

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXV

15 DE MAYO DE 1957

NUMERO 3

## REVISIONES DE CONJUNTO

### LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

L. MONTOYA RICO

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas  
Clínica de Ntra. Sra. de la Concepción  
Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ

#### I

#### CONCEPTO

El lupus eritematoso diseminado (l. e. d.) es una enfermedad sistematizada del tejido mesenquimatoso, incluida en las denominadas "enfermedades del colágeno", que de una manera más o menos progresiva puede afectar a casi todos los órganos y sistemas del hombre, ya que el tejido colágeno, bien sea en el intersticio o en los vasos, está presente en todos ellos. Preferimos el empleo del término "lupus eritematoso diseminado", a pesar de las críticas que se le ha hecho, por ser el más introducido y el más comúnmente empleado al referirse a esta enfermedad. En los últimos años los autores norteamericanos prefieren hablar de lupus eritematoso sistematizado, diciendo que el término lupus eritematoso diseminado parece referirse a una afección dermatológica; en realidad, se han propuesto muchos otros nombres, tales como "lupoeritematovisceritis maligna", por los autores franceses<sup>46</sup>; "lupus eritematoso maligno", por los ingleses<sup>12</sup>; "eritematodes", por los alemanes<sup>124</sup>, y aceptado por muchos españoles, etcétera.

Aunque hemos titulado la revisión lupus eritematoso diseminado, pensamos referirnos también al lupus eritematoso discoide, ya que, de acuerdo con la opinión más común en varios países, éste último es una forma clínica, aunque larvada, del primero.

#### HISTORIA

Se atribuye a BIETT, en 1828, la primera descripción de la forma discoide de la enfermedad como un "eritema centrifugo", y a mediados del mismo siglo,

HEBRA y CAZENAVE contribuyen a los primeros conocimientos de esta enfermedad, y el último habla ya de "lupus eritematoso"; los casos que describen parecen ser los de la variedad localizada o discoide, excepto un caso en el que se implantó un cuadro reumático y precisó cama varios días. La fotosensibilidad y la mayor frecuencia en mujeres es ya entonces señalada. KAPOSI, en 1872, hace una verdadera descripción de la forma diseminada, señalando el eritema erisipeloides, la preferencia por mujeres, los síntomas articulares, la fiebre, la anemia, las adenopatías, la asociación con la tuberculosis y su fatal desenlace. En 1895 ese gran clínico inglés, que fué OSLER, hace una completísima descripción del cuadro clínico de esta enfermedad bajo el nombre de "eritema con manifestaciones viscerales", entidad en la que probablemente estaban también incluidas algunas enfermedades, como el eritema nudoso y el eritema exudativo multiforme, y relata con minuciosidad los síntomas extracutáneos, renales, de poliserositis, abdominales, etc. A principio de este siglo, JADASSOHN completa la descripción clínica.

Después, durante un largo período de años, la enfermedad cae casi en el olvido y sólo resalta la comunicación de LIBMAN y SACKS de dos casos de endocarditis verrugosa, que cursaban con fiebre, de evolución fatal y en los que ni en el hemocultivo ni en el corazón se pudieron evidenciar bacterias, demostrándose en la autopsia, aparte de las alteraciones cardíacas, una afectación de vasos y serosas; esta enfermedad, descrita primero como síndrome de Libman-Sacks, se identifica hoy en la enfermedad que estamos estudiando.

El trabajo de KLEMPERER, BAEHR y SCHIFRIN<sup>4</sup> aparecido en 1935 constituye una de las más maestras descripciones sobre esta enfermedad, tanto que tiene el carácter de verdadero "redescubrimiento" del lupus eritematoso diseminado, y con el profundo estudio anatomo-patológico de esta enfermedad queda definitivamente fijada como entidad nosológica. Estos autores estudian 23 casos de l. e. d. (de los que 22 eran mujeres), describiendo la frecuencia de pericarditis, pleuritis, endocarditis y lesiones renales; encuentran un engrosamiento hialino de la basal glomerular que da el aspecto microscópico de "hilos de

alambre". A este trabajo sigue una revisión hecha por JARCHO en un grupo de pacientes del Johns Hopkins Hospital, llamando la atención sobre la gran frecuencia de alteraciones colágenas en las arteriolas del bazo. Los conocimientos histológicos se amplian gracias a GINZLER y ROX que, en 1940, describen los denominados "cuerpos hematoxilínicos" en las válvulas cardíacas, ganglios linfáticos, riñones y bazo, usando por primera vez el término "enfermedad del colágeno" KLEMPERER, en 1942, en otra comunicación sobre esta enfermedad.

Finalmente, a HARGRAVES le cabe el mérito de haber descubierto en 1948 una prueba de gran especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad; el fenómeno L. E., considerablemente perfeccionada por HASERICK y BORTZ, cuyo indiscutible valor diagnóstico ha hecho que a partir de entonces las comunicaciones sobre esta enfermedad hayan sido innumerables, destacando las de FRIEDBERG y cols., GROSS, CHRISTIAN, DUBOIS<sup>31</sup> y<sup>32</sup>, etc.

#### FRECUENCIA

El l. e. d. es una enfermedad no tan rara como se cree; es más, parece indudable que su frecuencia ha aumentado grandemente en las últimas décadas. Las primeras formas descritas fueron las crónicas, siendo entonces raras las graves y mortales, de tal manera que hace veinte años era una rareza tener un enfermo con l. e. d. en una sala; en cambio, ahora es frecuente en Norteamérica ver varios casos hospitalizados en un mismo servicio. El referido aumento de la frecuencia de esta enfermedad en los últimos años es problemático que esté relacionado con el amplio uso de ciertos agentes quimioterápicos, especialmente antibióticos (véase etiopatogenia), y el hecho que más ha contribuido a esta mayor frecuencia es sin duda el uso de un más amplio criterio diagnóstico, mantenido por unos medios de diagnóstico muy específicos, de tal manera que hoy se diagnostican de l. e. d. cuadros que años antes eran diagnosticados de artritis reumatoide con manifestaciones viscerales, fiebre reumática recurrente, pericarditis idiopática, nefritis crónica, enfermedad de Raynaud, etcétera<sup>30</sup>. Para AEGERTER y LONG la frecuencia del lupus eritematoso disseminado es la mitad de la de la fiebre reumática, y el mismo criterio sigue DUBOIS<sup>35</sup>. En España parece ser una enfermedad bastante frecuente; de aquí el interés que tiene esta entidad nosológica para todos los internistas españoles, ya que, como veremos, esta enfermedad ha sobrepasado el terreno de la Dermatología.

La preferencia por mujeres es indudable; las estadísticas dan una cifra porcentual de hombres afectados por esta enfermedad que oscila entre el 5 y el 10 por 100. A pesar de la gran preponderancia de hombres sobre mujeres en las Fuerzas Armadas del Ejército norteamericano durante la segunda guerra mundial, la proporción de sexo en los casos de l. e. d. fué similar 4/1 favorable a las mujeres. De todas maneras, hoy se ven también bastantes casos de hombres con l. e. d., y algunas estadísticas han dado hasta un 27 por 100 de hombres<sup>36</sup>. En las mujeres, frecuentemente hay relación con los períodos menstruales.

Respecto a la edad es excepcional antes de los once años y después de los cincuenta. Suele aparecer desde la menarquia hasta poco después de la menopausia ("enfermedad de la mujer que menstrua"); existen casos excepcionales de once meses y setenta y tres

años. Lo más frecuente es que la enfermedad aparezca en la segunda, tercera y cuarta década de la vida. (Véase fig. 1.)

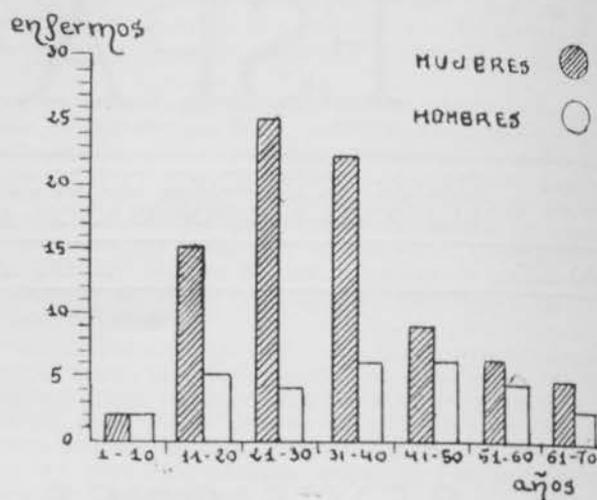


Fig. 1.—Frecuencia del l. e. d. respecto a edad y sexo. En 105 casos. (De Tumulty, 293.)

No hay preponderancia de razas; las estadísticas de SHEARN y PIROFSKY<sup>33</sup> incluyen las más diversas razas (judíos, portorriqueños, irlandeses) y enfermos cuyas familias procedían de los más diversos lugares (Sudamérica, Escandinavia, Europa Central y Oriental, etc.). Parece ser que la piel hiperpigmentada del negro no le defiende de esta afección<sup>34</sup>, a pesar de haberse dicho lo contrario<sup>34</sup>.

Existen varios casos descritos de aparición de lupus eritematoso disseminado en los miembros de una familia<sup>35</sup> y<sup>36</sup>, y hay asimismo casos de esta enfermedad con antecedentes familiares de lupus eritematoso discoide, artritis reumatoide u otro reumatismo. DAVIS y GUTTRIDGE<sup>37</sup> han publicado la aparición de l. e. d. en dos hermanas gemelas.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Indiscutiblemente, la tan sutil naturaleza de la anatomía patológica del l. e. d. ha diferido considerablemente la comprensión de este proceso. Lo primero que hemos de señalar es que muchas veces los hallazgos postmortem están en desproporción con la gravedad y extensión de la enfermedad. Aunque clásicamente es el l. e. d. una enfermedad con manifestaciones exudativas, el hallazgo de derrame en los espacios pericárdico, pleural, peritoneal y sinovial no es tan frecuente. A simple vista puede ser evidente el aumento de tamaño del hígado y del bazo, las adenopatías, las vegetaciones verrugosas en endocardio y las lesiones cutáneas; las demás lesiones suelen ser insignificantes macroscópicamente<sup>38</sup>.

Igualmente pueden defraudar los hallazgos microscópicos. MALLOREY describía las lesiones del lupus eritematoso disseminado hace más de veinte años como inespecíficas, siendo a veces de más valor los datos clínicos y de laboratorio que los anatómo-patológicos<sup>39</sup>. No obstante, creemos que hoy podemos ser más optimistas, ya que conocemos una serie de hallazgos histológicos bastante típicos del l. e. d., y si bien uno de ellos no basta para hacer un diagnóstico anatómo-patológico de esta enfermedad, el hallazgo de varios de ellos tiene un valor casi específico<sup>40</sup>. Entre ellos incluimos las alteraciones inflamatorio-de-

generativas y proliferativas del tejido conectivo, las lesiones vasculares casi específicas, los cuerpos hematoxilínicos, las lesiones "en hilo de alambre" del riñón, la fibrosis perivascular del bazo y las alteraciones en la piel. Como dice KLEMPERER<sup>76</sup>, la índole tan sutil de las lesiones histológicas de esta enfermedad ha hecho que se vayan conociendo más alteraciones de índole específica conforme aparecen técnicas histológicas más delicadas y precisas, y aun ahora, cuando estas técnicas puedan llegar más lejos, es indudable que aparecerán lesiones donde hoy no se encuentran, y que muchas lesiones, hoy consideradas como inespecíficas o similares a las de otras enfermedades, dejarán de ser así consideradas.

*Tejido conectivo.*—Las lesiones histológicas conectivas fueron tan magistralmente descritas por KLEMPERER, BAEHR y cols.<sup>4 y 76</sup>, que no han podido ser superadas tales descripciones, a las que remitimos a todo el que especialmente se interese por esta cuestión. El término "degeneración fibrinoide" fué aplicado "a la sustancia fundamental alterada, que daba las mismas reacciones tintoriales que las fibras, igualmente alteradas". Es, en suma, el deterioramiento de las formaciones intercelulares, sustancia fundamental y fibras colágenas, más la precipitación de una sustancia nueva, la sustancia fibrinoide, que toma tintorialmente el aspecto de la fibrina y que ocupa y bloquea los espacios intercelulares, perturbando su permeabilidad; se ha podido demostrar en las autopsias de sujetos muertos de l. e. d. que tal sustancia que precipita en el conectivo está formada por mucopolisacáridos ácidos. Se encuentra asimismo una proliferación de fibroblastos, más abundantes en el foco de degeneración colágena; el hallazgo de un infiltrado de histiocitos y leucocitos es menos constante. El citoplasma de los fibroblastos es frecuentemente basófilo, y poco coloreado; el núcleo picnótico o fragmentado, y a veces hay cromatolisis con difusión de la sustancia basófila nuclear en el citoplasma y en la sustancia fundamental intercelular.

*Lesiones vasculares.*—Los cambios en los vasos de riñón, pulmón y bazo serán descritos aparte. La intensidad y extensión de las lesiones vasculares varían mucho, pero la mayoría de los tejidos y órganos pueden ser afectados. También en la descripción de estas lesiones seguimos a KLEMPERER y cols.<sup>76</sup>. Las lesiones más graves son las de completa necrosis de las arterias y sobre todo de las arteriolas. La primera lesión reconocible consiste en el depósito de una sustancia homogénea y eosinófila, la sustancia fibrinoide, dentro de la íntima, en la que suele encontrarse también una proliferación fibroblástica que estrecha la luz vascular; estos fibroblastos suelen presentar las mismas alteraciones degenerativas que mencionábamos en el tejido conectivo.

Estas alteraciones se van extendiendo a las demás capas del vaso, llegando a destruir sus elementos elásticos y musculares, al mismo tiempo que hay una evidente proliferación de los elementos adventiciales, que muestran también cambios degenerativos. Y, como dijimos, como grado máximo estas lesiones y depósitos fibrinoides abocan en la necrosis de la pared vascular. Por otra parte, han sido observadas en ocasiones necrosis fulminantes de la pared vascular, íntegra de depósitos fibrinoides, necrosis que alcanzan la muscular y la capa elástica cuando se presentan en arterias de mediano calibre; en estos casos, rodeando al foco necrótico, se encuentra una franca reacción inflamatoria que se extiende hasta la ad-

venticia, con linfocitos, células plasmáticas y unos pocos polinucleares, junto a células adventiciales, exhibiendo todos estos elementos alteraciones degenerativas nucleares. Es frecuente observar microaneurismas, pero no hemorragias perivasculares.

En estadios posteriores el tejido necrótico es sustituido por un tejido de proliferación. Es obvio que estas lesiones vasculares pueden parecerse o confundirse con las de la arteritis necrotizante de Meyer y la poliarteritis nudosa, si bien en ésta es mayor la exudación y la cantidad de eosinófilos hallados.

*Lesiones en la piel.*—Las primeras lesiones microscópicas consisten en atrofia de la epidermis, dilatación de capilares y linfáticos superficiales y edema de la dermis. Posteriormente se encuentran hiperqueratosis sin paraqueratosis, taponamiento con queratina de los folículos pilosos, conservación del estrato granuloso, engrosamiento de la capa espinosa con atrofia de las regiones adyacentes, degeneración licuefactiva de la basal e infiltración, principalmente de linfocitos, de la dermis; también se han podido encontrar acúmulos de células linfoides o plasmocitoides<sup>78</sup>, que se tienen como formadoras de los anticuerpos ligados a la gamma globulina, y que posteriormente evolucionan hacia células plasmáticas. Muchas de estas alteraciones se observan también en el lupus eritematoso discoide, de tal manera que pueden aparecer en este cuadro histológico toda clase de transiciones, desde el cuadro del l. e. crónico hasta el del l. e. d., siendo casi siempre difícil por la biopsia de piel sólo, decidir si se trata de un l. e. d. o un l. e. crónico discoide. La degeneración fibrinoide de la sustancia fundamental y fibras colágenas<sup>76</sup> de la dermis son iguales a las ya descritas; posteriormente, los depósitos fibrinoides y las fibras se fragmentan y adquieren cierta basofilia. Tampoco falta la proliferación y alteración degenerativa de los fibroblastos. Los vasos del corion sufren igualmente las lesiones descritas, pudiendo conservarse sin degeneración fibrinoide su endotelio, aun en las lesiones cutáneas más graves; a veces se observa la oclusión parcial o completa de su luz por trombos murales hialinos.

