

# SESIONES CIENTIFICAS

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE VALENCIA\*

### EL LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

PROF. J. PERIANES CARRO

CON la experiencia de 34 casos propios y sobre la base de extensa revisión bibliográfica, se hace una puesta al día del tema, cuya importancia viene dada por la mayor frecuencia con que se padece o se diagnostica actualmente el lupus eritematoso diseminado (Led) y por el interés del estudio de su patogenia.

La atención despertada sucesivamente por las manifestaciones cutáneas, articulares, fiebre, adelgazamiento y púrpura maculosa, junto a la motivada por la participación de las serosas, riñón y válvulas cardíacas, han llevado al conocimiento de la enfermedad, que se ha completado con el de sus lesiones anatomopatológicas y frecuencia con que aparecen en los distintos órganos, concluyéndose que el Led puede agruparse junto a otras enfermedades en las que resaltan las alteraciones del tejido colágeno.

Se revisa la sintomatología del Led, que exterioriza la participa-

ción en el proceso de distintos órganos y aparatos, describiéndose las lesiones que se producen en cada uno de ellos, su frecuencia y características, cuyo conocimiento sirve para intuir el diagnóstico, al que se llega fácilmente cuando se desarrolla el cuadro clínico completo, pero que es muy difícil habitualmente por lo polimorfo y poco típico del síndrome con que se inicia el Led.

Esta revisión comprende: *Lesiones cutáneas*, típicas en eritema, o profundas o mucosas, localizadas o difusas, cuya aparición puede ser tardía o no llega a producirse, en tanto, a veces, un eritema nudoso o una púrpura maculosa, inespecíficos, pueden ser manifestación inicial de un Led.

*Dolores articulares*, con fiebre, frecuentes, precoces, con gradación de intensidad, desde leves a fuertes, y con tumefacción articular, de difícil diagnóstico diferencial.

En el brote agudo, por parte de

\* Resumen de algunas de las conferencias pronunciadas en la Real Academia de Medicina de Valencia.

corazón, *pericarditis* —frecuente y acusada—, *miocarditis* —habitual, con escasa expresión clínica— y *endocarditis* de Libman-Sacks— menos frecuente, funcionalmente bien tolerada, que puede transformarse en bacteriana. Rara vez participación vascular, de coronarias o arterias de miembros.

En aparato respiratorio, *localizaciones laríngeas* —excepcionales—, *pulmonares* —frecuentes, en cualquier momento evolutivo, en forma de neumonitis o de nódulos múltiples, pequeños, más o menos difusamente repartidos— y *pleurales* —habituales en uno u otro momento de la evolución, y, en ocasiones, único síntoma.

Como participación renal: *Nefritis lúpica leve* —glomerulonefritis membranosa, con función renal conservada y ligera albuminuria— *nefritis lúpica grave* —con lesiones más acusadas, insuficiencia renal y, en ocasiones, hipertensión— y *síndrome nefrótico*, en el que puede faltar el aumento de la cifra de colesterolina en plasma, reservándose para este caso el nombre de «*pseudonefrosis lúpica*».

En la afectación renal, histológicamente, la aparición —no muy frecuente— dentro del glomerulo, de los *cuerpos hematoxilicos*, es la única *lesión típica del Led*, en tanto las restantes —engrosamiento de la membrana basal, degeneración fibrinoide, capilares en «*asas de alambre*», y necrosis local— aisladamente no permiten se establez-

ca un diagnóstico, al que se llega fácilmente cuando se asocian varias de ellas.

Por parte de sistema nervioso, *convulsiones*, *psicosis*, *neuropatías periféricas*, y más raramente *mielitis transversa* o síntomas de *co-rea*.

En aparato digestivo, *vómitos*, *diarreas con o sin melena*, *ascitis*, por *peritonitis lúpica*, *hepatitis*, que puede llevar un curso prolongado y acabar en una *cirrosis* del tipo de Marchand-Mallory.

