



# **Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso**

**2006**



## **Sociedad Argentina de Dermatología**

### **Comisión Directiva 2005-2006**

PRESIDENTE	Esteban F. Saraceno
SECRETARIA GENERAL	Graciela E. Pizzariello
SECRETARIO CIENTÍFICO	Mario A. Marini
TESORERA	Nélida A. Raimondo
SECRETARIO DE ACTAS	Daniel O. Ballesteros
ORGANO DE FISCALIZACIÓN : <i>Miembros Titulares</i>	Rita García Díaz José M. Cabrini Héctor Crespi
<i>Miembro Suplente</i>	Graciela del C. Vidal
DIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA	Mercedes L. Hassan
DIRECTOR DE ASUNTOS GREMIALES Y LEGALES	Roberto Glorio
DIRECTOR DE RELACIONES CON LA COMUNIDAD E INTERNACIONALES	Luis Sevinsky
DIRECTORA DE PUBLICACIONES Y MEDIOS DE COMUNICACIÓN	Lilian Moyano de Fossati
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 1	Mónica Prida
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 2	Lucía Iturre de Aguirre
DIRECTOR REGIONAL ÁREA 3	Alejandro Ruíz Lascano
DIRECTOR REGIONAL ÁREA 4	Gustavo Carrera
DIRECTOR REGIONAL ÁREA 5	Miguel A. Mazzini
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 6	Ada Jalaris de Daroda

#### **SECCIONES:**

SOC. ARG. LEPROLOGÍA: Pte.: Graciela Pizzariello, BAHÍA BLANCA: Pte.: Leónidas Souza, BONAERENSE: Pte.: Susana Elvira Aguilar, COMAHUE: Pte.: Pablo Pagano, CÓRDOBA: Pte.: Carlos Consigli, CORRIENTES: Pte.: Miguel Scappini, CHACO: Pte.: Indiana Belotti, CHUBUT: Pte.: Juana Vera, JUJUY: Pte.: Oscar C. Territoriale, LA PLATA: Pte.: Rubén Torossían, LITORAL: Pte.: Analía Svartz, MAR DEL PLATA: Pte.: Raúl Terille, MENDOZA: Pte.: Raúl E. Villa, MISIONES: Pte.: Rafael O. Miranda, ROSARIO: Pte.: María I. Galimberti, SALTA: Pte.: Rut Samson de Querío, SAN JUAN: Pte.: María Amalia Rueda de Pastor, SANTIAGO DEL ESTERO: Pte.: Nora Acosta de Amerio, TUCUMÁN: Pte.: Adriana Liatto de Nogaló.

#### **DELEGACIONES:**

CATAMARCA: Del.: Ana Lía Brunner, SAN LUIS: Del.: Sergio R. Lombardi, SANTA CRUZ: Del.: Roxana E. Luna, TIERRA DEL FUEGO: Del.: María M. Pages de Calot.



---

## **Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso**

### **Coordinadores Generales**

Oswaldo Stringa - Patricia Troielli

### **Participantes**

María Cristina Borroni  
Horacio Cabo  
Carolina Carvajal  
Gabriel Casas  
Désiree Castelanich  
Carla Castro  
Rosa María Ciancio de Rodríguez Saa  
Claudia Civitillo  
Javier Consigli  
María Estela Cúneo  
Cristina Echeverría  
Jella Endre  
Mario Estrada  
Ramón Fernández Bussy  
Rita García Díaz  
Virginia Grande  
Mercedes Hassan  
María Inés Hernández  
Isabel Hidalgo Parra  
Ana Kaminsky  
Marcelo Label  
Margarita Larralde  
María Bibiana Leroux  
Javier Merediz  
Rafael Miranda  
Bernardo Nudenberg  
Cristina Pascutto  
María José Pelli  
María Valeria Pinotti  
Graciela Rossi  
Rebeca Rubinson  
Lilian Ruíz de Najt  
Andrea Santos Muñoz  
Miriam Saposnik  
Sergio Stringa  
Raúl Villa  
Alberto Woscoff



---

## **INTRODUCCIÓN**

Agradecemos la posibilidad que nos da la Sociedad Argentina de Dermatología de realizar la primera edición del consenso sobre lupus eritematoso y en especial al vasto grupo de colegas que convocamos y no dudaron en contribuir con su experiencia y trabajo.

Este proyecto contribuye a rescatar y favorecer el conocimiento de enfermedades de baja prevalencia como el lupus eritematoso donde la cronicidad de las lesiones en piel, la alta frecuencia de manifestaciones cutáneas en los distintos fenotipos y el carácter desfigurante pueden afectar seriamente la calidad de vida de los pacientes.

Se han tratado los aspectos más relevantes de la enfermedad con especial énfasis en el diagnóstico y en una guía de tratamiento de las formas cutáneas en pos del abordaje conjunto con otras disciplinas médicas.

Creemos que este consenso será de utilidad para jerarquizar el rol del dermatólogo en el manejo de las enfermedades autoinmunes y facilitará el acceso de nuevas estrategias terapéuticas a los pacientes.

Dr. Osvaldo Stringa

Dra. Patricia Troielli



## **I) DEFINICIÓN**

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune compleja de origen desconocido caracterizado por la producción de numerosos anticuerpos (ac) contra diversos antígenos (ag) propios del individuo. La diversidad de los síntomas clínicos, serológicos e inmunológicos son el resultado de la activación de mecanismos inmunes, diferentes genes y vías de la inflamación que compromete los diferentes órganos y sistemas.

Factores ambientales, hormonales y genéticos han sido involucrados en la patogenia. Los genes relacionados corresponden a los genes de la apoptosis, presentación de antígeno y activación linfocitaria.

Se han reconocido polimorfismos en genes de clase III,  $TNF\alpha$  y proteínas del complemento (C).

La deficiencia genética de C1q ha sido identificada como un factor de riesgo aislado para el desarrollo de LES, de inicio temprano, siendo la manifestación cutánea y fotosensibilidad la forma más común de presentación en estos pacientes.

Los polimorfismos en el alelo  $TNF\alpha$  se asocian a fotosensibilidad en Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo, en genes del  $rTNF\alpha$  I y II y el polimorfismo del nucleotido en gen C19A se relaciona con LECSA y bajos niveles de C1q en suero. Los pacientes con autoanticuerpos anti C1q presentan mayor riesgo de nefritis.

Hasta la actualidad no existen estudios epidemiológicos sistemáticos donde se evalúe la prevalencia /incidencia de los pacientes que presentan compromiso de piel (lupus cutáneo) no asociado a LE sistémico. Desde la reumatología se sugiere que la relación de frecuencia de pacientes con LE cutáneo puro como única enfermedad es de 1:7 con respecto a la enfermedad sistémica. Desde la dermatología se estima que el LE cutáneo puede ser 2-3 veces más común que el LES.

La prevalencia de LE en América del Norte y Europa es de 40 por 100.0000 habitantes.

Existe una incidencia mayor en afroamericanos e hispánicos.

Más del 80% de los casos ocurren en mujeres en edad fértil.

Se ha encontrado un 10 a un 12 % de familiares en 1º grado afectado por Lupus u otra enfermedad reumática.

## **II) CLASIFICACIÓN**

Las lesiones cutáneas que aparecen en los pacientes con LE pueden ser específicas de acuerdo a los hallazgos clínicos histológicos.

Existen tres tipos de lesiones cutáneas específicas en el LE:

1. Lupus cutáneo crónico
2. Lupus cutáneo subagudo
3. Lupus cutáneo agudo

Las lesiones específicas se encuentran en los siguientes tipos clínicos de la clasificación.

- 1) Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECCr)
  - 1.1. Discoide (LED)
  - 1.2. Hipertrófico o verrugoso
  - 1.3. Tumido
  - 1.4. Sabañón
  - 1.5. Mucoso
  - 1.6. Lupus eritematoso profundo (paniculitis lúpica)
  - 1.7. Lupus eritematoso cutáneo generalizado
- 2) Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA)
- 3) Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)
- 4) Lupus Neonatal (LEN)
- 5) Lupus eritematoso sistémico infantil (LESI)
- 6) Lupus eritematoso por drogas
- 7) Otros Síndromes



Las lesiones cutáneas inespecíficas que se observan en los pacientes con LE son:

Alopecia difusa, "peladoide", localizada y no cicatrizal, telangiectasias periungulares, hemorragia en astilla, livedo reticular y racemoso, gangrena, púrpura y vasculitis.

Cuadro 1

Criterios revisados en 1997 de la American College of Rheumatology para la clasificación del lupus eritematoso sistémico	
1. RASH MALAR	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que no compromete los surcos nasogenianos
2. LUPUS DISCOIDE	Placas eritematosas, elevadas con escamas adherentes y taponamiento folicular, atrofia cicatrizal en lesiones antiguas.
3. FOTOSENSIBILIDAD	Eritema en piel como resultado de reacción inusual a la luz por historia del paciente u observación del médico.
4. ULCERAS ORALES	Ulceración oral o nasofaríngea, indolora observada por el médico
5. ARTRITIS	Artritis no erosiva que compromete 2 o más articulaciones periféricas caracterizada por edema, tensión o derrame.
6. SEROSITIS	a) Pleuritis-historia de dolor pleurítico o frote auscultado por el médico o evidencia de derrame. b) Pericarditis-documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. ALTERACIÓN RENAL	a)Proteinuria persistente mayor de 0.5 gr/24hs o mayor de 3 b) Cilindros celulares de glóbulos rojos, hemoglobina, de tipo granular, tubular, o mixtos.
8. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	a) Ataque, pérdida conocimiento, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o disbalance electrolítico. b) Psicosis, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o disbalance electrolítico.
9. ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA	a) anemia hemolítica, con reticulocitosis. b)Leucopenia, menor de 4,000/mm <sup>3</sup> total en dos o más ocasiones c) Linfopenia, menor de 1,500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones d) Trombocitopenia, menor de 100,000/mm <sup>3</sup> en ausencia de medicamentos
10. ALTERACIONES IMMUNOLÓGICAS	a) Presencia de Anti-DNA nativo. b) Presencia de Anti-Sm. c) hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos basados en : 1) niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG or IgM 2) test positivo para anticoagulante lúpico 3) Test en suero para sífilis falso positivo por 6 meses y confirmado por pruebas de inmovilización del treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	Título anormal por inmunofluorescencia o equivalente, en ausencia de drogas asociadas a lupus inducido por drogas

*Se dice que un paciente puede tener lupus eritematoso sistémico si cuatro ó más de los 11 criterios están presentes en forma seriada ó simultánea durante un intervalo de observación.*

## 1- LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO (LECCr)

1.1. LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE: (LED) es la forma más frecuente de lupus cutáneo crónico y raramente presenta manifestación sistémica. Puede ocurrir a cualquier edad, pero predomina entre los 20 y 40 años, 2 a 1 mujer-hombre.

Aproximadamente el 5% de los pacientes evolucionarán a lupus sistémico, particularmente aquellos con lesiones extendidas. La lesión discoide puede presentarse en el LES, LECSA, Síndrome de superposición y LE Neonatal. El 20% de los pacientes con LES presentan signos de LED.

Las características clínicas son placas con eritema, escama y atrofia que asientan con preferencia en sitios expuestos a la luz solar y en cuero cabelludo dejando alopecia cicatrizal.

Raramente afecta palmas y plantas donde suele tomar aspecto erosionado y doloroso.

Existen otras formas infrecuentes como: lesiones discoideas en párpados, lesiones de aspecto acneiforme y otras en uñas con hiperqueratosis del lecho ungueal e inflamación periungueal.



El carcinoma espinocelular puede desarrollarse en lesiones de LED.

Los diagnósticos diferenciales son: psoriasis, linfocitoma cutis, micosis fungoide, granuloma facial, erupción polimorfa solar y sarcoidosis.

Se efectuará examen clínico general y de laboratorio del paciente para descartar afectación sistémica. Es frecuente observar eritrosedimentación e hipergamaglobulinemia moderada. La disminución del complemento obliga a descartar compromiso renal. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos a título bajo en el 20% de los pacientes y el factor reumatoideo puede ser positivo.

Se reconocen las siguientes formas clínicas según su extensión:

- a) *Localizado*: Las lesiones de aspecto típico afectan zonas de exposición solar, cabeza y cuello.
- b) *Generalizado*: Afecta además otras áreas y puede estar o no comprometida la extremidad cefálica. Puede asociarse a alteraciones hematológicas y/o serológicas, con mayor riesgo de evolución a lupus sistémico.

**1.2 HIPERTRÓFICO**: lesiones discoides hiperqueratósicas, localizadas en cara y superficie de extensión de extremidades. El curso clínico está marcado por la cronicidad, ausencia de regresión de las lesiones y resistencia al tratamiento. Debe diferenciarse con lesiones de liquen plano hipertrófico, queratoacantomas y carcinomas espinocelular.