Estas alteraciones clásicas de la piel, descritas por KLEMPERER y cols., no han sido totalmente confirmadas por todos los autores. Así, MONTGOMERY y MCCREIGHT, en 96 biopsias cutáneas, sólo observaron alteraciones del colágeno del tipo de la degeneración fibrinoide en un 25 por 100 del total. JESSAR y colaboradores sólo las encontraron en 3 de 9 casos de lupus eritematoso diseminado confirmados en la autopsia, y concluyen que el estudio microscópico de la biopsia de piel en el l. e. d. puede ser una ayuda para el diagnóstico, pero no da resultados específicos.

Recientemente, PRUNIERAS y MONTGOMERY<sup>78</sup> han hecho un estudio histológico y citoquímico muy profundo y riguroso en 38 casos de l. e. d. de la Clínica Mayo, en los que se hizo biopsia de piel. Encuentran que las lesiones halladas unas veces son las descritas en el l. e. d., otras veces son las que se han tenido como propias del l. e. discoide, y, finalmente, a veces los rasgos histológicos fueron muy poco característicos, demostrando que la histología de estas lesiones cutáneas, más que con la forma clínica, está en relación con el tiempo de evolución de dicha lesión, no siendo característica esta histología antes de las cuatro semanas, y tomando el aspecto histológico de discoide toda lesión de l. e. d. que lleve ya una larga duración. De todas maneras, encuentran que

los datos histológicos y citoquímicos que se hallan en la piel de sujetos con l. e. d. son mucho menos específicos y profundos que los hallados en las vísceras. Finalmente, tiene un gran interés el hallazgo por estos autores de unas inclusiones en los histiocitos que denominan "cuerpos rojos", posiblemente el equivalente en la piel de la "célula en tarta" de la sangre (véase fenómeno L. E.); la composición de estos "cuerpos rojos" es a base de un material procedente de la depolimerización del ácido desoxiribonucleico de los núcleos de los linfocitos, y también, en menor cuantía, de los núcleos de las células propias del conectivo, por lo que se pueden considerar como una fase previa de los "cuerpos hematxilínicos" (véase luego).

Por último, diremos que en la forma denominada "lupus eritematoso profundo", que clínicamente se presenta como nódulos subcutáneos y zonas de edema localizado, las lesiones, muy inespecíficas, consisten en una infiltración celular, predominantemente de linfocitos, pero también de histiocitos, células plasmáticas y neutrófilos, que, diseminados o formando manguitos perivasculares, ocupan la parte profunda del corion y de la hipodermis, donde en algunos sitios reemplazan al tejido graso<sup>21</sup>.

**Riñón.**—Macroscópicamente pueden aparecer los riñones de mayor tamaño que el natural y con hemorragias petequiales en su superficie. Los principales hallazgos microscópicos están en el glomérulo, y consisten en los denominados "hilos de alambre" ("wire loop"), descritos por BAEHR y cols.<sup>1</sup>, originados por "un engrosamiento hialino de la membrana basal de los capilares glomerulares, que se tiñe intensamente por la eosina". La proliferación endotelial oscila desde ser mínima hasta producir una oclusión de los capilares glomerulares. Igualmente pueden encontrarse focos necróticos y trombos hialinos en los ovillos glomerulares. La similitud con la glomerulonefritis embólica de la endocarditis bacteriana subaguda puede ser evidente, e igualmente se han visto imágenes glomerulares con "hilos de alambre" en casos aislados de eclampsia, esclerodermia y nefrosclerosis maligna<sup>1</sup>. En cambio, estas lesiones se consideran bastante diferentes de la degeneración hialina que suele verse en la glomerulonefritis crónica. Para KLEMPERER<sup>22</sup> esta diferencia consiste en que en la glomerulonefritis crónica, si se encuentran alteraciones del tipo de los "wire loop", forman parte de la tríada inflamatoria, mientras que en el lupus eritematoso diseminado constituyen una degeneración colágena primaria, análoga a la observada en otros órganos, siendo poco evidente la atrofia tubular con acúmulos intersticiales de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, excepto en los casos de larga evolución de la lesión y con un grado mayor de lesión renal.

También se ha descrito en el riñón del l. e. d. vacuolización hidrópica, degeneración grasa y degeneración hialina en los tubos contorneados proximales. Las alteraciones de las arteriolas renales pueden imitar las lesiones de la nefrosclerosis maligna o de la panarteritis<sup>1</sup>. Como estas alteraciones renales, especialmente los "hilos de alambre" son bastante típicas y características del l. e. d., se ha propuesto practicar la biopsia renal por aguja como un método más de diagnóstico.

**Corazón.**—La descripción por LIBMAN y SACKS de la endocarditis abacteriana que pueden presentar estos enfermos, nos dió uno de los hallazgos anatómopatológicos característicos del corazón del l. e. d. La

frecuencia de esta endocarditis alcanza la cifra del 60 por 100 en algunas estadísticas. Las vegetaciones suelen alcanzar el tamaño de 1-4 mm. y pueden ser infectadas por bacterias patógenas en la fase terminal de la enfermedad; aparecen aisladamente o en pequeños conglomerados cerca del borde de las valvas, sobre las chordae tendinae y sobre los músculos papilares, creciendo a partir del borde de cierre de la valva y alcanzando el otro lado de la hojilla valvular. Las lesiones murales del endocardio son más frecuentes en la base del ventrículo que cerca del apex<sup>1</sup>. Histológicamente, en las lesiones de las valvas aparece la manifestación superficial de una intensa valvulitis. La extensa degeneración fibrinoide del colágeno sale a la superficie de la hojilla, y llega a ser groseramente visible como vegetación, acompañándose de necrosis de células y fibras. La reacción exudativa es generalmente más intensa que la que acompaña a la valvulitis reumática. La válvula tricúspide se afecta con más frecuencia que la mitral, y la pulmonar, más que la aórtica.

La necrosis conduce a la aparición de masas granulosa basófilas que rodean al núcleo, citoplasma y fibrillas, constituyendo los denominados "cuerpos hematxilínicos", descritos por primera vez por GROSS. Estos "cuerpos hematxilínicos", la segunda lesión identificativa del corazón del l. e. d., han adquirido un significativo valor diagnóstico en los últimos años, siendo igualmente observados en el tejido conectivo, ganglios linfáticos, riñón, pulmón, bazo, aparte de en las válvulas cardíacas, donde alcanzan su mayor tamaño, y también están descritos en piel, ovarios y músculos estriados<sup>23</sup>. Las características tintoriales de estos cuerpos que se tiñen por la hematoxilina están en relación con la presencia de un material similar al que contienen las células L. E., originado por una alteración en los núcleos de las células mesenquimales más primitivas, y los estudios bioquímicos sugieren que la sustancia de estos cuerpos se deriva de la cromatina nuclear, representando una depolimerización del ácido desoxiribonucleico, lo que se demuestra en el hecho de que, junto a una reacción de Feulgen positiva (que revela la naturaleza nuclear), hay una pérdida de la afinidad por el verde metilo, que señala tal depolimerización<sup>24</sup>.

KLEMPERER ha encontrado estas típicas lesiones en 33 casos de 35 autopsias de l. e. d. GUEFT ha confirmado la alta frecuencia y el valor diagnóstico de estos hallazgos, rematando su especificidad al no encontrarlos en una serie control que comprendía casos de endocarditis reumática y bacteriana, glomerulonefritis focal y difusa, nefrosclerosis maligna y panarteritis nudosa; la única excepción fué observada por WORKEN y PEARSON en los vasos sanguíneos de un paciente en el que faltaban los rasgos clínicos de l. e. d. y que fué diagnosticado de angitis granulomatosa fulminante, variedad de poliarteritis.

El examen del miocardio puede revelar degeneración fibrinoide con exudación, en notable contraste con los cuerpos de Aschoff presentes en el músculo cardíaco en la fiebre reumática<sup>1</sup>, donde la degeneración fibrinoide falta o es mínima y las alteraciones proliferativas ocultan la reacción exudativa<sup>1</sup>. Como hallazgos menos específicos<sup>25</sup> se pueden encontrar en el miocardio: focos de miocarditis, pequeñas escaras que imitan infartos, aumento de la densidad del tejido colágeno presente entre las fibrillas musculares (en todas estas alteraciones la anoxia juega un papel importante), engrosamiento de las arteriolas y a veces grave degeneración grasa del miocardio; el miocardio no suele estar hipertrofiado, a no

ser en aquellos casos de l. e. d. que cursaron con nefritis hipertensiva:

Es importante la frecuencia de pericarditis fibrinosa, adhesiva o serofibrinosa<sup>108</sup> en el l. e. d., el exudado contiene polinucleares y hay una organización fibroblástica que oblitera el saco pericárdico cuando evoluciona hacia la curación.

**Pulmones.**—La afectación de pulmones y pleura, de una manera más o menos específica, es muy frecuente en el l. e. d. Macroscópicamente podemos observar muchas veces un aspecto hemorrágico que oscila desde petequias subpleurales hasta hemorragias que afectan a un pulmón entero, siendo igualmente frecuente encontrar un exudado bronconeumónico con gran componente hemorrágico; el origen de tales hemorragias puede estar en trastornos de la coagulación, pero casi siempre se debe a la afectación vascular<sup>109</sup>. El líquido pleural suele ser seroso, blanco o amarillento; rara vez, fibrinoso o turbio, pero observándose a veces adherencias de tipo gelatinoso<sup>110</sup>. Podemos encontrar alteraciones de carácter más específico, tal como una neumonitis crónica intersticial con atelectasia, así como hemorragia alveolar y un edema mucinoso basófilo de la pared alveolar y tejidos peribronquiales y perivascuales<sup>111</sup>; este edema mucinoso es debido a un aumento de mucopolisacáridos en estos tejidos, comparable al primer esodio del nódulo de Aschoff, y se ha podido encontrar también en el conectivo de las valvas cardíacas, pericardio y tejidos periarticulares. En el pulmón posiblemente representa una fase previa de la neumonitis intersticial<sup>112</sup>.

En una serie de 20 casos de HARVEY y cols.<sup>108</sup>, sospechosos de haber tenido una "neumonitis del lupus", en 7 fué posible hacer una investigación necrópsica, y los hallazgos encontrados consistieron en desaparición de la membrana hialina de los alvéolos, necrosis focal de las paredes alveolares y trombos capilares; hallazgos que son similares a los observados en las neumonitis de la fiebre reumática, panarteritis nudosa, hipersensibilidad anafiláctica a las sulfamidas y enfermedad del suero. A todas estas neumonitis que aparecen en las enfermedades del colágeno y en los fenómenos de hipersensibilidad se ha propuesto llamarlas "neumonitis antigénicas", y se creen debidas a un aumento de la permeabilidad capilar. TEILUM ha descrito un granuloma de células epiteliales miliares en parénquima y pleura de un paciente con l. e. d., atribuyendo el aspecto microscópico a una neumonía focal alérgica, en la que la degeneración fibrinoide y la necrosis focal son evidentes en algunas zonas, y en otras se ha desarrollado la fibrosis. El parecido de estas lesiones con las que se presentan en la sarcoidosis y amilosis primaria ya ha sido señalada. También tienen un cierto carácter específico las arteritis de los vasos pulmonares que, aparte de poder producir hemoptisis, dan lugar a la necrosis anémica del tejido pulmonar, llegando a veces hasta la cavitación, y si sobreviene la infección, a la producción de un absceso pulmonar<sup>113</sup>.

Otros hallazgos que pueden encontrarse, con un carácter más intercurrente que específico, son el edema pulmonar (por insuficiencia cardíaca congestiva o colapso vasomotor), exudados inflamatorios celulares en las paredes alveolares, focos bronconeumónicos con escasa organización, infiltración purulenta de los bronquios, etc. La atelectasia es muy frecuente de hallar, y se debe unas veces a la neumonitis intersticial, otras a la compresión por un hidrotórax, y otras a obstrucción bronquial por tapones mucosos<sup>114</sup>.

**Bazo.**—El examen del bazo puede descubrir una lesión que para algunos es patognomónica del l. e. d.: la fibrosis periarterial de las arterias centrales. LIBMAN y SACKS dieron la primera comunicación, y unos años más tarde, SCHAUMANN e INTROZZI<sup>115</sup> describen las lesiones en el bazo de 3 casos de l. e. d., y consideran que la enfermedad ha de estar estrechamente relacionada con una disfunción de los órganos hematopoyéticos. La fibrosis de la pared arterial consiste en una serie de anillos concéntricos de gruesas fibras colágenas con fibroblastos intersticiales, que representan la colagenización del fino retículo normal del tejido linfático periarterial<sup>116</sup>. La especificidad de esta lesión es bien notable. KAISER la encuentra en 15 de 18 casos estudiados, mientras que apareció solamente en un 3,2 por 100 de un control de 1.679 casos. KLEMPERER<sup>117</sup> la encuentra en 19 de una serie de 20 casos. Otros autores consideran esta lesión como menos específica, y dicen haberla encontrado también en casos de fiebre reumática aguda y púrpura trombocitopénica idiopática.

**Lesiones en otros órganos.**—Los hallazgos encontrados en nervios periféricos, músculos y membranas sinoviales articulares tienen poco de específico. Son similares a los hallados en la artritis reumatoide aguda, y consisten en edema, proliferación fibroblástica con fibrosis, depósitos de fibrina y alteraciones fibrinoides de la sinovial y conectivo subsinovial, considerando BENNET y DALLENBACH que los últimos mencionados son diferentes de los de la artritis reumatoide aguda, si bien estos autores han descrito las mismas lesiones en casos de esclerodermia y dermatomiositis. Los cambios degenerativos de músculos y nervios son frecuentes y no parecen estar en relación con las alteraciones vasculares. O'LEARY<sup>118</sup> ha tratado de encontrar signos histológicos característicos en las biopsias musculares, sin conseguirlo; las lesiones oscilaron desde una reacción inflamatoria banal hasta una extensa atrofia muscular, pasando por una auténtica miositis, pero sin signos histológicos específicos. Tampoco tienen valor los nódulos miosíticos y polineuríticos, similares a los hallazgos en la artritis reumatoide.

En los ganglios linfáticos aumentados de tamaño se pueden encontrar a simple vista áreas amarillentas o blanco-grisáceas de necrosis. Microscópicamente muestran zonas irregulares de necrosis fibrinoide en el estroma, sin apenas signos de inflamación. En períodos más precoces encontramos edema, congestión, pérdida de la blancura de la estructura folicular y acumulación de linfocitos y células plasmáticas en los senos linfáticos, y al mismo tiempo en la zona medular se descubre un acúmulo de células plasmáticas e histiocitos y cierto grado de proliferación del retículo. Algunas células muestran una degeneración granular azul-rosada de su citoplasma, localizada en áreas de necrosis con picnosis y fusión, y que probablemente no son más que "cuerpos hematxilínicos". En vista de que el aspecto microscópico de los ganglios linfáticos puede ayudar al diagnóstico del lupus eritematoso diseminado, no se debe dudar en hacer biopsia de aquellos que tengan signos aparentes de estar afectados.

El hígado puede mostrar infiltración grasa, necrosis celulares y lesiones arteriales, y más excepcionalmente, signos de cirrosis<sup>119</sup>.

Los hallazgos característicos del sistema nervioso central se refieren a sus vasos; se pueden encontrar hemorragias vasculares de los más diversos tamaños por todo el cerebro y sus cubiertas. En aquellas formas que cursan con el cuadro neurológico de una

neuronitis, los hallazgos histológicos consisten, además de una afectación de los vasos de la médula y de los vasa nervorum no siempre presente, en alteraciones degenerativas, con disminución de los axones y vainas mielínicas, en los nervios y raíces posteriores de la médula, demostrándose también esta disminución de los cilindros axónicos en los cordones posteriores; en los ganglios sensitivos también se encuentran en estos casos alteraciones similares, con disminución de las células ganglionares y proliferación de los elementos que provienen de la cápsula.

