

ESTUDIO CLINICO Y HEMATOLOGICO DEL LUPUS
ERITEMATOSO DISEMINADO: ANALISIS DE 45 CASOS

Jorge Herrera Cepeda*

RESUMEN

Se presenta una serie de 45 pacientes con lupus eritematoso sistémico, realizándose un análisis de las manifestaciones clínicas y un estudio comparativo de 14 criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo, para la clasificación de la enfermedad, discutiéndose las diferencias y similitudes existentes con los diversos autores. Se hacen consideraciones relativas al pleomorfismo sintomatológico y/o sindromático característicamente observado en el lupus, enfatizando como hallazgo resaltante, una alta incidencia de la asociación de anemia hemolítica autoinmune y hepatitis. Se tabularon las alteraciones hematológicas detectadas en todos los pacientes, resaltando fundamentalmente la incidencia de anemia crónica simple, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia y otros cuadros hematológicos poco usuales. Asimismo se analiza la evolución, consignando cifras referentes a mortalidad y supervivencia y finalmente evaluándose las respuestas terapéuticas, especialmente a la prednisona, y a la combinación de esta droga con inmunosupresores, en pocos pacientes cuya respuesta clínica fue considerada insatisfactoria.

* *Catedra de Medicina II. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.*

INTRODUCCION

La variabilidad tan notable de formas clínicas bajo las cuales puede presentarse el lupus eritematoso diseminado (LED), es un aspecto clásicamente reconocido, que ha sido motivo de múltiples y excelentes publicaciones (8,10,12,13,15,17,35), especialmente desde 1948, cuando Hargraves (19) describió por primera vez la célula LE. Desde entonces el diagnóstico de LED ha ido aumentando progresivamente (12) en la medida en que se han mejorado las técnicas para la detección del fenómeno en sangre periférica y ha sido posible la adopción del concepto de enfermedad de amplio espectro. Por este incremento en la incidencia, Dubois (12) señala que ésta ha dejado de ser una rareza médica para convertirse en una entidad comúnmente reconocida en la práctica hospitalaria.

Si bien la enfermedad puede manifestarse clínicamente como un cuadro muy pleomórfico, afectando simultáneamente varios sistemas y evolucionar en algunos casos en forma rápidamente progresiva y mortal, un buen número de pacientes presentan escasa sintomatología, estado general bien conservado y siguen un curso benigno. En ese amplio espectro clínico se encuentran una serie de combinaciones sintomáticas y/o sindromáticas, de interés siempre vigente en la práctica clínica.

El presente estudio tiene como objetivo fundamental analizar los diversos problemas clínicos implicados en el policlonismo patológico del LED, considerar las alteraciones hematológicas y discutir algunos conceptos derivados del abordaje diagnóstico y del manejo de estos pacientes, estableciendo un enfoque comparativo con los diferentes autores que han estudiado la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo fue efectuado en 45 pacientes, estudiados en un período de 6 años, desde 1966 hasta 1972. Ocho pacientes se han perdido del control después de haberse seguido su evolución durante 56 meses en promedio. De los pacientes restantes, 8 han muerto y 29 permanecen actualmente bajo control clínico. El material de esta casuística fue tabulado para determinar la incidencia de las manifestaciones clínicas, realizándose además un análisis comparativo con los 14 criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo (AAR) (8), para la clasificación del LED.

Los pacientes fueron sometidos a los diversos estudios paraclínicos que rutinariamente se utilizan en una evaluación clínica integral: química sanguínea, VDRL, factor reumatoide, colesterol, electroforesis y dosificación

de proteínas séricas (2), examen de orina completo mediante el procedimiento habitual y/o por recuento minutado, estudio radiológico de tórax y de articulaciones. En menor número de casos se realizaron estimaciones de fosfatasa alcalinas, transaminasas, depuración de creatinina y biopsias de piel, hígado o riñón, dependiendo de la orientación clínica de cada caso en particular.

Además, se practicó estudio hematológico periférico representado por los parámetros usuales: hemoglobina, hematocrito, cuenta blanca, recuento diferencial, reticulocitos y prueba de Coombs, mediante los procedimientos comunes. En el recuento de plaquetas se utilizó un método directo (25) y el fenómeno LE se realizó de acuerdo a la técnica de Conley (9) modificada. En los pacientes con anemia hemolítica se efectuó además dosificación de bilirrubina, urobilinógeno fecal e índice hemolítico (20).

Cuando el cuadro hematológico correspondía a púrpura trombocitopénica se hizo una evaluación con tiempo de sangría, retracción del coágulo y consumo de protrombina. El estudio de médula ósea, por aspiración a nivel de esternón o cresta ilíaca, fue realizado en la mayoría de los pacientes con alteraciones hematológicas definidas.

RESULTADOS

Edad y Sexo: La edad promedio calculada a partir del momento de realizarse el diagnóstico fue de 28 años; sin embargo se determinó también desde el inicio de las manifestaciones clínicas evidentemente atribuibles a la enfermedad, por considerarse mayores las posibilidades de exactitud el cálculo de este dato; de esta manera la edad promedio resultó ser 26 años, correspondiendo la mayor incidencia a los pacientes comprendidos en los grupos de 10-19 y 20-29 años (Fig. 1) que suman 33 pacientes incluidos entre grupos de muy escasa incidencia. Hubo un franco predominio en el sexo femenino: 84% (38 casos), en comparación con el sexo masculino: 16% (7 casos).

Cuadro Clínico: Las manifestaciones clínicas consideradas aisladamente se representan en la Fig. 2, observándose como hallazgo más prominente de la historia clínica y del examen físico la presencia de artritis y artralgiás (86,6%), síndrome febril (66,6%) y lesiones de piel (66,6%), éstas últimas presentes en forma de "alas de mariposa" sólo en un 33,3%. En 22 pacientes (44,4%) se obtuvieron datos clínicos compatibles con anemia, considerándose las manifestaciones usuales de astenia, mareo, fatigabilidad fácil y palidez generalmente acentuada, como datos inobjectables para considerarlos dependientes del comprometimiento hematopoyético. De estos pacientes 9 presentaron ictericia, conformando a nivel clínico un señalamiento

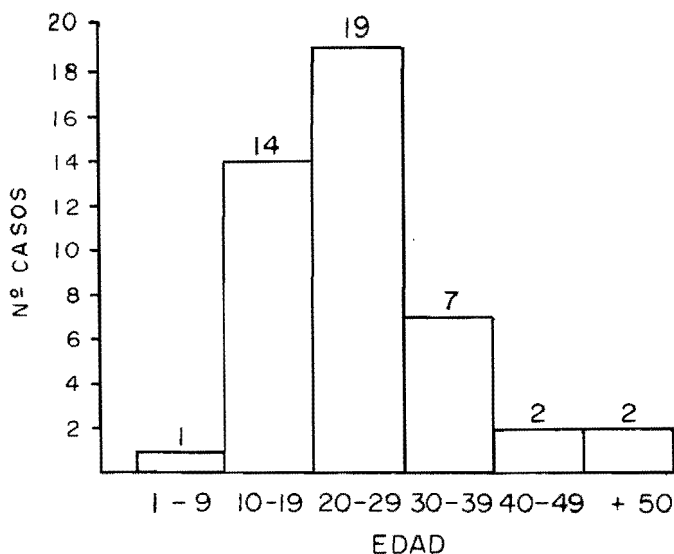


Fig. 1.— Incidencia de LED por grupos etarios, considerada desde el inicio de las manifestaciones clínicas.

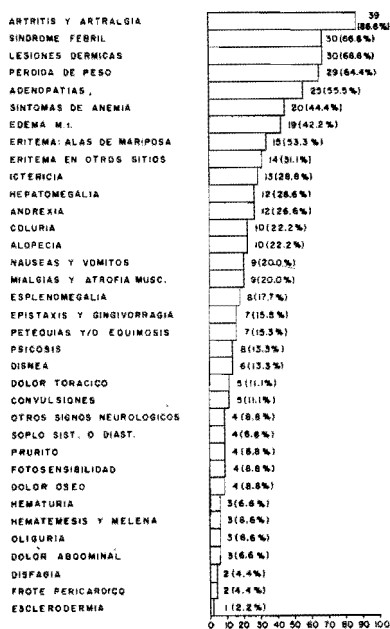


Fig. 2.— Incidencia de las manifestaciones clínicas en 45 casos de LED.

definido hacia la presencia de anemia hemolítica, observándose además en otros 4 pacientes la ausencia de síntomas de anemia.

La presencia de adenomegalias se tabuló únicamente en pacientes donde el hallazgo fue considerado importante desde el punto de vista de su localización, tamaño y tiempo de evolución, excluyéndose los casos donde podía atribuirse a un proceso infeccioso cuyo drenaje linfático le correspondiera. En el mismo sentido fueron considerados los restantes síntomas o signos, de manera que fuesen explicados solamente por la enfermedad básica.

En la tabla I se consignan las cifras porcentuales de los 14 criterios establecidos por la AAR, comparándolas con las obtenidas en el presente estudio y con los trabajos de Gibson (17) y Davis (10). El número de criterios positivos se estableció para cada paciente (Tabla II) y se presenta en cifras porcentuales acumulativas, comparándose con los estudios referidos (8, 10, 17).

