

Lupus eritematoso: de la
correlación
clinicopatológica a la
serología. Revisión 108
casos en el servicio
Dermatología Hospital
Clínico Universitario
Zaragoza

AUTOR: MARIA ELENA PELEGRIÑA FERNÁNDEZ

DIRECTOR: MARIA PILAR GRASA JORDÁN

CURSO: 2012/2013

TRABAJO FIN MÁSTER INICIACIÓN INVESTIGACIÓN MEDICINA

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|----|
| Introducción..... | 3 |
| Objetivos..... | 9 |
| Material y métodos..... | 10 |
| Resultados..... | 11 |
| Discusión..... | 17 |
| Conclusiones..... | 17 |
| Bibliografía..... | 18 |

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso es un grupo heterogéneo de enfermedades relacionadas entre sí por el desarrollo de una autoinmunidad dirigida contra los nucleosomas y las ribonucleoproteínas. Algunos pacientes desarrollan una enfermedad sistémica mientras que otros únicamente presentan manifestaciones clínicas cutáneas. (1)

El lupus eritematoso es un trastorno donde interaccionan factores del huésped (genética, medio hormonal,...) con factores ambientales (radiación UV, virus, fármacos,...) los cuales acaban conduciendo a una pérdida de la autotolerancia y la inducción de autoinmunidad, que se sigue de la activación y expansión del sistema inmune la cual da lugar a la lesión de los órganos diana y la expresión clínica de la enfermedad. (2)

Podemos dividir las manifestaciones cutáneas en lesiones específicas e inespecíficas de lupus eritematoso. Las lesiones inespecíficas se definen como aquellas en las que la histología no es definitoria de lupus eritematoso por sí misma. Entre las lesiones inespecíficas hallaremos las manifestaciones vasculares (vasculitis leucocitoclástica, urticaria-vasculitis, Panarteritis nodosa, enfermedad Degos, atrofia blanca, telangiectasias periungueales, livedo reticularis, tromboflebitis, fenómeno Raynaud y eritromelalgia), alopecia (cabello de lupus, efluvi telógeno y alopecia areata), esclerodactilia, nódulos reumatoideos, lesiones ampollosas (epidermolisis ampollosa adquirida, dermatitis herpetiforme, pénfigo eritematoso Seneare-Usher, penfigoide ampolloso y porfiria cutánea tarda), urticaria, mucinosis papulonodular, anetodermia/cutis laxa/elastólisis dermis media, acantosis nigricans, Síndrome Rowell (Eritema Multiforme Mayor), úlceras en extremidades inferiores y liquen plano. A pesar de no ser definitorias de lupus eritematoso, se asocian con actividad lúpica sistémica. Por manifestaciones específicas de lupus se entiende aquellas lesiones cutáneas en las que al realizarse una biopsia se puede diagnosticar de lupus eritematoso. Se clasifican en tres subtipos: agudo (eritema en alas de mariposa y exantema maculopapular), subagudo (psoriasisiforme y anular) y crónico (discoide, profundo, tumidus, pernio e hipertrófico/verrucoso). (1)

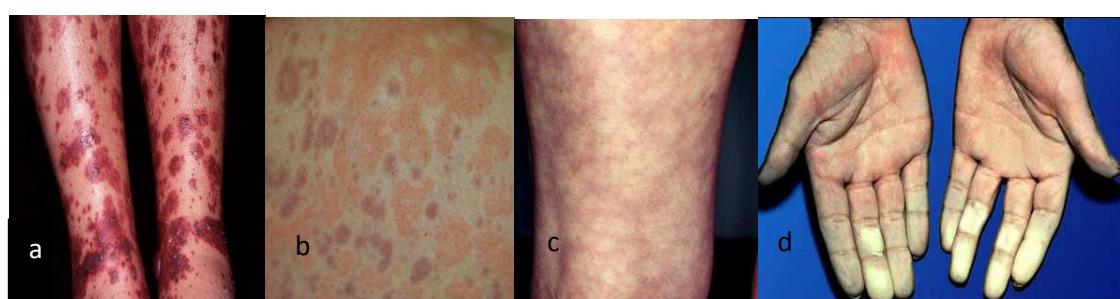


Fig1. Manifestaciones vasculares. (a. Vasculitis leucocitoclástica; b. urticaria vasculitis; c. livedo reticularis; d. fenómeno Raynaud).

