

Lupus eritematoso *tumidus*: estudio clínico y epidemiológico

Lupus erythematosus tumidus: a clinical and epidemiological study

Candela Preti,* Gabriela Bendjuia,† Roberto Schroh,‡ José Manuel Mascaró||

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus *tumidus*, lupus túmido.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus, lupus *tumidus*, tumoid lupus.

* Médica Especialista en Dermatología, máster en enfermedades autoinmunes sistémicas, adjunta al sector de enfermedades del colágeno.

† Médica de planta del Servicio de Dermatología, Especialista en clínica médica, especialista en dermatología, encargada del sector de enfermedades del colágeno.

‡ Médico Especialista en Dermatopatología, médico consulto del Servicio de Patología.

|| Médico de planta encargado del sector de enfermedades del colágeno del Servicio de Dermatología del Hospital Clinic de Barcelona.

Hospital General de Agudos «Dr. José María Ramos Mejía». Servicio de Dermatología, Sector de Colagenopatías.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido:
12/Diciembre/2018.

Aceptado:
30/Julio/2019.



RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso *tumidus* (LET) es una forma de lupus eritematoso cutáneo infradiagnosticado, que puede ocurrir antes o concomitante con el lupus eritematoso sistémico (LES). **Objetivo:** Describir, en pacientes con LET, características como edad, sexo, fototipo y formas clínicas predominantes. Identificar la asociación con LES y registrar tratamientos realizados. **Material y métodos:** Se analizaron historias clínicas de pacientes latinoamericanos adultos que asistieron a consulta entre 2003 y 2017. **Resultados:** Catorce pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad media fue de 43 años, 10 pacientes eran mujeres, el fototipo III fue el más frecuente. El 57% de los pacientes presentaron lesiones urticiformes, la mitad mostró fotosensibilidad; 21% de los pacientes exhibió la forma anular, cinco (36%) presentaron lesiones en extremidades inferiores y 14% edema palpebral. Al comienzo dos pacientes tenían diagnóstico de LES, y al completar el estudio 50% de los pacientes cumplió criterios de SLICC para LES. Las manifestaciones inespecíficas fueron artritis, alopecia difusa y livedo reticularis. El tratamiento con antimaláricos fue el más utilizado y con mejores resultados. **Conclusiones:** Los estudios epidemiológicos sobre LET son escasos en Latinoamérica. Este trabajo analiza el grupo más grande de pacientes reportados hasta ahora en nuestro país. La mayoría de los resultados concuerdan con otras series. La diferencia destacada fue la frecuente asociación con LES. Las observaciones nos llevan a afirmar la importancia de reconocer al lupus *tumidus* como una entidad bien caracterizada, mejorando sus criterios de diagnóstico y estableciendo una estrecha relación con el LES, hasta ahora no documentada.

ABSTRACT

Introduction: Lupus erythematosus *tumidus* (LET) is form of cutaneous lupus erythematosus underdiagnosed in our population, that may occur prior to or concomitantly with the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). **Objective:** To describe, in patients with diagnosis of LET, characteristics such as age, sex, phototype, location of lesions and predominant clinical forms, nonspecific skin manifestations. To identify the association with SLE or other connective tissue diseases and record treatments performed and respons. **Materials and methods:** We analyzed the clinical histories of Latin Americans patients between the ages of 16 and 65 years old, that consulted our service, between 2003 and 2017. **Results:** 14 patients met the inclusion criteria. The mean age was 43 years, 10 patients were women, the most frequent skin phototype, according to the Fitzpatrick scale, was number III. 57% of patients showed urticarial-like form and half presented photosensitivity. The annular form was exhibited by 21% of the patients, five (36%) presented lesions in the lower limbs, and 14% eyelids edema. At the beginning of the study, two patients had a previous diagnosis of SLE, upon completion of the study 50% of patients met SLICC criteria for SLE. Nonspecific manifestations were arthritis, diffuse alopecia and livedo reticularis. The treatment with antimalarials was the most used and the one to have the best response. **Conclusions:** Epidemiological studies on LET are scarce in Latin America. In this work we analyze the largest group of patients reported so far in our country. Most of the results agree with other series. An outstanding difference was the frequent association with SLE using the SLICC classification criteria. The observations lead us to affirm, as do other authors, the importance of recognizing lupus *tumidus* as a well characterized entity, improving its diagnostic criteria and establishing a close relationship with SLE, undocumented until now.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LE) es un trastorno autoinmune crónico que resulta de una interacción de elementos genéticos, ambientales y hormonales con un espectro clínico que varía desde la forma cutánea localizada hasta la forma sistémica potencialmente mortal. La

afectación de la piel es la segunda manifestación más frecuente, ocurre en 70-80% de todos los pacientes con LE. En 1977, Gilliam propuso inicialmente una nomenclatura para manifestaciones cutáneas de LE, centrándose especialmente en la relación entre sus variadas formas, dividiendo las manifestaciones de LE en lesiones que muestran características histo-

lógicas específicas de LE y las que son histológicamente inespecíficas. Las lesiones en piel del lupus eritematoso cutáneo (LEC) se clasifican según las características clínicas de las lesiones como aguda (LECA), subaguda (LECSA) y crónica (LECC), que incluye al LE discoide «clásico» (LED), LED hipertrófico, LE panículitis (LE profundo), LE mucosa, lupus sabañón, la superposición LED-liquen plano y lupus eritematoso *tumidus*.¹