**1.3 TUMIDO**: Se presenta con placas induradas, eritematosas, ocasionalmente anulares, localizadas en sitios fotoexpuestos: cara, extremidades superiores y tronco, asociado a fotosensibilidad. Permanecen por semanas o meses, resuelven sin cicatriz y tienden a recidivar en los mismos sitios. Pueden coexistir con lesiones discoides típicas o LES. El diagnóstico diferencial incluye la erupción polimorfa solar, el eritema anular, la mucinosis reticular eritematosa, y la infiltración linfocítica de Jessner.

**1.4 LUPUS SABAÑON**: Se presenta como placas violáceas, simil eritema pernio, que aparece sobre articulaciones interfalángicas. En el 50% de los casos se asocian a LED y el 15 % de los mismos desarrolla manifestaciones sistémicas.

**1.5 MUCOSO**: La mucosas bucal y genital pueden estar afectadas, así como también en la semimucosa labial (signo de Grinspan); estas lesiones mucosas pueden ser difíciles de diferenciar del liquen plano y la leucoplasia.

**1.6 PROFUNDO ó PANICULITIS LUPICA**: Se presenta con nódulos y placas subcutáneas, a veces eritematosas y dolorosas. Se ulceran en menos del 30% de los casos.

Se localiza en zonas proximales de extremidades, glúteos y región deltoidea, tronco, cara y cuero cabelludo; también ha sido descrita la región en la parótidea y región mamaria (mastitis lúpica). Pueden resolver espontáneamente dejando áreas deprimidas. El LED en piel suprayacente o alejada se encuentra en un tercio de los casos, lo cuál facilita el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial incluye: paniculitis histiocítica citofágica, paniculitis asociada a enfermedad pancreática y otras, la morfea profunda, la fasciitis eosinofílica, el granuloma anular subcutáneo y vasculitis necrotizante.

## **2- LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO (LECSA)**

El LECSA representa un subtipo de LE con manifestaciones clínicas, serológicas y genéticas distintivas caracterizado por fotosensibilidad asociado a la presencia de un marcador serológico el anticuerpo anti-Ro. (Ac Ro) Las lesiones en piel son de tipo generalizado, no cicatrizal, no induradas, recurrentes y superficiales. Representa el 9% de todos los casos de LE.

Se describen dos tipos de lesiones: anulares de aspecto eritematopapuloso policíclicos, otras psoriasiformes, eritematoescamosas y formas mixtas.

Otras variantes morfológicas son: eritema vesicoampollar, simil necrolisis epidérmica tóxica, eritrodermia exfoliativa, variantes pitiriasiformes y exantemáticas, lesiones anulares acrales.

Se localiza en áreas de piel expuestas a la luz solar: cara, parte superior de la espalda, hombros, superficies extensoras de los brazos, "v" del escote, dorso de manos y dedos. Las lesiones desaparecen en semanas o meses. Resuelven sin cicatriz ni atrofia. Pueden dejar leucodermia y telangiectasias a veces persistentes.

Se describen lesiones de LECSA asociadas a drogas.



El 15 a 20% de los pacientes con LECSA presentan lesiones de LECA o LED clásico en algún momento de la enfermedad.

Las lesiones cutáneas de LECA son: más transitorias, curan con menos alteraciones pigmentarias, son más edematosas y menos hiperqueratósicas que las de LECSA. Afectan zonas malares.

Las lesiones de LED asociadas con LECSA tienen mayor discromía (hiper e hipopigmentación), cicatrización atrófica, taponamiento folicular y escamas adherentes. Son induradas reflejando mayor profundidad histológica de la inflamación.

Los pacientes con LECSA tienen buen pronóstico y compromiso leve, sólo el 10 a 15% presenta nefritis, enfermedad del sistema nervioso central o vasculitis sistémica.

Aproximadamente 50% reúnen los criterios de LES.

El 70% de los pacientes tienen ac anti-Ro / (anti SS-A). Frecuentemente muestran fenotipo HLA-DR2 y HLA-DR3.

La variante papulo escamosa de LECSA, presencia de leucopenia, título elevado de ANA (mayor de 1:640) y acs anti DNA de doble cadena (anti DNA nativo) serían factores de riesgo de LES.

Puede superponerse con otras enfermedades autoinmunes: Síndrome de Sjögren, AR, tiroiditis de Hashimoto, morfea.

Existen asociaciones anecdóticas: síndrome de Sweet, porfiria cutánea tarda, enteropatía sensible al gluten, enfermedad de Crohn.

También se ha sugerido asociación con procesos malignos internos: Ca de mama, pulmón, tracto gastrointestinal o útero, enfermedad de Hodgkin.

### **3- LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO (LECA)**

Es un subtipo de LE donde las lesiones cutáneas representan la segunda manifestación de inicio de la enfermedad después de la articular. Frecuentemente estas lesiones están asociadas al desarrollo de lupus eritematoso sistémico (LES).

Puede desarrollar lesiones cutáneas:

**1- Específicas:** Son lesiones específicas y corresponden al rash o eritema malar en "alas de mariposa": es la más frecuente de las manifestaciones, es un eritema que respeta el surco nasogeniano con histopatología específica, presente en el 40%, está determinado por el mecanismo de citotoxicidad anticuerpo dependiente en la zona de interfase dermoepidérmica

Las lesiones del LED (LE crónico discoide) o LECSA (LE subagudo) pueden superponerse en el LES.

Erosiones o ulceraciones nasales, orales o nasofaríngeas se presentan en el 19%.

**2- Inespecíficas:** Las lesiones cutáneas inespecíficas corresponde a:

Alopecia difusa (presente en el 24%) con aspecto de "pelo de muñeca", "peladoide", localizada y no cicatrizal.

Fotosensibilidad

Telangiectasias periungulares

Hemorragia en astilla periungular

Livedos reticular y racemoso

Gangrena, púrpura petequiral o equimótica

Vasculitis - Urticaria vasculítica (cutánea y/o sistémica). Ésta se asocia a enfermedad autoinmune de tiroides con frecuencia y overlap LE-Sjogren. En estos casos pueden existir compromiso de SNC, pulmonar y / o renal leve.

Ulceraciones, gangrena acral y otras.

Las lesiones inespecíficas no presentan afectación prominente de la interfase dermoepidérmica y se observan en los momentos de mayor actividad, probablemente como un epifenómeno.

Raras y crónicas: Dermatitis intersticial granulomatosa en placa que semeja el granuloma anular clínica e histopatológicamente. Puede verse también en la artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria crónica o hematológicas mieloproliferativas. Las lesiones se localizan en axila, muslo o tronco. Aparecen periódicamente y remiten espontáneamente. La histopatología muestra infiltrados neutrofilicos sin verdadera vasculitis, con granulomas necrobióticos del colágeno y esbozo de empalizada periférica.



Pueden asociarse a: crioglobulinemias tipo III y anticuerpos antifosfolípido con sus lesiones características (ver Síndrome antifosfolípido).

Eritema con edema periorcular y púrpura petequial como forma de comienzo.

Excepcional: Panepidermolisis simil necrosis epidérmica tóxica con IFD: piel sana no expuesta y piel afectada positivas por depósito de IgG, IgM y IgA, C3, granular lineal dermoepidérmica.

La positividad en piel afectada en la lesión aguda del LES es aproximada al 70% de los casos. En piel sana no expuesta, es positivo en el 30-50% de los casos con actividad y afectación sistémica, especialmente si se hallan varias inmunoglobulinas (Ig) (IgG, IgM, IgA y C3). Actualmente no se usa en forma de rutina.

En el laboratorio encontraremos: ANA positivos con patrón periférico, homogéneo, moteado o nucleolar (sobre hígado de rata o Hep2), anti DNA ds (nativo), anti Sm, anti SSA-Ro, anti SSB-La y anti U1-Rnp. Estas positivities pueden superponerse.

Durante los períodos de actividad: Se observa disminución de fracciones de complemento C3, C4 y CH50 total, anemia, plaquetopenia, leucopenia. Anemia hemolítica autoinmune. Proteinuria, hematuria, sedimento telescopado etc.

Manifestaciones Clínicas: Fiebre, artralgias, astenia, adinamia, síndromes psiquiátricos.

Compromiso de órganos: Serositis, neumonitis, artritis, nefritis, anemia hemolítica autoinmune, PTI (púrpura trombocitopénica "idiopática") en el inicio, vasculitis. Cuadro 1.

## **LUPUS ERITEMATOSO AMPOLLAR (LEA)**

Las lesiones vesicoampollares pueden aparecer raramente en el curso del lupus eritematoso (LE). Se ha hallado con una frecuencia entre 0,04% a 8% en diferentes casuísticas, sobre pacientes lúpicos.

Las lesiones vesicoampollares en LE pueden ser formas específicas o inespecíficas, las primeras surgen de una exacerbación de las lesiones cutáneas lúpicas con histopatología de la enfermedad, y las inespecíficas corresponden al lupus ampollar cuadro autoinmune, adquirido, que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con lupus sistémicos.

### **Lupus Eritematoso Ampollar**

El llamado LE ampollar se ve en ambos sexos, con neto predominio femenino y se asocia al HLA -DR2 (frecuente en el LES)

El aspecto clínico puede remedar la dermatitis herpetiforme, con más eritema y fotosensibilidad.

Pequeñas ampollas o vesículas sobre base eritematosa, muy pruriginosas, erosiones costras, afectando la cara y el tronco en forma predominante.

Otras veces hay ampollas en miembros y tronco, que respetan la cara, semejando el penfigoide ampollar. En cuero cabelludo las ampollas dejan alopecia cicatrizal después de años. Cicatrices, quistes de milium y fragilidad cutánea son características semejantes a la epidermolisis bullosa adquirida. (EBA) Las lesiones exceden los sitios fotoexpuestos.

Se utiliza para su diagnóstico los criterios de Camisa y Sharma descritos en 1983.

1-Presencia de Criterios de la ARA para LES.

2-Lesiones vesico-ampollares más allá de los sitios fotoexpuestos,

3-Histopatología compatible con dermatitis herpetiforme y a veces presencia de una vasculitis leucocitoclástica en dermis superficial y media,

4-IFI negativa para anticuerpos contra zona de la membrana basal,

IFD positiva en piel lesional y/ o no lesional con depósito granular lineal de IgG, IgM y con frecuencia IgA. Si el patrón era lineal la microscopía electrónica demostraría que el depósito era sublámina basal.

5- La terapéutica exhibe un espectro de respuesta desde la desaparición de las lesiones con DAPS, hasta la necesidad de corticoterapia sistémica o inmunosupresores para la afectación sistémica.

*Tratamiento:* Se asegura que el DAPS es un tratamiento efectivo (100 mgs/día). No siempre la respuesta es tan rápida y eficaz como en la dermatitis herpetiforme. Cuando se trata de un lupus eritematoso sistémico requiere asociarse a corticoides (0,5 a 1 mg/kg de peso) y / o inmunosupresores. Actualmente se han comunicado casos esporádicos beneficiados por el uso del mofetil micofenolato, (1 a 2 g, 5/día),



especialmente cuando no puede usarse DAPS por sus efectos no deseados o no resulta útil. En los casos TEN-simil necroilisis epidérmica tóxica Gamma globulina Ev. 0,5 a 2 g/kg/día durante 4-5 días.

#### **4- LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL (LEN)**

El LEN es una enfermedad ocasionada por la transferencia durante el embarazo de autoanticuerpos maternos. Las manifestaciones más importantes son cutáneas y cardíacas. Los hallazgos cutáneos son transitorios aunque pueden dejar lesiones cicatrizales.

Las manifestaciones cardíacas, que son las responsables de la morbimortalidad del LEN, comienzan en el útero y provocan una alteración del sistema de conducción cardíaco que es permanente.

Otros hallazgos del LEN incluyen alteraciones hepáticas y hematológicas.

Las madres de pacientes con LEN tienen autoanticuerpos Anti-Ro/SSA en el 95% de los casos. Menor número de pacientes tienen autoanticuerpos anti-La/SSB y anti-U1RNP que también están implicados en la patogénesis del LEN.

Hallazgos cutáneos:

El 50% de los pacientes con LEN tienen lesiones cutáneas, un 10% asocian también bloqueo cardíaco.

Las lesiones comienzan habitualmente a las pocas semanas de vida aunque pueden estar presentes en el momento del nacimiento.

Clínicamente son lesiones análogas a las del lupus cutáneo subagudo: pápuloescamosas y anulares.

Las lesiones papuloescamosas son más frecuentes y se presentan como placas eritematoescamosas no induradas con escamas; la variante anular, consiste en lesiones redondeadas más inflamatorias, con tendencia a la curación central. Las telangiectasias son frecuentes y suelen persistir en la niñez.

Lupus profundo, poiquilodermia generalizada y alopecia son manifestaciones muy poco frecuentes.

Las lesiones cutáneas del LEN pueden ser diseminadas aunque su localización más frecuente es en la cara y el cuero cabelludo, afectando la zona peri orbitaria y malar dando la imagen en "ojos de búho". Pueden desencadenarse y agravarse por la exposición solar, aunque puede haber en zonas no expuestas, como la zona del pañal. Son transitorias y dejan de aparecer alrededor de los 6 meses, con la disminución de los autoanticuerpos maternos del suero del neonato, pueden dejar hipopigmentación y atrofia cicatrizal.

