

Neutropenia y febrícula mantenida como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico

V. López-Marina^a, G. Pizarro Romero^b y E. Galindo Montané^c

^aResidente de tercer año de Medicina Familiar y Comunitaria. ^bMédico de Familia. ^cReumatóloga y Médico de Familia. Área Básica de Salud Badalona 6-Llefià. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria del Barcelonés Nord-Maresma. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria del tejido conjuntivo, probablemente de etiología múltiple (se ha relacionado con factores genéticos, hormonales y ambientales), más frecuente en las mujeres (relación mujer: varón de 10: 1), que se suele presentar entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, con una incidencia de 5,5/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 122/100.000 habitantes¹. Puede afectar a múltiples órganos: piel, articulaciones, riñones, pulmones, sistema nervioso, serosas, tubo digestivo y aparato cardiocirculatorio. De esta manera, las formas de inicio son múltiples². La gravedad varía entre leve e intermitente o persistente y fulminante, sufriendo la mayoría de los enfermos exacerbaciones con intervalos intercalados de relativa calma. La remisión verdadera, sin ningún síntoma y sin necesidad de tratamiento añadido, ocurre en menos de un 10% de los casos³. A continuación, presentamos el caso clínico de una mujer con neutropenia leve y febrícula prolongada como forma de presentación de LES, sin exacerbaciones asociadas y que se mantiene asintomática en tratamiento con cloroquina.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 28 años de edad sin antecedentes familiares, personales ni patológicos de interés. Acude a consulta porque desea una analítica general de reconocimiento sin presentar ningún tipo de manifestación clínica, en la que se objetiva: 4.000 leucocitos/ μ l (*fórmula leucocitaria*: 35% neutrófilos, 48% linfocitos, 10% monocitos, 5% eosinófilos, 2% basófilos, sin cayados); serie roja, plaquetas, VSG y bioquímica normales. Tras dos años controlando esta leve neutropenia, la paciente presenta durante 3 meses febrícula vespertina bien tolerada, por lo que se solicita una nueva analítica con el siguiente

resultado: 3.300 leucocitos/ μ l (*fórmula leucocitaria*: 34% neutrófilos, 49% linfocitos, 7% monocitos, 2% eosinófilos, 1% basófilos y 7% bandas-neutrófilos); Hb 14,2 g/dl, Hto. 43,1%, VCM 93,3 fl, HCM 30,9 pg; VSG 12 mm/h; plaquetas 149.000/ μ l; bioquímica normal; PCR 2,4 mg/l.

Se deriva al centro de referencia para descartar etiología infecciosa, síndrome mielodisplásico, conectivopatía, hepatopatía crónica o endocrinopatía. Se confirma analíticamente la leve leucopenia con neutropenia, con hemostasia, bioquímica, fosfatasa alcalina granulocitaria, proteinograma y hormonas tiroideas normales. En el examen de orina, el sedimento y el análisis de orina son normales. El estudio de anemias es normal: ferritina 66 μ g/l, folato sérico 7 ng/ml, folato eritrocitario 200 ng/ml, cobalamina 622 pg/ml, vitamina B₁₂ 236 pg/ml. Inmunológicamente, destaca lo siguiente: ANA 1/2.560 con patrón moteado fino, antiRo (SSA) positivos a 100 U/ml, anti-La (SSB) positivos a 44 U/ml, factor reumatoide 184 U/ml, anticuerpos anticélula parietal gástrica 1/320, índice de anticuerpos antifactor intrínseco 1,3 (N < 1,0), inmunocomplejos circulantes 8 μ g/ml (N < 1,5); fracción del complemento normal; anti-ADN, anti-Scl 70, anti-RNP, anti-Sm, AMA, anti-LKM anti-FL, anti-TPO, anti-Tg, ANCA y crioglobulinas negativos. El estudio de trombofilia objetiva anticardiolipinas IgG 3,8 GPL/ml e IgM 3,8 MPL/ml. Hormonalmente, presenta una gastrina de 30 pg/ml (N < 90) y un pepsinógeno I de 72,9 ng/ml (N: 20-80). El test de Schilling y la fibrogastroscoopia son normales con biopsias de antro y cuerpo gástrico sin alteraciones significativas de la normalidad. El PPD es negativo y la radiografía de tórax es normal. El aspirado de médula ósea presenta una linfocitosis medular de aspecto maduro. Las serologías para VIH, VHB, VHC, lúes, toxoplasma, citomegalovirus, *Brucella*, micoplasma, *Chlamidia*, *Coxiella* y *Legionella* son negativas.

