

Revisión

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Análisis Retrospectivo de 53 Casos

Dr. ENRIQUE CAEIRO *
 Dr. JORGE GARCIA PINNA *
 Dr. FRANCISCO CAEIRO **
 Dr. GILBERTO CHIOTTI ***

* *Servicio de Clínica Médica.*

** *Sección Reumatología.*

*** *Laboratorio de Inmunología.*

Hospital Privado, Centro Médico de Córdoba.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad difícil de evaluar a causa de su cronicidad, fluctuaciones de remisiones y recaídas, y por su carácter multisistémico.

Esto motivó que se analizara la experiencia sobre la enfermedad, reuniendo los casos vistos desde 1960 hasta diciembre de 1978, en el Hospital Privado, Córdoba, Argentina.

El estudio fue retrospectivo, pero los criterios de investigación y tratamiento han sido uniformes, debido a que la mayoría de los pacientes, fueron vistos por el mismo grupo médico. Se puso especial énfasis en comparar estos resultados con los de grandes series publicadas en la literatura médica (Harvey y col., año 1954; Dubois y col., año 1974; Fries y Holman, año 1975; Lee y col., año 1977; Grigor y col., año 1978).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron retrospectivamente los casos con diagnóstico de LES asistidos en el Hospital Privado, desde el año 1960 hasta 1978. Los datos fueron recogidos a través del análisis de las historias clínicas del Hospital. Se incluyeron en este trabajo solamente 53 casos que cumplían con los siguientes criterios diagnósticos: a) Enfermedad multisistémica, es decir el compromiso de dos o más de los siguientes siete sistemas: piel, articula-

ciones, pulmón, riñón, sistema nervioso, serosas y sangre. b) Presencia de una o más de las siguientes pruebas de laboratorio positivas: células LE, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti DNA, en algún momento de la evolución de la enfermedad. c) Exclusión de otras enfermedades semejantes.

De los pacientes analizados, 51 (96,3o/o), fueron mujeres y 2 varones (3,7o/o), siendo el porcentaje de mujeres superior al encontrado por otros autores. Los casos fueron seguidos por un promedio de 43,2 meses por pacientes, con un rango entre un mes y 16 años.

El cálculo de la sobrevivencia se realizó por el método de Merrell y Shulman (1955).

RESULTADOS:

Edad de comienzo desde su manifestación inicial. Esta fue establecida por el momento de aparición del primer síntoma atribuido al LES.

La mayor incidencia se presentó entre la segunda y tercera década de la vida, con 39 casos, 73o/o.

La edad media de la manifestación inicial fue de 25 años, con edades extremas de 7 y 70 años.

Edad de comienzo de la enfermedad multisistémica. La mayor incidencia correspondió a la tercera década de vida con 20 casos (37o/o).

La edad media fue de 27 años con edades extremas entre 8 y 71 años.

Lee, en su serie, encontró la mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de vida, con una edad media de comienzo de 33,3 años.

Estos y Christian, por otro lado, encontraron el pico de la edad de comienzo de la segunda década de vida, en su serie de 150 pacientes.

Ver Figura No. 1.

EDAD DE COMIENZO DE LA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA EN 53 PACIENTES CON L.E.S.

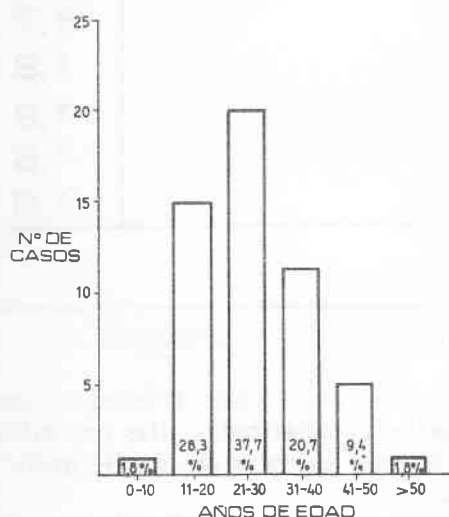


Fig. 1

Período entre la aparición de la manifestación inicial y la enfermedad multisistémica.

Dicho período fue de un año, en 21 casos (39,6o/o), y de dos años, en 18 casos (33,9 o/o), dos casos demoraron diez años en hacerse multisistémicos.

Manifestaciones clínicas principales. La manifestación más frecuente fue el compromiso cutáneo que se presentó en 51 pacientes (96o/o).

Observamos que el compromiso cutáneo y renal, fue superior al de las otras series.

Ver Figura No. 2.

El 77o/o de los pacientes, presentaron fiebre en algún momento de su enfermedad, habiéndose descartado en todos los casos cualquier proceso infeccioso intercurrente que explicara la misma.

La presencia de adenopatías de significación, se encontró en 16 pacientes (36o/o), y esplenomegalia en 12 casos (22o/o), hallazgos éstos que fueron encontrados en una proporción similar en las demás series.

Las Manifestaciones Iniciales. Las artritis y/o artralgiás fueron las manifestaciones iniciales más frecuentes en el 54o/o de los casos. Le siguieron en orden de frecuencia las manifestaciones cutáneo-mucosas.

Ver Figura No. 3.

Manifestaciones cutáneo-mucosas. El compromiso cutáneo se presentó en 51 casos (96o/o). El eritema malar fue la manifestación más frecuente y se encontró en 36 casos

PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS DE 53 PACIENTES CON L.E.S. COMPARADAS CON OTRAS SERIES

MANIFESTACIONES	NUUESTRA SERIE 1978 53 PAC. %	LEE y Col. 1977 110 PAC. %	ESTES y CHRISTIAN 1971 150 PAC. %	DUBOIS y Col. 1974 520 PAC. %	HARVEY y Col. 1954 105 PAC. %	GRIGOR y Col. 1978 50 PAC. %
LESIONES CUTANEAS	96	86,3	81	71,5	85	84
ARTRITIS	69	61,8	95	91,9	90	98
NEURO PSIQUIATICAS	56	40	59	25,5	—	50
NEFRITIS	73	49	53	46,1	65	40
LINFOADENOPATIA	30	40	36	58,6	—	—
PLEURESIA	37	30,9	48	45	56	52
PERICARDITIS	18	24,5	38	30,5	45	20
ESPLENOMEGALIA	20	10	18	9	15	—
FIEBRE	77	—	77	—	—	—
ULCERAS MUCOSAS	24	29	7	9,1	14	34
F. de RAYNAUD	15	45,4	21	18,4	10	32

Fig. 2

MANIFESTACIONES INICIALES EN 53 PACIENTES CON L.E.S.

