

14345

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL EMBARAZO

Dr. Iván Patricio Vega Ch.*, Dr. Enrique F. Noboa Flores*

DEFINICION

Descrita hace 150 años como una lesión cutánea a la que se denominó lupus eritamosus, pronto se supo que podía afectar a otros órganos, distinguiéndose así a la forma cutánea o lupus eritematoso discoide (L.E.D.) de la diseminada o lupus eritematoso sistémico (L.E.S.) (1).

EPIDEMIOLOGIA

Su incidencia es de 7 casos por cada 100.000 habitantes/año y su prevalencia de 1 por cada 2.000 habitantes. La mayoría de los casos comienzan entre los 17 y 35 años predominando en el sexo femenino con una relación mujer-varón de 8-9: 1 (2) (3) (4) (5) (6) (7).

ETIOPATOGENIA

Esta patología es un trastorno de inmunoregulación con una fuerte base genética, una influencia hormonal y uno o varios factores exógenos operativos (8).

- a) Modelos de Animales y Genética en el L.E.S.. Existe varias cepas de ratones que sufren una enfermedad parecida que representa un modelo experimental de autoinmunidad (9) (10) (11).
- b) Trastornos de la Inmunoregulación verificados por una hiperactividad de los linfocitos B, vía final que da lugar a la aparición de hipergammaglobulinemia y de anticuerpos frente a antígenos propios y extraños, que puede deberse a un trastorno propio de los linfocitos B, a una disminución de la función T supresora, a un exceso de función T-cooperadora o a un defecto en la comunicación célula-célula por un trastorno en los macrófagos o en la producción de linfocinas.
- c) Existe la posibilidad que haya una influencia hor-

monal a juzgar por los datos obtenidos de la investigación clínica, incidencia femenina, infrecuente aparición antes de la menarquia, agudizándose en el puerperio o con la administración de contraceptivos orales.

- d) Hay factores ambientales como el caso de la asociación de fotosensibilidad y anticuerpos Anti-Ro ha sugerido que los queratinocitos epidérmicos sometidos a los rayos ultravioleta liberan antígeno Ro; la ulterior formación de complejos Ro/anti Ro en la superficie de esas células provocaría las lesiones cutáneas (12).
- e) Diversos fármacos inducen en algunos individuos un síndrome lúpico reversible, tras su suspensión, si el fármaco actúa con un adyuvante, si es objeto de una reacción cruzada con antígenos nucleares o si altera determinantes macromoleculares, convirtiéndose en inmunógenas, es algo que se desconoce (13).

MANIFESTACIONES CLINICAS

a) Síntomas Generales

La astenia y la fatigabilidad son muy frecuentes, así como la pérdida de peso, que si es muy abrupta debe hacer sospechar la existencia de miopatía. La fiebre, presente en la mayoría de los casos en algún momento, plantea el problema de si se debe a infección o a actividad del proceso; los datos más fiables a favor de la infección siguen siendo los escalofríos, la leucocitosis y la desviación a la izquierda, mientras que la coexistencia de otras manifestaciones lúpicas, consumo de complemento y elevación de anti-DNA, inclinan a pensar que existe una actividad lúpica. La endocarditis es un diagnóstico a descartar en todo paciente lúpico febril, dado que las lesiones cutáneas distales,

la hipocomplementemia, los inmunocomplejos y el factor reumatoide son manifestaciones comunes para ambas entidades (14).

b) Manifestaciones Articulares y Paraarticulares

Las artralgiyas y la rigidez matutina son muy comunes. La artritis migratoria y fugaz, afecta a las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas, carpos y rodillas, cediendo sin secuelas en 24-48 horas; no se observan cambios radiológicos o éstos se limitan a las partes blancas. Más rara es una artritis persistente de más de 6 semanas, que puede ser deformante y rara vez cursa con erosiones radiológicas pequeñas y asimétricas.