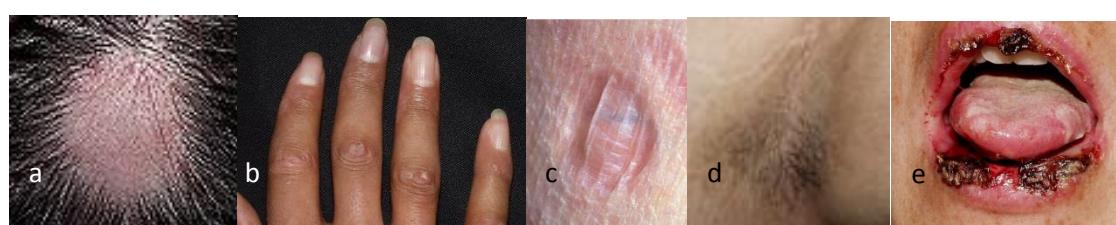


Fig2. Otras manifestaciones no vasculares (a. Alopecia areata; b. Esclerodactilia; c. Anetodermia; d. Acantosis nigricans; e. Eritema multiforme mayor).

El lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) se puede presentar como una forma localizada (exantema en alas de mariposa) o bien como una forma diseminada (exantema maculopapular). El exantema en alas de mariposa se presenta como maculas o pápulas eritematosas confluyentes en bilaterales en región malar que respetan el surco nasogeniano, y son altamente fotosensibles. El exantema maculopapular consiste en maculopápulas eritematosas confluyentes que afectan a la mayoritariamente a la piel fotoexpuesta pero también pueden generalizarse y afectar tanto a las palmas, como las plantas, dorso de manos y las regiones extensoras de los dedos con respecto de los nudillos. Se pueden asociar a lesiones cutáneas inespecíficas como hemorragias en astilla, fenómeno de Raynaud y hemorragias ungueales, además de úlceras orales o alopecia. Las lesiones de lupus cutáneo agudo se curan sin dejar cicatrices. El lupus cutáneo agudo se asocia de forma invariable a lupus eritematoso sistémico. En la histopatología podemos observar dermatitis de interfase con vacuolización de la capa basal y una epidermis focalmente adelgazada, con un infiltrado linfocítico dérmico y depósitos de mucina en la dermis reticular. En la inmunofluorescencia directa podemos ver depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal con una distribución en banda.



Fig3. Exantema en alas de mariposa

El lupus cutáneo subagudo (LECSA) se manifiesta como lesiones recurrentes no cicatriciales simétricas y sobre piel fotoexpuesta, que pueden adoptar tanto un patrón psoriasiforme como un patrón anular. Las lesiones de lupus cutáneo subagudo son altamente fotosensibles, y aparecen en el escote, parte superior de tórax y espalda, y las regiones extensoras de los brazos y manos, aunque no afecta a la región central de la cara. Se cura sin dejar cicatrices,

aunque pueden persistir telangiectasias y hipopigmentación residual durante algún tiempo. Puede estar también provocado por fármacos como: hidroclorotiazida, antagonistas de los canales de Calcio, IECAs, terbinafina, IBP, estatinas, docetaxel, leuprolina y antiTNF α . Se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes como síndrome Sjögren, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, angioedema hereditario y síndrome poliglandular autoinmune tipo II. El lupus eritematoso cutáneo subagudo neonatal se ha descrito en niños nacidos de madres con LECSA que presentaban al poco tiempo después de nacer un exantema maculopapuloso y en ocasiones un bloqueo auriculoventricular completo congénito, debido a el paso transplacentario de anticuerpos antiRo y antiLa. En la histología, encontraremos un infiltrado perivasculares con una atrofia epidérmica y de los anejos cutáneos y una alteración vacuolar dermoepidérmica prominente, con una membrana basal engrosada. En la inmunofluorescencia directa podemos observar depósitos de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal y, a veces, polvo nuclear. Se asocia a enfermedad sistémica en un 10-15%, y cuando lo hace raramente afecta al riñón o al sistema nervioso central. Los ANA son positivos en el 60-80% de casos, y los anticuerpos antiRo y antiLa son característicamente positivos.



Fig4. Lupus eritematoso subagudo (a. Morfología anular; b. Morfología psoriasiforme)

El lupus cutáneo crónico (LECC) se divide en 5 subtipos diferentes: lupus discoide, lupus tumidus, lupus profundo o paniculitis lúpica, lupus hipertrófico o verrucoso y lupus eritematoso pernio. El lupus discoide se caracteriza por placas infiltradas con morfología de moneda que presentan hiperqueratosis central adherente que penetra en los folículos pilosos. Afecta a la cara, el escote y la superficie extensora de las extremidades superiores. También es posible la afectación de mucosas, sobretodo la oral, en forma de queilitis. Las lesiones curan dejando cicatrices atróficas. Puede ser localizado o diseminado, asociándose la forma localizada a lupus sistémico en el 5% y la forma generalizada en el 20%. En la histología, el infiltrado linfocitario es menos prominente y la epidermis se encuentra atrófica. Las

estructuras epiteliales y los anejos cutáneos están ausentes. La dermis superficial se vuelve esclerosa y en la dermis reticular se encuentran abundantes depósitos de mucina. En la inmunofluorescencia directa se hallan depósitos granulares de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica, y son particularmente prominentes sobre los folículos pilosos. Los títulos de ANA son positivos en un tercio de los pacientes y a títulos bajos.(1,3)