Orientando todo este cuadro como un LES se instaura tratamiento con 6-metilprednisolona 4 mg/día y cloroquina 2,5 mg/kg/día durante un mes, desapareciendo las alteraciones analíticas y la febrícula. Actualmente sigue trata-

Correspondencia: Dr. V. López-Marina.
P. Lorenzo Serra, 11, 2.º 2.ª. 08922 Santa Coloma de Gramanet.
Barcelona.

miento con cloroquina 2 mg/kg/2 días, con controles de fondo de ojo correctos (prevención de la retinopatía secundaria a cloroquina) y asintomática.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de LES se basa en datos clínicos y de laboratorio, alcanzando los criterios revisados de la American College of Rheumatology de 1982 (tabla 1) una sensibilidad y especificidad del 96%⁴. No obstante, hay LES que no cumplen los cuatro criterios exigidos como en nuestro caso clínico. Existen algunas correlaciones entre las alteraciones inmunológicas que se pueden hallar y las manifestaciones clínicas que pueden resultar, estando resumidas en la tabla 2.

El pronóstico de esta enfermedad va mejorando poco a poco. Los casos de evolución fatal rápida son bastante raros ahora, de manera que la supervivencia a los 5 años es superior al 90% y a los 10 años es superior al 80%. Las infecciones, la nefropatía, la afección neurológica y las complicaciones arterioscleróticas tardías por la corticoterapia son las mayores causas de morbimortalidad. Se está observando en los últimos años una relación entre el LES y el linfoma no hodgkiniano, así como con otras neoplasias posiblemente relacionadas con infecciones virales (hígado, vulva/vagina, cuello del útero)⁴. El lupus también se puede asociar a gastritis autoinmune,

aunque más raramente. El hecho de que los anticuerpos anticélula parietal gástrica y antifactor intrínseco sean positivos sin manifestación gástrica (gastritis) ni hematológica (anemia perniciosa) es predictivo de desarrollo futuro de gastritis autoinmune, tal y como sucede en nuestro caso⁵.

Las medidas de actividad lúpica que normalmente se utilizan son la elevación de la VSG y de la PCR, el descenso de la fracción del complemento y la elevación de los títulos de anticuerpos Anti-ADN, a pesar de que hay datos contradictorios respecto a la utilidad de la elevación de estos anticuerpos como predictivo de un brote lúpico^{4,6}. Se han establecido unos índices clínicos de actividad, y un estudio que compara seis de ellos⁷ demostró que el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) y el Sys-

TABLA 1. Criterios diagnósticos revisados de la American College of Rheumatology en 1982 para el lupus eritematoso sistémico.

1. Exantema malar
2. Exantema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales o nasofaríngeas
5. Artritis
6. Serositis
 - Pleuritis
 - Pericarditis
7. Enfermedad renal
 - Proteinuria persistente > 0,5 g/24 h
 - Cilindros celulares
8. Enfermedad neurológica
 - Convulsiones, sin consumo de drogas o trastornos metabólicos sospechosos
 - Psicosis no debida a drogas o trastornos metabólicos
9. Enfermedad hematológica
 - Anemia hemolítica, con reticulocitosis
 - Leucopenia (< 4.000/μl en dos o más determinaciones)
 - Linfopenia (< 1.500/μl en dos o más determinaciones)
 - Trombocitopenia (< 100.000/μl en ausencia de drogas sospechosas)
10. Trastorno inmunológico
 - Fenómeno LE positivo
 - Anti-ADN positivo
 - Anti-Sm positivo
 - Test luético no treponémico falsamente positivo durante 6 meses. Se debe descartar la sífilis demostrando la negatividad de las pruebas treponémicas (TPI, FTA)
11. ANA positivos detectados por técnicas de inmunofluorescencia, una vez descartada la ingesta de fármacos capaces de producir cuadros de lupus inducido

Se puede considerar que un paciente es portador de lupus eritematoso sistémico si reúne 4 o más de los anteriores criterios, de forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación.

TABLA 2. Correlaciones entre las alteraciones inmunológicas que se pueden hallar y las manifestaciones clínicas que pueden resultar en el lupus eritematoso sistémico (LES)

