



## Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



### Editorial

## Reflexiones sobre el lupus eritematoso sistémico

### Reflections on the lupus erythematosus

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES):

El LES constituye una de las enfermedades más complejas de la patología médica por su expresión y evolución clínica tan variada. En los últimos 30 años hemos progresado en su diagnóstico y tratamiento, que ha significado una mejoría del pronóstico a largo plazo de estos enfermos. No obstante, el LES sigue siendo un reto para la investigación clínica en su patogenia y tratamiento. Cuando uno lleva años diagnosticando, tratando y controlando a estos enfermos se ocurren algunas reflexiones sobre el diagnóstico, tratamiento o patogenia de la enfermedad.

En primer lugar porque le llamamos enfermedad y no síndrome, ya que en realidad estamos hablando de múltiples manifestaciones clínicas pero no por una única causa, entonces sería correcto hablar de enfermedad, sino que parece haber varias causas o desencadenantes de lupus<sup>1</sup>; así, hablamos de lupus medicamentoso inducido por fármacos, postinfección vírica por Epstein Barr o por tóxicos y por lo tanto sería más lógico hablar de síndrome. A una patología parecida de reciente descripción le hemos denominado síndrome antifosfolípido sin que sepamos mucho más de ella que del LES. No obstante, ya sea un enfermedad o un síndrome, no es una reflexión que tenga gran importancia para el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de las personas con un LES o sus variantes.

El diagnóstico de LES no es algo tan fácil. Los criterios de la American College of Rheumatology (ACR) para la clasificación de los enfermos de lupus han sido de gran importancia y siguen siendo válidos<sup>1,2</sup>. En la publicaciones clínicas sobre enfermos de LES siempre usamos la famosa frase, los pacientes cumplían con los criterios de clasificación propuestos por la ACR. No obstante, cuando a una persona enferma la clasificamos como de tener un LES, en realidad le estamos diagnosticando de este síndrome o enfermedad. Por lo tanto esto parece más un juego de palabras que algo científico. Otra cosa sería si siempre que hacemos el diagnóstico de una enfermedad nos tuviéramos que plantear si cumple o no con los postulados de Koch, que muchas enfermedades no cumplirían. No obstante, tenemos la seguridad absoluta de que cuando usamos estos criterios clasificamos a un enfermo de tener un lupus de forma indiscutible. Así, partimos de 11 criterios y cuando suman 4 de ellos hablamos de lupus, pero muchos de ellos son muy sensibles pero pocos son muy específicos. Pero la especificidad siempre es más importante que la sensibilidad, ya que una persona puede tener 4 o más criterios de LES y no tener la enfermedad o tener menos de 4 y si tener un LES por cumplir con criterios muy específicos de la enfermedad. Una persona con antiADN o antiSm positivos tiene un LES por su

especificidad, aunque no tenga 4 de los criterios de la ACR. Algunas lesiones cutáneas tipo lupus discoide o el típico eritema malar son también muy específicas de LES y no podemos más que hablar de subgrupo de lupus o de LES aunque no tenga los 4 criterios de clasificación de la ACR para LES.

Otro punto de interés es si otras manifestaciones muy específicas del LES deberían de incluirse dentro de los criterios de ACR para la clasificación del LES; así, el lupus cutáneo subagudo parece una manifestación muy específica del LES e incluso el lupus profundus o el lupus tumidus deberían de sumar dentro de las lesiones cutáneas para clasificar o diagnosticar a una persona de LES. Por lo tanto a falta de realizar un estudio de sensibilidad y de especificidad, algo similar a lo que se hizo con los actuales de la ACR, podría ser adecuado considerar en el mismo criterio un lupus cutáneo discoide, subagudo, profundus o tumidus. Algo parecido podría hacerse con el anticuerpo antiP-ribosomal<sup>3</sup>, que siendo no muy sensible si es muy específico de LES y por lo tanto podría sumar al igual como sucede con el antiSm.

En el entorno del LES hay una serie de enfermedades o subgrupos de lupus. En estos casos hablamos de entidades con personalidad propia o sería mejor hablar de subgrupos de lupus. Esta claro que si los enfermos no cumplen con los 4 criterios de ACR no podemos hablar de LES, pero el lupus discoide, lupus subagudo, la hepatitis lupoide, el síndrome anti-fosfolípido, el síndrome de Sjogren primario o la enfermedad mixta del tejido conectivo muchos de ellos cumplen con hasta 3 criterios de la clasificación ACR para el LES. Mientras no sepamos más sobre la etiología o patogenia de estas entidades no podemos cambiar estas denominaciones, pero si alguno de estos casos tiene algún parámetro específico de LES lo deberíamos considerar más como afecto de este, aún sin cumplir con los 4 criterios.