*Hallazgos extracutáneos:*

*Manifestaciones cardiológicas:* La manifestación extracutánea más importante es el bloqueo cardíaco completo. Más del 90% de los bloqueos cardíaco completo aislado se deben a LEN, la mayoría de los pacientes presentan bloqueo de 3º grado y se puede detectar desde las 20 semanas de gestación.

*Manifestaciones hepáticas:* La manifestación hepática suele ser transitoria y se presenta como aumento de las enzimas., trombocitopenia, y hepatomegalia.

Manifestaciones hematológica: citopenias aisladas, o anemia hemolítica que generalmente aparece en la 2da semana de vida y desaparece alrededor de los 6 meses.

Hallazgos menos frecuentes, trombosis asociada a anticuerpos anticardiolipinas, hipocalcemia, paraparesia espástica, neumonitis y miastenia gravis transitoria.

Del 30 al 51% de las madres de los niños con LEN tiene enfermedad del tejido conectivo, frecuentemente asintomática, la mayor parte de las pacientes presentan enfermedad de Sjögren.

*Etiología y patogénesis:*

Existe una fuerte evidencia que implica el pasaje transplacentario de autoanticuerpos maternos de tipo IgG en el LEN.

Los autoanticuerpos más comúnmente relacionados con LEN han sido anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Más del 95% de los niños con LEN tienen anticuerpos anti-Ro, 60-80% tiene anti-La; un pequeño número de pacientes con LEN tienen anti-Ro y anti-La no detectables pero tienen en cambio anti-U1RNP.

Las madres con anticuerpos anti-Ro o anti-La tienen un riesgo de 1-20% de dar a luz un niño con LEN. y altos títulos de anti-La se han relacionado a una mayor incidencia de niños con bloqueo cardíaco que con lesiones cutáneas.

El riesgo de recurrencia de bloqueo cardíaco congénito en embarazos subsecuentes es cercano al 25%.

Estudios complementarios a efectuar en la madre

Suero materno: FAN, anticuerpos anti DNA doble cadena, anti- Ro/ SSA, anti- La/ SSB, y anti-U1-RNP.

Ecografías ginecológicas con monitoreo en madres con sospecha de LEN.

Ecocardiograma fetal que puede revelar alteraciones estructurales del corazón.

Estudios a efectuar en el neonato



Suero del neonato: anticuerpos anti- Ro/ SSA, anti- La/ SSB, y anti-U1-RNP.

Hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma.

Histopatología: La biopsia de piel muestra hiperqueratosis moderada, taponamiento folicular y degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis

La inmunofluorescencia en el 50% de los casos revela un depósito granular de IgG, C3 e IgM en la unión dermoepidérmica

Curso, tratamiento:

Las lesiones cutáneas son transitorias y el tratamiento de las mismas es la fotoprotección, y de ser necesario corticoides tópicos.

El bloqueo cardíaco congénito es permanente, la mitad de los recién nacidos con bloqueo cardíaco congénito requieren marcapaso en el período neonatal.

La mortalidad por causa del bloqueo cardíaco completo en este período del 15% y entre 10-20% mueren por complicaciones del marcapaso.

Estos embarazos deben considerarse de alto riesgo por lo cual deben ser monitoreados con ecocardiogramas frecuentes, cada 2 semanas desde la semana 16 del embarazo.

## **5- LUPUS INFANTIL (LESI)**

Se considera lupus eritematoso sistémico infantil a el lupus que afecta a niños menores de 16 años.

Sólo entre un 10 y un 17% de los diagnósticos de LES se realizan antes de los 16 años de vida. Existe un pico de presentación entre los 10 y 14 años de edad y en la mayoría de los casos la edad al diagnóstico supera los 4 años.

Es más frecuente en mujeres y en la población negra, asiática y latina.

La edad de inicio temprana del LESI modifica la expresión de la enfermedad, el patrón de órganos comprometidos y los hallazgos serológicos.

Son más frecuentes las presentaciones clínicas atípicas en la niñez.

El diagnóstico precoz y el rápido inicio del tratamiento adecuado mejoran notoriamente la evolución.

Los niños y adolescentes con LES presentan frecuentemente desde el comienzo de su enfermedad síntomas sistémicos constitucionales como fiebre, caída de cabello, fatiga, pérdida de peso y evidencia de una enfermedad inflamatoria difusa acompañada de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

La piel, el sistema osteo - músculo - articular, el sistema nervioso central y el parénquima renal son los más frecuentemente afectados.

Los signos cutáneos suelen observarse desde el comienzo, entre ellos el rash malar es el más frecuente (50 - 60%), seguido por las ulceraciones cutáneo - mucosas.

Otros hallazgos característicos son la fotosensibilidad, lesiones por vasculitis (púrpuras, nódulos y ulceraciones), eritema palmo - plantar, el fenómeno de Raynaud y la alopecia difusa no cicatrizal. La forma de lupus cutáneo crónico, el lupus discoide y la alopecia cicatrizal son menos frecuentes en la infancia.

Musculoesqueléticas: las manifestaciones musculoesqueléticas están presentes en un 80% al momento del diagnóstico observándose con mayor frecuencia artralgias, artritis no erosiva y tenosinovitis. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son rodillas (50%), falanges (35%), muñecas (30%) y tobillos (30%).

Habitualmente se presentan con una poliartitis simétrica que afecta a grandes y pequeñas articulaciones. La mialgia se observa en un 20 a 30% mientras que la miositis es mucho menos frecuente.

*Hematológicas:* están presentes en un 75% de los pacientes. La anemia en normocítica y normocrómica. La prueba de coombs es positiva entre el 30 y 40%.

La trombocitopenia se encuentra en un 15% de los pacientes al momento del diagnóstico. Los pacientes con PTI crónica presentan mayor riesgo de desarrollar LES por lo que debe solicitarse estudios serológicos y realizar un adecuado seguimiento. Lo mismo ocurre en los pacientes con Síndrome de Evans (PTI y anemia hemolítica Coombs +).

Entre un 20 y un 40% de los pacientes tiene leucopenia. Se considera a la linfopenia un marcador sensible de la actividad de la enfermedad.

Los trastornos de la coagulación son comunes. El anticoagulante lúpico es positivo en 20 a 30% de los pacientes en estrecha relación con el riesgo de trombosis.



*Renales:* cerca de un 50 % de los pacientes tienen compromiso renal al momento del diagnóstico y un 75% lo desarrollan en el transcurso de la enfermedad. Esta es una de las diferencias más significativas en comparación con la población adulta. Junto con las manifestaciones neurológicas el grado de afectación renal marcará el pronóstico a largo plazo de los niños con LES.

El compromiso renal (glomerulonefritis lúpica) puede manifestarse con un amplio espectro clínico: síndrome nefrótico, proteinuria no nefrótica, hematuria, alteraciones en el sedimento urinario, fallo en la función renal.

*Neurológicas:* se observan entre un 20 y 35% de los pacientes. La cefalea es la manifestación más frecuente, habitualmente refractaria al tratamiento analgésico. Puede ser consecuencia de vasculitis o de una trombosis venosa subyacente, asociada o no a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (10 a 30%)

Las alteraciones psiquiátricas están presente en la mitad de los pacientes con compromiso neurológico y habitualmente se acompañan de estudios por imágenes normales lo que dificulta su diagnóstico. También puede haber dificultad en la concentración y en el rendimiento escolar.

A diferencia del adulto la corea es una manifestación común en la infancia de enfermedad lúpica.

*Cardíacas:* la afectación cardíaca más común es la pericarditis., puede haber también endocarditis, miocarditis y valvulopatía. La aterosclerosis, asociada al proceso inflamatorio crónico, produce alta morbilidad.

*Pulmonares:* la pleuritis, neumonitis, hemorragia e hipertensión pulmonar y neumotórax se observan en un 20 a 40% de los pacientes. Pueden ser primarias o secundarias a infecciones oportunistas a consecuencia de la terapia inmunosupresora.

*Gastrointestinales y hepática:* el compromiso gastrointestinal esta presente en un 20 a 40%. El dolor abdominal puede ser secundario a inflamación peritoneal (serositis), vaculitis, pancreatitis, malabsorción, pseudobstrucción, íleo paralítico o enteritis.

La hepatomegalia se observa en un 40 a 50% y hasta un 25% tienen alteración en la función hepática.

*Endocrinológicas:* La afectación tiroidea suele manifestarse como hipotiroidismo. Los anticuerpos antitiroideos están presentes en un 35% de los casos pero solo un 10% desarrolla enfermedad. En las niñas son frecuentes el retraso púberal y las alteraciones del ciclo.

*Estrategias terapéuticas:* el tratamiento para el LES durante la niñez es similar al que se utiliza para los adultos. En la mayoría de los casos se comienza el mismo con corticoides sistémicos como la metprednisona a razón de 1-2 mg/kg/día, en dosis única o dividida, dos veces al día. Una vez alcanzada una respuesta clínica adecuada, es necesario intentar disminuir lentamente los corticoides. Para ello se utilizan fármacos ahorradores de corticoides como antipalúdicos, metotrexato e inmunoglobulina IV entre otros.

Como complicación de las altas dosis de corticoides a largo plazo se han observado cataratas, necrosis aséptica de la cadera, fracturas por compresión vertebral por osteopenia e infecciones oportunistas.

Los antipalúdicos como la cloroquina y especialmente la hidroxicloroquina (5mg/kg/día), han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento del LES, sobre todo de las lesiones cutáneas. Durante este tratamiento deben realizarse controles hematológicos y oftalmológicos.

El metotrexato ha dado buenos resultados en pacientes pediátricos, al ser utilizado en dosis semanales de 2.5mg y hasta 10 mg/semana, controlando periódicamente las funciones hepática, renal y hemática. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron los trastornos gastrointestinales.

Otros citotóxicos como la ciclofosfamida y azatioprina, se reservan para tratar las manifestaciones sistémicas graves del LES como la nefritis y el compromiso del SNC.

La inmunoglobulina endovenosa (IVIG) es un fármaco eficaz para inducir remisiones en LES resistente al tratamiento. Las dosis utilizadas varían en los diferentes trabajos publicados. La principal ventaja es poder utilizarla en presencia de una infección oportunista y su desventaja mayor es el alto costo del tratamiento.

A estos regímenes terapéuticos es necesario complementarlos con medidas de cuidado de la piel como la protección solar y el tratamiento local de las lesiones cutáneas.

## **6- LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR DROGAS**

### **1) DIL**

### **2) LECSA**

*f) 1. El Lupus eritematoso inducido por drogas (DIL) reconocido desde hace varios años se caracteriza por enfermedad sistémica asociada a serositis, presencia de anticuerpos antihistona y baja incidencia de nefritis como de compromiso cutáneo.*

*Se observa en pacientes que no tienen antecedentes de lupus idiopático que presentan ANA con patrón homogéneo, un criterio clínico de lupus, luego de un tratamiento de duración apropiada y que se resuelve cuando la droga se discontinúa.*



Se presentan en una población donde se manifiestan otras enfermedades para las cuales se han prescrito drogas que inducen LE. La edad promedio es mayor de 50 años. No hay predisposición femenina.

Representa 5-10 % de los casos de LE.

Se caracterizan por presentar ac anti- histonas, no son específicos y pueden estar presentes en 20-80% de LE idiopático, AR y otras colagenopatías.

Manifestaciones asociadas a DIL: artralgias, serosítis, fiebre.

Cuadro 2

<b>Drogas definitivamente asociadas</b>	Procainamida - Hidralazina - Isoniacida Metildopa - Clorpromazina
<b>Drogas asociadas con evidencia clínica comprobada</b>	Mefenitoina- Fenitoina - Agentes -bloqueantes B-adrenérgicos Quinidina -D-pe nicilamina
<b>Drogas recientemente implicadas</b>	Infliximab - Etanercept - COL-3 (derivado de tetraciclina - agente antiangiogenesis y anticanceroso) -Ticlopidine - Nafcillin - Atorvastatin - Amiodarona
<b>Otras sustancias</b>	Exposición a polvo con alto contenido de sílice - Aminas aromáticas - Hidracinas - Tabaco- Humo de tabaco - Tintura de cabello L-canavanina (brotes de alfalfa) - Alta ingesta de grasas saturadas

#### f) 2. LECSA inducido por drogas

Recientemente se ha descrito un nuevo subgrupo de LE asociado a drogas. Este último está caracterizado por enfermedad cutánea tipo LECSA frecuentemente asociada a la presencia de anticuerpos anti- Ro/SSA.

Puede asociarse a artralgias, en ocasiones ANA positivos, historia previa de LES y/o historia de fotosensibilidad previa. El tiempo entre la exposición al nuevo fármaco y el desarrollo de la enfermedad es de menos de 6 meses, en general de 4-8 semanas.

