

Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019

Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus applying the classification criteria of EULAR/ACR 2019.

Dulce Renée Soto, Ulises Mercado

Resumen

OBJETIVO: Describir la frecuencia y las características clínicas, inmunológicas e histopatológicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo en el que se aplicaron los nuevos criterios de lupus eritematoso sistémico a pacientes atendidos en el servicio de medicina interna y reumatología de 2014 a 2020. Se registraron las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio de rutina, pruebas inmunológicas y tipos de nefritis. El punto de corte para el diagnóstico individual de lupus eritematoso sistémico fue de 10 o más puntos. La existencia de anticuerpos antinucleares fue obligatoria.

RESULTADOS: Se incluyeron 132 pacientes, 116 mujeres y 16 hombres con relación 7:1. La edad mediana fue de 35 años (límites: 12 a 58). El 77% manifestó artritis, el 71% leucopenia, el 59% lupus cutáneo agudo, un 41% úlceras orales y el 32% fiebre. La nefropatía se observó en el 30% determinada por proteinuria o histopatología. La biopsia renal se efectuó en 14 casos; el tipo III/IV se encontró en 13 casos y en un caso el tipo II/V (ISN/RPS). El 78% tuvo anti-ADN nativo y el 20% anti-Sm/RNP. La disminución del complemento se encontró en el 22% de los casos.

CONCLUSIONES: Los nuevos criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico EULAR/ACR 2019 se basan en criterios previos, excepto la fiebre. Todos nuestros pacientes tuvieron 10 o más puntos para cumplir los criterios de clasificación.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; anticuerpos antinucleares; lupus cutáneo.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the frequency and the clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus applying the 2019 EULAR/ACR classification criteria.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was done describing the frequency and the clinical and immunological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus care in the internal medicine and rheumatology service from 2014 to 2020. The cut-off points for the individual diagnosis of lupus was ≥ 10 points. The presence of antinuclear antibodies was mandatory.

RESULTS: There were included 132 patients, 116 women and 16 men with a 7:1 ratio. The median age was 35 years (range: 12 to 58); 77% had arthritis, 71% leukopenia, 59% acute cutaneous lupus, 41% oral ulcers and 32% fever. Nephropathy was observed in 28%, determined by proteinuria or renal biopsy; in 13 cases the histopathological study revealed type III/IV nephritis and in one case type II/V nephritis (ISN/RPS); 78% had anti-DNA native and 20% anti-Sm/RNP. The decrease in complement was found in 22% of the cases.

Hospital General de Mexicali y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 7 de enero 2021

Aceptado: 3 de mayo 2021

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Soto DR, Mercado U. Características clínicas e inmunológicas de lupus eritematoso sistémico aplicando los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2019. Med Int Méx 2022; 38 (3): 507-513.

CONCLUSIONS: The new classification criteria of EULAR/ACR 2019 for systemic lupus erythematosus are based on previous criteria, except for fever. All our patients fulfilled 10 or more points to meet the classification criteria.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; Antinuclear antibodies; Cutaneous lupus.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es un síndrome heterogéneo autoinmunitario mediado por células B y caracterizado por más de 100 autoanticuerpos;^{1,2} tres de ellos son patogénicos e incluyen anti-ADN (nefritis), antifosfolípidos (trombosis) y anti-Ro/La (bloqueo AV neonatal) y diversos daños en órganos y sistemas. En 1982 y 1997^{3,4} el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso criterios de clasificación para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, aunque no fueron validados. En 2012 surgieron los cambios implementados en los criterios SLICC,⁵ los cuales se han usado como alternativa o en combinación con los criterios del ACR y posteriormente en 2019 la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el ACR propusieron nuevos criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico.^{6,7,8} Los anticuerpos antinucleares (AAN) $\geq 1:80$ determinados por células HEp-2 o una prueba positiva equivalente, que anteriormente formaban parte de los 11 criterios de clasificación, pasaron a ser criterio obligatorio de entrada (**Cuadros 1 y 2**). Si los AAN resultan positivos se aplican 22 criterios aditivos con diferente puntuación o peso, los cuales se agrupan en 10 dominios, 7 clínicos y 3 inmunológicos. El peso de cada criterio varía de 2 a 10. Entre los criterios aditivos, solamente los criterios con mayor peso dentro de cada dominio se cuentan para la suma total. Los pacientes que

