

Compromiso Pulmonar del Lupus Eritematoso Sistémico

Marcia Aguirre Z. *, Carmen Gloria Vergara L. *, Carmen Luz Andrade V., Juan Mendoza N.***, Vittorio Zaffiri M. ******

*Becadas Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios

** Subjefe Servicio Medicina, Hospital San Juan de Dios

*** Jefe Servicio Medicina, Hospital San Juan de Dios,

**** Becado Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la mesenquimopatía que tiene un mayor compromiso pulmonar. Está presente en el 50% de los casos, lo que incide en su mortalidad, que aumenta al doble. Aun cuando es más frecuente el compromiso infeccioso y luego el compromiso pulmonar, el síndrome pulmonar asociado a LES puede comprometer todas las estructuras respiratorias: pleura, parénquima pulmonar, vías aéreas, vasculatura y/o músculos respiratorios. El compromiso puede afectar simultáneamente distintas estructuras respiratorias, o bien, presentarse en el mismo paciente en distintos momentos evolutivos (Tabla 1).

Creemos que es importante realizar esta revisión bibliográfica por la dificultad que existe en la confirmación del diagnóstico y las controversias en cuanto a su manejo.

Tabla 1. LES. COMPROMISO PULMONAR, EN ORDEN DE FRECUENCIA

- | |
|--|
| Compromiso Pulmonar del LES |
| 1° Infeccioso |
| 2° Pleuritis y Derrame |
| 3° Enfermedad Intersticial y Neumonitis Lúpica |
| 4° Embolia |
| 5° Hemorragia Alveolar Difusa |
| 6° Enfermedad Vascular (Hipertensión Pulmonar) |
| 7° Debilidad de los Músculos Respiratorios (<i>Shrinking Lung</i>) |
| 8° Bronquiolitis |

Caso Clínico

Se recibe en UCI del Hospital San Juan de Dios a paciente de sexo femenino, de 22 años de edad, con antecedentes de hipertiroidismo diagnosticado en 1998, en tratamiento con Propiltiouracilo 300 mg/día, Propranolol 40 mg/día, y LES diagnosticado en Concepción en julio/2001, sin tratamiento hasta su ingreso a la UCI (30/10/2001).

Presenta historia de dos días de tos irritativa, sin disnea, sin dolor torácico ni fiebre, a lo que se agrega el día de su ingreso expectoración hemoptoica. Destacan al examen físico: palidez, taquicardia 130 x minuto, fiebre (37,9), bocio difuso, crujiidos en hemitórax izquierdo y base pulmonar derecha.

Exámenes de laboratorio: Hcto 21%. Rx tórax: infiltrado retículo nodular en campo pulmonar izquierdo.

Diagnósticos de ingreso: Hemoptisis.

Obs. Neumonitis Lúpica.

Obs. Hemorragia Alveolar Lúpica.

Se realizan hemocultivos y cultivos de secreción bronquial. Se inicia tratamiento antibiótico con Ceftriaxona (1 g c/12 hrs e.v.) - Eritromicina (500 mg c/ 6 hrs v.o.). Se solicita estudio inmunológico.

Evoluciona con deterioro progresivo, disnea de reposo, polipnea hasta 60 x minuto, persistencia de hemoptisis; con descenso del hematocrito hasta 20%, pese a transfusión de 4 U G. Rojos; con requerimientos de oxígeno en aumento (Pafi 108), por lo que al segundo día debe conectarse a ventilación mecánica. Conjuntamente se inician pulsos de metilprednisolona (1g/día e.v. por 3 días), seguido de un pulso de Ciclofosfamida (1 g e.v.).

Al tercer día de hospitalización se realiza fibrobroncoscopia (FBC), que informa

sangramiento activo por ambos bronquios fuente, sin evidencias de infección. Se toman cultivos (lavado bronquial y lavado bronquioalveolar) que resultaron negativos, por lo que al cuarto día se suspende tratamiento antibiótico.