MANIFESTACIONES	%
ARTRITIS o ARTRALGIAS	54
CUTANEO - MUCOSAS	18
FIEBRE	7
NEFRITIS	5
PLEURITIS	5
PERICARDITIS	3,7
ANEMIA	3,7
ADENOPATIAS	1,8
PURPURA	1,8
COREA	1,8
F. de RAYNAUD	1,8

Fig. 3

(68o/o), cifra similar a las halladas por Lee y col., (1977) y Grigor y col., (1978). Además, los eritemas no malares se observaron en 8 casos (15o/o), los cuales se ubicaron en palmas de las manos, plantas de los pies, miembros, tronco y cuello.

Se encontró alopecia en 21 casos (39o/o), habiendo sido excluidos todos aquéllos que habían recibido inmuno-supresores; otras series coinciden con estas cifras, excepto Grigor y col., 1978, quien en 50 casos encontró el 64o/o de alopecia.

Las úlceras bucales que son reconocidas como un signo importante de actividad en el LES, se encontraron en 13 casos (24o/o), y no hubo ningún caso de perforación de tabique nasal, como fue descrito en series previas, como la de Lee y col., (1977), quien la encontró en 7 casos (6o/o).

El fenómeno de Raynaud se presentó en 8 casos (15o/o), porcentaje similar al encontrado por Dubois y col., (1974), de 18,4 o/o y Harvey y col. (1954), de 10o/o, pero inferior a otras series como la de Lee y col. (1977), 45,5o/o y Grigor (1978), 32o/o.

La vasculitis dérmica se encontró en 12 casos (22o/o), y en 6 casos úlceras en miembros inferiores (11o/o). Siete casos presentaron lívedo reticularis (13o/o), similar a lo hallado por Lee y col. 16,4o/o.

Se encontraron 8 casos (15o/o) de lesiones ungueales caracterizadas éstas por estrías, deformidades y cambios en la coloración de las uñas.

Solamente en 8 casos (15o/o), se encontró fotosensibilidad, contrastando esto con el 50o/o de la serie de Lee y col., y el 32,7 o/o de la serie de Dubois y col. Ocho casos (15o/o), desarrollaron flebitis profunda, de los cuales uno tuvo dos episodios en el curso de la enfermedad; esta incidencia resultó mayor que la de la serie de Lee y col., 7,3 o/o y Dubois, 4,6o/o. Cinco casos tuvieron herpes Zoster en algún momento de su evolución (9o/o), en uno se repitió en dos oportunidades. Es necesario destacar que todos los casos en el momento de desarrollar el herpes Zoster, estaban en tratamiento con inmunosupresores. Seis casos tuvieron púrpura (11o/o), que fue inferior a lo observado por Grigor y col., 24o/o y Dubois y col., 19,4 o/o. Cuatro presentaron trombocitopenia (por debajo de 100.000 plaquetas), tres de los cuales habían recibido inmunosupresores. Dos casos (5o/o), presentaron urticaria.

Ver Figura No. 4.

Compromiso articular. Esta fue la manifestación más frecuente que se encontró en 52 casos (98o/o), cifra similar a otras series en que se consideró el compromiso articular en forma genérica sin diferenciar artritis,

MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS DE 53 PAC. CON L.E.S. COMPARARADAS CON OTRAS SERIES

MANIFESTACIONES	NUESTRA SERIE (53) %	LEE y Col. (110) %	ESTES y CHRISTIAN (150) %	HARVEY y Col. (105) %	DUBOIS y Col. (520) %	GRIGOR y Col. (50) %
ERITEMA MALAR	68	60	39	—	—	68
FOTOSENSIBILIDAD	15	50	—	11	32,7	28
ALOPECIA	39	38,2	37	3	24,7	64
ÚLCERAS BUCALES	24	29	7	—	9,1	34
F. de RAYNAUD	15	45,5	21	10	18,4	32
PURPURA	11	—	17	—	19,8	24
LESIONES UNGUEALES	15	—	—	—	—	—
LIVIDO RETICULARIS	13	16,4	—	—	—	—
URTICARIA	3	4,5	—	—	6,9	—
HERPES ZOSTER	9,4	—	—	—	—	—
FLEBITIS	15	7,3	—	—	4,6	—
VASCULITIS DERMICA	22	9,1	21	—	—	—
ÚLCERAS EN PIERNAS	11	3,6	—	—	5,6	—
ERITEMAS	15	—	—	—	—	—

Fig. 4

artralgias y miositis. Treinta y siete casos (69o/o), desarrollaron artritis (habiendo sido definida como la presencia de derrame sinovial con dolor a la palpación y/o movilización de la articulación), lo cual fue levemente superior a la serie de Lee y col. 61,8o/o; quince casos más (28o/o) tuvieron simplemente artralgias.

Seis casos (11o/o) desarrollaron miopatía, los casos se presentaron con mialgias y debilidad muscular proximal que mejoraron con el aumento de la dosis de esteroides, y en los restantes la debilidad muscular

se presentó en el curso de la enfermedad durante el tratamiento con esteroides.

Ver Figura No. 5.

Manifestaciones hematológicas. Este aspecto sólo fue consignado en aquellos casos que tenían determinaciones previas al tratamiento con citostáticos. Se consideraron patológicas cifras inferiores a 11,25 gr Hb, 4.000 x cm³ glóbulos blancos y 100.000 x cm³ de plaquetas. Hubo anemia en 29 de 52 casos (55,7o/o), leucopenia en 15 de 52 casos (28,8o/o), y trombocitopenia en 9 de 40 casos (22,5o/o).

Fig. 5

MANIFESTACIONES OSTEO-ARTICULARES DE 53 PAC. CON L.E.S. COMPARADAS CON OTRAS SERIES

MANIFESTACIONES	NUESTRA SERIE (50) %	LEE y Col. (110) %	ESTES y CHRISTIAN (150) %	HARVEY y Col. (105) %	DUBOIS y Col. (520) %	GRIGOR y Col. (50) %
ARTRITIS NO DEFORMANTE	69	61,8	95	90	91,9	88
MIOPATIAS	11	—	4,6	—	—	32

Hubo pancitopenia en sólo 4 casos. Para estudio comparativo ver Figura No. 6. La prueba de Coombs fue negativa en los únicos 2 casos realizados.

