en las mujeres por los estímulos estrogénicos, así como por su mayor frecuencia entre individuos con síndrome de Klinefelter.
- ✓ **Genético**
 - a) Asociado con ciertos tipos de haplotipos de HLA: HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2.
 - b) La enfermedad es 3 veces más frecuente en la etnia negra, y el déficit de componentes de la cascada del complemento (C1q, C2 o C4) es un factor predisponente.
 - c) Déficit congénito de IgA sérica se relaciona con una mayor predisposición a sufrir esta enfermedad.
- ✓ **Ambiental:** Las radiaciones ultravioleta se han implicado como desencadenantes de ciertas lesiones cutáneas.
- **Química :** Fármacos como hidralazina, procainamida, metildopa, quinidina, clorpromacina, isoniazida y minociclina se consideran inductores de lupus y justifican la participación de un elemento externo como agente etiológico y con menos frecuencia, penicilinas, sulfamidas y los anticonceptivos orales

Factores predisponentes

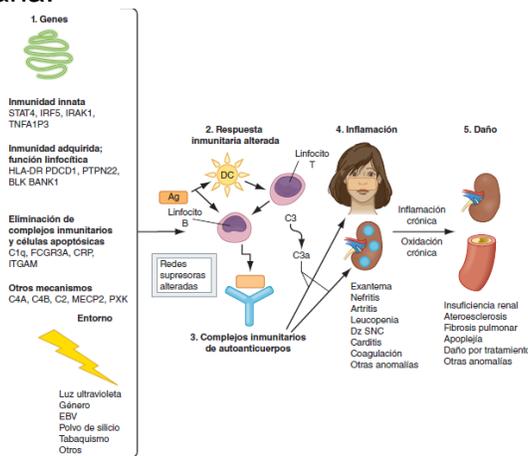
- Estrés físico o mental
- Infecciones estreptocócicas o víricas
- Exposición a la luz solar o ultravioleta
- Inmunización
- Embarazo
- Metabolismo anómalo de estrógenos y andrógenos

Etiopatogenia: Se pueden detectar **alteraciones de la inmunidad humoral y celular**. Existe una **hiperactividad de los linfocitos B** junto a una **inhibición** de algunas **funciones reguladoras de los linfocitos T** y de los **macrófagos**. La imposibilidad de modular esta respuesta policlonal exagerada conduce a una gran producción de autoanticuerpos. Algunos tienen una acción directa específica de antígeno, como los antihematíes, los antiplaquetas o los anticuerpos dirigidos contra complejos fosfolípidos-proteínas (antifosfolipídicos); otros, como los antilinfocitos,

podrían participar en el propio trastorno de la inmunorregulación. La formación de inmunocomplejos (IC) y su depósito hístico se sigue de una respuesta inflamatoria. Su capacidad para fijar complemento, el tipo de inmunoglobulina, su afinidad y las propiedades fisicoquímicas son características de los anticuerpos que contribuyen a explicar sus diferentes posibilidades patogénicas.

Se considera que uno o varios estímulos etiológicos actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la humoral y el sistema mononuclear fagocítico o del complemento.

Su interacción originaría la aparición de anticuerpos, la formación de IC circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y mediadores químicos que serían responsables de las distintas manifestaciones. Una **apoptosis anómala** motivaría la producción de autoanticuerpos. Así, uno o varios defectos genéticos inducirían déficit de sustancias, como son el complemento, la DNasa-1 o la IgM, encargadas de eliminar los restos apoptóticos celulares o neoantígenos. Estos provocarían el desarrollo de autoanticuerpos frente a la cromatina, nucleosomas, DNA o fosfolípidos de membrana.



