

## Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos poco frecuentes

Ana Isabel Sánchez Atrio

Servicio de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes/Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica con enorme variedad de presentaciones clínicas y expresión de autoanticuerpos. Se ha descrito multitud de casos clínicos con afección de todos los órganos y sistemas de la economía como diana de esta enfermedad, tanto a su inicio como durante la evolución en cada paciente. Si bien lo más frecuente es que se inicie en personas entre la segunda y la tercera década de la vida, puede empezar a edades extremas, con algunas peculiaridades clínicas diferentes. En esta revisión se han escogido determinadas situaciones clínicas asociadas a LES, como el síndrome hemofagocítico, y determinados aspectos clínicos descritos por primera vez en la literatura en los últimos años, como el síndrome de encefalitis posterior reversible o PRES.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico. Síndrome hemofagocítico. Síndrome PRES. Síndrome de pulmón encogido.

### Systemic Lupus Erythematosus. Infrequent Clinical Aspects

The SLE is a systemic autoimmune disease that presents a tremendous variability regarding its clinical presentation and immunologic expression. This disease can affect any organ, both as clinical onset or during the course of the disease. People in their second and third decade are most frequently affected, but the illness can debut at any age, with some different clinical peculiarities. SLE-associated clinical situations like hemophagocytic syndrome and

some recently published clinical aspects like posterior reversible encephalopathy syndrome are reviewed here.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus. Hemophagocytic syndrome. PRES syndrome. Shrinking lung syndrome.

El lupus eritematoso sistémico (LES) probablemente sea la enfermedad autoinmunitaria con más variedad clínica y serológica. Por ello puede afectar a cualquier órgano de muy diversas formas y grados, así como presentar de forma variable un indeterminado número de autoanticuerpos en cada paciente. De ahí que exista un enorme espectro de presentaciones clínicas. En la siguiente revisión bibliográfica se señalan algunas situaciones clínicas publicadas como inusuales en la práctica clínica.

### Edad de presentación poco frecuente

#### Lupus de inicio infantil

Aproximadamente un 20% de todos los pacientes con LES tiene su comienzo durante las primeras dos décadas de la vida. Tanto los criterios de clasificación de la enfermedad como los índices de actividad son iguales a los utilizados en el adulto. En general, el período inicial de actividad clínica es subagudo, con síntomas constitucionales marcados a los que posteriormente se añaden otras manifestaciones sistémicas; ello hace que el diagnóstico precoz a veces sea complicado. Pluchinotta et al<sup>1</sup> realizaron un estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de LES de comienzo en edad infantil, y los dividieron en tres grupos según la edad de inicio: grupo A (infantil), con comienzo antes de los 2 años; grupo B (prepuberal), entre 2 y 10 años, y grupo C (pospuberal), entre 11 y 16 años. Este grupo encuentra diferencias significativas en cuanto a peor pronóstico y mayor índice de actividad en el grupo de comienzo infantil, que presenta una mayor prevalencia de afección cardiovascular, cuya presentación más frecuente es la

Correspondencia: Dra. A.I. Sánchez Atrio.  
Servicio de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes/Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.  
Ctra. de Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. España.  
Correo electrónico: AISAtrio@terra.es

endocarditis de Libman-Sachs asociada a insuficiencia cardíaca congestiva. También presentan una mayor prevalencia de afección pulmonar grave, así como mayor frecuencia de afección renal. En cuanto a la afección neurológica, hay una mayor frecuencia de aparición en niños muy pequeños, si bien la diferencia no es significativa respecto a los otros dos grupos de edad. En el estudio de Pluchinotta et al cabe destacar que hay una alta frecuencia de historia familiar de enfermedad autoinmunitaria en niños muy pequeños (el 46,2 frente al 25 y el 28% en los siguientes grupos de edad). Similares datos también fueron publicados con anterioridad por otros autores<sup>2</sup>, lo que indica una incrementada predisposición genética al desarrollo de LES en los niños de menor edad.