Cuadro 3

<u>Drogas reportadas que inducen anti- Ro + asociada LE</u>	Hidroclotiazida - Clorotiazida - Diltiazem - Verapamil - Nifedipina - Cilazapril - Interferon - Rifampicina - Minociclina - Griseofulvina - Terbinafina - Psoralenos- UVA - Naproxeno - Piroxicam - Aldactone - D-penicilamina
-------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Manejo general de los pacientes

Discontinuar el uso de la droga sospechosa de producir los síntomas e implementar tratamiento sintomático de acuerdo a las manifestaciones. La reintroducción del fármaco suele repetir el cuadro.

La seroconversión de ANA negativo a positivo no es evidencia suficiente para suspender el fármaco sospechoso salvo que se conozcan enfermedades autoinmunes preexistentes. Se debe realizar control clínico- serológico por 1 año.

## 7- OTROS SINDROMES

1. EITC
2. SINDROME DE SUPERPOSICIÓN
3. ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO
4. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Los pacientes que no reúnen un mínimo de criterios se clasifican en los Síndromes Indiferenciados del Tejido Conectivo y los que cumplen criterios para varias enfermedades como Síndromes de Superposición.



## 7.1 ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO (EITC)

Pacientes con manifestaciones de una o varias ETC, que no reúnen sin embargo los criterios para el diagnóstico de ninguna en particular.

La presencia de Anticuerpos antinucleares (ANA) + en dos determinaciones laboratoriales, se considera un requisito adicional para el diagnóstico de EITC.

*Términos equivalentes en la bibliografía:* lupus latente, lupus incompleto, síndromes indiferenciados del tejido conectivo.

*Posibilidades evolutivas en la EITC:*

-Permanecer indiferenciada en el tiempo.

-Ir a la remisión espontánea.

-Desarrollar una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, habitualmente en los primeros años (5%- 68% en distintas casuísticas): lupus, artritis reumatoidea o esclerodermia son las más frecuentes.

*Clasificación de acuerdo al tiempo de evolución:*

*EITC temprana* evolución menor de 3 años (en este período es mayor la probabilidad de involución o desarrollo de ETC clásica).

*EITC propiamente dicha:* después de 3 años (mayor probabilidad de permanecer estable).

Clínica:

Artralgias, artritis, fenómeno de Raynaud, manifestaciones mucocutáneas y síntomas sicca son los hallazgos más frecuentes.

No compromete habitualmente órganos internos como riñones o SNC.

El tratamiento sintomático es suficiente en la mayoría.

*Perfil laboratorial:*

Alta incidencia de ANA + (73% al 100%) y baja incidencia de Ac asociados a colágenopatías definidas como antiSm, antiDNA de doble cadena, anticentrómero, etc. Perfil serológico simple generalmente con un solo anticuerpo.

## 7.2 SÍNDROMES DE SUPERPOSICIÓN

Presencia de dos o más conectivopatías definidas en forma simultánea o sucesiva.

Síndromes de Superposición más frecuentes:

Escleromiositis: polimiositis y esclerodermia es el síndrome de superposición más frecuente y debe ser diferenciada de la miopatía de la esclerodermia. Esclerodermatomiositis suele asociar Ac. AntiPm / Scl.

La asociación de artritis reumatoidea y LES: no reviste particularidades pronósticas ni terapéuticas.

La asociación de LES con Esclerodermia es infrecuente cuando existe se asocia con la forma limitada.

Por convención se excluye la coexistencia de cualquier ETC con el Síndrome de Sjögren, excepto el LES con síndrome de Sjögren primario, que tiene características propias: erupción purpúrica de miembros inferiores, Ac anti La (SSB) +, hipergammaglobulinemia y acidosis tubular renal, siendo infrecuente la glomerulonefritis.

## 7.3 ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

La enfermedad mixta del tejido conectivo comparte características con los síndromes de superposición y los indiferenciados, pero reúnen características serológicas inmunogenéticas y pronósticas que la diferencian de las demás enfermedades del tejido conectivo.

Es un cuadro de superposición relativamente benigno, que combina artritis reumatoidea, una forma cutánea limitada de esclerosis sistémica y una miopatía inflamatoria, con escasa afectación renal, buena respuesta a los corticoides y pronóstico favorable. Su marcador serológico es una Ig G contra una pequeña ribonucleoproteína nuclear: U1 snRNP.

*Criterios diagnósticos:* No existe unanimidad en los criterios diagnósticos. Uno de los más utilizados es el de Alarcón - Segovia:

1. Criterio serológico:

Ac anti U1RNP positivo a alto título

2. Criterios clínicos:

Edema de manos (manos puffy)

Raynaud

Acroesclerosis

Sinovitis

Miositis



Se requiere el criterio serológico y al menos tres criterios clínicos. Si los tres criterios clínicos son edema de manos, Raynaud yacroesclerosis, se requiere un cuarto criterio clínico.

*Clinica:* Las manifestaciones iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, poliartritis y edema de manos o esclerodactilia leve, a las que pueden agregarse con el tiempo debilidad muscular, disfagia baja y manifestaciones mucocutáneas similares a las observadas en LES, DM y ES. 1/3 desarrolla nódulos peritendinosos dérmicos.

Otras manifestaciones iniciales son pericarditis, fiebre prolongada, poliadenopatía, neuropatía, vasculitis cutánea, artritis idiopática juvenil y síndrome de Sjögren.

Las artralgiasson en casi todos los pacientes y la artritis en el 60-85% con FR + en el 70%; muchos pacientes cumplen criterios de AR o artritis idiopática juvenil; en ellos los Ac U1-RNP y el Raynaud orientan a la EMTC.

Compromiso pulmonar: es frecuente la alteración asintomática de la difusión de CO<sub>2</sub> y la enfermedad pulmonar intersticial, generalmente leve y subclínica.

La hipertensión pulmonar (30%), de mal pronóstico es la causa más frecuente de muerte. Los anticuerpos antifosfolípidos y el HLA DR3 son factores de riesgo para la hipertensión pulmonar en la EMTC.

No suelen presentar convulsiones ni psicosis. La afectación renal es infrecuente.

*Serología:* El marcador serológico de la EMTC es una Ig G, contra pequeñas ribonucleoproteínas nucleares asociados al spliceosoma: U1 snRNP, con títulos elevados; las fracciones antigénicas más características son la de 70 kDa y el A, detectables por inmunoblot. En otras ETC se lo encuentra con títulos bajos. Los ANA son positivos en títulos elevados con patrón moteado.

Pueden encontrarse ac anti Ro y anti La, ac antiendoteliales frente a la porción RNA de la ribonucleoproteína y ac anticardiolipina, asociados a hipertensión pulmonar sin Síndrome Antifosfolipídico.

Es muy baja la frecuencia de anti-DNA; el Sm es negativo y el complemento normal.

*Anatomía patológica:* Vasculopatía sistémica con fibrosis intimal y obliteración de la luz vascular sustrato anatómico del Raynaud, la hipertensión pulmonar y el eventual daño renal.

*Fisiopatogenia:* Infección viral: ac antiU1-RNP con reacción cruzada con ag retrovirales (posible mimetismo molecular, inmunogenética: el HLA-DR4 lo distingue del lupus y esclerodermia, favoreciendo el concepto de una entidad nosológica separada, los ac anti-U1RNP penetrarían en los linfocitos T alterando ciertas funciones celulares y conduciendo a la apoptosis de los linfocitos (que apoyaría el rol patogénico propio de estos ac en la EMTC).

*Epidemiología:* Se encuentra en todas las etnias; más frecuente entre japoneses.

Predomina en mujeres (9:1), pico etario: 30 - 40 años.

Prevalencia: No hay datos ciertos; es más frecuente que la DM y PM y menos que el LES.

Evolución a ETC clásicas: 33% evoluciona a esclerodermia sistémica, 25% a LES, AR

Causas de muerte: Hipertensión pulmonar primaria, enfermedad pulmonar intersticial.

Insuficiencia renal, Infecciones.

El fenómeno de Raynaud grave se asocia con mayor mortalidad.

*Recomendaciones terapéuticas:* No existen ensayos controlados; se aplican las recomendaciones de las ETC clásicas.

AINE en artralgiass y artritis.

Hidroxicloroquina en las lesiones cutáneas.

Antagonistas de los canales de calcio para el fenómeno de Raynaud.

Corticoides en dosis altas en la miositis; azatioprina como ahorrador de corticoides,

Ciclofosfamida en la glomerulonefritis y alveolitis fibrosante.

Derivados del captopril para la hipertensión. Prostaciclina endovenosa, sildenafil y el antagonista del receptor de endotelina, bosentan, en la hipertensión pulmonar.

*Pronóstico:* Relativamente bueno en la mayoría de los pacientes con EMTC.



## 7.4 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Es un síndrome definido por:

a) *Criterios clínicos*: Trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, confirmada por imágenes, doppler o histopatología, con excepción de trombosis venosa superficial.

Muerte fetal inexplicable de más de 10 semanas de gestación.

Uno o más nacimientos prematuros antes de la 34 va semana, por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa,

Tres o más abortos consecutivos espontáneos antes de la 10 ma semana excluidas otras causas.

b) *Criterios laboratoriales*: Presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG o IgM en títulos moderados o altos (más de 20 MPL o GPL), o anticoagulante lúpico positivo (LA) en dos o más ocasiones con intervalo de seis semanas.

Requiere un criterio clínico y uno laboratorial.

### Síndrome AFL

Definido: requiere dos o más manifestaciones clínicas y títulos altos de aCL

Probable: 1 manifestación clínica y títulos altos de aCL o 2 ó más manifestaciones clínicas y títulos bajos

Dudoso: ninguna manifestación clínica pero títulos altos, ó una manifestación clínica y títulos bajos ó 2, ó más manifestaciones clínicas sin aCL.

En este último grupo son frecuentes los casos con manifestaciones dermatológicas (*livedos, vasculitis livedoide* e histopatología con microtrombosis en los vasos dérmicos, no inflamatoria)

Las manifestaciones cutáneas son: livedo reticular, ulceraciones crónicas, úlceras y atrofia blanca (tipo vasculitis livedoide), áreas de necrosis extendida, aspecto “kaposiforme” e histopatológico, hemorragias en astilla, periungular, livedo palmar, anetodermia, púrpura y síndrome de Raynaud.

Manifestaciones sistémicas:

Hematológicas: plaquetopenia, anemia hemolítica.

Oftalmológica: amaurosis fugaz, neuropatía óptica, trombosis de la arteria o vena retiniana.

ORL: perforación del septum nasal.

Osteoarticular: necrosis avascular.

Gastrointestinal: síndrome de Bud Chiari (trombosis de venas pequeñas hepáticas), trombosis mesenérica, infarto esplénico, pancreático, enfermedad de Addison.

*Renal*: infarto glomerular, infarto renal, trombosis de la arteria o vena renal.

*Cardíaco*: retrombosis de by pass coronario, infarto, trombo intracardíaco, disfunción valvular, vegetaciones.

*Pulmonar*: hipertensión pulmonar, embolismo, microtrombosis, alveolitis fibrosante, Síndrome de distress respiratorio, trombosis de la arteria pulmonar.

*Neurológicas*: migraña, stroke, accidente cerebrovascular transitorio, epilepsia, demencia, corea, encefalopatía aguda, amnesia transitoria, trombosis venosa cerebral, ataxia cerebelar, mielopatía transversa.

Trombosis de la vena subclavia, yugular, de venas superficiales, y arteriales.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se presenta en el 1% de los SAFL se debe a múltiples trombosis microvasculares simultáneas ó en un corto período de tiempo que afectan riñón, pulmón, cerebro, corazón e hígado.

La mortalidad es del 50% y la mayoría de los casos debido a falla cardiorespiratoria.

El Síndrome AFL puede ser:

a) *Primario*

b) *Secundario*: asociado a:

- Enfermedad autoinmune (LES, esclerodermia, artritis reumatoide, periarteritis nudosa)
- Tumores sólidos, linfomas, infecciones crónicas, lepra, virósicas, HIV.
- Drogas (no producen trombosis y no suelen tener anti B2GP1 positivas).

Las manifestaciones son similares en el síndrome primario y secundario.



El livedo reticular presente en 25,5% es la manifestación cutánea más frecuente y se asocia a hipertensión arterial, accidente isquémico cerebral u ocular, convulsiones, anomalías valvulares por ecocardiografía.

Factores de riesgo asociados a los ACL para producir trombosis:

La edad (mayor de 10 años), enfermedad autoinmune, infecciosa asociada, presencia de anticuerpos ACL IgG vs IgM, en títulos altos y anticoagulante lúpico positivo.

#### *Laboratorio*

Anticardiolipina IgG, Anticardiolipina IgM,

Anti B2 glicoproteína 1 IgG, Anti B2 glicoproteína 1 IgM (ELISA)

Antitrombina III, Anti LA 1 y LA2 (confirmación de anticoagulante lúpico).

La imposibilidad de estudiar todos los elementos a un mismo tiempo y en la misma muestra dificulta hallar interpretaciones sobre la negatividad frente a la clínica presente.

Estudios a realizar para la Investigación de Anticoagulante Lúpico:

Tiempo de Protrombina (Tiempo de Quick); Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT); Tiempo de Trombina (TT)

#### *Pruebas de Screening:*

Tiempo de Russell Diluido (dRVVT); Tiempo de Coagulación con Caolin (KCT); Tiempo de Tromboplastina Diluido (TTI).