Ver Figura No. 6.

Manifestaciones serológicas e inmunológicas. Las células LE fueron positivas en algún momento de la evolución de la enfermedad en 47 casos de 51 (92,1o/o).

Los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia se presentaron en la primera determinación en los 43 pacientes en que se realizaron, lo que corresponde al 100o/o, similar al valor hallado por Grigor y col. (1978). Respecto a las figuras se consideró solamente la de la primera evaluación y fueron: Moteado en 48o/o, Difuso en 30o/o, Periférico en el 12o/o, y asociación de distintas figuras en los restantes.

Los anticuerpos anti DNA resultaron positivos en 13 de 34 casos (54,9o/o); Grigor lo encontró en 100o/o de los casos.

Hubo hipocomplementemia en 26 de 40 pacientes (65o/o), los valores normales para nuestro laboratorio fueron de 28 ± 4 unidades para el complemento total y de 90 - 120 mg para B1C (C^0 3), este porcentaje resultó superior al encontrado por Grigor y col. que fue del 56o/o.

Se encontraron 7 casos con crioglobulinas positivas, de 9 realizados (78o/o), porcentaje superior al encontrado por otros autores.

La prueba de Latex fue positiva en 5 de 17 casos, (28o/o) y las pruebas serológicas para la Sífilis en uno de 5 realizados.

La hipergamaglobulinemia estuvo presente en 24 de 41 casos (58,8o/o), siendo el valor normal hasta 1,7 gr o/o. La hipoalbuminemia (inferior a 3,5 gr o/o), se detectó en 33 de 42 casos realizados (78o/o).

La coincidencia simultánea entre el aumento de la gamaglobulina y el descenso de la albúmina, se presentó en 17 casos (40,4o/o).

Ver Figura No. 7.

Fig. 6

**MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS EN 53 PACIENTES
CON L.E.S. COMPARADAS CON OTRAS SERIES**

MANIFESTACIONES	NUESTRA SERIE (53) %	LEE y Col. (110) %	HARVEY y Col. (105) %	GRIGOR y Col. (50) %	ESTES y CHRISTIAN (150) %	DUBOIS y Col. (520) %
LEUCOPENIAS ($<4.500 \times mm^3$)	28,8	41,8	—	46	66	42,6
TROMBOCITOPENIA ($<100.000 \times mm^3$)	22,5	16,3	26	26	19	6,9
ANEMIA ($<11,25 \text{ gr. \%}$)	55,7	—	—	52	73	—

Fig. 7

**MANIFESTACIONES SEROLOGICAS E INMUNOLOGICAS EN PAC CON L.E.S. COMPARADAS CON
OTRAS SERIES**

MANIFESTACIONES	NUESTRA SERIE Nº DE CASOS	% DE POSITIVOS	LEE y Col. 110 %	ESTES y CHRISTIAN 150 %	HARVEY y Col. 105 %	DUBOIS y Col. 520 %	GRIGOR y Col. 50 %
PRUEBA DEL LATEX	17	28	36,7	21	—	57	20
WASSERMAN FALSA POSITIVA	5	20	8,3	24	15	10,9	11
CRIOGLOBULINA	9	78	—	—	—	—	67
AC. ANTINUCLEARES	43	100	88,8	87	—	—	100
AC. ANTI DNA	34	52,9	—	—	—	—	100
HIPOCOMPLEMENTEMIA	40	65	—	—	—	—	56
CELULAS L.E. POSITIVAS	47	92,1	69,1	78	82	75,2	—
GAMAGLOBULINA ($>1,7 \text{ g. \%}$)	41	58,8	44,2	77	—	61	—
ALBÚMINA ($<3,5 \text{ g. \%}$)	42	78	—	—	—	—	—

Manifestaciones pulmonares. Se hallaron en 42 casos (79o/o). Veinte casos (37o/o) tuvieron pleuresía, distinguiéndose dos grupos: uno con derrame pleural, 14 casos (16o/o), y en el otro, 6 casos (11o/o), que sólo tuvieron síntomas y signos clínicos que sugerían pleuresía (dolor pleurítico y frote pleural). Otros lo encontraron en el 30,9o/o (Lee), 45o/o (Dubois) y 48o/o (Estes y Christian), 52o/o (Grigor).

Ocho casos (15o/o) presentaron fibrosis pulmonar desde el punto de vista radiológico a predominio basal y en tres de ellos en quienes se realizaron estudios espirométricos tenían un severo defecto restrictivo.

En 4 casos (7,5o/o), se observó neumonía caracterizada por infiltrados pulmonares difusos con mejoría a los esteroides; uno de ellos tuvo 2 neumonitis lúpica en un intervalo de tres años y una tercera neumonía que se presentó en el estadio final de la enfermedad de origen bacteriano; otro caso mostró en la autopsia, una hemorragia intrapulmonar masiva.

Catorce casos (26o/o) presentaron diafragmas elevados, definiéndose éstos, como diafragmas por arriba del extremo anterior de la quinta costilla (Grigor y col., los encontraron en el 18o/o). De los catorce casos, 5 se presentaron sin ninguna otra alteración

radiológica pulmonar; los restantes se asociaron con: fibrosis pulmonar, derrame pleural, infiltrados intersticiales difusos, en algún momento de su evolución.

Hubo seis casos (11o/o) de atelectasias laminares basales (Grigor las describió en el 8o/o). En tres casos (5o/o), se diagnosticó embolia de pulmón en base al criterio clínico, radiológico y electrocardiográfico; todos estos casos habían presentado flebitis profunda en los miembros inferiores, asociada, y todos recibieron Heparina. Tuvieron disnea clínicamente significativa 21 pacientes (39o/o), de los cuales 19, tuvieron compromiso pulmonar y dos compromiso cardíaco.

En seis pacientes se realizaron estudios funcionales respiratorios, espirometría y curva flujo volumen; todos los casos mostraron defecto restrictivo, siendo severo en tres casos y moderado en los restantes; a su vez, se asoció en 3 casos a un severo defecto obstructivo de la pequeña vía aérea.

Ver Figura No. 8.

Compromiso cardiovascular. Se observó en 21 casos (39o/o), (Estes y Christian en su serie, lo encontraron en un 38o/o).

