

Practical approach toward dyslipidemia in SLE

Eloisa Bonfá, MD

Faculdade Medicina SSo Paulo, Brasil

Premature atherosclerosis has been increasingly recognized as an important cause of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. Dyslipidemias are frequently observed in the course of this disease and contribute to aggravate this process. In fact, hyperlipidemia has been detected in more than half of these patients. Additionally, we have shown that almost 80% of patients with active disease have low levels of HDL and one third have high levels of triglyceride, which are known risk factor for coronary artery disease.

Recognition of this problem and understanding the underlying mechanisms is therefore the necessary step toward a better management of lipid alterations in SLE. In this regard, others, and we have identified two distinct patterns of lipid abnormalities in SLE. One related to the underlying disease and the other to therapy side effects. High levels of VLDL and TG and low levels of HDL, which was observed in untreated and inactive SLE patients, characterized the lupus pattern. Importantly, disease activity seems to aggravate this lipid profile abnormality.

The mechanism underlying these lipids alterations seems to be an impairment in chylomicron emulsion clearance as revealed by our study of chylomicron lipolysis in SLE patients. We also have observed that lipoprotein lipase activity, the key enzyme required for chylomicron lipolysis, was nearly half in lupus patients when compared to control. Importantly, this defect explains the pattern of lipid abnormalities observed in untreated SLE.

In addition, dyslipidemia in SLE is also associated with steroid therapy, a drug known to enhance lipoprotein synthesis leading to a preferential elevation of cholesterol and VLDL levels and a consequent increase in LDL and triglycerides.

In summary, there are two major distinct

mechanism of hyperlipoproteinemia in lupus, the first associated to the disease itself, which is characterized by decreased lipolysis and chylomicron removal resulting in a predominant increase in triglycerides and VLDL, and the other associated to the steroid, which is characterized by an increased lipoprotein synthesis, with a consequent elevation of cholesterol.

There are also other associated conditions in lupus, which will contribute to lipid profile alteration in SLE such as menopausal status, proteinuria, renal impairment and diabetes. They will also either induce a predominant enhancement of lipoprotein synthesis such as menopause or will present a degradation defect such as diabetes with a predominant elevation of TG. Moreover, we have found that more than half of lupus patients have high Lp(a) levels compared to only 30% of the controls, a recognized independent risk factor for CAD.

The approach for dyslipoproteinemia in SLE should therefore consider SLE as a high risk disease, with an intrinsic defect in lipid metabolism which is aggravated by other factors frequently observed in these patients. The goals of this intervention are therefore similar to high risk disease, such as diabetes, with a recommended LDL level below 100mg/dL. The beneficial effect of this approach needs however to be determined by clinical trials. In addition, as for the general population HDL should be higher than 35 and triglyceride lower than 200.

The first line approach is lifestyle intervention, with strict dietary recommendation, exercise advice and smoking cessation. For those patients taking steroid, all efforts should be made to minimize steroid dose or consider steroid-sparing agents since this drug is probably the major cause of lipid alteration in SLE. Antimalarial therapy is the first choice medication for lupus dyslipoproteinemia,

inducing a decrease in cholesterol, VLDL and TG in lupus patients taking steroid, and an increase in HDL levels not only in patients taking steroid but also in those without this drug.

Hipolipidemic drugs if necessary should be indicated in accordance to the lipid profile alteration. In the disease associated pattern, characterized by

high levels of triglycerides, fibrates is drug of choice and in steroid induced dislipidemia, statins should be instituted to lower cholesterol.

Further studies are however necessary to establish if these approach will prove cost effective and clinically satisfactory to reduce CAD risk in lupus.

Casos Clínicos

1. Morfea Lineal. Obs. ¿Esclerodermia difusa inicial? Mononeuritis múltiple. ¿Por vasculitis? ¿Por compresión nerviosa?

Claudia Morales y Roser Areny

Unidad de Reumatología, Servicio de Medicina, Hospital Dr. Félix Bulnes, Santiago

Paciente de sexo femenino, de 25 años, dueña de casa, casada, 2 hijos.

Sana hasta enero 2001, fecha en que comienza a presentar lesiones en la piel del antebrazo izquierdo, cara anterosuperior del tórax y extremidad inferior izquierda, de formas redondeada y ovalada de distintos tamaños, ligeramente más oscuras que el resto de la piel, pruriginosas y con sensación disestésica. Consultó médico dermatólogo que solicitó exámenes y derivó a Reumatología.

Consulta por primera vez en julio de 2001, cursando embarazo de 5º mes. Refiere que las lesiones de la piel han ido en aumento en cantidad y tamaño y el prurito se ha hecho más intenso y se acompaña de artralgias. Al interrogatorio dirigido, no hay artritis, fotosensibilidad (-), acrocianosis (-), Raynaud (-), fiebre (-), alopecia (-), úlceras orales (-), sequedad ocular (-), sequedad bucal (-),

fuerzas conservadas, síntomas digestivos (-), respiratorios y urinarios (-).