acumulan 10 o más puntos se consideran con lupus eritematoso sistémico. La sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios es del 93 y 96%, respectivamente. En este estudio, aplicamos los nuevos criterios de lupus eritematoso sistémico a un grupo de pacientes, la mayoría de ellos reunieron criterios actualizados de 1997.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico referidos al Hospital General de Mexicali de 2014 a 2020.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes fueron evaluados de acuerdo con los criterios EULAR/ACR 2019 para confirmar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Los análisis inmunológicos se efectuaron en pacientes con signos clínicos sugerentes de lupus eritematoso sistémico para ayudar a confirmar el diagnóstico. La prueba de AAN usa técnica fluorescente indirecta con células HEp-2, los títulos $\geq 1:80$ se consideraron positivos. El anti-ADN nativo (anti-ADNn) se analizó por ELISA e inmunoanálisis enzimático. Los anticuerpos contra el antígeno Sm/RNP se detectaron por ELISA. Las proteínas de complemento se determinaron por inmunoturbidimetría y antifosfolípidos por ELISA. El anticoagulante lúpico se analizó por el método del coágulo por

Cuadro 1. Evolución de los criterios de clasificación de lupus

ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012	EULAR /ACR 2019
1. Eritema malar		LE cutáneo agudo o	Mucocutáneos Lupus cutáneo agudo
2. Lupus discoide		LE cutáneo subagudo	L. subcutáneo subagudo o discoide
3. Fotosensibilidad		LE cutáneo crónico	Úlceras orales
4. Úlceras orales		Úlceras orales o nasales	Alopecia no cicatricial
5. Artritis		Alopecia no cicatricial	Artritis
6. Serositis		Sinovitis	Serositis
a) Pleuritis, pericarditis		Serositis	Derrame pleural o pericárdico
7. Alteración renal		Derrame pleural o pericárdico	Pericarditis aguda
a) Proteinuria persistente		Renal	Renal
b) Cilindros		Proteinuria o cilindros de	Proteinuria > 0.5 g/24 h
8. Neurológico		eritrocitos, histopatología	Biopsia renal clase II/IV
a) Crisis convulsivas		compatible con nefritis de lupus	Biopsia renal clase III/IV
b) Psicosis		Neurológico	Neuropsiquiátrico
9. Alteración hematológica		CC, psicosis, mielitis,	Crisis convulsivas
a) Anemia hemolítica		confusión, mononeuritis	Psicosis
b) Leucopenia		múltiple, neuropatía craneal o	Delirio
c) Linfopenia		periférica	Hematológico
d) Trombocitopenia		Hematológico	Hemólisis autoinmunitaria
10. Alteración inmunológica		Hemólisis autoinmunitaria	Leucopenia
a) Célula LE		Leucopenia o linfopenia	Trombocitopenia
b) Anti ADNn	a) Anti ADNn	trombocitopenia	Fiebre
c) Anti Sm/RNP	b) Anti Sm/RNP	Inmunológico	Inmunológico
d) VDRL falso positivo	c) Antifosfolípido	Anti ADNn, anti-Sm	Anti ADNn
11. AAN	AAN	antifosfolípido, complemento	Anti Sm/RNP
		bajo	Antifosfolípido
		Coombs + sin anemia	Complemento bajo
		hemolítica	- C3 o C4 bajo/C3 y C4 bajo
		AAN	AAN - Criterio de entrada
≥ 4/11 criterios	≥ 4/11 criterios	4/17, al menos un inmunológico	≥ 10 puntos establecen el diagnóstico

sensores electromagnéticos. Se recolectaron los hallazgos de biopsia renal (ISN/RPS) y pacientes con proteinuria > 0.5 g en orina de 24 horas.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los expedientes con datos perdidos o con otro diagnóstico.

Colección de datos

Se revisó cuidadosamente la base de datos de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que ingresaron a medicina interna y reumatología. Se extrajeron los datos sociodemo-

gráficos (edad, sexo), así como los datos clínicos y de laboratorio.

Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva, frecuencias y medianas con el programa Minitab 16.

