

Lupus eritematoso sistémico e insuficiencia medular global*

Dres. Goja, B.; Sígona, M.; Fernández Corvo, G.**
Iraola, L.; Rodríguez Bossi, J.; González Leprat, J. A.;
Cazes, M.

En la evolución del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es habitual el compromiso de una de las series hematológicas (1) siendo poco frecuente la comprobación de insuficiencia medular global. Que la insuficiencia medular global constituya la forma de presentación clínica del LES es excepcional y constituye el motivo de esta presentación.

En 8 casos de LES estudiados en la Clínica Médica 2 (Facultad de Medicina) en 1969, surgen 2 observaciones que se caracterizan por presentarse con una insuficiencia medular global. Se realiza la revisión bibliográfica en cuanto a la frecuencia de forma de presentación y a los mecanismos patogénicos planteados en dicha asociación.

MATERIAL Y METODOS

Caso 1. Registro N° 960. Sexo masculino, 15 años. Ingresó en 1970 por fiebre, anemia y epistaxis. Comienza 20 días antes con fiebre, artralgias, mialgias, astenia, agregándose palidez, somnolencia y epistaxis severa. Examen: mal estado general, febril, palidez intensa. Supuración ótica bilateral. Poliadenomegalias, esplenomegalia grado 1. Taquicardia de 130 pm., soplo sistólico de punta.

Exámenes paraclínicos. Hemograma: Ht. 13 %, Hb. 30 %, GB 2200, neutrófilos 56 %, eosinófilos 1 %, monocitos 5 %, linfocitos 39 %, plaquetas disminuidas y dispersas. Reticulocitos 0,1 %. Mielograma: médula ósea de escasa densidad celular, con abundantes restos nucleares que por sus características morfológicas corresponden a cuerpos hematocíticos de Gross. Sobrevida globular normal. Test de Coombs directo e indirecto negativo. Células LE positivas. VES 45 mm 1ª hora. Proteinograma electroforético: albúmina 1,98 g %, globulinas alfa 10,30 alfa 2 0,99, beta 0,93, gama 2,16, proteínas totales 6,37 g %. Azoemia 0,68 g/lt., creatinemia 1,40

mg %. Orina: albúmina 1,50 g/lt., densidad 1010. Orina minutada: albúmina/min. 0,403 mg/min., piocitos 52800, hematies 14400, cilindros: granuloso 480, granuloalialinos 190, hialinos 240, leucocitarios 184/min. Biopsia de riñón: glomerulonefritis proliferativa difusa. Fondo de ojo: normal. ECG: sobrecarga ventricular izquierda, anomalías de la repolarización de cara lateral. Encuesta bacteriológica: exudado ótico-piocianico. Tratamiento: corticosteroides, reposición hematológica, antibióticos.

Evolución: regresión de la sintomatología, 5 meses después de hemograma: Ht. 36 %, Hb 70 %, GB 6300, clasificación y plaquetas normales. Sin empujes durante 7 años, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, fallece a los 8 años del comienzo.

Caso 2. Registro N° 11430. Sexo femenino, 45 años. Ingresó en 1973 por cuadro febril prolongado. Comienza 4 meses antes con fiebre, astenia, anorexia, adelgazamiento de 5 kg., hiperpigmentación de mejillas. Examen: adelgazada, febril, deshidratada, polipneica, confusión mental. Palidez cutáneo-mucosa, petequias y equimosis generalizadas, lesión úlcero-necrótica de labio, muguet bucal. Taquicardia de 120 pm., apagamiento del primer tono cardíaco, soplo sistólico de punta. PP: submatidez de base de hemitórax izquierdo, estertores crepitantes, soplo tubario.