El examen postmortem de las glándulas endocrinas no muestra alteraciones estructurales características del l. e. d.

\* \* \*

Hoy se considera a la degeneración fibrinoide como la lesión histológica fundamental del l. e. d., y se cree resultante de la depolimerización del ácido desoxirribonucleico, considerándose al factor L. E. como responsable de este efecto depolimerizante. La célula L. E. aparece como una manifestación de este proceso, al igual que las otras alteraciones tisulares (véase luego: etiopatogenia).

#### CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas del l. e. d. son muy variadas, y así es muy frecuente que el diagnóstico esté lejos de ser sospechado durante semanas, meses y aun años. Interrogando detenidamente sobre los antecedentes personales de sus casos de l. e. d., HARVEY y cols.<sup>38</sup> han encontrado en ellos, varios años atrás, muchos de los diferentes síndromes que componen este abigarrado cuadro clínico y que los enfermos no relacionaban ni remotamente con su actual padecimiento, tal como una pleuresía, neumonía, nefritis, etcétera. El comienzo es frecuentemente tórpido, con malestar, molestias articulares y lesiones en la piel, que, juntos o separadamente, pueden constituir los primeros síntomas, comprendiéndose la dificultad del diagnóstico ante manifestaciones tan vagas. Los síntomas se pueden desarrollar insidiosamente y con insuficiente gravedad para atraer al médico al diagnóstico, y desaparecen espontáneamente, para volver más tarde con mayor intensidad, cursando así por brotes. Ante lo poco característico de los síntomas y la dificultad del diagnóstico, se insiste hoy día en un criterio más amplio para esta enfermedad, en no olvidarla ante un cuadro similar a los mencionados por nada característico que sea, puesto que podemos recurrir a su diagnóstico mediante una sencilla prueba: el fenómeno L. E.

Este abigarrado cuadro precoz del l. e. d. ha sido llamado "diátesis L. E." por HASERICK, e incluye hipersensibilidad a las drogas, propensión a las infecciones, fotosensibilidad, frecuentes episodios neumónicos, etc., y a veces tan sólo está constituida por fiebre y leucopenia, que motivan los más diferentes diagnósticos.

No es tan fácil determinar el comienzo de la enfermedad y, por tanto, su tiempo de evolución. MERRELL y SCHULMAN<sup>102</sup> consideran que la enfermedad comienza en el momento en que se hace su diagnóstico específico, pero este criterio nos parece muy pobre, y es más exacto considerar que ciertos datos que se encuentran en los antecedentes de estos enfermos señalan ya el comienzo de la enfermedad, y los síntomas ya mencionados, o una serología falsamente positiva, una púrpura trombopénica idiopática,

un cuadro insidioso de artralgias e incluso, conforme con la actual creencia, unas lesiones de l. e. discoide son manifestaciones que pueden preceder en muchos años al diagnóstico o al cuadro florido de la enfermedad, pero que pertenecen ya a la afección básica.<sup>38</sup> Los síntomas agudos generalizados aparecen a veces bruscamente, otras a partir de un cuadro de "diátesis L. E.", muchas veces precipitados por una faringitis aguda, una extracción dentaria, una tuberculino-reacción o test análogo, una exposición prolongada al sol, etc.

El grupo de síntomas presentados a lo largo del curso del l. e. d. no puede ser más heterogéneo<sup>38</sup> y<sup>102</sup>: astenia, pérdida de peso, fiebre, lesiones cutáneas, artralgias, adenopatías, trastornos de la visión, pleuresía, molestias precordiales, así como síntomas por parte del aparato digestivo, gènito-urinario y S. N. C. (Véase fig. 2.)

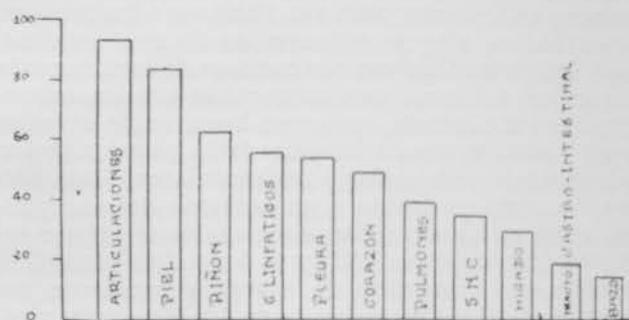


Fig. 2.—Frecuencia porcentual de los distintos síntomas del l. e. d. en un grupo de 165 pacientes. (De Tumulty, 293.)

La fiebre, que se puede presentar desde el principio de la enfermedad (25 por 100 de los casos de JESSAR y cols.), prácticamente no falta nunca en el curso clínico de la enfermedad (99 por 100 de los casos descritos en la literatura<sup>102</sup>). Puede manifestarse como una ligera elevación de la temperatura, o contrariamente ser de tipo séptico, y en ocasiones tiene el carácter de fiebre recurrente. La *astenia y la pérdida de peso* es asimismo frecuente al principio de la enfermedad, y prácticamente no falta nunca a lo largo del proceso<sup>38</sup>.

*Piel y mucosas.*—Puesto que la típica lesión de la piel de eritema en mariposa da el nombre a la enfermedad y la identifica de tal manera que "el diagnóstico va pintado en sus alas", la afección debería ser siempre fácilmente reconocida. En su famosa comunicación, BAEHR y cols.<sup>1</sup> describieron este típico eritema en mariposa en 22 de los 23 casos que publicaron. Pero en las series aparecidas después tan sólo llega a estar presente la lesión en el 50 por 100 de los casos con un diagnóstico cierto de l. e. d., y algunas estadísticas dan aún una frecuencia menor (27 por 100 en los casos de HASERICK y menos de un tercio de los 112 pacientes de BRUNSTING<sup>103</sup>). Por ello, es evidente que hay casos en que la clínica, el laboratorio y aun el examen postmortem, señalan claramente como de l. e. d., y en los que el clásico eritema no llega a aparecer, hablándose entonces de "lupus erythematosus disseminatus sine lupo".

La lesión típica suele aparecer sobre el puente o dorso de la nariz, desde donde se extiende a las zonas malares, dando así el aspecto de mariposa, pero igualmente puede aparecer sobre el lóbulo de la oreja, cuello, parte superior del tórax, brazos y piernas. en los dedos de las manos, y, en ocasiones, en los del

pie, no es raro encontrar eritema y telangiectasias alrededor de los nudillos y lecho de las uñas (simulando sabañones), dato de gran valor diagnóstico para DUBOIS<sup>30</sup>, y que puede evolucionar, tras adquirir un tinte purpúreo, hacia la ulceración, apareciendo a veces también eritema y edema en las puntas de los dedos y palmas de las manos<sup>31</sup>. En cuanto a su aspecto, estas lesiones tienen la apariencia de una mancha eritematosa, frecuentemente simétrica, ligeramente escamosa y algo grasa. En otros casos, especialmente en los de lupus crónico discoide, la mancha eritematosa está cubierta por una escama espesa, hiperqueratósica y adherente, que al desprenderse muestra los típicos espigones córneos, y que crece por su periferia, mientras se atrofia y deprime por su centro. En las formas sistematizadas, la intensidad de la lesión cutánea no es índice de la gravedad del proceso, y así en las formas más graves lo mismo aparece un eritema acompañado de edema, equimosis y ulceraciones, que aparece una lesión típica de la forma discoide o un ligero eritema<sup>32</sup>. Frecuentemente hay relación entre la evolución de estas lesiones eritematosas y la exposición al sol. En el centro del eritema aparecen a veces lesiones petequiales y telangiectásicas.

En algunos casos hay lesiones eritematosas en las mucosas, especialmente en labios y mucosa bucal, que pueden ulcerarse, tomando por lo general estas lesiones, sobre todo en la forma discoide, el aspecto de escamas plateadas o argentiformes, muchas veces blanquecinas, que se asemejan al líquen plano, eritema nudoso o púrpuras. La despigmentación difusa, sobre todo en las superficies descubiertas, es más frecuente a partir del uso del ACTH y cortisona, y recuerda a la de la esclerodermia<sup>33</sup>. La alopecia puede aparecer tanto en la forma discoide como en la diseminada. BRUNSTING y cols.<sup>34</sup> han señalado en su serie de enfermos la gran frecuencia de erupciones atípicas, tales como púrpura (casi siempre en las formas más graves), urticaria, eritema multiforme, eritema nudoso y lesiones seborreicas.

HEBRA y KAPOSI describieron la aparición en esta enfermedad de nódulos subcutáneos, que pueden alcanzar el tamaño de 2 centímetros de diámetro, y que suelen desarrollarse sobre los tendones extensores de la mano y muñeca, así como en otras zonas del cuerpo; pueden confundirse con los sarcoides o el eritema indurado, si bien histológicamente no tienen nada que ver con estas afecciones, evidenciándose las lesiones típicas del l. e., pero de situación más profunda y con gran acúmulo de linfocitos. Esta forma que cursa con nódulos subcutáneos y también con zonas de hinchazón edematosa localizada, ha sido denominada por ARNOLD<sup>35</sup>, "lupus eritematoso profundo", si bien ya había sido anteriormente descrita y así denominada por BECHET<sup>36</sup>. Está repetidamente descrita dentro del l. e. discoide<sup>37</sup>, pero puede aparecer igualmente en la forma diseminada.

GILJE y cols.<sup>38</sup> han estudiado los hallazgos que da la microscopia capilar del lecho ungueal en esta enfermedad, encontrando alteraciones que juzgan de gran valor diagnóstico; los espigones córneos aparecen como formaciones grisáceas, redondas u ovaladas, más oscuras que los alrededores, estando rodeadas por los vasos que aparecen engrosados y formando manojos que se dirigen en sentido oblicuo y vertical. En los procesos discoides más antiguos dominan las áreas córneas, mientras que en los más recientes lo más notable es el aspecto de los vasos, y en las formas diseminadas el cuadro tiene un aspecto poco específico.

*Aparato locomotor.*—Si hemos visto que el lupus eritematoso diseminado es una enfermedad que durante mucho tiempo perteneció a la Dermatología exclusivamente, también es verdad que durante muchos años ha sido incluida entre los reumatismos inclasificables o de nosología dudosa, como es el síndrome de Felty. Esto es bien comprensible si se tiene en cuenta que los síntomas articulares pueden preceder durante largo tiempo, junto a la fiebre o febrícula, a los demás síntomas de la enfermedad. Las artralgias se presentan en un 90 por 100 de los casos, apareciendo alteraciones articulares crónicas, con variable grado de deformidad, en un 30 por 100. No siempre hay relación entre los síntomas subjetivos articulares y los objetivos.

Las articulaciones afectadas pueden ser las mismas que en la fiebre reumática o la artritis reumatoide: manos, muñecas, codos, hombros, columna, caderas, rodillas y articulaciones temporomaxilares. Pueden encontrarse los síntomas cardinales inflamatorios, apareciendo, desapareciendo y reapareciendo los síntomas articulares igual que en los brotes de la fiebre reumática, e igualmente que en la artritis reumatoide, pueden presentarse hinchazón, rigidez y dolor residuales. Otros hallazgos exploratorios pueden ser la afectación de las articulaciones falángicas proximales de las manos, atrofia de los músculos interóseos y de las eminencias tenar e hipotenar, y a veces atrofiaciones musculares en otras zonas, por lo general poco intensas<sup>39</sup>.

Resumiendo, podemos decir que los síntomas articulares apenas difieren clínica y radiológicamente de los de la artritis reumatoide (si bien KEIL señala la rareza en el l. e. d. de la desviación cubital de la mano, tan frecuente en la artritis reumatoide), o de los de la fiebre reumática<sup>40</sup>, aunque es un dato muy sospechoso a favor del l. e. d. una respuesta a los salicilatos inferior a la que se ve en aquella enfermedad. Es interesante hacer notar que en muchos reumáticos, y muy especialmente en la artritis reumatoide, en que el diagnóstico parece claro, pero hay algún síntoma no incluible entre los clásicos o frecuentes de la afección, con frecuencia estos casos se demuestran que son de l. e. d.; así, ROSS y CLARDY<sup>41</sup> han practicado recientemente el fenómeno L. E. a un grupo de 91 enfermos con artritis reumatoide, y han encontrado que era positivo en 18 casos, en la mayoría de los cuales existían signos más o menos evidentes de afectación de otro sistema. Aún hoy día aparecen publicaciones en que dan cuenta de la frecuencia con que en la artritis reumatoide aparecen síntomas viscerales o diseminados, tales como alteraciones en el corazón, arteritis, pleuresía, pericarditis, adenopatías rash cutáneo, esplenomegalia, etc.; en estos casos se suele hablar de "enfermedad reumatoide" o reumatismo de Still, pero es indudable que la práctica del fenómeno L. E. en estos casos hará disminuir estos imprecisos diagnósticos a favor del l. e. d.

Las alteraciones propiamente óseas no son frecuentes en el l. e. d., y sólo raramente hay alteraciones de tipo osteoblástico u osteoclástico.

*Aparato circulatorio.*—El sistema cardiovascular está afectado en un 50 por 100 de los casos de lupus eritematoso diseminado, especialmente en lo que se refiere al pericardio, miocardio y endocardio. LIBMAN y SACKS fueron los primeros en describir las alteraciones que presenta el corazón en el l. e. d. en forma de la endocarditis verrugosa no bacteriana que lleva su nombre; más tarde LIBMAN añadió a este síndrome la pericarditis fibrinosa y las "petequias centra-

das en blanco" de la piel, iguales a las que se encuentran en la endocarditis bacteriana subaguda. Esta combinación de síntomas puede sugerir un diagnóstico de fiebre reumática o endocarditis lenta, si bien en ésta no es frecuente la pericarditis fibrinosa, y en los pacientes con fiebre reumática no se encuentran las petequias centradas en blanco.

Los soplos, tanto sistólicos como diastólicos, señalan la afectación cardíaca, si bien GRIFFITH y VURAL han hecho notar la poca relación entre los síntomas auscultatorios y los hallazgos anatomopatológicos; en 7 casos encontraron soplo sistólico en punta, y sólo en 2 de ellos comprobaron vegetaciones en la válvula mitral. Como БАЕHR y cols.<sup>4</sup> han señalado, es difícil interpretar el significado de un soplo sistólico en la punta en un enfermo con anemia, fiebre y desnutrición. La disnea, ortopnea, hipertrofia cardíaca y asistolia pueden resultar de la afectación del miocardio o más rara vez de los vasos coronarios. En algunos pocos casos se han descrito ritmo de galope e hipertensión; la rareza de ésta en el l. e. d. frente a su frecuencia en la panarteritis nudosa, es de gran valor para el diagnóstico diferencial. Igualmente raras son las arritmias cardíacas, si bien se han descrito extrasístoles, fibrilación auricular y bloqueo cardíaco de primer grado<sup>28</sup>.

La frecuencia de pericarditis fibrinosa viene a ser de un 50 por 100 y aún más en los datos postmortem. Las molestias persistentes retroesternales o la presencia de un roce pericárdico precordial son datos muy sugestivos de pericarditis fibrinosa; el derrame pericárdico puede ser grande. DUBOIS<sup>30</sup> ha descrito un caso de pericarditis fibrinosa aguda que curó espontáneamente cuatro años antes de hacerse un diagnóstico específico mediante la positividad del fenómeno L. E. No se ha descrito ningún caso de pericarditis constrictiva.

En el E. C. G. el hallazgo más frecuente es una disminución en la altura del trazado; puede encontrarse una prolongación del espacio PR o QT, y una onda T baja o invertida. Estas alteraciones pueden ir progresando en los E. C. G. que se hagan posteriormente, pero no son ni mucho menos constantes.

En los estadios finales de la enfermedad, cerca de su fatal desenlace, se puede implantar secundariamente una endocarditis bacteriana terminal de Gross y Friedberg.