RESULTADOS

Había 116 mujeres y 16 hombres con edad media de 35 años (límites: 12-58) con relación de 7:1. En este estudio, el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se estableció siguiendo los criterios de clasificación de EULAR/ACR de

Cuadro 2. Criterios de clasificación de lupus ACR/EULAR 2019

Criterio de entrada: anticuerpos antinucleares \geq 1:80 en células Hep-2 o su equivalente			
Criterios clínicos	Peso	Inmunológicos	Peso
Constitucional		Anticuerpos antifosfolipídicos	
Fiebre	2	Anticardiolipina o anti-B2GP1 o anticoagulante lúpico	2
Cutáneo		Proteínas del complemento	
Alopecia no cicatricial	2	C3 o C4 bajos	3
Úlceras orales	2	C3 y C4 bajos	4
Lupus subcutáneo subagudo o discoide	4		
Lupus cutáneo agudo	6		
Artritis	6	Anticuerpos altamente específicos	
Sinovitis en dos o más articulaciones o dolor en dos o más articulaciones más 30 minutos o más de rigidez matutina		Anti-ADN nativo	6
		Anti-Sm	6
Neurológico			
Delirio	2		
Psicosis	3	Clasifica lupus con una puntuación de 10 o más si cumple el criterio de entrada	
Convulsiones	5		
Serositis			
Derrame pleural o pericárdico	5	Dentro de cada dominio solamente el criterio con más peso se cuenta para la puntuación total	
Pericarditis aguda	6		
Hematológico			
Leucopenia	3		
Trombocitopenia	4		
Anemia hemolítica autoinmunitaria	4		
Renal			
Proteinuria > 0.5 g/24 h	4		
Biopsia renal tipo II o V ISN/RPS	8		
Biopsia renal tipo III o IV ISN/RPS	10		

2019. La frecuencia de diferentes manifestaciones clínicas, serológicas y hallazgos de biopsia renal se muestran en el **Cuadro 3**. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron artritis (77%), lupus cutáneo agudo (59%) y fiebre (32%). La leucopenia (71%) y trombocitopenia (42%) fueron las alteraciones hematológicas más frecuentes. La biopsia renal se efectuó en 14 casos mostrando nefritis tipos III/IV y II/V y proteinuria en 14 pacientes. La nefropatía afectó

a 28 casos (21%) como manifestación inicial, en 12 casos la nefritis ocurrió durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas ocurrieron en el 11.7% de esta población. El anti-ADN se encontró en el 78% de los casos y anti-Sm/RNP en un 20%. La afección pleural y pericárdica se observó en el 12.8% de los casos. Tres pacientes recibieron trasplante renal, solamente dos fueron exitosos. El número de defunciones fue de 22 casos debido a menin-

Cuadro 3. Resultados de 132 pacientes con lupus aplicando los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019

Criterio	Núm. de pacientes N = 132, 116 M/16 H	Porcentaje
Fiebre	43	32
Mucocutáneo		
Úlceras orales	55	41
Alopecia	27	20.4
Lupus cutáneo agudo	79	59
Lupus cutáneo subagudo o discoide	3	2.72
Artritis	102	77
Neurológico		
Psicosis	3	2.72
Crisis convulsivas	10	7.5
Delirio	2	1.51
Serositis		
Derrame pleural	14	10.6
Derrame pericárdico	2	1.51
Pericarditis aguda	1	0.75
Hematológico		
Leucopenia	94	71.2
Trombocitopenia	56	42
Anemia hemolítica	6	4.5
Renal		
Proteinuria > 0.5 g/24h	26	19
Biopsia renal	14	10.6
Biopsia II/V	1	0.75
Biopsia III/IV	13	9.8
Inmunológico		
Anti cardiolipina > 40 o ACL +	5	3.78
Anti B2GP1	ND	ND
Proteínas del complemento		
C3 o C4	30	22
C3 y C4	1	0.75
Anti ADNn	104	78
Anti Sm/RNP	27	20

ND: no disponible.

gitis, neumonía, enfermedad renal terminal y enfermedad activa.