Fig5. Lupus eritematoso discoide

El lupus tumidus es una de las variantes clínicas más fotosensibles. Se presenta como pápulas y placas eritematosas o violáceas, edematosas con morfología urticariforme en zonas fotoexpuestas. El periodo de latencia entre la fotoexposición y la aparición de lesiones suele ser de 1-2 semanas. En la anatomía patológica se observa un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial tanto en dermis papilar como reticular y depósitos de mucina abundantes, sin afectación de la capa basal ni de la epidermis. La inmunofluorescencia directa es habitualmente negativa. La asociación con lupus sistémico es prácticamente nula. Los autoanticuerpos se suelen encontrar negativos.



Fig7. Lupus eritematoso tumidus

La paniculitis lúpica o lupus profundo se ve como nódulos subcutáneos que se resuelven dejando áreas de atrofia en la dermis y tejido celular subcutáneo. La piel suprayacente puede ser normal o encontrar signos de atrofia, eritema, poiquilodermia o hiperqueratosis, sugestiva de lupus discoide. Se puede complicar con calcificaciones secundarias, ulceraciones o bien infección secundaria. Se distribuyen de forma asimétrica y afectan a la cara, la parte superior de los brazos, cuello, glúteos, muslos y/o tórax. Puede existir fenómeno de Koëbner, es decir, aparición de lesiones cutáneas en lugares de traumatismos. En la anatomía patológica hallaremos un patrón de paniculitis lobulillar con linfocitos y células plasmáticas además de un infiltrado perivascular de linfocitos, depósitos de mucina en la dermis profunda y zonas de necrosis adipocitaria que se sustituyen progresivamente por tejido esclerótico. No se encuentra dermatitis de la interfase. En la inmunofluorescencia directa, a veces se encuentran depósitos escasos de inmunoglobulinas y complemento en la dermis y el tejido celular subcutáneo, pero no es diagnóstica. Menos del 3% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan paniculitis lúpica. Los ANA suelen ser negativos.



Fig8. Paniculitis lúpica

El lupus hipertrófico o verrucoso se manifiesta en forma de placas violáceas o eritematosas oscuras cubiertas de escamas gruesas adherentes y una atrofia central marcada. No existe mayor riesgo de presentar lupus sistémico en estos pacientes que en los pacientes con lupus discoide.



Fig9. Lupus eritematoso hipertrófico o verruciforme

El lupus eritematoso pernio se caracteriza por pápulas o placas eritematosas o violáceas distribuidas en las superficies acrales expuestas al frío (dedos, plantas, talones, orejas, punta de nariz, rodillas y codos). Las lesiones tienden a curar dejando placas atróficas o hipertróficas, y frecuentemente se fisuran y ulceran. Deberemos sospechar la perniosis asociada a lupus cuando las lesiones tiendan a durar más de 1 mes y aparezcan fuera de las estaciones frías. Hasta el 20% de los pacientes con lupus eritematoso pernio desarrollan lupus sistémico. En la histología encontraremos los cambios producidos en el lupus discoide junto con una epidermis atrófica, hiperqueratosis folicular y vacuolización de la membrana basal.



Fig10. Lupus eritematoso pernio

Cabe decir que algunas de las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, tanto específicas como no específicas, forman parte de los criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico del American College of Rheumatology.

| Manifestación clínica | Definición |
|------------------------|--|
| Eritema malar | Eritema fijo, plano o sobreelevado, en eminencias malares, con tendencia a respetar los surcos nasolabiales. |
| Exantema discoide | Parches eritematosos elevados con escamas queratósicas adherentes y taponamiento folicular, y con cicatrización atrófica de las lesiones más antiguas. |
| Fotosensibilidad | Exantema resultado de la exposición a la luz solar, por antecedentes del paciente u observación médica. |
| Úlceras bucales | Ulceración bucal o nasofaríngea indolora |
| Artritis | Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad, hinchazón o efusión. |
| Serositis | Pleuritis o pericarditis |
| Trastorno renal | Proteinuria persistente (>0.5 g/día) o cilindros celulares |
| Trastorno neurológico | Convulsiones o psicosis |
| Trastorno hematológico | Anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia ($<4000/\mu\text{l}$ en 2 o más ocasiones) o linfopenia ($<1500/\mu\text{l}$ en 2 o más ocasiones) o trombocitopenia ($<100000/\mu\text{l}$) |
| Trastorno inmunológico | AntiDNA o antiSm o anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina ↑, anticoagulante lúpico +, o falso positivo lúes) |
| ANA | Título anormal realizado en cualquier momento y en ausencia de fármacos que puedan provocar síndrome lupus-like. |