Fisiopatología: La autoinmunidad se considera como el principal mecanismo en el LES. El cuerpo produce anticuerpos frente a los componentes de sus propias células, como los AAN, y se presenta enfermedad por complejos inmunitarios. Los pacientes con LES pueden formar anti-cuerpos frente a muchos componentes diferentes de sus tejidos, como eritrocitos, neutrófilos, plaquetas, linfocitos o casi cualquier órgano o tejido en el cuerpo. La enfermedad se presenta con varios síntomas clínicos y se caracteriza por remisiones y recaídas.

Cuadro clínico

- ✓ **Sistémicas:** fatiga, malestar general, fiebre, anorexia y pérdida de peso
- ✓ Artromialgias
- ✓ Artritis: Se presenta más en articulaciones pequeñas y medianas
- ✓ Fenómeno de Raynaud
- ✓ Fotosensibilidad
- ✓ Hipotensión, taquicardia y cianosis central
- ✓ Lesiones cutáneas
- ✓ Alteración del grado de consciencia y alteraciones del habla.
- ✓ Exantema malar

- ✓ Úlceras en la boca o la nariz
- ✓ Alopecia en parches (frecuente)
- ✓ Vasculitis
- ✓ Aumento de volumen de ganglios linfáticos (difuso o local, y no doloroso)
- ✓ Frote pericárdico
- ✓ Menstruación irregular o amenorrea, particularmente durante las exacerbaciones
- ✓ Disnea y dolor torácico
- ✓ Inestabilidad emocional, psicosis, síndrome orgánico cerebral, dolores de cabeza, irritabilidad y depresión.
- ✓ Oliguria y polaquiuria, espasmos vesicales y disuria.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS

Lesiones cutáneas específicas: Aquellas que muestran hallazgo histológico específico.

- 1. Lupus cutáneo agudo:** La manifestación más característica es el eritema malar, en alas de mariposa o en vespertilio, que afecta a las mejillas y el puente de la nariz. Generalmente aparece después de una exposición solar, al comienzo de la enfermedad y en las exacerbaciones; puede preceder a otras manifestaciones y no deja cicatrices, aunque puede quedar una hiperpigmentación y telangiectasias. Es posible que esta misma lesión eritematosa se extienda al resto de la cara, cuero cabelludo, cuello, región del escote, hombros, superficies de extensión de los brazos y dorso de las manos.
- 2. Lupus cutáneo subagudo:** Se caracteriza por extensas lesiones en forma de pápulas eritematosas, ligeramente escamosas, de distribución simétrica, con tendencia a confluir, que no dejan cicatriz; afectan a los hombros y las superficies de extensión de los brazos, la región del escote y la dorsal del tórax. Se distinguen dos tipos morfológicos: **papuloescamoso o psoriasiforme y anular policíclico.**
- 3. Lupus eritematoso cutáneo crónico**
 - **Lupus discoide:** Se están constituidas por placas eritematosas elevadas, con una superficie escamosa que afecta a los folículos pilosos; crecen lentamente y dejan una despigmentación permanente, telangiectasias y una cicatriz atrófica central característica. Las localizaciones más frecuentes de estas lesiones son cara, cuero cabelludo, cuello y región auricular; es rara la afección por debajo del cuello.
 - **Lupus profundo:** Se caracteriza por la presencia de placas o nódulos subcutáneos indurados que respetan la epidermis y se localizan principalmente en las extremidades.
 - **Paniculitis lúpica**
 - **Lupus tumidus**

Lesiones cutáneas no específicas: Se pueden presentar en enfermedades no relacionadas a lupus y que por sí solas no establecen un dx de LEC.

Estas incluyen vasculitis cutanea, reticularis, fenómeno de Raynaud, alopecia difusa, telangiectasias, fotosensibilidad, esclerodermia, nódulo reumatoide, urticaria y eritema multiforme.

Métodos de diagnóstico

- **Hemograma:** con diferencial revela anemia y leucopenia, plaquetas disminuidas, velocidad de sedimentación globular elevada y electroforesis sérica con hipergammaglobulinemia.
- Pruebas de AAN (Anticuerpos-antinucleares), ADN y células de LES positivas en la mayoría de los pacientes con LES activo, pero son de poca utilidad para el diagnóstico de la enfermedad (la prueba de AAN es sensible pero no específica para LES).