DISCUSIÓN

Se han propuesto criterios preliminares para la clasificación de lupus eritematoso sistémico, pero no hay criterios unánimes para el diagnóstico del caso individual.⁹ Más de cuatro décadas antes, James Fries propuso que el diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico debe incluir tres principios básicos: existencia de autoanticuerpos (AAN), enfermedad multisistémica y exclusión de otras enfermedades.⁹ La nueva estructura de EULAR/ACR-2019 coloca a los AAN como criterio obligatorio de entrada. Un análisis prospectivo de 1971, que incluyó 150 pacientes con lupus eritematoso sistémico, reportó que el 5% de sus pacientes tuvieron fiebre como manifestación inicial,¹⁰ en comparación con el 32% de nuestra serie. La fiebre se omitió en los criterios ACR-82/97, así como en SLICC 2012. La artritis, las manifestaciones cutáneas y renales fueron las principales características clínicas (**Cuadro 3**), similar a lo encontrado en la serie de Hochberg y su grupo,¹¹ quienes analizaron 150 pacientes con lupus utilizando los criterios del ACR-82; esta serie tampoco incluyó la fiebre como manifestación de lupus eritematoso sistémico. Las alteraciones de laboratorio encontradas con más frecuencia en nuestra serie fueron leucopenia, trombocitopenia y complemento bajo, como en la serie de Hochberg y su grupo.¹¹

Previamente el análisis de Estes y Christian¹⁰ reportó que de los 150 pacientes, el 53% manifestó afección renal, de éstos, en el 46% fue como manifestación inicial y el resto durante la evolución de la enfermedad. En la serie de Hochberg y colaboradores¹¹ encontraron evidencia clínica de nefropatía en el 31% de los casos, pero no se incluyó evidencia histopatológica.

La cohorte GLADEL,¹² que incluye pacientes latinoamericanos con lupus eritematoso sistémico clasificados previamente con ACR-82/97, hace poco aplicó los criterios EULAR/ACR-2019. De 956 pacientes, el 58.2% consiguieron la clasificación al mismo tiempo, el 7.4% reunieron los criterios en forma temprana y el 34.4% en forma tardía. Cuando se compararon 978 pacientes con los criterios SLICC 2012, el 70% pudieron clasificarse al mismo tiempo, el 0.6% en etapa temprana y el 28.6% en etapa tardía con los criterios EULAR/ACR-2019. Los autores concluyen que los criterios EULAR/ACR solamente clasificaron una pequeña proporción de pacientes latinoamericanos en comparación con los criterios ACR-82/97 y SLICC 2012. La fiebre, el delirio, la biopsia renal y el complemento no formaban parte de los criterios previos. Según los autores sus resultados pueden deberse a que no contaban con datos clínicos de estas variables clínicas o de laboratorio, lo que no permitió que los pacientes pudieran clasificarse más temprano. En más de la mitad de los pacientes de estas poblaciones se logró hacer la clasificación al mismo tiempo, ya que contaban con más manifestaciones clínicas por el tiempo de evolución de enfermedad.

CONCLUSIONES

En los nuevos criterios de clasificación las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, inmunológicos e histopatológicos tienen una puntuación y se han validado. Nuestra población previamente diagnosticada con los criterios de 1997 logró la clasificación con EULAR/ACR 2019, pero, al ser datos retrospectivos, no podemos realizar una comparación con los criterios de clasificación previamente establecidos, durante la evolución de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los 132 pacientes fueron similares a las de las series de casos comunicadas previamente utilizando la clasificación ACR-82/97, a pesar de no ser

criterio diagnóstico previamente, la fiebre no infecciosa está registrada como manifestación inicial en una tercera parte de la población.

REFERENCIAS

1. Sherer Y, Gorstein A, Fritsler M, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 in different antibodies found in SLE patients. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 34: 501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002.
2. Yaniv G, Twig G, Ben-Ami Shor D, Furer A, Sherer Y, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 75-9. DOI:10.1016/J.AUTREV.2014.10.003.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
4. Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
6. Aringer M, Constenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151-9. doi: 10.1002/art.40930.
7. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New criteria for lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22: 18. doi: 10.1007/s11926-020-00896-6.
8. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2020; 6: 590-96. doi: 10.1097/BOR.0000000000000740.
9. Fries JF. Aspectos clínicos del lupus eritematoso sistémico. *Clin Med N Am* 1977; 61: 229-240.
10. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analyses. *Medicine* 1971; 50: 85. doi: 10.1097/00005792-197103000-00001.
11. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WT, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64: 285-95.
12. Pons-Estel G, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Quintana R, Saurit V, et al. Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective. *RMD Open* 2020; 6: 1-6. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001097.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.