

Lupus eritematoso profundo. Revisión de la bibliografía

Lupus erythematosus profundus: Literature review

Lorena Lammoglia-Ordiales*, Nicole Kresch-Tronik*, Roberto Arenas-Guzmán**, Elisa Vega-Memije***

*Residente de dermatología

**Sección de Micología, Sección de Dermatopatología

***Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, D.F.

RESUMEN

El lupus eritematoso profundo es una variante del lupus eritematoso cutáneo que afecta el tejido celular subcutáneo y representa de 1 a 3% de los pacientes con esta enfermedad. Es más frecuente en mujeres entre 30 y 60 años. Se cree que el mecanismo fisiopatológico está relacionado con autoinmunidad mediada por linfocitos T.

El cuadro clínico se manifiesta por nódulos subcutáneos que afectan cara, piel cabelluda, extremidades y glúteos. Al resolver dejan una depresión o atrofia. En la histopatología se observa una paniculitis lobulillar o mixta con infiltrado linfocitario y de células plasmáticas; así como, folículos linfoides, necrosis hialina y cambios de interfaz. El tratamiento se basa en corticoides sistémicos, talidomida, dapsona, hidroxicloroquina y en casos resistentes otros inmunosupresores. Evoluciona a lupus sistémico de 10 a 36% de los casos, con mejor pronóstico que otras variedades de lupus eritematoso cutáneo.

PALABRAS CLAVE: *Lupus eritematoso profundo, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo*

ABSTRACT

Lupus erythematosus profundus (LEP) is a variant of lupus erythematosus cutaneous (LEC) that affects subcutaneous tissue. LEP occurs in 1% to 3% of patients with LEC, and it could be a single manifestation of the disease or it can be associated to DLE or systemic lupus (SLE).

Lupus panniculitis has a female preponderance, and the age range from 30 to 60 years of age. It is suggested that the pathogenesis is a T-lymphocyte autoimmune mediated response. LEP presents as tender deep subcutaneous nodules with predilection for the face, scalp, arms, shoulders, thighs and buttocks. Remission leaves depressed areas. The histopathologic features are usually lobular or mixed panniculitis with lymphocytes and plasma cell rich infiltrate. Other common features are lymphoid follicles, hyaline fat necrosis and interface dermatitis. LEP often responds to systemic steroids, thalidomide, antimalarials, dapsona, and in resistant cases other immunosuppressants agents. LEP can evolve to LES in 10% to 36%, and usually has a better prognosis.

KEYWORDS: *Lupus erythematosus profundus/panniculitis, systemic lupus erythematosus, lupus erythematosus cutaneous, discoid lupus erythematosus, subacute lupus erythematosus*

Introducción

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune que presenta un espectro de alteraciones que van de enfermedad localizada a falla orgánica múltiple. Las lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso son consistentes con el sistema de Gilliam y Sontheimer,¹ y se dividen en:

1. Lupus eritematoso cutáneo crónico (LEC), que incluye LED, lupus pernicio y lupus profundo.
2. Lupus eritematoso subagudo (LESA): anular y papuloescamoso.
3. Lupus eritematoso agudo, marcador para LES.

CORRESPONDENCIA

Doctora Lorena Lammoglia-Ordiales ■ lammogliolo@hotmail.com

Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Calzada de Tlalpan 4800, colonia Torrelas de la Guerra, Tlalpan, 14000, México, D.F. Teléfono: 4000-3000, ext. 3057, fax: 4000-3058.

La paniculitis lúpica o lupus eritematoso profundo es una variante de LEC con cambios histopatológicos en el tejido celular subcutáneo, acompañados o no de lesiones epidérmicas. Kaposi la describió por primera vez en 1883, y en 1940 Irgang acuñó el término “paniculitis del lupus eritematoso”.¹⁻⁵ Más adelante, en 1956, Arnold lo denominó “lupus eritematoso de Kaposi-Irgang” y describió cuatro casos en ausencia de lesiones discoides.⁵

Epidemiología

El LEP se encuentra en 1 a 3% de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo.^{3,6} Puede presentarse en forma aislada o asociado a lupus eritematoso discoide o sistémico.² Martens y colaboradores señalaron que sólo 10% de los pacientes con LEP cumple criterios del Colegio Americano de Reumatología (ARC) para lupus eritematoso sistémico,⁷ pero estudios recientes aumentan esta cifra a 22% y 36%.^{3,4}