Tabla1. Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico American College of Rheumatology (1982)

Para el diagnóstico de lupus eritematoso según los criterios de la American College of Rheumatology se precisan 4 criterios positivos de los 11 posibles, con presentación tanto simultánea como seriada, durante cualquier intervalo u observación. (4)

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Conocer la clínica y la anatomía patológica de los 3 subtipos principales de lupus eritematoso.
2. Realizar una correlación clínica y anatopatológica de los pacientes con lupus eritematoso vistos en las consultas de Dermatología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde el 1 de Enero de 1997 hasta el 28 de Febrero de 2013.
3. Estimar la prevalencia de los 3 subtipos de lupus eritematoso cutáneo.
4. Estimar la prevalencia de los distintos autoanticuerpos más característicos en los 3 subtipos clínicos de lupus eritematoso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y no aleatorizado donde se incluyeron los pacientes que habían acudido a consultas externas del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, a los cuales se les había realizado biopsia cutánea y se había obtenido resultado positivo para lupus eritematoso en cualquiera de sus subtipos histológicos, y a los que además se les había realizado un estudio serológico que incluyera ANA, antiDNAAds y ENA. Se tomaron los pacientes desde el 1 de Enero de 1997 hasta el 28 de Febrero de 2013.

Procedimiento

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes objeto del estudio (41 pacientes), recogiendo datos como el sexo, diagnóstico clínico, subtipo histológico de lupus eritematoso, localización de las lesiones y autoanticuerpos (ANA, antiDNAAds, ENA, Complemento y Anticoagulante lúpico).

Se excluyeron del análisis los pacientes que a los que no se les había analizado los autoanticuerpos ANA, antiDNAAds y ENA, a pesar de tener diagnóstico histológico confirmado de lupus eritematoso (68 pacientes).

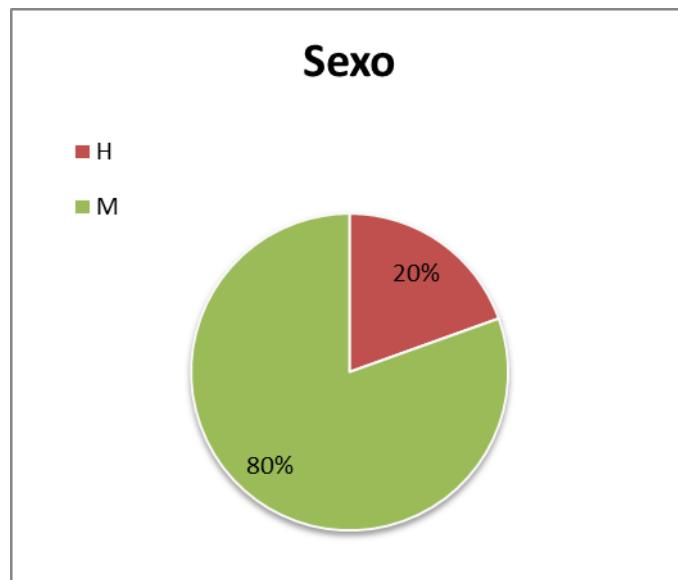
Análisis

Se realizó el análisis de datos mediante el programa de Microsoft Office Excel versión 2010 y SPSS 19.0. Se analizaron medidas de frecuencia como la prevalencia mediante. Además, también se analizaron datos demográficos (edad, sexo y lugar de residencia), subtipo histológico de lupus, localización de las lesiones y diagnóstico diferencial. Dentro del análisis de los anticuerpos se incluyó realización de gráficos para determinar la positividad o negatividad de ANA, antiDNAAds y ENA, así como la determinación de los títulos de ANA y la identificación de los distintos autoanticuerpos ENA hallados en la muestra. Se realizaron análisis de los distintos anticuerpos hallados en función del subtipo histológico, la edad y sexo mediante Chi-cuadrado.

RESULTADOS

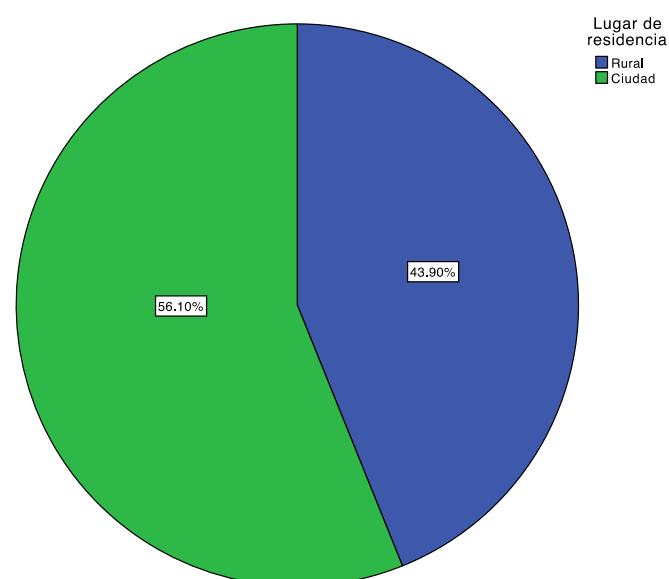
Para la prevalencia se obtuvieron resultados de 9.3, 3 y 1,3 casos por cada 100.000 habitantes, para LECC, LECSA y LECA, respectivamente.