El líquido sinovial es poco inflamatorio (menos de 2.000 células/mm³). La tenosinovitis puede provocar contracturas y roturas tendinosas. La osteonecrosis aséptica atribuida a la corticoterapia, recae frecuentemente en pacientes con fenómeno de Raynaud, sugiriendo un origen común. Las localizaciones más frecuentes son la cabeza femoral, humeral y el platillo tibial. La exploración más sensible en las fases precoces es la gammagrafía ósea (15).

c) Manifestaciones Cutáneas

Se observan en el 85 o/o de los casos y suelen clasificarse en lesiones lúpicas específicas o patognomónicas de la enfermedad y lesiones inespecíficas que aunque frecuentes en el lupus pueden observarse también en otros procesos.

d) Manifestaciones Nefrológicas

Probablemente en todos los L.E.S. hay lesiones glomerulares y tubulointersticiales si se investigan por inmunofluorescencia y microscopía electrónica pero sólo en un 47 o/o existe evidencia clínica de glomerulonefritis.

La clasificación histológica de la nefritis lúpica en seis tipos (riñón normal, glomerulonefritis (G.N.) mensajal, G.N. proliferativa focal, G.N. proliferativa difusa, G.N. membranosa y esclerosis) continúa siendo útil, pero debe recordarse que no existe una separación neta entre ellas y que la biopsia renal ofrece la imagen estática de un proceso dinámico como es el curso del L.E.S. Por ello, tanto como el tipo histológico de G.N., interesa conocer la existencia de rasgos histológicos indicativos de actividad (trombos hialinos, semilunas epiteliales) o de cronicidad del proceso (esclerosis, fibrosis intersticial) y de acuerdo con ello planear el tratamiento individualizado de cada caso.

Un 23 o/o de los pacientes con nefropatía lúpica llegarán a la insuficiencia renal terminal en cinco años y los datos predictivos de esa situación y que por tanto deben instar a un tratamiento vigoroso, son: creatinina plasmática superior a 1.4 mg/dl, hipertensión ar-

terial, G.N. proliferativa difusa y lesiones crónicas en la biopsia renal (15).

e) Manifestaciones Neuropsiquiátricas y Musculares

Los trastornos neurológicos y los psiquiátricos, orgánicos o no, se suelen asociar dando cuadros complejos. La lesión vascular más común en el sistema nervioso central (S.N.C.) es una vasculopatía no inflamatoria, responsable de microinfartos y microhemorragias, la correlación anatomoclínica de estas lesiones vasculares es pobre por lo que es seguro que en la patogenia de las manifestaciones del S.N.C. intervienen otros factores como son: la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica por depósito de inmunocomplejos en los plexos coroideos, anticuerpos linfocitotóxicos con reactividad cruzada antineuronal, anticuerpos antimielina que explicaría la desmielinización que se observa en algunas mielitis transversas, neuritis ópticas y polineuropatías y anticuerpos frente a la proteína ribosomal P. que se relaciona con manifestaciones difusas del S.N.C.

El síndrome mental orgánico (S.M.O.) es la manifestación neuropsiquiátrica mayor más frecuente. Se presenta como una demencia o como un trastorno orgánico de la personalidad; en el 40 o/o de los casos se acompaña de síntomas psicóticos remedando una esquizofrenia o una depresión mayor. Hay alteraciones psiquiátricas menores (trastornos de la personalidad, ansiedad, depresión, etc.) hasta en el 50 o/o de los pacientes, aunque muchos reflejan problemas de adaptación a la enfermedad.

