



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE
CAMPUS TUXTLA GUTIERREZ CHIS.**

**FISIOPATOLOGIA III
PRIMERA UNIDAD**

**TEMA:
LES Y SINDROME DE SJÖGREN**

**ALUMNO:
ANGEL GERARDO VALDEZ CUXIM**

**DOCENTE:
DR. EDUARD ZEBADUA**

CUARTO SEMESTRE

MEDICINA HUMANA

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

DEFINICION:

El lupus eritematoso sistémico (SLE, systemic lupus erythematosus) es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios.

En la mayoría de los pacientes, hay autoanticuerpos años antes que aparezca el primer signo clínico; las manifestaciones clínicas son heterogéneas. Noventa por ciento de los pacientes corresponde a mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico.

AGENTE ETIOLOGICO:

Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales generan respuestas inmunitarias alteradas que varían entre los pacientes. Estas respuestas pueden incluir: 1) activación de la inmunidad innata (células dendríticas, monocitos/macrófagos) mediante DNA de CpG, el DNA de complejos inmunitarios, RNA viral y RNA de los autoantígenos con RNA/proteína; 2) umbrales más bajos de activación y vías anormales de activación en las células de la inmunidad de adaptación (linfocitos B y T); 3) células CD4+ y CD8+ reguladoras ineficaces, y 4) eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptósicas.

ANTICUERPOS DEL LES

Antinucleares, anticuerpos: Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos reducen la probabilidad de SLE. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Nucleares múltiples

Anti-dsDNA: La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis. **ANTIGENO RECONOCIDO:** DNA (bicatenario)

Anti-Sm: 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. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Proteína que forma un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear

Anti-RNP: 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. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Proteína que forma un complejo con U1 RNA γ

Anti-Ro (SS-A): 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. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Proteína que forma un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa

Anti-La (SS-B): Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis. . **ANTIGENO RECONOCIDO:** Proteína de 47 kDa que forma un complejo con hY RNA

Antihistona: Más frecuente en el lupus por fármacos que en el SLE. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Histonas vinculadas con DNA (en el nucleosoma, cromatina)

Antifosfolípido: Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y β 2G1, tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Fosfolípidos, cofactor de glucoproteína 1 β 2, protrombina

Antieritrocito: Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción genera hemólisis manifiesta. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Membrana eritrocítica

Antiplaquetario: Conlleva trombocitopenia, pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil. **ANTIGENO RECONOCIDO:** Antígenos citoplásmicos alterados y de superficie plaquetaria

Antineuronal : (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato): En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC.

ANTIGENO RECONOCIDO: Antígenos de superficie neuronales y linfocíticos

Antirribosómico P: En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC. **ANTIGENO**

RECONOCIDO: Proteína de los ribosomas

FISIOPATOLOGIA:

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 CLINICO:

Signos y síntomas

- Dolor en las articulaciones
- Fenómeno de Raynaud
- Fotosensibilidad
- Hipotensión, taquicardia y cianosis central
- Alteración del grado de consciencia, debilidad de las extremidades y alteraciones del habla
- Lesiones cutáneas
- 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)
- Fiebre
- 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

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de SLE se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos.

Los criterios tienen como propósito confirmar el diagnóstico de SLE en pacientes incluidos en los estudios. Cualquier combinación de cuatro o más de 11 criterios, bien documentados en cualquier momento, vuelve probable que el paciente tenga SLE. La especificidad y la sensibilidad son ~95 y 75%, respectivamente. En muchos individuos, los criterios se acumulan con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA, antinuclear antibodies) son positivos en >98% de los individuos durante el curso de la enfermedad; las pruebas negativas repetidas sugieren que el diagnóstico no es SLE, a menos que encuentren otros autoanticuerpos.

Los anticuerpos IgG en concentraciones elevadas contra DNA bicatenario y los anticuerpos contra antígeno Sm son específicos para SLE y, por tanto, favorecen el diagnóstico y la presentación de manifestaciones clínicas compatibles. El encontrar en un individuo múltiples autoanticuerpos sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstico de SLE, aunque tales personas corren un riesgo elevado.