TABLA I
DISTRIBUCION PORCENTUAL DE CRITERIOS POSITIVOS EN 45 CASOS DE LED
COMPARADA CON LA OBTENIDA EN OTRAS SERIES

CRITERIOS	PORCENTAJE			
	HERRERA	AAR (8)	GIBSON (17)	DAVIS (10)
1- Eritema facial	42,2	63,7	49,2	63,9
2- Lupus discoides	8,8	17,1	3,1	30,6
3- Fenómeno de Raynaud	4,4	20,0	4,6	19,4
4- Alopecia	22,2	43,3	7,7	63,9
5- Fotosensibilidad	8,8	36,7	10,8	16,7
6- Ulceración oral o nasofaríngea	6,6	15,1	1,5	22,2
7- Artritis	64,4	89,8	80,0	88,9
8- Fenómeno LE positivo	95,5	91,8	93,8	75,0
9- PFBP (VDRL)	23,6	11,8	10,8	8,3
10- Proteinuria (> 3.5 gr/ día)	15,5	19,6	24,6	25,0
11- Cilindruria celular	13,3	47,8	36,9	16,7
12- Pleuritis y/o pericarditis	22,2	79,2	30,8	50,0
13- Psicosis y/o convulsiones	17,7	19,2	16,9	19,4
14- Anemia hemolítica, leucopenia o trombocitopenia	75,5	67,3	50,8	75,0

TABLA II
DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL NUMERO DE CRITERIOS POSITIVOS
Y PORCENTAJE ACUMULADO COMPARADA CON OTRAS DOS SERIES

Nº CRITERIOS POSITIVOS	Nº CASOS	NUESTRA SERIE (45 CASOS)		SERIE DE AAR (8)		SERIE DE GIBSON (17)	
		%	%ACUMULADO	%	%ACUMULADO	%	% ACUMULADO
1	-	-	100	-	100	3,1	100
2	6	13,3	100	2,0	100	12,3	96,9
3	8	17,7	86,6	8,2	98,0	12,3	84,6
4	14	31,1	68,8	11,0	89,0	33,9	72,3
5	10	22,2	37,7	17,6	78,8	20,0	38,3
6	3	6,6	15,5	16,7	61,2	12,3	18,4
7	4	8,8	8,8	13,9	44,5	4,6	6,1
8	-	-	-	13,5	30,6	1,5	1,5
9	-	-	-	9,8	17,2	-	-
10	-	-	-	3,7	7,3	-	-
11	-	-	-	2,9	3,7	-	-
12	-	-	-	0,8	0,8	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-

En la figura 3 se presenta la evolución de 37 pacientes. Se descartaron 8 pacientes cuyo destino actual se desconoce después de haberse controlado durante 56 meses en promedio.

Fenómeno LE: (Figura 4) Microfotografías de sangre periférica de varios pacientes donde se muestran diversos aspectos morfológicos típicos y atípicos de la célula LE y dos imágenes interpretadas como cuerpos hematoxilínicos "en encaje" (12), correspondientes al preparado también de sangre periférica de un paciente donde se habían evidenciado típicas células LE.

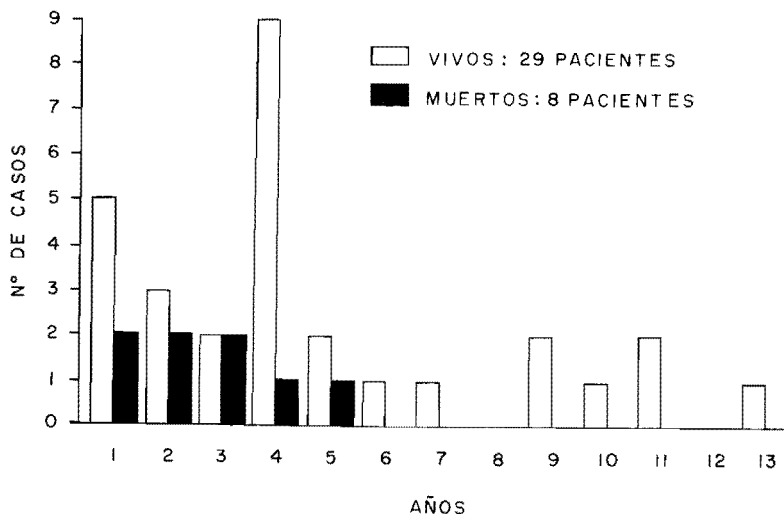


Fig. 3.- Evolución de la enfermedad en 37 casos de LED.

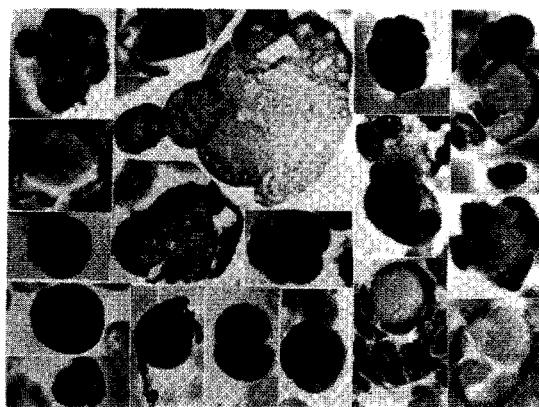


Fig. 4.- Diversos aspectos morfológicos del fenómeno LE, donde se observan células LE típicas y atípicas, cuerpos hialinos de formas diferentes, rosetas y dos formaciones interpretadas como "cuerpos hematoxilínicos en encaje".

Hematología: El tipo de anemia mas frecuentemente detectado se clasificó como anemia sintomática o crónica simple y se vió (Tabla III) en los pacientes cuyo estudio hematológico demostraba anemia ligera, habitualmente entre 9-11 gr % de Hb, sin reticulocitosis, con Coombs negativo y una imagen roja generalmente normocítica normocrómica, aunque una minoría mostró ligera microcitosis o macrocitosis. En 8 pacientes se obtuvo médula ósea por aspiración, hallándose un promedio en la relación mieloi-de/eritroide (M/E) igual a 2,76/1 con los extremos en 2,2/1 y 3,8/1. Sólo en dos pacientes se demostró un componente megaloblástico (en uno de ellos el 3% y en el otro el 5% de la serie eritroide, mostraban cambios megaloblásticos). En un paciente se encontró moderada cantidad de hemoderina libre y escasos sideroblastos. Los pacientes restantes tenían médula normoblástica y en todos ellos la celularidad, el número de megacariocitos y los restantes parámetros medulares se encontraban en límites normales, excepto uno con megacariocitos disminuídos, lo cual era explicable porque el material obtenido en la punción resultó moderadamente diluído. En un paciente se observaron discretos defectos citoplasmáticos en los eritroblastos, como los observados usualmente en anemia ferropénica. El 26,6% de la serie fue catalogado como anemia hemolítica autoinmune (AHA) ya que cumplían los criterios universalmente aceptados: anemia, casi siempre severa, reticulocitosis, cambios morfológicos sugerentes de hemólisis, urobilinógeno, índice hemolítico y bilirrubina indirecta aumentados y Coombs positivo. La médula ósea mostró hiperplasia eritroblástica importante en 9 pacientes; en el mismo sentido un paciente presentó parámetros compatibles con anemia hemolítica con Coombs negativo. En estos 10 casos la relación M/E promedio fue de 1,6/1 dos se clasificaron como

TABLA III

**INCIDENCIA DE ANEMIA EN 45 CASOS DE LED CLASIFICADA
SEGUN LOS DIFERENTES MECANISMOS DE PRODUCCION**

TIPO DE ANEMIA	Nº CASOS	PORCENTAJE
Anemia hemolítica autoinmune	12	26,6
Anemia hemolítica no inmune	1	2,2
Probable anemia hemolítica	2	4,4
Anemia sintomática	26	57,7
Mielosupresión por drogas	4	8,8
Depresión mieloi-de total	1	2,2
Anemia ferropénica	4	8,8

probables portadores de anemia hemolítica, por cuanto el estudio fue incompleto y sólo la severidad de la anemia, los cambios morfológicos de la serie roja y la hiperplasia eritroblástica en médula, hacían presumir esta posibilidad. Cuatro casos que recibían drogas inmunosupresoras mostraron en el estudio hallazgos sugerentes de anemia moderada por mielosupresión. En otros 4 pacientes fue demostrado un cuadro hematológico compatible con anemia ferropénica, estando presentes los criterios usuales del estudio periférico: hierro sérico, TIBC y médula ósea. El estudio efectuado evidenció necatoriasis en un paciente, pérdida de sangre por vía genital en otro y los dos restantes presentaron cuadro de gastritis erosiva.

Un paciente presentó un cuadro hematológico de pancitopenia periférica y médula ósea con escasa celularidad, aumento moderado de grasa y nidos linforeticulares, con cuenta reticulocitaria y hierro sérico normal, orientándose en principio como hipoplasia medular; no obstante, se demostró un fenómeno LE positivo y en presencia de otros datos clínicos para LED el diagnóstico fue esclarecido.