El lupus eritematoso profundo es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, con relaciones de 2:1, 4:1 y hasta 9:1, según la serie.^{2,7,8} La edad de presentación promedio es de 30 a 60 años, con una media de 42.² Se ha visto que en pacientes de origen asiático la edad de presentación es menor, con una media de inicio de 31 años,^{2,4} y en pacientes africanos, una media de 28.5.⁹ En niños, el lupus eritematoso profundo es raro; se reportan algunos casos aislados, y sólo uno asociado a lupus neonatal.^{10,11}

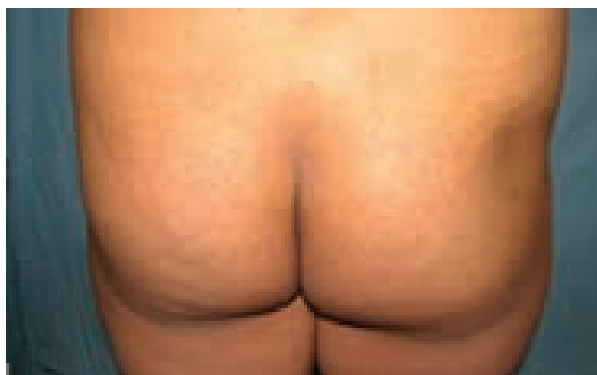
Fisiopatología

Se han descrito varios mecanismos moleculares que favorecen el reclutamiento de linfocitos T en las lesiones de lupus eritematoso cutáneo, como rodamiento de los linfocitos en la pared endotelial de los vasos dérmicos, y anclaje y diapédesis mediada por moléculas de adhesión. Se han encontrado estas moléculas reguladas a la alza en lesiones de LEC.¹²

En el estudio de Wenzel y colaboradores se detectó expresión aumentada del receptor de quimiocina CCR4+ en los linfocitos T circulantes y de piel de estos pacientes.¹² Se encontró el ligando de CCR4+, TARC/CCL17, en suero y piel perilesional, y se observó aumento de células circulantes CLA+, CCR4+ y CD8+. Los autores sugieren que la presencia de células T CLA+ periféricas refleja el incremento en la expresión de marcadores de activación celular y en la población efectora de células T citotóxicas autorreactivas.¹³ El mecanismo propuesto por este mismo grupo es que la inflamación se desencadena por el sistema de INF tipo I, con las células dendríticas plasmacitoides como su fuente principal de producción en la piel. Esta expresión es importante para el reclutamiento de linfocitos T autorreactivos.⁵

Cuadro clínico

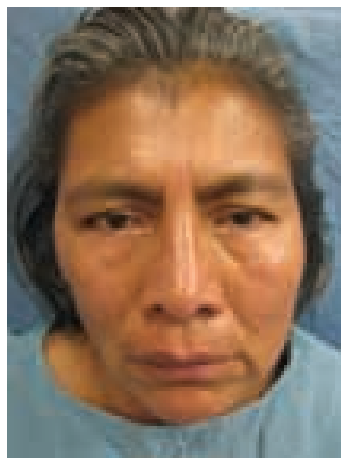
El lupus eritematoso profundo se manifiesta por nódulos subcutáneos acompañados en ocasiones de placas infiltradas que afectan sobre todo caras laterales de brazos y hombros, muslos, glúteos, tronco, cara y piel cabelluda (fotografía 1).^{1-3,7,9,14,15} La piel en la superficie de las lesiones puede ser normal o presentar eritema, poiquilodermia, descamación, atrofia, o ulceración. Se observan lesiones discoides en 28 a 70% de los pacientes (fotografía 2).^{3,4,7,15} Las lesiones son únicas o múltiples, y en contadas ocasiones pueden generalizarse. La evolución natural es a la atrofia, con marcas de depresiones profundas o foveas. Las lesiones confluentes en cara pueden dar aspecto de lipoatrofia (fotografía 3).¹⁵ Se han reportado casos en los que la presentación clínica es edema periorbitario. En personas afroestadunidenses es una manifestación inicial frecuente, que parece tener un curso más benigno.^{9,16-18} En pacientes pediátricos afecta sobre todo la cara.^{2,10} Cuando las lesiones se presentan en las mamas se denomina mastitis lúpica, y se caracteriza por nódulos unilaterales



Fotografía 1. Paciente con lesiones de lupus eritematoso profundo en glúteos.



