

El lupus eritematoso en la consulta de dermatología

Lupus erythematosus in dermatological practice

IM Coronel-Pérez, A. Rodríguez-Pichardo, B. García-Bravo, EM Rodríguez-Rey, FM. Camacho

Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Correspondencia:

Isabel M. Coronel-Pérez
Dpto. Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani, s/n
41009 Sevilla. Spain.
Tel.: (+34) 954376474. Fax: (+34) 954382763
e-mail: camachodp@medynet.com

Resumen

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad que presenta manifestaciones cutáneas en más del 80% de los pacientes. El propósito de este estudio es conocer la incidencia de las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad en la mucosa oral y cuero cabelludo que, a menudo, pasan desapercibidas para el clínico e incluso para el paciente. Además, se valoró la eficacia del tratamiento con inmunomoduladores tópicos en todos los tipos clínicos. Para ello, revisamos 63 pacientes diagnosticados de LE que asistieron a una consulta de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena entre septiembre y diciembre del 2005, incluyendo las formas sistémica, subaguda y discoide.

Se analizaron datos demográficos, formas clínicas, localización de las lesiones, exposición solar, pruebas analíticas, histopatología y tratamiento. Observamos una alta frecuencia de lesiones en mucosa oral y cuero cabelludo y obtuvimos buenos resultados terapéuticos con el uso de inmunomoduladores tópicos en todos los tipos clínicos.

(IM Coronel-Pérez, A. Rodríguez-Pichardo, B. García-Bravo, EM Rodríguez-Rey, FM Camacho. El lupus eritematoso en la consulta de dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36:189-194)

Palabras clave: lupus eritematoso, mucosa oral, alopecia, inmunomoduladores tópicos.

Summary

Lupus erythematosus (LE) is a systemic disease with cutaneous manifestations in more than 80% of the patients. The aim of the study is to know the incidence of manifestations at oral mucosa and scalp, which are frequently unnoticed to the physician and the patient. Moreover, we evaluated the efficacy of topical immunomodulators in all the types of LE. Sixty three patients diagnosed of LE who came to a consultation at the Department of Dermatology at the Virgen Macarena Universitary Hospital from september to december of 2005 were reviewed. We included the systemic, subacute and discoid forms of LE. Demographic data, clinical types, location of the lesions, photoexposition, serology, histopathology and treatment followed by the patients were considered.

We observed a high proportion of lesions at the oral mucosa and scalp. Finally, we obtained good therapeutical results using topical immunomodulators in all clinical types of lupus.

Key words: *lupus erythematosus, oral mucosa, alopecia, topical immunomodulator.*

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune con un amplio espectro clínico. En su patogenia, no bien conocida, influyen factores genéticos, ambientales y la producción de autoanticuerpos no órgano-específicos. Considerada una enfermedad dermatológica, en la que eminentes dermatólogos del siglo XIX como Cazenave, Hebra y Kaposi describieron los diversos signos clínicos cutáneos y muchos sistémicos,

se observó que en el lupus eritematoso sistémico se afectaban múltiples órganos, por lo que en la actualidad constituye el arquetipo de enfermedad multisistémica.

Debido a la escasez de trabajos en español sobre esta patología en una consulta de Dermatología, nos propusimos realizar este estudio teniendo en cuenta los actuales criterios diagnósticos, tanto clínicos como inmunológicos, ya que