En cinco de seis pacientes, cuyo cuadro clínico y hematológico inicial, correspondía a púrpura trombocitopénica (Tabla IV) se practicó aspiración de médula ósea, observándose hiperplasia megacariocítica en un caso, megacariocitos normales en tres y disminuidos en el otro. En 3 de estos pacientes se evidenció AHA conformando por lo tanto los criterios que definen el síndrome de Evans. En estos 6 casos se realizaron 60 recuentos plaquetarios durante la evolución, de los cuales 30 resultaron por debajo de los límites normales ⁽²⁵⁾ (159.500/mm³); la mayoría, con contajes inferiores a 100.000/mm³. En 10 pacientes el estudio inicial mostró un número normal de plaquetas y durante el curso de la enfermedad se le practicaron 115 contajes, resultando 19 de ellos disminuidos. La serie restante de 22 casos no presentó en ningún momento trombocitopenia en 164 recuentos.

TABLA IV
INCIDENCIA DE TROMBOCITOPENIA EN 38 CASOS DE LED

	Nº CASOS	%	Nº RECuentOS	RECuentOS DISMINUIDOS
TROMBOCITOPENIA	6	15,78	60	30
Desde el inicio y durante el curso de la enfermedad				
TROMBOCITOPENIA	10	26,31	115	19
Solamente en el curso de la enfermedad				
SIN TROMBOCITOPENIA	22	57,89	164	—
TOTAL	38	100		

La leucopenia (Tabla V) estuvo presente en 6 casos desde el inicio del cuadro; en dos de ellos constituyó el motivo de la consulta y la primera manifestación, resultando reiteradamente negativo el fenómeno LE por 3 y 8 años respectivamente, al cabo de los cuales se logró evidenciar la positividad. Es importante señalar la relación de la leucopenia con hiperesplenismo en una paciente cuyo cuadro clínico correspondía a un síndrome de Felty. Durante el curso de la enfermedad, otros 14 pacientes tuvieron leucopenia; totalizando 20 casos con 297 contajes; resultando disminuidos en 75. Otros 25 enfermos no presentaron leucopenia en ningún momento.

Un 55,5% (25 casos) de la serie total presentó leucocitosis en 41 contajes, de 293 que se realizaron (Tabla VI).

Por otra parte, se efectuaron diversas pruebas de laboratorio (Tabla VII) en diferente número de pacientes de acuerdo a la orientación clínica, practicándose en todos los pacientes solamente la dosificación de urea y el examen de orina.

TABLA V
INCIDENCIA DE LEUCOPENIA EN 45 CASOS DE LED

	Nº CASOS	%	Nº RECUENTOS	RECUENTOS DISMINUIDOS
LEUCOPENIA	6	13,3		
Desde el inicio y durante el curso de la enfermedad			297	75
LEUCOPENIA	14	31,1		
Solamente en el curso de la enfermedad				
SIN LEUCOPENIA	25	55,5	230	
TOTAL	45	100	527	75

TABLA VI
LEUCOCITOSIS OBSERVADA EN 25 PACIENTES DEL PRESENTE ESTUDIO EN DIFERENTES PERIODOS DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD

LEUCOCITOS /mm ³	Nº CASOS	%	Nº RECUENTOS	RECUENTOS AUMENTADOS
12.000 - 15.000	15	33,3		24
> 15.000	10	22,2	293	17

TABLA VII

PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO PRACTICADOS EN PACIENTES
CON LED DE LA PRESENTE SERIE

PROCEDIMIENTO	TOTAL CASOS	RESULTADO PATOLOGICO N° CASOS	PORCENTAJE
VDRL	38	9 +	23,68
Latex	30	18 +	60,00
Fosfatasa alcalina	13	7 ↑	53,84
Transaminasas	12	6 ↑	50,00
Colesterol total	18	5↑-4 ↓	27,7-22,20
Depuración creatinina	9	9 ↓	100,00
Urea	45	3 ↑	6,66
Proteínas totales	25	17↓-2 ↑	68,0 - 8,00
Albumina	25	23 ↓	92,00
Globulina	25	6 ↑	24,00
Orina	45	17 *	37,77

* Proteinuria > 0,5 gr/24 hs y/o sedimento patológico excluyendo imagen de infección.

↑ : aumento ↓ : disminución + : positivo

En la tabla VIII se muestra la incidencia de diferentes cuadros clínicos dependientes de la afectación multisistémica de la enfermedad, observándose el mayor porcentaje en la esfera ósteoarticular, siguiéndole en frecuencia las alteraciones dérmicas y renales. Hubo comprometimiento renal en el 51,1%, incluyendo 6 pacientes con imagen de infección en el sedimento urinario; los clasificados como portadores de glomerulitis (7 casos) presentaron proteinuria de 0,2-0,5 gr/24 horas o mayor, siendo ratificada sólo en un caso por biopsia renal. Si la proteinuria en la cantidad referida estaba asociada a una imagen microscópica de hematuria y cilindruria, se estableció el diagnóstico de glomerulonefritis (10 casos); comprobándose por biopsia en 2 de ellos. Tres de estos casos presentaron uremia y 6 un cuadro compatible con síndrome nefrótico.

En 14 pacientes se demostraron cambios clínicos y radiológicos que sustentaron la presencia de derrame pleural y/o bronconeumonía (neumonitis). Alteraciones gastrointestinales fueron observadas en el 22,2% y neuropsíquicas en un 20%.

Es importante señalar que en relación con afectación hepática en el LED, la presencia de manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con hepatitis se evidenció en 5 casos, 3 de ellos con comprobación histopa-

TABLA VIII

PARTICIPACION DE DIFERENTES ORGANOS, SISTEMAS Y CUADROS CLINICOS
EN 45 CASOS DE LED' SIN INCLUIR SISTEMA HEMATOPOYETICO

	Nº CASOS	%		Nº CASOS	%
HIGADO	8	17,7	Hepatitis	5	11,1
			Probable hepatitis	2	4,4
			Metamorfosis grasa	1	2,2
CORAZON	8	17,7	Pericarditis	3	6,6
			I.C.C.	4	8,8
			Cardiomegalia	1	2,2
RIÑON	23	51,1	Glomerulitis	7	15,5
			Glomerulonefritis	10	22,2
			Insuf. renal *	3	6,6
			Sind. nefrótico *	6	13,3
			Infección urinaria	6	13,3
HUESOS ARTIC. Y MUSCULOS	40	88,8	Dolor óseo	4	8,8
			Artritis y artralgia	39	86,6
			Mialgias y atrofia musc.	9	20,0
DIGESTIVO	10	22,2	Náuseas y vómitos	6	13,3
			Gastritis erosiva	3	6,6
			Estenosis esofágica	1	2,2
NEURO-PSIQUICO	9	20,0	Meningoencefalitis	1	2,2
			Convulsiones	4	8,8
			Psicosis	6	13,3
			Otros	4	8,8
PIEL	29	64,4	Eritema facial	15	33,3
			Eritema en otros sitios	14	31,3
			Alopecia	9	20,0
			Fotosensibilidad	4	8,8
PLEURA Y PULMONES	14	31,1	Derrame pleural	5	11,1
			Bronconeumonía	5	11,1
			Derrame pleural		
			+ bronconeumonía	4	8,8

* Los 3 casos con insuficiencia renal y 6 con síndrome nefrótico están incluidos en la casilla de glomerulonefritis.

tológica, demostrándose una imagen de hepatitis crónica en 2 y de hepatitis-aguda en 1. Cuatro de estos casos estuvieron asociados con AHA. Dos pacientes se clasificaron como probables hepatitis (uno por haber presentado cifras de transaminasas SGO y SGP moderadamente elevadas, y el otro con ictericia, hiperbilirrubinemia y hepatoesplenomegalia, sin defectos ostensibles en la centelleografía hepática, ni criterios para anemia hemolítica u otra condición clínica probable). En un paciente se demostró, a través de la biopsia, un cuadro de metamorfosis grasa severa.

Sólo en 3 casos hubo manifestaciones clínicas, radiológicas y cambios electrocardiográficos que permitieron definir la presencia de pericarditis; y en 4 la sintomatología de insuficiencia cardíaca congestiva era evidente.