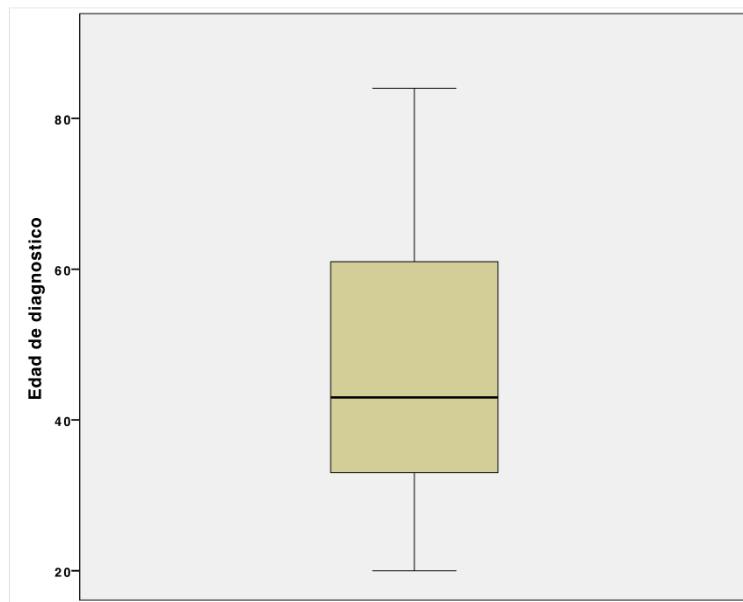
En cuanto a los datos demográficos, se observaron 33 mujeres (80%) y 8 varones (20%), 23 (56%) pacientes vivían en área urbana y 18 (44%) en el área rural, y por rangos de edad, se encontraron más pacientes afectos de lupus en las edades comprendidas entre 41 y 50 años (11 pacientes), con una media de 47.4 años, mediana de 43 años y una desviación estándar de 17.1 años.



Lugar de residencia

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Rural | 18 | 43.9 | 43.9 | 43.9 |
| Ciudad | 23 | 56.1 | 56.1 | 100.0 |
| Total | 41 | 100.0 | 100.0 | |



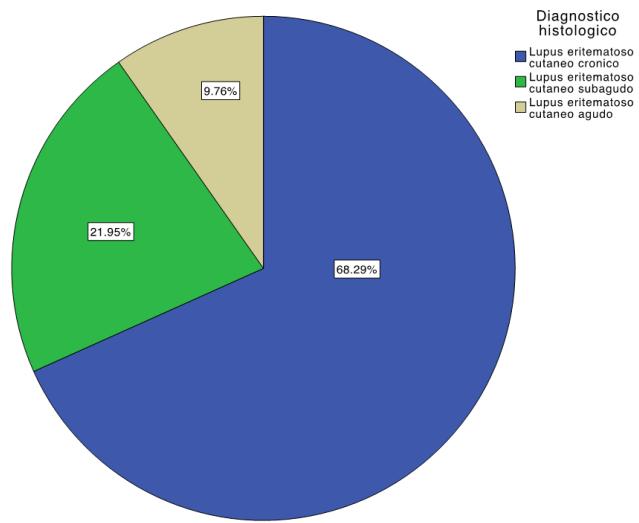


Sobre el diagnóstico diferencial, se obtuvo diagnóstico de sospecha de lupus en todos los pacientes, y otras enfermedades que se tuvieron en cuenta fueron los diagnósticos de: eccema, erupción polimorfa lumínica, dermatomiositis, dermatofitosis, rosácea, vasculitis, eritema anular centrífugo, infiltrado linfocitario de Jessner, foliculitis decalvante y liquen plano.