El lupus eritematoso *tumidus* (LET) es un subconjunto raro de LEC, fue descrito por primera vez en 1909 por Hoffman en una reunión en la *Berlin Dermatological Society*.² En 1930 Geugerot y Burnier³ describieron cinco pacientes con características clínicas similares, lesiones eritematosas, induradas y no cicatrizantes. Después de eso, los siguientes informes de casos de LET no se describieron en la literatura europea hasta la década de 1950. Durante los siguientes años sólo se informaron algunos pocos casos más, esto podría deberse al hecho de que los autores no consideraron al LET como una entidad separada de otras variantes del lupus eritematoso cutáneo y es probable que las lesiones cutáneas descritas bajo diferentes designaciones, tales como «lupus eritematoso en placas urticarianas», representan la misma entidad de la enfermedad en la literatura hispánica.⁴ En 1984 fue presentado un paciente que mostró una evolución impredecible de LET antes de que se resolviera completamente sin cicatrices ni atrofia.⁵ En 1987 y 1988, Kind y Goerz, informaron LET como una variante clínica e histológica de LEC.⁶ En 1990, Goerz y colaboradores enfatizaron en la extrema fotosensibilidad como un rasgo característico principal de LET, un predominio masculino y un pico de aparición de 41 a 50 años de edad.⁷ En 1992, Kind y colegas informaron un tratamiento efectivo de las lesiones cutáneas de LET con antipalúdicos; además, el mismo grupo informó la deposición de mucina intersticial como un rasgo característico adicional y los resultados de la inmunofluorescencia directa a menudo como negativos.⁸ En 2000, Kuhn y su equipo analizaron 40 pacientes con LET y definieron los criterios de diagnóstico para la clasificación de la enfermedad (*Tabla 1*), concluyeron que, en su opinión, el LET es una entidad separada de LECC.⁹ La clasificación de Düsseldorf de 2004 ya no consideró la superposición de LE de mucosa y LED-liquen plano como subgrupos específicos de LECC, y sugirió el LET como entidad separada, denominada «lupus eritematoso cutáneo intermitente (ICLE, por sus siglas en inglés)».¹⁰ Hasta la fecha, más de 250 pacientes fueron publicados en la literatura internacional, lo que indica que la incidencia de esta enfermedad parece ser mayor que la encontrada en estudios anteriores y, aun así, su importancia clínica no se consigue apreciar del todo por los profesionales.¹¹

Tabla 1: Criterios diagnósticos de lupus eritematoso *tumidus*.

| | |
|------------------|---|
| Clínica | Placas eritematosas, edematosas, urticiformes, no cicatrizales de superficie lisa, en áreas fotoexpuestas |
| Histología | Infiltración linfocítica perivascular y perianexial, depósito de mucina intersticial, y en algunos casos neutrófilos dispersos, sin compromiso epidérmico ni alteración de la unión dermoprotérmica |
| Fotosensibilidad | Reproducción de lesiones luego de la exposición a radiación UVA y/o UVB en 70% de los pacientes |
| Tratamiento | Respuesta rápida y efectiva al tratamiento con antimialáricos |

Durante los últimos 14 años nuestro servicio médico estudió a más de 90 pacientes con LEC, donde pudimos identificar a 21 pacientes con diagnóstico presuntivo de LET.¹² En este trabajo pretendemos analizar las características clínicas, histológicas, parámetros de laboratorio del LET y su asociación con otras entidades autoinmunes, principalmente LES para poder contribuir a la literatura internacional con los aspectos singulares que muestra esta enfermedad en nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Este es un estudio descriptivo retrospectivo, basado en el análisis de las historias clínicas de 92 pacientes con diagnóstico de LEC que consultaron el Servicio de Dermatología, sector de collagenopatías, en el Hospital «JM Ramos Mejía» en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron en este estudio a 21 pacientes con lesiones tipo placas o pápulas eritematosas, suculentas, no cicatriciales, elevadas de extensión y ubicación y forma variable, de pacientes nativos de América Latina. Este grupo representó 15% del total de pacientes con LEC que consultaron nuestro servicio en el periodo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2017. El diagnóstico y la clasificación de LET se basaron en criterios clínicos e histológicos de acuerdo con la clasificación diagnóstica propuesta por Kuhn y colegas en el año 2000. Los pacientes que presentaron lupus cutáneo inducido por fármacos y aquéllos que no cumplían los criterios fueron excluidos del estudio.

Selección y preparación de muestras de piel

Se tomaron muestras de biopsia de piel de lesiones primarias de los 21 pacientes con diagnóstico presuntivo de

LET no tratado. Las características histológicas se evaluaron mediante microscopía óptica. Con respecto a la técnica de procesamiento, todas las muestras se fijaron en solución de formaldehido (formol) al 10%, se incluyeron en parafina y se coloraron con hematoxilina-eosina y ácido peryódico de Schiff (PAS). No se realizó inmunofluorescencia directa ni inmunohistoquímica, ya que estos no son estudios de rutina en nuestro servicio y se utilizan sólo ante dudas diagnósticas.

