

Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Sjögren

DEFINICION:

LES: El lupus eritematoso sistémico, también conocido como LES o simplemente lupus, es una enfermedad que se caracteriza por episodios periódicos de inflamación y daño en articulaciones, tendones, otros tejidos conectivos y algunos órganos, incluyendo el corazón, los pulmones, los vasos sanguíneos, el cerebro, los riñones y la piel. Los órganos más afectados son el corazón, los pulmones, los riñones y el cerebro. El lupus afecta a todas las personas de manera diferente y los efectos de la enfermedad oscilan desde leves a severos. El lupus potencialmente puede ser mortal.

La mayoría de las personas que padecen lupus son mujeres jóvenes (desde el final de la adolescencia hasta los 45 años). Puede deberse a que el estrógeno (una hormona femenina) parece estar asociado con el lupus. El lupus afecta más a los afroamericanos, asiático-americanos, latinos y estadounidenses nativos que a las personas de raza blanca. En los niños, el lupus aparece con mayor frecuencia a partir de los 15 años de edad y mayores. Según la Fundación para la Artritis (Arthritis Foundation), cerca de 25.000 niños y adolescentes tienen lupus o un trastorno relacionado.

SJOGREN: El síndrome de Sjögren es un trastorno autoinmune que reduce la cantidad de lágrimas en los ojos y de saliva en la boca. Por consiguiente, las personas con síndrome de Sjögren tienen sequedad en la boca y en los ojos. La sequedad de la boca afecta el gusto, hace más difícil masticar y tragar, y aumenta el riesgo de caries, pérdida de dientes e infecciones en la boca.

Además, el síndrome de Sjögren puede causar sequedad de la piel, la nariz y la vagina y puede afectar otras partes del cuerpo, incluidos los riñones, los vasos sanguíneos, los pulmones, el hígado, el páncreas y el cerebro.

El síndrome de Sjögren afecta entre 1 y 4 millones de personas en los Estados Unidos y ocurre en todas las razas y etnias. La mayoría de las personas tienen más de 50 años cuando se les diagnostica por primera vez. Las mujeres tienen nueve veces más probabilidad de tener síndrome de Sjögren que los hombres.

AGENTE ETIOLÓGICO:

LES: 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.

SJOGREN: 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 los linfocitos B oligomonoclonales que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables (IgMk) con actividad de factor reumatoide. 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 encuentran macrófagos y células dendríticas. Se ha demostrado que el número de macrófagos productores de interleucina (IL) 18 es directamente proporcional a la hipertrofia de las parótidas y la concentración reducida del

componente C4 del complemento, los cuales pronostican la aparición de linfoma. Es posible que el factor desencadenante de la activación epitelial sea una infección enteroviral persistente (quizá por cepas del virus coxsackie). Se han descrito marcas de interferón tipos I y II en las células del epitelio ductal y células T, respectivamente; su detección representa que los interferones ejercen efectos directos y cruzados sobre el proceso patogénico. El análisis molecular de los genes del antígeno leucocítico humano (HLA, human leukocyte antigen) clase II revela que el síndrome de Sjögren, pese a su origen étnico, tiene cierta relación con el alelo HLA DQA1*0501.

FISIOPATOLOGÍA:

LES: La patogénesis del LES sigue sin conocerse. Lo que está claro, es que participan diversos factores, incluyendo factores genéticos, factores ambientales, factores hormonales, alteraciones en la activación de las células B, disfunción de las células T, alteraciones en la apoptosis y un desequilibrio en el balance de las citoquinas. Dentro de los factores ambientales podríamos destacar la exposición solar, los virus (fundamentalmente el Epstein-Barr y el citomegalovirus), diversos fármacos (derivados de las sulfas, antiarrítmicos, entre otros), siempre y cuando dichos factores afecten a un individuo genéticamente susceptible de desarrollar la enfermedad. Se ha postulado que diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios. Se han detectado defectos en la depuración de células apoptóticas que contienen detritos celulares los cuales activan a los macrófagos con la posterior presentación de antígenos a las células T y células B, las cuales modulan finamente los procesos autoinmunes. Se han identificado diversos genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad para el desarrollo del LES. Se ha descrito en varios estudios la porción larga del cromosoma 1, específicamente la región 1q23-24. Otros estudios han encontrado relación con el polimorfismo del gen relacionado con la muerte celular de tipo 1 (PDCD1), tanto en poblaciones Europeas como en población mexicana. En un estudio realizado en población colombiana con LES, Correa y colaboradores encontraron una prevalencia más

elevada en la variante del TAP2 (alelo TAP2*0201) en pacientes con LES (n=140) que en los controles sanos (n=120) (56% y 39%, respectivamente).