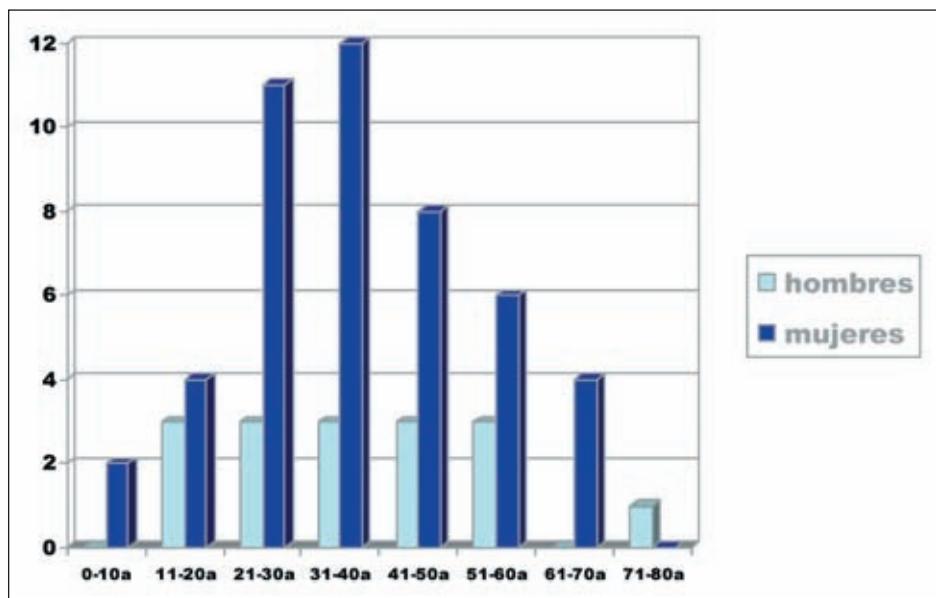


Figura 1. Edad de inicio de la enfermedad.

más del 80% de los pacientes con lupus presentan manifestaciones cutáneas.

Objetivo

Analizar los datos demográficos, clínicos e histopatológicos de los pacientes atendidos en las consultas externas del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena, así como los tratamientos realizados y los resultados obtenidos.

El objetivo final de este estudio es ayudar a las diversas especialidades implicadas en el manejo de esta patología con una visión dermatológica del problema, así como la introducción terapéutica de los nuevos inmunomoduladores tópicos en el tratamiento de las lesiones cutáneas.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, con casos prevalentes correspondientes a los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Criterios ARA de lupus eritematoso sistémico (LES).
- Criterios clínicos e histopatológicos de lupus eritematoso subagudo (LECS).
- Criterios clínicos e histopatológicos de lupus eritematoso discoide (LED).

El periodo de inclusión de los pacientes fue de 4 meses (1 de septiembre a 31 de diciembre de 2005) y las variables

descriptivas fueron: información demográfica, tipos clínicos, localización, afectación de mucosas y del cuero cabelludo, relación de las lesiones con la exposición solar e influencia estacional. Además, se analizaron las pruebas analíticas, la histopatología y el tratamiento.

Resultados

Se revisaron 63 pacientes con lupus eritematoso (LE), con edades comprendidas entre 17 y 76 años ($46,78 \pm 13,22$). El tiempo de evolución varió entre 6 meses y 37 años ($11,73 \pm 9,86$). 47 casos fueron mujeres y 16 varones (2,94 mujeres: 1 varón).

La distribución de las diversas formas clínicas fue la siguiente: el 66% de los pacientes padecía LED ($n = 41$), el 17% LECS ($n = 11$) y el 17% restante LES ($n = 11$). El inicio de la enfermedad predominó en el grupo de las mujeres en edad fértil, mientras que no observamos diferencias etarias entre los varones (Figura 1). Las lesiones predominaron en las zonas expuestas en todos los tipos clínicos, sobre todo en los LED (Figura 2). La afectación del cuero cabelludo fue observada en el 44,4% de nuestros pacientes, clínicamente como lesiones de tipo discoide, áreas de alopecia cicatricial o caída difusa de cabello; de ellos, 71,42% eran LED ($n = 20$), 21,43% LES ($n = 6$) y 7,14% LECS ($n = 2$). Observamos lesiones en mucosas en el 17,46% de los pacientes, en forma de úlceras o exulceraciones yugales o en el paladar, retículo blanquecino en la mucosa yugal y queilitis. En el 14,28% se comprobó afectación oral exclusiva y en el