Hablando ya del aparato circulatorio periférico, es muy frecuente en estos enfermos el fenómeno de Raynaud. DUBOIS<sup>30</sup> lo encontró en el 35 por 100 de una serie de 37 enfermos, y en 5 de ellos como primera manifestación de la enfermedad, precediendo a los demás síntomas. Este fenómeno de Raynaud lo encontramos en aquellas enfermedades que afectan al tejido conectivo, y, por tanto, también se encuentra en dermatomiositis, esclerodermia, etc.

**Aparato respiratorio.** — Los síntomas del aparato respiratorio se presentan con gran frecuencia en el l. e. d., y puede ocurrir que el enfermo acuda con un cuadro agudo respiratorio, sin antecedentes previos de l. e. d.<sup>30</sup> ISRAEL, en un lote de 22 pacientes de l. e. d., descubrió afectación pleuropulmonar en el 90 por 100. Como con casi todos los síntomas de esta enfermedad, puede ocurrir que una pleuresía o derrame pleural, repetidos intermitentemente, precedan en bastante tiempo a los demás síntomas<sup>30</sup>. Esta pleuresía, junto a la pericarditis, y a veces la afectación peritoneal, constituye el clásico síndrome poliserosítico del l. e. d. Aunque en la génesis del derrame pleural puedan intervenir factores renales

y cardíacos, tal origen debe estar íntimamente relacionado con los trastornos del tejido conectivo.

HARVEY y cols.<sup>30</sup> han señalado la sintomatología de la afectación del parénquima, con tos seca, con o sin expectoración, y estertores secos, muchas veces con escasos datos radiológicos. Precediendo a veces a los síntomas del l. e. d., puede encontrarse una historia de repetidas neumonitis por virus. Existe una neumonitis intersticial que se considera típica del lupus eritematoso diseminado, o al menos de las afecciones del colágeno ("neumonitis antigénicas<sup>30</sup>"), y que puede conducir a la atelectasia y hemorragia alveolar<sup>7</sup>. ISRAEL recomienda practicar el fenómeno L. E. a todo sujeto con neumonías de repetición o que no respondan a los antibióticos, ante una atelectasia inexplicable o una pleuresía de etiología desconocida. A veces puede haber hemoptisis. El aspecto radiológico puede recordar el pulmón de la sarcoidosis. TUMULTY<sup>31</sup> considera como típico del cuadro radiológico del l. e. d. la atelectasia en zonas, situadas casi siempre en la base, con elevación del diafragma. Cuando la afectación pulmonar es mayor pueden aparecer taquipnea, disnea y cianosis.

Como ocurre con otras enfermedades, en los estadios finales de esta afección pueden aparecer la tuberculosis pulmonar, una neumonía cóccica o un absceso pulmonar. Numerosos autores han insistido sobre la frecuencia de la tuberculosis miliar en sujetos con l. e. d. que han recibido una terapéutica esteroide; por tanto, antes de recurrir a este tratamiento conviene hacer una baciloscopia de los sujetos sospechosos clínica o radiológicamente de tuberculosis.

**Aparato digestivo.** — Gran variedad de síntomas han sido descritos en los casos de l. e. d. con afectación digestiva, tales como náuseas, vómitos, anorexia, ascitis, dolores abdominales, diarreas, hematemesis y melenas. Las molestias abdominales pueden ser ligeras o constituir a veces un verdadero abdomen agudo; en estos casos se ha podido demostrar en ocasiones la presencia de arteritis con ulceración de la mucosa intestinal, buscándose en tal afectación de los vasos viscerales la explicación del cuadro clínico, si bien también puede intervenir la afectación mesenquimal del peritoneo o del tejido conectivo retroperitoneal<sup>30</sup>. Esta afectación digestiva parece ser frecuente, siendo del 40 por 100 en la serie de DUBOIS<sup>30</sup>. Puede también existir parotiditis no supurada<sup>30</sup> y disfagia con quemazón epigástrico, debidos a una esofagitis ulcerosa acompañada de degeneración colágena y arteritis<sup>32</sup>. MORTENSEN y GORMSEN encontraron peritonitis en 7 de 8 necropsias estudiadas, si bien clínicamente aparece pocas veces.

El hígado puede estar agrandado y blando, sin apenas signos de insuficiencia hepática demostrable por las pruebas de laboratorio<sup>30</sup>; la ictericia es rara. La pancreatitis aguda, cuando se presenta, no es más que el resultado de la afectación de los vasos pancreáticos<sup>32</sup>. En unos pocos casos se puede demostrar un bazo aumentado de tamaño; en cambio, en sus vasos se pueden demostrar en la mayoría de los casos las clásicas alteraciones "en piel de cebolla". Hoy día ya no se cree en el pretendido hiperesplenismo para explicar la anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia del l. e. d.

**Aparato génito-urinario.** — Los pacientes con lupus eritematoso diseminado son frecuentemente susceptibles de la afectación del tracto génito-urinario, siendo unas veces la nefropatía debida a una infección, que, por tanto, responde al tratamiento antibiótico.

y en otras ocasiones se trata de la nefropatía específica del l. e. d. Muchas veces, sin haber síntomas o datos de laboratorio que señalen tal afectación, ésta es encontrada en el estudio microscópico. MONTGOMERY y McCREIGHT encontraron esta complicación renal en el 100 por 100 de los 32 casos de l. e. d. que estudiaron, consistiendo en unos casos en una nefritis superficial, en otros, en una nefrosis y, finalmente, a veces se trataba de una auténtica nefritis. Los hallazgos en la orina suelen incluir hematíes y restos de ellos, cuerpos grasos ovalados y detritus grasos y viscosos, así como albúmina. La albuminuria y la hematuria pueden preceder en varios años a los demás síntomas del lupus. El cuadro renal toma con más frecuencia el aspecto de nefrosis que el de una glomerulonefritis aguda o crónica, encontrándose edema generalizado, hipoalbuminemia y albuminuria; el colesterol sanguíneo suele ser normal en estos casos. La evolución progresiva hacia la uremia es frecuente, incluso en la forma nefrótica, siendo en cambio muy rara la hipertensión, a no ser en los grados muy avanzados de afectación renal; entonces es frecuente encontrar en la sangre, además de una cifra de urea alta, un aumento de los lípidos, especialmente a base de la fracción no colescterínica<sup>11</sup>. Como resultado de la poca correlación que existe a veces entre los datos clínicos y de laboratorio y la afectación renal, puede ocurrir que en un paciente con l. e. d. en que aquellos datos alejaban la sospecha de tal afectación, sobrevenga bruscamente una insuficiencia renal que conduzca rápidamente a la muerte, demostrándose en la necropsia una afectación renal más grave y extensa que la sospechada. El temor de que la terapéutica esteroide puede influir en la aparición de la afectación renal o en su agravación, no parece justificado, y, desde luego, no se ha observado un aumento en la frecuencia de esta complicación en los últimos años en que el tratamiento hormonal se ha generalizado en el lupus eritematoso diseminado.

*Sistema nervioso central y periférico.*—La frecuencia de síntomas por parte del S. N. C. en el l. e. d. ha sido juzgado hasta de un 37 por 100 por HARVEY y colaboradores<sup>12</sup>; uno de sus pacientes había exhibido manifestaciones por parte del S. N. C. diecisiete años antes de ser diagnosticado de l. e. d., HASERICK señaló que 11 de sus pacientes habían recibido un tratamiento neuroquirúrgico antes de su diagnóstico específico. De esta manera, el l. e. d. puede comenzar con unos síntomas exclusivamente neurológicos que no hagan sospechar la afección que estamos tratando; así, hay casos que comenzaron con un síndrome coreiforme que se siguió de una hemiplejía, o con un cuadro de mielitis, o un cuadro diagnosticado de esclerosis en placas<sup>13</sup>. Los síntomas neurológicos más frecuentes son: convulsiones, movimientos coreiformes, afasia, psicosis, meningismos<sup>14</sup> y parálisis; el coma puede presentarse en los estadios finales. DALY ha descrito un caso de delirio tóxico con inquietud, irritabilidad, confusión y desorientación. Los disturbios mentales son frecuentes casi siempre sin relación con el tratamiento esteroide, apareciendo síndromes de ansiedad, cambios de la personalidad y diversos trastornos psicóticos<sup>15</sup>, que pueden conducir al suicidio<sup>16</sup>. MONTGOMERY tiene publicado un caso en que apareció una cefalalgia con parálisis facial, asociadas a papiloedema; en este caso y en el de DALY la autopsia demostró endarteritis de los vasos cerebrales.

Las convulsiones en el l. e. d. a veces coinciden con exacerbaciones de la enfermedad, y pueden simular

una epilepsia idiopática, de tal manera que un diagnóstico de gran mal ha sido hecho en varios casos de l. e. d.<sup>17</sup> CLARK y BAILEY<sup>18</sup>, en 100 casos de lupus eritematoso diseminado, no seleccionados, vistos en la Clínica Mayo, han encontrado convulsiones en 14 enfermos. Siete de 28 pacientes observados por RUSSELL y cols. han tenido convulsiones, y en 2 de ellos el diagnóstico de epilepsia idiopática había precedido varios años al de l. e. d.; de 11 casos estudiados, sólo en 4 el trazado electroencefalográfico era normal, y, en cambio, estaba alterado en 2 casos de lupus eritematoso diseminado sin ninguna manifestación por parte del S. N. C. Estas anomalías en el electroencefalograma suelen ser distintas de las que están presentes en la epilepsia esencial, y señalan una afectación orgánica del cerebro. GLASER señaló que las lesiones vasculares del cerebro muestran una preferencia por la sustancia gris, explicándose así la frecuencia de convulsiones. Este mismo autor describió en el l. e. d. una forma de encefalomalacia diseminada con hemorragias y formación de quistes, probablemente secundaria a las alteraciones vasculares. Para DUBOIS<sup>19</sup> las arteritis y flebitis de los vasos cerebrales son, junto a la insuficiencia renal, las causas más frecuentes de muerte en el l. e. d.

Una exploración del sistema nervioso periférico puede descubrir una exaltación de los reflejos tendinosos, clonus y Babinski positivo. La neuritis periférica, tan frecuente en la panarteritis, ha sido también descrita en algunos casos de l. e. d., existiendo pacientes con parestesias de pies y manos, monoplejías, diplejías, paraplejías y cuadriplejías, así como trastornos de las sensibilidades superficial y profunda<sup>20</sup>. Estas neuritis toman a veces el aspecto de una neuronitis o síndrome de Guillain-Barré, con dificultad motora, trastornos de la sensibilización que conducen los cordones posteriores de la médula y disociación albúmino-citológica en L. C. R.<sup>21</sup> Los pares craneales pueden ser igualmente afectados en ocasiones, encontrándose parálisis facial, diplopía, etcétera<sup>22</sup>. Otros cuadros neurológicos, tales como hemorragia subaracnoidea, vértigo, etc., son mucho menos frecuentes en esta enfermedad<sup>23</sup>. PIPER tiene publicado un excepcional caso de afectación de la médula en el l. e. d. en un paciente que exhibía una parálisis de sus extremidades inferiores, y en el que en la autopsia se observaron alteraciones vasculares con infarto de los vasos meníngeos en la zona lumbar de la médula; en el L. C. R. se encontró un aumento de las proteínas y pleocitosis a base de polinucleares y linfocitos. HARVEY y cols.<sup>24</sup> han encontrado también alteraciones del L. C. R. en 10 de una serie de 22 pacientes de l. e. d. con síntomas por parte del S. N. C.

*Aparato ocular.*—En los enfermos con l. e. d. puede observarse en la inspección directa del globo ocular: conjuntivitis, episcleritis, petequias embólicas y erosiones corneales; menos veces se encuentran en los párpados las alteraciones típicas de la piel en el l. e. d., pudiéndose llegar al ectropion con afectación conjuntival secundaria, e igualmente está descrito el edema palpebral, conjuntival y ocular<sup>25</sup>. Aproximadamente el 30 por 100 de los pacientes con lupus eritematoso diseminado, o aún más (12 de 23 casos de BAEHR y cols.<sup>26</sup>), muestran alteraciones en el fondo del ojo, tales como exudados algodonosos (similares a los de la retinitis hipertensiva, pero nunca mayores que la papila), hemorragias, papiloedema y oclusión de la vena central de la retina. MAUMENEE clasifica las lesiones del fondo del ojo en 5 tipos:

- 1) Manchas blancas o blancoamarillentas en la

capa superficial de la retina, en la parte posterior del fundus, que simulan los exudados algodonosos de la retinitis hipertensiva y que corresponden a los denominados histológicamente "cuerpos citoides de la retina".

2) Pequeñas hemorragias superficiales, producidas a partir de los vasos que riegan la capa de fibras de la retina.

3) Ligerio papiloedema, nunca de suficiente intensidad para producir prominencia de la papila.

4) Ligerio emborronamiento del brillo coroidal, debido al edema subretiniano.

5) Coroiditis séptica que puede no ser encontrada en la oftalmoscopia, pero sí en el estudio histológico como una ligera infiltración de células redondas en la coroides.

Existen dos casos publicados<sup>103</sup> de l. e. d. con atrofia óptica, degeneración de la íntima y de la media en los vasos retinianos, y áreas de atrofia de la retina sustituidas por fibrosis. KURZ describió los "cuerpos citoides de la retina" que se creen debidos a la degeneración isquémica ganglioforme de las fibras nerviosas de la retina o de la neuroglia, aunque quizá sean simplemente exudados similares a los que se encuentran en otras partes del tejido conectivo en el l. e. d. A juicio de HARVEY<sup>96</sup> estas lesiones del fundus deben sugerir un diagnóstico de l. e. d., en ausencia de hipertensión o diabetes, y BAEHR y POLLACK<sup>9</sup> han señalado el valor que tiene este fondo de ojo del l. e. d. en el diagnóstico diferencial con la fiebre reumática y artritis reumatoide, ya que en estas afecciones no se presentan tales alteraciones. Las hemorragias retinianas suelen ser pequeñas y localizadas en el área macular o cerca de la papila, y como señalan KOCH y MCGUIRE tienden a localizarse en zonas relativamente avasculares de la retina, pero en íntima proximidad a los capilares, pequeñas vénulas y arteriolas, describiendo otros autores alteraciones similares en casos de dermatomiositis o panarteritis. Menos constantemente se han descrito en el lupus eritematoso diseminado hiperemia, esclerosis, perivasculitis de las arterias, periflebitis segmentarias y áreas de venas y arterias completamente sustituidas por fibrosis.

Si durante el curso de la enfermedad sobreviene la hipertensión, casi siempre por afectación renal, las alteraciones en el fondo del ojo pueden ser las típicas de la retinitis hipertensiva.

*Otros síntomas.*—Las estadísticas que dan la frecuencia de adenopatías en el l. e. d. oscilan entre el 32 y el 67 por 100. Unas veces están circunscritas a un territorio, otras veces son diseminadas; por orden de afectación se encuentran las axilares, las abdominales y las torácicas. Por lo general estas adenopatías no producen síntomas, a no ser que por su tamaño puedan originar compresión. En el cuello pueden alcanzar un tamaño similar al que se ve en el linfoblastoma. Pueden permanecer de una manera estable durante un lapso variado de tiempo; otras veces se abren y expulsan un material necrótico<sup>104</sup>. La presencia de adenopatías, fiebre de tipo intercurrente y esplenomegalia pueden dar lugar a confusión con la enfermedad de Hodgkin<sup>96</sup>.

No son infrecuentes, y cada vez se describen con más frecuencia, los *síntomas hemorrágicos* del lupus eritematoso diseminado. Unas veces son debidos a una púrpura trombocitopénica sintomática, pero en otras ocasiones, sobre todo en las formas graves de lupus eritematoso diseminado, puede demostrarse la existencia de una verdadera diátesis hemorrágica

o hemofiloide, debida a la presencia en el suero de los enfermos de un factor inhibidor de la coagulación, seguramente contenido en la fracción gamma globulina y que parece actuar retrasando la conversión de protrombina en trombina. La existencia de tal inhibidor de la protrombina ha podido ser demostrada en el laboratorio en casos de l. e. d. en que la diátesis hemorrágica estaba latente<sup>91, 92, 105</sup> y SWIFT<sup>106</sup> ha publicado dos casos de l. e. d. en que demostró este factor anticoagulante (en uno de ellos no había síntomas hemorrágicos), probando por electroforesis que se trata de un anticuerpo unido a la gamma globulina. Este autor sugiere la teoría de que tales anticuerpos se produzcan como una respuesta inmunológica a un exceso de producción de tromboplastina, liberada a su vez en la lisis de las plaquetas atacadas por anticuerpos antiplaquetas. La terapéutica esteroide influye escasa o nulamente sobre este inhibidor de la coagulación, por lo que durante esta terapéutica se deben exagerar las precauciones (dieta, antiácidos, etcétera) para evitar la producción o reactivación de una úlcera péptica, ya que la hemorragia gástrica podría ser muy grave en tales condiciones de la coagulación.