Desde el punto de vista terapéutico (Tabla IX) no se siguió un esquema preestablecido en relación con dosis y tiempo de administración. En la mayoría de los pacientes se utilizó prednisona en dosis de 1-2 mg/Kg/día, realizándose semanalmente controles de sangre periférica a los pacientes con alteraciones hematológicas y valorando clínicamente los diversos aspectos

subjetivos y objetivos en cada paciente, así como los parámetros de laboratorio que permitieron establecer el concepto de remisión clínica o hematológica. En pocos casos se usó prednisona a la dosis referida, combinada con azatioprina en dosis de 100 mg/día (un caso de AHA), 6 mercaptopurina (6-MP) de 100-150 mg/día (2 casos de AHA y un caso de trombocitopenia), ciclofosfamida 100 mg/día (un caso de AHA con glomerulonefritis crónica, aparte de otros casos con síndrome nefrótico en los cuales no se hizo una valoración especial desde el punto de vista renal para investigar los resultados). Con escasas excepciones, de los pacientes clasificados para valorar la respuesta clínica sin tomar en cuenta los parámetros de laboratorio, sólo dos recibieron drogas inmunosupresoras (uno de ellos por presentar severas lesiones dérmicas persistentes y otro por cuadro articular, síndrome febril prolongado, y eritema multiforme). Por diversos motivos se excluyeron de esta evaluación dos pacientes con trombocitopenia y 12 cuya respuesta clínica no se pudo valorar. Sólo se tabularon 6 pacientes con leucopenia por considerar que ésta era una de las manifestaciones prominentes desde el inicio de la enfermedad en lo que se refiere a valores leucocitarios significativa y persistentemente disminuidos. Otros 14 pacientes que presentaron leucopenia durante la evolución, en más de dos ocasiones, no fueron incluidos en la tabla. Sin embargo, en todos, las cifras llegaron a niveles normales posteriormente.

TABLA IX

RESPUESTA CLINICA Y HEMATOLOGICA DEL LED AL TRATAMIENTO
CON PREDNISONA, Y PREDNISONA + CITOSTATICOS

	Nº CASOS	REMISION	REMISIONES TRANSITORIAS	SIN REMISION
Anemia hemolítica	12	10	2	—
Trombocitopenia	14	11	1	2
Leucopenia	6	5	1	—
Clinica	33	25	3	5

DISCUSION

Coincidiendo con varios autores (8,13,15) la edad promedio de las primeras manifestaciones clínicas del LED osciló entre 25 y 30 años de edad, ocurriendo la mayor incidencia en el grupo de 10-29 años. Tampoco se observó discrepancia en lo que respecta al significativo predominio por el sexo femenino.

La pleomórfica sintomatología de la enfermedad, es un hecho bien establecido por la mayoría de los autores. Excepto pocos casos que evolucionaron

nan de manera fulminante y mueren en corto lapso, la historia natural establece característicamente que la enfermedad sigue un curso crónico. El episodio inicial puede ser muy variable, no existiendo un patrón clínico típico; al comienzo puede haber comprometimiento de un órgano únicamente o puede manifestarse como enfermedad multisistémica (8). Sin embargo, se ha consignado como manifestación inicial más frecuente la presencia de artritis y artralgiás, lesiones dérmicas y síndrome febril (12,13,15). El cuadro inicial puede también estar señalado por síntomas y signos generales como debilidad, fatigabilidad o pérdida de peso. En el presente estudio, el inicio del padecimiento coincide con el análisis de los autores en referencia. Haciendo abstracción de las manifestaciones iniciales, el cuadro clínico general en esta casuística es similar al descrito por la mayoría de los autores, observándose como la de más alta incidencia, la afectación articular y el síndrome febril. No obstante, resulta ligeramente menor que la de Dubois (12) y Estés (15). El primero de estos autores reporta un 51,3% con relación a pérdida de peso, cifra menor que la observada en esta serie. En cambio, el porcentaje de lesiones dérmicas es ligeramente mayor; lo que probablemente se explicaría porque los signos purpúricos como petequias y equimosis, a diferencia de Dubois, no fueron incluidos en el cálculo por considerar que no son manifestaciones dérmicas primarias, sino expresión de trombocitopenia; aunque las típicas "alas de mariposa" si fueron definitivamente más frecuentes. La presencia de adenomegalias se apreció con muy escasa diferencia porcentual (55,5% y 58,6%). La diferencia más significativa está representada por el hallazgo de ictericia en un 28,8% de esta casuística en comparación con la mencionada serie (3,8%); a pesar de que la misma está constituida por un elevado número de casos (520).

Los síntomas generales de anemia usualmente estuvieron presentes dependiendo de la severidad del trastorno hematopoyético y mayoritariamente se trataba de pacientes con AHA, pocos casos con ferropenia importante, y uno con depresión mieloide total, además de escasos pacientes con anemia sintomática en cuyo cuadro clínico estos síntomas fueron motivo de consulta, constituyendo desde el punto de vista clínico una orientación para la investigación inicial dirigida hacia LED.

Con menor frecuencia se observaron otros datos clínicos, resaltando únicamente la similitud en la incidencia de alopecia señalada por Dubois y en el presente estudio (21,3% y 22,2% respectivamente), ambos menores que la consignada por Estés (15). Con respecto a otras manifestaciones, a excepción del dolor muscular que resultó comparativamente escaso, otros hallazgos como esplenomegalia, psicosis, convulsiones y fotosensibilidad fueron muy similares.

El cuadro clínico y los diferentes procedimientos complementarios del estudio fueron distribuidos de acuerdo a las normas establecidas por la

AAR (8) para la clasificación del LED, en 14 criterios (Tabla I), observándose que los criterios en el presente estudio, cuya incidencia es aparentemente más discrepante con los estudios comparados (AAR, Gibson y Davis) entre sí, son: el lupus discoide, alopecia, ulceraciones orales o nasofaríngeas y pleuritis-pericarditis. Las cifras encontradas para el eritema facial, fenómeno de Raynaud y fotosensibilidad, son muy similares a las de la serie de Gibson. En cambio la presencia de artritis, proteinuria y cilindruria, fue menor que en esas tres series. No obstante, el fenómeno LE y las pruebas falsas biológicas positivas (PFSP), sobre todo estas últimas, fueron mayores que las de los autores referidos.

En los cuatro estudios se observaron datos muy similares con respecto a psicosis-convulsiones y AHA-leucopenia-trombocitopenia.

El Comité de la AAR establece en su clasificación como portadores de LED los pacientes que presentan seriada o simultáneamente cuatro o más de los 14 criterios mencionados, con el fin de producir aproximadamente un 90% de sensibilidad con un 99% de especificidad contra el diagnóstico de artritis reumatoide y 98% de especificidad contra "otras enfermedades" (7). El establecimiento de estas normas no tiene como propósito fundamental excluir el diagnóstico de LED en los pacientes con menor número de cuatro criterios positivos, por cuanto muchos de los casos que no los cumplan rigurosamente, puede ser indudablemente, a nivel clínico, portadores de la enfermedad. En este sentido, el cálculo de porcentaje acumulado en el presente trabajo indica que un 68,8% de la serie se encuentra dentro de esas normas; el 31,2% restante (14 pacientes) no las cumplen. Sin embargo, se aducen los siguientes argumentos para apoyar el diagnóstico en esos casos: Los pacientes que solamente presentaron dos o tres criterios mostraron además otros hallazgos clínicos importantes que en la práctica constituyen evidencias para LED. De los 8 pacientes con tres criterios positivos, en 2 el fenómeno LE resultó negativo en varias ocasiones; lo que representa un 4,4% de la serie total en donde la prueba no fue confirmatoria. Sin embargo, esta cifra es menor que la informada en trabajos anteriores (7,10,12,17). Los hallazgos que inclinaron a considerar LED como enfermedad básica en esos 2 casos fueron:

Caso 1.— Mujer de 20 años de edad, ingresada por síndrome febril prolongado, mareos frecuentes, anorexia, disnea a medianos esfuerzos y palpitación. Al examen físico se encontró palidez mucocutánea, agotamiento facial, esplenomegalia a 4 cm del RCI, microdenopatías cervicales y edema en miembros inferiores. En el sedimento urinario se encontró una imagen de glomerulonefritis y la depuración de creatinina fue 67 ml/min. Otros

estudios demostraron albuminuria profusa (5,6 gr/24 hs), hipoalbuminemia (2,89 gr%) con hiperglobulinemia (3,99 gr%), de acuerdo a los valores normales reportados con anterioridad en nuestro medio (2), e hipercolesterolemia; cumpliendo por consiguiente los criterios del síndrome nefrótico. En diferentes momentos de la evolución el estudio hematológico demostró AHA, trombocitopenia y leucopenia.

Caso 2.— Mujer de 18 años de edad con cuadro de artritis en pequeñas y grandes articulaciones, con signos inflamatorios evidentes y efusión articular en codos y articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos, mostrando ligera deformidad. Esta sintomatología experimentaba remisiones periódicamente desde hacía 4 años y desde una semana antes del ingreso presentaba fiebre continua. El estudio evidenció anemia ferropénica severa dependiente de pérdidas de sangre por tracto digestivo, con fuerte positividad en la investigación de sangre oculta en heces. Un estudio gastroenterológico demostró gastritis erosiva. La médula ósea mostró hiperplasia eritroblástica moderada, con algunos defectos protoplasmáticos en esta línea celular. Durante su evolución intrahospitalaria, se instaló un cuadro de bronconeumonía, resultando negativa la investigación de BK directo y en cultivo de esputo, contenido gástrico y orina, en varias ocasiones. Asimismo, el hemocultivo también fue negativo. Posteriormente se apreciaron datos clínicos, radiológicos y electrocardiográficos compatibles con pleuritis y pericarditis con derrame. Otros estudios demostraron lo siguiente: albuminuria (1,65 gr/24 hs), no incluida como criterio positivo puesto que debe ser mayor de 3,5 gr/24 hs; factor reumatoide positivo tanto en suero como en líquido sinovial. La biopsia de piel mostró cambios histopatológicos compatibles con colagenopatía y la biopsia renal evidenció doce glomérulos, dos hialinizados parcialmente y siete hialinizados por completo, tres con imagen de "asa de alambre". Otros cambios fueron, engrosamiento de la membrana basal, proliferación endotelial, depósito de material fibrinoide, cuerpos hematoxilínicos; y en los túbulos, células descamadas, hematías y cilindros, con moderado infiltrado mononuclear intersticial. Hubo un aumento progresivo de la úrea (221 mg%) y creatinina (8 mg%), que ratificó la severa insuficiencia renal establecida. Otro aspecto importante se refiere a la mejoría que experimentó la paciente después de tratamiento con prednisona (80 mg diarios), antibióticos y otras medidas generales.