Antecedentes quirúrgicos: dos cesáreas (último parto por cesárea en noviembre de 2001). Abortos 0. Otras enfermedades (-). Antecedentes familiares: tía materna con LES.

Al examen clínico de julio de 2001 se comprueban las lesiones de la piel en extremidades izquierdas y en la zona superior de la cara anterior y posterior del tórax. Examen general negativo. Examen articular normal. Fuerzas conservadas. Examen neurológico normal. Se plantea diagnóstico clínico de Morfea.

Se revisan exámenes de laboratorio en junio de 2001: Hemograma: sin anemia. GB 6.700/mm³. Eos. 8%. Linf. 27%. Plaquetas 249.000/mm³. VHS 31 mm. ANA (+) 1/40 moteado fino. FR (látex) 1/16. ASO (-). Eco Doppler venoso extremidad inferior izquierda: varices; descarta trombosis venosa.

Se solicitan los siguientes exámenes: C3 y C4 normales. aDNA (-). aENA (-). Orina normal. CPK normal. T3, T4 y TSH normales. Anticuerpos antitiroideos (-). Pruebas hepáticas normales. NU y creatinina normales. Rx tórax: leve engrosamiento hilar bilateral. Campos pulmonares expandidos, sin hallazgos patológicos. Rx manos normal. Se realiza biopsia de piel de antebrazo izquierdo (agosto de 2001): piel revestida por epidermis delgada, ortoqueratótica. Presenta una dermis con colágeno denso, escasos anexos cutáneos y focos de infil-

trado linfocitario, que incluye algunas células plasmáticas, perivascular superficial y profundo. Conclusión: Morfea. Se descartan elementos de malignidad.

La evolución del cuadro ha sido rápidamente progresiva y agresiva, con tendencia a extenderse en superficie y a profundizarse, tomando inicialmente el aspecto de Morfea Lineal, comprometiendo las extremidades superior e inferior izquierdas en su totalidad. Posteriormente, ha ido comprometiendo la región pectoral y axilar izquierda, ambas mamas, zona superior del dorso, región inferior izquierda del abdomen y región pubiana y vulvar izquierda. También la mano izquierda se presenta con tendencia a la garra y se observa hiperpigmentación y acartonamiento de la piel, acompañada de atrofia y rigidez de las extremidades izquierdas. Dada esta situación y debido a que cursaba 7º mes de embarazo, se decidió indicar sólo prednisona 10 mg/día que se suspendió cuatro meses después del parto, en marzo de 2002, por falta de respuesta.

En abril 2002 se presentó el caso en reunión clínica del Departamento de Reumatología del Hospital San Juan de Dios, donde se estuvo de acuerdo con el diagnóstico y se planteó repetir los exámenes inmunológicos y descartar compromiso pulmonar, con objeto de realizar tratamiento con metotrexato. También se sugirió suspender la lactancia materna.

En junio de 2002 se realizó TAC de tórax (alta resolución). Bronquiolitis obliterante con neumonía postobstructiva. Gases arteriales en reposo y ejercicio normales. Espirometría levemente restrictiva. Lavado broncoalveolar: recuento total de células 10,7 (n de 4 a 6). Recuento diferencial de células: macrófagos 64% (vn 93%), linfocitos 27% (vn 7%, máx 15%), neutrófilos 5% (vn 1%), eosinófilos 4% (vn 1%). Test de difusión de CO normal. aDNA (-). ANA 3,0 (vn < 1). aRo (-). aLa (-). aScl-70 (-). Anticentrómero (-). C3 y C4 normales.

Con estos exámenes fue evaluada por médico broncopulmonar, quien opina que el estudio no es concluyente. Considera no recomendable el uso de metotrexato y dado que la paciente no presenta síntomas respiratorios, tampoco recomienda uso de ciclofosfamida en este momento.

Durante el curso de la evaluación broncopulmonar, la paciente presenta una parálisis facial derecha, calificada por el neurólogo como periférica (*a frigori*). Sin embargo, dos semanas después de este episodio presenta

aumento del dolor de extremidades izquierdas, con parestesias (de aparición diurna y nocturna) y "caída" del pie izquierdo, con marcha *stepagge*. Reevaluada por otro médico neurólogo, sospecha paresia de los nervios peroneo lateral izquierdo y cubital izquierdo, que se confirma con EMG y velocidad de conducción nerviosa, planteando el diagnóstico de mononeuritis múltiple y sugiriendo un tratamiento inmunosupresor energético.

No se dispuso de una biopsia de nervio sural (dadas las condiciones locales de la piel); por lo tanto, no se sabe si este compromiso nervioso periférico de las extremidades se debe a vasculitis y/o a compresión de los nervios. Ante esta disyuntiva, y dada la posibilidad de que fuese vasculítico, se decidió iniciar tratamiento inmunosupresor el 4 de julio de 2002, con pulso de metilprednisolona 1 g/día i.v. por tres días, seguido de tratamiento con prednisona 1 mg/kg de peso/día (60 mg/día que se mantiene hasta la fecha) y una semana después con ciclofosfamida en pulsos mensuales de 600 mg i.v. por dosis. Hasta el momento ha recibido dos dosis de éste.