Se detectan anomalías de líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) como son la proteinorraquia, pleocitosis, hipoglucorraquia, que se manifiestan en un 30 o/o de los enfermos, sobre todo en a mielitis transversa; el electroencefalograma es inespecífico, la atrofia cerebral, en parte relacionada con la corticoterapia, es habitual en la tomografía axial computalizada; la resonancia magnética es el método más sensible (14).

f) Manifestaciones Cardiovasculares

La pericarditis es la enfermedad cardiovascular más frecuente en enfermos con L.E.S. (20-40 o/o) generalmente no hay roce y las alteraciones electrocardiográficas son leves, por lo que el diagnóstico se basa en la ecocardiografía. El taponamiento y la pericarditis constrictiva son raros. La endocarditis de Libmann Sacks puede tener la posibilidad de complicarse con endocarditis bacteriana y por su frecuente asociación al anticoagulante lúpico. El fenómeno de Raynaud puede producir gangrena distal (15).

g) Manifestaciones Pleuropulmonares

La más frecuente manifestación es la pleuritis que

curso en un 30 o/o de los casos con derrame pleural. La neumonitis lúpica aguda, es un cuadro con fiebre, dolor, disnea, hemoptisis, infiltrado pulmonar bilateral y mortalidad elevada, es posible que muchas sean en realidad infecciones por microorganismos oportunistas. El edema pulmonar no cardiogénico o distrés respiratorio del adulto es una complicación frecuente, que se traduce por disnea, infiltrado alveolar difuso e hipoxemia intensa que no se corrige con altas concentraciones de oxígeno, puede ser secundario a sepsis, neumonía o al propio L.E.S. y conlleva a una mortalidad del 50 o/o (14).

h) Manifestaciones Hematológicas

La anemia suele acompañar a los brotes de la enfermedad. La anemia inflamatoria, normocrómica normocítica (en casos avanzados puede ser hipocrómica microcítica), fluctúa con la actividad de la enfermedad y se debe a una baja disponibilidad medular de hierro por atrapamiento de éste por el sistema retículo endotelial activado. La anemia hemolítica está mediada por anticuerpos calientes tipo IgM, que darán una prueba directa de Coombs positiva. No es raro que la anemia hemolítica se acompañe de trombocitopenia o neutropenia inmunes (Síndrome de Evans).

La leucopenia parece producida por una disminución de la producción de los mismos mediada por linfocitos T-supresores y por anticuerpos; las alteraciones funcionales de la quimiotaxis y fagocitosis justifican las frecuentes infecciones en estos enfermos. La Linfopenia a expensas tanto de la población B como de la T y con elevación absoluta de las células nulas, está mediada por anticuerpos linfocitotóxicos (15).

i) Manifestaciones Digestivas

Las alteraciones hepáticas más habituales son la hepatomegalia y la elevación reversible de transaminasas; la histología es inespecífica y se piensa que la toxicidad de ciertos fármacos (corticoides, azatioprina). Se han descrito casos de cirrosis biliar primaria, así como algunos de enfermedad veno-oclusiva hepática y síndrome de Budd-Chiari, asociados a anticoagulante lúpico.

La vasculitis intestinal debe sospecharse ante cualquier dolor abdominal ya que los corticoides pueden enmascarar sus síntomas. En los pacientes con L.E.S. se ha encontrado una mayor incidencia de perforación diverticular que en la población sana (14).

La enteropatía que pierde proteína, posiblemente más frecuente de lo que se diagnostica es probablemente una de las causas de la hipoalbuminemia que acaece en las fases activas del L.E.S. La multiplicidad etiológica de la ascitis con frecuencia obliga a estudiar el líquido peritoneal para dilucidar su origen.