CRITERIOS PARA CLASIFICAR EL DIAGNÓSTICO DE SLE

Eritema malar Eritema fijo, plano o en relieve, sobre las eminencias malares

Eritema discoide Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas

Fotosensibilidad La exposición a la luz ultravioleta provoca un eritema

Úlceras bucales Comprende las úlceras bucales y nasofaríngeas que observa el médico

Artritis Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame

Serositis Pleuritis o pericarditis demostradas por medio de ECG o frote o signos de derrame

Trastornos renales Proteinuria >0.5 g/día o $\geq 3+$, o cilindros celulares

Trastornos neurológicos Convulsiones o psicosis sin más causas

Trastornos hematológicos Anemia hemolítica o leucopenia ($<4\ 000/\mu\text{l}$) o linfopenia ($<1\ 500/\mu\text{l}$) o trombocitopenia ($<100\ 000/\mu\text{l}$) en ausencia de fármacos agresores

Trastornos inmunitarios Anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos

Anticuerpos antinucleares Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que inducen la formación de ANA

TRATAMIENTO:

No se cuenta con curación para el SLE y las remisiones sostenidas completas son muy infrecuentes. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para más tarde diseñar estrategias de sostén destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. Casi todos los pacientes se resignan a padecer algunos de los efectos adversos de los fármacos. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo cual justifica medidas terapéuticas agudas; 2) si las manifestaciones son potencialmente reversibles y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento.

TRATAMIENTO CONSERVADOR PARA LA ATENCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE NO ES POTENCIALMENTE LETAL

En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos de SLE pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los fármacos más utilizados son los analgésicos y los antipalúdicos. Los NSAID son analgésicos-antiinflamatorios de utilidad, sobre todo en caso de artritis y artralgiás. Sin embargo, hoy día dos aspectos principales indican precaución con el empleo de los NSAID. En primer lugar, los pacientes con SLE en comparación con la población general tienen mayor riesgo de sufrir meningitis aséptica provocada por NSAID, elevación de las transaminasas séricas, hipertensión y disfunción renal. En segundo lugar, todos los NSAID, en particular los que inhiben de manera específica la ciclooxigenasa-2, incrementan el riesgo de infarto del miocardio.

La administración de paracetamol para controlar el dolor es una medida adecuada, pero los NSAID son más eficaces en algunos pacientes y no se han documentado los riesgos relativos de los NSAID en comparación con el tratamiento basado en glucocorticoides a dosis bajas

COMPLICACIONES

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

SÍNDROME DE SJÖGREN

DEFINICION:

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica y de avance lento caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que acaba produciendo xerostomía y sequedad ocular.

AGENTE ETIOLOGICO:

El síndrome de Sjögren se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y una reacción exagerada de los linfocitos B. Hasta en 25% de los pacientes, se observa una transformación de las células B oligomonoclonales que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables (IgM κ) con actividad de factor reumatoide.

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. Por lo general, al momento del diagnóstico se identifican autoanticuerpos contra Ro/SS-A y antígenos La/SS-B, los cuales se relacionan con un comienzo más temprano de la enfermedad, mayor duración de ésta, hipertrofia de las glándulas salivales, mayor infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores y ciertas manifestaciones extraglandulares.

En el suero de los pacientes con síndrome de Sjögren, se han hallado anticuerpos Mantifodrina 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.

FISIOPATOLOGIA:

El sistema inmunológico ataca las glándulas que producen secreciones y humedad causando sequedad en la boca y también en los ojos, otras partes del cuerpo pueden estar afectadas resultando en una variedad de síntomas posibles.