Los otros 12 pacientes con dos o tres criterios positivos presentaron la mayoría tres o más de los siguientes hallazgos: proteinuria mayor de 0,5 gr/24 hs imagen del sedimento sugerente de nefropatía lúpica, síndrome febril, poliartalgias, RA positivo, hepatitis, erupción cutánea no facial, AHA trombocitopenia y/o leucopenia. En un caso se demostró la presencia de anticuerpos antinucleares. Excepto en los dos pacientes presentados

anteriormente, todos tuvieron LE positivo, considerándose clínicamente que no existían argumentos para invalidar el diagnóstico de LED. Por consiguiente los criterios de la AAR confieren alta especificidad en los casos con cuatro o más criterios, pero no invalidan el diagnóstico en los que tengan menos. Algunos autores (10), plantean ciertas críticas a estos criterios, aduciendo fundamentalmente que las PFBP para lúes resultaron en un número significativamente alto en artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus discoide y hepatitis "lupoide". En cambio Hughes (21) demuestra que los niveles del complemento sérico y los títulos de anticuerpos anti-DNA están habitualmente en límites normales en estas condiciones. Davis (10) señala niveles elevados de anticuerpos anti-DNA en 36 pacientes que fueron estudiados con LED. Estos informes permiten considerar la posibilidad de que estos dos parámetros representen criterios más fidedignos que las PFBP.

Desde el punto de vista hematológico la enfermedad puede manifestarse de diversas formas y en el presente estudio se observó prácticamente en el 100% de los casos la existencia de anomalías hematopoyéticas en cualquier momento evolutivo del padecimiento. La más frecuente de todas las alteraciones estuvo representada por anemia crónica simple (57,7%). Sin embargo, considerando los diferentes tipos de anemia, ésta se observó en 44 casos en diversos momentos del curso. Sólo en un caso la anemia fue explicada exclusivamente por la utilización de drogas citostáticas. Esta alta incidencia concuerda con la mayoría de los autores (11,19). No obstante, la incidencia de AHA resulta significativamente mayor en la presente serie (26,6%) que la usualmente encontrada. Pirofsky (29) señala el porcentaje de diferentes autores y en todos resulta inferior. Igualmente De Gruchy (11) indica que la incidencia es de un 5%. También resulta inusitada la asociación de AHA con hepatitis en 4 de estos pacientes y 5 en la serie total, considerando otro paciente donde la enfermedad hepática estuvo asociada con síndrome de Felty, hecho que ha justificado publicaciones esporádicas de casos aislados (1,18,26,32,33).

Sin embargo, estos trabajos de LED asociado con hepatitis sólo destacan la presencia de anemia hemolítica en pocos pacientes. En el trabajo de Mackay (26) realizado en 14 pacientes con hepatitis "lupoide" y otras lesiones hepáticas, en quienes se hizo el diagnóstico de LED, sólo uno presentó un cuadro de anemia hemolítica. Asimismo Goldberg (18) y Salisbury (32) señalan esta asociación en sus respectivos informes. No obstante, los datos del estudio hematológico presentados en estos dos casos, no parecen corresponder a enfermedad hemolítica significativa, por cuanto el grado ligero de anemia y la cuenta reticulocitaria normal, aún con Coombs positivo, sólo permitiría aducir la existencia de un componente hemolítico, en contraposición con los 12 pacientes incluidos en el presente informe

cuyo estudio hematológico demostró en todos AHA severa, 4 de los cuales tuvieron un cuadro de hepatitis coexistiendo con el episodio hemolítico y en el otro caso que presentó hepatitis no se demostraron evidencias sugerentes de hemólisis, sino pancitopenia relacionada con hiperesplenismo, en un cuadro clínico clasificado como síndrome de Felty. En los casos reportados por Schenker y col (33) y Appelbaum y col (1) no se hace alusión a la presencia de hallazgos hematológicos indicativos de anemia hemolítica, siendo escasa en la literatura esta combinación sindrómica dentro de las manifestaciones clínicas del LED. Si la hepatitis aguda o crónica activa por sí sola es relativamente infrecuente en el inicio o durante el curso de la enfermedad, la combinación referida resulta un hallazgo de alta incidencia en el presente informe en relación con la observada de manera general. Desde 1955 cuando Joske y King (23) reportaron por vez primera la positividad del fenómeno LE en dos pacientes con hepatitis crónica activa, unos 32 casos según la revisión efectuada por Goldberg y col (18) fueron publicados hasta 1963, y durante los 10 años siguientes aparecen otros informes, de los cuales el más reciente corresponde a Salisbury, quien presenta los hallazgos de un caso de hepatitis viral asociada a LED y tuberculosis (32). En 1956 McKay y col (27) publican una serie de 7 casos de hepatitis viral asociada al fenómeno LE positivo y otras manifestaciones clínicas de lupus, motivo que los indujo a llamar esta entidad "hepatitis lupoide". Posteriormente los mismos autores (26) enfatizan la distinción que debe establecerse entre hepatitis lupoide y LED clásico, en razón de que la enfermedad hepática es el cuadro inicial y dominante, siendo además determinante del pobre pronóstico y de la muerte por fallo hepático. Aducen por otra parte que el comprometimiento hepático en LED verdadero, llamado "lupus hepático", es poco común e insignificante.

Tomando en consideración que los 5 casos reportados en este estudio representan casos típicos de LED, cumpliendo 4 o más de los criterios de la AAR, excepto uno que sólo presentó dos de estos criterios, pero con otros datos clínicos sugerentes de lupus, podría asumirse simplemente que se trata de un cuadro clínico más, cuya expresión es parte del policlonismo lúpico y no una entidad distinta como fue propuesto previamente con el nombre de "hepatitis lupoide". En el mismo sentido se enfatizaría la importancia de realizar seriadamente la prueba de LE en todo paciente con AHA y hepatitis, especialmente si se aprecian remisiones y exacerbaciones clínicas como lo observado en los casos referidos. En dos pacientes no se detectaron las células LE típicas, sino al cabo de dos y tres años de evolución; estableciéndose por consiguiente un diagnóstico definitivo.

Si consideramos otros dos pacientes que se clasificaron como "hepatitis probable" en quienes también se demostraron evidencias clínicas irrefutables de LED, presentando por lo menos 4 criterios, el porcentaje de inci-

dencia se eleva a 15,5% ; señalando por lo tanto que el problema es más frecuente y significativo de lo preconizado anteriormente.

En los 12 pacientes que presentaron AHA se observaron cambios morfológicos periféricos diversos, la mayoría representados por macrocitosis, basofilia difusa, poiquilocitosis variable, esferocitos, eritrocitos irregularmente contraídos y autoaglutinación o imagen en "pila de monedas". En algunos casos hubo una imagen mixta de macrocitosis y microcitosis con hipocromía. Otro detalle frecuente relacionado con hemólisis, fue la presencia de eritroblastos en la mayoría de los pacientes. Solamente en dos casos se observaron cuerpos de Jolly-Howell. En dos pacientes hubo una imagen de anemia leucoeritroblástica, definida por la observación de eritroblastos, cayados, metamielocitos y mielocitos. Esta imagen puede explicarse a través del mismo estado hemolítico (24), especialmente durante las crisis; momento en el cual puede observarse leucocitosis, como ocurrió en estos dos casos con cifras de $27.900/\text{mm}^3$ respectivamente.

Generalmente en pacientes con anemia hemolítica la médula ósea se muestra hiperplásica, con aumento de la serie granulocítica; no obstante la relación M/E habitualmente está disminuída (12), en virtud del predominio que se observa en la serie eritroblástica, hallazgo usual en este tipo de anemia, donde también es frecuente la observación de cambios megaloblásticos (29). Los 10 pacientes en quienes se practicó la punción medular, mostraron hiperplasia; predominantemente dependiente de hiperplasia eritroblástica, excepto en un caso. Dos de estos pacientes presentaron mégalo blastosis moderada, y en otros dos, la tinción con azul de Prusia puso de manifiesto un aumento de los depósitos de hierro en forma de hemosiderina libre y sideroblastos, traduciendo dos probables mecanismos involucrados; tanto la hipersideremia dependiente de hemólisis, como el proceso inflamatorio crónico subyacente (29,36). En todos los casos hubo intensa reticulocitosis, con los cambios morfológicos periféricos y medulares señalados. Sin embargo, en 4 pacientes se encontró bilirrubina indirecta dentro de límites normales en diferentes momentos de la enfermedad, pero coincidiendo con evidencias seguras de hemólisis incrementada. La dosificación de urobilinógeno fecal y el cálculo del índice hemolítico demostraron una significativa elevación por encima de los valores normales (20). A pesar de que la bilirrubina es un parámetro importante en las anemias hemolíticas, no es un criterio definitivo, por cuanto ocasionalmente puede resultar normal en presencia de otros criterios hemolíticos.