LUPUS Y EMBARAZO

Aunque la amenorrea es frecuente, la fertilidad de la mujer con esta patología es normal (16) (17). Los abortos espontáneos, especialmente en las mujeres con anticoagulante lúpico, los fetos prematuros son asimismo habituales, sin embargo, esto no contraindica la gestación, excepto en los casos con nefropatía activa o insuficiencia renal, que agravarán con el embarazo. Por lo demás, la frecuencia de complicaciones obstétricas es baja en la mayoría de las gestantes, la enfermedad permanecerá en la situación que estaba antes; de ahí que debe recomendarse a la pareja que supediten el momento de la gestación a alcanzar la inactividad del proceso, siendo esta simple medida la que más garantiza un embarazo y parto sin complicaciones. Aunque debe intentarse prescindir de toda medicación durante el embarazo, pueden administrarse corticoides sin gran riesgo para el feto, ya que la hendidura palatina y la insuficiencia suprarrenal del recién nacido son complicaciones sumamente infrecuentes; como alternativa puede emplarse la azatioprina por su baja teratogenicidad, aunque algunas consecuencias indeseables de la misma pueden manifestarse en la vida adulta. Los antipalúdicos no se recomiendan y los anti-inflamatorios no esteroideos deben restringirse debido a los efectos negativos en el feto de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25).

Como existe un cierto riesgo de exacerbación del L.E.S. en el postparto, se recomiendan dosis profilácticas de corticoides poco antes del parto y mantenerlas durante 6-8 semanas; de igual modo se desaconseja la lactancia materna. Entre los métodos anticonceptivos, se indicarán los de barrera; si la utilización de anticonceptivos orales es inevitable debe elegirse un progestágeno puro (26) (27) (28) (29) (30).

LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal (L.N.) fue descrito inicialmente en hijos de mujeres con L.E.S. o síndrome de Sjogren con el dato común de tener anticuerpos anti-Ro, pero actualmente se conoce que hasta un 25 o/o de las madres no padecen ninguna enfermedad autoinmune. Se caracteriza por la aparición durante los 6 primeros meses de vida de una o más de las siguientes manifestaciones: lesiones cutáneas, bloqueo auriculoventricular y alteraciones hematológicas (31).

Las lesiones cutáneas aparecen aproximadamente a los 2 meses de edad, afectan a zonas fotoexpuestas y consisten en placas eritematosas anulares con atrofia e hipopigmentación central, semejantes al lupus cutáneo del adulto, que desaparecen a los 6 a 12 semanas de edad (32).

El bloque auriculoventricular aparece en el 50 o/o de los casos y no suele requerir tratamiento. Se estima

que un tercio de las madres de hijos con bloqueo auriculoventricular congénita sufren o sufrirán un L.E.S. (33).

Esta entidad se relaciona con la transferencia de la madre al feto de anticuerpos anti-Ro, que son positivos durante los 6 primeros meses de vida en el 100 o/o de los niños con lupus neonatal, coincidiendo su negativización con la desaparición de las lesiones cutáneas. Raramente los niños con lupus neonatal desarrollan una enfermedad de tejido conectivo en la vida adulta (34) (35).

CASO CLINICO DE PATOLOGIA OBSTETRICA

HC 238944

Paciente sexo femenino, 28 años, casada, nacida y residente en Quito, instrucción secundaria incompleta (tercer curso), ocupación quehaceres domésticos.

A.P.F. Madre hipertensa bajo tratamiento.

A.P.P. Sin importancia.

A.G.O. Menarquia a los 12 años, ciclos regulares, 30 x 4 días

G 5, P 3, A 2, C 0, Hv. 2. F.U.M. Desconoce.

G 1 Aborto provocado hace 4 años y 6 meses, 12 semanas de gestación.

G 2 Hace 3 años, parto normal, a término, sexo femenino, fallece de meningitis al mes de edad.

G 3 Aborto incompleto de 8 semanas de gestación, hace dos años y medio.

G 4 Hace 1 año 10 meses parto normal, sexo masculino, vivo

G 5 Actual.

E.A. Paciente hace 3 años y sin causa aparente presenta artralgias de pequeñas articulaciones en manos, que posteriormente se acompaña de edema articular, consulta con facultativo quién prescribe ASA 500 mg Q.D. remitiendo el cuadro. Hace un año y seis meses, una semana antes de terminar su cuarta gestación presenta artralgias, edema articular de pequeñas y grandes articulaciones, que se intensifican en los dos meses posteriores, acompañándose de edema facial, astenia, disminución de peso, fiebre (esta última dura un mes). Acude al Hospital Enrique Garcés donde se investiga su patología, internada presenta dolor precordial punsante con irradiación a tórax posterior, sensación de angustia, ausencias, labilidad afectiva. Recibe INH 300 mg diarios por dos años y meticorten 60 mg diarios dosis que será disminuída a 10 mg diarios y mantenida también por dos años.