#### *Pruebas de Corrección con Plasma Normal (P + N):*

Índice de TTI, Razón dRVVT, Índice de Rosner ó ICA para KCT

#### *Pruebas Confirmatorias:*

Tests de Neutralización con Fosfolípidos de Plaquetas (PNP), APTT – PNP dRVVT – PNP; dRVVT con Fosfolípidos concentrados.

Criterios de diagnóstico: determinación positiva de anticuerpos: aLA y ACL, Beta2GP1 en dos oportunidades, con intervalo de seis semanas a tres meses (Sapporo 1999).

### **III - DIAGNÓSTICO**

#### **a) Histopatología:**

##### **LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE (LED)**

Las lesiones recientes presentan un infiltrado a predominio neutrofílico de distribución perivascular superficial y en la unión dermo-epidérmica (UDE). Los neutrófilos se extienden hacia el intersiticio y la profundidad (dermis reticular).

En etapas posteriores predominan células linfocitarias a nivel perivascular superficial y en la UDE, asociada a alteración vacuolar a dicho nivel, e incremento de mucinas en la dermis reticular.

Las lesiones totalmente establecidas se caracterizan por presentar hiperqueratosis, dilatación infundibular con taponamiento córneo y atrofia epidérmica con borramiento de las crestas interpapilares.

Alteración de la UDE con alteración vacuolar y engrosamiento de la zona de la membrana basal (ZMB) que se evidencia con la técnica de PAS.

La dermis adventicial (papilar y perifolicular) pueden presentar incontinencia de pigmento y cuerpos coloides (en menor proporción que en el liquen plano) y algunas telangiectasias. El infiltrado es linfocitario perivascular superficial, profundo y perianexial, y en dermis reticular es evidente el aumento de mucopolisacáridos.

Las lesiones de larga evolución son pobres en infiltrados, predominando la atrofia epidérmica y la esclerosis de la dermis papilar junto con marcado engrosamiento de la ZMB tanto epidérmica como infundibular y de los conductos ecrinos. En las regiones con numerosos folículos pilosos, como el cuero cabelludo, existe marcado taponamiento folicular y eventual pérdida completa de la estructura pilosebácea con reemplazo de la misma por una banda colágena vertical.

En las lesiones hipertróficas se observa una importante hiperqueratosis, hipergranulosis e irregular acantopapilomatosis, sumado al daño de la UDE y al resto de los hallazgos descriptos.

En el Lupus Tumido, predomina el incremento de mucina en dermis reticular, sin los cambios epidérmicos y superficiales descriptos.



## **LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO (LECSA)**

A pesar de compartir algunos hechos morfológicos con el LED, existen ciertas características histológicas que sugieren el diagnóstico de LECSA: la escasa hiperqueratosis y el predominio de la atrofia epidérmica con borramiento de las redes de crestas, la ausencia o mínimo cambio de la ZMB, los folículos pilosos generalmente no afectados o con un discreto taponamiento. La UDE suele hallarse afectada presentando un mayor cambio vacuolar que el LED. El infiltrado linfocitario es superficial y a veces liquenoide, con exocitosis y la posibilidad de presentar satelitosis, incontinencia de pigmento y cuerpos coloides.

## **LUPUS PROFUNDO**

Se observa una paniculitis lobulillar en parches, con infiltrado linfoplasmocitario y numerosos histiocitos en estadio evolutivo. Posterior es llamativa una fibro/esclerosis en parche que engloba adipocitos, dando el aspecto de "momificado". Puede identificarse a veces paniculitis lipomembranosa

## **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

El eritema malar de LES (característico desde el punto de vista clínico) y las lesiones cutáneas no LED del LES no poseen hallazgos diagnósticos específicos en la biopsia.

Los cambios histopatológicos descritos son variables, pudiendo ser similares al LECSA o presentar un muy leve cambio vacuolar de la interfase, edema de la dermis papilar e infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial y profundo (por ejemplo en el eritema malar).

## **SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO**

Los hallazgos son trombosis arterial y venosa sin evidencia de vasculitis.

En las lesiones tempranas, los endotelios pueden estar seriamente dañados con extravasación de glóbulos rojos. En las lesiones antiguas, en cambio, existe marcada proliferación vascular con distribución lobulada y hemosiderosis. Se observan linfocitos acompañados de células plasmáticas.

## **LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL**

Tanto los cambios morfológicos como el patrón de inmunofluorescencia son similares al LECSA. Los rasgos más frecuentes hallados son degeneración hidrópica basal de queratinocitos, edema dérmico e infiltrado inflamatorio linfo-histiocitario superficial.

## **b) Inmunofluorescencia**

Hoy tiene escaso valor clínico diagnóstico. En el LED tiene utilidad para algunos casos de diagnósticos diferenciales (liquen, liquen pilar, rosácea etc) o con fines académicos.

En dermatología la técnica de inmunofluorescencia *directa* (I.F.D.) se efectúa con biopsias de piel o mucosas, congeladas y cortadas en criostato o extendidos celulares, que se ponen en contacto con anticuerpos "marcados" con sustancias fluorescentes. Estos sueros contienen ac de animales (cabra, carnero, etc.) anti-inmunoglobulinas humanas y anti-C'3, y están marcados con isotiocianato de fluoresceína o rodamina. Estos fluorocromos al ser estimulados por una longitud de onda determinada (lámpara fluorescente que emite radiación ultravioleta) emiten una coloración verde amarillenta o roja, respectivamente

BIOPSIAS (para IFD): en un frasco con solución fisiológica fría (0 a 4 C°), un recipiente con material aislante (telgopor) con hielo común. *Debe llegar al laboratorio dentro de las 48 hrs.*

Inmunofluorescencia directa (IFD) en Lupus eritematoso

También conocida como *test de la banda lúpica*. Detecta depósitos de inmunocomplejos con o sin complemento en la zona de la membrana basal (ZMB) o dermo-epidérmica, con distintos patrones, el más frecuente es granular. En ocasiones pueden observarse depósitos de Igs en las paredes vasculares (vasculitis). Hay otras enfermedades donde también se hallan depósitos de Igs en la zona de la membrana basal, como en el penfigoide ampollar (PA) y la epidermolisis ampollar adquirida (EAA).



Cuadro 3

	IFD en BIOPSIAS (test de la banda: lúpica)		
	Piel clínicamente AFECTADA % de positividad: (+)	Piel clínicamente SANA	
		Piel EXPUESTA (NLSE)	NO EXPUESTA (NLSP)
LE SISTEMICO	60-70%	50-70%	25-35%
LE DISCOIDE	70%	-	-

La inmunofluorescencia *indirecta* (I.F.I.) se realiza con suero del paciente y permite detectar anticuerpos circulantes. Se emplean distintos sustratos antigénicos de acuerdo al ac que deseamos detectar

#### **d) Laboratorio**

Los elementos de juicio que sirven para evaluar el seguimiento de esta enfermedad es la cuantificación de la proteinuria de 24hs, test de la función renal (uremia, creatininemia), valoración hematológica (hematíes, leucocitos y plaquetas) y valoración inmunología (colagenograma) determinados en forma seriada.

Los glóbulos rojos, blancos y plaquetas pueden estar alterados por la enfermedad, misma o por el tratamiento de antiinflamatorios no esteroides que pueden provocar algunas de las modificaciones mencionadas.

##### *Glóbulos Rojos*

La mayoría de los pacientes con LES cursan con anemias, pudiendo ser manifestación de agravamiento ya sea por inflamación o uremia, pérdida de sangre, hemólisis o una combinación de ellas. Pero la causa más frecuente es por la inflamación crónica que se produce.

Los reticulocitos son desproporcionalmente bajos en relación al grado de anemia que se produce, existe una hipoferrremia con niveles normales de transferrina, disminución de sideroblastos en médula ósea con celularidad normal y depósitos normales de hierro. Los eritrocitos son normocrómicos y normocíticos.

En ocasiones puede existir una anemia de tipo microcítica hipocrómica que son producidas por pérdidas gastrointestinales o menometrorragia. La anemia hemolítica autoinmune se produce en el 40% de los casos de LES como un fenómeno transitorio, recurrente o persistente, pudiendo ser en el 5-10% la manifestación inicial de la enfermedad.

Se investiga y se diagnostica a través del test de Coombs directa, que evidencia la actividad del ac Ig. G asociado a complemento sobre la membrana del eritocito.

##### *Glóbulos Blancos (leucocitos)*

La leucopenia (<4000) es un hallazgo más frecuente en el LES (50-60%), pero también puede verse en el LEC diseminado y en la paniculitis lúpica.

Se puede presentar con neutropenia y linfopenia (<1500) que involucran células de tipo T y B, en la fase activa de la enfermedad, siendo un elemento importante para el diagnóstico, dado que otras enfermedades autoinmunes no cursan con estas alteraciones.

##### *Plaquetas*

Un elevado número de pacientes cursan con plaquetopenia leve, pero un 10% aproximadamente existe un descenso marcado (<100.000 /mm<sup>3</sup>) produciendo manifestaciones clínicas como púrpuras o hemorragias.



### Velocidad de Eritrosedimentación

Evalúa la actividad de la enfermedad, cualquier proceso inflamatorio o infeccioso agregado puede modificarla.

### *Evaluación Renal*

La Proteinuria > 0,5 g/24hs se halla en el 50% de los casos y se comporta como el primer signo de nefropatía en el 30 a 40% de los casos.

La presencia de sedimento urinario patológico (hematuria, cilindruria) se encuentran en menor frecuencia y constituyen un reflejo de la actividad de la enfermedad.

A nivel periférico puede hallarse niveles elevados de creatinina plasmática que indican inflamación renal, siendo este parámetro más útil que la medición de la urea que se puede ver alterada por la ingesta de corticoides, estado nutricional, hemorragia gastrointestinal o deshidratación.

## **e) Anticuerpos**

### Anticuerpos antinucleares (ana o fan)

La etiopatogenia autoinmune de las colagenopatías conlleva a la producción de autoanticuerpos contra diversos autoantígenos, incluyendo componentes del núcleo, nucleolo, del citoplasma y de las membranas celulares. La evaluación de los resultados debe ser cuidadosa y desarrollarse en el contexto de la clínica pues algunos ac no son específicos de las colagenopatías y pueden presentarse en personas normales o con otras patologías.

### Técnicas para las pruebas serológicas

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la técnica de ELISA (“enzyme-linked immunosorbent assay”) son métodos muy sensibles cuando se realizan sobre tejidos humanos no son específicos, pues se encuentran presentes en otras patologías autoinmunes del tejido conectivo, como hallazgo a bajos títulos en el 5% de personas normales, 40% en ancianos, en el 25% de familiares de pacientes con LES y asociado a enfermedades infecciosas como lepra, mononucleosis, endocarditis, hepatitis y a fármacos. Los títulos significativos son los que se encuentran por encima de 1/160. La inmunodifusión radial es más específica pero menos sensible.

Se emplean distintos sustratos antigénicos de acuerdo al ac que deseamos detectar. Los anticuerpos antinucleares detectados por IFI están presentes en 60-95% de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES), dependiendo del sustrato utilizado. Se puede emplear hígado de rata, cultivo de células humanas de carcinoma en monocapa (Hep-2) y otros tejidos.

No existe evidencia que las variaciones de ANA tengan correlato con la actividad del LE.

Los ANA pueden ser negativos en un paciente con LES: un pequeño grupo de pacientes (2%) con actividad y sin tratamiento pueden ser ANA (-). Estos usualmente tienen anticuerpos contra Ag nuclear SSA (RO). Un porcentaje mayor de pacientes con LES (15%) pueden volverse ANA (-) luego del tratamiento o cuando su enfermedad se vuelve inactiva. Un grupo de pacientes con compromiso renal terminal pueden volverse ANA (-) al perder sus proteínas por riñón.

Existen un grupo de medicaciones que pueden inducir ANA +.

Tabla 1: Ac en el lupus

- 1- Ac anti ADN
  - A. anti ADN nativo (dsDNA).
- 2- Ac anti-ribonucleoproteínas
  - A. Ac anti Ro (SS-A).
  - B. Ac anti La (SS-B).
  - C. Ac anti U1 RNP.
  - D. Ac antiSm.
- 3- Ac anti-histonas.
- 4- Ac antifosfolípidos.
- 5- Ac contra otros componentes celulares.



Material: SUERO. El paciente debe concurrir en ayunas o enviar el suero (1ml) o sangre (5ml), sin anticoagulantes, dentro de las 6 hrs. de obtenida la muestra. El suero puede conservarse a -30 °C hasta 2 semanas previas al envío.