En la mayoría de los casos *anemia normocrómica y normocítica*, pero a veces puede aparecer una anemia hemolítica, con esplenomegalia y prueba de Coombs positiva. Habitual exista *leucopenia*, con *aumento de los neutrófilos*, disminución de los *linfocitos y eosinopenia*, que se transforma en eosinofilia bajo el tratamiento con esteroides. Casi en un tercio de los casos, *púrpura trombopénica* que adopta el carácter de la púrpura maculosa de Wehrlof. En un mismo enfermo puede aparecer anemia, leucopenia y trombopenia, recordando el llamado síndrome de Ewans. La velocidad de sedimentación suele estar muy aumentada, en especial en los períodos agudos, y es buen índice de la evolución del proceso.

*Esplenomegalia*, que puede ser muy acusada, sin que sus lesiones de fibrosis periarterial puedan ser consideradas específicas.

También los *ganglios linfáticos*

pueden estar *aumentados* de tamaño.

En casi la mitad de los casos de Led existe *aumento de la gamma globulina*, asociada generalmente con *disminución de las proteínas*, aunque hay casos que cursan con hiperproteinemia. En las formas agudas, algunas veces, aumento también de la alfa globulina. No es rara la presencia de crioglobulinas.

En el campo *diagnóstico*, el más importante hallazgo es el denominado *Fenómeno L. E.*, consistente en esencia en que por la puesta en contacto de plasma del enfermo con células de médula ósea o sanguíneas de un sujeto normal o del propio paciente, en caso positivo, pasado un tiempo de incubación, aparecen las llamadas *células L. E.*, que en realidad son leucocitos, generalmente neutrófilos, cargados de uno o varios cuerpos incluidos, y que toman fuertemente los colorantes. En ocasiones uno de los cuerpos de inclusión no aparece fagocitado, sino rodeado de gran cantidad de leucocitos, dando lugar a la formación de una roseta, que tiene la misma significación diagnóstica que la célula L. E.

Para el desarrollo de la célula L. E. se requiere la existencia de un factor plasmático (que también se encuentra en los derrames pleural o ascítico, y hasta en la orina), presente en los enfermos de Led, que va unido a una gamma globulina de constante de sedimentación de 7.S., que ha podido ser aislada.

La especificidad del fenómeno L.E. que sólo se ha conseguido in vitro, ha sido muy discutida: es negativo en algunos enfermos de Led, aunque repetido en el tiempo muchas veces llegue a ser positivo; no existe relación entre el grado de actividad del Led y el grado de positividad del fenómeno L. E.; hay un grupo de enfermedades (artritis reumatoide, enfermedades del colágeno, etc.) en las que el fenómeno L. E. puede ser positivo. Pese a todo, su valor diagnóstico en el Led es muy estimable.

Existen, además, en los enfermos del Led, otros factores plasmáticos antinúcleo (F.A.N.) que se manifiestan no por la formación de células L.E., sino por fenómenos más complejos, que se ponen de manifiesto con la técnica de los anticuerpos fluorescentes. La importancia del F.A.N. estriba en que se ha encontrado en todos los casos de Led, y siempre a títulos muy altos, en tanto en otras enfermedades puede también existir, pero siempre a concentración muy baja.

Aunque todavía sin valor diagnóstico, se ha demostrado existen en el suero de enfermos de Led factores antiprotoplasma de las células, que reaccionarían contra las mitocondrias y microsomas.

Los tres factores L. E., F. A. N. y antiprotoplasma, son factores anticélula, que actúan como verdaderos anticuerpos, ya que requieren la fijación del complemento.

En el aspecto *etiopatogénico*, el

Led es una afección cuajada de incógnitas cuyo despeje se inicia en los últimos tiempos: La *incidencia* es mayor en la mujer (76 a 90 por 100 de los caso, según estadísticas), con aparición entre los 20 y los 30 años, aunque se han descrito casos extremos desde los 11 meses a la ancianidad, y no existe ningún predominio racial. Se revisan las diferentes *hipótesis patogénicas*, para concluir que nada sabemos en concreto, pero no parece aventurado decir que el Led es consecuencia de ciertos grupos celulares que producen anticuerpos anormales, cuyo desarrollo se establecería de manera muy lenta, a semejanza de lo que ocurre en los injertos homólogos, con receptor previamente tratado por radioterapia o mercaptopurina, que desarrolla tardíamente la que se conoce como enfermedad homóloga secundaria o «runt disease», debida a que algunas células del injerto son capaces de producir anticuerpos frente a las del animal receptor, pero hay que preguntarse hasta qué punto estos anticuerpos del Led bastan a explicar la génesis de la enfermedad, siendo indiscutible la existencia en ella de una alteración de las reacciones inmunitarias.