CUADRO 319-1 Autoanticuerpos del lupus eritematoso sistémico (SLE)

Anticuerpo	Prevalencia (%)	Antígeno reconocido	Utilidad clínica
Antinucleares, anticuerpos	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos reducen la probabilidad de SLE
Anti-dsDNA	70	DNA (bicatenario)	La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis
Anti-Sm	25	Proteína que forma un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para SLE; no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los pacientes posee también anti-RNP; más común en estadounidenses de ascendencia negra y asiáticos que en personas de raza blanca
Anti-RNP	40	Proteína que forma un complejo con U1 RNA γ	No es específica de SLE; su concentración alta se correlaciona con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluido el SLE; más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en personas de raza blanca
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína que forma un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa	No es específica para SLE; correlación con síndrome de Sjögren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloqueo cardíaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa que forma un complejo con hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas con DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus por fármacos que en el SLE
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor de glucoproteína 1 β_2 , protrombina	Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y β_2 G1, tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia
Antieritrocito	60	Membrana eritrocítica	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción genera hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos citoplásmicos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia, pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato)	60	Antígenos de superficie neuronales y linfocíticos	En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de los ribosomas	En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

- Los estudios de orina muestran eritrocitos, leucocitos, cilindros y sedimento urinarios, así como pérdida significativa de proteínas.
- Los análisis sanguíneos permiten detectar disminución del complemento sérico (C3 y C4), que **indica enfermedad activa**, aumento de la proteína C reactiva durante las exacerbaciones y factor reumatoide positivo.
- **RX:** De tórax revelan pleuresía o neumonitis lúpica.
- **EKG:** exhibe un defecto de conducción con afección cardíaca o pericarditis.
- **Biopsia renal:** muestra la progresión del LES y el grado de afección de los riñones.
- **Biopsia de piel:** depósito de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica en el 90% de los pacientes

Tratamientos

- AINES/ salicilatos
- Cremas de corticoesteroides tópicos
- Corticoesteroides o antipalúdicos intralesionales
- Corticoesteroides sistémicos
- Dosis altas de esteroides y citotóxicos
- Diálisis o trasplante renal
- Antihipertensivos
- Cambios en la dieta
- Uso de protector solar

Complicaciones

- Pleuritis, derrame pleural, neumonitis, hipertensión e infección pulmonares
- Pericarditis, miocarditis, endocarditis y aterosclerosis coronaria
- Lesión renal
- Convulsiones y disfunción mental
- Infección
- Cáncer
- Necrosis avascular
- Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar e ictus

SÍNDROME DE SJÖGREN

Definición: Enfermedad auto-inmunitaria crónica sistémica y de avance lento, que se caracteriza por una infiltración linfocítica que afecta principalmente al sistema glandular exocrino y cuyas principales manifestaciones clínicas son la xerostomía y la xeroftalmia.

Características

- ✓ Predomina en las mujeres
- ✓ Suele manifestarse entre la cuarta y la quinta década de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad.
- ✓ La enfermedad puede verse de manera aislada (síndrome de Sjögren primario) o vinculada con otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias (síndrome de Sjögren secundario).

Etiopatogenia

Factores intrínsecos (genéticos y ambientales): Los principales *locus* genéticos predisponentes aquellos relacionados con el interferón α (*IRF5*, *STAT4*), junto con otros genes como *TNFSF4*, *HLA-DR/DQ*, *FAM167A-BLK* y *EBF1*.

Principales características patogénicas: Infiltración glandular exocrina por linfocitos CD4+ y la hiperestimulación de los linfocitos B. El proceso autoinmune se inicia en el tejido glandular exocrino (epitelitis autoinmune) desencadenado por agentes externos (probablemente por virus con especial tropismo), bien directamente o bien por una reacción cruzada con moléculas propias (mimetismo molecular). La hiperestimulación de linfocitos B determinaría la producción de numerosos autoanticuerpos.