La prueba de Coombs directa, negativa en un paciente con anemia hemolítica comprobada, no descarta su posible naturaleza autoinmune, considerando que no se realizó el procedimiento indirecto, ni el test de bromelina directo, que pueden evidenciar la presencia de autoanticuerpos eri-

trocíticos en esta circunstancia (29). Igual comentario merecen los dos casos clasificados como probables portadores de anemia hemolítica, en quienes no se practicó la prueba de Coombs.

Se ha observado en esta casuística que la mayor incidencia (57,7%) en los diferentes mecanismos de producción de anemia, corresponde a la forma crónica simple o anemia sintomática, sin incluir otros pacientes que presentaron anemia hemolítica con remisión de este cuadro, pero que en el curso tuvieron anemia ligera probablemente dependiente del proceso básico. De manera que podría tratarse simplemente de formas sintomáticas en algún momento evolutivo y por consiguiente, se aumentaría el porcentaje señalado. En este tipo de anemia cursando en el lupus, no solamente se invocaría el mismo proceso crónico inflamatorio, sino otras posibles causas, que complicando la enfermedad básica, pueden explicar el grado de anemia (11,36) y la severidad de la misma, por cuanto frecuentemente coexisten otras alteraciones que por sí mismas cursan con anemia sintomática y son factores coadyuvantes para explicar anemias más severas que las usualmente esperadas, con cifras de hemoglobina inferiores a 9 gr %. En los pacientes con este tipo de anemia, 4 presentaron pielonefritis y 2 insuficiencia renal; uno de estos últimos con anemia progresiva, cuya severidad se estableció paralelamente a la progresión de la enfermedad renal. En esta condición probablemente exista un mecanismo combinado (11) de hemólisis y depresión eritropoyética, con disminución de los niveles de eritropoyetina, agregándose un componente hemolítico en insuficiencia renal crónica avanzada.

En los pacientes con anemia sintomática, pueden estar presentes diversos factores en producción (36); se ha demostrado en estudios isotópicos de ferrocinética y supervivencia eritrocítica, un grado moderado de hemólisis; pero puede estar presente un componente megaloblástico, ferropenia o depresión eritroide.

La médula ósea de 8 pacientes demostró un componente megaloblástico en 2 y aumento de hemosiderina con sideroblastos en 1 caso; no observándose otras alteraciones significativas en los casos restantes, excepto ligeras variaciones en uno u otro sentido de la relación mieloide/eritroide. Este índice fue en promedio de 2,76/1, lo que señala en términos generales una discreta tendencia a la hiperplasia eritroblástica, sugiriendo un probable incremento de la hemólisis. Se ha demostrado en estudios postmortem de médula ósea (12) la presencia de hiper celularidad muy significativa a expensas de la serie roja, en ausencia de hemólisis franca, encontrándose en otras series un alto porcentaje de celularidad normal de la médula. No obstante, otras eventualidades pueden invocarse en relación con la anemia del LED, representadas por hiperesplenismo e insuficiencia de la médula ósea; esta

última explicada a través de la producción de vasculitis a nivel de los capilares de la médula. En 2 pacientes se evidenciaron criterios clínicos y hematológicos compatibles con estos mecanismos, que parecen ser poco frecuentes en el lupus, uno de ellos con pancitopenia periférica y médula ósea con escasa celularidad, abundante grasa, ausencia de megacariocitos y algunos nidos linfo-reticulares; imagen observada en dos punciones realizadas en esternón y cresta ilíaca. Sin embargo, el cuadro hematológico, en principio orientado como hipoplasia medular, se interpretó posteriormente como expresión del LED, al demostrarse otros criterios clínicos y un preparado de LE típicamente positivo. Es posible también que la médula ósea se afecte en forma selectiva, lesionando una de las líneas celulares, particularmente la serie roja, dando lugar a un cuadro de eritroblastopenia (5). Por otra parte, es procedente señalar mecanismos distintos a los observados en las colagenosis, por la coexistencia de otras causas de anemia. El efecto mielosupresor de algunas drogas usadas en la enfermedad debe plantearse en diversos momentos de la evolución. Puede estar presente una anemia ferropénica asociada, especialmente cuando es factible la existencia de pérdidas crónicas de sangre por el tracto digestivo, o la expoliación parasitaria como causa fundamental de la anemia.

Otra alteración hematológica frecuente en el LED, es la púrpura trombocitopénica. De 38 pacientes en quienes se realizó el conteo de plaquetas en 339 ocasiones se encontraron cifras bajas en 16 pacientes (42,09%), de los cuales 6 consultaron por este motivo, predominando clínicamente las manifestaciones purpúricas, particularmente equimosis y petequias en piel y mucosas, gingivorragias, epistaxis, hipermenorrea, presentándose en una ocasión una paciente con un hematoma periorbitario post-traumático. Sin embargo, 4 casos mostraron datos clínicos sugerentes de anemia hemolítica y en efecto el estudio hematológico demostró AHA en 3 y Coombs negativo el restante, pero con parámetros que ratificaron la condición hemolítica.

De los 6 pacientes con niveles inferiores a 50.000 plaquetas/ mm^3 en el estudio inicial, la médula ósea practicada en 5, no demostró alteraciones significativas, excepto hiperplasia megacariocítica en un caso, e hiperplasia eritroblástica en los que presentaron anemia hemolítica asociada. Los otros 10 pacientes con púrpura trombocitopénica tuvieron (la mayoría) cifras inferiores a $100.000/\text{mm}^3$; 4 de ellos en una sola ocasión y 6 en dos o más controles, siendo probable que en un paciente la trombocitopenia fuese dependiente del tratamiento con drogas inmunosupresoras (6-MP). Cabe señalar que desde el punto de vista clínico, estos 10 pacientes no presentaron la sintomatología descrita, o ésta fue muy escasa, incluyendo un caso con trombocitopenia severa, demostrada en dos estudios.

Diversos autores (7,10,12,13,15,30) señalan la importancia del LED como causa de trombocitopenia, estableciéndose en la mayoría de las series una incidencia que oscila entre 6,9 y 26%, cifras significativamente menores a las observadas en el presente informe.

Un estudio mínimo de coagulación se realizó en los pacientes con trombocitopenia desde el inicio de la enfermedad, observándose las alteraciones usuales: tiempo de sangría prolongado, deficiente retracción del coágulo, consumo de protombina acortado, con las restantes pruebas del estudio en límites normales, excluyéndose la presencia de anticoagulante circulante como posible causa de hemorragia. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no existían datos sugerentes de deficiencias plasmáticas y por lo tanto no se realizó una investigación sistemática orientada a determinar un déficit de los factores VIII, IX u XI debido a la presencia de anticoagulante circulante consignado en reportes previos (6,12).

La alteración característica de la serie blanca está representada por leucopenia (Tabla V), alcanzando un 44,4% de los pacientes cuya cuenta blanca fue inferior a $4.500/\text{mm}^3$ (para los efectos de la clasificación de la AAR fueron considerados niveles inferiores a $4.000/\text{mm}^3$); en 6 pacientes (13,3%) constituyó una manifestación inicial, pero otros 14 pacientes (31,1%) la presentaron durante la evolución. Esta importante incidencia de leucopenia es comparable a la observada por otros autores, oscilando la mayoría entre 39,6% y 66% (7,10,12,13,15). En Venezuela (28) se ha reportado que un 25% de 682 contajes realizados en una serie de pacientes, resultó con cifras leucocitarias bajas, mayor que el porcentaje obtenido en 527 contajes en 45 enfermos, donde se observaron 75 contajes bajos (14,2%). No obstante, estos datos son poco significativos si consideramos que no reflejan la incidencia con respecto al número de pacientes. Por otra parte es bastante frecuente la observación de cifras normales o de leucocitosis, especialmente en pacientes con procesos bacterianos asociados, aunque en ausencia de infección u otra causa de leucocitosis, ésta pueda estar presente como expresión de LED (12).

A pesar de los avances logrados desde el punto de vista técnico en relación con las pruebas inmunológicas utilizadas en la investigación de LED, el fenómeno LE sigue siendo un procedimiento fundamental para apoyar el diagnóstico de esta enfermedad. La técnica empleada para detectar la célula LE (9,12) provee una gran celularidad y excelente morfología en cuanto a la tipicidad del fenómeno (Fig. 4); no obstante, es posible observar variaciones morfológicas dependientes del mismo fenómeno inmunológico que aparecen como formas atípicas de LE en pacientes con lupus confirmado. Con el método referido se obtuvo un 95,5% de positividad, mayor que el señalado por otros autores (7,10,13,15,17) con procedi-

mientos similares o diferentes; algunos de ellos con casuísticas muy numerosas (lo que podría explicar la diferencia), pero es probable que el método utilizado influya definitivamente, por las desventajas que ofrece la técnica del coágulo (4) especialmente por su menor sensibilidad y la alta frecuencia de pruebas falsas negativas.

