

Terapia de Reemplazo Hormonal en LES.

Caso Clínico

CAROLINA GALLO G*, DANIELA EISEN**, CAROLINA ROMERO, PAULA POZO, LORENA VENEGAS, NEVA CÁCERES, GLORIA VIZCARRA, CARLOS FUENTEALBA, MARCELA GODOY, DANIEL PACHECO.

*Becada de Reumatología.

**Becada de Medicina Interna.

Unidad de Reumatología. Departamento y Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Borja Arriaran. Universidad de Chile

Palabras clave:

LES
osteoporosis
terapia de reemplazo hormonal

Keywords:

LES
osteoporosis
Hormone Replacement Therapy

RESUMEN

El uso de estrógeno en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) sigue siendo un tema en discusión, debido a los múltiples efectos que esta hormona puede tener en el sistema inmune; entre los cuales incluso se ha postulado un rol promotor de esta enfermedad. Se presenta el caso de una paciente de 28 años con diagnóstico de LES, asociado a falla ovárica y osteoporosis en la cual se debe utilizar terapia de reemplazo hormonal (TRH) y se discuten sus posibles consecuencias.

Hormone Replacement Therapy in SLE. Clinical Case

SUMMARY

Estrogen use in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is still a matter under discussion, due to the multiple effects that this hormone can have on the immune system; it has been postulated a promoter role of this disease. The case of a patient of 28 years with a diagnosis of SLE associated with ovarian failure and osteoporosis in which to use hormone replacement therapy (HRT) and its possible consequences are discussed is presented.

Introducción

Si los estrógenos son amigos o enemigos en las enfermedades inflamatorias/autoinmunes es todavía un tema de debate.

Muchos estudios han tratado de evaluar el impacto de TRH en salud, principalmente en pacientes con LES

ya que históricamente se ha asociado a los estrógenos con un papel promotor en el desarrollo y grado de actividad de dicha enfermedad y asimismo con un mayor riesgo cardiovascular o trombosis.

Correspondencia: Dra. Carolina Gallo G.
carogallog@gmail.com

Caso Clínico

Mujer de 28 años con historia de Enfermedad de Basedow-Graves diagnosticada a los 17 años y tratada con antitiroideos con buena respuesta; y amenorrea secundaria a falla ovárica primaria desde la misma edad, tratada con terapia de reemplazo hormonal por dos años, con posterior abandono de tratamiento y controles.

Consultó en marzo de 2016 por equimosis extensa de extremidad inferior derecha tras un trauma menor. Refería, a su vez, Petequias espontáneas y epistaxis recurrente los últimos tres meses; además de poliartralgias, alopecia, fotosensibilidad, úlceras orales intermitentes y sequedad de mucosas. A su ingreso destacaba también artritis de muñecas. Dentro de los exámenes de laboratorio iniciales se pesquisó trombocitopenia severa ($1.000/\text{mm}^3$) sin otras alteraciones en el hemograma. Las pruebas de coagulación y los exámenes de laboratorio general eran normales. Coombs directo (+). Estudio dirigido reveló ANA (+) 1/160 patrón moteado y Perfil ENA (+) para Ro y La. El anti-DNA, los anticuerpos antifosfolípido, FR y anti-CCP resultaron negativos. El complemento (C3 y C4) y recuento de inmunoglobulinas eran normales.

Por otra parte, el estudio endocrinológico evidenció un hipertiroidismo subclínico (TSH: 0,24 uU/L, T4L 1,29ng/dl) y un hipogonadismo hipergonadotropo (FSH: 56 mUI/ml). En este contexto se realizó una densitometría ósea que mostró osteoporosis lumbar (T score -3,3 y Z score -3,0) secundaria. Los niveles plasmáticos de vitamina D eran insuficientes (22 ng/ml).

Se planteó el diagnóstico de LES y púrpura trombocitopénica secundaria, por lo que se inició tratamiento con prednisona 1mg/kg/día e hidroxiclороquina, con rápida recuperación del recuento plaquetario y control de la sintomatología. Se asoció a la vez tratamiento con bifosfonatos, suplementación con calcio y vitamina D y tras resolución de comité interdisciplinario, TRH con estrógenos.

Discusión

El LES afecta principalmente a mujeres en edad fértil (niveles estrogénicos altos) siendo el embarazo y puerperio periodos con alto riesgo de reactivación.⁽¹⁾ Por otra parte, varios estudios en modelos murinos revelan que los estrógenos aceleran el desarrollo de la enfermedad, mientras que el tratamiento antiestrogénico lo retarda.⁽²⁾

Fisiopatológicamente el rol de los estrógenos está mediado por sus receptores intracelulares ($\text{ER}\alpha$ y $\text{ER}\beta$). El

aumento de sus niveles séricos están directamente relacionados con la reducción de precursores de células B en la médula ósea y con la pérdida de la tolerancia celular (aumenta expresión de Bcl-2 y disminuye la señalización BCR),^(3, 4) lo que condiciona un aumento de LT autoreactivos.