## II

### DATOS DE LABORATORIO

BAEHR y cols.<sup>4</sup> observaron que "quizá debido a una acción tóxica sobre la médula ósea o a lesiones vasculares de dicha médula, el cuadro hematológico del lupus eritematoso diseminado muestra generalmente la evidencia de una depresión de la función medular, manifestada por: leucopenia, trombocitopenia y una anemia moderada". Dada la gran sensibilidad a las drogas que suelen tener estos enfermos, puede aparecer en ellos una pancitopenia o *anemia aplásica* tras el empleo de cloranfenicol<sup>96</sup>, atebriina (véase luego), etc. La *anemia* es muy característica del lupus eritematoso diseminado, y la pérdida de sangre, la afectación renal, la infección secundaria y la anorexia pueden intervenir en su patogenia. Por lo general, no suele ser muy acentuada, en ausencia de hemorragias masivas, uremia grave o crisis hemolíticas, y frecuentemente es normocrómica y normocítica, estando a menudo relacionada su intensidad con la gravedad de la enfermedad. En algunos casos la anemia es de tipo hemolítico<sup>94</sup> y<sup>103</sup>, debiéndose sospechar este tipo de anemia cuando se vea que los hematíes disminuyen considerablemente en el espacio de uno o dos días; a veces se presenta la anemia hemolítica como síntoma inicial del l. e. d., pudiendo encontrarse una marcada disminución de la hemoglobina, reticulocitosis, esplenomegalia y un test de Coombs positivo, que puede permanecer positivo aun después de la terapéutica esteroide. El hiperesplenismo ha sido definitivamente descartado en la patogenia de esta anemia hemolítica, siendo hoy la teoría más aceptada el revestimiento de los hematíes por una proteína anormal y su subsiguiente destrucción, no existiendo acuerdo sobre si tal proteína es un auténtico anticuerpo<sup>96</sup>.

En cuanto a los *leucocitos*, es muy característica la leucopenia, encontrándose cifras hasta por debajo de 2.000 leucocitos por milímetro<sup>97</sup>. Las cifras de leucocitos fueron inferiores a 5.000 en el 71 por 100 de dos series de enfermos con l. e. d. de la Clínica Mayo. No obstante, en presencia de un cuadro infeccioso secundario, puede haber leucocitosis y desviación a la izquierda, y lo mismo puede ocurrir al iniciarse

las recidivas, en los casos de curso sobreagudo y durante la terapéutica esteroide. Lo más frecuente es encontrar neutrofilia y linfopenia<sup>132</sup>. La eosinopenia es más frecuente que la eosinofilia<sup>133</sup>.

Las plaquetas están con mucha frecuencia afectadas en esta enfermedad. La púrpura y las petequias fueron descritas en el l. e. d. desde sus más primitivas descripciones, así como la formación de vesículas hemorrágicas que afectan a las mucosas y que pueden extenderse por todo el tramo gastrointestinal; como ya dijimos, no siempre se deben estos síntomas hemorrágicos a la falta de plaquetas. En la serie publicada por BAEHR y cols.<sup>4</sup> se demostró trombocitopenia en 9 de 12 casos estudiados, y las lesiones purpúricas o petequiales aparecieron en el 45 por 100. En la estadística de MICHAEL y colaboradores la frecuencia de trombocitopenia fué ligeramente superior al 50 por 100, incluyendo el curso completo de la enfermedad. La prueba de Rumpel-Leede es positiva en algunos casos. Igualmente tenemos aquí el hecho de que un diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática ha precedido al diagnóstico de l. e. d., transcurriendo varios años entre el comienzo de la púrpura y el desarrollo de los demás síntomas del lupus. Por ello, se ha aconsejado que antes de practicar la esplenectomía ante un supuesto caso de púrpura trombocitopénica idiopática, excluir el l. e. d. mediante la prueba del fenómeno L. E.<sup>34</sup>, ya que no se cree que pueda intervenir un hiperesplenismo en la patogenia de la trombocitopenia del lupus, a pesar de que en algunos casos de lupus eritematoso diseminado, la esplenectomía puede seguirse de una mejoría clínica y un aumento de las plaquetas. También está descrita la asociación de l. e. d. y púrpura trombocitopénica trombótica<sup>35</sup>.

La velocidad de sedimentación está elevada durante los períodos de agudización, y en muchos casos también durante los estadios de remisión.

El examen de la médula ósea no suele mostrar anomalías, salvo un aumento de las células plasmáticas, ligero por lo general, e hiperplasia roja en los casos que cursan con anemia hemolítica.

El estudio electroforético de las proteínas plasmáticas tiene un gran interés en esta enfermedad, encontrándose en un gran número de pacientes, especialmente en la fase aguda, un aumento de las globulinas, con o sin alteración de las albúminas, resultando así invertido el cociente A/G. JESSAR encontró este aumento de las globulinas en un 42 por 100 de sus series. Los datos publicados por HARVEY<sup>36</sup> arrojan un 58 por 100 de los casos en que las globulinas tenían un valor superior a los 3 gramos, llegando algunas cifras a pasar los 8 gramos; las concentraciones de albúmina sérica eran inferiores a 3,5 gramos por ciento en el 50 por 100 de los casos, y en algunos incluso por debajo de los 2 gramos. El citado aumento de las globulinas se hace a base de la gamma globulina; la alfa y la beta suelen ser normales<sup>37</sup>, si bien existen casos de excepción. HAUSER, por un lado, y BILIE, por otro, han publicado casos con aumento de la alfa-2 globulina, y HASERICK, un caso de l. e. d. con manifestaciones nefróticas que exhibía una agammaglobulinemia; recientemente BAPTISTA y cols.<sup>9</sup> han estudiado un gran número de espectros electroforéticos en sujetos con l. e. d. y lupus eritematoso discoide, y han podido demostrar que más frecuente que la hipergammaglobulinemia es el aumento de la alfa-2 globulina, junto a un descenso evidente de la beta globulina y un aumento del fibrinógeno, siendo este último muy constante en las formas sistematizadas y discoides. Por esto y por la

existencia de casos de l. e. d. en que las alteraciones de las proteínas plasmáticas son insignificantes, tenemos que concluir, como recientemente apuntaba JIMÉNEZ DÍAZ<sup>73</sup>, que la presencia de una gamma globulina normal no excluye el diagnóstico de l. e. d. El aumento de la gamma globulina, como ocurre en el mieloma y en otras afecciones, se hace a base de una proteína anormal que es diferente de la gamma globulina normal, tanto bioquímica como inmunológicamente; así, HASERICK<sup>61</sup> ha demostrado que si un conejo es inmunizado con la gamma globulina aislada del plasma de un sujeto con l. e. d., se obtiene un anticuerpo específico que difiere inmunológicamente del que se produce inmunizándolo con gamma globulina normal humana. Estas modificaciones en la fracción globulínica, junto al aumento del fibrinógeno del plasma, contribuyen a la aceleración de la velocidad de sedimentación, y es asimismo causa de que se presenten positivas las pruebas de inestabilidad plasmática, usadas comúnmente para la determinación de la función hepática, aun en ausencia de afectación de este órgano<sup>38</sup>. A veces estas alteraciones de las proteínas plasmáticas aparecen como síntoma único o acompañadas de algún síntoma oscuro, precediendo al resto de la sintomatología del lupus eritematoso diseminado.

Desde que GENNERICH señaló por primera vez la *positividad de las pruebas serológicas para la sífilis* en enfermos con l. e. d., han sido muy numerosas las observaciones similares, siendo inmensa la literatura recogida en la revisión de WHITE<sup>134</sup> sobre este particular aspecto del l. e. d. HASERICK y LONG han podido estudiar 5 casos, que presentaron una serología positiva varios años antes de existir una evidencia clínica de l. e. d. La frecuencia de estas falsas positividades serológicas en esta enfermedad parece haber aumentado últimamente, seguramente por el gran número de pruebas serológicas que se practican ahora, por un aumento en el número de casos diagnosticados de l. e. d., y porque ahora tenemos medios para distinguir las falsas serologías luéticas de las verdaderas. Así, las cifras de la Clínica Mayo arrojaban antes de 1938 un 17 por 100 de falsas serologías en pacientes con l. e. d., y después, de 1938 a 1944, estas cifras han alcanzado el 44 por 100. La experiencia de COBURN y MOORE es similar (35 por 100), observándose marcadas oscilaciones en los títulos en las determinaciones efectuadas cada semana, cuando se recurrió al Wassermann y al Kline cuantitativos. Estos autores han podido aislar electroforéticamente el factor sérico productor de tal seudopositividad serológica, demostrando su vinculación a la fracción gamma globulina; sólo en un caso se halló en la beta-2 globulina. No suele haber relación entre la frecuencia de los falsos tests serológicos (F. T. S.) y la agudeza de la enfermedad, hasta el punto de que no es raro encontrarlos en el lupus eritematoso discoide. MOORE y LUTZ se han distinguido en el estudio de estos F. T. S. que separan de los auténticos mediante el test de inmovilización de Nelson. Estos autores dividen las serologías falsas en agudas y crónicas; agudas son las que se presentan en el curso de una infección por bacterias, virus, plasmodios o rickettsias, desapareciendo antes de los seis meses. En las crónicas se incluyen las observadas en las enfermedades del colágeno y las que ahora nos ocupan: las del l. e. d., y demuestran el valor que tiene en estos casos para el diagnóstico el descartar una positividad genuina mediante el test de inmovilización treponémica.

Son innumerables los fenómenos inmunológicos ob-

servados en el l. e. d.; entre ellos tenemos la frecuencia de reacciones transfusionales no debidas a incompatibilidades A B O, la presencia de aglutininas para los hematíes, las crioaglutininas al frío, sin relación con la hipersensibilidad al frío<sup>50</sup>, la positividad de las pruebas de labilidad proteica del plasma, la positividad del test de Coombs, la disminución del poder anticomplementario del suero, posiblemente debido a un aumento de los fenómenos inmunológicos antígeno-anticuerpo<sup>51</sup>, etc. Igualmente es frecuente encontrar un aumento de la glucosamina y mucoproteínas del suero<sup>52</sup>. Anteriormente nos hemos referido ya a la prolongación del proceso de la coagulación por inhibición de la protrombina o de la tromboplastina. Y, finalmente, nos queda por estudiar un fenómeno inmunológico de extraordinaria importancia para el diagnóstico y la comprensión de la etiopatogenia del l. e. d.: el fenómeno L. E.

#### EL FENÓMENO L. E.

HARGRAVES y cols. fueron los primeros en describir las células L. E., junto a las "células en tarta", en la médula ósea de los pacientes con l. e. d., demostrando más tarde HASERICK y BORTZ que el fenómeno L. E. podía observarse mezclando plasma de un sujeto con l. e. d. con elementos de la médula ósea de un sujeto normal, o más sencillamente haciendo una extensión de sangre periférica de un enfermo que padezca esta afección. En esencia, el fenómeno L. E. es un fenómeno de inmunofagocitosis, y consiste en una reacción que tiene lugar entre un componente del plasma de los sujetos que padecen lupus eritematoso diseminado, que se ha llamado "factor L. E.", y los leucocitos sanguíneos o de la médula ósea, resultando la formación de las denominadas "células L. E.". Estas son leucocitos maduros que contienen en su interior unos cuerpos homogéneos de coloración púrpurorrojiza; los leucocitos mencionados suelen ser granulocitos neutrófilos, y en mucha menor proporción se trata de linfocitos. Se ha podido demostrar que tales cuerpos de inclusión no son otra cosa que el resultado de la depolimerización del ácido desoxirribonucleico (D. N. A.) contenido en la sustancia nuclear de los leucocitos, linfocitos y otras células del organismo, y, por tanto, dan la reacción de Feulgen positiva. La sustancia nuclear de estas células normales es alterada por la acción sobre ella del factor L. E., cambiando entonces el aspecto del leucocito y produciéndose la denominada "Célula pre-L. E."<sup>53</sup>, y a continuación este material nuclear sale de su leucocito y queda en la sangre, hasta que, como si se tratara de un cuerpo extraño, atrae a los leucocitos normales, que lo fagocitan y se hinchan, segmentándose su núcleo y siendo desplazados sus fragmentos hacia la periferia, donde el citoplasma persiste como una delgada lámina que rodea dichos cuerpos de inclusión, siendo evidente el contraste entre el núcleo de la célula fagocitadora y el material fagocitado.

En el fenómeno L. E., al lado de las células L. E., observamos otro hecho: la formación de "rosetas L. E.", que no son otra cosa que conglomerados de leucocitos normales que rodean las masas libres púrpurorrojizas de origen nuclear. Estos materiales nucleares libres, hoy identificados con los cuerpos hematolíticos, sin ser fagocitados, constituyen otro hallazgo en el fenómeno L. E. De discutido valor son las denominadas "células en tarta", que aparecen a veces conjuntamente con las células L. E., pero otras veces

aisladamente. HARGRAVES<sup>54</sup>, por un lado, y WEISS<sup>55</sup>, por otro, se inclinan a pensar que tienen el valor de células pre-L. E. Estas "células en tarta" son histiocitos, que contienen en su interior un leucocito, frecuentemente un linfocito, más o menos alterado, y se asemejan a las células L. E., de las que se diferencian morfológicamente en el hecho de que en vez de apreciarse como en estas últimas un material fagocitado homogéneo, sin estructura alguna, en las "células en tarta" se observa en su interior el contorno del cuerpo incluido y la sustancia cromatínica, aunque ésta presente signos de alteración. Otros autores<sup>56</sup> niegan el valor de estas "células en tarta", que se han podido encontrar en la médula ósea de sujetos con linfoblastoma, infección pulmonar y carcinoma metastásico<sup>57</sup>. HELLER y ZIMMERMAN<sup>58</sup>, en un trabajo reciente que ha servido para concretar la citología del fenómeno L. E., aumentando su valor diagnóstico, describen la siguiente serie de células que pueden observarse: "células A", que son polinucleares con un núcleo fagocitado (muy inespecíficas); "células B", en las que la cromatina está ya menos marcada (aparecen en el l. e. d. con frecuencia, junto a las células L. E., y también en fenómenos de hipersensibilidad a las drogas); células L. E., de apariencia homogénea (típicas del l. e. d.), y las "células en tarta", monocitos o histiocitos con un núcleo de inclusión, de cuyo valor diagnóstico ya hemos hablado. GOULDIN y DIGGS<sup>59</sup> han estudiado minuciosamente, paso a paso, la evolución de todas estas células; el primer cambio observable en las células que van a ser fagocitadas es la piconosis del núcleo, que posteriormente se hincha, con desaparición de los filamentos interlobares y disminución de la trama cromatínica. En un grupo de células, la alteración nuclear fué simétrica, produciendo masas uniformes, que al ser fagocitadas produjeron las típicas células L. E.; en otras células la alteración fué asimétrica, dando lugar a masas grumosas o en copos que, al ser fagocitadas originaron las "células pseudo-L. E.", con inclusiones desuniformemente coloreadas y restos de estructura cromatínica, que son iguales a las vistas en enfermedades distintas del l. e. d. y que originaron injustificadamente cierto escepticismo acerca de la especificidad del fenómeno L. E.

Existen 3 factores necesarios para que se produzca el fenómeno L. E.:

1) Un factor específico, el *factor L. E.*, presente en el plasma de estos enfermos y seguramente ligado a la gamma globulina, que actúa sobre la sustancia nuclear celular produciendo su homogeneización, pérdida de su normal apetencia tintorial y lisis.