Algunas drogas (apresolina, trimetadiona y otras) son capaces de producir los síntomas del Led, aunque su mecanismo de acción es desconocido.

Para el tratamiento son eficaces

los esteroides suprarrenales y secundariamente los antimaláricos. La respuesta es muy similar con cualquier esteroide, siempre que la dosis sea alta. Para iniciar la terapéutica, de 40 a 70 mg. de prednisona por día, aunque hay casos que requieren dosis de ataque de 400 mg. Pronto la sintomatología regresa en forma espectacular, salvo la hipertensión y las manifestaciones esplénicas que lo hacen lentamente o no regresan. Las lesiones renales asociadas a hipertensión responden mal, pero si la nefropatía cursa sin hipertensión o adopta el carácter de nefrosis, la respuesta es muy variable. La mostaza nitrogenada es factor terapéutico coadyuvante, útil en los casos de regresión lenta.

Vencido el brote agudo debe reducirse la administración de esteroides a dosis de sostén, que precisa sean mantenidas indefinidamente en la mayor parte de los casos. Una reactivación del proceso exige la vuelta a dosis de ataque.

Los antimaláricos (atebrina a dosis de 100 mg.) pueden asociarse a los esteroides en las curas de sostenimiento.

El *pronóstico* de la enfermedad es muy variable. La participación renal grave, especialmente si cursa con hipertensión e insuficiencia renal. En tales casos la supervivencia suele ser muy corta. En ausencia de lesión renal el pronóstico es más favorable y hay enfermos

que viven muchos años, mantenidos por dosis pequeñas de esteroides, llegandose en algunos a supri-

mir estos por breves espacios de tiempo.

*Resumen: R. Ll. Ll.*

## PATOLOGIA GENERAL DE LA MUTACION

Dr. JOSE BAGUENA CANDELA

RESULTA imprescindible para una ulterior comprensión de la Patología General de la mutación, la consideración de ciertos aspectos de la quimiodinámica celular, así como de los elementos que sirven de soporte estructural a esta quimiodinámica.

Una serie de experimentos con C-14, vienen a demostrar que la *proteinopoyesis* sería función del ácido Ribonucléico (RNA), y los trabajos de Brachet con la alga monocelular gigante *Acetabularia*, evidenciarían que la citada preteinopoyesis es dependiente lejana e indirecta del núcleo.

En cambio la especificidad proteica sería consecuencia del llamado troquelado genético a cargo del ácido Desoxiribonucleico (DNA) de la eucromatina cromosomal, y tendría a su cargo la *información genética*. El calco obtenido seguiría el patrón espacial de Watson y Crick. Los premios Nobel, Ochoa y Kornberg, lograron sus respectivas síntesis con un «iniciador» o molde de DNA. Esta información genética correría a cargo del nucleolo.

Las *fuentes de energía* radicaría en la oxidación de los glúcidos en las mitocondrias (sistema mitocondrial-cicloforasa de Ochoa y Green) y el acúmulo energético se localizaría en los enlaces ricos en energía del ATP.

Los *sistemas enzimáticos* se localizan en las mitocondrias para la oxidación y en los plasmosomas los que atañen al metabolismo proteico. Los primeros son independientes del núcleo, y los segundos dependientes.

Hay que aceptar, pues, una cierta vuelta a la hipótesis cariocéntrica de Loeb (1899) solo en lo que se refiere al control oxidativo. Es cierta igualmente la secuencia Un gen-Una molécula-Un enzima. Se destaca cada vez más la importancia genética del protoplasma.

Analizando el *hecho mutacional*, hay que concebirlo como un cambio surgido en un gen, capaz de ser transmitido a la progenie de modo permanente. Sería el «error de imprenta» de Rostand, que coincide con la hipótesis duplicacional. Para Burnet, habrían diariamente 108 mutaciones en el hombre.