Otras técnicas en la investigación de las anomalías inmunológicas del LED han sido desarrolladas en los últimos años, dirigidas a detectar la presencia de anticuerpos antinucleares o anticuerpos contra otros constituyentes celulares (citoplasma, membrana), niveles de complemento sérico, técnicas de inmunofluorescencia, anticuerpos anti-DNA y otros estudios, cuya importancia es evidente en el diagnóstico y en la patogenia de las lesiones observadas en la enfermedad, o al menos algunas de ellas (8,10,34). Sin embargo, estas pruebas son escasamente utilizadas a nivel clínico y en este estudio sólo se efectuó dosificación de inmunoglobulinas en dos pacientes (uno con IgG aumentada), complemento sérico en dos (uno disminuido) y anticuerpos antinucleares positivos en ambos casos.

Aún cuando la conducta clínica es variable con cada caso en particular, diversos procedimientos de uso común constituyen parámetros de obvia utilidad clínica, lo cual supone un estudio amplio que se inicia con pruebas rutinarias y debe concluir con exploraciones más especializadas, para determinar en cada paciente el grado de comprometimiento multisistémico. Aunque las PFBP para lúes, en términos generales tienen una incidencia aproximada de un 20% (8), se encontró una cifra mayor (23,6%) que en otros estudios (7,10,17) pero igual al reportado por Estes y Christian (15). Estas u otras alteraciones serológicas pueden estar presentes en un importante número de pacientes, como evidencias iniciales de la enfermedad, a veces por meses o años antes de aparecer el cuadro clínico. El factor reumatoide generalmente se encuentra en un 15%, sin embargo, su incidencia varía ampliamente en varias series, encontrándose en la presente un 60% de 30 casos. Otras exploraciones bioquímicas como fosfatasas alcalinas, transaminasas y colesterol, se realizaron en pacientes cuyo cuadro clínico lo justificaba. Por tanto, los resultados patológicos no reflejan la incidencia real de estas alteraciones. Igualmente la depuración de creatinina sólo se efectuó en pacientes con enfermedad renal, lo que explica las cifras inferiores a un 50 ml/min en los 9 pacientes investigados.

Con respecto a las proteínas séricas totales, se obtuvo una disminución en la mayoría de los pacientes a expensas de la albúmina demostrada en el 92% de los casos; un 24% (6 de 25 pacientes) presentó hiperglobulinemia. Electroforesis sobre papel fue realizada en 10 casos, apreciándose una elevación de alfa-1 (4 casos), alfa-2 (un caso), beta (un caso) y gamma (tres casos); sin embargo, en lo que respecta a hipergammaglobulinemia, esta al-

teración se debería esperar en mayor número (12). La baja incidencia podría traducir el efecto terapéutico de la prednisona iniciada previamente. La gammaglobulina fue normal en 6 pacientes y disminuida en 1. Se ha demostrado que paralelamente a la disminución o normalización de esta globulina, el fenómeno LE tiende a negativizarse. La dificultad para demostrar células LE puede presentarse también en pacientes con proteinuria y niveles normales de gamma-globulina. En general, el progreso de la enfermedad renal en LED, parece obstaculizar el fenómeno celular. En esta eventualidad si el diagnóstico no ha sido realizado, la biopsia renal es de gran utilidad clínica.

En el examen de orina hubo un 37,7% de la serie, con alteraciones definidas de enfermedad renal, excluyéndose los pacientes donde sólo se demostró por examen del sedimento o por urocultivo un proceso infeccioso. En 3 pacientes con glomerulitis probable, se demostró una proteinuria moderada (0,2-0,5 gr/24 hs) y proteinuria mayor en los 4 restantes; siendo masiva en 2 de ellos (mayor de 3,5 gr/24 hs) y confirmándose uno por biopsia renal, con cambios histológicos de glomerulitis proliferativa. El sedimento urinario realizado en forma convencional o el recuento minutado, evidenciaron una imagen de glomerulonefritis en 10 pacientes, 6 de ellos con síndrome nefrótico, todos con hiperlipemia; a pesar de que el colesterol puede ser normal en LED cursando con este síndrome (3).

Las manifestaciones clínicas dependientes de afectación pulmonar, estuvieron presentes en un 31,1% , comprobándose cambios radiológicos de derrame pleural y/o neumonitis que fueron diagnosticados como procesos bronconeumónicos. Muchas veces resulta difícil distinguir estos dos cuadros (3) y aún demostrándose la presencia de gérmenes patógenos en cultivos de esputo, no podría descartarse la participación del parénquima pulmonar dependiente de la enfermedad básica, habiéndose demostrado (14) que los pacientes con infiltrados intersticiales difusos, presentan comúnmente enfermedad pulmonar restrictiva, disminución de la capacidad vital y de la capacidad de difusión pulmonar, observándose histopatológicamente fibrosis intersticial no específica en algunos casos, y otras alteraciones.

Es relativamente escasa la participación cardíaca clínicamente evidente, si consideramos que sólo un 6,6% presentó pericarditis, planteamiento efectuado en 3 pacientes con manifestaciones clínicas (dolor precordial y frote pericárdico), cambios electrocardiográficos y radiológicos compatibles; el 8,8% de la serie presentó un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca congestiva. No se observaron variaciones en el ECG que pudieran atribuirse a endocarditis de Libman-Sacks, hallazgo de alta incidencia (50% en general) habitualmente encontrado en la necropsia (3,31).

Complementando el amplio espectro clínico de la enfermedad, se presentan con bastante frecuencia manifestaciones neuropsíquicas muy variables, expresadas como trastornos de conducta, ansiedad, confusión, alucinaciones, irritabilidad y otras reacciones que a veces resultan difíciles de distinguir de las ocasionadas por el tratamiento esteroideo. Esta sintomatología y otros datos sugerentes de comprometimiento orgánico cerebral, traducidos por convulsiones, hiperreflexia, meningismo u otros signos neurológicos, estuvieron representados en un 20% de los 45 casos estudiados, resultando comparables a las cifras de algunos autores (7,10,13,15,17).

En general todos los pacientes fueron sometidos a terapéutica esteroidea con prednisona, 1-2 mgs/Kg/día, dependiendo de la severidad del cuadro clínico. En la mayoría de los casos no fue necesario instaurar dosis muy elevadas, administrándose habitualmente alrededor de 60 mgs por vía oral. La utilización de otros tipos de drogas solamente se estableció en un pequeño número de pacientes que se mostraron refractarios al tratamiento inicial. De 12 pacientes con AHA, 8 recibieron prednisona exclusivamente, con remisiones hematológicas de largos períodos en 6 pacientes, los cuales se han mantenido con pequeñas dosis de 2,5 ó 5 mgs o se les ha omitido la droga. De estos pacientes con remisiones persistentes, dos casos mostraron niveles normales de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos; pero persistiendo la prueba de Coombs positiva o débilmente positiva en varias ocasiones respectivamente, consiguiéndose nueva remisión con prednisona. Otros dos pacientes que experimentaron remisiones transitorias, murieron al cabo de 18 y 24 meses después del diagnóstico, en uno se desconoce la causa de muerte y otro ingresó con cuadro de AHA y deshidratación, con cuadro terminal de insuficiencia renal e insuficiencia suprarrenal aguda. Cuatro pacientes recibieron prednisona más 6-MP (2 casos) azatioprina (1 caso) y ciclofosfamida (1 caso), obteniéndose remisión con persistencia de la prueba de Coombs positiva en uno de los pacientes que recibían 6-MP. Sólo la paciente con régimen de prednisona y azatioprina, ambas a dosis de mantenimiento, presentó recaída en dos ocasiones, administrándosele en la última oportunidad 100 mgs de prednisona exclusivamente, con respuesta muy satisfactoria en pocos días.

En los casos de trombocitopenia, 13 pacientes recibieron prednisona con remisión en 11, remisión transitoria en 1 y un fracaso. Realmente este último sólo había recibido el tratamiento por dos meses y al término del presente informe existían evidencias de tendencia a la remisión. El paciente que mostró remisiones transitorias es el mismo caso con AHA (síndrome de Evans) comentado anteriormente, con evolución mortal por las causas referidas. Una paciente con trombocitopenia severa, recibió prednisona y 6-MP sin observarse mejoría, produciéndose la muerte fuera del hospital, aproximadamente dos meses después del diagnóstico.

Se obtuvo normalización de los pacientes con leucopenia en 5 de 6 pacientes tratados con prednisona y sólo uno mostró alternativamente valores normales y leucopenia durante la evolución.