### Lupus de inicio tardío

El inicio del LES después de los 60 años es poco frecuente; basándonos en estudios epidemiológicos, corresponden a un 12-20% según las series de Dubois y otros autores<sup>3</sup>. Se han descrito varias diferencias en cuanto a la población de estos pacientes, como que el predominio de mujeres disminuye en este grupo de edad y parece que se afecta más la población de raza blanca, a diferencia del lupus de inicio en jóvenes, en que priman los afroamericanos<sup>4</sup>.

Hay diferencias clínicas, tanto al inicio de la enfermedad como durante su evolución. Así, es frecuente el inicio insidioso con predominio de la sintomatología general y constitucional, que puede semejar un cuadro fibromiálgico. Se ha descrito una menor frecuencia de afección renal en el LES de inicio tardío en varias series<sup>5</sup>, así como una mayor de afección neurológica<sup>6</sup>, si bien ésta podría deberse a que se incluyen como manifestaciones neurológicas alteraciones neurocognitivas, cefalea, etc., todas más frecuentes en grupos de edad avanzada, independientemente de la causa. La mayoría de las series coinciden en un peor pronóstico, probablemente por la mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular relacionados con la edad. En cuanto a la presencia de autoanticuerpos, los pacientes con LES de inicio tardío presentan menos comúnmente anticuerpos anti-Sm y anti-Ro, así como una baja frecuencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, todo ello en contra de lo que pudiéramos imaginar, dada la mayor frecuencia de anticuerpos antinucleares en el grupo de población general mayor de 65 años.

### Síndrome hemofagocítico

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por la infiltración benigna de histiocitos hemofagocíticos en médula ósea y en otros órganos, como ganglios linfáticos,

hígado y bazo. Fue descrito en 1979 por Risdall et al<sup>7</sup> como una entidad benigna asociada a infección viral y distinta de la histiocitosis. Clínicamente se caracteriza por la aparición de fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia y elevación de las enzimas hepáticas, la ferritina y los triglicéridos. Pueden presentarse coagulopatía y, más raramente, afección cardiopulmonar.

No se conoce con exactitud la patogenia de este trastorno. Se cree que algún factor inductor de la fagocitosis o las linfocinas estimuladoras de los macrófagos podrían ser causa de la hiperactividad de los histiocitos.

Se ha descrito una forma familiar, así como asociados a infecciones, especialmente en pacientes inmunodeficientes, neoplasias (sobre todo linfomas), reacciones alérgicas severas y enfermedades autoinmunitarias<sup>8-10</sup>. El tratamiento consiste en aplicar el más adecuado a la enfermedad subyacente, ya sea infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria.

Los primeros casos de asociación con lupus son los de Wong et al<sup>11</sup> en 1991, que cursaron de forma similar a los no relacionados con LES.

### Afección inusual del aparato respiratorio

Con frecuencia se ve implicado el aparato respiratorio en pacientes con lupus, y puede afectarse cualquier componente: pleura, parénquima pulmonar, vasculatura o músculos respiratorios. Algunas series señalan que hasta un 80% de los pacientes tienen en algún momento de su enfermedad afección respiratoria, más frecuentemente pleuritis<sup>12,13</sup>. Una rara y poco conocida forma de afección del aparato respiratorio es el síndrome del pulmón encogido, descrito por Hoffbrand et al<sup>14</sup> en 1965, cuya etiología permanece sin esclarecer. En algunos casos se ha implicado una disfunción primaria diafragmática, mientras que otras indican restricción de la pared torácica por alteración pleural o por afección del nervio frénico<sup>15,16</sup>. El cuadro clínico es sugestivo; debe sospecharse en pacientes con disnea progresiva, asociada con frecuencia a dolor pleurítico. A la exploración destaca respiración rápida y superficial con disminución del murmullo vesicular. La exploración funcional respiratoria demuestra patrón restrictivo y disminución de la distensibilidad, mientras que la capacidad de difusión permanece normal. La radiografía de tórax evidencia disminución del volumen pulmonar de grado variable.