Normalmente el sistema inmunológico nos protege de diversas enfermedades, destruyendo organismos dañinos e invasores como virus y bacteria. En el caso del síndrome de Sjögren, las células que luchan contra enfermedades atacan las glándulas que producen lágrimas y saliva. El daño a estas glándulas no les permite trabajar correctamente. El resultado es sequedad en los ojos y en la boca. Esta enfermedad puede afectar otras glándulas, tales como las que están localizadas en el estómago, páncreas, e intestinos y puede causar sequedad en otras partes del cuerpo que necesitan secreciones y humedad, como la nariz, garganta, vías respiratorias y la piel.

CUADRO CLINICO:

Los síntomas de sequedad se deben a la disfunción/atrofia glandular. La sequedad ocular y bucal está presente en más del 95% de los pacientes.

La queratoconjuntivitis seca se manifiesta como sensación de «arenilla » en los ojos, dolor ocular, quemazón y fotofobia, mientras que los síntomas relacionados con la 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. La hipertrofia parotídea se presenta en un 10%-20% de los pacientes y puede ser recurrente. Otros síntomas relacionados con la sequedad de otras mucosas son tos seca, xerodermia y dispareunia en mujeres.

La afección sistémica del SS se traduce en la existencia de las denominadas manifestaciones extraglandulares. Entre las manifestaciones generales destacan la fiebre y la astenia, mientras que la afección articular incluye artralgiyas y, en ocasiones, oligoartritis o poliartritis, que afectan sobre todo a las pequeñas articulaciones de ambas manos.

DIAGNOSTICO:

El estudio de la afectación ocular se realiza mediante la medida de la capacidad de humidificación lagrimal (prueba de Schirmer, que consiste en la colocación de un papel secante milimetrado en el fondo del saco conjuntival de ambos ojos, y que se considera anormal cuando a los 5 min la humidificación es inferior a 5 mm en ambos ojos) y el estudio de la lesión corneal (tinciones corneales) mediante la observación con lámpara de hendidura de la captación del colorante por las células conjuntivales y corneales.

Para el estudio de la disfunción de las glándulas salivales mayores se puede determinar la capacidad de secreción de saliva, tanto basal como tras estímulos (estudio de los flujos salivales), o se puede realizar un estudio funcional y de imagen mediante gammagrafía con ^{99m}Tc .

La biopsia de glándulas salivales menores objetiva la existencia del dato histológico característico de la enfermedad, la infiltración linfocitaria focal.

TRATAMIENTO:

No existe una terapéutica que modifique la evolución de la enfermedad. El tratamiento de la sequedad es fundamentalmente sintomático (saliva y lágrimas artificiales). La introducción del clorhidrato de pilocarpina, a dosis de 5 mg/6-8 h por vía oral, mejora la sequedad pero se asocia a un significativo porcentaje de efectos adversos (30%- 40%). En casos de afección corneal grave puede utilizarse ciclosporina

A tópica en forma de colirio. Para la sintomatología general y la articular se utilizan paracetamol, antiinflamatorios e hidroxicloroquina. Los glucocorticoides e inmunodepresores sólo están indicados en pacientes con afección sistémica grave, especialmente en afectación del sistema nervioso, alveolitis pulmonar, glomerulonefritis y vasculitis sistémica. Respecto a las terapias biológicas, se han obtenido buenos resultados con la utilización de terapias depletivas de células B (rituximab) en pacientes con afección sistémica grave o linfoma, mientras que el uso de fármacos anti-TNF no ha demostrado eficacia en estudios controlados.

COMPLICACIONES:

Los síndromes de Sjögren primario y secundario también pueden afectar otras partes del cuerpo, incluyendo la piel, coyunturas, articulaciones, pulmones, riñones, vasos sanguíneos (venas y arterias), y el sistema nervioso. Otros síntomas incluyen: piel seca, sarpullido, problemas con la glándula tiroides dolor en las articulaciones y músculos, pulmonía, sequedad vaginal, adormecimiento y cosquilleo en las piernas y brazos, así como fatiga intensa que puede interferir seriamente con la vida diaria. Cuando el síndrome de Sjögren afecta otras partes del cuerpo, la condición es extraglandular porque los problemas se extienden más allá de las glándulas que producen lágrimas y saliva.