


Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a un error de la inmunidad innata: ¿una enfermedad o varias?

Mariano N. Lorenzo¹ , Dolores Artese¹, Melina Perdiz¹, Natalia P. Álvarez¹,
Guillermo N. Ledo¹, María V. Cohen¹, Juana I. Romero¹

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es una enfermedad multisistémica, cuya gravedad depende de los órganos afectados. Se han descrito enfermedades monogénicas que predisponen a la aparición de LESp.

Para la confirmación diagnóstica, se realizan pruebas analíticas e inmunológicas. El objetivo principal del tratamiento es la remisión de la enfermedad y la prevención de brotes.

Se presenta un caso clínico de una paciente con síndrome febril prolongado, artralgias y anemia, con pruebas analíticas positivas para ANA, anti-ADN y valores bajos de complemento C3, C4 y C1q, por lo que se realizó diagnóstico de LESp asociado a deficiencia de C1q.

Los pacientes con deficiencia de C1q presentan inicio temprano y daño importante a órganos blanco con nefritis. Realizar un diagnóstico oportuno de LESp es importante para garantizar un tratamiento temprano y adecuado. El tratamiento se podría individualizar dependiendo del defecto subyacente que genere el subtipo de lupus.

Palabras clave: *lupus eritematoso sistémico; enfermedades de inmunodeficiencia primaria; complemento C1q, deficiencia.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10370>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10370.eng>

Cómo citar: Lorenzo MN, Artese D, Perdiz M, Álvarez NP, Ledo GN, Cohen MV, et al. Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a un error de la inmunidad innata: ¿una enfermedad o varias? *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410370. Primero en Internet 29-AGO-2024.

¹ *Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para Mariano N. Lorenzo: marianolorenzo84@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-3-2024

Aceptado: 18-6-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es una enfermedad multisistémica, cuya gravedad depende de los órganos afectados. Los pacientes con inicio de síntomas antes de los 5 años presentan formas clínicas de curso más grave, con mayor incidencia de proteinuria, exantema malar, artritis, anemia y leucopenia.

La presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-Sm, etc.) es una de las características de la enfermedad y son responsables de parte de la inflamación y el daño mediante la formación de inmunocomplejos. Existe una asociación entre LESp y la presencia de errores de la inmunidad innata.¹

La intensidad de las manifestaciones clínicas es variable. A lo largo de la evolución, puede verse afectado cualquier órgano o sistema; es más frecuente la afectación cutánea, articular, renal, hematológica, cardiorrespiratoria y neurológica. La afectación renal es una de las manifestaciones más graves en el LESp (50-80 %),² por lo cual se recomienda realizar un seguimiento activo.

Para arribar al diagnóstico, se realizan varias pruebas analíticas: ANA, anti-DNA, anti-ENA –incluidos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B–, anticuerpos antifosfolípidicos (AAF), complemento (C3, C4), inmunoglobulinas, reactantes de fase aguda (RFA). No existe una única prueba diagnóstica, lo que hace que el diagnóstico se base en criterios de clasificación.

El objetivo principal del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad, y la prevención de brotes y daño sistémico acumulado.

Se presenta a continuación un caso clínico de una paciente con diagnóstico de LESp asociado a deficiencia de complemento C1q con afectación pulmonar, articular y renal.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 años consultó por cuadro de 3 semanas de evolución de dolor en ambos miembros inferiores, marcha enlentecida, que progresó hasta dificultades para la bipedestación y disminución de la fuerza en ambos miembros superiores. Presentaba estancamiento de peso. Al examen físico, presentó hipotonía generalizada, a predominio en miembros inferiores y un temblor constitucional generalizado. Paciente desnutrida con polineuropatía. Se plantearon como diagnósticos diferenciales déficit vitamínico,

intoxicación por metales pesados y patología neurológica.

Se realizó tomografía computada (TC) de cerebro y resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y columna con informe normal; laboratorio completo con anemia leve, metales pesados, arsénico y mercurios negativos; determinación de vitamina B12 total y activa por debajo de límite normal, por lo que se asumió diagnóstico de neuropatía por déficit vitamínico. Comenzó suplemento con vitamina B12 intravenosa. Durante la evolución, se observó leve mejoría clínica.