Diez casos tuvieron pericarditis (18o/o), seis de éstos se asociaron con pleuresía. En un caso fue necesario realizar una punción evacuadora debido a signos de taponamiento.

Fig. 8

**MANIFESTACIONES PULMONARES DE 53 PACIENTES CON L.E.S.
COMPARADAS CON OTRAS SERIES**

	NUESTRA SERIE (53) %	LEE y Col. (50) %	ESTES y CHRISTIAN (150) %	DUBOIS y Col. 520 %	GRIGOR y Col. (50) %
PLEURESIA	37	30,9	48	45	52
DISNEA	39	—	—	—	40
INFILTRADOS INTERSTICIALES DIFUSOS (NEUMONÍA LÚPICA)	7,5	—	9,3	—	6
FIBROSIS (RX)	15	—	6	—	—
DIAFRAGMAS ELEVADOS	26	—	—	—	18
ATELECTASIAS LAMINARES	11	—	—	—	8
★PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS ANORMALES	100	—	—	—	88,1
EMBOLIA DE PULMÓN	5	—	—	—	—

★ SEIS PAC. ESTUDIADOS

miento cardíaco, los que se acentuaron después de la misma, y se hizo necesaria la realización de una ventana pericárdica.

En 13 casos (24o/o), se diagnosticó cardiomegalia desde el punto de vista radiológico, de los cuales 7 habían tenido hipertensión arterial, dos insuficiencia cardíaca, y otro probablemente, miocarditis lúpica.

En dos casos se encontró en la autopsia, endocarditis de Libmann Sacks, y en uno de ellos estaba asociada a miocarditis y pericarditis. Trece pacientes presentaron hipertensión arterial (24o/o), todos a excepción de uno, presentaban insuficiencia renal y todos estaban bajo tratamiento con esteroides.

En ocho casos se diagnosticaron soplos cardíacos, todos eran sistólicos y uno de ellos que era portador de una valvulopatía aórtica tenía un soplo protodiastólico y falleció de insuficiencia cardíaca.

En tres casos se encontró un clic meso-sistólico probablemente debido a un prolapso mitral, sin confirmación ecocardiográfica.

Hubo cuatro casos de insuficiencia cardíaca (7o/o), uno presentaba una valvulopatía aórtica y falleció; 2 casos tenían cardiopatía hipertensiva y el restante una probable miocardiopatía lúpica. Se realizaron ECG en 31 pacientes, 20 de los cuales fueron anormales, habiendo sido los hallazgos: trastornos inespecíficos de la repolarización ventricular en 15 casos, y los restantes habían tenido una de las siguientes anomalías: bloqueo completo de rama derecha, fibrilación auricular, isquemia subepicárdica, fibrosis septal, hipertrofia de ventrículo izquierdo y taquicardia sinusal.

Ver Figura No. 9.

Manifestaciones neuropsiquiátricas. Se observaron en 30 casos (56o/o), semejantes al porcentaje hallado por Estes y Christian (1971) de 59o/o, mientras que Dubois las encontró en (1974) en 25,5o/o.

Nueve casos (16,9o/o) tuvieron trastornos psiquiátricos mayores (psicosis), (Lee en su serie encontró 16,4o/o); de estos casos, hubo 5 con síndrome depresivo y 4 casos (7o/o) con esquizofrenia.

Los trastornos psiquiátricos menores (neurosis) se encontraron en 9 casos (16,9o/o), de los cuales 4, se presentaron como depresión y 5 como ansiedad. Los que tuvieron convulsiones se dividieron en dos grupos: 1) los casos con insuficiencia renal severa, fueron 3 (5,6o/o), dos de los cuales a su vez habían tenido hipertensión arterial importante; 2) sin insuficiencia renal, en

cuatro casos es decir 7,5o/o (esto coincide a lo observado en otras series).

Se diagnosticaron 5 casos (9,4o/o) de neuropatías periféricas, de ellos 3 se presentaron como polineuritis a predominio sensitivo, uno como síndrome del túnel carpiano y el otro como mononeuritis múltiple (Grigor y col. 1978), las observó en el 6o/o de los casos y Estes y Christian, en el 7o/o.

Las neuropatías craneales bajo la forma de parálisis facial, se observaron en 3 casos (5,6o/o). Hubo un solo caso (1,8o/o) de corea en la que ella fue la manifestación inicial. Se observaron 3 casos (5,6o/o) de hemiparesias, en una de ellos la misma fue transitoria con posterior recuperación a integram y asociada con hipertensión, otro caso quedó con un leve déficit motor y en el tercero, se presentó en el estadio final de la enfermedad (Grigor las describió en el 6o/o y Estes y Christian, en el 5o/o).

Seis casos (11o/o), presentaron cefalea de significación clínica. En siete pacientes se practicó EEG, de los cuales dos fueron normales y de los restantes, uno presentó un foco temporal y los otros fueron considerados anormales difusos.

El "síndrome orgánico mental", caracterizado por desorientación, alucinaciones, o deterioro de la función mental, se halló en 6 casos (11o/o).

Ver Figura No. 10.

Manifestaciones renales. Se consideró que tenían afectación renal aquellos pacientes que presentaban uno o más de las siguientes anomalías: cambios histológicos en la biopsia renal compatibles con nefritis lúpica, proteinuria mayor de 0,5 gr en 24 h, uremia, hematuria (más de 5 glóbulos rojos por campo de alto poder) y cilindros granulosos.

De los 53 casos, 39 (73o/o), tuvieron compromiso renal; de éstos, 25 casos (47o/o), desarrollaron insuficiencia renal en algún momento de su evolución y sólo 11 de ellos tuvieron proteinuria mayor de 1 gr.

Seis casos (11,3o/o), presentaron proteinuria mayor de 1 gr, sin insuficiencia renal asociada, y 8 casos (15o/o) sólo tuvieron anomalías en el sedimento urinario.