Lupus y laboratorio:

Los antiADN bicatenario por su especificidad son de gran valor para el diagnóstico del LES. No obstante, como suele pasar con muchos anticuerpos el límite inferior de positividad es crítico. En general adoptamos un valor que discrimina frente a la población general sana y que facilita la casa comercial o que deberíamos de establecer nosotros en cada centro donde sea habitual la determinación de antiADN; pero, otro muy importante que sería el de especificidad de enfermedad no siempre disponemos de él, porque para ello hay que hacer un estudio de antiADN en otras enfermedades autoinmunes no organoespecíficas como el LES. Este puede no coincidir con el valor de la población general sana y suele tener valores más elevados, pero que pocas veces valoramos

con estudios personales o multicéntricos. Esto aún se complica más cuando, como sucede con los antiADN, hemos pasado del método de Farr por RIA muy aceptado a un ELISA con todas las virtudes y defectos de sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>. Este problema se magnifica aún cuando queremos correlacionar un anticuerpo con una complicación visceral del lupus, como sucede con los antiADN y la nefritis lúpica<sup>5</sup>. Así, a pesar de que hay una fuerte evidencia no todos los estudios han demostrado esta correlación<sup>6</sup>. Con los anticuerpos antifosfolipidoproteínas, ya sea el anticoagulante lúpico o anticardiolipina, sucede el mismo problema ya que los intentamos correlacionar con fenómenos trombóticos y complicaciones obstétricas; en ambas manifestaciones clínicas la causa más frecuente es la idiopática y por lo tanto nos encontramos con personas con otros factores protrombóticos y títulos de antifosfolípido proteínas en el límite de la normalidad. Este problema, insolucionable con los métodos actuales con los que determinamos estos anticuerpos, ha provocado una disparidad de resultados hasta poner en duda la correlación de ellos con la clínica trombótica y obstétrica<sup>6</sup>. El laboratorio es de importancia en el diagnóstico de enfermedades como el LES y para ello debemos de tener seguridad de especificidad y sensibilidad en los parámetros que utilizamos para el diagnóstico y seguimiento de estos enfermos. Una buena relación entre el clínico y el laboratorio es importante a menos que el propio clínico tenga una unidad de investigación, lo cual cada vez es más frecuente.

El tratamiento del lupus eritematoso sistémico:

Los cambios en el tratamiento del LES en los últimos 30 años ha consistido en una forma diferente de usar antiguos fármacos, como los pulsos intravenosos de dosis altas de corticoides y de ciclofosfamida (Cy) o con la incorporación de algunas sustancias no diseñadas para esta enfermedad, tal sería el caso de un inmunosupresor como el micofenolato mofetil (MM) o antireceptor de linfocito como un monoclonal antiCD20. Por lo tanto la mayoría de los tratamientos que se realizan en el LES son con moléculas no investigadas para esta enfermedad, pero que de forma casual o con cierto atrevimiento médico las estamos usando para los enfermos de LES. Los ensayos clínicos comparando la ciclofosfamida y el MM para la inducción de remisión de la nefritis lúpica nos ha puesto ante 2 opciones de tratamiento, aunque con ventajas de seguridad del MMF sobre la ciclofosfamida. No obstante, el tratamiento de la nefritis lúpica aún no es una panacea; así, la inducción remisión a los 6 meses, no suele ser superior al 40% en los mejores estudio y más un 30% de los pacientes quedarán con secuelas que se manifiesta con hipertensión, deterioro de la función renal y a largo plazo una insuficiencia renal crónica con riesgo de hemodiálisis<sup>7</sup>. Todo ello es más posible si el enfermo presenta rebotes de su nefritis. A remarcar la necesidad de definir los criterios de remisión de la nefritis lúpica y encontrar algún biomarcador capaz de detectar actividad de la nefritis lúpica sin que tengamos que recurrir a repetidas biopsias renales y poder distinguir entre proteinuria residual por secuelas de la nefritis o de actividad renal<sup>8</sup>. El bajo porcentaje de remisión de la nefritis lúpica a los 6 meses obliga a progresar en el tratamiento de esta complicación para aumentar el porcentaje de remisiones al más corto periodo de tiempo y asimismo, tener una buena alternativa en aquellos casos con nefritis refractaria tanto a la Cy como al MMF. En estos momentos no tenemos una pauta de actuación definida y deberíamos de hacer una reflexión para ponerla definir a través de un ensayo multicéntrico. Así, no es aceptable tasas de remisión tan bajas a los 6 meses, ya que a más retraso más secuelas.