Estudios de laboratorio

Se determinaron el recuento sanguíneo completo y diferencial con recuento de plaquetas. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se analizaron usando una técnica de inmunofluorescencia indirecta con tinción con células Hep-2 comercialmente disponibles. Se determinaron los niveles de anticuerpos anti-ADN, sdDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, -U1 RNP, anti-Scl70, anticardiolipinas (ACA) y β_2 Glicoproteína I (β_2 GPI) por medio de un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) estandarizado. El complemento hemolítico total (CH50) se midió usando fotómetro y el anticoagulante lúpico se evaluó por el tiempo de coagulación de caolín (KCT). Los componentes del complemento (C3 y C4), la proteína C reactiva (PCR) y el factor reumatoide (RF) se midieron utilizando protocolos de ensayos estandarizados con un nefelómetro.

Análisis estadístico

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, fototipo, ubicación anatómica de las lesiones, variante clínica, parámetros de laboratorio, tratamientos realizados y respuesta a los mismos, así como la presencia de más de una forma de LEC en el mismo paciente, manifestaciones inespecíficas de LE, asociación con LES y otras enfermedades del tejido conectivo. Para el diagnóstico de LES, los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1997 y los criterios del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC) 2012 se consideraron válidos en el momento del diagnóstico. Para la recopilación y la transformación de datos se usaron Microsoft Office Excel 2007 y Graph Pad Prism 7 para el análisis de datos. Para la distribución por sexo, los pacientes con LET se compararon con el grupo control de 71 pacientes con otras formas de LEC registradas en nuestro departamento, que consistían en cuatro hombres y 67 mujeres. Se usó la prueba exacta de Fisher para determinar la significancia. El valor resultó en 0.0267 (el resultado es significativo en $p < 0.05$).

RESULTADOS

Características epidemiológicas

Se analizaron 21 pacientes con características clínicas de LET, siete de estos no cumplieron con los criterios histológicos (uno fue diagnosticado como urticaria, uno como rosácea, cuatro como LEDC y un paciente no regresó a la consulta luego de la toma de biopsia). Por lo tanto, se incluyeron 14 pacientes con características clínicas e histológicas de LET. El sexo, la edad al inicio y la duración de la enfermedad se enumeran en la *Tabla 2*. Cuatro de los pacientes (29%) con LET eran varones y 10 eran mujeres (71%), con una edad media de 43 años y un rango de 27 a 66 años. El fototipo cutáneo más frecuente fue el número III de la escala de Fitzpatrick,¹³ en 50% de los pacientes ($n = 7$), el número IV se observó en 36% ($n = 5$) y el número II en 21% ($n = 3$). La duración media de la enfermedad fue de tres años con rango a partir de un año, en pacientes con control rápido de la patología hasta una enfermedad nunca controlada de 20 años de evolución. El inicio de la enfermedad demostró ser similar en ambos sexos, y la duración se prolongó más tiempo en el sexo femenino.

Manifestaciones cutáneas

Clínicamente el LET se caracteriza por pápulas o placas múltiples urticiformes, induradas, suculentas y eritematosas, con un brillo rojo-violáceo y superficie blanda. La apariencia edematosas y la ausencia de compromiso epidérmico son las características más importantes para la sospecha clínica de esta entidad (*Figura 1*). Una vez que las lesiones se desarrollaron pueden desaparecer de manera espontánea en unos pocos días o semanas, pero generalmente vuelven a aparecer por brotes de forma crónica.¹⁴ En nuestro estudio ocho pacientes (57%) tuvieron lesiones urticiformes y siete (50%) refirieron fotosensibilidad (*Figura 2*). La mayoría de los pacientes mostraron compromiso de las áreas fotoexpuestas, pero cinco (36%) también presentaron lesiones en áreas no fotoexpuestas

Tabla 2: Distribución sexo y edad.

| Sexo | No. pacientes (%) | Edad de inicio y media (rango) | Duración (años) |
|-----------|-------------------|--------------------------------|-----------------|
| Femenino | 10 (71) | 43 (28-66) | 3 (1-20) |
| Masculino | 4 (29) | 40 (27-63) | 3.5 (1-60) |
| Total | 14 (100) | 43(27-66) | 3 (1-20) |

como miembros inferiores (*Figura 3*), piernas o glúteos, y cuatro (29%) tuvieron lesiones en la espalda. Algunos pacientes con LET desarrollan lesiones eritematosas anulares en las mejillas y en las extremidades superiores que imitan el tipo anular de LECSA, pero que nunca muestran el característico del collarrete descamativo de este subtipo, como se ha observado en otras publicaciones.¹⁵ En nuestro estudio tres pacientes (21%) presentaron este tipo de lesiones, sorprendentemente un paciente presentó una lesión tipo prurigo y dos (14%) presentaron eritema y edema palpebral (*Figura 4*). Si bien en la mayoría de las series el LET no deja lesiones residuales, en nuestro trabajo encontramos que los pacientes persistieron con lesiones de atrofia en 14% ($n = 2$) e hiperpigmentación en 36% correspondiente a cinco pacientes.