Se realizaron biopsias renales en 32 casos, en 6 de los cuales en dos oportunidades, y en uno en tres. Las biopsias renales sólo en dos casos fueron normales y las restantes se clasificaron de acuerdo a las características histológicas en: 1) **Glomerulonefritis con cambios mínimos y proliferativa focal:** se observó en 7 casos (21,8o/o), nin-

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN 53 PAC. CON L.E.S. COMPARANDO
CON OTRAS SERIES

MANIFESTACIONES	NUESTRA SERIE (53) %	LEE y Col. (110) %	ESTES y CHRISTIAN (150) %	DUBOIS y Col. (520) %	GRIGOR y Col. (50) %	HEITMANCIK y Col. (142) %
PERICARDITIS	18	24,5	38	30,6	20	17
ENDOCARDITIS de LIBMANN SACKS	3	—	—	—	—	5,6
HIPERTENSION ART.	24	29	—	25,2	—	22
MIOCARDITIS	1,8	—	—	—	—	33
CARDIOMEGALIA	24	—	—	—	—	24
INSUF CADIACA	7	—	—	—	—	7

Fig. 9

Fig. 10

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS DE 53 PAC. CON L.E.S. COMPARADAS
CON OTRAS SERIES

MANIFESTACIONES	NUESTRA SERIE (53) %	LEE y Col. (110) %	ESTES CHRISTIAN (150) %	GRIGOR y Col. (50) %
PSIQUIÁTRICAS				
PSICOSIS	16,9	16,4	16	22
NEUROSIS	16,9	—	5	—
S. MENTALES-ORGÁNICOS	11	6,3	21	18
NEUROLÓGICAS				
CONVULSIONES				
CON I.R.	5,6	—	9	—
SIN I.R.	7,5	7,2	17	14
NEUROPATÍAS-PERIFERICAS	9,4	8,2	7	6
NEUROPATÍAS-CRANEALES	5,6	2,7	5	16
HEMIPARESIAS	5,6	3,6	5	6
CEFALEA	11	—	—	28
*E. C. G. (ANORMALES)	71,4	—	—	62
COREA	1,8	—	—	4

*SE REALIZÓ EN SOLO 7 PAC.

ninguno tuvo proteinuria mayor de 1 gr en 24 h, y dos casos 1 1/2 año después de realizada la biopsia, desarrollaron insuficiencia renal, la que en uno de ellos fue la causa de muerte; 2) **Glomerulonefritis mesangial**, se observó en 8 casos (25o/o), 2 presentaron una proteinuria de más de 1 gr en 24 h, y uno de ellos superó los 3 gr; 4 casos desarrollaron insuficiencia renal, 2 de éstos la presentaban en el momento de realizada la biopsia y los otros dos al año y a los 3 años de la biopsia. 3) **Glomerulonefritis proliferativa difusa**, se encontró en 3 casos (93o/o),

todos desarrollaron proteinuria mayor de 1 gr, y uno más de 3 gr en 24 h. Ninguno desarrolló insuficiencia renal, con un seguimiento entre tres y ocho años. 4) **Glomerulonefritis membranosa**: se presentó en 5 casos (16o/o), todos tuvieron proteinuria mayor a 1 gr, y 2 superaron a los 3 gr, 4 casos desarrollaron insuficiencia renal. 5) **Glomerulonefritis extracapilar**: se observó en un caso (3,1o/o), quien desarrolló insuficiencia renal severa y proteinuria mayor de 1 gr en 24 h. En tres casos en los que se habían realizado biopsias seriadas

se observó el cambio de un tipo histológico a otro, uno de proliferativa focal a membrana proliferativa, otro de membranosa a proliferativa focal y en otro de proliferativa difusa a membranosa.

Infecciones: se encontraron 33 infecciones en 23 pacientes (43,3o/o). Lee las encontró en 26,3o/o. Nueve casos tuvieron más de una infección. Fueron clasificadas en: **Infecciones mayores**, entendiéndose como tales las que habían producido manifestaciones sistémicas y requerido antibióticos parenterales, e **Infecciones menores**, aquéllas sin manifestaciones sistémicas.

Hubo 11 (20o/o) infecciosas mayores y 23 menores (43o/o), estas cifras resultaron superiores a las encontradas por Lee con 10,1o/o y 20o/o respectivamente.

Las infecciones mayores fueron causa de muerte en 5 casos, entre los cuales hubo 2 sepsis asociadas a peritonitis, una asociada a meningitis en la que se aisló un estafilococo en los hemocultivos, una sepsis sin otro cuadro clínico asociado y una hepatitis aguda fulminante; 2 de estos casos tuvieron agranulocitosis y estaban recibiendo inmunosupresores. Trece casos desarrollaron infección urinaria y en dos casos, se repitió en dos oportunidades.

Pronóstico: los 53 pacientes fueron seguidos por un total de 2.292 meses-paciente, lo

que correspondió a un promedio de 43, meses por paciente, con un rango entre 1 mes y 198 meses. Veinte de los 53 pacientes (37,7o/o), murieron durante el período de observación, con un promedio de sobrevida de 62,3o/o. Las causas principales de muerte fueron: insuficiencia o enfermedad renal, 10 casos; encefalopatía o complicación neurológica, 4 casos; sepsis, 4; hepatitis fulminante, uno; enfermedad multisistémica grave, 5; y por último, en los cuatro casos restantes, la causa de muerte predominante, fue: insuficiencia cardíaca, hemorragia digestiva, hipertensión arterial maligna; hemorragia intrapulmonar masiva, un caso para cada uno de ellos.

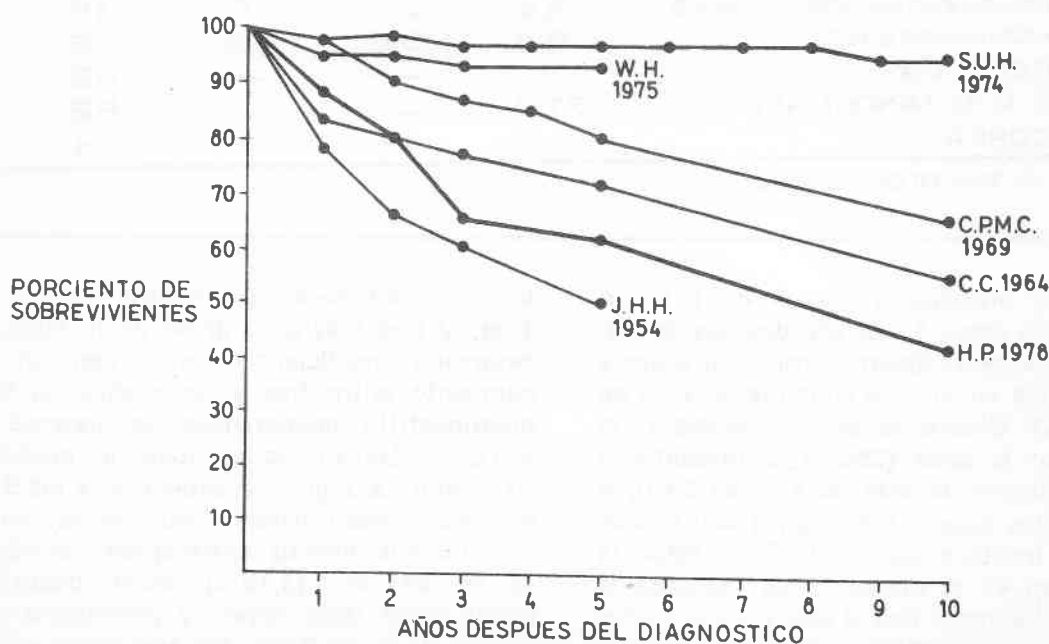
La sobrevida se calculó usando el método de Merrell y Shulman (1955), teniendo en cuenta como punto inicial el comienzo de la enfermedad multisistémica. Se estimó sobrevida para los pacientes de nuestra serie, en varios intervalos de tiempo, hasta los 15 años.