A partir de los estudios comparativos de la C y con el MMF en el tratamiento de la nefritis lúpica con buenos resultados a favor del MMF cabe la posibilidad de usarlo en las manifestaciones extrarenales del LES. La azatioprina es inmunosupresor más usado en las manifestaciones extrarenales del LES cuando estas no

responden a los corticoides. Un ensayo randomizado y multicéntrico comparando el MMF con la azatioprina en la inducción de remisión o mantenimiento de las manifestaciones no renales es una necesidad. La publicación de casos puntuales o pequeñas series de casos tratados con MMF nunca dará respuesta a esta posible alternativa.

El tratamiento de la clínica neurológica del sistema nervioso central del LES sigue siendo la situación con menos ensayos clínicos realizados ya sea por la industria o por iniciativas privadas. Esta sigue siendo la parte menos evaluada pero de gran importancia por sus potenciales secuelas. En estos momentos parece observarse por las publicaciones que el monoclonal antiCD20 es la alternativa ante las manifestaciones graves del SNC en el LES. El tratamiento del SNC en el LES pide un ensayo clínico para responder a estas preguntas. La respuesta será difícil ya que los ensayos clínicos promovidos por la industria adolecen casi siempre de no incluir a enfermos con manifestaciones neurológicas. Tal ha sucedido en el ensayo mundial diseñado con un monoclonal antiBlyx en pacientes con lupus, donde no se introdujeron pacientes con clínica neurológica o renal<sup>9</sup>.

El tratamiento de las citopenias, principalmente trombopenia y anemia hemolítica, sigue siendo un dilema para aquellos casos que no responden a los corticoides o recidivan a dejarlos. En estos casos debemos de seguir los consejos de los consensos internacionales sobre las trombopenias autoinmunes<sup>10</sup>. Así, ¿es correcto hacer una esplenectomía en un paciente con trombopenia autoinmune por falta de curación con corticoides cuando probablemente deberá de seguir con algún tratamiento inmunosupresor para el control de otras manifestaciones de la enfermedad? Casi con toda seguridad la mejor práctica es no hacer la esplenectomía, pero no existe un consenso en el tratamiento de esta complicación, que puede ser grave en los algunos casos.

La investigación en el lupus:

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una disfunción de las células T, B y dendríticas y la producción de anticuerpos antinucleares. La etiología y patogenia del LES es desconocida y su investigación va en muchas direcciones con resultados no muy relevantes<sup>1,4</sup>. Una identificación de genes que predisponen a desarrollar autoinmunidad y en concreto que alelos de genes predisponen a LES es el objetivo principal de la genética, aunque no se puede descartar que la epigenética pueda jugar un papel importante en la patogenia del LES<sup>1</sup>. La identificación de los factores que determinan la susceptibilidad o resistencia a sufrir una lesión inmune de un determinado órgano, como podría ser la nefritis lúpica, es algo prioritario en el tratamiento de estos enfermos. Las células T y B así como su interacción son motivo de estudio; el determinar la relación entre una transcripción anormal de un factor y el efecto sobre la diferenciación celular es motivo de estudios; así, una anormal función de células T puede desencadenar un incremento de la generación de células doblemente negativas. El determinar si un defecto bioquímico de las células T en el LES representa un cambio generalizado o parcial de las células T es algo prioritario. Finalmente, saber porque la acción o depleción de las células B no se acompaña de una respuesta terapéutica idónea en el LES sigue siendo un enigma.

## Bibliografía

1. Rahman A, Iseberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:923-9.
2. Hochberg MC. Updating the american College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:175.
3. Haddouk S, Marzouk S, Jallouli M, Fourati H, Frigui M, Hmidia YB, et al. Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009;48:953-7.
4. Jacob N, Stohl W. Autoantibody-dependent and autoantibody-independent roles B cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Autoimmunity*. 2010;43:84-97.

5. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Antihistone and anti – double – stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2004;116:165–73.
6. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med.* 1991;325:1063–6.
7. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46:995–1002.
8. Manoharan A, Madaio MP. Biomarkers in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2010;36:131–43.
9. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:201.
10. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168–86.
11. Balada E, Ordi-Ros J, Serrano-Acedo S, Martinez-Lostao L, Rosa-Leyva M, Vilardell-Tarrés M. Transcript levels of ADN methyltransferases DNMT1, DNMT3A and DNMT3B in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2008;124:339–47.

Josep Ordi Ros

*Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España*  
Correo electrónico: jordi@vhebron.net