### Patrones de inmunofluorescencia

Cuadro 4

Patrón	Anticuerpos responsables de la imagen	Entidades relacionadas	Imagen nuclear
HOMOGENEO	ADN n DNP (cel LE) Histona	Observado con mayor frecuencia. Inespecífico LES, LE inducido por drogas, otras enf.	
PERIFERICA	ADN n	Específico de LES	
MOTEADA	Sm- n RNP- Ro/SSA ENA La /SSB Topo 1 Anti centrómero	LES Enfermedad mixta de tej. Conectivo Sme Sjögren Esclerodermia Otras	
NUCLEOLAR	PM/ScI Topo 1 U3 RNP RNA polimerasa NOR 90	Esclerodermia Smes de superposición	

### Entidades más frecuentes en las que se detectan ANA

Cuadro 5

Lupus eritematoso sistémico	95-99%
Artritis reumatoidea	50-75%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	95-100%
Esclerodermia sistémica	95%
Polimiositis	80%
Sme Sjögren	75-90%
Cirrosis	15%
Enfermedad Hepática Autoinmune	60-90%
Neoplasia	15-25%

#### Anti-ADN de doble cadena o nativo (nDNA).

Anticuerpos dirigidos contra epítomos ubicados en la estructura del ADN, que se pueden determinar por IFI, radioinmunoensayo o ELISA. Su hallazgo es muy específico de lupus eritematoso sistémico, donde se logra detectar en hasta un 70% de los pacientes. Altos títulos serían indicadores de impacto renal y las determinaciones seriadas son útiles para el monitoreo de la actividad y el control terapéutico.

La presencia de ac anti-nDNA suelen asociarse con ac depositados en la zona de la membrana basal epidérmica (test de la banda lúpica) en piel clínicamente sana, niveles bajos de complemento sérico, enfermedad renal y pronóstico severo.

Aunque un título significativo confirma la presunción de LES un test negativo no lo descarta pues la presencia de ac anti-nDNA se constata solo en el 70%.

Se expresan casi exclusivamente en pacientes de LES por lo cual se consideran anticuerpos marcadores de enfermedad, acompañan la actividad y presencia de nefritis. Cuando tienen altos títulos se asocian a compromiso orgánico grave (riñón- SNC). Los niveles de anti DNA son variables y aumentan con frecuencia con la actividad de la enfermedad especialmente cuando hay compromiso renal. La enfermedad



renal en LES está mediada por inmunocomplejos DNA-Anti DNA, como lo sugiere que las cifras de complemento desciendan durante los períodos de glomerulonefritis activa. Por lo dicho anteriormente esa determinación debe ser de monitoreo periódico.

#### Anti-DNA desnaturalizado, monocatenario (del i. anti-ssDNA).

Tiene bajo valor diagnóstico pues su hallazgo es frecuente e *inespecífico*.

#### Anti-Ro/SS-A y Anti-La/SS-B

El sistema Ro/La se considera como un complejo antigénico heterogéneo constituido por 3 proteínas diferentes (52Kd-Ro, 60Kd-Ro y La) y cuatro pequeñas partículas de RNAs. En lupus eritematoso el anti-Ro se detecta con una frecuencia elevada (30 a 60% por ELISA). Aparece como marcador serológico de lupus eritematoso cutáneo subagudo, presentándose en el 70% de los mismos, y del lupus neonatal. En este podría tener un rol patogénico ya que se lo ha encontrado en el nodo de His pudiendo provocar el bloqueo. Clínicamente se asocia con fotosensibilidad y menor compromiso renal si se asocia a anti La. Está presente además en el síndrome de Sjögren primario y en la superposición Sjögren/LES y Sjögren/esclerodermia. También se detecta en el 90% de los casos de deficiencias de C2 y C4.

Anti-La/SSB rara vez se observa en ausencia de anti-Ro y se ve en 10% de los pacientes con LES (es más frecuente en Sjögren). Cuando aparece junto al anti Ro sería protector de la enfermedad renal.

Ambos se pueden detectar por inmunoprecipitación, contraelectroforesis, inmunodifusión, inmunoblotting y ELISA.

#### Anti U1-nRNP (uridine-rich ribonucleoprotein)

Anticuerpos del sistema ENA (antígenos extraíbles del núcleo) sensibles a ribonucleasa. Están dirigidos contra epítomos existentes en una fosfoproteína de 68 kd que solo se encuentra en la RNP y que contiene ARN nuclear pequeño rico en *ácido uridílico*.

Presente en 30% de los pacientes con LES y en todos los que presentan criterios para enfermedad mixta del tejido conectivo (Se acompaña de FAN en altos títulos). Producen un *patrón moteado* en la inmunofluorescencia indirecta.

Se identifican por contraelectroforesis, inmunodifusión, hemoaglutinación y ELISA.

#### Anti-Sm (Smith)

Algunos autores sugieren que el Sm detectado a través de inmunoblotting o CIE, podría estar asociado a mayor prevalencia de enfermedad renal, ya que su hallazgo es *altamente específico de lupus sistémico* (especificidad superior al 90%) se lo detecta en hasta el 30% de los casos (baja sensibilidad).

#### Anti-histonas

Bajo ese término se incluyen anticuerpos que reconocen epítomos de proteínas presentes en la cromatina (histonas). Se lo relaciona con el lupus por drogas en el 90%.

La positividad para antihistonas desnaturalizadas (libres de DNA) son inespecíficas, y pueden aparecer en otros cuadros autoinmunes.

#### Otros Anticuerpos y complemento

##### Anti Ribosomal P

Está dirigido contra la proteína P (fosfoproteína de la subunidad 60 ribosomal) presentes en 15% de pacientes con LES. Su asociación con afección neuropsiquiátrica ha sido motivo de controversias. Se lo ha vinculado con compromiso hepático y renal.

Anti PCNA: Son anticuerpos contra antígenos nucleares de células en proliferación-ciclinas).

Es específico de LES y se encuentra en 5-10% de los pacientes, no hay conclusiones sobre su correlación con alguna manifestación clínica en particular.

##### Anticuerpos anti Cq1

Por la técnica de ELISA se detecta en más de 40% de los pacientes con LES, el 60% de los pacientes positivos para este marcador presentan nefropatías activa y solo un 15% no.

Por lo que ha sido propuesto como marcador de enfermedad renal como el anti-DNA ds a altos títulos.

##### ANCAs

Es frecuente la positividad para anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo de tipo perinucleares (ANCAp) sobretodo en presencia de vasculitis secundaria.



### Crioglobulinas

Son inmunoglobulinas que precipitan al enfriarse el suero a 4°C y se redisuelven al recalentarlo a 37°C.

Las crioglobulinas pueden ser detectadas en aproximadamente 15-25% de los pacientes con LES (su tipo se determina por electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación). En esta patología la crioglobulinemia mixta policlonal tipo III es la más frecuente, y en 80% se detecta IgMp-IgGp. Más de un 65% de esos pacientes tienen un criocrito inferior al 1% con precipitación lenta. Los pacientes con criocritos más elevados suelen presentar mayor incidencia de vasculitis cutánea por depósito de inmunocomplejos y con menos frecuencia por oclusión vascular, hipocomplementemia, factor reumatoideo positivo y positividad para antígenos de hepatitis.

### Anticuerpos antifosfolipídicos.

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) son considerados como un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos predominantemente contra fosfolípidos de carga negativa, y si bien difieren ligeramente entre sí en su comportamiento biológico y en su especificidad antigénica, son capaces de producir fundamentalmente trombosis.

Esos anticuerpos pueden estar presentes en forma primaria, o bien asociarse a innumerables condiciones patológicas por lo que no son específicos del lupus; enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, neoplasias, enfermedades hematológicas, infecciones o por administración de determinados fármacos.

La positividad de alguno de esos anticuerpos no siempre se relaciona a eventos trombóticos. Cuando eso sucede hablamos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, que actualmente se diagnostica utilizando los criterios de Sapporo de 1998. Para la confirmación del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos necesitamos al menos 1 criterio clínico y 1 criterio de laboratorio.

### Criterios clínicos

- Trombosis vascular arterial o venosa de pequeños vasos.
- Morbilidad gestacional (muertes fetales, partos prematuros, abortos espontáneos)

### Criterios de laboratorio

- Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM con títulos moderados o altos (más de 20 GPL o MPL).
- Positividad de anticoagulante (inhibidor) lúpico.

En ambos casos el test debe ser positivo en dos ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia.

En alrededor de 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico se detecta positividad para uno o más de estos anticuerpos.

Los anticuerpos anticardiolipinas se determinan semicuantitativamente por la técnica de ELISA. Son altamente sensibles pero poco específicas de la enfermedad. Incluso puede haber falsa positividad para ACA IgM en caso de hipergammaglobulinemias (ej. Síndrome de Sjögren).

La determinación de *anticoagulante lúpico* consiste en una serie de pruebas coagulométricas (se deben realizar por lo menos 2 ó 3 que incluyan dRVVT que, bajo determinadas condiciones técnicas y sus respectivas correcciones con plasma fresco, permiten inferir la presencia de inmunoglobulinas capaces de prolongar los tests fosfolípido-dependientes "in vitro". Su positividad correlaciona significativamente con eventos trombóticos.

Pruebas coagulométricas::

1. dRVVT (tiempo de veneno de víbora Russel diluido): es la prueba más sensible y específica de síndrome antifosfolípido, pero puede alterarse en déficits acentuados de factores V ó X. Es útil durante el embarazo.
2. KPTT: pueden haber falsos positivos o falsos negativos, es de menor sensibilidad que las 2 siguientes, y puede alterarse por déficits en factores de la coagulación y en el embarazo.
3. KCT (kaolin clotting time): Es muy sensible, pero se afecta por disminución del factor VII.

En síndromes antifosfolípido (primario o secundario), los anticuerpos se unen a los fosfolípidos a través de cofactores (protrombina, beta-2glicoproteína-1 y otros). Cuando las anticardiolipinas surgen con la administración de ciertos fármacos o durante procesos infecciosos, rara vez se detecta anticuerpos antifactor, a la vez que, los procesos trombóticos, si bien si han visto, son bastante infrecuentes. Los anticuerpos clase IgG antibeta-2glicoproteína-1 se detectan en 5-10% de pacientes lúpicos.

*Test para sífilis* (VDRL, Wasserman) con resultado falsamente positivo.



### Complemento sérico- Complejos circulantes

El complemento puede estar disminuido por:

1.- Menor producción debido a déficit hereditario o enfermedad hepática (recordar que es sintetizado en hígado).

2.- Mayor consumo debido a activación del complemento. La causa más frecuente es el aumento de complejos inmunes circulantes (ICC) que activa la vía clásica de la cascada del complemento.

Se puede dar el caso de un paciente con aumento de consumo de complemento debido a ICC que presente niveles de complemento normales. Esto puede deberse a que el nivel detectado representa el balance entre el consumo y la producción. Los componentes del complemento son reactantes en fase aguda y por lo tanto aumentan su producción por el hígado en pacientes con cuadros agudos. Si se quiere medir la actividad de la vía clásica, así como las deficiencias del complemento, los tres componentes (C2-C3-C4) y Ch50 deben ser tenidos en cuenta. Ch50 es un buen parámetro para deficiencia de complemento. Si el nivel de algunos de los componentes del complemento es muy bajo, puede ser déficit hereditario.

En LES se ha planteado que la hipocomplementemia es un valor sensible para medir actividad clínica. La activación episódica y descontrolada de las proteínas del complemento es un rasgo característico de LES por ser la patología autoinmune caracterizada por la producción de ICC. La exacerbación de la enfermedad se acompaña de disminución de los valores de C3, C4, entre otros, asociados a la elevación en plasma de subproductos de complemento biológicamente activos.

La investigación de ICC es de cierto interés en el seguimiento de pacientes con LES. La unión a C1q es el método más frecuentemente utilizado para cuantificar ICC. Sin embargo la interpretación de estos hallazgos en el contexto clínico debe ser revaluada.

Si se quiere medir la actividad de la vía clásica, así como las deficiencias del complemento, los tres componentes (C3-C4-Ch50) deben ser tenidos en cuenta. con consumo del mismo (IC ADN - anti ADN + C).

El dosaje de células LE presenta en la actualidad sólo valor histórico, ya que ha sido reemplazado por el resto del laboratorio.

La interpretación de los resultados de laboratorio de un paciente con LE debe realizarse en correlación el cuadro clínico en particular, y sus antecedentes patológicos. El chequeo inmunológico es indispensable para el diagnóstico y debe repetirse con frecuencia si la enfermedad permanece activa; y por lo menos una vez al año en los pacientes con un cuadro estable.

Los anticuerpos que se pueden hacer en Buenos Aires son:

- Ac. antinucleares: por IFI- sustrato Hep-2.
- Ac. anti DNA nativo: Crithidia Lucilliae.
- Ac. anti Sm/Rnp/Ro/La: por IDR (Inmunodifusión radial), por ELISA y en ocasiones especiales, por DOTs /BLOTT.
- Ac. anti ribosomal -p, anti PCNA: raros de ver pero igual se pueden detectar en Hep-2 y se confirman por ELISA.
- Ac. anticardiolipinas: por ELISA.
- Anticoagulante lúpico: por pruebas coagulométricas.
- Ac. Anti-B2glicoproteína1: por ELISA.