Resultados histopatológicos

Los parámetros histológicos considerados y que se observaron en los pacientes incluidos en las series fue un incremento de mucina en dermis reticular con infiltrados linfocitarios perianexiales, con diferente densidad celular según los casos. No se encontraron cambios epidérmicos y superficiales en la mayoría de los casos. Aquellos pacientes que no cumplieron con estos parámetros fueron excluidos del estudio.



Figura 1: Lesiones eritematoedematosas en mejillas de paciente de sexo masculino, con histología compatible con LET.



Figura 2: Lesión eritematoedematosas en glúteo derecho de paciente de sexo femenino, con histología compatible con LET.



Figura 3: Lesión eritematoedematosas urticariforme en párpado superior izquierdo de paciente de sexo femenino, con histología compatible con LET.

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas de laboratorio que se llevaron a cabo en los 14 pacientes con LET mostraron ANA con títulos mayores o iguales a 1:160 en nueve pacientes (64%), dos (14%) obtuvieron un título de 1:80 y el resto fueron negativos. El patrón de fluorescencia ANA predominante no pudo determinarse, ya que no fue registrado en todos los casos.

Se encontró anti-Sm en dos de los pacientes (14%), anti-dsDNA y anti-Ro/SSA se detectaron en 7% de los pacientes ($n = 1$). Anticuerpos anti-U1RNP y anti-Scl no fueron detectados en ningún caso. Los ACA fueron positivos en dos (14%) de los pacientes, que también fueron positivos para β_2 GPI. Se encontró una disminución de C4 en cinco (36%) pacientes, los niveles de C3 y CH50 se mantuvieron normales en todos los casos. FR y PCR fueron negativos en todas las determinaciones. Cuatro pacientes (29%) presentaron leucopenia durante el curso de su enfermedad y uno (7%) fue diagnosticado con anemia hemolítica autoinmune (*Figura 5*).

Entidades asociadas

Cuatro de los 14 pacientes (29%) desarrollaron lesiones de LEDC durante el estudio. La manifestación clínica más comúnmente asociada fue artritis no erosiva en siete pacientes (50%), confirmadas por el servicio de reumatología. Con respecto a la asociación con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) al iniciar la investigación dos pacientes (14%) fueron previamente diagnosticados con LES, al terminar el estudio encontramos que cuatro pacientes (29%) cumplían tanto con criterios ACR y como SLICC para LES. Otros tres pacientes más cumplieron sólo con los criterios SLICC. En resumen, el 29% cumplió criterios ACR y 50% cumplió criterios SLICC para LES. Un paciente cumplió cuatro criterios clínicos tanto para ACR como para SLICC, pero el único parámetro sero-

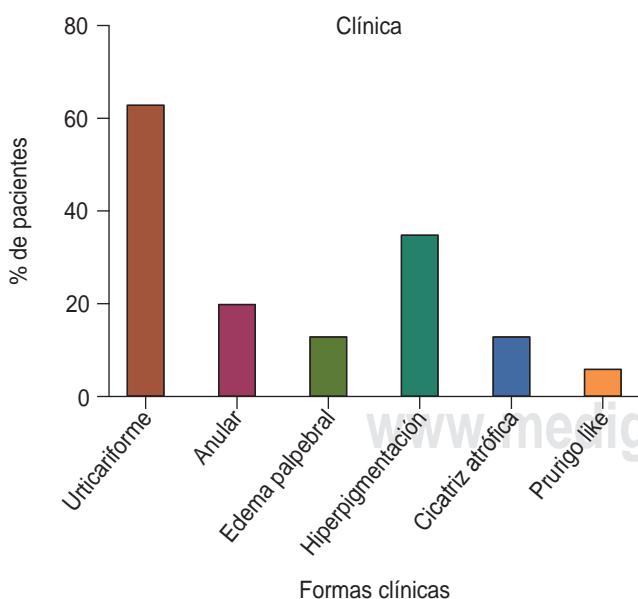


Figura 4: Lesiones clínicas.

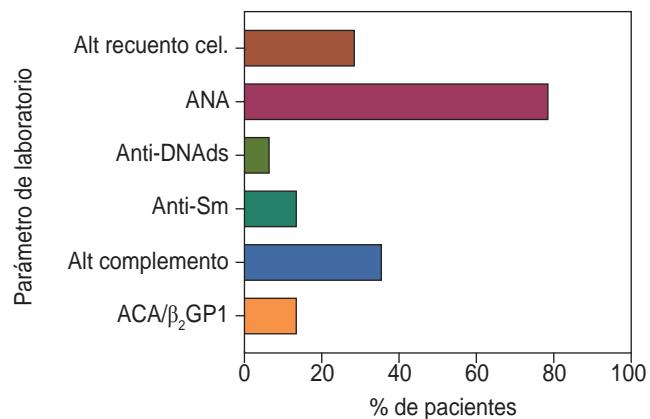


Figura 5: Resultados de laboratorio.

lógico que tenía era ANA en un título de 1:80, por lo que finalmente no se incluyó en la estadística del diagnóstico de LES. Lesiones LE no específicas, como livedo reticularis o vasculitis leucocitoclástica, no fueron descritas en ningún paciente con LET hasta el momento. En contraste con esto, encontramos manifestaciones cutáneas de urticaria vasculitis en 21% ($n = 3$), púrpura en 7% ($n = 1$) y livedo reticularis en 21% ($n = 3$). También tres de nuestros pacientes (21%) presentaron alopecia difusa durante el curso de su enfermedad y un paciente (7%) presentó alopecia areata. Otras características clínicas presentes poco comunes fueron el fenómeno de Raynaud, el síndrome antifosfolípidos y la erupción malar en 14% ($n = 2$); policondritis, síndrome de Sjögren, úlceras orales, anemia hemolítica y esclerodermia en 7% ($n = 1$).