Fisiopatología: El suero de los pacientes con síndrome de Sjögren contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano, como son ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y los antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa) unidas a RNA citoplásmicos, mientras que la proteína La/SS-B, de 48 kDa se une a los productos transcritos por la RNA polimerasa III.

En el suero de los pacientes con síndrome de Sjögren, se han hallado anticuerpos **antifodrina** α (120 kDa), proteína específica de las glándulas salivales y antirreceptor muscarínico 3 (M3R). Las principales células que infiltran las glándulas exocrinas dañadas son linfocitos T y B activados. Las **células T** predominan en las lesiones **leves** y las **células B** en las más **graves**. También se han detectado células T reguladoras, macrófagos y células dendríticas.

Las células epiteliales glandulares sufren apoptosis por medio de señales provenientes de las células T. Los linfocitos infiltrantes no sólo suministran mensajes de apoptosis a las células epiteliales, sino también tienden a ser resistentes a la apoptosis.

Las células epiteliales ductales y acinares contribuyen al comienzo y la prolongación de la lesión autoinmunitaria; expresan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la clase II, moléculas coestimulantes y autoantígenos intracelulares expresados en las membranas celulares, lo que les permite enviar señales que son fundamentales para **la activación linfocítica**.

Por último, producen de forma errónea citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfotácticas para prolongar la lesión autoinmunitaria y evolucionar hasta la formación de centros germinativos ectópicos más complejos.

Además, expresan receptores funcionales de inmunidad innata, principalmente TLR 3, 7 y 9, que explican la prolongación de la respuesta autoinmunitaria. De manera similar a las células T, las células B CD40+ tienden a ser resistentes a la apoptosis. Hay una **elevación del factor activador de linfocito B** (BAFF, B-cell activator factor) sobre todo en quienes padecen de hipergammaglobulinemia, lo cual explica este efecto antiapoptótico.

Las células epiteliales glandulares participan de forma activa en la producción de BAFF, puesto que se expresa y secreta después del estímulo con interferón tipo I, así como con dsRNA viral o sintético. El factor que desencadena la activación epitelial, en apariencia es una infección enteroviral persistente (quizá por una cepa de coxsackievirus).

Se ha propuesto que existe un defecto en la actividad colinérgica gobernado a través del receptor M3 y la distribución de la proteína de los conductos de agua, acuaporina 5, lo cual provoca disfunción neuroepitelial y menor cantidad de secreciones glandulares.

Cuadro clínico

Xeroftalmia: La queratoconjuntivitis seca se manifiesta como sensación de «arenilla» en los ojos, dolor ocular, quemazón y fotofobia

Xerostomía: Incluyen sequedad bucal, dificultad para hablar y deglutir y la necesidad de beber líquidos con frecuencia. En la exploración de la boca puede observarse lengua depapilada, caries, queilitis y rágades.

Hipertrofia parotídea

Otros síntomas relacionados con la sequedad de otras mucosas: tos seca, xerodermia y dispareunia en mujeres.

Manifestaciones generales: Fiebre y la astenia

Afección articular: Artralgias y, en ocasiones, oligoartritis o poliartritis, que afectan sobre todo a las pequeñas articulaciones de ambas manos.

Manifestaciones cutáneas: Púrpura palpable y las lesiones cutáneas anulares (relacionadas con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A). El fenómeno de Raynaud.

Afección del aparato respiratorio: incluye la tos seca, la afectación bronquial y bronquiolar y la enfermedad intersticial pulmonar.

Afección renal: Ácidosis tubular renal distal y glomerulonefritis.