Al completar el primer pulso de Ciclofosfamida se decide administrar IGIV (30 g), sin tener acceso a plasmaféresis.

Paciente se mantiene estable dentro de su gravedad las siguientes 48 hrs, presentando al séptimo día de su ingreso nuevo sangrado alveolar con descenso del hematocrito en 5 puntos. Se completan 60 g IGIV y se cambia tratamiento antibiótico a Vancomicina (1g e.v. c/12 hrs) y Cefepime (1g e.v. c/12hr).

Se recibe estudio inmunológico: ANA 1/640. Anti DNA borderline. C3 - C4 levemente disminuidos.

Evoluciona con falla respiratoria catastrófica (Pafi 54, retención CO₂ hasta 85 mmHg), Rx tórax con imagen de relleno alveolar, broncograma aéreo a derecha y derrame pleural a izquierda.

Paciente fallece al noveno día de hospitalización (Tabla 2). El estudio de anatomía patológica concluye como causa de muerte: **Sepsis de origen pulmonar más hallazgos compatibles con Hemorragia Alveolar Lúpica** (Fotos 1 y 2).

Neumonitis lúpica

La Neumonitis Lúpica es una complicación rara del LES, con una frecuencia de 1-4% y una

alta mortalidad de hasta un 50%, siendo más frecuente en aquellos LES conocidos (1).

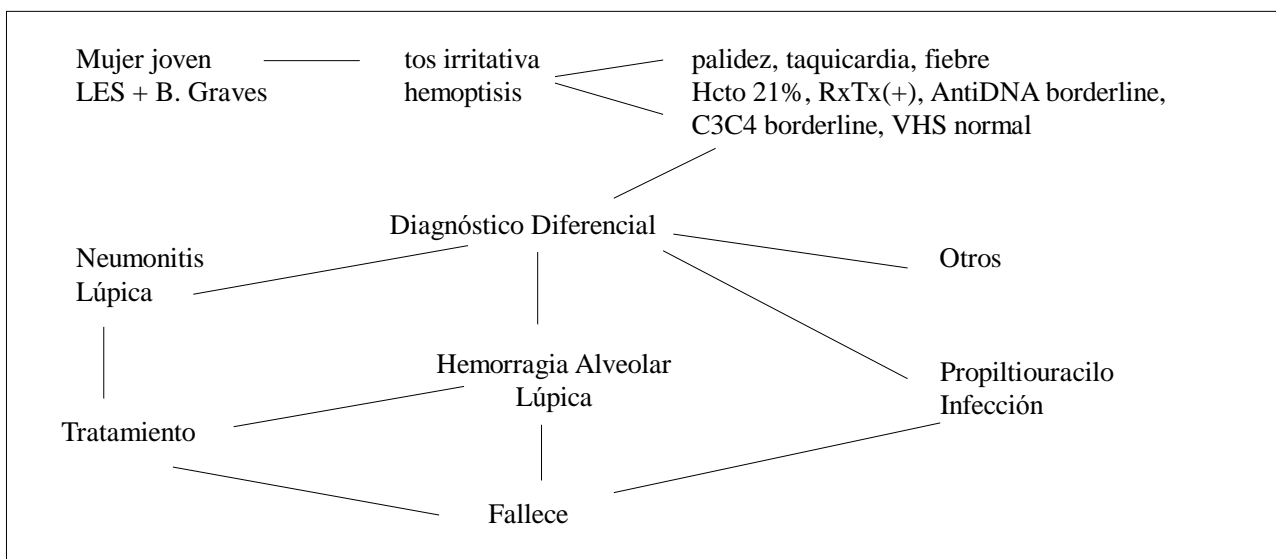
Su cuadro clínico se caracteriza por disnea, tos, fiebre, con o sin hemoptisis (3, 4).

La Rx de tórax es inespecífica, con evidencia de infiltrados uni o bilaterales de predominio basal, asociados en algunos casos a derrame pleural (3, 4, 5).