Curso de la enfermedad y tratamiento

La mayoría de los pacientes presentaron LET por un período menor a seis años, con excepción de dos de ellos que tenían historia de LET mayor de 15 años de evolución. Los meses que consultaron con más frecuencia fueron los primeros y los últimos del año, coincidente con la época de mayor calor y exposición solar en la región. A todos los pacientes se les indicó tratamiento con protección solar, 50% recibieron tratamiento tópico con corticoides y/o tacrolimus según el área del cuerpo afectada, pero sólo dos (14%) pacientes lograron controlar la enfermedad. Todos en algún momento de su evolución recibieron tratamiento sistémico con antimálarícos, en su mayoría hidroxicloroquina (HCQ), en 57% (ocho pacientes) se controló la enfermedad con esta droga, dos la tuvieron que suspender por presentar maculopatía como evento

adverso. Seis pacientes (42%) recibieron tratamientos adicionales por otras patologías asociadas con glucocorticoïdes orales, micofenolato mofetil, talidomida, metotrexato o ciclofosfamida (*Figura 6*).

DISCUSIÓN

En este estudio analizamos parámetros epidemiológicos, clínicos, histológicos y terapéuticos de 14 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos histopatológicos y clínicos para LET propuestos por Khun y colaboradores. Este grupo representó 15% del total de pacientes con LEC que consultaron nuestro servicio en el periodo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2017, lo que es coincidente con la incidencia estimada en otros estudios.¹⁶ En contraste con el LED, el LET fue informado por comprometer a hombres y mujeres de igual manera, en algunos estudios se describió una ligera predominancia por el género masculino y otros en el femenino,¹⁷ esto último concuerda con nuestra observación (71% femeninos versus 29% masculinos). La edad media de afectación en el LET es similar a la de otros subgrupos de LECC, con un pico de incidencia en la cuarta década de la vida,¹⁸ en nuestro estudio la edad media fue de 43 años. El LET también fue descrito en niños.¹⁹ La mayoría de los trabajos publicados sobre LET son de origen europeo, con predominio de fototipo de Fitzpatrick I o II, nuestro trabajo reúne pacientes de origen hispano-americano con prevalencia del fototipo de Fitzpatrick III (50%) y IV (36%), más frecuentes en

esta región. Clínicamente el LET se caracteriza por placas induradas, súculentas, de tipo urticarianas, únicas o múltiples, con una superficie brillante, rojiza o violácea y lisa sin cambios como taponamiento folicular en la superficie. Los bordes están bien delimitados aunque, en algunos casos, hay una tendencia a que las lesiones se fusionen en la periferia, produciendo una configuración en círculo, o con edema en la periferia, y aplanándose en el centro. Las lesiones cutáneas aparecen en áreas expuestas al sol, tales como la cara, la parte superior de la espalda, el área en V del cuello, los músculos extensores de los brazos y los hombros, en su mayoría, preservan los nudillos, la cara interna de los brazos y las axilas.²⁰ El aspecto hinchado de las lesiones de LET y la ausencia de afectación epidérmica clínicamente visible son las características más importantes de este subtipo de LEC.¹⁸ Una vez que las lesiones se desarrollaron pueden desaparecer de manera espontánea en unos pocos días o semanas, pero generalmente vuelven a aparecer por brotes de forma crónica. La patogénesis del LET es desconocida, pero se cree que existen diferentes factores como la radiación ultravioleta (UV), desregulación del sistema inmune y otros factores que pueden contribuir al desarrollo de esta entidad. La irradiación UV puede desencadenar las manifestaciones clínicas de LET. El mecanismo, se cree, es mediante la inducción de la apoptosis de queratinocitos sumado a un impedimento de su correcta eliminación, así como también mediante la externalización de determinados autoantígenos. Debido a esto, su localización en áreas fotoexpuestas es concordante a la asociación con la fotosensibilidad. Es importante destacar que se ha demostrado en varios estudios, por medio de fototest, que la inducción al LET por los rayos UV puede mostrar un retraso en la aparición de los síntomas, este retraso puede ir desde una semana hasta 21 días, por lo que algunas veces es difícil para los pacientes relacionar la exposición solar como desencadenante. Es más, algunos sujetos estudiados negaron fotosensibilidad, pero el resultado de su fototest en los estudios fue patológico.²¹ En nuestra investigación 50% de los pacientes refirió este síntoma. Si bien la mayor afectación se observó en el rostro (71%), encontramos un compromiso significativo de áreas no fotoexpuestas como los miembros inferiores (36%), los miembros superiores (43%) y el dorso (29%). El compromiso único de párpados fue descrito en pocas publicaciones hasta el momento;^{22,23} pero entre nuestros pacientes, dos casos lo presentaron (uno de forma unilateral y otro bilateral). Otra característica clínica particular fue la presencia de hiperpigmentación postinflamatoria en 36% de nuestros pacientes, si bien la mayor parte