Ver Figura No. 11.

Se observó una caída de la curva importante a los 6 meses hasta 88,6o/o, luego un leve descenso a 80,1o/o a los 2 años, y la mayor caída a 69,4o/o se registró a los 3 años luego se mantuvo en un descenso gradual llegando a 62,9o/o a los 5 años, 41,7o/o

Fig. 11

SOBREVIDA ESTIMADA DESPUES DE COMENZADA LA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA EN AÑOS



COMPARACION DE LA SOBREVIDA ENTRE LOS 53 PAC. CON L.E.S. SEPARANDOS A LOS CON NEFRITIS DE LOS SIN NEFRITIS

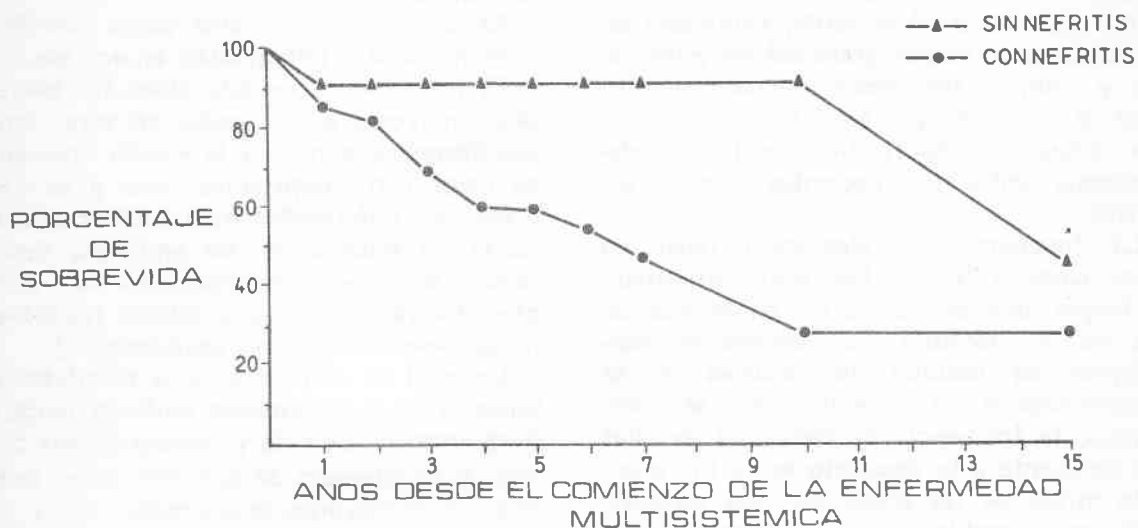


Fig. 12

los 10 años y 31,4o/o a los 15 años. Además, se estimó la supervivencia con el mismo método, para pacientes con y sin compromiso renal. Ver Figura No. 12.

En aquellos casos sin compromiso renal, observamos una caída a 91o/o en el primer año, que se mantuvo hasta los 10 años y finalmente, cae a 45,8o/o a los 15 años. Por otro lado, el grupo con compromiso renal mostró una caída a 86,4o/o en el primer año, mayor que en el grupo anterior, luego continuó cayendo hasta 59,3o/o y a los 5 años, 29,8o/o a los 10 años, manteniéndose igual hasta los 15 años.

Tratamiento: la mayoría de los pacientes, 51 casos (96o/o), fueron tratados con Prednisona en forma oral o sus equivalentes.

El promedio de la dosis diaria fue de 15,7 mg, y la duración media del tratamiento fue de 2 años y 4 meses, con un máximo de 13 años y un mínimo de 3 meses. Dieciséis pacientes recibieron dosis elevadas en forma prolongada (mayor de 20 mg/día). A pesar del uso de esteroides a dosis altas, no se observaron casos de necrosis aséptica de hueso, ni de psicosis inducidas por esteroides.

Entre otras drogas usadas le siguieron en frecuencia, los antipalúdicos en 23 casos, con una duración media de tratamiento de un año y 10 meses, con un máximo de 9 años y un mínimo de dos meses.

En 18 casos se utilizó 6-mercaptopurina, con una duración media de tratamiento de dos años y tres meses, con un máximo de 10 años y un mínimo de tres meses. Diecisiete casos recibieron Ciclofosfamida, con una duración media de tratamiento de 9 meses, con un máximo de dos años y seis meses y un mínimo de tres meses.

Ocho casos fueron medicados con Azatioprima, con una duración media de tratamiento de 1 año y 1 mes, con un máximo de 3 años y un mínimo de 3 meses.

Autopsias: sólo 4 de los 20 fallecidos tuvieron autopsia; en general hubo coincidencia con los hallazgos clínicos. Es de destacar la presencia de artritis en un caso que murió con enfermedad multisistémica: vasculitis cerebral en un caso con encefalopatía al final, y en otro sin ella. En dos casos muertos con enfermedad multisistémica se encontró, endocarditis tipo Libman-Sacks.

En un caso se halló una hemorragia intrapulmonar masiva con diagnóstico clínico de embolia pulmonar múltiple. Dos casos con metamorfosis grasa severa en el hígado. La morfología de las lesiones renales reveló en todos, las mismas categorías que en las biopsias correspondientes.

