

Conectivopatías: Lupus eritematoso

I. Febrer Bosch

El lupus eritematoso infantil se puede dividir en dos tipos, el primero incluye formas de lupus eritematoso sistémico (L.E.S), lupus eritematoso discoide (L.E.D.) que es muy poco frecuente en la infancia y lupus eritematoso subagudo (L.E.C.S.) que se diagnostican en menores de 16 años. El segundo tipo de lupus infantil es el lupus eritematoso neonatal (L.E.N.), una enfermedad del lactante, de carácter transitorio, relacionada con la transmisión transplantaria de autoanticuerpos maternos. Este segundo tipo de lupus eritematoso pediátrico es exclusivo de los niños.

Lupus eritematoso sistémico

El L.E.S. es la forma de L.E. más frecuente en la infancia. Entre un 10 y un 25 % de todos los casos de L.E.S. se inician antes de los 16 años, con un pico entre los 10 y los 14 años. El inicio antes de los cinco años de edad es excepcional. Se observa una preferencia por el sexo femenino a partir de los 5 años de edad, con una relación F/M de 4.2-18.5 / 1.

Clínica

Las manifestaciones del L.E.S. pediátrico son muy similares a las del adulto, aunque con algunas diferencias, especialmente la mayor proporción de casos con afectación renal. Los principales marcadores de mal pronóstico en los niños son la existencia de afectación renal, neurológica, la edad precoz al diagnóstico y/o la existencia de hipertensión arterial.

Las manifestaciones más frecuentes de comienzo son las artralgiyas y/o artritis con eritema malar, fiebre y malestar; no obstante, en algunos casos faltan los síntomas típicos, siendo entonces de especial importancia las anomalías analíticas para llegar al diagnóstico. Las manifestaciones cutáneas son especialmente importantes en el L.E.S. infantil, pues aparecen muy frecuentemente, entre el 75% y el 90 % de los casos según las series, y suponen cuatro de los criterios de la A.R.A. para el diagnóstico del L.E.S. Dentro de las manifestaciones cutáneas del L.E.S., hay un grupo de lesiones específicas del L.E., de las que la más frecuente es el rash malar: un eritema en alas de mariposa sobre dorso nasal y mejillas muy característico del L.E.S. seguido de lesiones de tipo lupus discoide. Dentro de las lesiones cutáneas inespecíficas, las más frecuentes son las úlceras orales y las vasculitis con expresión clínica de petequias, púrpura palpable, urticaria o livedo reticularis (Fig. 1).

Diagnóstico

1. Histología e inmunofluorescencia: degeneración hidrópica de la capa basal con depósitos de mucina en dermis papilar con depósitos de Igs y complemento en la membrana basal.
2. Según las recomendaciones del grupo nacional francés constituido para el estudio y seguimiento del LES de comienzo pediátrico existen una serie de exámenes indispensables que hay que realizar al inicio:
 - Tasa de anticuerpos antinucleares (ANA), aumentando su especificidad en función de la tasa (igual o superior a 1/1280, especificidad de más del 95%).



Figura 1.

- Tasa de anticuerpos anti-DNA nativo (tiene valor diagnóstico pero no sirve para el seguimiento).
- Tasa de anticuerpos anti-Sm (poco sensible pero muy específico de LES).
- Estudio de las fracciones del complemento C3, C4 (disminuidas en el 65%-90%).
- Estudio de la VSG y proteína C reactiva. La VSG suele estar aumentada mientras que la proteína C sólo aumenta en caso de infección asociada.
- Hemograma y fórmula leucocitaria para descartar citopenias.
- Sedimento urinario y en caso de proteinuria un estudio de 24 horas.
- Valorar consulta con nefrología para biopsia renal en caso de alteraciones urinarias (hematuria y/o proteinuria).
- Albuminemia y proteinograma para estudiar un posible síndrome nefrótico y déficit de IgA.

- Estudio de función renal mediante urea, creatinina e ionograma.
- Estudio de coagulación seguido de estudio de anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípido.
- Si es posible guardar en seroteca 10 ml de suero a -20°C para ulteriores estudios.
- Examen oftalmológico basal especialmente si van a utilizarse antipalúdicos.
- Radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía cardíaca.
- Otros estudios de imagen en función de la clínica: ecografía abdominal, resonancia cerebral, etc.