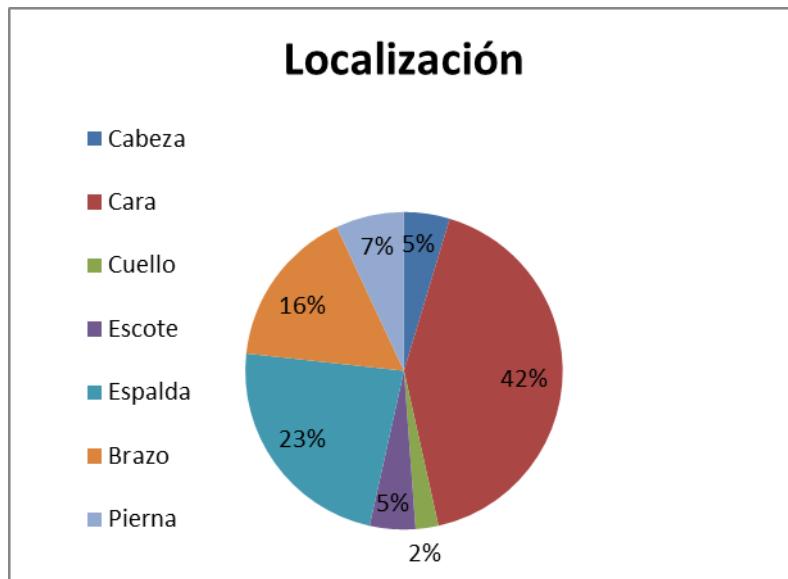
En cuanto al subtipo histológico, se encontró con más frecuencia el resultado de LECC (28 pacientes), seguido del diagnóstico de LECSA (9) y finalmente LECA (4).

Diagnóstico histológico

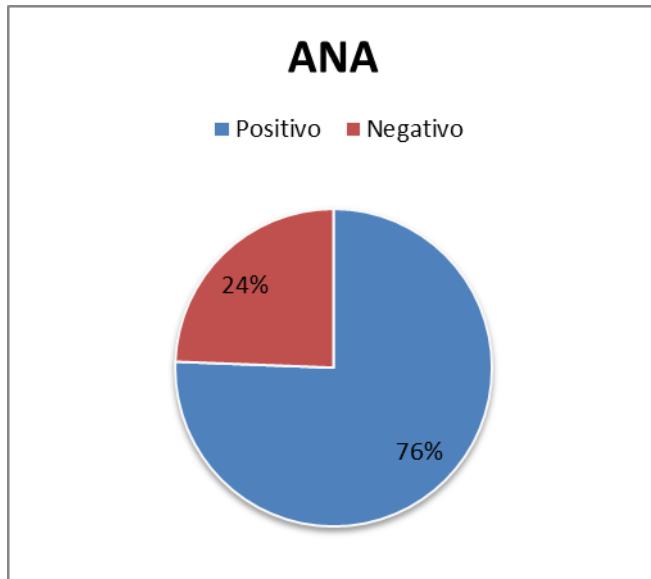
| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|------------------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Lupus eritematoso cutáneo crónico | 28 | 68.3 | 68.3 | 68.3 |
| | Lupus eritematoso cutáneo subagudo | 9 | 22.0 | 22.0 | 90.2 |
| | Lupus eritematoso cutáneo agudo | 4 | 9.8 | 9.8 | 100.0 |
| | Total | 41 | 100.0 | 100.0 | |



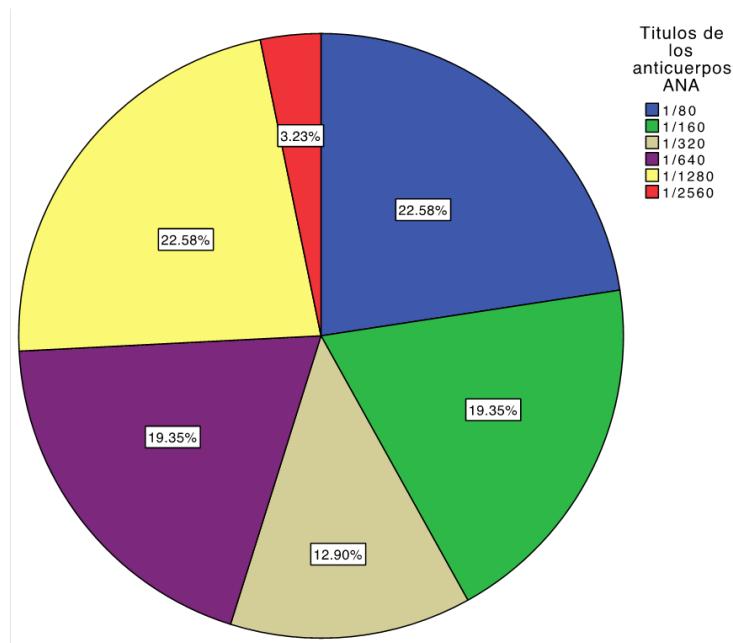
La localización más hallada en el estudio realizado fue la cara (18 pacientes), seguido de la espalda (10 pacientes) y en tercer lugar, las extremidades superiores (7 pacientes).



En el análisis de los autoanticuerpos ANA, se obtuvieron títulos positivos en 31 pacientes y negativos en 10 pacientes. Los títulos de ANA más encontrados fueron 1/80 (7 pacientes) y 1/1280 (7 pacientes).