### Afección inusual del sistema nervioso

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES pueden ser extremadamente diversas. En 1999 el American College of Rheumatology publicó una lista con 19 síndromes neuropsiquiátricos descritos en enfermos de lupus<sup>17</sup>. Esta lista incluye cuadros muy variados, que van

desde la simple cefalea hasta cerebritis, epilepsia o psicosis, por lo que muchas veces constituye un reto diagnóstico para el clínico distinguir cuadros debidos directamente a la propia enfermedad de efectos secundarios de fármacos o cuadros sobreañadidos.

Con el desarrollo de nuevas técnicas de imagen, como la resonancia magnética, se han descrito cambios cerebrales asociados a determinadas situaciones clínicas. Tal es el caso del síndrome de encefalitis posterior reversible (PRES), descrito por Hinchey et al<sup>18</sup> en 1996. Este síndrome fue descrito en pacientes con hipertensión arterial asociada a distintas causas; se caracteriza por la aparición de síntomas neurológicos, como cefalea, alteración del estado mental, cambios visuales y/o convulsiones, siempre asociados a cambios en neuroimagen consistentes en edema reversible de sustancia blanca, predominantemente en el encéfalo posterior. Las imágenes típicas en resonancia magnética consisten en zonas de hiperseñal en T2 y secuencias FLAIR, localizadas típicamente en la sustancia blanca de la región parietoccipital.

La etiología de este síndrome se considera multifactorial, muchos casos se asocian a hipertensión, insuficiencia renal, LES y uso de ciertos fármacos inmunosupresores. No conocemos exactamente la fisiopatología de este síndrome; lo más probable es que esté relacionada con edema vasogénico, ya que en determinadas situaciones de hipertensión puede haber fallos en la autorregulación del flujo cerebral, con hiperperfusión y rotura de la barrera hematoencefálica de determinadas zonas, con el consecuente edema. Esta disfunción podría exacerbarse por algunos fármacos inmunosupresores.

El tratamiento consiste en aplicar de forma rápida y eficaz el tratamiento antihipertensivo, así como el control de la convulsiones si las hubiere. Dicho tratamiento conlleva la mayoría de la ocasiones la desaparición total de los síntomas y de las lesiones en la resonancia en el plazo de pocas semanas.

## Bibliografía

1. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martín G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16:550-5.
2. Lehman TJA, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *J Pediatr*. 1989;83:235-9.
3. Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Du-Bois' Lupus Erythematosus*. 5.ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 49-65.
4. Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond JL. [Systemic lupus erythematosus with diseases onset at 65 and older]. *Rev Med Interne*. 2003;24:288-94.
5. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, Laporte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus: race and gender differences. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1260-70.
6. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C, Bae SC, Barr S. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:913-7.
7. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Drivit W, Balfour HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44:993-1002.
8. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:435-44.
9. Karras A, Hermine O. [Hemophagocytic syndrome]. *Rev Med Interne*. 2002;23:768-78.
10. Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med*. 2002;112:592-3.
11. Wong KF, Chan JK, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med*. 1991;114:387-90.
12. Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulos V, Drosos AA, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Pulmonary function of non-smoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1988;94:312-5.
13. OOi GC, Ngan H, Peh WC, Mok My, Ip M. Systemic lupus erythematosus with respiratory symptoms. *Clin Radiol*. 1997;52:775-81.
14. Hoffbrand BI, Beck ER. Unexplained dyspnoea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1965;1:1273-7.
15. Gibson GJ, Edmonds JP, Hughes GRV. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1977;63:926-32.
16. Wilcox PG, Stein HB, Clarke SD, Pared PD, Pardy RL. Phrenic nerve function in patients with diaphragmatic weakness and systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1988;93:352-8.
17. The American College of Rheumatology. Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
18. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Pao L, Wang A, Pessin MSK, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500.