Fotografía 2. Paciente con lupus eritematoso profundo y lesiones de lupus discoide.



Fotografía 3. Paciente con asimetría facial secundaria a lupus eritematoso profundo.

o bilaterales mal delimitados que por clínica e imagen pueden ser difíciles de diferenciar de un carcinoma de mama.¹⁹⁻²¹

También se observa en niños y adolescentes distribución lineal de las lesiones conforme a las líneas de Blaschko.¹⁵ Se han descrito múltiples variantes menos frecuentes: esclerodermiforme, con un comportamiento más agresivo;²² formas con grasa periparotidea; el lóbulo de la oreja; con múltiples dermatofibromas en pacientes en hemodiálisis que simulan alopecia areata; con anetodermia; dermatomiositis; e hipertrichosis.²³⁻²⁸

En algunos casos, existe el antecedente de trauma en el sitio de las lesiones. Es común la calcificación distrófica de las lesiones antiguas, y llega a ser tan prominente que requiere extirpación quirúrgica.²

Si al resolver, las lesiones dejan áreas deprimidas secundarias a lipoatrofia, el diagnóstico es retrospectivo. Cuando se asocia a lupus sistémico, la evolución es menos grave.

En 10% de los casos, el lupus eritematoso profundo coexiste con otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colitis ulcerativa, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica autoinmune y síndrome de Raynaud.²

Diagnóstico

Serología e inmunofluorescencia

Hay mínimas o nulas alteraciones de laboratorio. Se pueden encontrar títulos positivos de anticuerpos antinucleares, pero rara vez anticuerpos anti-ADN de doble cadena. El VDRL puede ser falso positivo, y haber linfopenia, anemia, niveles bajos de C4 y factor reumatoide positivo.²

La presencia de anticuerpos antinucleares positivos varía según la serie en 12.5%,²⁹ 27%,^{4,7} 30%⁹ y 89%.³ La banda lúpica se presenta en 60 a 70% de los pacientes.^{3,30} Se han encontrado depósitos inmunes en la pared de los vasos sanguíneos de la dermis y tejido celular subcutáneo; y depósito de IgG en zonas de necrosis hialina y en la periferia de los adipocitos.³¹ En niños es frecuente la deficiencia de C4.^{2,10}

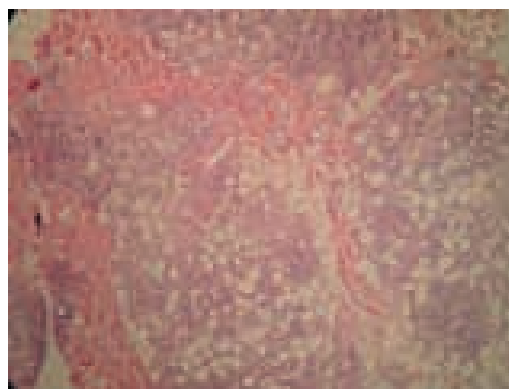
Histopatología

Tradicionalmente se reconoce al LEP como una forma de paniculitis lobulillar (fotografía 4), aunque algunos autores prefieren el término “paniculitis mixta”, pues afecta sobre todo los lobulillos, sin embargo puede haber participación septal importante.³² En la bibliografía hay

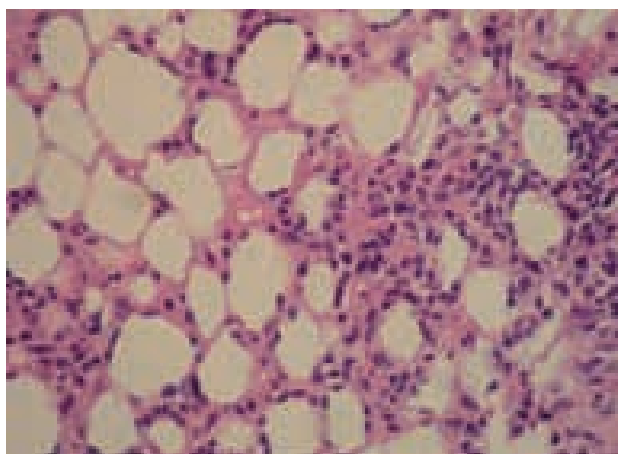
desacuerdos en cuanto a los hallazgos histopatológicos específicos en el LEP. Fountain, en 1968, fue el primero en afirmar que los hallazgos histopatológicos no eran específicos de LEP.³³ Por su parte, Sánchez y Winkelmann destacan que el patrón histopatológico en LEP puede ser característico aun sin evidencia de cambios epidérmicos.³