2) El *material nuclear*, originado sobre todo a expensas de los leucocitos, y que después de experimentar el proceso que acabamos de citar, sufre la quimiotaxia de las células fagocíticas.

3) Dichas *células fagocitadoras*, principalmente polinucleares neutrófilos, que se aglomeran alrededor del citado material nuclear, formando la típica "roseta", y lo fagocitan, constituyendo así las células L. E. Parece ser que son estas propias masas amorfas de origen nuclear las que incitan a la fagocitosis a los leucocitos intactos, de tal manera que la falta de fagocitosis de tales masas dependería de sus diferentes grados de composición o degradación, por lo que el hallazgo de estos conglomerados libres, aun sin la presencia de células L. E., debe tener un valor diagnóstico, demostrando ZINKHAM y CONLEY<sup>60</sup> que sólo aparecen en el l. e. d. Se comprende que, de los 3 factores que participan en el fenómeno L. E., el factor L. E. es específico de los sujetos que padecen

un l. e. d., mientras que para los demás, la sustancia nuclear y las células fagocitadoras, sirven lo mismo las del enfermo que las de un sujeto normal, si bien es interesante hacer notar que CHAUDHURI y MARTÍN<sup>26</sup> han podido demostrar que los leucocitos de sujetos con l. e. d. tienen una acusada disminución de su poder migratorio y una perturbación de su actividad "redox", alteraciones seguramente dependientes del factor L. E., pues se pueden producir en sujetos normales por transferencia pasiva, demostrándose entonces estas alteraciones en los leucocitos de tales sujetos que han recibido suero de un enfermo con lupus eritematoso diseminado; tras la terapéutica esteroide estos trastornos leucocitarios disminuyen o desaparecen. También se ha demostrado que los leucocitos de pollos, caballos y cobayas son más sensibles al fenómeno L. E. y pueden ser usados en vez de leucocitos humanos normales\*.

Existen factores adicionales que contribuyen a la formación de células L. E. Si bien es cierto que el fenómeno L. E. puede verse en sangre a la que se le haya agregado un anticoagulante, este fenómeno es más evidente en sangre coagulada. Así se explica que, sin adición de ninguna sustancia, la sangre o material de la médula ósea extraídos de un sujeto sospechoso de l. e. d. permanezca "in vitro" útil durante mucho tiempo para la investigación del fenómeno L. E. LEE y cols. han demostrado que parece existir un factor en las plaquetas, cuya liberación es necesaria para activar el fenómeno L. E., factor que debe ser idéntico a la tromboplastina de CAMPBELL y al cofactor sérico de KURNICK<sup>27</sup>; después de producir experimentalmente el fenómeno L. E. añadiendo un anticoagulante a la sangre, INDERFITZ<sup>28</sup> piensa que la producción de la célula L. E. en el l. e. d. debe estar en relación con la aparición de alguna sustancia heparinoide, relacionada con la afectación del tejido colágeno.

Una extensión teñida de sangre coagulada es el método más frecuente con que se investiga el fenómeno L. E., aunque pueda servir también la sangre a la que se haya agregado un anticoagulante. HASE-RICK<sup>29</sup>, que tiene en esto gran experiencia, comunica recientemente que en el l. e. d., en fase activa se obtienen resultados equiparables practicando el fenómeno L. E. con sangre heparinizada, con sangre coagulada o con suero del enfermo y células de la médula ósea del perro, si bien en aquellos casos de "diátesis L. E.", en que los resultados son muy inconstantes, parece ser el test que emplea sangre coagulada el más sensible. Lo más importante es saber la importancia del factor tiempo en la investigación del fenómeno L. E., precisándose un mínimo de veinte minutos en encontrar las células L. E., por lo que su búsqueda no se debe abandonar antes de los treinta y sesenta minutos de hacer la extensión, e incluso si la sospecha de l. e. d. es fuerte, ante un test negativo deben efectuarse otros, pues ya se sabe que el fenómeno L. E. puede aparecer intermitentemente en algunos pacientes con l. e. d. Las diferentes técnicas empleadas no suelen diferir mucho. La que rutinariamente se emplea en la Clínica Mayo desde 1951<sup>30</sup> consiste en colocar 10 c. c. de sangre coagulada en un tubo de ensayo durante dos horas a la temperatura ambiente, evitando las temperaturas muy bajas que inhiben el fenómeno L. E.<sup>30</sup>; luego se coloca el coágulo en una fina criba, y es prensado, y centrifugada la sangre resultante. A continuación se hacen extensiones que son teñidas por el método de Wright, y se procede al estudio microscópico de las células L. E. WEISBERGER y cols.<sup>31</sup>, mediante la adición de fibri-

nógeno producen la sedimentación de la sangre previamente heparinizada extraída del enfermo, y tras centrifugación obtienen los leucocitos para observar las típicas células. Recientemente, ZINKHAM y CONLEY<sup>32</sup> han descrito una nueva técnica que se usa ya rutinariamente en el Johns Hopkins Hospital, y que consiste en añadir unas cuentas de vidrio a un tubo que contiene 5 c. c. de sangre heparinizada del enfermo, procediendo a su rotación, de manera que el trauma sufrido por los leucocitos, que parece ser fundamental en la producción del fenómeno L. E., es mayor que con las demás técnicas. Con este procedimiento se obtiene una mayor cantidad de material amorfo extracelular (dando así una gran oportunidad para su estudio bioquímico) y un mayor porcentaje de células L. E., que se encontraron en algunos casos en que habían fracasado las demás técnicas; estos autores han demostrado la especificidad de la prueba hecha por este procedimiento, mediante el control negativo en otras enfermedades. ROSENFELD<sup>33</sup> y SNAPPER<sup>34</sup> han ideado un método muy sencillo en que obtienen el suero del enfermo por punción en dedo u oreja y lo hacen actuar sobre leucocitos normales, haciendo una extensión sobre una placa de Petri. El método es sencillo, rápido, evita la venipuntura y la centrifugación, y permite demostrar un gran número de células L. E. en un campo pequeño, facilitando así su búsqueda y haciendo que se pueda convertir esta prueba en un test de rutina; sin embargo, para DUBOIS<sup>35</sup> la sensibilidad de este test, así como la de los que utilizan sangre heparinizada, es inferior a las pruebas hechas con sangre coagulada y tamizada. Como el diagnóstico está en proporción con el número de células L. E. vistas, se ha sugerido<sup>36</sup> que se determinen siempre estas células en un campo de 300 leucocitos, y luego hacer el recuento por cien, así como que para evitar confusiones y dar más especificidad a esta prueba hacer siempre la reacción de Feulgen en las células encontradas para comprobar la naturaleza nuclear del material fagocitado<sup>37</sup>. El fenómeno L. E. puede también demostrarse en el líquido pleural y pericárdico<sup>38</sup>, en el contenido de vesículas producidas experimentalmente y en la orina. El factor L. E. puede atravesar el filtro placentario, y pasar de la madre al feto, donde persistió en un caso (BRIDGE) hasta siete semanas después del parto, desapareciendo después.

La demostración del fenómeno L. E. es un test de laboratorio de indiscutible valor diagnóstico. No existe acuerdo acerca de la frecuencia de su positividad en los enfermos con l. e. d.; mientras que unos dan cifras inferiores al 50 por 100, para otros es positivo en el 100 por 100 de los casos, pero lo cierto es que las probabilidades de positividad aumentan con el tiempo transcurrido en que el enfermo sospechoso está sujeto a la práctica de este test. DUBOIS<sup>39</sup>, con su gran experiencia, da una cifra de positividad del 73,5 por 100. Un test repetidamente negativo no puede excluir el diagnóstico de l. e. d., pues existen suficientes casos en que esto ocurrió, a pesar de la evidencia de los datos clínicos y necrópsicos a favor del lupus. Como ya dijimos, en los casos de "diátesis L. E." los resultados son muy inconstantes<sup>40</sup>. El fenómeno L. E. permanece positivo más tiempo y con más frecuencia que los demás datos de laboratorio durante las remisiones, y del grado de estabilidad del factor L. E. habla el hecho de que se ha podido obtener la positividad de este fenómeno con el suero postmortem de sujetos fallecidos con esta afección<sup>41</sup>.

Uno de los problemas más interesantes planteados hoy alrededor del fenómeno L. E. es el de su espe-

cificidad. El grado de ésta es muy grande, pues sólo excepcionalmente ha podido ser demostrado un fenómeno L. E. en procesos distintos del l. e. d.; tal ha ocurrido en casos singulares de tuberculosis miliar (seguramente en relación con el hecho de que en la tuberculosis del bazo se producen fenómenos autoinmunes, se producen en estos casos anticuerpos antileucocitos<sup>95</sup>), recaídas de la anemia perniciosa, leucemia, anemia hemolítica, mieloma múltiple, amiloidosis, dermatitis herpetiforme y reacciones violentas de hipersensibilidad a la penicilina<sup>96</sup>, a las hidantoínas<sup>97</sup>, etc., pudiendo incluirse aquí también el síndrome similar al l. e. d. que aparece a veces durante la terapéutica con apresolina (véase luego), y aun con menos frecuencia aparece positivo en la panarteritis nudosa<sup>98</sup> u otras colagenosis. Pero aun en estos casos hay que ser muy precavido, pues muchos de estos procesos o fenómenos de hipersensibilidad pueden ser sintomáticos de la enfermedad que nos ocupa y preceder a los demás síntomas. Para RASPONI<sup>99</sup> antes de hacer un diagnóstico de fenómeno L. E. en una afección distinta del l. e. d. se deben pensar estas tres posibilidades:

1) Que no se trate de auténticas células L. E., sino de células fagocíticas similares.

2) Que el síndrome que nos llame la atención esté enmascarando a un auténtico l. e. d.

3) Que se trate de un l. e. d. que, por su cuadro clínico atípico, sea confundido con otra enfermedad. Si sometemos a una crítica a los casos de fenómeno L. E. en las afecciones mencionadas arriba, nos encontraremos con que en muchos de ellos la sospecha de que se tratara de un auténtico l. e. d. se impone. Así, WALSH<sup>88</sup> reconoce que a los dos-tres años de publicar la positividad de este test en casos de hipersensibilidad a la penicilina, en dos de ellos sigue siendo positivo el fenómeno L. E., y otro ha desarrollado un auténtico l. e. d. WEISS y SWIFT<sup>100</sup> no han encontrado ningún caso de positividad del fenómeno L. E. en un buen número de casos de hipersensibilidad a la penicilina, y sí en varios casos de artritis reumatoide, pero que se acompañaban de síntomas viscerales o diseminados. En los casos publicados de hipersensibilidad a las hidantoínas se trataba de enfermos con síntomas convulsivos, y ya dijimos la frecuencia con que éstos aparecen en el lupus eritematoso diseminado. Los casos publicados de positividad del fenómeno L. E. al iniciar la terapéutica esteroide o al suspenderla pueden interpretarse como precipitación de los síntomas de un verdadero lupus eritematoso diseminado.

MIESCHER<sup>106, 107, 108 y 109</sup> tiene publicados varios estudios sobre los procesos de inmunofagocitosis y los fenómenos pseudo-L. E., demostrando que en los leucocitos hay dos grupos antigénicos, uno en el núcleo y otro en el citoplasma, que originarían anticuerpos anti-nucleares o anticitoplasmáticos; los primeros serían los causantes de ciertas leucopenias crónicas y de las células L. E., mientras que los segundos darían lugar a las células pseudo-L. E., que no son más que el resultado de una anormal fragilidad leucocitaria con su consiguiente fagocitosis, careciendo la inclusión de la homogeneidad que posee la de la célula L. E. Estas células pseudo-L. E. son las que se observan en fenómenos de hipersensibilidad, en los que es posible observar toda gama de procesos de nucleofagocitosis<sup>102</sup>, fenómeno también observable en personas sanas, por lo que su significado diagnóstico sólo debe considerarse cuando el grado de homogeneización del núcleo fagocitado llegue a ser el as-

pecto tenue y uniforme, como ahumado ("smoky"), de las células L. E.<sup>94</sup>

A favor de la especificidad del fenómeno L. E. existe una gran cantidad de investigaciones que demuestran su negatividad en una larga serie de enfermedades, incluyendo HARVEY<sup>86</sup> hasta 50 enfermedades que dieron el test negativo, entre las que se cuentan la esclerodermia, panarteritis, dermatomiositis, fiebre reumática aguda, comprobando otros autores tal negatividad en endocarditis bacteriana subaguda, discrasias sanguíneas, linfomas y carcinomas, así como en una larga serie de procesos hipergammaglobulinémicos, encontrándose sólo en el mieloma unas células que podían recordar las células L. E. Por todo esto, en un paciente en que se haya hecho el diagnóstico presuntivo de una de estas afecciones y el fenómeno L. E. sea positivo, se deberá sospechar seriamente que se trate de un caso de l. e. d. Un autor de tanta autoridad en esta enfermedad como es DUBOIS<sup>80</sup>, después de revisar sus 3.000 tests para la investigación del fenómeno L. E. en enfermedades muy distintas, afirma que la aparición de auténticas células L. E. (partiendo de un riguroso criterio para su autenticidad) debe considerarse como patognomónico del l. e. d., exceptuándose tan sólo el caso del síndrome posthidralazida. Más confuso es el caso de aparición del fenómeno L. E. en cirrosis y hepatitis crónicas<sup>84</sup>; en algún caso podemos suponer la coexistencia de una cirrosis y un l. e. d., pero es muy difícil sostener la tesis de que tales cirrosis forman parte de la sintomatología del l. e. d., ya que el cuadro histológico es completamente diferente, y no queda más remedio que suponer que, en relación con los trastornos de las proteínas séricas que hay en estas hepatopatías crónicas, se han originado anticuerpos contra los leucocitos.

Nos queda por hablar de los intentos de reproducir experimentalmente el fenómeno L. E., pudiendo encontrar el interesado gran cantidad de datos respecto a esta cuestión en la revisión de HARVEY<sup>86</sup> (página 373). Se han obtenido células L. E., o similares, agregando suero humano citotóxico antirretículoendotelial a sangre normal<sup>82</sup> o incubando leucocitos con suero de conejo antileucocito<sup>84</sup>, que se puede obtener fácilmente inyectando sangre de leucemia granulocítica a un conejo<sup>86</sup>, etc., pero hemos de advertir que, aparte de que no todos los autores han podido comprobar estas experiencias, las células obtenidas no son exactas a las L. E., ya que por lo general en estas experiencias se consigue que los leucocitos sean atacados por anticuerpos anticitoplasmáticos y no antinucleares.

#### DIAGNÓSTICO

La gran cantidad de literatura aparecida sobre esta enfermedad, el criterio más amplio que sobre ella se tiene hoy, y, sobre todo, los métodos de diagnóstico tan efectivos como la investigación del fenómeno L. E., han hecho del l. e. d. una enfermedad bastante frecuente, en la que se debe pensar siempre que aparece una enfermedad con cuadro clínico, curso, etcétera, atípicos. Podría parecer esto un criterio demasiado exagerado, pero lo cierto es que ha dado el resultado apetecido donde se emplea, y así se continúan aportando datos para un mejor conocimiento de la enfermedad. Para dar idea de hasta qué punto es esto cierto, diremos que MEACHAM y WEISBERGER<sup>101</sup> han publicado hace poco 23 casos de l. e. d. que acudieron a ellos con el siguiente cuadro inicial: 4 casos se presentaron como una anemia hemolítica,

5 como una púrpura trombocitopénica, 2 con anticoagulantes circulantes, 7 con falsas serologías luéticas y 5 con un síndrome de Raynaud. Para DUBOIS<sup>22</sup> se debe determinar el fenómeno L. E. en todos aquellos enfermos, especialmente si se trata de mujeres entre los quince y cincuenta años, que tengan un cuadro febril asociado a: 1) Poliartralgias, poliartritis o mialgias. 2) Fenómenos de serositis, es decir, pericarditis o pleuritis sin derrame o con derrame no bacteriano, o ascitis sin causa aparente. 3) Lesiones lúpicas discoides o agudas, así como toda clase de lesiones cutáneas bizarras. 4) Convulsiones con fiebre prolongada. 5) Exudados o pequeñas hemorragias oculares inexplicables. 6) Cuadros nefróticos y nefríticos. 7) Náuseas persistentes, vómitos, diarreas y dolores abdominales de origen oscuro. 8) Hepatoesplenomegalia sin causa aparente. 9) Fenómeno de Raynaud. 10) Depresión de alguno de los elementos sanguíneos periféricos. 11) Hipergammaglobulinemia, velocidad de sedimentación acelerada y falsas serologías positivas, añadiendo este autor que no se debe olvidar el repetir varias veces la prueba ante un resultado negativo.