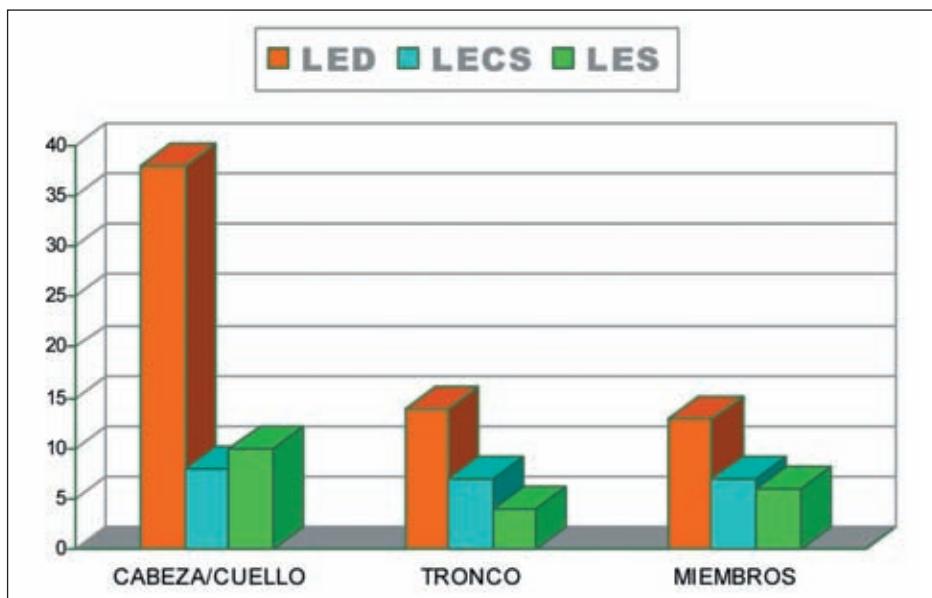


Figura 2. Localización de las lesiones.

3,17% también conjuntival. En 48% de los pacientes se comprobaron manifestaciones sistémicas, siendo las artralgias las más frecuentes (39%), apareciendo en proporción similar en todos los tipos de lupus. Tres de los pacientes con LES presentaban linfopenia, dos neumonitis, uno tromboopenia autoinmune y otro glomerulonefritis lúpica. Hubo dos picos estacionales de empeoramiento de la enfermedad; uno de predominio en verano y otro menor en invierno.

Los autoanticuerpos (ANA, anti-ADNds, anti-Ro, anti-La, anticardiolipina, anti-RNP, anti-Sm) fueron positivos en 48,79% de los LED, 72,73% de LECS y en 81,82% de LES. En 58 pacientes se estudiaron las inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) y el complemento (C3 y C4), observándose cifras bajas de C4 en el 36,59% de los LED, 36,36% de los LECS y 72,72% de los LES. De estos últimos, la mitad también presentaba descenso de C3.

El estudio dermatopatológico se realizó en el 80% de los pacientes (n = 43), demostrando los hallazgos habituales del LE; es decir, dermatitis de interfase con degeneración vacuolar de la basal, infiltrado linfohistiocitario superficial y profundo perivascular y perianexial, atrofia más o menos importante de la epidermis y presencia variable de tapones córneos, queratinocitos apoptóticos, mucinosis y edema dérmico. La inmunofluorescencia directa se realizó en el 42% de los pacientes, siendo positiva en el 57%. En todos los LED predominó el depósito de IgM, y de IgG en los otros dos tipos.

Los corticoides tópicos asociados a antipalúdicos orales constituyeron la opción más usada para el tratamiento de los

pacientes (50,76%; n = 32), aunque a 14 de ellos se les sustituyó el corticoide por un inmunomodulador tópico consiguiéndose buena respuesta terapéutica. Otros tratamientos realizados fueron antipalúdicos orales e inmunomoduladores tópicos (12,69%), antipalúdicos orales en monoterapia (6,35%), inmunomoduladores tópicos (4,76%), corticoides sistémicos (4,76%) y corticoides intralesionales (3,18%).

Comentario

El lupus eritematoso supone el 0,525% del total de consultas externas realizadas en nuestro Departamento. El predominio del sexo femenino en todos los tipos de lupus[1, 2] sugiere una influencia hormonal[3].

La fotosensibilidad está estrechamente relacionada con el lupus eritematoso[4, 5]. En nuestra serie, se comprobaron en el LED y en el LES más lesiones en zonas expuestas, como cara y cuello, que en espalda o zona proximal de los brazos y, aunque el LECS es la forma clínica más fotosensible, no encontramos diferencias entre la cara y el resto del cuerpo.