**Titulos de los anticuerpos ANA**

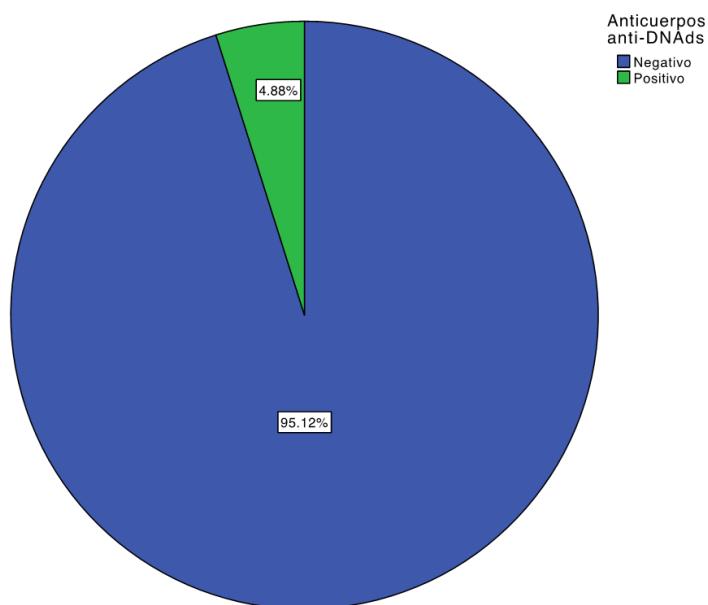
| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | 1/80 | 7 | 17.1 | 22.6 | 22.6 |
| | 1/160 | 6 | 14.6 | 19.4 | 41.9 |
| | 1/320 | 4 | 9.8 | 12.9 | 54.8 |
| | 1/640 | 6 | 14.6 | 19.4 | 74.2 |
| | 1/1280 | 7 | 17.1 | 22.6 | 96.8 |
| | 1/2560 | 1 | 2.4 | 3.2 | 100.0 |
| | Total | 31 | 75.6 | 100.0 | |
| Missing | System | 10 | 24.4 | | |
| Total | | 41 | 100.0 | | |



En el análisis de los autoanticuerpos antiDNAds se obtuvieron resultados negativos en 39 pacientes y positivos en 2 pacientes.

Anticuerpos anti-DNAds

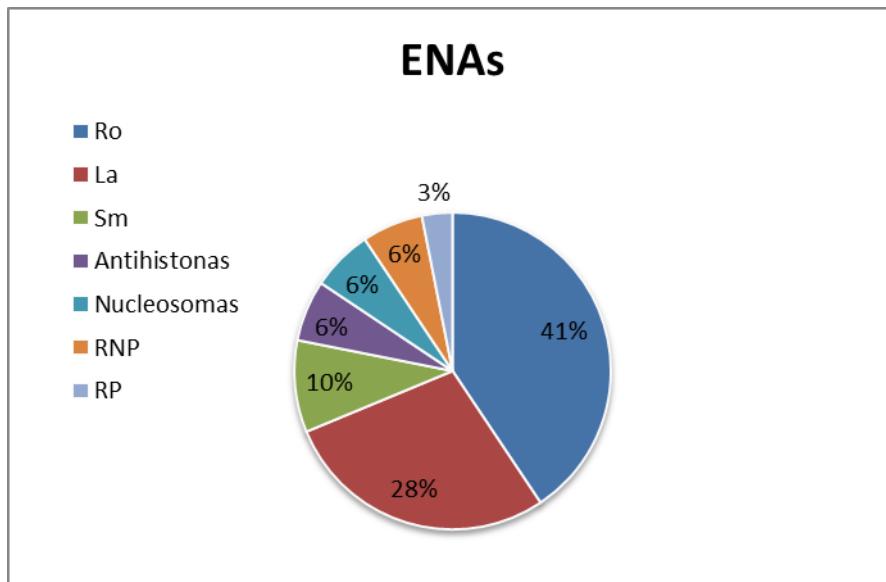
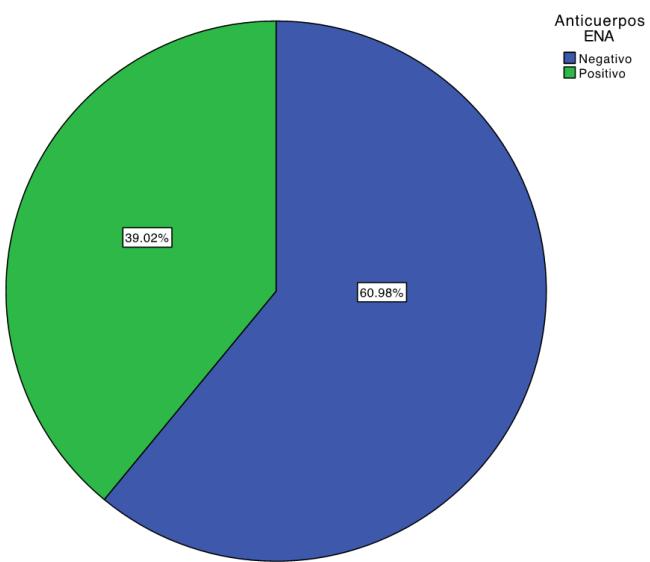
| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Negativo | 39 | 95.1 | 95.1 | 95.1 |
| Positivo | 2 | 4.9 | 4.9 | 100.0 |
| Total | 41 | 100.0 | 100.0 | |