Durante la internación, la paciente comenzó con síndrome febril prolongado y artralgia en articulación astrágalo-tibial izquierda y en rodilla izquierda. Se planteó como diagnóstico diferencial compromiso sistémico por causa infecciosa y/o inmunológica. Se tomaron muestras de cultivos de sangre sin rescate de germen, radiografía de huesos sin particularidades, radiografía de tórax donde se observó infiltrado intersticial peribroncovascular bilateral, TC de tórax que presentó opacidades en vidrio esmerilado, de distribución bilateral a predominio izquierdo con imágenes nodulillares. Se observaron abundantes ganglios axilares. Por compromiso pulmonar, se realizaron muestras de secreciones respiratorias, lavados gástricos y lavado broncoalveolar sin rescate de germen. Presentó laboratorio con RFA elevados, perfil reumatológico con FAN positivo 1/1280, hipocomplementemia con C3 48 mg/dl, C4 3 mg/dl y ADNA 1/640. Se tomó muestra de orina de 24 horas, que presentó proteinuria significativa. La paciente cumplía con criterios de clasificación para LESp, por lo que inició tratamiento inmunosupresor con meprednisona 2 mg/kg/día, con lo que se observó resolución clínica de los síntomas articulares, sin mejoría del compromiso renal. Dos meses después, se informó cultivo de lavado gástrico positivo para *Mycobacterium avium*, por lo que inició tratamiento con etambutol y azitromicina.

Dada la edad temprana de presentación, el impacto renal y pulmonar de inicio, el aislamiento de infección por germen oportunista, se realizó estudio en busca de causas monogénicas de LES y se amplió laboratorio con determinaciones de C2 normal y C1q 17 mg/dl (VN 118-238 mg/dl), por lo que se asumió diagnóstico de LESp asociado a déficit de C1q. La paciente evolucionó con proteinuria masiva, por lo que se realizó punción biopsia renal con resultado de nefritis lúpica focal (clase III), por lo que inició tratamiento

asociado con ciclofosfamida intravenosa con escasa respuesta.

DISCUSIÓN

El LESp es una enfermedad autoinmune con compromiso multisistémico que inicia antes de los 16 años, tiene una prevalencia 3,3 a 8,8 por 100 000 niños^{3,4} y una mortalidad estimada en población pediátrica en América Latina de 3,8 %.⁴ La distribución por sexos varía en función de la edad de debut, siendo casi igual en el LESp con debut en menores de 5 años. Desde una perspectiva fisiopatológica, la aparición temprana de la enfermedad también puede indicar una contribución genética más fuerte. A lo largo de los años, la identificación de variantes genéticas raras que causan fenotipos similares al lupus, el llamado lupus monogénico, ha ofrecido a su vez información sobre la patogénesis del lupus en su conjunto.⁵

Los pacientes con deficiencias en las fases iniciales de las vías del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4A y C4B) tienen una mayor predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes. De hecho, el déficit de C1q y el déficit de fracción C2 se consideran el factor genético de mayor riesgo para el desarrollo de LESp. Otros defectos asociados a LESp monogénicos son deficiencia de DNASE1L3, defectos en *TREX1*, interferonopatías y alteraciones en las vías de señalización Ras/MAPK.⁵

Existen varios factores por los que los pacientes con deficiencias del complemento desarrollan una autoinmunidad más grave que podrían actuar solos o en conjunto; entre ellos, el papel del complemento, en particular C1q, que, al actuar en la depuración de las células apoptóticas, permite una mayor exposición a los autoantígenos y puede ser el causal de esta presentación temprana y más grave.⁵⁻⁷ Los autoanticuerpos circulantes contra proteínas del complemento como C1q y C3b se pueden encontrar depositados en los riñones de pacientes con nefritis lúpica y provocar inflamación y daño tisular.^{5,8}