Los pacientes con lupus eritematoso suelen empeorar clínicamente en los meses estivales, influenciado claramente por la mayor exposición a la radiación ultravioleta; sin embargo, más del 10% de los pacientes con lupus empeoran en invierno[6], dato observado también entre nuestros pacientes (Figura 3).

Además de las presentaciones cutáneas típicas del LE, como son las lesiones discoideas, el eritema malar o elemen-

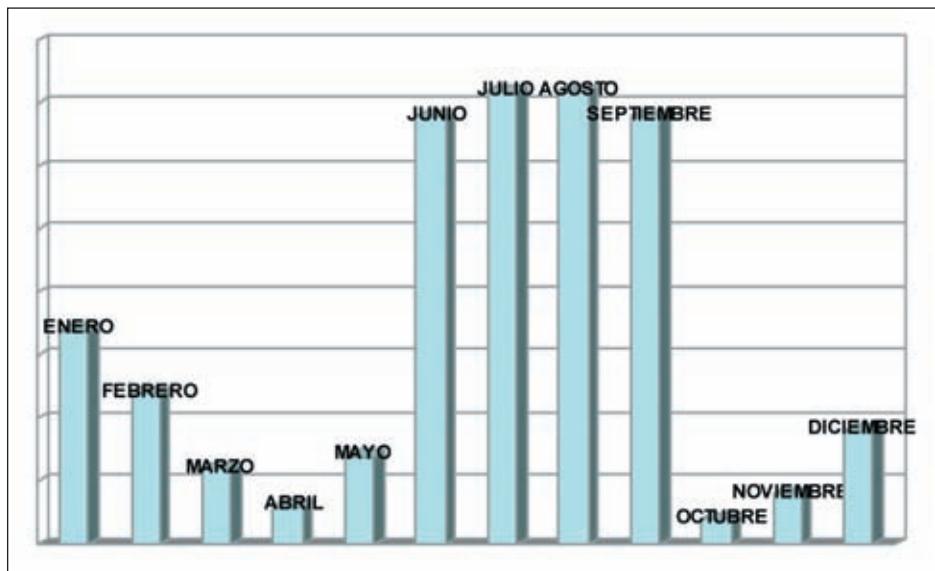


Figura 3. Empeoramiento de la clínica cutánea a lo largo del año.

tos arciformes, pueden encontrarse lesiones en cuero cabelludo o mucosas que habitualmente pasan desapercibidas.

Las manifestaciones clínicas en cuero cabelludo varían desde alopecias difusas por efluvio telogénico hasta alopecias cicatriciales[7, 8]. Estas últimas se observan hasta en el 60% de los LED, siendo localización exclusiva en el 10-30% de los casos. En nuestra revisión (Tabla 1) 28 pacientes (44%) referían alopecia. De ellos, 20 pacientes con LED (31,43%) presentaban alopecia cicatricial, 3,6 veces más frecuente en mujeres, hallazgo similar a otros estudios[9]. Las manifestaciones inespecíficas del lupus en el cuero cabelludo pueden ser alopecia difusa no cicatricial por efluvio telogénico, “*lupus hair*” o alopecia parcheada no cicatricial. Estas manifestaciones son transitorias y se asocian normalmente a los períodos de actividad del LES. El efluvio telogénico puede deberse a la propia enfermedad, a la anemia o al tratamiento con inmunosupresores, retinoides o anticoagulantes[10]. En esta serie, el 21,43% de pacientes con afectación del cuero cabelludo tenían LES y todos presentaron efluvio telogénico. La importancia de investigar y tratar precozmente las lesiones lúpicas del cuero cabelludo se relacionan con la posible alopecia residual permanente, que ha demostrado tener un impacto negativo en su calidad de vida[11].