En el estudio diagnóstico es de gran utilidad la FBC precoz con estudio bacteriológico y biopsia. La histología es también inespecífica, salvo por el hallazgo poco frecuente de cuerpos de hematoxilina eosina y células de lupus. Son de utilidad la TAC de tórax y la cintigrafía con Galio 67 que muestran elementos de alveolitis e hipercaptación, respectivamente (1, 3).

En cuanto al tratamiento, si bien la literatura es controvertida, hay acuerdo en el uso de corticoides en altas dosis (de preferencia Prednisona 1-2 mg/kg/día o su equivalente) (1, 6). En casos más agresivos se puede partir con pulsos de Metilprednisolona, seguido de inmunosupresores como la Ciclofosfamida, Metotrexato y Azatioprina (1, 6), siendo esta última la más estudiada. En los casos refractarios existen reportes que describen el uso de plasmaféresis más corticoides, con y sin citotóxicos. Se obtiene así un aumento de la sobrevida desde un 43% en los grupos en que se utilizó Prednisona con o sin citotóxicos, a un 64% en los grupos en que se utilizó Prednisona más plasmaféresis con o sin citotóxicos (1, 6). Sin embargo, la poca frecuencia

Tabla 2. RESUMEN DEL CASO



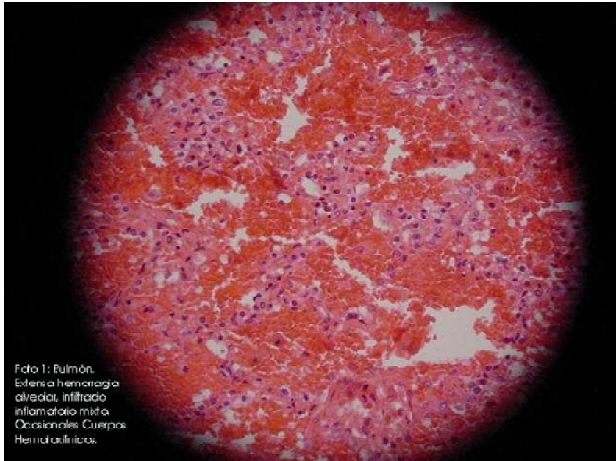


Foto 1. Pulmón. Extensa hemorragia alveolar, infiltrado inflamatorio mixto. Occasionales Cuerpos Hematoxilínicos.

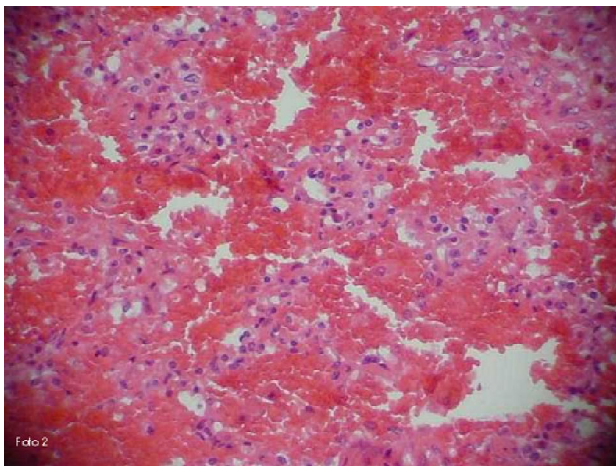


Foto 2.

y la gravedad de esta patología no han permitido la realización de estudios randomizados para evaluar su eficacia.

Hemorragia pulmonar

La hemorragia pulmonar corresponde a una manifestación poco común de LES. Se presenta en 2-5,4 % de los casos (1, 7, 8). Fulminante en su presentación, fatal en su curso, con una mortalidad que varía según la literatura desde un 23-92% (1, 7-10).

La hemorragia pulmonar afecta principalmente a mujeres jóvenes, con un promedio de edad de 27-29 años, siendo más frecuente en los casos establecidos.