Exámenes paraclínicos. Hemograma: Ht. 23 %, Hb 63 %, GB 3300, neutrófilos 66 %, monocitos 9 %, linfocitos 32 %. Serie roja discreta anisocitosis, normocromía. Plaquetas escasas y dispersas. Reticulocitos 0,5 %. Mielograma: médula ósea con baja densidad celular conservando la relación entre las diferentes series del tejido mielóide y la morfología normal. Punción biopsica de hueso: tejido mielóide escaso, pocos elementos hematopoiéticos reconocibles y zonas de fibrosis. Test de Coombs negativo. Bilirrubinas normales. Células LE positivas. VES 72 mm. 1ª hora. Proteinograma electroforético: albúmina 2,33 %, globulinas: alfa 1 0,46, ALFA 2 0,81, beta 0,95, gama 2,65, proteínas totales 7,20 g %. Azoemia 0,40 g/lt. Orina: albúmina 1,20 g/lt., densidad 1012. Orina minutada: albúmina 0,074 mg/min., eritrocitos 750, piocitos 2000, células epiteliales 500/min. Biopsia de riñón: glomerulonefritis membranosa focal con discretos signos de actividad. Fondo de ojo: numerosos cuerpos citoides. ECG: trastornos de la repolarización.

* Trabajo presentado en 10º Congreso de Medicina Interna. Nov. 1979.
** Tte. 2º Médico. Integrante del Dpto. de Medicina del H.C.F.F.AA.

zación de región lateral. RX de tórax: velo pleural en base izquierda. Encuesta bacteriológica negativa.

Tratamiento: corticoesteroides y reposición hematológica, 7 días después se comienza ciclofosfamida. Evolución: 1 mes después hemograma: Ht. 40 %, Hb. 77 %, GB 4600, clasificación y plaquetas normales, células LE negativas. Alta.

RESULTADOS. Se realiza diagnóstico de LES en los 2 pacientes por las manifestaciones de participación multiparenquimatosa y la presencia de células LE positivas en sangre periférica en ambos, y la comprobación en uno de ellos de cuerpos hematocínicos de Gross en el mielograma.

Ambos casos cursan con anemia, síndrome hemorrágico petequial en uno de ellos, y fiebre, por lo que se plantea pancitopenia. El mielograma en ambos, y la biopsia de hueso en uno de ellos, muestra una hipoplasia medular global, que se acompaña de reticulocitos bajos. Se considera que presentan una insuficiencia medular global. No se realizan estudios de ferroquinesia por la premura con que debe iniciarse el tratamiento. Los tests de Coombs, bilirrubinas y sobrevida globular normales permiten descartar hemólisis asociada. En ambos casos la evolución fue regresiva con normalización hematológica, luego del tratamiento con drogas inmunosupresoras.

COMENTARIOS. El inicio de un LES en la forma referida en estos casos obliga al planteo inicial de una hemopatía aguda, o la posibilidad de una aplasia medular. La participación clínica multivisceral confirmada por los exámenes paraclínicos, y la existencia de células LE positivas permite hacer el diagnóstico; se destaca que es excepcional el hallazgo de cuerpos hematocínicos en el estudio de médula ósea (8,4).

De la revisión bibliográfica surge que la asociación de insuficiencia medular y LES es excepcional. Cassileth y col. (2) citan un caso que se presenta con anemia y aplasia eritroide de la médula ósea, encontrando discreta hipoplasia de dicha serie en 8 de 38 pacientes estudiados. Griner y Hower comprueban en un paciente trombocitopenia y médula ósea amegacariocítica (4). Hay 4 observaciones de Lan y White donde comprueban mielosclerosis (4). En una revisión de 81 pacientes portadores de LES del Hospital de Clínicas M. Quintela se encuentra un caso que comienza con insuficiencia medular global (4). Recientemente Fitch (6) describe una paciente portadora de LES con anemia aplásica, con mejoría luego de plasmátesis reiteradas. Diversos autores plantean el mecanismo inmune en la patogenia de la insuficiencia medular en el LES (2, 3, 5, 6, 7) el cual impediría la proliferación de las células hematopoiéticas precursoras en la médula ósea, pudiendo involucrar una o varias líneas hematopoiéticas.