Se debe tener en cuenta que durante muchos años el l. e. d. puede cursar con un cuadro de febrícula o fiebre ondulante, astenia, anorexia, desnutrición, leucopenia, anemia, artralgia, etc., que fácilmente motivan un diagnóstico de fiebre reumática, artritis reumatoide, fiebre ganglionar, tuberculosis, tifoidea, fiebre de Malta, endocarditis lenta, etc., e incluso el bazo aumentado junto a la anemia pueden hacer pensar en una enfermedad de Banti, y si al cuadro se añaden adenopatías, el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin puede ser hecho.

Como hemos ya dicho, el valor diagnóstico de un fenómeno L. E. positivo es decisivo. Es igualmente de gran ayuda para el diagnóstico el examen histológico de una biopsia de piel, músculo, adenopatía o riñón. MOORE insiste en el valor diagnóstico de la positividad de las pruebas serológicas para la sífilis junto a un test de inmovilización negativo; nosotros sólo queremos recordar que esto puede presentarse también en la lepra, mononucleosis infecciosa y otras virasis. También pueden observarse falsas reacciones serológicas en otras enfermedades del colágeno, pero la frecuencia con que esto ocurre en el lupus eritematoso diseminado y la panarteritis nudosa es doble en relación con la artritis reumatoide y la fiebre reumática<sup>23</sup>. Y en última instancia, el examen postmortem nos proporciona datos de gran seguridad para un diagnóstico retrospectivo del lupus, tales como las alteraciones angioconectivas, los cuerpos hematoxilínicos, los anillos "en piel de cebolla" de las arterias esplénicas, las lesiones "en alambres retorcidos" del riñón, los "cuerpos citoides" de la retina, etc.

Si intentáramos hacer un diagnóstico diferencial del l. e. d. con todas las enfermedades con que puede confundirse, tendríamos que mencionar casi toda la patología médica, por lo que sólo trataremos por encima los problemas que plantea a veces la diferenciación de esta afección con las demás enfermedades del colágeno, tales como la fiebre reumática, artritis reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia y púrpura trombocitopénica trombótica, siendo a veces muy difícil el diagnóstico, incluso después del examen postmortem, bien sea por existir datos contradictorios, cada uno a favor de distintas enfermedades, o bien por ser imposible el deslindar qué tipo de afección del colágeno se trata y no poder hablar más que de colagenosis. Si bien es frecuente el hecho

ya referido de descubrir que bajo la apariencia de una de las afecciones anteriormente citadas se esconde un auténtico l. e. d., también hay casos en que ha parecido ocurrir todo lo contrario. Esto es principalmente aplicable al diagnóstico diferencial entre el lupus eritematoso diseminado y la panarteritis nudosa, y existen casos<sup>24</sup> en que clínicamente los datos fueron de l. e. d., y, en cambio, los hallazgos histológicos demostraron las alteraciones que se dan como características de la panarteritis. El hallazgo del fenómeno L. E. no ha venido a aclarar este problema, y así BAGGENSTOSS<sup>7</sup> ha publicado un caso con lesiones en la piel que hacían pensar en un l. e. d. y en el que el fenómeno L. E. fué positivo en la médula ósea; el examen postmortem reveló en las arterias las alteraciones clásicas de la panarteritis. Y lo mismo ha ocurrido con las demás afecciones, de tal manera que existen casos en que ni ante los datos de la autopsia podemos decidirnos por el l. e. d. o la fiebre reumática. MADDEN y KARON<sup>25</sup> tratan de hacer el diagnóstico diferencial entre el l. e. d. y la dermatomiositis valiéndose de la biopsia muscular y la observación del fenómeno L. E., y encuentran que el tipo de miositis nodular intensa observada en la dermatomiositis sólo se ve ocasionalmente en casos de l. e. d. que por su agudeza presentan un fenómeno L. E. casi siempre positivo, comprobando que dicho fenómeno era negativo en los casos de dermatomiositis; las alteraciones musculares que se pueden presentar en el lupus eritematoso diseminado subagudo o crónico son más ligeras y más fáciles de distinguir de las de la dermatomiositis.

#### CURSO CLÍNICO

MICHELSON<sup>26</sup> distingue las siguientes formas clínicas:

1) *Forma edematosa aguda localizada*, lesión inflamatoria de la piel, que a la palpación parece un nódulo elástico y que posteriormente se retrae, formando una depresión central; puede evolucionar hacia la desaparición o hacia la forma discoide.

2) *Forma crónica discoide*, igualmente localizada.

3) *Forma crónica diseminada*, afectando sólo a la piel, con pocos y ligeros síntomas sistematizados; cuando alcanza la piel de casi todo el cuerpo se denomina "forma psoriásica del l. e.".

4) *Forma subaguda sistematizada*, con gran variedad clínica y en la que el fenómeno L. E. puede ser positivo o negativo.

5) *Forma aguda sistematizada y forma séptica*, con lesiones cutáneas y mucosas, fenómeno L. E. positivo y gran peligro de muerte, hoy día aminorado por la terapéutica esteroide.

6) *Forma tórpida sistematizada*, identificable con la "diátesis L. E.".

Aunque la enfermedad tiene un desenlace frecuentemente fatal, puede evolucionar durante varios años, e incluso hacerlo intermitentemente, es decir, con períodos alternos de mejorías y recaídas, sin relación con terapéutica alguna. Estas mejorías espontáneas pueden durar meses y aun años, y en ellas el paciente puede disfrutar de una salud relativamente satisfactoria; el fenómeno L. E. puede permanecer positivo, siendo con frecuencia el único dato positivo que suministra el laboratorio. Tales remisiones se dan casi exclusivamente, fuera de los casos tratados, en enfermos que no presentan el cuadro completo de la enfermedad, sino tan sólo rash cu-

táneo, fiebre, poliartalgias, etc.<sup>40</sup>. Aproximadamente el 80 por 100 de los pacientes en la mayoría de las estadísticas publicadas han muerto dentro de los cinco primeros años a partir del comienzo de los síntomas, si bien la muerte dentro del primer año no es rara, y ha sido señalado algún caso que ha sobrevivido durante veintitrés años (BEN-ASHER). Las estadísticas más recientes<sup>40</sup> son más optimistas, y dan una supervivencia del 40,5 por 100 dentro de esos mismos cinco años, seguramente gracias a la terapéutica actual. Existen cursos agudísimos, rápidamente fulminantes, en que el proceso evoluciona y termina fatalmente en el término de unas pocas semanas. Es frecuente encontrar 2 ó 3 períodos de bienestar intercalados en el curso de la enfermedad, y los mismos factores que pueden influir en el desencadenamiento del comienzo de la enfermedad, exposición prolongada al sol, infecciones, hipersensibilidad a las drogas, etc., pueden relacionarse con las recidivas, en las que es frecuente que la afectación sea más general, más sistematizada, invadiendo nuevos órganos o sistemas.

Si bien existen casos de mejoría de la enfermedad durante el embarazo, existen otros de empeoramiento, e incluso muchas veces no se modifica el curso durante este estado; el aborto en embarazadas con lupus eritematoso diseminado fué aconsejado, pero hoy todos están de acuerdo en que no hay ninguna razón clínica para proceder así. La mortalidad fetal en embarazadas con la enfermedad activa oscila del 30 al 46 por 100<sup>41</sup>. En líneas generales, estos enfermos toleran bien las intervenciones quirúrgicas, no empeorando la enfermedad en el postoperatorio<sup>41</sup>.

BRUNSTING y cols.<sup>42</sup> han tratado de relacionar el pronóstico con el grado de tipicidad del cuadro clínico y el grado de positividad (número de células L. E. por 100) del fenómeno L. E., demostrando que tal relación existe, pero con ciertas limitaciones, ya que con frecuencia el grado de positividad de este fenómeno va aumentando con el curso progresivo de la enfermedad, haciéndose desde negativo o débilmente positivo a fuertemente positivo. Como luego veremos, es indudable que la terapéutica esteroide y la complementaria han influido en el curso y pronóstico del l. e. d.

La muerte puede ser atribuida directamente al fracaso de uno o más sistemas afectados por la enfermedad, tales como la insuficiencia renal, cardíaca o pulmonar, o también a hemorragias cerebrales o gastrointestinales, o a fenómenos de hipersensibilidad violenta a las drogas<sup>42</sup>. Las sepsis fulminantes estafilocócicas y estreptocócicas, las neumonías lobar y bronquial, la tuberculosis pulmonar, las infecciones del tracto urinario, las meningitis, la endocarditis bacteriana terminal de Gross y Friedberg, etc., eran causas muy frecuentes de muerte antes de la era antibiótica, y aún siguen teniendo su importancia, pero por lo general sin relación con la terapéutica esteroide. De todas maneras, todas estas complicaciones terminales sobrevienen casi siempre en el curso de una insuficiencia renal, sobreaguda o insidiosa, o precedidas por una serie de síntomas neurológicos, tales como psicosis, convulsiones, etc., demostrándose entonces en la autopsia una arteritis o flebitis de los vasos cerebrales; por esto, la afectación renal y la cerebral son, con gran diferencia sobre las demás, las causas de muerte más frecuentes en el l. e. d.<sup>43</sup>. Existen, finalmente, casos de l. e. d. sobreagudos en que la muerte no puede ser atribuida por los datos de la necropsia a ningún órgano o sistema, hablándose entonces de "muerte química"<sup>44</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Sólo ahora, después de haber estudiado el cuadro anatomoclínico de la enfermedad y el fenómeno L. E., podemos adentrarnos en las doctrinas que la etiopatogenia del l. e. d. ha suscitado.

Desde luego, la teoría de que se tratara de un auténtico lupus tuberculoso, o que la tuberculosis tuviera algo que ver en su génesis, deben ser descartados (KEIL), por lo que esta afección debe ser descartada en los tratados de Dermatología del capítulo de las tuberculosis cutáneas, incluso de las atípicas. La teoría estreptocócica<sup>45</sup> fué propuesta en vista de la similitud de esta enfermedad con procesos como la fiebre reumática y la artritis reumatoide, en los que el estreptococo parece intervenir en su patogenia. Pero la búsqueda de bacterias ha resultado negativa, tanto en el hemocultivo (excepto en la fase terminal de la enfermedad), como en el examen postmortem de los tejidos. Es más, RANTZ y cols. han demostrado que los valores de antiestreptolisina 0 y antihialuronidasa estreptocócica son normales en el suero de estos enfermos. Tampoco parecen intervenir en la etiología del l. e. d. los hongos *Aspergillus*, cuyo crecimiento en casos de enfermedad parece ser secundario al empleo de antibióticos<sup>46</sup>. Lo que sí es curioso observar es que la frecuencia del l. e. d. parece haber aumentado desde la introducción de los antibióticos.

Existen múltiples hechos en el l. e. d. que hablan a favor de que la hipersensibilidad tenga un primer papel en su etiopatogenia, y así muchos consideran que esta enfermedad es el resultado de la respuesta alérgica a una gran variedad de agentes. Ya Rost<sup>47</sup> apuntó que el l. e. d. es una enfermedad de origen alérgico, en la que por reinfecciones repetidas se produciría una especial tendencia del tejido conjuntivo a responder con inflamaciones serosas ante muy diferentes noxas, constituyendo esta exudación intersticial, más o menos generalizada, una auténtica reacción alérgica. El comienzo de los síntomas del lupus eritematoso diseminado, y luego su evolución, está muchas veces íntimamente relacionado con un fenómeno de hipersensibilidad a drogas, vacunas o transfusiones<sup>48</sup>. Entre los probables agentes sensibilizantes están en primer lugar las sulfamidas y los antibióticos, de tal manera que la frecuencia del lupus eritematoso diseminado sufrió un considerable aumento desde la introducción de las sulfamidas en 1930, aumento que parece haber continuado de forma progresiva desde la tan extendida norma terapéutica de administrar grandes cantidades de penicilina y otros antibióticos. La aparición del fenómeno lupus eritematoso diseminado en sujetos sensibles a la penicilina<sup>49</sup> ha dado más fuerza a esta teoría.

Otro fenómeno, cuyo interés no puede estar más de actualidad, y que abona igualmente el terreno de la teoría de la hipersensibilidad, es la aparición de un síndrome similar al l. e. d. en pacientes hipertensos tratados con grandes dosis de hidralazina (apresolina). Este síndrome comienza con fiebre y artralgias, y cursa posteriormente como una artritis reumatoide o un l. e. d.; en la sangre de estos enfermos se puede demostrar con frecuencia la positividad del fenómeno L. E., un test serológico falsamente positivo y un aumento de la gamma globulina. Los hallazgos biopsicos en la piel de los pacientes afectados por este síndrome revelan una necrosis aguda del tejido colágeno. Este síndrome posthidralazina, descrito por DUSTIN y cols. en 13 pacientes de una serie de 119 tratados con apresolina, ha sido después confirmado por numerosos autores<sup>50</sup> y<sup>51</sup>. COMENS y

SCHROEDER<sup>50</sup> han practicado el fenómeno L. E. repitiéndolo varias veces en cada paciente, en 105 hipertensos tratados con apresolina, de los que sólo en 8 existían síntomas del síndrome posthidralazina; en algunos casos se observaron células L. E. en enfermos en que no existían dichos síntomas, y con cierta frecuencia la presencia de fenómenos de nucleofagocitosis precedió a la aparición de las células L. E. STUNKARD y cols. han sugerido que la similitud de este síndrome con l. e. d. se debería a la producción en los vasos sanguíneos de lesiones análogas a las que se encuentran en el lupus. COMENS<sup>51</sup> parece haber demostrado que es la depleción de manganeso en el organismo el mecanismo patogénico de este síndrome, comprobando que en los animales a los que se les produce experimentalmente esta afección por administración de apresolina, no aparece dicha afección si al mismo tiempo se administra manganeso, y que el citrato de manganeso hace mejorar a los individuos en que se presentó esta complicación posthidralazina; tal síndrome se originaría por bloqueo de algún sistema fermentativo en que interviene el manganeso. El hecho de que los síntomas clínicos desaparezcan en un buen número de casos y los datos de laboratorio vuelvan a la normalidad, sugiere que este síndrome no es un auténtico l. e. d.; sin embargo, hay casos en que persistió el síndrome después de retirar la droga, por lo que es todavía demasiado pronto para poder afirmar que en los casos en que regresó la sintomatología, ésta no va a reaparecer tiempo después, y se trataba de casos en que la apresolina desencadenó la enfermedad, que ya existía latente. Para más completa información y literatura, véase el trabajo de HENN y cols.<sup>52</sup>

Existen descripciones respecto a la aparición de síndromes similares, con positividad del fenómeno L. E., por hipersensibilidad a otras drogas, vacunas, sueros, etc., constituyendo todos estos casos para HELLER y ZIMMERMANN<sup>53</sup> un l. e. d. adquirido, agudo y reversible, con una clara etiología y un buen pronóstico, en contraste con el l. e. d. idiopático, irreversible y de mal pronóstico. Pero, respecto a todos estos fenómenos de hipersensibilidad que muestran síntomas del lupus, podría también pensarse que no fueran causa, sino efecto, y se tratara de sujetos con un l. e. d. latente en los que la primera manifestación fuera precisamente un fenómeno de idiosincrasia a una droga. Desde luego, fenómenos de hipersensibilidad, a veces tan violentos que precipitan el exitus, se ven en el curso de un auténtico lupus eritematoso diseminado.