Los controles hematológicos post ciclofosfamida han sido normales y la evolución clínica muestra persistencia de la infiltración e hiperpigmentación de la piel, con atrofia de las extremidades izquierdas, persistencia de la mano izquierda con tendencia a la garra y persistencia de la marcha *stepagge* del pie izquierdo. Sin embargo, ha mejorado la parálisis facial derecha y subjetivamente la paciente refiere tener bastante menos dolor en las extremidades y menos parestesias.

Mostramos a esta paciente por el carácter poco usual de la presentación clínica, por los pocos casos reportados en la literatura y por los problemas terapéuticos que nos plantea.

Preguntas:

- ¿qué piensan del diagnóstico planteado?
- ¿qué estudio complementario sugieren ustedes?
- ¿cuál podría ser la fisiopatología del compromiso neurológico?
- ¿qué terapia proponen ustedes y por cuánto tiempo?
- ¿qué métodos objetivos de evaluación proponen ustedes?
- según su experiencia, ¿qué evolución y pronóstico puede tener esta enfermedad?

2. Esclerosis Sistémica Progresiva

Víctor Arancibia González

Servicio de Medicina
Hospital Regional de Iquique

Paciente de sexo masculino, de 38 años, residente en Pozo Almonte, Iquique.

Antecedentes mórbidos: No refiere.

Antecedentes laborales: Ha trabajado intermitentemente en minería del cobre por 15 años. Trabaja actualmente en aislación térmica instalando lana de vidrio por dos años. En ambas labores no ha contado con adecuada protección respiratoria.

Historia actual: Sano hasta agosto de 2001, fecha en que presentó un cuadro respiratorio febril de aspecto viral, autolimitado. Posteriormente presenta dolores osteomusculares difusos que luego se localizan en manos, rodilla derecha, tobillos y región lumbar. La evaluación médica objetivó una piel tensa en antebrazos, edema de ambas manos y rigidez osteoarticular axial y periférica.

Consulta en septiembre en Hospital Regional de Iquique, internándose para estudio. Al examen destaca edema difuso con intenso acartonamiento de las cuatro extremidades, rigidez articular importante en muñecas, tobillos y artritis de manos y rodillas. No refiere síntomas constitucionales, tales como compromiso del estado general, fiebre o anorexia; tampoco refiere Raynaud, síntomas respiratorios, digestivos o neurológicos.

En el estudio de laboratorio destaca: Hemograma con hematocrito de 33%, leucocitos de 18.400 mm³, con 17% de eosinófilos, plaquetas normales, VHS: 95 mm/h, PCR: 118 mg/dl, ANA (+) 1/640, F. Reumatoideo (+) 283 UI, DNA: (-). Las pruebas de función hepática, renal, C3, C4, CPK total, TSH, T4 libre y orina completa fueron todas normales. La radiografía

de tórax reveló un discreto infiltrado intersticial bilateral difuso.

Se plantea como diagnóstico una Esclerosis Sistémica Progresiva o una Fascitis Eosinofílica. Se inicia prednisona 60 mg/día. Se observa una mejoría de la artritis y de parámetros de laboratorio, especialmente PCR, VHS y eosinofilia, que desciende a 7%. Se practica biopsia de músculo deltoides, que es informada como esclerodermatomiositis, decidiéndose su traslado a centro especializado.

A su ingreso al Hospital del Salvador de Santiago se aprecia una severa esclerodermia que afecta las cuatro extremidades, tronco y región cervical. Hay una gran rigidez de carpos, manos y ambos pies, con marcada hiperpigmentación de las extremidades inferiores.

Laboratorio: ANA *Hep2*: (+) 1/160 moteado, ENA *Elisa*: (+) Sm 98 UE (VN: < 25 UE), DNA *Chritidia I.* (-), C3: 140 y C4: 24 mg/dl. La espirometría revela una alteración ventilatoria restrictiva moderada con FVC: 64% y VEF1: 65%. La capacidad de difusión de CO es normal. Una TAC de tórax revela adenopatías mediastínicas y pequeñas nodulaciones pulmonares, sugerentes de silicosis pulmonar e infiltrados intersticiales. Una biopsia pulmonar transbronquial evidenció un infiltrado linfoide leve y agregados histiocíticos que rodean pequeñas estructuras alargadas birrefringentes compatibles con cristales de sílice.

Se inicia tratamiento con ciclofosfamida 50 y luego 100 mg/día, se reduce gradualmente la prednisona a 10 mg/día. Egresos a fin de julio con diagnósticos de: Silicosis Pulmonar y Esclerosis Sistémica Progresiva.

En sus controles posteriores en Iquique no se observa gran variación, manteniendo una rigidez y esclerosis marcada de extremidades con consistencia similar a la madera: el tórax y la región cervical se aprecian más esclerodérmicos. Una nueva radiografía y TAC de tórax no muestran cambios significativos.