Puede presentarse en cualquier momento de la evolución del LES (1), como una enfermedad

aguda, caracterizada por disnea y tos, acompañada a veces de fiebre. Importante es considerar que un 42-66% de los pacientes no tienen hemoptisis al inicio de los síntomas (11).

En el estudio diagnóstico, la Rx de tórax es inespecífica y puede mostrar infiltrados acinares que típicamente son difusos y bilaterales, pero también puede ser en parches, con predominio en lóbulos inferiores (1).

En la literatura, se menciona como triada clásica la presencia de hemoptisis, anemia y Rx de tórax característica. Otros criterios adicionales son la ausencia de coagulopatía, la presencia de infiltrados radiológicos cambiantes e histología compatible, que es también inespecífica (11).

La FBC puede mostrar en forma evidente la presencia de sangre en la vía aérea, o sólo un lavado bronquioalveolar sanguinolento. A veces es necesario recurrir al estudio de macrófagos cargados con hemosiderina. La ausencia de secreción purulenta con cultivos negativos es un hallazgo a considerar, sin olvidar que dos tercios de los casos tienen asociada infección aguda del tracto respiratorio (viral o bacteriana).

Ante la sospecha diagnóstica de hemorragia pulmonar, el tratamiento debe ser agresivo, inicialmente con corticoides (Metilprednisolona 1 g/día e.v. por tres días), seguido de inmunosupresores (siendo de elección Ciclofosfamida e.v. en pulsos, 1 g/m²).

En cuanto al tratamiento de segunda línea, hay reportes del uso exitoso de plasmaféresis, pero debido a la baja frecuencia y alta mortalidad de esta patología, las series son pequeñas y no hay estudios randomizados (11, 12). Sin embargo, aparece en la literatura un reporte de una paciente de 22 años, con diagnóstico de LES, hemorragia alveolar difusa y embarazo de 20 semanas, que se trató inicialmente con corticoides e inmunosupresores, con buena respuesta inicial, pero recidiva precoz, por lo que se decidió usar plasmaféresis, con éxito, concluyendo: "Plasmaféresis ha sido usada en reportes anecdóticos, con éxito, por lo que su consideración como tratamiento debería ser reservado para pacientes con hemorragia alveolar severa, refractaria a corticoides y agentes citotóxicos" (13).

En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Pennsylvania, de 8 pacientes con hemorragia pulmonar con riesgo de muerte, secundario a LES activo, comunica que un paciente refractario a tratamiento con corticoides y

Ciclofosfamida se trató con plasmaféresis en forma exitosa. Otro estudio informa de tres casos tratados con plasmaféresis, con éxito en dos de los pacientes, el tercero falleció por infección agregada, por lo cual ellos defienden que “pese al rol no claro de la plasmaféresis, debería considerarse su uso en pacientes con hemorragia alveolar y falla respiratoria con riesgo de muerte” (10).

La Cleveland Clinic Foundation publica un estudio del año 2000, realizado entre los años 1993-1998, de 7 pacientes con 11 episodios de hemorragia alveolar, de los cuales cinco con episodios de hemorragia persistente, y después de altas dosis de corticoides y terapia citotóxica, se trataron en forma exitosa con plasmaféresis (8).

Otro aporte importante de este estudio es el uso precoz y agresivo de antibióticos, que se mantienen mientras el paciente está en ventilación mecánica, incluso con cultivos de lavado bronquial y lavado bronquioalveolar negativos, con lo que disminuyen la mortalidad por infección (dos tercios de los pacientes con hemorragia alveolar presentan infección de las vías respiratorias en algún momento de su evolución y constituye una de las principales causas de muerte). Se concluye al final de este reporte que “el tratamiento principal lo constituyen los corticoides más tratamiento inmunosupresor, siendo prudente el uso de antibióticos. Se adicionó plasmaféresis en pacientes que tuvieron respuesta clínica inadecuada al tratamiento convencional”.