Hace cinco días ingresa con actividad uterina y un embarazo clínicamente a término, se produce parto cefalovaginal obteniéndose recién nacido sexo masculino, veinte y cuatro horas después se le realiza ligadura de trompas uterinas con técnica de Pomeroy modi-

ficada.

R.E.A.S. Sin importancia.

EXAMEN FISICO

TY 37.1 C, T.A. 110/70, F.C. 72 x', F.R. 12 x'

Paciente sexo femenino, edad real concuerda con edad aparente, lúcida y orientada en tiempo y espacio, biotipo asténico, decúbito dorsal activo, hidratada, buenas condiciones generales. Facies lúpica.

Piel caliente, elástica, eutérmica. Tejido celular subcutáneo en cantidad y distribución de acuerdo a edad y sexo. No se palpan adenopatías.

Cabeza: normocefálica, cabello lisótrico negro en cantidad y distribución de acuerdo a edad y sexo. Ojos: conjuntivas normales, pupilas isocóricas normoreactivas a la luz y acomodación. Nariz: pirámica nasal simétrica, fosas nasales permeables. Boca: mucosas orales húmedas, piezas dentarias en regular estado, orofaringe no congestiva.

Cuello; simétrico, movilidad y sensibilidad conservada, se ausculta soplo holosistólico en foco pulmonar II/IV sin irradiación. Campos pulmonares a la percusión normal, murmullo vesicular presente en bases pulmonares.

Adbomen suave, depresible, algo doloroso a la palpación profunda en hipogastrio, fondo uterino en ombligo, ruidos hidroaéreos presentes.

Región inguino-genital y lumbar normal.

Examen neurológico normal.

I.D. Puerperio Postparto.

Lupus Eritematoso Sistémico.

Valvulopatía Mitral.

EXAMEN DE LABORATORIO

23 de noviembre de 1990.

E.K.G. Bloqueo completo de haz derecho del haz de His. Bloque del fascículo anterior e izquierdo del haz de His.

Coombs directo positivo. Anticuerpo antinucleares positivos (1/640). Patrón homogéneo en línea celular Hep-2. Anti-DNA positivo (1/320). Células L.E. positivo. V.D.R.L. positivo. FTA. Abs positivo. Ecocardiograma: Insuficiencia mitral leve. H.T.P. discreta, derrame pericárdico discreto.

15 de junio de 1992.

Complemento C3 167 mg/dl (70-180 mg/dl).

Complemento C4 40 mg/dl (16-45 mg/dl).

23 de junio de 1992.

Glucosa 65 mg o/o, urea 31 mg o/o, creatinina 0.7 mg o/o, Glóbulos blancos 12.900/mm³, V.E.S. 32 mm/h, Hb 8.7 g o/o, Hcto. 28 o/o, segmentados 73 o/o, eosinófilos 2 o/o, linfocitos 20 o/o, monocitos 5 o/o.