Ackermann y colaboradores categorizan estadios temprano, maduro y tardío. Señalan que ante una paniculitis lobulillar por linfocitos con polvo nuclear y células plasmáticas en distribución en parches, el diagnóstico de LEP es casi certero.^{2-4,6} En el estudio de Massone y colaboradores se encontró polvo nuclear en 91% de los pacientes.³

De 50 a 75% de los casos se asocia a atrofia epidérmica, vacuolización de la capa basal, engrosamiento de la membrana basal, depósito de mucina, telangiectasias e infiltrado inflamatorio dérmico perivascular e intersticial por linfocitos, signos característicos de LED.^{2,3} El daño de interfaz varía según la serie.^{2,3}



Fotografía 4. En el estudio histopatológico se observa paniculitis predominantemente lobulillar HE, 10x.



Fotografía 5. Infiltrado lobulillar linfocitario y necrosis hialina de la grasa HE, 40x.

La presencia de folículos linfoides en el tejido celular subcutáneo es muy indicativa de paniculitis lúpica,^{1-4,32} pero no son patognomónicos, y se pueden presentar en morfea profunda, eritema nudoso y eritema indurado de Bazin. Se observan centros germinales hasta en 20%.² Otros datos frecuentes son necrosis hialina de la grasa, con porcentajes en la bibliografía entre 45 y 69%,^{3,4,8,32} y células plasmáticas en el infiltrado.^{1-4,9,32} La presencia de mucina se presenta de 73 a 100% de los casos.^{2-4,8} (Foto 5).

De 22 a 45% de las muestras de piel de pacientes con LEP presenta eosinófilos intersticiales, lo cual no es frecuente en otras formas de paniculitis.^{3,30}

Aunque el LEP es el ejemplo de paniculitis lobulillar, Massone y colaboradores observaron, en 82%, septal caracterizado por fibrosis intensa.³ En algunas ocasiones se llegan a ver neutrófilos e histiocitos que forman granulomas sarcoidales en los septos, pero no es común.³⁰

La vasculitis linfocítica es una característica casi constante en el LEP.² Se postula que la necrosis grasa es secundaria a la oclusión vascular y a la inflamación linfocítica de medianos vasos en los septos.

La calcificación es un dato histológico importante presente hasta en 34% de los casos.²

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial clínico e histopatológico abarca otras formas de paniculitis, como eritema nudoso, eritema indurado de Bazin y paniculitis pancreática; y por frío, asociado a otras enfermedades del tejido conectivo y post-testoreidea. En estadios tardíos, el diagnóstico diferencial principal es con morfea profunda,²⁻⁴ aunque el más importante es con linfoma subcutáneo tipo paniculitis.

En histología, los hallazgos más útiles para la diferenciación son de linfocitos atípicos con fenotipo citotóxico, y ausencia de fibrosis septal y de folículos linfoides con

Cua dro 1. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de lupus profundo

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Importantes para el diagnóstico	No necesarios para el diagnóstico
*Necrosis grasa hialina, hialinosis eosinofílica de TCS, 45 a 69% de los casos	Cambios de LED
*Agregados linfocíticos y folículos linfoides en formación	Inflamación vascular linfocítica
Paniculitis lobulillar y paraseptal	Hialinización subepidérmica
Calcificación	Depósito de mucina
	Pequeños granulomas histiocíticos
	Infiltrado de células plasmáticas y eosinófilos
*Muy indicativos del diagnóstico.	

células B y células plasmáticas.^{3,34} El análisis inmunohistoquímico ha revelado que las células son linfocitos T ayudadores a/b mezclados con linfocitos B con patrón policlonal.³ Magro y colaboradores introdujeron el término "paniculitis lobulillar indeterminada" para los casos limítrofes entre linfoma y LEP, donde la atipia linfoide es insuficiente para el diagnóstico de linfoma.⁸