No encontramos reportes clínicos del uso de inmunoglobulinas en esta patología, pero por sus funciones de mantención de la homeostasis inmune constituyen un tratamiento promisorio, pero las

evidencias sobre su eficacia clínica no han sido suficientemente documentadas (14).

Basados en esta revisión, queda claro que el tratamiento principal sigue siendo el uso de corticoides en altas dosis, seguido de inmunosupresores. Como alternativa, en los casos refractarios, debería considerarse el uso de plasmaféresis, lo cual debería estar disponible en todos los servicios de salud por su rol no sólo en esta patología, sino en una serie de patologías de origen inmune (15) (Tabla 3).

Tabla 3. INDICACIONES DE PLASMAFERESIS

Categoría I: aceptable

- Crioglobulinemia
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome de Guillain-Barré
- Miastenia Gravis
- Púrpura Postransfusional
- Púrpura Trombocitopénico Trombótico

- Síndrome de Hiperviscosidad
- Toxinas / Sobredosis de drogas

Categoría II: razonable

- Pénfigo Vulgar
- Vasculitis Sistémica
- Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva
- Polineuropatía Crónica Desmielinizante
- Púrpura Trombocitopénico Inmune

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Murin S, Wiedemann H, Matthey R. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Clin Chest Med 1998; 19(4):641-665.
2. Ansell SM, Bedhesi S, Ruff B, Mahomed A, Richards G, Mer M, Feldman C. Study of Critically Ill patients with Systemic Lupus Erythematosus. Crit Care Med 1996; 24(6):981-984.
3. Ikeda K, Ishibashi T, Noji H, Saito F, Shichishima T, Maehara K, Kusakabe T, Suzuki T, Maruyama Y. A 92 year old man with systemic Lupus Erythematosus who developed Acute Lupus Pneumonitis. J Rheumatol 2000; 27(1):234-237.
4. Goodman SM, Russell L, Kagen L, Schneider R. Fever and Pneumonia in a steroid treated patient with Systemic Lupus Erythematosus. Lupus 2000; (9):318-321.
5. Susanto I y Peters J. Acute Lupus Pneumonitis with Normal Chest Radiograph. Chest 1997; 111(6):1781-83.
6. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of Hemorrhagic Lupus Pneumonitis with Plasmapheresis. Semin Arthritis Rheum 1994; 24(2):114-123.
7. Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Syndromes. Curr Opin in Rheumatol 2001; 13:12-17.
8. Santos-Ocampo A, Mandell B, Fessler B. Alveolar hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. Presentation and Management. Chest 2000; 118(4):1083-1090.
9. Green R, Ruoss S, Kraft S, Berry G, Raffin T. Pulmonary Capillaritis and Alveolar Hemorrhage. Update on Diagnosis and Management. Chest 1996; 110(5):1305-1316.
10. Schwab E, Schumacher H, Callegari P. Pulmonary Alveolar Hemorrhage in SLE. Semin Arthritis Rheum 1993; 23(1):8-15.
11. Zamora M, Warner ML, Tuder R, Schwarz M. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Systemic Lupus Erythematosus. Clinical Presentation, Histology, Survival and Outcome. Medicine 1997; 76(3):192-202.
12. Barite LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez S, Garcia-Figueroa JL, Miranda-Limon JM. Pulmonary Hemorrhage in SLE. Lupus 1997; 6(5):445-448.
13. Keane MT, Van de Ven CJ, Lynch JP 3rd, Mc Cune WJ. Systemic Lupus during pregnancy with refractory alveolar hemorrhage: recovery following termination of pregnancy. Lupus 1997; 6(9):730-733.
14. Mackay I y Rosen F. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. N Engl J Med 2001; 345(10):747-753.
15. Rich Robert R. Clinical Immunology. Principles and Practice 1996. Ed. Mosby -Year Book. Capitulo 136.