- ANA** • Son positivos en el 95% de los casos
- Anti-ADN** • Tienen una frecuencia del 60-75%. Aparte de ser diagnósticos, se relacionan con los brotes de actividad de la enfermedad y sobre todo con la glomerulonefritis lúpica
- Anticuerpos antihistonas** • Positivos en el 90% de LES inducidos y en el 75% de los espontáneos
- Anti-Sm** • Prácticamente exclusivos del LES, presentes en un 10% y siendo más frecuentes en la raza negra
- Anti-RNP** • Se dan en un 25% de los casos, asociándose a fenómeno de Raynaud, edema de manos y Síndrome Overlap (LES + esclerodermia + polimiositis). Parecen tener un efecto protector sobre el riñón. Más frecuentes en la raza negra
- Anti-Ro (SSA)** • Con una frecuencia del 30%, se asocian a fotosensibilidad, lesiones cutáneas subagudas, factor reumatoide, rasgos de superposición con el síndrome de Sjögren, HLA-DR3 y glomerulonefritis
- Anti-La (SSB)** • Se aprecian en un 15% de los casos. Protegen de la nefritis lúpica y se asocian a Síndrome de Sjögren. Son positivos cuando también lo son los Anti-Ro
- Anti-Ro y Anti-La positivos simultáneamente** • Se les atribuye un papel protector del riñón
- Anticuerpos antirribosomales** • Se asocian a hepatitis lúpica
- ANCA** • Pueden ser positivos tanto si existe vasculitis lúpica como si no
- Factor reumatoide** • Positivo en un 25% de casos, adjudicándole un papel protector del riñón
- Crioglobulinas** • Positivas en un 20% de los LES, siendo más frecuentemente positivas en los pacientes con afectación renal
- Fracción del complemento** • A menudo está disminuida, siendo un buen indicador de actividad lúpica y que se correlaciona con la afectación renal
- Anticuerpos anticardiolipina** • Tienen una incidencia del 50%, asociándose a un aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial, trombocitopenia, valvulopatía, aborto espontáneo, prolongación de TPT (anticoagulante lúpico) y VDRL falsamente positivo
- Anticuerpos antifosfolípidos** • Presentan una incidencia del 30% y se asocian a riesgo de trombosis venosa o arterial, aborto espontáneo y trombocitopenia, al igual que los anticuerpos anticardiolipina
- Inmunocomplejos circulantes** • Suelen ser positivos en el 50% de los pacientes con LES, asociándose a disminución de la fracción del complemento (sobre todo el C4) y a la presencia de glomerulonefritis difusa proliferativa
- Test VDRL falsamente positivo y anticoagulante lúpico** • Están entre las primeras anomalías serológicas identificadas en pacientes con LES, siendo anticuerpos totalmente inespecíficos

temic Lupus Activity Measure (SLAM) son los que tienen mayor reproducibilidad en las distintas visitas y con distintos entrevistadores.

El tratamiento del LES se basa en conseguir un equilibrio entre el control satisfactorio de las múltiples manifestaciones clínicas y los efectos adversos de los fármacos utilizados. Dada la gran variedad clínica y los diferentes cursos evolutivos del lupus no se dispone de una terapéutica estándar y se debe de individualizar en cada paciente el tratamiento a seguir. Para tratar el LES disponemos de los antiinflamatorios no esteroides (AINE), glucocorticoides (prednisona, prednisolona, 6-metilprednisolona), antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina) e inmunosupresores (ciclofosfamida, clorambucilo, azatioprina, ciclosporina, metotrexato)⁸.

De cara a la práctica clínica en atención primaria, ante cuadros inespecíficos de predominio constitucional, febrículas y síndromes febriles prolongados de etiología incierta y alteraciones hematológicas no graves que no se correlacionen con una causa clara, se debería hacer un cribado de conectivopatía con factor reumatoide, ANA, VSG y PCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 4-50.
2. Vilardell M, Ordi J. Enfermedades difusas del tejido conjuntivo. Lupus eritematoso sistémico. En: Ferreras-Rozman, editores. *Medicina interna* (12ª. ed.). Barcelona: Ediciones Doyma S.A., 1992; 996-1003.
3. Hannahs HB. Lupus eritematoso sistémico. En: Harrison, editor. *Principios de medicina interna* (13ª. ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1994; 1889-1895.
4. Rodríguez GA, Zea MA. Etiopatogenia y manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. En: Alonso RA, Álvaro-Gracia AJ, Andreu SJ, Blanch RJ, Collantes EE, Cruz MJ et al, editores. *Manual SER de las enfermedades reumáticas* (3ª. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A., 2000; 287-300.
5. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 144.
6. LES. The autoimmune diseases. Rose NR, Mackay IR, editores. Academic Press, 1998.
7. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1107-1118.
8. Rodríguez-Valverde V, Blanco AR. Lupus eritematoso sistémico. Tratamiento. En: Alonso RA, Álvaro-Gracia AJ, Andreu SJ, Blanch RJ, Collantes EE, Cruz MJ et al, editores. *Manual SER de las enfermedades reumáticas* (3ª. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A., 2000; 300-306.