En el LE, la afectación de la mucosa oral muestra una clínica muy variada, desde lesiones ulceradas a eritematosas similares al LED, lesiones blanquecinas reticuladas, queilitis, etc.[12]. Cualquier zona de la boca puede afectarse aunque, como las lesiones son asintomáticas en más de la mitad de los casos, suelen pasar desapercibidas si no se realiza una exploración adecuada. La prevalencia se estima entre 9% y 45% de los pacientes. En nuestra serie, el 17,46% de

los casos (n = 11) presentó lesiones orales y el 3,17% (n = 2) asoció también sequedad conjuntival, habiéndose descartado un síndrome de Sjögren. En cuanto a los tipos clínicos, el 12% de los LED, el 9% de LECS y el 45% de los LES mostraron afectación en la mucosa oral, lesiones que deben tenerse en cuenta para el diagnóstico, pues en muchos casos pueden ser el síntoma inicial de la enfermedad[13].

Se ha descrito la asociación de lupus con síndrome de Sjögren[14, 15], psoriasis[16-18], porfiria cutánea tarda[19, 20] y liquen plano[21, 22]. Como caso anecdotico, en una de nuestras pacientes coexistió LED y psoriasis, con las consecuentes dificultades de manejo terapéutico.

El manejo del lupus obliga a realizar una fotoprotección exhaustiva con filtros químicos y físicos. Como tratamiento inicial suelen usarse los corticoides tópicos, y en las lesiones resistentes se recurre a la terapia sistémica con corticoides, antipalúdicos o inmunosupresores. En nuestra serie, el tratamiento más usado fueron los corticoides tópicos asociados a antipalúdicos orales. Recientemente hemos comenzado a sustituir los corticoides por inmunomoduladores tópicos, con buenos resultados.

Los pacientes con manifestaciones fundamentalmente cutáneas pueden necesitar corticoides tópicos durante prolongados períodos de tiempo, con posibles efectos secundarios importantes. Los inmunomoduladores tópicos están siendo utilizados en la dermatitis atópica por su efecto antiinflamatorio y su capacidad de regular localmente el sistema inmune. Se han descrito buenos resultados en lesiones cutáneas de LES y de LECS[23-25], pero no así en LED, posiblemente porque la hiperqueratosis impide la penetración del fármaco[26, 27].

Tabla 1. Pacientes con alopecia

Pacientes	Edad	Sexo	Tipo clínico	Tipo alopecia	Otras localizaciones
1	28	M	LES	Difusa	+
2	38	M	LED	Cicatricial	+
3	56	V	LED	Cicatricial	+
4	47	M	LECS	Cicatricial	+
5	58	M	LED	Cicatricial	+
6	31	M	LES	Difusa	+
7	64	V	LED	Cicatricial	+
8	69	M	LED	Cicatricial	-
9	51	V	LED	Cicatricial	+
10	49	M	LED	Cicatricial	+
11	42	M	LED	Cicatricial	+
12	47	M	LED	Cicatricial	+
13	52	M	LES	Difusa	+
14	53	M	LED	Cicatricial	+
15	61	M	LED	Cicatricial	-
16	61	M	LES	Difusa	+
17	45	M	LED	Cicatricial	+
18	32	M	LED	Cicatricial	-
19	45	M	LES	Difusa	+
20	51	M	LED	Cicatricial	+
21	64	M	LED	Cicatricial	-
22	64	M	LECS	Difusa	+
23	20	V	LES	Difusa	+
24	27	V	LED	Cicatricial	+
25	76	M	LED	Cicatricial	+
26	51	M	LED	Cicatricial	+
27	34	V	LED	Cicatricial	-
28	31	M	LED	Cicatricial	-

M: mujer; V: varón; +: presente; -: ausente.

En nuestra serie tratamos 32 casos con inmunomoduladores tópicos, 18 con Pimecrolimus y 14 con Tacrolimus. La aplicación se realizó dos veces al día sin oclusión. Apreciamos en 46,87% de los casos ($n = 15$) mejoría importante o resolución de las lesiones. No encontramos diferencias al analizar por separado la respuesta en LED y LECS, ni en el uso de uno u otro inmunomodulador. Entre los pacientes que no respondieron bien al tratamiento (28,13%; $n = 9$), destacamos 6 casos tratados inicialmente con Tacrolimus que posteriormente respondieron bien a Pimecrolimus.