Estudios epidemiológicos reportan que el riesgo de padecer LES aumenta en personas sanas que han tomado tanto anticonceptivos orales como TRH.^(5, 7) Esto podría estar explicado por una mayor susceptibilidad debido a un polimorfismo en los receptores de estrógeno.⁽¹⁾

En aquellos pacientes con LES activo ($\text{SLEDAI}>6$) se ha observado una disminución de la expresión de $\text{ER}\beta$ en LT (receptor relacionado con un efecto antiinflamatorio) asociado a la presencia de anticuerpos en suero dirigidos contra $\text{ER}\alpha$ que actúan como agonistas de estrógenos.⁽⁸⁾ Los estrógenos a nivel de linfocitos T activados disminuyen la expresión de FAS/FAS ligando, lo que explicaría una reducción del proceso de muerte celular mediada por apoptosis de células T activas.⁽⁹⁾

Diversos estudios clínicos prospectivos han tratado de establecer la real asociación entre la terapia estrogénica y el riesgo de reactivación de LES. En el año 2005 Jill P. Buyon⁽¹⁰⁾ publica un estudio aleatorizado, doble ciego; dos grupos: uno tratado con 0,625 mg de estrógenos conjugados diarios, más 5 mg de medroxiprogesterona durante 12 días por mes durante 12 meses y un grupo placebo. La aparición de un brote severo de LES fue poco frecuente en ambos grupos y no hubo una diferencia significativa (7,5% del grupo de TRH vs 4,5% en el grupo placebo). En cambio, la tasa de incidencia de erupciones leves a moderadas fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con TRH que en el grupo placebo: 1,14 brote/persona-año vs 0,86 brote/persona-año (riesgo relativo, 1,34 [IC, 1,07 a 1,66]; P: 0,01).

El estudio LUMINA (cohorte multiétnica con seguimiento prospectivo de más 14 años) refuerza los hallazgos de estudios previos demostrando la ausencia de asociación entre el uso del TRH y los cambios en el grado de actividad clínica ni en frecuencia de reagudizaciones clínicas.⁽¹¹⁾

El uso de estrógenos en pacientes con LES (inactivo o actividad baja) no tienen mayor riesgo de desarrollar brote severo.⁽¹²⁾

Por otra parte, al evaluar la asociación de TRH con mayor riesgo trombótico, se ha reportado que las pacientes con LES tienen cinco a 10 veces mayor riesgo que la población general, e incluso se considera un factor de riesgo independiente y adicional para la enfermedad coronaria.⁽¹³⁾

Un estudio realizado doble ciego, aleatorio, prospectivo

vo en 106 pacientes con LES tratadas con estrógenos más progestágenos reportó un RR: 3,0 [IC del 95%: 0,24 a 158,9] estadísticamente no significativo con respecto a grupo control. ⁽¹⁴⁾

El grupo SELENA informó sobre dos episodios de trombosis en grupo tratado vs tres casos de trombosis en el grupo placebo. ⁽¹⁵⁾

En la cohorte LUMINA la incidencia de la enfermedad coronaria fue similar en ambos grupos (11,4% en el grupo de terapia de reemplazo hormonal en comparación con 13,7% en el grupo de no utilización). ⁽¹¹⁾

Sin embargo, estos estudios excluyen a pacientes con alto riesgo trombotico (Pacientes con diagnóstico de SAF) por lo que el riesgo real en este grupo de pacientes está aún sin aclararse.

Con respecto a la utilización de técnicas de fertilización asistida en pacientes lúpicas, todos los datos de que se dispone son de tipo retrospectivo. Dentro de las técnicas disponibles se puede realizar únicamente estimulación ovárica de forma aislada, ⁽¹⁶⁾ siendo el síndrome de hiperestimulación ovárica la complicación más temida. ⁽¹⁷⁾

Conclusiones

El uso de la terapia hormonal debe ser analizado cuidadosamente caso a caso, sin embargo, los estudios concluyen que pacientes con LES (inactivo o actividad baja) no tienen mayor riesgo de desarrollar brote severo, por lo que la terapia estrogénica en dosis adecuada no estaría contraindicada.

La real relación entre TRH y mayor riesgo cardiovascular o efecto protrombotico no está del todo clara, por el momento, se recomienda establecer los factores de riesgo de manera individual previo inicio de terapia con estrógenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz MJ. The influence of endogenous and exogenous sex hormones on systemic lupus erythematosus in pre- and postmenopausal women. *Prz Menopauzalny* 2014; 13(4):262-6.
2. Calvo-Alén J, Mata C, Aurrecochea E. Utilization of hyperestrogenic therapies in systemic lupus erythematosus. Review, Universidad de Cantabria, 2009. *Reumatol Clin* 2010; 6(5):264-7.
3. Grimaldi CM, Hill L, Xu X, Peeva E, Diamond B. Hormonal modulation of B cell development and repertoire selection. Review. *Mol Immunol* 2005; 42:811-20.
4. Cutolo M, Capellino S, Straub RH. Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe?. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47.
5. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal Estrogen Therapy and the Risk for Developing Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122(6):430-3.
6. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(5):804-8.
7. Costenbader KH, Diane Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and Menopausal Factors and Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Women. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1251-62.
8. Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, et al. Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of antiestrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ* 2016; Jan 12: 7:3.
9. Kim WU, Min SY, Hwang SH, Yoo SA, Kim KJ, Cho CS. Effect of oestrogen on T cell apoptosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2010; 161:453-8.
10. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:953-62.
11. Fernández M, McGwin G Jr, Bertoli AM, Calvo-Alén J, Alarcon GS. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA XXXIX): Relationship between hormone replacement therapy and disease activity over time. *Lupus* 2006; 15:621-2.
12. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2550-8.
13. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. Review. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3):J170-6.
14. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, Cravioto MD. Menopause Hormonal Therapy in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (9):3070-9.
15. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. OC-SELENA Trial. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. for the OC-SELENA Trial. *N Engl J Med* 2005; 353(24):2550-8.
16. Calvo-Alén J, Mata C, Aurrecochea E. Utilization of hyperestrogenic therapies in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2010; 6(5):264-7.
17. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):550-6.