Lupus eritematoso cutáneo crónico

Andrés Vidal Cagigas

RESUMEN

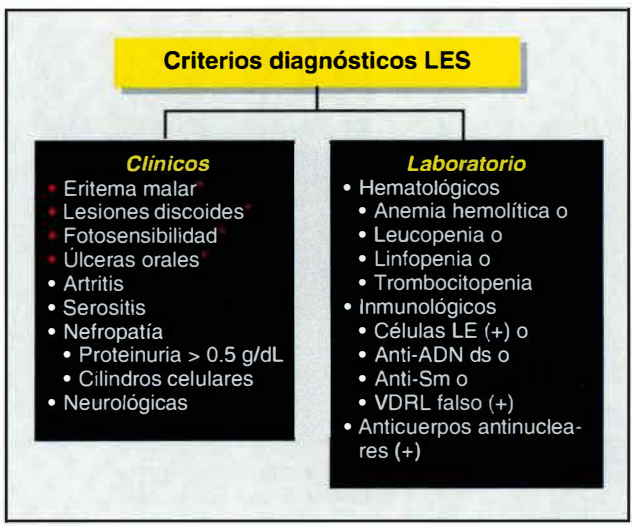
El lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) es una dermatosis inflamatoria de causa no clara, probablemente de origen autoinmune; hace parte de las lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso, junto con el lupus eritematoso agudo (LEA) y el subagudo (LECS), conformando el lupus eritematoso cutáneo. Tiene varios subtipos basados en la morfología de las lesiones y características histopatológicas. El más frecuente es el lupus discoide (LD), y muchos autores utilizan este término como sinónimo del LECC. Su enfoque terapéutico se hace de forma escalonada. La primera línea es la fotoprotección y los corticoides tópicos, con los cuales se obtiene mejoría en un 70% de los casos.

Palabras clave: lupus eritematoso, lupus eritematoso cutáneo crónico, lupus discoide.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune, crónica e inflamatoria, con una etiología multifactorial; se presenta como un espectro de patrones clínicos y de producción de anticuerpos, que va desde manifestaciones limitadas a la piel hasta formas más graves con un compromiso sistémico que pone en peligro la vida. El 70% a 85% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan manifestaciones cutáneas durante el curso de su enfermedad, ya sea precediendo la actividad sistémica paralelas a ella o posteriormente; son la queja más frecuente después de la inflamación articular y constituyen cuatro de los once criterios para su diagnóstico establecidos en 1982 por el Colegio Americano de Reumatología.[1] Una combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio hasta completar cuatro criterios, presentes al mismo tiempo o en forma secuencial durante un período de observación, hacen el diagnóstico de LES (Cuadro 1).[2]

Andrés Vidal C., RII Dermatología Universidad del Valle, Cali, Colombia. E-mail: andresvc75@hotmail.com



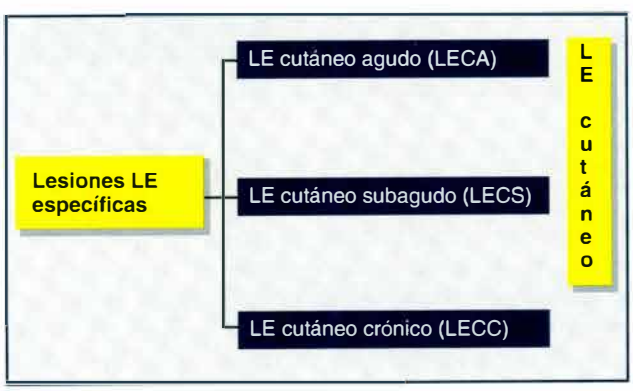
Cuadro 1. Criterios diagnóstico de LES establecidos por el Colegio Americano de Reumatología. Cuatro son lesiones en piel.

En 1977, James N. Gilliam ideó un sistema de clasificación de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso, basado en la evaluación morfológica de las lesiones y las características histopatológicas con métodos de rutina. Ésta incluye lesiones específicas (LE-específica) y no específicas (LE-no específica).[3,4] Las lesiones no específicas (LE-no específicas) se pueden encontrar en otras enfermedades autoinmunes, siempre se presentan como manifestación de un LES subyacente y son marcadores de actividad de la enfermedad. Las más frecuentes son las lesiones vasculares y entre ellas principalmente la vasculitis leucocitoclástica, la tromboflebitis y el livedo reticular; también se pueden presentar úlceras orales, urticaria, alopecia no cicatrizal, lesiones vésico-ampollosas, fenómeno de Raynaud,

lesiones en las uñas, eritema y telangiectasias en el pliegue ungueal, mucinosis cutánea y calcinosis cutis, entre otras (Cuadro 2).[5] Las lesiones LE-específicas se subdividen en tres categorías que son: el LE cutáneo agudo (LECA), LE cutáneo subagudo (LECS) y el LE cutáneo crónico (LECC), cada una de las cuales tiene diferentes presentaciones clínicas, histopatológicas y de laboratorio. Es posible que un paciente manifieste más de una forma de estas lesiones específicas, pero normalmente es una la que predomina. Generalmente el término lupus eritematoso cutáneo (LEC) se refiere a las manifestaciones LE-específicas. (Cuadro 3).[1,6]



Cuadro 2. *Lesiones no específicas de lupus eritematoso.*



Cuadro 3. Lesiones de lupus eritematoso específicas.