SJOGREN: Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la etiopatogenia es multifactorial. Actualmente se acepta la teoría que explica la infiltración de glándulas salivales y lagrimales por células linfoplasmocitarias junto con la hiperestimulación de linfocitos B. La infiltración linfocitaria destruye de manera progresiva las glándulas exocrinas.

Diversos autores han planteado diferentes hipótesis que justifican la alteración de la respuesta autoinmunitaria, entre las que destacan:

- *Alteración del reconocimiento inmunitario* por la presencia de factores intrínsecos (autoantígenos) o extrínsecos (infecciones virales).
- *Alteración de la respuesta inmunitaria adquirida* por disfunción de los linfocitos B o por alteración de los linfocitos T.
- *Alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria* por incremento del factor estimulador de células B y por alteración en la actividad de citoquinas con incremento en sangre periférica de Th2 y predominio de la respuesta Th1.
- *Factores genéticos:* entre los genes implicados en el SS destacan los haplotipos DRw52, DR2, DR3 y B8.
- *Factores externos virales:* del grupo herpes (Epstein-Barr, herpes simple 6, citomegalovirus), VHC y VHB, parvovirus B19, enterovirus (Coxsackie) y retrovirus: VIH y virus linfotrópico T humano tipo I.
- *Autoantígenos:* ribonucleoproteínas Ro/La, fodrininas y acuaporinas.

- *Disfunción de linfocitos B*: la proliferación de células B policlonal puede transformarse en bandas B oligoclonales o monoclonales.

No obstante, el factor que parece desempeñar un factor clave en modificar el curso que va desde la infiltración linfocitaria inicial del tejido glandular por linfocitos T en pacientes con SS hasta el desarrollo de lesión glandular crónica es el *incremento del factor activador de células B (BAFF)*, también conocido como *estimulador de linfocitos B (Blas)*, que incrementa la proliferación y la supervivencia de linfocitos B y produce mayor apoptosis y destrucción glandular.

Clásicamente se ha considerado que la hipofunción glandular era exclusivamente producida por la destrucción acinar secundaria a la infiltración linfocitaria; sin embargo, la hipofunción de las glándulas exocrinas parece ser debida también a una inhibición del proceso secretorio, producido, a su vez, por:

- Inhibición de la liberación de acetilcolina por citoquinas (interleuquina 1, factor de necrosis tumoral).

- Metabolismo aumentado de la acetilcolina (debido al aumento de la acetilcolinesterasa).

- Bloqueo de receptores muscarínicos M3.

- Alteración de la producción de óxido nítrico.

- Alteración de la producción de acuaporinas.

CUADRO CLÍNICO:

LES: La gran diversidad de órganos que, bien de forma aislada o simultánea, pueden ser afectados en el LES es la causa de sus numerosas y dispares

manifestaciones clínicas. Por tal motivo y por ser una enfermedad que evoluciona a brotes, no existe un cuadro clínico característico ni regularidad alguna en cuanto a la presentación y curso de la enfermedad. El estrés emocional y físico, el embarazo, diversos fármacos, las infecciones intercurrentes y la luz ultravioleta de la radiación solar pueden implicarse como factores desencadenantes de un brote o del inicio de la sintomatología clínica del LES. Entre las manifestaciones generales inespecíficas más frecuentes del LES se destacan la fiebre, la anorexia y la astenia. La fiebre se presenta en alrededor del 50% de los pacientes y configura patrones diversos. En la mayoría de los casos es moderada, aunque en ocasiones puede ser elevada y cursar con escalofríos; en tales ocasiones siempre deberá descartarse la existencia de un proceso infeccioso sobreañadido. La astenia y la anorexia pueden ser moderadas o importantes y, en ocasiones, preceden durante largo tiempo a otros síntomas clínicos más específicos.

Las diversas manifestaciones clínicas del LES pueden asociarse en el curso de los brotes de actividad de esta enfermedad. Esquemáticamente, según la riqueza sintomática y la evolución, pueden describirse tres formas clínicas principales:

1. Una forma clínica leve, paucisintomática o incluso monosintomática. Durante varios años estos pacientes presentan únicamente artralgias o discretos signos cutáneos asociados a alteraciones biológicas menores, pero que atestiguan la persistencia evolutiva de la enfermedad, siempre capaz de originar una agravación inesperada, lo cual es un riesgo que justifica el seguimiento del curso clínico de estos pacientes.
2. Una forma visceral grave, que comporta abundantes manifestaciones clínicas y con evolución muchas veces fatal. Las medidas terapéuticas pueden controlar su evolución y hacerle adquirir un curso más lento. Es una forma de presentación poco frecuente.
3. Por último, unas formas intermedias, que son las más frecuentes. Durante un largo período pueden tener una expresión visceral predominante, lo que ocasiona su diagnóstico y tratamiento por diversas especialidades.