Desde el punto de vista clínico, la droga fue efectiva en 25 de 33 pacientes valorados tomándose en consideración la presencia de mejoría subjetiva y objetiva, e interpretándose como remisión clínica la desaparición de los síntomas. Tres pacientes presentaron remisiones transitorias y en 5 las manifestaciones clínicas se han mostrado persistentemente refractarias. Algunas variaciones en el tratamiento de estos pacientes estuvieron representados por la inclusión de ciclofosfamida en el síndrome nefrótico y 6-MP o azatioprina en pocos casos cuya respuesta a la prednisona sola, fue definitivamente insatisfactoria.

De manera general, podemos considerar que la respuesta clínica y de los trastornos hematológicos a la prednisona fue bastante satisfactoria, obteniéndose remisión en la mayoría de los pacientes, algunos con recaídas durante los períodos de mantenimiento con dosis mínimas, pero con nueva respuesta a la droga y muy pocos se mostraron resistentes al tratamiento. Este medicamento constituye la droga de elección en casi todos los pacientes con LED (8,12,13,15,31), excepto en algunos cuya enfermedad se manifiesta en forma muy benigna, donde pudiera estar justificado el uso de ácido acetilsalicílico solamente, si el cuadro principal está representado por artritis, sin evidencias de enfermedad renal, neurológica, hematológica o en el síndrome febril u otros cuadros de mayor significación clínica y pronóstica.

Algunos problemas especiales, como la nefropatía lúpica, la ineficacia al tratamiento esteroideo, o las complicaciones derivadas de éste en pacientes tratados por largos períodos, pueden justificar la utilización de drogas inmunosupresoras (8). Sin embargo, se ha demostrado que estas combinaciones, si bien pueden ser efectivas, a veces sólo lo son parcialmente. La ciclofosfamida sola ha sido poco eficaz (16).

En relación con la supervivencia, se descartaron 8 pacientes cuyo destino se desconoce después de haberse controlado durante 56 meses en promedio. En la evolución de los 37 pacientes restantes (Fig. 3), se observa que 8 murieron (21,62%) y 29 (78,37%) están vivos y en control clínico ambulatorio actualmente. Se ha registrado una supervivencia mayor de 3 años en 21 casos (56,75%), de los cuales solo 2 han muerto y en 6 la sobrevivida ha sido mayor de 8 años. En 16 pacientes (43,25%) la evolución fué menor de 3 años, registrándose en este grupo 6 muertes, en pacientes cuya enfermedad evolucionó en forma muy tórpida.

El pronóstico de esta enfermedad es relativamente benigno en muchos

pacientes, pero puede seguir un curso fulminante. En todo caso, actualmente pueden considerarse notables los progresos, en base a un diagnóstico y un reconocimiento precoz (en pacientes con enfermedad leve o moderada), al efecto de las drogas, especialmente los esteroides, y a la disponibilidad de un equipo médico de trabajo que garantice una mejor atención al paciente.

SUMMARY

Systemic lupus erithematosus: clinical and hematological study of 45 cases. Herrera - Cepeda J. (*Cátedra de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela*) *Invest Clín* 17 (1): 42 - 69, 1976.- A group of 45 patients with systematic lupus erythematosus was studied carrying out and analysis of the clinic manifestation and a comparative study of the 14 established criteria for the classification of the disease, discussing the existing differences and similarities with the different authors. Relative considerations are made to symptomatologic pleomorphism characteristically observed in lupus, emphasizing about a high incidence of the association of autoimmune hemolytic anaemia and hepatitis. The hematologic alterations were tabulated in all patients, being fundamentally evident the frequency of simple chronic anemia, hemolytic anemia, thrombocytopenia, leukopenia and other less usual hematologic findings. In the same way, the evolution is analyzed, consigning figures referent to mortality and survival, finally giving valuation to the therapeutic response, especially to prednisone and to the combination of this drug with immunosuppressors in few patients whose clinical response was considered unsatisfactory.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- APPELBAUM JJ, et al: Hepatitis associated with Disseminated Lupus Erythematosus. *Gastroenterology* 40: 766-771, 1961.
- 2- ASHMAN DF, VILLALOBOS H y col: Electroforesis sobre papel de las proteínas séricas de personas normales. *Rev Univ Zulia* 10: 23-31, 1960.
- 3- BEESON PB, McDERMOTT W: En *Tratado de Medicina Interna*. pp 854-860, (Cecil-Loeb, ed), Editorial Interamericana, México, 1972.
- 4- CARTWRIGHT GE: *Diagnostic Laboratory Hematology*. pp 389-394, Grune & Stratton Inc, New York, 1968.
- 5- CASSILETH PA, MYERS AR: Erythroid aplasia in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 55: 706-710, 1973.
- 6- CASTRO O, FARBER LR, CLYNE LP: Circulating anticoagulants against factors IX and XI in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Int Med* 77: 543-548, 1972.

- 7- COHEN AS, REYNOLDS WE, FRANKLIN EC, et al: Preliminary criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Bull Rheum Dis* 21: 643-648, 1971.
- 8- COMMITTEE OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION SECTION OF THE ARTHRITIS FOUNDATION: PRIMER ON THE RHEUMATIC DISEASES. *JAMA (Supplement)* 224: 39-49, 1973.
- 9- CONLEY CL: The LE cell test. *J Chron Dis* 5: 275, 1959.
- 10- DAVIS P, ATKINS B, JOSSE RG, HUGHES GRV: Criteria for classification of SLE. *Brit Med J* 3: 90-91, 1973.
- 11- DE GRUCHY GC: *Clinical Haematology in Medical Practice*. p 219, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1970.
- 12- DUBOIS EL: *Lupus Erythematosus*. p 129, Blakiston Company, Division of McGraw Hill Book Company Inc, New York, 1966.
- 13- DUBOIS EL, TUFFANELLI DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 190: 104-111, 1964.
- 14- ELSENBERG H, DUBOIS ED, RUSSELL PS, BALCHUM OJ: Diffuse interstitial lung disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Int Med* 79: 37-45, 1973.
- 15- ESTES D, CHRISTIAN CHL: The natural history of Systemic Lupus Erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 50: 85-95, 1971.
- 16- FRIES JF, SHARP GC, MCDEVITT HO, HOLMAN HR: Cyclophosphamide therapy in Systemic Lupus Erythematosus and polymyositis. *Arth Rheum* 16: 154-162, 1973.
- 17- GIBSON TP, DIBONA GF: Use of the American Rheumatism Association's preliminary criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Int Med* 77: 754-756, 1972.
- 18- GOLDBERG SB, GULOTTA SJ, SILVERMAN M: Acute hepatitis and the lupus erythematosus phenomenon. *Gastroenterology* 45: 658-662, 1963.
- 19- HARGRAVES MM: Discovery of the LE cell and its morphology (Symposium on Systemic Lupus Erythematosus). *May Clin Proc* 44 (9): 579-599, 1969.
- 20- HERRERA J, LEON M, MONCADA E, MARQUEZ HERRERA C: Determinación de urobilinógeno fecal e índice hemolítico mediante una técnica sencilla. Valores normales y utilidad clínica. *Sangre* 17: 484-494, 1972.
- 21- HUGHES GRV: *Lancet* 2: 861, 1971.

- 22- HURST JW, BRUCE LOGUE R: The Heart. pp 1389-1391, Blakiston Company, Division of McGraw-Hill Company Inc, New York, 1970.
 - 23- JOSKE RA, KING WE: LE cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet* 2: 477-480, 1955.
 - 24- LEAVELL BS, THORUP OA: Hematología Clínica. pp 233-241, Interamericana, México, 1973.
 - 25- LEON M; Púrpura trombocitopénica idiopática: Historia natural, análisis del curso de 65 pacientes. *Rev Fac Med* 5: 104-116, 1972.
 - 26- MCKAY IR, et al: Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1: 65-69, 1959.
 - 27- MCKAY IR, TAFT LI, COWLING DC: Lupoid hepatitis. *Lancet* 2: 1323-1326, 1956.
 - 28- MONTENEGRO J: Alteraciones hematológicas en las enfermedades del colágeno. *Arch Hosp Vargas* 9: 75-77, 1967.
 - 29- PIROFSKY B: Autoimmunization and the autoimmune hemolytic anemias. p 175, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1969.
 - 30- PRANKERD TAJ: Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinic in Haematology* 1: 327-337, 1972.
 - 31- ROTHFIELD NF: General considerations in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *May Clin Proc* 44: 691-696, 1969.
 - 32- SALISBURY KW, et al: Serologic abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus associated with viral hepatitis and tuberculosis. *Arth Rheum* 16: 406-409, 1973.
 - 33- SCHENKER S, et al: LE cell phenomenon in acute hepatitis. *Arch Int Med* 109: 447-457, 1962.
 - 34- SWANSON J: Antinuclear antibodies. Methods of detection and significance. *May Clin Proc* 44: 600-619, 1969.
 - 35- WALLACE SL, DIAMOND H, KAPLAN D: Recent advances in rheumatic diseases: The connective tissue diseases other than rheumatoid arthritis - 1970 and 1971. *Ann Int Med* 77: 455-464, 1972.
 - 36- WINTROBE MM: Clinical Hematology. pp 756-766, Lea & Febiger, Philadelphia, 1967.
-