Los anticuerpos antifosfolípido (aPL) también se encuentran en el L.E.S. infantil (38-87 % de los casos), y se asocian a un riesgo incrementado de trombosis y fenómenos embólicos. Las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina (aCL) se relacionan con la actividad de la enfermedad, y títulos elevados se han asociado a afectación del S.N.C., aunque no en todas las series. Afortunadamente el síndrome antifosfolípido es raro en la infancia, y excepcionalmente se asocia a una coagulación intravascular diseminada.

Tratamiento

Esta enfermedad es multisistémica y requiere un abordaje multidisciplinar en el que deberían colaborar dermatólogo, reumatólogo y nefrólogo en la mayoría de los casos. Los antimaláricos (hidroxicloroquina 5 mg/kg/d) deberían utilizarse en casi todos los pacientes, ya que espacian los brotes. Casi siempre hay que recurrir al uso de corticoides por vía oral. Es fundamental el uso de antihipertensivos en casos con HTA, puesto que a largo plazo es un importante factor de riesgo en la morbilidad y mortalidad de estos niños. En niños con glomerulonefritis proliferativa difusa se recomienda como primera elección la azatioprina asociada a prednisona, y en los casos resistentes sustituir la azatioprina por ciclofosfamida. Otras opciones terapéuticas menos utilizadas son el metotrexate, la ciclosporina y la inmunoglobulina intravenosa. En el caso del L.E.S. infantil hay que ser especialmente

cauto al indicar tratamientos con corticoides e inmunosupresores, puesto que conllevan un riesgo de alterar el crecimiento y de aumentar las infecciones, así como un potencial oncogénico y de ocasionar infertilidad. No obstante, haciendo un uso racional del arsenal terapéutico, prácticamente todas las opciones terapéuticas del L.E.S. se pueden usar también en los niños. En los casos con presencia de aPL la actitud terapéutica no está estandarizada. Lo más aceptado es la anticoagulación inicial con heparina y posterior con warfarina, en los casos con aPL que hayan padecido algún episodio trombótico. Pocas veces hay que asociar aspirina a la warfarina. No se recomienda anticoagular en niños con aPL sin antecedente tromboembólico. Las lesiones cutáneas se tratan con fotoprotectores de alto índice de protección y corticoides tópicos.

Lupus eritematoso neonatal

El lupus eritematoso neonatal (L.E.N.) es una forma rara de lupus eritematoso, pero supone la dermatosis mediada por anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria más frecuente. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas o bloqueo cardíaco, o ambos, en lactantes hijos de madres con una enfermedad del tejido conectivo y/o autoanticuerpos anti-Ro, anti-La, o anti-U1RNP. Habitualmente se inicia en los tres primeros meses de vida y se resuelve hacia el séptimo, coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos anti-Ro/SSA maternos. Sólo los casos con afectación cardíaca (50%) podrán tener alteraciones permanentes.

Afecta a 1 de cada 12500 nacidos vivos y es más frecuente en las niñas. La mitad de los casos cursan con lesiones cutáneas que aparecen en los primeros meses de vida, aunque en pocos casos están presentes ya al nacimiento. Muchas veces la erupción es precipitada por la exposición solar o el tratamiento de la ictericia neonatal con fototerapia. Se trata de placas eritematosas de configuración anular, a veces confluyente, que pueden dejar cambios pigmentarios o telangiectasias al resolverse, pero

nunca cicatriz. La localización más frecuente es en áreas fotoexpuestas principalmente de la cara y cuero cabelludo, no obstante puede afectar a tronco, extremidades e incluso al área del pañal. Se considera muy típica la presencia de un eritema periorbitario, que da una apariencia de «ojos de mapache» u «ojos de lechuza» y que se encuentra en la mayoría de los casos. A veces predomina la descamación o incluso las costras, sobre todo en varones, hecho que se ha relacionado con la presencia de alteraciones extracutáneas. Otras veces destacan las lesiones telangiectásicas, que no sólo aparecen como daño residual de lesiones previas, sino que pueden ser la manifestación inicial y a veces única del L.E.N. en forma de máculas, pápulas o livedo reticular. La presencia de lesiones purpúricas suele reflejar una trombopenia asociada (Fig. 2).



Figura 2.