En el plasma de los pacientes con l. e. d. existen muchos datos que hacen pensar que existe una alteración en el medio interno que puede estar actuando nocivamente. Dejando aparte el fenómeno L. E. tenemos la hipergammaglobulinemia, la falsa positividad de las serologías sifilíticas, el Hanger, Kunkel y McLagan, positivos, etc. (véase datos de laboratorio). Para LEE<sup>54</sup> son cuatro los factores principales presentes en el plasma de estos enfermos, vinculados a la gamma globulina.

- 1) El factor causante de los falsos tests serológicos, con afinidad reactiva para los fosfolípidos.
- 2) El factor presente en los casos de anemia hemolítica sintomática, que reacciona con las lipoproteínas y recubre el cuerpo de los hematíes, dando positiva la prueba de Coombs directa.
- 3) El factor que retrasa en algunos casos la coagulación sanguínea, que reacciona seguramente con la tromboplastina, y que puede interferir la producción del fenómeno L. E.

4) El factor L. E., causante del fenómeno L. E., y que debe tener un primer papel en la patogenia del lupus eritematoso diseminado. La existencia de este factor L. E., de cuyas características ya hemos hablado (véase fenómeno L. E.) y su vinculación a la gamma globulina han sido demostrados categóricamente por HASERICK y cols.<sup>55</sup> al probar, después de aislar electroforéticamente las distintas fracciones proteicas del suero de pacientes con l. e. d., que sólo la adición de la fracción que contiene la gamma globulina es capaz de producir el fenómeno L. E. en presencia de leucocitos normales, fracasando en cambio cuando se emplean la albúmina o las demás fracciones globulínicas.

Este factor L. E. actuaría mediante la inhibición de un factor presente en los sujetos normales y que a su vez es inhibidor de la desoxiribonucleasa (DNasa) que al faltarle su normal inhibición atacaría a la sustancia nuclear de las células del organismo, dando lugar a la depolimerización del ácido desoxiribonucleico (DNA) del núcleo, y este D. N. A. no polimerizado constituiría la sustancia aglomerada en el interior de las células L. E., formaría los cuerpos hematolíticos y los trombos hialinos de los capilares glomerulares, y sería también el que, depositándose sobre los tejidos angiomesenquimales daría lugar a la degeneración fibrinoide, base anatomopatológica de esta enfermedad; esto último se refuerza con el hecho de que últimamente parece haberse demostrado que en la composición de tal sustancia fibrinoide hallada en los tejidos de sujetos con l. e. d. entran cuerpos resultantes de la escisión del DNA, constituyendo un residuo proteínico de origen nuclear, identificable con una proteína tipo no histona presente en la sustancia cromatínica; esta nucleoproteína degradada se ha hallado tanto en el interior de los vasos como fuera de ellos, lo que invita a pensar que se trata de una sustancia que pasa desde la sangre a los tejidos angiomesenquimales, donde se deposita<sup>56</sup>. La presencia de este material nuclear en todas las estructuras que hemos citado se revela por la positividad de la reacción de Feulgen. Como todos estos estudios y conclusiones se basaban en el mecanismo íntimo del fenómeno L. E., y este fenómeno sólo se conocía "in vitro", se objetaba que no se podía asegurar que ocurriera lo mismo dentro del organismo. A este respecto es interesante señalar que LEE<sup>57</sup> ha podido demostrar que el fenómeno L. E. se produce "in vivo" en sujetos con l. e. d. ante un trauma (por ejemplo, colocando en el brazo un manguito compresor) o ante una infección intercurrente, quizá porque en estas circunstancias se soltaría a partir de las plaquetas un fermento activador del fenómeno L. E.<sup>58</sup>; otros autores han encontrado las células L. E. directamente en la sangre de sujetos con l. e. d. sobreagudo<sup>59</sup>, en los tejidos postmortem (GUEFT) y en la médula ósea y biopsias de bazo<sup>60</sup>.

El factor L. E. sería para muchos el resultado de un fenómeno de hiperpermeabilidad. Ahora bien, MOOLTEN y CLARK<sup>61</sup> han logrado aislar de 6 sujetos con l. e. d. un virus que, cultivado sucesivamente en la alantoides de embriones de pollo e inyectado en animales de laboratorio, ha conseguido producir en éstos una gran hipergammaglobulinemia y la positividad del fenómeno L. E., obteniendo también esta positividad después de mezclar el cultivo con leucocitos sanos. Estas experiencias han quedado por confirmar posteriormente, pero nos sugieren que muy bien podría ser la primera causa del l. e. d. una infección por virus o por otros agentes que evolucionara de una manera tórpida, infección que estaría condi-

cionada por otros factores, tales como herencia, sexo y edad ("enfermedad de la mujer que menstrua"), cosa que no debe extrañarnos mucho, pues ocurre algo parecido con ciertas enfermedades, como la poliomiélitis y las exantemáticas; los antibióticos podrían favorecer el crecimiento de este agente infeccioso, al igual que favorecen el crecimiento de ciertos virus dentro del organismo. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>21</sup> mantiene actualmente el siguiente criterio sobre la patogenia de esta enfermedad; como resultado de la agresión de un virus u otro agente similar, el organismo produciría anticuerpos que actuarían nocivamente bloqueando el factor inhibidor de la DNasa, y al aumentar la acción de ésta se producirían acúmulos de DNA depolimerizado, y de este producto deriva-

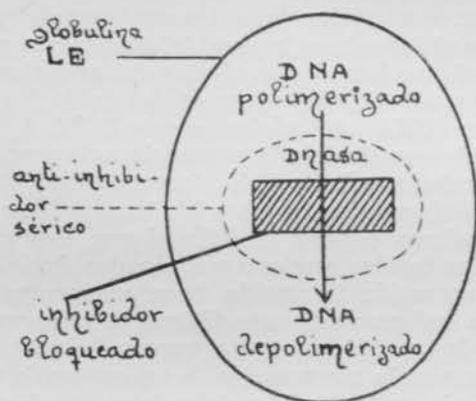


Fig. 3.—Mecanismo de producción de la célula L. E. (De Kurnick, 179.)

rían la sustancia fibrinoide y las células L. E., constituyendo así un fenómeno de autoplasmonocividad. Esta nocividad del plasma del propio individuo por presencia de sustancias proteicas lesivas, casi siempre relacionadas con la gamma globulina, ha sido reconocida por muchos autores en otras enfermedades en que se producen anticuerpos contra las propias células del organismo<sup>22</sup>, tales como la anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmunes; algo similar pasa con la proteína de Bence-Jones del mieloma, que al eliminarse por el riñón es capaz de producir a la larga una nefrosis, o con las crioglobulinas, que pueden originar un cuadro de Raynaud o una trombosis de la vena central de la retina, y es una impresión muy extendida que el aumento de la gamma globulina en las cirrosis actúa de una manera lesiva sobre el hígado, cerrando un círculo vicioso.

Esta concepción patogénica del l. e. d. ha venido a ser reforzada por las interesantes investigaciones de KURNICK<sup>23</sup> y<sup>24</sup>. Este autor ha podido demostrar que en los leucocitos normales existe un inhibidor de la DNasa, que parece ser una proteína soluble muy específica, de tal manera que la adición de un extracto de leucocitos normales inhibe el fenómeno L. E. Este inhibidor de la DNasa existe aún en mayor cantidad en los leucocitos leucémicos (aspecto interesante para el problema de la patogenia de los procesos neoplásicos), y así se explica que la sangre de leucémicos no sirva para la práctica del fenómeno L. E.; en cambio, el lavado de los leucocitos con suero salino aumenta su susceptibilidad para la nucleosis al separar parte de este inhibidor. En el suero de sujetos con lupus eritematoso diseminado el citado autor ha podido demostrar que existe un factor que destruye o bloquea a este inhibidor de la DNasa, factor anti-inhibidor que no está vinculado a la gamma globulina L. E., sino que parece estar contenido en la frac-

ción III de Cohn, al plasminógeno, que en su forma activa (plasmina) es un fermento proteolítico, lo que explica que al ser activado por la coagulación haga así más patente el fenómeno L. E. La patogenia de la célula L. E. sería así: un trauma a la célula en presencia de la gamma globulina L. E. (que posiblemente es un anticuerpo contra las membranas de las células de origen mesenquimal) permitiría el paso del antiinhibidor sérico al interior de la célula, y, al bloquear al inhibidor de la DNasa, ésta quedaría libre y produciría la depolimerización del DNA (véase la figura 3). La alteración previa de la membrana celular por la gamma globulina L. E. explicaría la observación de SNAPPER<sup>25</sup> de que la DNasa no es capaz de depolimerizar el núcleo de las células vivas y sí el de las muertas. Vemos cómo la hipersensibilidad, la autonocividad del plasma y el estado disenzimático están íntimamente relacionados en la patogenia del l. e. d., como ocurre en tantas otras enfermedades similares<sup>26</sup>.

Entre las teorías expuestas para explicar la patogenia de esta enfermedad están también las que se han elaborado como explicación patogénica de las enfermedades del colágeno en general, tales como la de las enfermedades de adaptación de Selye, la teoría inmunitaria, la teoría disenzimática, etc.; para GOLD<sup>27</sup> la etiopatogenia del l. e. d. estaría en "un desbalance endocrino que afecta especialmente al eje hipofisio-suprarrenal, y que estaría a su vez originado por causas muy diferentes". Diferentes autores han señalado que a pesar de que las enfermedades del colágeno tienen una morfología similar de sus lesiones no hay datos que indiquen que tengan una base etiopatogénica común<sup>28</sup>. Es muy probable que una vez que conocemos que es en las células plasmáticas donde se originan los anticuerpos y la gamma globulina, descubramos pronto que el trastorno fundamental de esta enfermedad reside en una alteración metabólica de estas células, probablemente de sus sistemas fermentativos.

Existen aún otros factores que pueden relacionarse con la patogenia del l. e. d., aunque no jueguen un primer papel. DAMESHEK y REEVES<sup>29</sup> han descrito la aparición aguda o subaguda de síntomas de lupus eritematoso diseminado después de la esplenectomía en un enfermo diagnosticado de púrpura trombopénica idiopática y en dos de anemia hemolítica autoinmune, en los que, si bien existía antes de la esplenectomía algún síntoma clínico o de laboratorio que hacían presumir un l. e. d. larvado, el fenómeno L. E. era negativo y no se positivizó hasta después de la extirpación del bazo; en éste se encontraron con mayor o menor evidencia los datos histológicos que describimos como peculiares del l. e. d. Esta agravación del l. e. d. después de la esplenectomía la hemos encontrado descrita anteriormente en la literatura por diversos autores (HARGRAVES, KEIL, MONTGOMERY y WISE<sup>30</sup>). Todo ello hace pensar a los autores del actual trabajo que en el bazo, así como parece existir un factor pancitopénico frenador de la hematopoyesis medular, podría igualmente existir un factor anti-L. E. que hiciera permanecer latente a la enfermedad en estos casos, y ocurriría así la aparición brusca del cortejo sintomático del l. e. d. al faltar este factor esplénico inhibidor después de la esplenectomía. Esto, que puede abrir nuevos caminos a la comprensión de la patogenia del l. e. d., no sería muy sorprendente, ya que existen fenómenos similares en la experimentación y en la clínica; así, tenemos la aparición de anemia hemolítica por bartonellosis en ratas sanas después de la esplenectomía, e igual-

mente equiparable es la reactivación de un paludismo latente en el hombre después de quitar el bazo.

Si no relacionado con la patogenia, sí al menos con el desencadenamiento de los primeros síntomas o de las recaídas, o con el empeoramiento de la enfermedad, tenemos la *exposición prolongada al sol*; esto ocurrió en un 27 por 100 de las estadísticas de JESSAR y cols., y en un 23 por 100 en las de MONTGOMERY, siendo aún mayor la frecuencia en la serie de HARVEY. No se ha podido explicar hasta ahora tal fotosensibilidad, y BAEHR y cols.<sup>4</sup> han investigado la cantidad de porfirinas en sangre y orina en dos pacientes con esta sensibilidad a la luz, sin encontrar alteración alguna. La hipersensibilidad a los rayos ultravioleta se puede demostrar en casi todos los casos de l. e. discoide<sup>106</sup> y en la cuarta parte de los enfermos con l. e. d.<sup>74</sup>, y el eritema se produce seguramente por activar un estado subinflamatorio de la piel. La fotosensibilidad hace que las lesiones de la piel sean más constantes en las áreas expuestas al sol, y que la frecuencia del l. e. d. sea mayor en los meses más soleados<sup>74</sup>. Se ha dicho que la piel hiperpigmentada del negro le defiende de esta enfermedad<sup>74</sup>, pero no parece ser cierto. Igualmente existen casos aislados de empeoramiento de los síntomas tras la exposición al frío<sup>74</sup>. La investigación hecha en las más distintas partes del mundo para demostrar influencias climatológicas en el l. e. d. no ha dado ningún resultado.

#### RELACIÓN ENTRE LA FORMA DISEMINADA Y LA FORMA DISCOIDE DEL LUPUS ERITEMATOSO

Desde hace mucho tiempo la creencia prevalente ha sido la de que existía una estrecha relación entre el l. e. d. y el lupus crónico discoide, si bien algunos autores, y entre ellos BAEHR, pensaban que se trataba de dos procesos sin nexo alguno. No obstante, hoy creemos que tal relación es indudable (y la hemos dado por supuesta en toda esta revisión), fundándonos en una larga serie de pruebas. En primer lugar, es extraordinaria la frecuencia con que en los sujetos que tienen una lesión lúpica discoide se desarrolla un auténtico l. e. d., casi siempre coincidiendo con la exposición prolongada al sol, por sesiones de rayos ultravioleta o roentgenoterapia, por una infección secundaria, durante la terapéutica con comuestos de oro, o tras un fenómeno de hipersensibili-

dad a distintos fármacos, vacunas, etc., siendo asimismo muy expresivos los 9 casos publicados por HASERICK, en los que el eritema del l. e. d. regresó a la forma lúpica discoide después del tratamiento; esto mismo ocurrió espontáneamente en un caso de COHEN y CADMAN. También aboga a favor de que el lupus eritematoso diseminado y el l. e. discoide son formas clínicas de la misma enfermedad la existencia de casos intermedios, siendo frecuente que enfermos diagnosticados de l. e. discoide tengan síntomas diseminados más o menos notables<sup>75</sup>. DUBOIS y MARTEL<sup>42</sup> han encontrado estos síntomas diseminados en 37 casos de 41 pacientes con lesiones discoides, lo que representa un 96 por 100, y consistieron en artritis (50 por 100 en el tipo discoide localizado, y 67 por 100 en el discoide generalizado), a veces con deformidad, pleuritis de repetición, dolor pericardítico recurrente, soplos o anomalías en el E. C. G., dolores abdominales, fenómenos de Raynaud, etc.; el 82 por 100 tenía la velocidad de sedimentación acelerada, y en algunos casos se encontró un falso test serológico o la positividad del fenómeno L. E., precediendo a veces estos síntomas diseminados o datos de laboratorio a la lesión discoide de la piel. MARTEN y BLACKBURN<sup>76</sup> han encontrado con cierta frecuencia en casos de l. e. discoide otros datos de laboratorio, tales como anemia, leucopenia y trombocitopenia, así como un Coombs directo positivo hallando en 11 casos de 66 con l. e. discoide estudiados la positividad del fenómeno L. E.; estos autores no han podido demostrar que los casos con l. e. discoide que presentaban estos datos o síntomas diseminados tengan una evolución sensiblemente diferente de aquellos en que no se presentaban tales anomalías.

De todo esto sacamos la conclusión de que el lupus eritematoso discoide es una forma larvada de lupus eritematoso, por lo que los enfermos con lesiones lúpicas discoides deben ser sometidos a una vigilancia médica prolongada, practicándoles a intervalos exámenes de sangre y orina, y efectuando a la menor sospecha de diseminación del proceso fundamental la prueba del fenómeno L. E.<sup>1</sup>

Para más detalles sobre la relación entre las formas diseminada y discoide del lupus eritematoso, véase la revisión que WILSON y JORDÁN han hecho sobre este asunto.

(La bibliografía, en la pág. 221.)