SJOGREN: Las manifestaciones clínicas del SS se dividen en manifestaciones glandulares y extraglandulares.

1.- Manifestaciones glandulares

La afectación de las glándulas exocrinas se manifiesta fundamentalmente por xeroftalmía, xerostomía, tumefacción de glándulas salivales mayores y afectación de otras glándulas exocrinas (a nivel cutáneo, faríngeo, etc.).

La *sequedad ocular (xeroftalmía)* afecta al 5–17% de población adulta. Los signos y síntomas más frecuentes son: sequedad y disminución de lagrimeo, prurito, sensación de cuerpo extraño, hiperemia de la conjuntiva y fotofobia.

Se produce una disminución del flujo lacrimal, alteración de la composición de la lágrima, inestabilidad de la capa lacrimal (ruptura precoz) y todo ello, puede conducir a una lesión del epitelio ocular. Como consecuencia aumenta el riesgo de sufrir infecciones bacterianas y de producirse úlceras corneales.

En la *sequedad oral (xerostomía)* hay afectación de las glándulas salivales mayores y menores con disminución de flujo salival. Afecta a la calidad de vida de los pacientes dificultando actividades básicas como masticar, deglutir y hablar. Existe tendencia a la fisurización y ulceración de las mucosas, produciendo, como consecuencia, una intolerancia a las prótesis dentales. Además, al disminuir la capacidad antimicrobiana de la saliva, aumenta el riesgo de sufrir infecciones orales oportunistas (candidiasis oral fundamentalmente) y existe una mayor predisposición a caries y a enfermedad periodontal.

La *tumefacción de glándulas salivales* afecta al 30–50% de los pacientes. Existen 2 formas de presentación: aguda y crónica. La forma aguda se resuelve en 2–3 semanas y siempre hay que descartar sobreinfección, mientras que en la crónica se debe descartar linfoma si la tumefacción parotídea es de consistencia aumentada y se asocia a adenopatías.

La tumefacción parotídea unilateral y bilateral tiene generalmente diferentes causas. La *unilateral* sugiere una de las siguientes causas que pueden estar relacionadas con el SS o ser una complicación del mismo:

- Infección bacteriana.
- Litiasis.
- Neoplasia (adenoma, adenocarcinoma, linfoma, etc.).

Además del SS, las causas de la *tumefacción parotídea bilateral* pueden ser:

- Infección vírica (EBV, paperas, citomegalovirus, coxsackie A).
- Amiloidosis.
- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis).
- VIH.
- Hiperlipidemia.
- Cirrosis/alcoholismo.
- Acromegalia/DM.
- Anorexia.

Otras manifestaciones de afectación de glándulas exocrinas son: la sequedad vaginal que conlleva dispareunia en mujeres posmenopáusicas y aumenta el riesgo de infecciones por *Candida*, sequedad cutánea que predispone a prurito, sequedad nasal y faríngea que puede ocasionar reflujo gastroesofágico, tos seca crónica, rinitis no alérgica y sinusitis.

2.- Manifestaciones extraglandulares

El 30% de los pacientes presentan este tipo de manifestaciones, entre las que se incluyen las musculoesqueléticas, neurológicas, cutáneas, renales y gastrointestinales.

Afectación musculoesquelética

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan artralgiyas, con o sin evidencia de artritis. Se trata de una artropatía simétrica, no erosiva que afecta principalmente a pequeñas articulaciones. El factor reumatoide puede ser positivo en el 50% de los casos.

Son frecuentes las mialgias, aunque raramente se llega a producir una miopatía clínica y pueden existir elevaciones discretas de la creatín fosfokinasa.

Afectación neurológica y afectación psiquiátrica

Dentro de la afectación neurológica puede haber afectación del SNC y periférico. Cuando hay afectación del sistema nervioso periférico se puede producir ataxia sensitiva, polineuropatía mixta sensoriomotriz que afecta principalmente a los miembros inferiores, neuropatía autonómica, mononeuritis múltiple y afectación de pares craneales, siendo lo más frecuente la neuralgia del trigémino.

La afectación del SNC es menos frecuente (1%) y cursa con meningitis aséptica, mielitis transversa, alteraciones de la concentración y de la memoria, deterioro cognitivo y déficit motor.

Por último, señalar que en estos pacientes son muy frecuentes los trastornos del ánimo como la depresión, ansiedad, insomnio, astenia y la fibromialgia.