La injuria celular puede realizarse a través de anticuerpos humorales o mecanismos citotóxicos mediados por células (3). La célula que actuaría como sustrato de dicho mecanismo inmune sería la stem cell diferenciada más que la pluripotente. En el hombre no se han demostrado anticuerpos contra la stem cell pluripotente, pero por estudios en modelos animales se presume su existencia (3). Se ha comprobado la existencia de anticuerpos contra la stem cell diferenciada eritroide y mieloide, siendo mediada la acción citotóxica por IgG para ambas, y además por IgM para la serie blanca. Dicha acción puede ser complemento dependiente o no, y este inhibidor no tendría especifi-

cidad de anticuerpos anti-HLA (2, 3, 6). Krantz y col. han demostrado in vitro además la existencia de un inhibidor de la eritropoietina, también detectado en la fracción IgG (5). Los linfocitos además de actuar produciendo anticuerpos o por acción citotóxica celular podrían influir la proliferación de la stem cell (7), hecho que comprueba Ascensao (3).

La existencia de un factor inhibidor sérico que actuaría sobre la médula ósea es confirmado por la comprobación de un retardo significativo de crecimiento de colonias de médula ósea de ratón in vitro frente a suero humano, hecho que Duckham y col. (5) encuentran estudiando LES y otras mesenquimopatías, siendo su presencia evidente en aquél en 43 % de los casos.

Según dichos autores se encontraría en varias fracciones séricas (quilomicrones, LDL y HDL), pero no en cada una por separado.

En los casos estudiados se plantea el mecanismo inmune en la producción de insuficiencia medular, por lo que se realiza medicación inmunosupresora como plantean varios autores (2, 5, 7). Dicho tratamiento tuvo una respuesta hematológica favorable.

RESUMEN

Se analizan 8 casos de LES. Dos de ellos presentaron insuficiencia medular global como motivo de consulta, dicha forma de inicio de LES de acuerdo a la revisión bibliográfica es excepcional. Se destaca que esta forma de presentación de LES resultó en los 2 pacientes estudiados de extrema gravedad.

Como patogenia de la insuficiencia medular se plantea el mecanismo inmune, sea a través de anticuerpos humorales o mecanismos citotóxicos mediados por células. La presencia de dicho inhibidor sérico sería comprobada por retardo de crecimiento de colonias celulares de médula ósea de ratón in vitro frente a suero humano. Este mecanismo patogénico justifica la eficacia y utilización de medicación inmunosupresora.

El diagnóstico y el tratamiento precoz teniendo en cuenta los mecanismos inmunes señalados son de gran importancia.

El diagnóstico diferencial se planteó con hemopatías malignas.

SUMMARY

8 cases of Systemic Lupus Erythematosus were studied. Two of them complained from global medullar failure. This way of beginning the SLE is exceptional in the literature. This particular presentation of the SLE appeared in two seriously ill patients.

The immune mechanism was stated as the pathogenesis of the medullar failure, either through humoral antibodies or cytotoxic mechanisms mediated by cells. The presence of such serum inhibitor would be demonstrated by the retardation of cell-colonies growth from rat bone-marrow in vitro as compared to human serum.

This pathogenic mechanism justifies the use and efficiency of immunosuppressors.

The early diagnosis and treatment are very significant, taking into account the immune mechanisms mentioned above.

The differential diagnosis was malignant hemopathy.

BIBLIOGRAFIA

1. BUDMAN D. and al.: Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. Ann. Int. Med. 86:220, 1977.
2. CASSILETH P. and al.: Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosus. (51 ref.). Am. J. Med. 55:706, 1973.
3. CLINE, M.; GOLDE D.: Immune suppression of hematopoiesis. Am. J. Med. 64:301, 1978.
4. DE BARBIERI, J.; MUSE, M.; NUÑEZ, E.; GONZALEZ LEPRAT, J.A.; SANCHEZ, A.; CAMAY, H.: Manifestaciones hematológicas del lupus eritematoso sistémico del adulto. 7º Congreso de Medicina Interna, 1970.
5. DUCKMAN, D. and al.: Retardation of colony growth of in vitro bone marrow culture using sera from patients with Felty's syndrome, disseminated lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other disease states. Ath. and Rheum. 18:323, 1975.
6. FITCHEN, J. and al.: Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus. Recovery after exchange plasmapheresis. Am. J. Med. 66:537, 1979.
7. KAGAN, W. and al.: Studies on the pathogenesis of aplastic anemia. Am. J. Med. 66:444, 1979.
8. WORTHINGTON, J. and al.: Significance of hematoxylin bodies in the necropsy diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am. J. Path. 35:955, 1959.