Conclusiones: posiblemente a causa de haberse utilizado un criterio diagnóstico rígido, se observó un mayor porcentaje de anticuerpos antinucleares positivos (100

o/o), que en otras series, lo mismo que con el fenómeno LE. Por el contrario, los anticuerpos anti DNA, se encontraron con menor frecuencia que en otras series. La frecuencia de hipocomplementemia, fue levemente superior a otras series, explicable esto quizás, por mayor gravedad de estos casos y mayor frecuencia de compromiso renal, a pesar de que aquí no se encontró una diferencia significativa en la complementemia entre los pacientes con y sin nefritis.

La frecuencia de afectación renal en estos casos (75o/o), fue significativamente mayor que en todos los otros analizados de la literatura. Las categorías morfológicas de lesiones glomerulares no se correlacionaron claramente con el pronóstico, la frecuencia de cada una de ellas fue semejante a lo descrito en la literatura y la mitad de las pocas biopsias seriadas, mostraron cambios de una forma histológica a otra. Las características del compromiso cutáneo no ofrecieron variantes respecto a lo conocido; únicamente fue llamativa la mayor incidencia de flebitis en estos casos (15o/o), tres de los cuales desarrollaron embolia pulmonar.

Las manifestaciones respiratorias más comunes fueron pleuresía y diafragma elevados. La frecuencia de neumonías lúpicas fue semejante a la de otras series; en un caso fue el hecho final y la autopsia demostró, una hemorragia ultrapulmonar masiva, posiblemente debida a daño vascular y septal por el depósito de complejos inmunes tal como ha sido descrito recientemente (Eagen y col., 1978).

A pesar de que el número de casos en que se realizaron pruebas funcionales respiratorias fue escaso, se encontró en todos un defecto restrictivo de importancia, asociado en la mitad de los casos a un severo defecto obstructivo de la pequeña vía aérea.

La manifestación cardiovascular más frecuente fue la hipertensión y la cardiomegalia, similar a lo hallado por otros autores.

La pericarditis le siguió en frecuencia y en un caso produjo taponamiento cardíaco. En ocho casos se encontraron soplos cardíacos, dos de los cuales tenían en la autopsia, endocarditis de Libman-Sacks.

Fue llamativa la presencia de clics mesosistólicos en 3 casos. El compromiso articular se observó con la frecuencia habitual de la que se encuentra en esta enfermedad, lo mismo que las miopatías.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas coincidieron en características y en frecuencia con lo ya descrito en otras series; el compromiso encefálico difuso intervino en la causa de muerte, en cuatro casos.

Es de destacar la corea como manifestación inicial de la enfermedad, en un caso.

El tratamiento con esteroides, fue hecho a dosis mayores a las usadas en otras series posiblemente debido a la mayor frecuencia de casos con compromiso renal y de casos graves con enfermedad multisistémica; la conducta en estos casos sin embargo, fue de reducir la dosis de esteroides en base al empleo simultáneo de citostáticos (ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, azathioprima).

La edad de comienzo de la manifestación inicial y de la enfermedad multisistémica, estuvo entre la segunda y tercera década de la vida, y el intervalo de aparición entre una y otra, fue de dos años de promedio.

Del análisis de la tabla de sobrevivencia surge que la curva de vida, está a un nivel inferior que el de las otras series analizadas, excepto la de Merrell y Shulmann (1954). Puede explicarse esto porque muchos de estos casos estudiados retrospectivamente, fueron vistos a partir de 1960, cuando el diagnóstico precoz era más difícil por la falta de las actuales técnicas de laboratorio y no se usaban en estos años las dosis farmacológicas de esteroides. Otra razón es que el porcentaje de pacientes con compromiso renal en esta serie fue superior a otras, con una diferencia estadísticamente significativa, y —como es sabido—, la lesión renal es causa importante de muerte.

Considerando por separado los pacientes renales y no renales, la sobrevivencia al primer año, fue sólo ligeramente menor en aquéllos.

Las muertes en este primer año se debieron en general, a enfermedad multisistémica grave incidiendo proporcionalmente en forma similar en ambos grupos. En los años siguientes, la sobrevivencia en el grupo renal disminuyó progresivamente, la del grupo no renal se mantuvo estable hasta los 10 años, y luego se produjo una caída de la curva seguramente distorsionada a esta altura, por los pocos casos restantes.