## **IV) LUPUS Y EMBARAZO**

La evolución del lupus eritematoso sistémico (LES) durante el embarazo, de acuerdo a distintos estudios, es controversial, pero en general se acepta que su pronóstico depende del estado clínico del paciente previo a la gestación.

El desarrollo del embarazo en una paciente con enfermedad lúpica activa predice un mal curso clínico durante el mismo, con complicaciones maternas y fetales y aumento de la incidencia de muerte fetal. En cambio, si la enfermedad está inactiva en el momento de la concepción la sobrevida fetal es del 85% y disminuye al 50-70% cuando existe actividad. Se observa que la ausencia de afección renal seis meses antes del embarazo es un buen indicador de que ésta no aparecerá durante el mismo.



El embarazo puede desencadenar una exacerbación de la enfermedad lúpica durante el mismo en un 20-40% de los casos (siendo más frecuente en el tercer trimestre), o en el posparto (generalmente al mes de posparto). Un 25% de los pacientes puede mejorar el estado de su enfermedad lúpica durante el embarazo.

Con respecto al desarrollo de lupus inducido por el embarazo los reportes oscilan entre un 6% en LES y 14% en LED.

Existen factores de riesgo para el embarazo y el feto:

- Anticuerpos antifosfolipídicos
- Presencia de altos títulos de Anti Ro y La
- Actividad de nefritis lúpica durante la gestación
- Hipertensión arterial
- Historia de pérdida fetal previa
- Hipocomplementemia

Los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos poseen alta incidencia (entre 50 y 80%) de muertes fetales, con abortos espontáneos (2,5 veces más frecuente), partos prematuros (5,8 veces más frecuente) ó recién nacidos de bajo peso (8,6 veces más frecuente). Los pacientes de más alto riesgo son aquellos que han presentado un fracaso anterior.

La hipocomplementemia se asocia con mal pronóstico fetal, en particular si el LES estaba en remisión.

La función renal alterada con niveles de creatinina sérica mayores ó iguales a 2,5 mg/dl sumados a hipertensión arterial se asocia con pérdidas fetales de un 50% y prematurez aumentada. El síndrome nefrótico e insuficiencia renal severa presenta mayor frecuencia de abortos.

Las madres portadoras de anticuerpos Ro y La en altos títulos pueden transmitirlos al feto y ocasionar lupus eritematoso neonatal. Por esto deben investigarse estos anticuerpos en todas las embarazos lúpicas para identificar los niños con riesgo de lupus eritematoso neonatal.

Las complicaciones maternas más frecuentes son hipertensión arterial, diabetes, hiperglucemia, preeclampsia e infección urinaria. Las tres primeras están relacionadas con el tratamiento esteroide. Otras más raras pero graves son ruptura uterina, retinopatía y síndrome Hellp (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas). Este síndrome, que constituye un subgrupo de pacientes con preeclampsia se beneficia con prednisona. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre brote de enfermedad renal y preeclampsia por las implicancias terapéuticas. Para esto se deben monitorear los niveles de complemento, ya que su disminución indicará agravamiento del estado lúpico.

La paciente lúpica embarazada debe estar controlada como una gestante de alto riesgo y realizar visitas frecuentes al clínico y obstetra. Debe controlarse en cada consulta la presión arterial, y, buscar signos de actividad como fiebre, astenia, artralgias, rash malar, úlceras orales ó parámetros de laboratorio:

- Hemograma, ESD, función renal, proteinuria, sedimento de orina.
- ANA, Abre Hep 2, Anti ADN, ENA (Ro, La, SM, Rnp)
- Anticuerpos anticardiolipinas (Ig M e Ig G por ELISA) y anticoagulante lúpico.
- Complemento (C3, C4, CH50)

La frecuencia de los controles debe ser: cada cuatro semanas hasta la semana 20, cada dos semanas hasta la semana 32, semanalmente hasta el nacimiento; con monitoreo ecográfico en la semana 8-10, semana 18-22 y 26 y luego cada dos semanas. ECG fetales seriados a partir de las 16-18 semanas de gestación para detectar la aparición de bloqueo congénito fetal, que puede asociarse al pasaje transplacentario de Anti Ro de la madre al feto.

El tratamiento de elección de los brotes lúpicos durante el embarazo son los corticoides. La azatioprina puede ser indicada luego de la semana 20 de gestación. Para el control de la hipertensión arterial se utiliza metildopa e hidralazina. El embarazo no repercute sobre las manifestaciones cutáneas puras del LE y es conveniente emplear solo medicación local en estos casos.

El pronóstico de la enfermedad lúpica durante el embarazo ha mejorado en los últimos años debido al mejor manejo del mismo. La gestación debería planificarse luego de un período de remisión prolongada de la enfermedad de por lo menos seis meses, y debería informarse a la paciente sobre el pronóstico de su afección ante un embarazo, posibilidades de éxito y complicaciones y probabilidad que presenta el hijo de desarrollar la enfermedad lúpica (lupus eritematoso neonatal, carga genética).



## V) TRATAMIENTO

La afectación cutánea del LE puede generar un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes ya sea por la alteración desfigurante de las lesiones cicatrizales, a alopecia o el dolor en los sitios afectados.

Los objetivos del tratamiento están dirigidos a mejorar la apariencia cosmética del paciente, prevenir cicatrices, atrofia o discromias. Tanto en el LECcr como en LE cutáneo subagudo.

Las lesiones de LECA que ocurren en el contexto de un LES activo responderán a la terapia inmunosupresiva que se requiere para el manejo de la enfermedad sistémica y a menudo se comparte con los médicos clínicos, reumatólogos y de otras especialidades.

Una alta proporción de pacientes con LE que llega a la consulta dermatológica, presenta formas limitadas a piel y si bien la expectativa de pronóstico en estos casos es benigno se deberá informar al paciente la necesidad de descartar afectación sistémica y la ocurrencia de refractariedad en ciertos subtipos de lesiones cutáneas para decidir el nivel de complejidad terapéutica.

Es importante además considerar algunas medidas de orden general para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes:

### a) Medidas Generales

- Actividad física
- Protección solar y exposición al frío.
- Dieta.
- Cigarrillo.
- Medicamentos y suplementos
- Maquillaje correctivo
- Manejo del stress.

En los períodos de actividad de la enfermedad es aconsejable el reposo, con restricción de la actividad física.

Reiniciar el ejercicio en forma moderada, con caminatas, natación u otra actividad en forma progresiva. El ejercicio regular previene la debilidad y la fatiga muscular. Los pacientes serán instruidos en cuanto a la conducta ante la exposición solar.

La exposición a la radiación ultravioleta puede exacerbar tanto las manifestaciones cutáneas como sistémicas del LE.

Restringir la exposición a la luz ultravioleta tanto natural como artificial. Utilizar un protector solar diariamente sin excepción de amplio espectro con índice alto (+ de 25) de fotoprotección tanto para UVA (320-400) como UVB (280-320), no estar al sol entre las 11 y las 16 horas, como así también la utilización de ropa adecuada, sombrero y anteojos.

Algunos pacientes son muy sensibles al frío especialmente los que presentan fenómeno de Raynaud, por lo que es aconsejable usar guantes, gorros bufandas para proteger manos, orejas e incluso la nariz.

Con respecto a la dieta debe ser balanceada, rica en proteínas, vitaminas E, A, C, selenio, aceite de pescado, calcio y vitamina D.

El cigarrillo se ha asociado en el desencadenamiento de la enfermedad, como así también en la exacerbación. También se sabe que la nicotina interfiere en el metabolismo hepático de los antimaláricos, reduciendo su efectividad.

Se hará hincapié en no realizar automedicación y otros suplementos por la posibilidad de desencadenar ó exacerbar las lesiones lúpicas (ver lupus y drogas).

Aconsejar medidas de camuflaje como el maquillaje correctivo terapéutico en aquellos pacientes con lesiones desfigurante o el uso de peluca en alopecias cicatrizales difusas.

Traumas o cirugías pueden en algunos tipos de lupus, resultar en activación del proceso, por lo que medidas de este tipo para mejorar el aspecto estético deberán realizarse con precaución aconsejando el uso de esteroides en el período perioperatorio. Están contraindicados los trasplantes de materiales de relleno dermocosméticos.

En mujeres fértiles la utilización de DIU puede aumentar el riesgo de infecciones y hemorragias.

El trabajo interdisciplinario a través de un abordaje psicoterapéutico podrá facilitar al paciente la integración de su cuerpo con sus vivencias y afectos permitiendo al médico estrategias terapéuticas con mayores probabilidades de éxito.



## b) Niveles de tratamiento

Las formas cutáneas como LED, LECSA, paniculitis son tratadas en forma similar. Se establecerán diferentes niveles de acuerdo a:

- extensión del compromiso de piel
- refractariedad y persistencia de las lesiones
- afectación de piel como parte del lupus eritematosos sistémico.

### Niveles de tratamiento

- 1- LECCR localizado o moderado
- 2- Generalizado o persistente
- 3- LECcr en LES

#### 1- LEC localizado o moderado

protectores solares: espectro amplio , SPF más de 30 para UVB y UVA con filtros activos , octocrylene como protector UVB (SPF 60), Mexoryl SX, Mexoryl XL , Parsol 1789, como UVA protector y óxido de Zinc, dióxido de titanio

#### Corticoides tópicos

Son efectivos en el LEDC

Modo de empleo: se utilizan corticoides de mediana y alta potencia como la acetona de triamcinolona 0,1%, dipropionato de betametasona 0,05%, aceponato de mometasona, o propionato de clobetasol 0,05%, se indican en diferentes vehiculos, al inicio los de alta potencia, mediana y baja, o dosificación por pulsos, indicación según sitios afectados y áreas de extensión. Recomendación no más de 60 gr por día, por compromiso del eje hipotalamo-hipofisiario.

Uso de corticoides alta potencia en ciclos (dos semanas aplicación, dos semanas descanso) para evitar el riesgo de atrofia inducida.

La cura oclusiva en determinadas lesiones aumenta la penetración y efectividad.

Los corticoides tópicos son fármacos supresivos no curativos y no son raras las recaídas cuando se suspenden. Debemos ser cautos en su uso debido a sus efectos adversos no obstante el uso de corticoides tópicos potentes en el LEDC puede estar mas que justificado por la tendencia que tienen estas lesiones a provocar cicatrices permanentes.

Efectos adversos: atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, acné, hipertriosis y en muy raros casos síndrome de Cushing

Corticoide intralesional: acetona de triamcinolona 2.5mg-5mg/ml en lesiones de cara y 5-10mg/ ml en otros sitios cada 4 a 6 semanas.

Útil en alopecia cicatrizal y lesiones refractarias.

Debe informarse al paciente el potencial desarrollo de atrofia y alteraciones de la pigmentación que puede ser similar al observable por la evolución de la enfermedad, aunque minimizado en manos expertas.

#### Inhibidores de la calcineurina

Tacrolimus, Dosis: 0.1%, 0.03% unguento, Pimecrolimus 1% crema. Útil como mantenimiento. Ahorrador de corticoide.

Retinoides tópicos: tretinoína 0.05- 0.01 % en crema asociado a corticoide tópico, en tipos de LEC hipertrófico, tazaroteno no disponible en el país.

#### Antimaláricos

Primera línea como tratamiento del LEC generalizado y LECSA.

#### Hidroxicloroquina

Dosis: 6.5mg/kg/día Categoría C embarazo



### *Cloroquina*

Comprimidos: 100mg, Tabletas: 200mg (sulfato de cloroquina) equivalente a 150mg de cloroquina base.  
Dosis: 3.5mg/kg/día

### *Quinacrina*

Dosis: 100 mg/día, no disponible en el país.

Los antimaláricos necesitan 6 semanas para iniciar su efecto terapéutico.

Toxicidad: depósitos en córnea, pérdida de la acomodación retinopatías, citopenias, hemólisis en deficiencia de Glucoas 6- fosfato deshidrogenasa.

Elevación transitoria de transaminasas, discromias, exacerbación o inducción de psoriasis.

Se aconseja interconsulta oftalmológica: fondo de ojo, campo visual, con objeto rojo y agudeza visual.

*Pacientes de bajo riesgo:* HC < 6.5mg/kg ó Clq < 3 mg/kg con examen oftalmológico basal normal

Control a 5 años

*Pacientes de mayor riesgo:* con más de 5 años de tratamiento con hidroxiclorocquina ó cloroquina, dosis no conocidas o mayores de las recomendadas

Pacientes mayores de 60 años. Pacientes obesos, con enfermedad hepática, alteración de la función renal.

Beneficios de su asociación al tratamiento: hipocolesterolemia y antitrombótico, mejoran la fatiga, fiebre, artritis, pleuritis pericarditis.

## 2- LCCr: generalizado y persistente

- Antimaláricos
- Metotrexato
- Isotretinoína/acitretin
- Mofetil micofenolato
- Azatioprina
- Dapsona/sulfapiridina
- Talidomida
- IgGEVh
- Biológicos

### Talidomida

2° - 3° línea de tratamiento de LECr y Leca

Dosis: 50-400mg x día, mant. 25-100mg respuesta completa 60%, repuesta parcial 25%, 68% de recidiva al discontinuar el tratamiento, incidencia de neuropatía 13%.