Peters y Sue proponen criterios histopatológicos para diagnóstico de LEP (cuadro 1).²

Estudios de imagen

Kato y colaboradores reportan dos casos en que la tomografía axial computada (TAC) permite evaluar la extensión de la inflamación pero no valida el diagnóstico ni la eficacia terapéutica.³⁵

Tratamiento

Los antimaláricos se consideran un tratamiento de primera elección, el más común de los cuales es hidroxiquina, 200 a 400 mg/día, con resultados observables después de tres meses.^{2,4,6} Se aplican corticoides sistémicos cuando se acompaña de lupus sistémico o en casos de LEP aislado, pero tienen la limitación de efectos adversos. Se han aplicado esteroides tópicos solos u oclusivos, pero con resultados deficientes.^{2,7}

En presencia de nódulos calcificados se puede administrar diltiazem solo o con esteroides oclusivos de alta potencia.²

La talidomida se considera uno de los tratamientos más eficaces. En una serie de pacientes se trató a cinco con talidomida, en dosis de 100 mg/día, con respuesta completa en cuatro y parcial en uno.³⁶ La talidomida en mujeres en edad fértil está limitada por su gran potencial teratogénico; otros efectos adversos son mareo, somnolencia, náusea y neuropatía sensitiva hasta en 26% de los casos.^{2,6}

En la bibliografía japonesa se reportan numerosos casos tratados exitosamente con dapsona. La dapsona ha sido eficaz en dosis de 25 y 75 mg, con remisión en una a ocho semanas y pocos efectos adversos en una serie de 10 casos.³⁷

Otras opciones terapéuticas en casos graves, refractarios a otros tratamientos o asociados a LES, son azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y ciclosporina, e incluso rituximab para mantener la remisión.^{15,37-40} Para la lipatrofia se han aplicado injertos de grasa.

REFERENCIAS

1. Arai S, Katsuoka K. "Clinical entity of lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus". *Autoimmun Rev* 2009; 8: 449-452.
2. Fraga J, Garcia-Diez A. "Lupus erythematosus panniculitis". *Dermatol Clin* 2008; 26: 453-463.
3. Massone C, Kodama K, Salmhofer W *et al*. "Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases". *J Cutan Pathol* 2005; 32: 396-404.
4. Ng PP, Tan SH, Tan T. "Lupus erythematosus panniculitis: A clinicopathologic study". *Int J Dermatol* 2002; 41: 488-490.
5. Wenzel J, Proelss J, Wiechert A, Zahn S, Bieber T, Tuting T. "CXCR3-mediated recruitment of cytotoxic lymphocytes in lupus erythematosus profundus". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 648-650.
6. Requena L, Sanchez YE. "Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis". *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 325-361.
7. Martens PB, Moder KG, Ahmed I. "Lupus panniculitis: Clinical perspectives from a case series". *J Rheumatol* 1999; 26: 68-72.
8. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. "Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: A spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia". *J Cutan Pathol* 2001; 28: 235-247.
9. Jacyk WK, Bhana KN. "Lupus erythematosus profundus in black South Africans". *Int J Dermatol* 2006; 45: 717-721.
10. Bachmeyer C, Aractingi S, Blanc F, Verola O, Dubertret L. ["Deep lupus erythematosus in children"]. *Ann Dermatol Venerol* 1992; 119: 535-541.
11. Nitta Y. "Lupus erythematosus profundus associated with neonatal lupus erythematosus". *Br J Dermatol* 1997; 136: 112-114.
12. Wenzel J, Zahn S, Bieber T, Tuting T. "Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in cutaneous lupus erythematosus". *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 83-86.
13. Wenzel J, Henze S, Worenkamper E *et al*. "Role of the chemokine receptor CCR4 and its ligand thymus- and activation-regulated chemokine/CCL17 for lymphocyte recruitment in cutaneous lupus erythematosus". *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1241-1248.
14. Kato T, Nakajima A, Kanno T *et al*. "Clinical utility of computed tomographic scanning for the evaluation of lupus profundus in two patients with systemic lupus erythematosus". *Mod Rheumatol* 2009; 19: 91-95.
15. Wozniacka A, Robak E, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. "The evolution of multiple forms of cutaneous lupus erythematosus in the same patient over time". *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22: 1237-1239.
16. Braun RP, French LE, Massouye I, Saurat JH. "Periorbital oedema and erythema as a manifestation of discoid lupus erythematosus". *Dermatology* 2002; 205: 194-197.
17. Lodi A, Pozzi M, Agostoni A, Betti R, Crosti C. "Unusual onset of lupus erythematosus profundus". *Br J Dermatol* 1993; 129: 96-97.
18. Magee KL, Hymes SR, Rapini RP, Yeakley JW, Jordon RE. "Lupus erythematosus profundus with periorbital swelling and proptosis". *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 288-290.
19. Carducci M, Mussi A, Lisi S, Muscardin L, Solivetti FM. "Lupus mastitis: A 2-year history of a single localization of lupus erythematosus mimicking breast carcinoma". *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19: 260-262.
20. Fernandez-Torres R, Sacristan F, Del PJ *et al*. "Lupus mastitis, a mimic of erysipelas breast carcinoma". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1074-1076.
21. Summers TA, Jr, Lehman MB, Barner R, Royer MC. "Lupus mastitis: A clinicopathologic review and addition of a case". *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 56-61.
22. Marzano AV, Tanzi C, Caputo R, Alessi E. "Sclerodermic linear lupus panniculitis: Report of two cases". *Dermatology* 2005; 210: 329-332.