Diagnóstico

La histología de las lesiones es similar a la del L.E.C.S., así como la inmunofluorescencia directa. En los niños sólo se encuentran depósitos de IgG, mientras en adultos se encuentran IgG e IgM. Estos hallazgos son lógicos, ya que se trata de anticuerpos anti-Ro de transmisión transplacentaria. Como ya se ha comentado, las lesiones cutáneas desaparecen hacia el séptimo mes de vida, pudiendo dejar hipo o hiperpigmentaciones y telangiectasias durante meses o años. Se considera que los niños que tienen afectación cutánea, con o sin afectación sistémica (no cardíaca), tienen buen pronóstico.

Pronóstico

El 50% de los L.E.N. cursan con enfermedad cardíaca, y de éstos muy pocos tienen afectación cutánea (10% de todos los L.E.N.). La forma más común es el bloqueo cardíaco completo, habitualmente permanente. El bloqueo cardíaco es evidente ya en el nacimiento, pudiendo detectarse desde la decimosexta semana de vida intrauterina. Otras formas de afectación cardíaca por los autoanticuerpos son menos frecuentes (miocardiopatía, pericarditis). En algunos pacientes se detecta además alteración hepática (colestasis, hepatomegalia, hepatitis) y/o hematológica (trombopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia) habitualmente de buen pronóstico.

Tratamiento

En el tratamiento de estos niños es fundamental la fotoprotección, a la que se puede asociar, cuando sea necesario, la aplicación de un corticoide tópico de baja potencia en periodos cortos. Telangiectasias persistentes pueden ser tratadas con láser de colorante pulsado. La afectación autoinmune hepática y hematológica es generalmente benigna y autolimitada, y pocas veces obliga a la administración de corticoides orales. El bloqueo cardíaco es muchas veces permanente, requiriendo la colocación de un marcapasos en la mitad de los casos. Pese al curso benigno de la mayoría de los pacientes, se recomienda hacer un seguimiento a largo plazo ya que pueden desarrollar un L.E.S. en el futuro. También se recomienda el seguimiento de las madres, ya que tienen altas probabilidades de desarrollar una enfermedad del tejido conjuntivo. Así mismo, hay que advertirles de un riesgo incrementado (25%) de tener hijos afectados en próximos embarazos.

Esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo que puede afectar exclusivamente a la piel (esclerodermia localizada o morfea, con diferentes tipos de lesiones cutáneas) o bien,

afectar además entre otros al tubo digestivo, pulmón, corazón y riñones (esclerodermia sistémica progresiva). Un 5% de los casos de morfea localizada comienzan antes de los 10 años de edad. La esclerodermia sistémica, aunque raramente, se ha reportado también en los niños. El sexo femenino se afecta con más frecuencia que el masculino. En los últimos años, la morfea se ha relacionado con la infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*.

Manifestaciones clínicas

1. Esclerodermia localizada o Morfea

Las lesiones suelen aparecer de forma espontánea, sin factores precipitantes aunque se han descrito siguiendo a la varicela, radioterapia, vacuna contra la tuberculosis, etc. Existen varios tipos clínicos:

* *Morfea en placas*. Aparecen áreas induradas de la piel que al principio tienen un color púrpura o malva que después de algunas semanas o meses pierden su color sobre todo en la parte central, que aparece más engrosada y con un borde característico violáceo (*lilac ring*) que indica que la enfermedad puede seguir progresando. Se pierden los pelos y las glándulas sudoríparas de las zonas afectadas que suelen ser con más frecuencia el tronco y las extremidades. Cuando las lesiones se resuelven pueden dejar áreas de pigmentación residual (Fig. 3).

* *Morfea en gotas*: lesiones múltiples y más pequeñas de similares características a la morfea en placas. Es una forma menos frecuente.

* *Esclerodermia lineal*: lesión similar a la morfea en placas, pero única y unilateral y tiene una configuración en banda. Se afectan las extremidades, con mayor frecuencia las inferiores. En ocasiones las áreas de induración se extienden a estructuras subyacentes como músculos e incluso hueso, produciendo alteraciones del crecimiento en alrededor del 20% de los casos.

Cuando las lesiones en banda afectan al área frontoparietal se denomina morfea en «coup de sabre», por su semejanza con un sablazo. Curan con alopecia definitiva.



Figura 3.



Figura 4.

**Morfea panesclerótica de la infancia.* En su evolución van apareciendo grandes placas de esclerosis que afectan a la piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo y a veces hueso, localizadas en el tronco y las extremidades y que producen graves contracturas en flexión con deformidades incapacitantes. De forma

característica, y a diferencia de la esclerodermia sistémica, no existe acroesclerosis. La afectación sistémica es escasa o nula y no existe fenómeno de Raynaud. No hay respuesta al tratamiento (Fig. 4).