Afectación cutánea

La vasculitis cutánea ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes, los cuales tienen más riesgo de desarrollar manifestaciones extraglandulares, incluyendo linfoma. La púrpura palpable es el signo más común, pero puede haber también lesiones urticariformes, máculas, pápulas y pequeñas áreas de ulceración. Estas lesiones son más frecuentes en los miembros inferiores.

Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son eritema nudoso, livedo reticularis, liquen plano, vitíligo y fenómeno de Raynaud.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO:

LES:

- 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.
- 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.

SJOGREN: Se diagnostica síndrome de Sjögren primario cuando: 1) El paciente manifiesta xeroftalmía o xerostomía. 2) Las pruebas oculares demuestran

queratoconjuntivitis seca. 3) La valoración bucal revela las manifestaciones típicas del síndrome o el suero del paciente reacciona con autoantígenos Ro/SS-A o La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien con objeto de descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmía o hipertrofia de las glándulas parótidas. Es necesario descartar infección por el virus de la hepatitis C, dado que además de las pruebas serológicas, las manifestaciones clínicas patológicas restantes son casi idénticas a las del síndrome de Sjögren.

TRATAMIENTOS:

LES: El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos y diversos inmunosupresores. Con estos tratamientos se ha mejorado notablemente el pronóstico de los pacientes, aunque pueden ser frecuentes las recaídas, así como, en algunos casos, la falla terapéutica.

Antiinflamatorios. Alivian el dolor de la artritis y pueden suprimir otros síntomas leves, como los dolores musculares y algunas pleuritis o pericarditis.

Corticoides. Siguen siendo los medicamentos más importantes para controlar muchos de los síntomas que aparecen en el lupus. Prácticamente todas las complicaciones de esta enfermedad, son susceptibles de ser tratadas con éxito con los corticoides.

Antipalúdicos. Estos medicamentos se emplean en el lupus para el tratamiento de la artritis, de algunas lesiones de la piel y para cuando existen síntomas pleurales y pericárdicos.

Inmunosupresores. Los más utilizados son la azatioprina y la ciclofosfamida. Estos medicamentos se emplean únicamente cuando hay complicaciones importantes de la enfermedad, especialmente en el riñón.

SJOGREN: El SS siempre se ha considerado una de las enfermedades autoinmunes con un menor abanico de opciones terapéuticas, sobre todo, respecto a las manifestaciones causadas por la sequedad de mucosas. Sin embargo, en estos últimos años han aparecido nuevos fármacos que han modificado notablemente el manejo terapéutico del paciente con SS.

El SS precisa una doble aproximación terapéutica, centrada, por un lado, en el tratamiento de las manifestaciones originadas por la sequedad de las mucosas y por otro, en el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares.

De las manifestaciones glandulares

A los pacientes es necesario recomendarles medidas generales como procurar no consumir ciertos fármacos (antidepresivos, antihistamínicos, anticolinérgicos) que pueden agravar su sintomatología, evitar ambientes secos, aumentar la ingesta de agua y de productos que estimulen la secreción salival (alimentos ácidos no azucarados). Es importante también insistir en la necesidad de una higiene dental adecuada con visitas frecuentes al odontólogo.

Para la xerostomía se pueden aconsejar sustitutivos de saliva y sialogogos (bromexina, N-acetilcisteína), mientras que para la xeroftalmía podemos emplear lágrimas artificiales (derivados de celulosa, derivados polivinílicos, polisacáridos), colirios con mucolíticos y ciclosporina tópica al 2%.

En el caso de sequedad ocular muy intensa e incapacitante que no mejore con las medidas anteriores se podría plantear el tratamiento quirúrgico que consistiría en la oclusión de los canaliculos lacrimales con materiales temporales (colágeno), o bien permanentes (silicona) o la ligadura por sutura o electrocoagulación.

Agonistas muscarínicos

En la actualidad disponemos de agonistas muscarínicos como la pilocarpina y la cevimelina que estimulan la secreción acuosa en pacientes sin gran atrofia glandular.

El *clorhidrato de pilocarpina*, es un agente parasimpáticomimético colinérgico, con acción agonista sobre el receptor M3 de las glándulas salivales. Se recomiendan dosis de 5mg 4 veces al día. Los efectos secundarios principales son: cefalea, náuseas, sudoración, dolor abdominal. Está contraindicado en pacientes con asma bronquial mal controlada y glaucoma.

La *cevimelina*, no se comercializa en Europa y en los países en que se utiliza se recomiendan dosis 30mg cada 8h. Produce menor sudoración que la pilocarpina, pero más náuseas y diarrea.