En cuanto al análisis de los autoanticuerpos ENA, se observaron resultados positivos en 16 pacientes y negativos en 25 pacientes. Al estratificar por tipo de autoanticuerpo antiENA, Ro fue el anticuerpo más hallado (13 pacientes), seguido de La (9 pacientes).

Anticuerpos ENA

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Negativo | 25 | 61.0 | 61.0 | 61.0 |
| Positivo | 16 | 39.0 | 39.0 | 100.0 |
| Total | 41 | 100.0 | 100.0 | |



Al realizar análisis estratificando por anticuerpos y subtipo histológico de lupus únicamente se hallaron resultados significativos en la positividad para los ENA en los pacientes con LECSA y LECA con Chi-cuadrado de 4.06 ($p=0.04$).

DISCUSIÓN

Se encontró un mayor número de mujeres con lupus, independientemente del subtipo histológico. El que más se halló en la muestra estudiada fue el LECC, seguido de LECSA y finalmente LECA (5). Se encontraron un mayor número de casos en el ambiente urbano. El rango de edad donde más casos se encontraron fue el de 41 a 50 años, seguido del rango de 31 a 40 años.

Otros diagnósticos clínicos que se tuvieron en cuenta a la hora de realizar la biopsia cutánea fueron: eccema, erupción polimorfa lumínica, dermatomiositis, dermatofitosis, rosácea, vasculitis, eritema anular centrífugo, infiltrado linfocitario de Jessner, foliculitis decalvante y liquen plano.

La cara fue el sitio donde más aparecieron las lesiones cutáneas, seguido de la espalda y las extremidades superiores. (6, 7)

En cuanto al análisis de los autoanticuerpos, se encontraron ANA positivos en el 76% de los pacientes cuyos títulos más encontrados fueron 1/80 y 1/1280. De los antiDNAds, solo se encontraron resultados positivos en el 5% de los pacientes. Los ENA resultaron positivos en el 61% de los pacientes, siendo los más encontrados SSA-Ro y, en segundo lugar, SSB-La. (6)

En los pacientes con LECSA y LECA se halló asociación estadísticamente significativa con la positividad para los autoanticuerpos ENA ($p=0.04$) frente a los pacientes con LECC.

CONCLUSIONES

Aunque la muestra es más pequeña que en otros estudios, los resultados son parecidos a los hallados en otras cohortes estudiadas. El sexo más observado ha sido el femenino y la edad al diagnóstico de lupus concuerda con otros estudios. (6)

No se han encontrado referencias bibliográficas en cuanto al estudio del lugar de residencia, por lo que no se ha podido comparar con otras cohortes.

El subtipo histológico más hallado ha sido el lupus eritematoso cutáneo crónico, y el menos hallado el lupus eritematoso cutáneo agudo.

La localización más frecuente de las lesiones ha sido la cara, seguido de la espalda y de las extremidades superiores.

Los ANA resultaron positivos en una gran proporción de pacientes, y los títulos más hallados fueron 1/80 y 1/1280. Los antiDNAds sólo resultaron positivos en un 5% de pacientes. Finalmente, los ENA fueron positivos en el 61% de pacientes, encontrando SSA-Ro y SSB-La positivos, en primero y segundo lugar respectivamente.

Únicamente se han encontrado resultados estadísticos significativos en la positividad para los ENA en los pacientes con LECSA y LECA con una $p=0.04$. Los resultados no significativos en el resto de análisis pueden deberse al pequeño tamaño muestral, lo que haría necesario nuevos estudios con un tamaño muestral mayor.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. G Obermoser et al. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 19:1050-1070 (2010).
2. Lee et al. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoinmunity* 39(6):433-444 (2006).
3. Wenzel et al. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: common and different features in distinct subsets. *Lupus* 19:1020-1028 (2010).
4. Tan EM et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Reum* 25:1271 (1982).
5. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Editorial Panamericana. Edición 7^a. Tomo 3 1515-1535.
6. M.A. Vera-Recabarren et al. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosis and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *British Journal of Dermatology*. 162:91-101 (2010).
7. M.A. Vera-Recabarren et al. Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender. *Clinical and Experimental Dermatology*. 35:729-735 (2009).