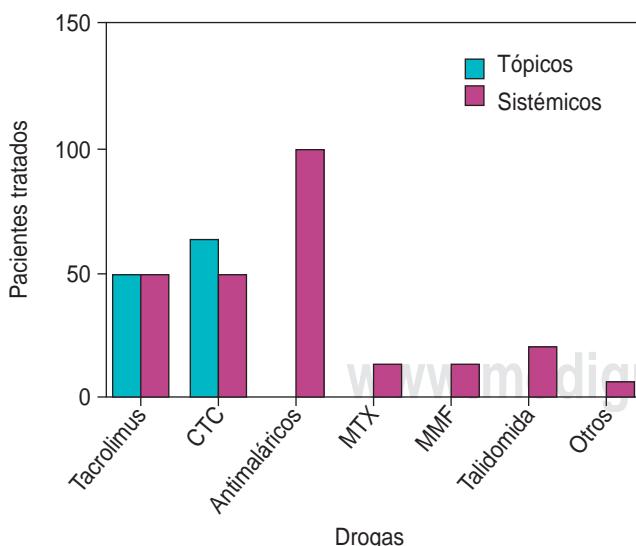


Figura 6: Tratamientos.

de los artículos niegan lesiones residuales, un artículo de Passardi y colegas²⁴ informa hiperpigmentación residual, por lo cual creemos que este hecho podría estar relacionado con la coincidente etnia de los pacientes. La localización en zonas no fotoexpuestas^{4,25} y la presencia de lesiones atróficas fue documentada en sujetos de raza negra, como característica particular de este grupo.²⁶ Por otro lado, existen casos descritos de LET en asociación, previa o simultánea, con lesiones de LEDC en la literatura,²⁷ en nuestro estudio hubo tres casos con LEDC clásico y uno con lesiones de LEDC tipo sabañón.

La asociación de LET con enfermedad sistémica se considera rara, algunos ejemplos de informes incluyen un estudio prospectivo de seguimiento durante siete años que encontró a uno entre 15 pacientes, y otro estudio retrospectivo que encontró a dos entre 15 pacientes con LET y enfermedad sistémica.²⁸ En nuestro estudio encontramos dos pacientes con diagnóstico de LES previo a las manifestaciones cutáneas de LET, a lo que se sumaron dos sujetos que cumplieron criterios ACR²⁹ durante la evolución del LET. Lo llamativo fue que si utilizábamos los criterios SLICC,³⁰ este resultado casi se duplicaba (siete pacientes cumplieron criterios SILCC al final del estudio). Una diferencia fundamental es que en los criterios SLICC consideran al LET como una forma de lupus cutáneo, sumando un punto en todos los pacientes de este estudio; adicional a esto, 64% de nuestros pacientes fueron positivos para ANA, (la bibliografía comunica una asociación de 10%).³¹ La manifestación clínica más comúnmente asociada fue artritis en siete pacientes (50%), coincidente con otros trabajos.³² Otros criterios fueron leucopenia, anticuerpos anti-dsDNA, y más importante hipocomplementemia (otro punto diferencial con los criterios ACR); de hecho, tres de los pacientes que cumplieron los criterios SLICC para LES presentaron disminución de C4. Además de la diferencia en los criterios clasificatorios, una hipótesis sobre la mayor incidencia de LES es que muchos de nuestros pacientes fueron derivados al servicio, ya sea por otros dermatólogos (36%) o reumatólogos (36%); por lo tanto, al consultar, presentaban una larga evolución de su enfermedad y ANA positivo. Por otro lado es importante considerar la etnia de los pacientes de nuestro trabajo, ya que es conocida la asociación de la raza negra e hispanoamericana con enfermedades más agresivas,³³ lo que quizás logaría influir en la mayor asociación a LES o a mayor incidencia de ANA. Hasta el momento, lesiones LE no específicas no fueron descritas en ningún paciente con LET; en contraste con ello, encontramos manifestaciones cutáneas de urticaria vasculitis, livedo reticularis y pre-

sentaron alopecia difusa, que consideramos en relación con el número de pacientes con LES. Se ha informado que el LET puede imitar la alopecia areata cuando está presente en el cuero cabelludo,³⁴ manifestación clínica que se pudo observar en uno de nuestros pacientes, aunque no fue confirmada por la biopsia.