Los pacientes con LESp asociado a deficiencia de C1q presentan manifestaciones clínicas a edades tempranas, afectación cutánea grave, glomerulonefritis de evolución tórpida y rápida.^{7,9} El compromiso renal es uno de los predictores más importantes sobre el mal pronóstico de la enfermedad, que puede evolucionar a enfermedad renal terminal.^{8,9}

El LESp es un síndrome con una gran variabilidad clínica y analítica, por lo que hace que el diagnóstico sea un reto en muchas ocasiones. No existe una única prueba diagnóstica, por lo tanto, el diagnóstico se basa en criterios de clasificación. Los criterios más usados en la literatura médica son los establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) revisados en 1997.^{10,11} Más recientemente, la European League Against Rheumatism (EULAR) en colaboración con el ACR ha propuesto unos nuevos criterios de clasificación basados en una puntuación obtenida tanto de criterios clínicos como analíticos.¹²

El objetivo principal del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad, y la prevención de brotes y daño acumulado. Dentro del tratamiento farmacológico, tenemos los inmunosupresores de primera línea como los glucocorticoides (GC), los fármacos modificadores de la enfermedad clásicos (metotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil y ciclofosfamida) y los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (rituximab, belimumab).^{12,13}

El título de anticuerpos anti-C1q se correlaciona con la actividad de la enfermedad en niños con nefritis lúpica. El uso de plasma fresco congelado (PFC) para reponer los componentes del complemento puede ser eficaz en pacientes con deficiencia hereditaria del complemento. Una serie de casos reciente describe a tres niños con deficiencia de C1q y LES grave. En los tres pacientes, el tratamiento con PFC permitió una rápida recuperación y la posibilidad de suspender los esteroides.¹⁴

El LESp, aunque fenotípicamente suele ser similar a la enfermedad que comienza en la edad adulta, también puede presentarse con características particulares o graves. La presentación en edades tempranas o el compromiso grave al inicio nos obliga a descartar asociaciones con errores innatos de la inmunidad. El perfil molecular e inmunológico de los pacientes con LES también ha generado conocimientos sobre el desarrollo de biomarcadores y objetivos terapéuticos nuevos.

En este sentido, podemos concluir que en todo paciente con LESp grave, sobre todo con compromiso renal precoz, que curse con infecciones recurrentes o por gérmenes oportunistas asociados con niveles bajos de complemento, se debe realizar un abordaje para descartar algún error de la inmunidad innata, condicionante de la enfermedad. De esta manera,

el LESp no sería una sola enfermedad, sino que comprende un grupo heterogéneo de diferentes defectos monogénicos con susceptibilidad para sufrir infecciones e involucrar diferentes órganos.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: how much of a lupus? *Mol Immunol*. 2015;67(1):3-11.
2. Chen YM, Lin CH, Chen HH, Chang SN, Hsieh TY, Hung WT, et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):180-5.
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538-46.
4. Gianni Brítez GG, Vega C, Mesquita M. Lupus eritematoso sistémico en una población pediátrica hospitalaria presentación clínica, diagnóstico, manejo y sobrevida. *Pediatría (Asunción)*. 2022;49(2):114-21.
5. Lo MS. Insights Gained from the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1278.
6. Liphau BL, Umetsu N, Jesus AA, Bando SY, Silva CA, Carneiro-Sampaio M. Molecular characterization of the complement C1q, C2 and C4 genes in Brazilian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(3):220-7.
7. Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011;20(12):1275-84.
8. Troedson C, Wong M, Alby-Payne J, Wilson M, Dexter M, Rice GI, et al. Systemic lupus erythematosus due to C1q deficiency with progressive encephalopathy, intracranial calcification and acquired moyamoya cerebral vasculopathy. *Lupus*. 2013;22(6):639-43.
9. Kallel-Sellami M, Laadhar L, Zerzeri Y, Makni S. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus: consensus and dilemma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(5):629-37.
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfeld NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
12. Aringer M, Costenbader 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. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
13. Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:115-28.
14. Ekinci Z, Ozturk K. Systemic lupus erythematosus with C1q deficiency: treatment with fresh frozen plasma. *Lupus*. 2018;27(1):134-8.
15. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: is it one disease??. *Reumatol Clin*. 2016;12(5):274-81.