Manifestaciones del sistema nervioso: Neuropatía periférica y la afección de pares craneales (neuralgia del trigémino)

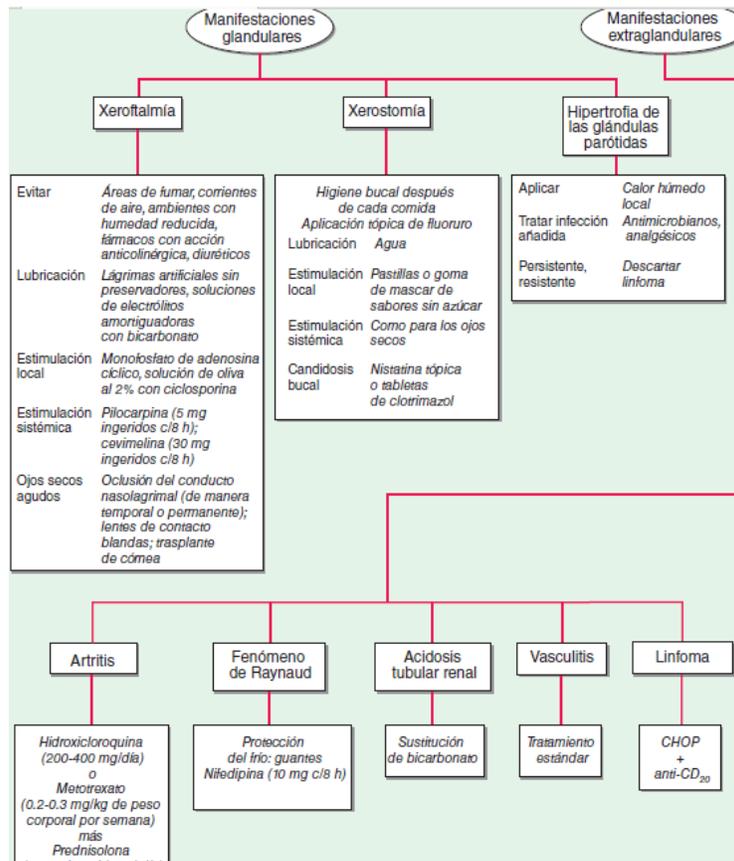
Otras manifestaciones sistémicas: sordera neurosensorial, disautonomía o cistitis intersticial.

Alteración hepática: VHC, la cirrosis biliar primaria (CBP), la esteatosis o la hepatitis autoinmune.

Criterios diagnóstico

- I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:
 1. ¿Ha padecido de sequedad ocular diaria y persistente por lo menos durante tres meses?
 2. ¿Ha tenido sensación recurrente de arena en los ojos?
 3. ¿Utiliza sustitutivos de lágrimas más de tres veces al día?
- II. Síntomas orales: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:
 1. ¿Ha sentido diariamente la boca seca durante más de tres meses?
 2. ¿Ha padecido de hipertrofia de las glándulas salivales recurrente o persistente como adulto?
 3. ¿A menudo bebe líquidos para ayudarse a deglutir alimentos secos?
- III. Signos oculares: evidencia objetiva de daño ocular, que se define como el resultado positivo en por lo menos una de las dos pruebas siguientes:
 1. Prueba I de Shirmer, realizada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 min)
 2. Rosa de Bengala o alguna otra calificación con colorante ocular (≥ 4 de acuerdo con el sistema de clasificación de van Bijsterveld)
- IV. Histopatología: en las glándulas salivales es menor, sialoadenitis linfocítica focal con una calificación ≥ 1
- V. Lesiones de las glándulas salivales: evidencia objetiva de daño de las glándulas salivales, que se define por el resultado positivo en por lo menos una de las pruebas siguientes:
 1. Secreción salival sin estímulo (≤ 1.5 ml en 15 min)
 2. Sialografía parotídea
 3. Gammagrafía de las glándulas salivales
- VI. Anticuerpos séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos

Tratamientos



Complicaciones: Linfoma B con la localización más frecuente en las glándulas parótidas; Vasculitis, hipocomplementemia y la crioglobulinemia.