En 13 casos pautamos el inmunomodulador como sustituto del corticoide tópico. La respuesta obtenida fue excelente y sólo hubo que reintroducir el corticoide en un caso por falta de respuesta. Los efectos secundarios al uso de inmunomoduladores tópicos fueron quemazón al inicio del tratamiento en algunos pacientes, además de la irritación producida por Tacrolimus que motivó la suspensión del tratamiento en 4 casos. Consideramos, por tanto, que los inmunomoduladores tópicos constituyen una buena opción de tratamiento en el LE por su eficacia, su tolerancia y sus escasos efectos secundarios.

Bibliografía

- D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006;332:890-4.
- Parodi A, Caproni M, Cardinali C, Bernacchi E, Fuligni A, De Panfilis G et al. Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2000; 200:6-10.
- Ackerman LS. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142:371-6.
- Scheinfeld N, Deleo VA. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:272-9.
- Sanders CJG, Van Weelden H, Kazzaz GAA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged photo-test protocol. *Br J Dermatol* 2003;149:131-7.
- Krause I, Shaga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26:435-9.

7. Trüeb RM. Hair and nail involvement in lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22:139-47.
8. Wilson CL, Burge SM, Den D, Dawber RPR. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1992;126:307-14.
9. Fabbri P, Amato L, Chiarini C, Moretti S, Massi D. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus: a clinical, histopathologic and immunopathologic study. *Lupus* 2004; 13:455-62.
10. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Amit M, Weinberger A. Alopecia in systemic lupus erythematosus. Relation to disease manifestations. *J Rheumatol* 1991;18:1185-6.
11. Biaggi Ferraz L, De Almeida FA, Vasconcellos MRA, Bosi Ferraz M. Alopecia impairs the quality of life of patients with lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2006;142:110.
12. Orteu CH, Buchanan JAG, Hutchison I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *Br J Dermatol* 2001; 144:1219-23.
13. Schiott M. Oral discoid lupus erythematosus II. Skin lesions and systemic lupus erythematosus in sixty-six patients with 6 year follow-up. *Oral Surg* 1984;57:177-80.
14. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Anti-Ro (SS-A) antibody positive Sjögren's/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 1997;6:105-11.
15. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profile and comparison with primary Sjögren syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:882-91.
16. Ferahbas A, Utas S, Canoz O, Atasavun C. The coexistence of subacute cutaneous lupus erythematosus and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:390-1.
17. Kontochristopoulos GJ, Giannadaki M, Doulaevri G, Christofidou E, Zakopoulou N. Psoriasis coexisting with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:385-6.
18. Borbujo J, Calvo JP, Cortés L, Zamora E. Subacute lupus erythematosus and psoriasis. *Rev Clin Esp* 1998;198:116.
19. Murata J, Shimizu T, Tateishi Y, Abe R, Shimizu H. Coexistence of a systemic lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda. Case successfully improved by avoidance of sun exposure. *Int J Dermatol* 2006;45:435-7.
20. Filiotou A, Vaiopoulos G, Capsimali V, Stavrianeas N, Kaloterakis A. Acute intermittent porphyria and systemic lupus erythematosus: report of a case and review of the literature. *Lupus* 2002;11:190-2.
21. De Jong EM, Van der Kerkhof PC. Coexistence of palmar/plantar lichen planus and lupus erythematosus with response to treatment using acitretin. *Br J Dermatol* 1996;134: 538-41.
22. Grabbe S, Kolde G. Coexisting lichen planus and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:249-54.
23. Kanekura T, Yoshii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2003;148:353-6.
24. Lampropoulos CE, Sangal S, Harrison P, Hughes GRV, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology* 2004;43:1383-5.
25. Drücke A, Gambichler T, Altmeyer P, Freitag M, Kreuter A. 0.1% tacrolimus ointment in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol Treat* 2004;15:63-4.
26. Von Pelchrzim R, Schmook T, Friedrich M, Worm M. Efficacy of topical tacrolimus in the treatment of various cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 2006;45:84-5.
27. Böhm M, Gaubitz M, Luger TA, Metze D, Bonsmann G. Topical tacrolimus as a therapeutic adjunct in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2003; 207:381-5.