2. Esclerodermia sistémica

Aunque es relativamente rara en la infancia se ha descrito hasta en niños de 15 meses de edad. El fenómeno de Raynaud, infrecuente en la infancia, suele ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en este grupo de edad. El marcador clínico fundamental es la esclerosis de la piel, que se puede percibir por el simple tacto. La apariencia de la cara es característica, sin expresividad, dando un aspecto en «cara de máscara». La frente es lisa y brillante y no puede ser pellizcada. La nariz se empequeñece y se afila y la apertura de la boca se va limitando progresivamente por surcos radiales (microstomía). Las manos aparecen inicialmente edematosas y los dedos adoptan un aspecto «en salchicha». Poco a poco la piel se va indurando y aparecen contracturas en flexión y en las zonas de prominencias óseas pueden producirse ulceraciones ante mínimos traumatismos. Pueden haber cambios de hiper y/o hipopigmentación que configuran un patrón denominado en «sal y pimienta» con hiperpigmentación de los folículos sobre áreas de hipopigmentación.

Polimiositis y afectación esofágica son probablemente las manifestaciones extracutáneas más frecuentes en la esclerodermia. Una variante de curso más lento y de mejor pronóstico que la esclerodermia sistémica, está representada por el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasia).

Diagnóstico

El diagnóstico de morfea se sospechará ante la presencia de lesiones con la característica esclerosis de la piel. En la esclerodermia sistémica además de las manifestaciones cutáneas encontraremos fenómeno de Raynaud y afectación visceral.

La biopsia cutánea muestra hallazgos similares tanto en todas las formas de morfea como en la esclerodermia. La epidermis puede ser normal o ligeramente atrófica. Inicialmente en la dermis hay edema y las fibras de colágeno se vuelven más eosinófilas. En casos avanzados la dermis se engruesa y el colágeno se hace más denso. Los anejos cutáneos pueden desaparecer. En las fases iniciales puede observarse un discreto infiltrado inflamatorio perivascular o difuso que indica que la enfermedad está en fase activa.

Serológicamente encontramos títulos elevados de ANA hasta en el 48% de los pacientes con morfea, esta incidencia es más elevada en la esclerodermia lineal donde el 74% de los pacientes tienen títulos valorables y llega al 96% en los casos de esclerodermia sistémica. En los casos de síndrome de CREST encontramos anticuerpos anticentrómero positivos en el 50% de los casos, lo que implica un buen pronóstico.

Tratamiento

Actualmente no existe una terapia claramente efectiva, disponible. En los casos de morfea localizada se han empleado corticoides tópicos con resultados variables. El resultado del tratamiento con antibióticos en los casos asociados a infección por *Borrelia burgdorferi*, tampoco son uniformes. Los casos de esclerodermia lineal pueden requerir tratamiento quirúrgico con el fin de reparar el defecto estético. La esclerodermia sistémica se beneficia de medidas higiénicas tales como: evitar factores que favorezcan el vasoespasmo (tensión, fatiga, frío, etc.) Los agentes bloqueadores del calcio y la pentoxifilina que se utilizan en los adultos para disminuir la viscosidad y mejorar el flujo sanguíneo pueden ayudar a controlar la severidad del fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales, pero actualmente las dosis en la infancia no están determinadas. La D-penicilamina, los corticosteroides sistémicos y los inmunosupresores parecen detener el curso de la enfermedad en algunos casos, pero ninguno de ellos ha mostrado una eficacia universalmente constatada.

Bibliografía

1. Font J, Cervera P, Espinosa G et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456-9.
2. Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant: recommandations concernant les examens à effectuer lors de 1, évaluation initiale et du suivi. Guidelines about investigations to be performed at the diagnosis and during the follow-up of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique à début pédiatrique. *Arch Pédiatr* 2004; 11: 941-944.
3. Silverman E. What 's new in the treatment of pediatric SLE. *J Rheumatol* 1996; 23:1657-1660.
4. The Collagen vascular Disorders. En Hurwitz S (ed): *Clinical Pediatric Dermatology. A textbook of skin disorders of childhood and adolescence*. 2ª Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993.
5. Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 342-346.
6. White PH. Pediatric systemic lupus erythematosus and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin N Am* 1994; 20: 119-127.