BIBLIOGRAFIA

- Wallace, D.: Dubois Lupus Erythematosus. Filadelfia, Lea & Febiger, 1987.
- Tan, E.: The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982; 25:1.271-1.277.
- Studenski, S.: Survival in Systemic Lupus Erythematosus. A Multivariate Analysis of Demographic Factors. *Arthritis Rheum*, 1987, 30:1. 326-1.332.
- Rothfield, N.: Current Approach to SLE and its Subset. *Disease-a-Month* 29:1-62, 1982.
- Dubois, E.: The Clinical Picture of Systemic Lupus Erythematosus, in Dubois E.L. (ed): *Lupus Erythematosus*, ed 2. Los Angeles, University of Southern California Press, 1974.
- Urman, J.: Corticosteroid Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Survival Studies*. *JAMA* 238: 2272-2276, 1977.
- Zurier, R.: Systemic Lupus Erythematosus. Management During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 51:51:178-180, 1978.
- Dixon, F.: Murine Lupus. A Model for Human Autoimmunity. *Arthritis Rheum*, 1985; 28:1.081-1.088.
- Block, R.: Studies on Twins with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.*, 1975; 59:533-552.
- Alvarellos, A.: Relationship of HLA-DR and MT Antigens to Autoantibody Expression in SLE. *Arthritis Rheum*, 1983; 26:1.533.
- Fielder, A.: Family Study of the Major Histocompatibility Complex in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Med J*, 1983; 286:425-428.
- LeFeber, W.: Induction of Antinuclear Antigen Expression in Human Keratinocytes by Ultraviolet Light. *Clin Res* 1983; 581A.
- Hess, E.: Drug-Related Lupus the Same or Different. En: Lahita R., ed. *Systemic Lupus Erythematosus*, Nueva York, John Wiley & Sons, 1987; 869-880.
- Stein, J.: *Medicina Interna*, Salvat Editores S.A. Barcelona Primera Edición, 1984.
- Beeson, P.: *Tratado de Medicina Interna de Cecil*, Nueva Editorial Interamericana S.A., México D.F., Décimo Cuarta Edición, 1983.
- Friedman, E.: Pregnancy and Lupus Erythematosus. *Obstet Gynecol* 8:601-610, 1956.
- Fraga, A., Mints, G.: Sterility and Fertility Rates, Fetal Wastage and Maternal Morbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1:293-298, 1974.
- Zurier, R.: Systemic Lupus and Pregnancy. *Clin Rheum Dis* 1:613-620, 1975.
- Zurier, R.: Systemic Lupus Erythematosus. Management During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 51:178-180, 1978.
- De Voe, L.: Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135: 473-479, 1979.
- Zulman, J.: Problems Associated with the Management of Pregnancies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus *J Rheumatol* 7:37-49, 1980.
- Tozman, E.: Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *J Rheumatol* 7:624-632, 1980.
- Fien, L.: Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy. *Ann Intern Med* 94:667-677, 1981.
- Estes, D.: Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 8:307-321, 1965.
- Garsenstein, M.: Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy *N Engl J Med* 267:165-169, 1962.
- Lubbe, W.: Fetal Survival After Prednisone Suppression of Maternal Lupus-Anticoagulant. *Lancet* 1:1361-1363, 1983.
- Friedman, E.: Pregnancy and Lupus Erythematosus. *Obstet Gynecol* 8:601-610, 1956.
- Fraga, A.: Sterility and Fertility Rates, Fetal Wastage and Maternal Morbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1:293-298, 1974.
- Grigor, R.: Outcome of Pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus. *Proc R Soc Med* 70:99-100, 1977.
- Donaldson, L.: Further Observations on Lupus Erythematosus Associated with Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 83:1461-1473, 1962.
- Jackson, R.: Discoid Lupus in a Newborn Infant of a Mother with Lupus Erythematosus. *Pediatrics* 33:425-430, 1964.
- Chapel, T.: Oral Contraceptives and Exacerbations of Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 110:366-369, 1971.
- Hardy, J.: Congenital Complete Heart Block in the Newborn Associated with Maternal Systemic Lupus Erythematosus and other Connective Tissue Disorders. *Arch Dis Child* 54: 7-13, 1979.
- Fox, R.: Systemic Lupus Erythematosus. Association with Previous Neonatal Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 115:340, 1979.
- Jackson, R.: Neonatal Lupus Erythematosus Progressing in to Systemic Lupus Erythematosus. *Br J Dermatol* 101: 81-86, 1979.