Indicación: tratamiento de inducción, pulsos cortos bajas dosis 50-100mg por la noche. Asociado a hidroxicloroquina (evita recaída). Monoterapia, en pulsos en brotes estacionales o por exposición al sol.

Rápida mejoría a las dos semanas, máximo beneficio a los tres meses. Tromboembolismo.

Toxicidad constipación somnolencia, amenorrea, aumento de peso.

Neuropatía sensitiva generalmente reversible motora se recomienda estudio basal con dosis mayores a 25 mg por día.

Teratogenicidad, prescribir asociado a 2 métodos anticonceptivos

Test embarazo sérico, dos al inicio y mensual.

### Retinoides orales isotretinoína y acitretin

Indicación: LECr hipertrófico, no demuestran ser mas efectivos que los antimaláricos en estudios controlados

Monoterapia o asociado a antimaláricos.

Isotretinoína 1mg/kg/día

Etretinato 0.5-1mg/kg/día

Teratogenicidad, control basal lipidograma, triglicéridos y colesterol.

Metotrexato: Asociado al tratamiento antimalárico, útil como ahorrador de corticoesteroides

Dosis: 5-15 mg/semana mejora lesiones de piel

Pre Laboratorio, creatinina, Rx tórax, PPD.



*Mofetil micofenolato*: Efectivo en series de pocos pacientes LEC refractario

Dosis: 1000-3000 mg/d.

*Efectos colaterales*: Toxicidad gastrointestinal, mialgias, infección, linfopenia

Seguro como azatioprina, a veces no funciona en azatoprina resistentes

### DAPS

Dosis: 25-200mg/día útil en vasculitis asociadas a LE, urticaria vasculitis, LECSA, Lupus ampollar y en úlceras orales.

Resultados excelentes en el 25% de los pacientes.

Se requiere test de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Evaluación de complicaciones neurológicas, laboratorio control función renal y hepática

## **VI) ASPECTOS PSICOSOCIALES**

### **a) Criterios de derivación a psicoterapia o psiquiatría**

En enfermedades crónicas el estado de salud de los pacientes debe evaluarse considerando los eventos bio-psico-sociales que son generados por la enfermedad y/o tratamiento, definido como la calidad de vida.

La consulta conjunta con un especialista del área psiquiátrica y/o psicológica, nos permitirá detectar comorbilidad entre lupus y patología psíquica, que contribuye al desencadenamiento, recurrencia de actividad de la enfermedad y falta de adhesión al tratamiento por negación de la relación síntoma – estado emocional.

El diagnóstico y soporte psicoterapéutico resulta importante en los pacientes con patologías autoinmunes donde se conjugan padecimientos físicos y psíquicos estructurales que llevan a cada individuo a desarrollar una patología singular.

Factores que deben ser evaluados:

- la personalidad de base del paciente (rol de víctima, baja tolerancia a la frustración, comodidad/ resignación, pérdida de autoestima y aislamiento) y su cuadro psicopatológico
- la interacción del paciente con su medio laboral, social y con su familia (las pérdidas de seres queridos por muerte, separación, divorcios, menopausia, pérdidas de bienes).
- características del esquema corporal del paciente, y la localización de las lesiones, compromiso de enfermedad sistémica o asociadas que lo afectan.
- situación socioeconómica

Comprender la enfermedad no es solamente llegar a un diagnóstico y establecer las estrategias terapéuticas, es también estar atento a las conductas y a los sentimientos manifestados por el enfermo, indicando la conveniencia del tratamiento psicológico para dar un marco de contención y promover una mejor calidad de vida.

### **b) Aspectos laborales, calidad de vida y grupos de ayuda**

Los pacientes con una enfermedad crónica no transmisible como el Lupus, requieren de un tratamiento y seguimiento a largo plazo, lo cual difiere del modelo de acción médica para afrontar situaciones agudas. El tratamiento, por lo tanto, debe ayudar al paciente a readecuar su estilo de vida.

Esto implica una dimensión integral que contemple los aspectos somático, psicológico y social. Los pacientes con lupus reciben información contradictoria de los diferentes especialistas involucrados en su cuidado, generándose situaciones de incertidumbre.

Cuando la enfermedad constituye un factor que interrumpe la actividad cotidiana, aparecen complicaciones, problemas psicológicos o psiquiátricos, que en definitiva implican trastornos sociales, laborales, económicos y familiares, que afectan fuertemente la calidad de vida.



A su vez, el grado de repercusión en cada individuo puede interferir en la adhesión al tratamiento y seguimiento de la enfermedad con consecuencias negativas.

Por esta razón deben realizarse actividades dirigidas a satisfacer las necesidades de los pacientes y mejorar su bienestar, a través de modificaciones de las condiciones que resulten desfavorables.

El impacto que produce en un individuo conocer que la enfermedad que padece es crónica, y que si bien puede ser controlada, no puede ser curada, conlleva a un padecimiento emocional serio. Este aspecto muchas veces impide ver de manera optimista pero objetiva el desarrollo de su enfermedad.

Una buena comunicación entre el paciente y el médico tratante servirá para disminuir las consecuencias emocionales que implican el diagnóstico, estudio, tratamiento y complicaciones del Lupus.

Existen Grupos Terapéuticos de Ayuda, multidisciplinarios, que tienen como propósito educar a profesionales de la salud, pacientes y familiares, permitiendo que las partes, al conocer mejor la enfermedad, puedan modificar sus actitudes, a veces negativas, frente a la misma.

Estos grupos atienden las necesidades de los pacientes con el fin de lograr el completo estado de bienestar. Sin lugar a dudas, el conocimiento de los problemas que enfrentan diariamente los pacientes con Lupus, permite reconocer la repercusión que tiene la enfermedad sobre el individuo, la familia y la sociedad.

Finalmente los pilares que coadyuvan con el éxito del tratamiento médico son:

- Educación del equipo de salud, paciente y familia.
- Concienciar acerca de la importancia de la consulta periódica y regular.
- Optimización de la relación médico - paciente.
- Contención emocional del paciente y su familia.
- Obtención de una actitud positiva mediante el control del stress.
- Adecuación de la actividad laboral al estado clínico del paciente.
- Apoyar la investigación sobre Lupus.



## BIBLIOGRAFÍA

### Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico

- 1-Callen J. Collagen vascular diseases. *J. Am Acad Dermatol* 2004; 51: 427-39
- 2-Callen J. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Brit. J. Dermatol.* 2004; 151: 731-736
- 3-Christoforetti Daldon P., Macedo de Souza E. And Cintra M.. Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases. *J. Cutan: Pathol.* 2003; 30: 443-448.
- 4-Alexiades-Armenakas M, Baldassano M, Bince B. et al. Tumid lupus erythematosus: Criteria for classification with immunohistochemical analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 494-500.

### Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo

- 1-Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 296-307.
- 2-Kuhn A, Gensch K, Stander S, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus. Part 1: Clinical manifestations and classification. *Hautarzt* 2006; Febr 25 (Epub ahead of print)
- 3-Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus* 2004; 13(12): 941-950.

### Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA)

- 1-Sontheimer R. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 253-263
- 2-Stringa S, Stringa O, Troielli P y col. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) a propósito de 17 casos con anticuerpos anti-Ro positivo. *Rev Dermatología Argentina*, Vol 12, Nº 3, 2006

### Lupus Eritematoso Ampollar

- 1-Camisa Ch. y Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J am Acad Dermatol* 1983; 9: 924-933.
- 2-Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus* 2004; 13(12): 941-950.

### Lupus Eritematoso Inducido por Drogas

- 1-Callen J.P.: Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J. Am. Acad. Dermatol* 2001; 45: 315-316.
- 2-Ferraccioli G-F.; Assaloni R.; Perin A.: Drug- induced systemic lupus erythematosus and TNF – alfa blockers. *Lancet* 2002; 360: 645.
- 3-Callen J.P. How frequently are drugs associated with the development or exacerbation of subacute cutaneous lupus?. *Arch. Dermatol* 2003; 139: 89-90.
- 4-Srivastava M.; Rencic A., Diglio G.; Santana H., Bonitz P., Watson R., Ha E.; Anhalt G. J.; Provst T.; Nousari C.H.. Drug- induced, Ro /SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 45-49.

### Síndromes de Superposición

- 1-Alarcon G, Wilkens RF, Ward JR et al: Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well established connective tissue diseases: Follow up analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 403-414.
- 2-Alarcón GS. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 125 -137.



3-Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szucs G, Danko K, Szegedi G. Five year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313-320.

#### Síndrome Antifosfolípido

- 1-Battagliotti C, Gentiletti A., Pons Estel B. Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos. G.B. Editores Asociados. 2da. Ed. 1998; 107-121.
  - 2-Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Ed. Panamericana 6ta. Ed. Tomo III, 2005; 1910.
  - 3-Nudenberg B., Palatnik S., Fernández Bussy R., Avances en Colagenopatías. Ed. Colegio San José. 1996.
  - 4-Saposnik M, Rebollo ME, Hassan ML y col. Importancia de los anticuerpos antifosfolípidicos en dermatología; estudio de 74 pacientes. *Rev. Argent. Dermatol.* 1997; 78: 69-76
- Saposnik M y Hassan ML. Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidicos. Cuadernillo del Comité de Colagenopatías de la SAD, 2002.

#### Interpretación y Técnicas de Inmunofluorescencia.

- 1-Gangaram, H.B.; Kong, N.C.; Phang, K.S. y Suraiya, H.. Lupus band test in systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia* 2004; 59: 638-648.
- 2-Alahlafi, A.M. The distribution of IgG subclasses in the lupus band suggests disease-specific alteration in subclass switching rather than polyclonal B-cell activation. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(3): 288-92.
- 3-Woscoff A, Troielli PA, Label MG. Principios de Inmunodermatología. Buenos Aires 2003.

#### Laboratorio en el Lupus

- 1-Gill M.J, Quisel A.M, Rocca P.V., Walters D.T: Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2179-2186.
  - 2-To Ch, Petri M.: Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (12): 4003-4010.
  - 3-Lyon R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1050: 217-228.
  - 4-Reveille JD. : Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004; 13(5): 290-297.
  - 5-Costedoat-Chalumeau N, Georjin-Lavalle S, Amoura Z, Piette JC: Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus.* 2005; 14(9): 660-664.
  - 6-Leroux M.B.; Barraza S., Estrella V., Bearzotti M.: Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido. *Arch. Argent. Dermatol* 2000; 50: 109-115.
- Greco T.P.: Conti-Kelly A.M.; Ijdo J.: Impact of the Antiphospholipid Syndrome: A Critical coagulation Disorder in women. *Medscape Women's Health* 1997 2(1) : 5-12.
- 7-Liu CC, Manzi S, Ahearn JM.: Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17(5): 543-549.

#### Lupus y Embarazo

- 1-Hassan M L, Saposnik M, Pazos M N Lupus Eritematoso y embarazo. *Dermatol Argent.* 1997; 3: 133-138.
- 2-Leroux M B, Fernández Bussy R A Lupus y embarazo. *Arch Argent Dermatol.* 1997; 47: 101-105.
- 3-Paton S , Wiss k , Lyon N , Baden L , Gellis S E Neonatal lupus erythematosus and maternal lupus erythematosus mimicking HELLP syndrome. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 177-181.

#### Tratamiento

- 1-Shah M, Adams-Huet B, Kavanaugh A, Coyle Y, Lippsky P. Nutrient intake and diet quality in patients with systemic lupus erythematosus on a culturally sensitive cholesterol lowering dietary program. *J.Rheumatol.* 2004; 31(1): 71-75.
- 2-Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: a smoking gun? Costenbader KH, Karlson EW. *Autoimmunity* 2005; 38 (7): 541-547.



---

3-Miotha, Bartoli Miot LD, Haddad Gr. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology* 2005; 211(2): 118-122

#### Corticoides Tópicos

1-Callen, JP. Cutaneous lupus erythematosus: a personal approach to management *Australasian Journal of Dermatology*. 2006; 47:15-27.

2-Sanchez, JT: Terapéutica dermatológica. Enfoque terapéutico del lupus eritematoso cutáneo. *Piel* 2002; 17(8): 386-390.

3-Callen, JP: Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus. *Dermatol Clin*. 1994; 12: 201-206.

#### Aspectos Psicosociales

1- Organización Mundial de la Salud (White Franklin. OMS, Declaración de las Américas, 1998)

2- <http://www.drwebsa.com.ar/alua/grupos.htm>

3- <http://www.lupus.org/>

4- <http://www.elef.rheumanet.org/#aims>

5- <http://www.patient-education.com/>

6- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/lupus/htm/index.htm>

7- [http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bibvirtual/libros/Psicologia/Manual\\_psiqiatr%C3%ADa/cap-29.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bibvirtual/libros/Psicologia/Manual_psiqiatr%C3%ADa/cap-29.htm)

8- <http://www.lupuscanada.org/>

9- Socioeconomics factors in lupus erytematosus. Meller s; Homey B.; Ruzicka T.