Antes de aceptar que los casos eran LET genuinos se descartaron los diagnósticos diferenciales, el lupus eritematoso *tumidus*, es una entidad de difícil diagnóstico porque tiene gran similitud clínica con la erupción polimorfa solar (EPS), la infiltración linfocítica de Jessner (ILJ) y la mucinosis eritematosa reticulada (MER). La EPS se presenta como una erupción tipo placa o papulosa inducida por la radiación UV. La diferencia con LET es que este último presenta un retraso en la aparición de las lesiones después de la exposición solar y la resolución es más lenta. Histológicamente ambos pueden mostrar un infiltrado linfocitario superficial y profundo, en contraste con el LET la EPS muestra un edema marcado en la dermis papilar y no hay presencia de mucina.³⁵ En el caso de la ILJ se observan pápulas eritematosas que pueden unirse en placas, induradas, asintomáticas. Se ubican en rostro, parte superior de tronco y hombros. Evoluciona por brotes y cura sin dejar secuelas. No suele presentar fotosensibilidad y predomina en el sexo masculino. Histológicamente se observa un infiltrado denso perivascular y en ocasiones perianexial a predominio linfocitario en dermis superficial y profunda, la epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis e hiperqueratosis, pero tampoco hay presencia intersticial de depósitos de mucina.³⁶ Es importante destacar que algunos autores ya no consideran a ésta como una entidad específica de enfermedad, sino como una forma temprana de LET.³⁷ La MER posee aún más coincidencias, es desencadenada por la radiación UV y tienen buena respuesta con antimialáricos. A nivel histológico también existen superposiciones como infiltrados linfocíticos CD4/CD8 perivasculares y perianexiales, presencia de mucina en dermis y la posible presencia de células dendríticas. La principal diferencia es que MER muestra un infiltrado linfocítico menos denso, con depósitos de mucina más superficiales. Algunos autores plantean que LET y MER son espectros distintos de la misma patología.³⁸

Para cerrar LET es una enfermedad crónica que puede disminuir la calidad de vida de los pacientes. Desafortunadamente, no hay ningún tratamiento para erradicar de manera definitiva esta enfermedad. Dejar de fumar³⁹ y usar protector solar son aspectos de tratamiento muy importantes. Los esteroides tópicos y los antipalúdicos orales son las opciones más comunes.

También se ha publicado la eficacia de tacrolimus 0.1% pomada para LET como tratamiento opcional.⁴⁰ Si bien en algunos casos las lesiones cutáneas se resuelven de forma espontánea sin ningún tratamiento, la mayoría de los pacientes con LET muestran una resolución completa de las lesiones cutáneas después de la terapia sistémica con agentes antipalúdicos.⁴¹ El uso de tratamientos inmunosupresores sistémicos debe reservarse para casos muy severos y resistentes. Recientemente el tratamiento con luz pulsada se informó como una opción interesante, debido a su eficacia y buen perfil de seguridad.⁴² Todos nuestros pacientes requirieron tratamiento oral con antimialáricos, con respuesta favorable en la mayoría de los casos.

CONCLUSIONES

La mayoría de nuestros resultados concuerdan con otras series, aunque se diferencian en algunos puntos importantes como la localización de las lesiones y su curación, la mayor positividad de ANA y la asociación con LES.

- En relación a las diferencias clínicas podríamos intuir que la relación con la etnia de los pacientes llevaría a la variación en la curación con hiperpigmentación o atrofia. El llamativo número de lesiones de localización en miembros inferiores, acorde con un número creciente de estos casos en la literatura internacional,

estaría influenciado por el aumento de la sospecha diagnóstica de LET.

- Una hipótesis sobre la mayor incidencia de LES que se puede plantear es que el porcentaje de pacientes derivados al servicio por otros especialistas influyó en la muestra que puede no ser representativa de la población general, pero el diagnóstico de LES en la mayoría de los pacientes fue posterior a la aparición del LET.
- Otro punto a destacar es la diferencia observada en el diagnóstico de LES al comparar los criterios ACR con los SLICC, considerando estos últimos, (particularmente al LET como espectro del LEDC) lo que aumenta la sensibilidad para el diagnóstico como ha sido informado en otras publicaciones.
- Nuestras observaciones nos llevan a fortalecer, como lo hacen otros autores, la importancia de reconocer al lupus *tumidus* como una entidad en sí misma, con aumento en su diagnóstico y conocimiento, sobre la que podemos comenzar a considerar una asociación a LES hasta el momento no documentada.

Correspondencia:

Candela Preti

Av. Callao Núm. 2065,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
E-mail: dracandelapreti@gmail.com

REFERENCIAS

1. Coster M, Sontheimer R. *Lupus eritematoso*. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A. *Dermatología en medicina general*. Leffell Editorial Médica Panamericana 8va ed. 2012. ISBN 978-607-9356-00-2.
2. Hoffmann E. Demonstrationen: Lupus erythematoses tumidus. *Derm Zeitschr*. 1909; 16: 159-160.
3. Geugerot H, Burnier R. Lupus érythémateux "tumidus". *Bull Soc Fr dermatol Syphiligr*. 1930; 37: 1291-1292.
4. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 64-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09401.
5. Mosquera Veitez JC, de la Torre Fraga C, Cruces Prado JM. Gougerot's lupus erythematosus tumidus. *Med Cutan Ibero LatAM*. 1984; 12: 425-429.
6. Kind P, Goerz G. Clinical aspects and differential diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Z Hautkr*. 1987; 62: 1337-8, 1341-2, 1347.
7. Goerz G, Lehmann P, Schuppe HC, et al. Lupus erythematosus. *Z Hautkr*. 1990; 65: 226-234.
8. Kind P, Schupp HC, Goerz G. Kutaner lupus erythematosus. *Dtsch Ärztebl*. 1992; 49: 2121-2130.
9. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Mehahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of subcutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 1033-1041.
10. Kuhn A, Ruzicka T. *Classification of lupus erythematosus*. Cutaneous In: Lupus Erythematos (Kuhn A, Lehmann P, ruzicka T, eds). Heidelberg: Springer-Verlag, 2004, pp. 53-58.
11. Rodríguez-Caruncho C, Bielsa I. Lupus eritematoso tumido, una entidad en proceso de definición. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102: 668-674.
12. Zambernardi A, Bendjuia G, Manzano R, Berben M, Frare C, Perfetti M et al. Lupus eritematoso cutáneo. Estudio de 92 pacientes. *Dermatol Argent*. 2018; 24: 41-46.
13. Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet*. 1975; 2: 33-34
14. Mascaro JM, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 1997; 6 (2): 122-131.
15. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of phototypic subset (subphenotype) of lupus

- erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathophysiological, immunological and genetic findings. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 253-263.
16. Cozzani E, Christiana K, Rongioletti F, Rebora A, Parodi A. Lupus erythematosus tumidus: clinical, histopathological and serological aspects and therapy response of 21 patients. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 797-801.
 17. Alexiades-Armenakas MR, Baldassano M, Bince B, Werth V, Bystryn JC, Kamino H et al. Tumid lupus erythematosus: criteria for classification with immunohistochemical analysis. *Arthritis Rheum.* 2003; 15: 494-500.
 18. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Mehahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of subcutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1033-1041.
 19. Sánchez Yáñez P, Núñez Cuadros E, Díaz Cordovés-Rego G, Vera Casaña A, Urda Cardona A. Lupus erythematosus tumidus: benign disease in children? *Pediatr Int.* 2018; 60 (2): 196-197. doi:10.1111/ped.13452.
 20. Kuhn A, Bein D, Bonsmann G. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmun Rev.* 2009; 8 (6): 441-448.
 21. Feia AN. *Lupus erythematosus tumidus*. Ed. Upto Date Inc. <http://www.uptodate.com>.
 22. Yfanti I, Guillaume MP, Sass U, Kolivras A. Chronic cutaneous lupus erythematosus revealed by unilateral eyelid oedema. *Eur J Dermatol.* 2017; 27 (5): 557-559.
 23. Vassallo C, Colombo G, Canevari R, Brazzelli V, Ardigò M, Carrera C et al. Monolateral severe eye erythema and edema as a unique manifestation of lupus tumidus. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 858-860.
 24. Passardi S, Rey Campero M, Bourren P, Massone C, Rodríguez E. Lupus eritematoso tumido. *Dermatol Argent.* 2012; 18: 65-67.
 25. Hashimoto T, Kawakami Y, Wakabayashi H, Oda W, Hamada T, Doi H et al. An unusual clinical presentation of lupus erythematosus tumidus localized on the thigh. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42 (6): 638-641. doi:10.1111/ced.13147
 26. Gallitano S, Haskin A. Lupus erythematosus tumidus: A case and discussion of a rare entity in black patients. *JAAD Case Rep.* 2016; 2: 488-490.
 27. Jolly M, Laumann AE, Shea C, Olsen Utset T. Lupus erythematosus tumidus in systemic lupus erythematosus: novel association and possible role of early treatment in prevention of discoid lupus erythematosus. *Lupus.* 2004; 13: 64-69.
 28. Alisa N Feia MD, Lupus erythematosus tumidus, ed, Upto Date Inc. <http://www.uptodate.com>.
 29. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
 30. Petri M, Orbai AM, Alarcón 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: 2677-2686. doi:10.1002/art.34473.
 31. Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 901-908.
 32. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 64-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09401.
 33. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus.* 2009; 18 (10): 869-874. <http://lup.sagepub.com>. doi: 10.1177/0961203309106831.
 34. Hoverson K, Jarell A, Wohltmann W. Lupus erythematosus tumidus of the scalp masquerading as alopecia areata. *Cutis.* 2017; 99: E22-E24.
 35. Hasan T, Ranki A, Jansen C, Karvonen J. Disease associations in polymorphous light eruption: a long-term follow-up study of 94 patients. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1081-1085. doi: 10.1001/archderm.134.9.1081.
 36. Ardanaz MF, Gómez M, Campitelli R, Susana Urquijo P, Mela M. Infiltración linfocítica de Jessner-Kanof. A propósito de un caso. *Dermatol Argent.* 2013; 19: 428-430.
 37. Achenbach R, Lococo L, Schroh R, Corbella C. Lupus eritematoso tumidus: Comunicación de 4 casos. *Arch Argent Dermatol.* 2002; 52: 185-189.
 38. Cinotti E, Merlo V, Kempf W, Carli C, Kanitakis J, Parodi A, Rongioletti. Reticular erythematosus mucinosis: histopathological and immunohistochemical features of 25 patients compares with 25 cases of lupus erythematosus tumidus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 689-697.
 39. Hugel R, Schwarz T, Glaser R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 1081-1083.
 40. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double blinded, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 54-64.
 41. Kreuter A, Gaifullina R, Christian Tigges R, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 244-248.
 42. Truchuelo MT, Boixeda P, Alcántara J, Moreno C, de las Heras E, Olasolo PJ. Pulsed dye laser as an excellent choice of treatment for lupus tumidus: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (10): 1272-1279. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04281.