23. Chan I, Robson A, Mellerio JE. "Multiple dermatofibromas associated with lupus profundus". *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 128-130.
24. Chen MT, Chen KS, Chen MJ *et al*. "Lupus profundus (panniculitis) in a chronic haemodialysis patient". *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 966-968.
25. García-Doval I, Roson E, Abalde M, Feal C, Cruces MJ. "Coexistence of acquired localized hypertrichosis and lipoatrophy after lupus panniculitis". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 799-800.
26. Kossard S. "Lupus panniculitis clinically simulating alopecia areata". *Australas J Dermatol* 2002; 43: 221-223.
27. Ogura N, Fujisaku A, Jodo S *et al*. "Lupus erythematosus profundus around the salivary glands: A case resembling submandibular salivary gland disease". *Lupus* 1997; 6: 477-479.
28. Sardana K, Mendiratta V, Koranne RV, Verma R, Vig R. "Lupus erythematosus profundus involving the ear lobe". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 727-729.
29. Watanabe T, Tsuchida T. "Lupus erythematosus profundus: A cutaneous marker for a distinct clinical subset?" *Br J Dermatol* 1996; 134: 123-125.
30. Peters MS, Su WP. "Lupus erythematosus panniculitis". *Med Clin North Am* 1989; 73: 1113-1126.
31. McNutt NS, Fung MA. "More about panniculitis and lymphoma". *J Cutan Pathol* 2004; 31: 297-299.
32. Barnhill RL, Crowson AN. *Textbook of dermatopathology*, 2^a ed, Nueva York, McGraw-Hill, 2004.
33. Fountain RB. "Lupus erythematosus profundus". *Br J Dermatol* 1968; 80: 571-579.
34. Aguilera P, Mascaro JM, Jr, Martinez A *et al*. "Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma: A histopathologic mimicker of lupus erythematosus profundus (lupus panniculitis)". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 643-647.
35. Kato T, Nakajima A, Kanno T *et al*. "Clinical utility of computed tomographic scanning for the evaluation of lupus profundus in two patients with systemic lupus erythematosus". *Mod Rheumatol* 2009; 19: 91-95.
36. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE, Fleischer AB, Jr, Sutej PG. "Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus". *Arch Dermatol* 2003; 139: 50-54.
37. Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. "Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: Review of the literature". *Arch Dermatol* 2006; 142: 399-401.
38. Kieu V, O'Brien T, Yap LM *et al*. "Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab". *Australas J Dermatol* 2009; 50: 202-206.
39. McArdle A, Baker JF. "A case of 'refractory' lupus erythematosus profundus responsive to rituximab [case report]". *Clin Rheumatol* 2009; 28: 745-746.
40. Saeki Y, Ohshima S, Kurimoto I, Miura H, Suemura M. "Maintaining remission of lupus erythematosus profundus (LEP) with cyclosporin A". *Lupus* 2000; 9: 390-392.