BIBLIOGRAFIA

- Appel, G. B.; Silva, F. G.; Meltzer, J. L.; Estes, D.: Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 1978, 57, 371.
- Baldwind, D. S.; Gluck, M. C.; Lowenstein, J. et al: Lupus Nephritis Clinical Course as Related to Morphologic Forms and their Transitions. *American Journal of Medicine*, 1977, 62, 12.
- Baldwin, D. S.; Lowenstein, J.; Rothfield, N. F. et al: The Clinical Course of the Proliferative and Membranous Forms of Lupus Nephritis. *Annals of Internal Medicine* 1970, 73, 929.
- Bennett, R. M.; Hugues, G. R. U.; Bywaters, E. G. L. and Holt, P. J. L.: Neuropsychiatric Problems in Systemic Lupus Erythematosus. *British Medical Journal*, 1972, 4, 342 - 345.
- * Block, S. R.; Christian, Ch. L.: The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine*, 1975, 59, 453.
- * Bulgrin, J. G.; Dubois, E. L.; Jacobson, G.: Chest Roentgenographic Changes in Systemic Lupus Erythematosus. *Radiology* 1960, 74, 42 - 49.
- * Buldley, B. H.; Roberts, W. C.: The Heart in Systemic Lupus Erythematosus and the Changes Induced in it by Corticosteroid Therapy. A Study of 36 Necropsy Patients. *American Journal of Medicine*, 1975, 58:243.
- Cohen, A. S.; Reynolds, W. E.; Franklin, E. C. et al: Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Bulletin of Rheumatic Disease* 1971, 21:643.
- Davis, P.; Atkins, B.; Josse, R. G.; Hughes, G. R. U.: Criteria for Classification of S. L. E. *British Medical Journal*, 1973, 3, 90 - 91.
- Donadio, J. U. et al: Progressive Lupus Glomerulonephritis. *Mayo Clinic Proceeding*, 1976, 51:484
- * Dubois, E. L.; Wierchowicki, M.; Cox, M. B. et al: Duration and Death in Systemic Lupus Erythematosus. *J. A. M. A.* 1974, 227:1.399.
- * Dubois, E. L. and Tuffanelli, D. L.: Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Computer Analysis of 520 Cases. *J. A. M. A.* 1964, 190:104.
- * Eagen, J. W.; Memoli, V. A.; Roberts, J. L.; Mattew, G. R.; Schwartz, M. M. and Lewis, E. J.: Pulmonary Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 1978, 57, 545.
- Eisemberg, H.; Dubois, E. L.; Sherwin, R. P.; Balchum, O. J.: Diffuse Interstitial Lung Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 1973, 79, 37 - 45.
- Epstein, W. V. and Grausz, H.: Favorable Outcome in Diffuse Proliferative Glomerulonephritis of Systemic Lupus Erythematosus, Arthritis and Rheumatism, 1974, 17:129.
- Estes and Christian, C. L.: The Natural History of Systemic Lupus Erythematosus by Prospective Analysis. *Medicine*, 1971, 50, 85 - 95.
- Feng, P. H.; Cheall, P. S. and Lee, K.: Mortality in Systemic Lupus Erythematosus, a Ten-Year Review. *British Medical Journal*, 1973, 4, 772.
- Fries, J. F. and Holman, H. R.: Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Analysis. Major Problems in Internal Medicine. Vol. 6, Ed. by L. H. Smith Saunders, Philadelphia, 1975.
- Fries, J. F. and Siegel, R. C.: Preliminary Criteria for Classifications of S. L. E. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1973, 32, 171.
- * Fries, J. F.; Weyl, S.; Holman, H.: Estimating Prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine*, 1974, 57, 561 - 565.
- * Ginzler, E. M.; Nicastrì, A. D.; Chen, C. K. et al: Progression of Mesangial and Focal to Diffuse Lupus Nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 693.
- * Grigor, R.; Edmonds, J.; Lewkonja, R.; Bresnihan, B. and Hughes, G. R. U.: Systemic Lupus Erythematosus. A Prospective Analysis. *Annals for Rheumatic Diseases*, 1978, 37, 121 - 128.
- * Harvey, A. M.; Shulman, L. E.; Tumulty, P.; Conley, C. L. and Schoenrich, E.: Systemic Lupus Erythematosus: Review of the Literature and Clinical Analysis of 138 Cases. *Medicine*, 1954, 33, 291 - 437.
- * Hill, G. S.; Hinglais, N.; Tron, E.; Bach, J. F.: Systemic Lupus Erythematosus. Morphologic Correlations with Immunologic and Clinical Data at the Time of Biopsy. *The American Journal of Medicine*, 1978, 64, 61 - 79.
- * Huang, C. T.; Hennigar, C. R.; Lyons, H. A.; Pulmonary Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 1965, 272, 268 - 293.
- * Hughes, G. R. U.: Modern Topics in Rheumatology. Ed: G. R. U. Hughes, William Heinemann Medical Books Limited, London, 1976.
- * Hughes, G. R. U.: Connective Tissue Diseases, First Published, Blackwell Scientific Publications, London 1977.
- * Hughes, G. R. U.: Significance of Anti-DNA Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*, 1971, 2, 861.
- * Hughes, G. R. U.; Cohen, A. S.; Christian, C. L.: Anti-DNA Activity in S. L. E. A Diagnostic and Therapeutic Guide. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1971, 30, 259.
- * Hunder, G. R.; Mc Duffie, F. C.; Hepper, N. G. G.: Pleural Fluid Complement in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 1972, 76, 357 - 363.
- * Jessar, R. A.; Lamont-Hauers, W. and Ragan, C.: Natural History of Lupus Erythematosus Disseminatus. *Annals of Internal Medicine*, 1953, 38: 717.
- * Johnson, R. T. and Richardson, E. P.: The Neurological Manifestations of S. L. E. *Medicine*, 1968, 47, 337.
- * Lee, P.; Urowitz, M. B.; Bookman, A. M.; Koehler, B. E.; Smythe, H. A.; Gordon, D. A. and Ogryzlo, M. A.: Systemic Lupus Erythematosus: A review of 110 Cases with Particular Reference to Lupus Nephritis, C. N. S. Manifestations, Infections, Aseptic Necrosis and Prognosis. *Quarterly Journal of Medicine*, 1977, 46, 1 - 32.
- * Lie, T. H.; Rothfield, N. F.: An Evaluation of the Preliminary Criteria for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 1972, 15, 532 - 534.
- * Meltzer, M.; Flanklin, E. C.; Elias, R. et al: Cryoglobulinemia, a Clinical and Laboratory Study. II Cryoglobulins with Rheumatoid Factor Activity. *American Journal of Medicine*, 1966, 40, 837.
- * Merrell, M. and Shullman, L. E.: Determination of Prognosis in Chronic Disease Illustrated by Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Chronic Diseases*, 1955, 1, 12 - 32.
- * Pollar, V.; Pirani, C. L.; Schwartz, F.: The Natural History of Renal Manifestations of Systemic Lu-

- pus Erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.* 1964, 63, 537.
- * Rothfield, N. F.; Mc Cluskey, R. T. and Baldwin, D. S.: Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl. J. Med.* 1963, 269:537.
 - * Schur, P. H.; Sandson, J.: Immunologic Factors and Clinical Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *New England J. Med.* 1966, 278, 533.
 - Sergent, J. S.; Lockshin, M. D.; Klempner, M. S. and Lipsky, B. D.: *American Journal of Medicine*, 1975, 58, 644 - 645.
 - * Small, P.; Mass, M. M.; Kohler, P. F. and Harbeck, R. J.: Central Nervous System Involvement in S. L. E. *Arthritis and Rheumatism*. 1977. 20, 869 - 878.
 - * Staples, P. S.; Gerding, D. N.; Decker, J. L. and Gordon, R. S.: Incidence of Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1974, 17. 1 - 10.
 - * Urowitz, M. B.; Bookman, A. A. M.; Koehler, P. E.; Gordon, D. A.; Smythe, H. A.; Ogryzlo, M. A.: The Bimodal Mortality Pattern of Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine*, 1976. 60. 221 - 225.
 - * Zimmerman, S. W.; Jenkins, P. G.; Shelp, W. D. et al: Progression from Minimal or Focal to Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *Lab. Invest.* 1976. 32. 665. *