Las lesiones vesico-ampollosas del LE también pueden dividirse en específicas y no específicas, de acuerdo con su histopatología. Dentro de las lesiones específicas encontramos que en el LECA los pacientes pueden desarrollar lesiones similares a la necrólisis epidérmica tóxica, debido a una grave degeneración licuefactiva de las células basales. En el LECS se pueden desarrollar lesiones vesico-ampollosas en el borde activo de las lesiones anulares, que en su evolución producen una apariencia costrosa. En el lupus eritematoso discoide (LED) se puede presentar una variedad ampollosa. Dentro de las lesiones no específicas encontramos el LES ampolloso y otros trastornos vésico-ampollosos informados en forma anecdótica, por lo que no se ha podido determinar si su relación con el LE es primaria o casual, como son el penfigoide ampolloso, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo eritematoso, la porfiria cutánea tarda y la pseudoporfiria inducida por drogas.[7]

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO

El LECA siempre está acompañado por un LES subyacente y el 50% de los pacientes con LES desarrollarán LECA durante el curso de su enfermedad, especialmente cuando hay mayor actividad lúpica. Su inicio es abrupto y generalmente disparado por la exposición a la luz solar, dura de unas horas a pocos días, no deja cicatrices y los cambios pigmentarios postinflamatorios son más frecuentes en pacientes de piel oscura. Se puede acompañar de lesiones de LECS, pero es poco frecuente que ocurra junto con lesiones de LECC activo.[8] En un estudio se encontró que es seis veces más frecuente en las mujeres, semejante a la relación que se ve en el LE.[9] Puede estar limitado a la cara como en el rash malar, o eritema en mariposa donde hay eritema y edema simétrico y confluente sobre las eminencias malares y el puente nasal; respeta el pliegue nasogeniano, se puede extender a la frente, el mentón y la V del cuello. En ocasiones comienza como pápulas hiperqueratósicas y máculas eritematosas que tienden a confluir o tener una distribución generalizada que se presenta como un rash exantematoso, más marcado sobre el área extensora de las extremidades superiores y característicamente respeta los nudillos; se conoce con el nombre de eritema maculopapuloso del LES o dermatitis lúpica fotosensible.[7]

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO

El LECS se manifiesta generalmente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque puede presentarse en niños y ancianos; afecta más a personas de raza blanca y cuatro veces más a las mujeres; tiene una incidencia alta de los haplotipos HLA-B8, DR3, DRw52, DQ1 y DQ2.[10] Un 30% a 50% tiene enfermedad extracutánea y cumple los criterios

del Colegio Americano de Reumatología (CAR) para el diagnóstico de LES, pero, a diferencia de éste, su compromiso sistémico es menos intenso y es poco probable que presenten alteraciones como nefritis, vasculitis sistémica y afectación del SNC. Los ANA están presentes en menos del 60%, los anticuerpos anti-Ro(SS-A) tienen una fuerte asociación, especialmente en pacientes anti-dsDNA negativos, encontrándose hasta en un 70%, la hipocomplementemia es rara. El LECS tiene buen pronóstico y la mayoría de las veces no requiere terapia amplia. Por todo lo anterior, el LECS se considera un subtipo aparte del LES, pero se debe hacer un seguimiento cercano especialmente a aquellos pacientes que presentan la variedad papuloescamosa, leucopenia y ANA mayor de 1:640, puesto que tienen más riesgo de virar hacia un LES.[11] Es el subtipo que más fotosensibilidad presenta, con una variación entre un 63% a 100% en diferentes cohortes; esta variación parece debida al área geográfica donde la cohorte está siendo estudiada. Clínicamente comienza como unas máculas y pápulas en áreas fotoexpuestas, que evolucionan a pápulas hiperqueratósicas semejantes a lesiones de psoriasis o placas anulares que pueden crecer y coalescer, tienden a respetar la cara y sin tratamiento suelen sanar en varias semanas o meses sin dejar cicatriz, pero sí telangiectasias e hipopigmentación.[7]

En un estudio de una cohorte de 58 pacientes se encontró que las áreas más afectadas eran cuello (83%), cara extensora de brazos (39%), dorso de manos (21%), extremidades inferiores (16%) y escalpo (12%). Igualmente, que las lesiones anulares se presentaron en un 42%, las lesiones psoriasiformes en un 39% y un 6% tenía ambas lesiones, aunque una de ellas es la que predomina. Aproximadamente un 20% de los pacientes con LECS tiene lesiones de LECC; se pueden encontrar otras manifestaciones no específicas como son alopecia no cicatrizal, livedo reticular, telangiectasias periungueales, vasculitis y fenómeno de Raynaud.[12]

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO

El lupus eritematoso crónico (LECC) es una dermatosis crónica de etiología no clara, aunque su presentación clínica y los hallazgos de laboratorio en algunos pacientes sugieren que es autoinmune. El LECC es dos a tres veces más frecuente que el LES; el interrogante que surge es si el LECC y el LES pertenecen a un mismo espectro; a favor de esto se encuentran: a) las lesiones cutáneas pueden ser clínica e histológicamente indiferenciables; b) en ambos se pueden encontrar características clínicas como fiebre, dolores articulares, fenómeno de Raynaud; c) también se pueden encontrar iguales anormalidades hematológicas, bioquímicas e inmunohistoquímicas, aunque su incidencia es baja en el LECC, d) ocasionalmente, pacientes con LECC pueden desarrollar LES; e) pacientes con LES pueden hacer lesiones típicas de LECC cuando la fase aguda se calma; y f) alteraciones como el lupus paniculitis ocurren en ambos grupos. En contra se encuentran: a) el riesgo de pacientes con LECC de desarrollar LES es muy bajo; varía desde 1.3% hasta 5%; este riesgo es más alto en el LECC diseminado; b) la presencia de anormalidades de laboratorio en el LECC no predispone al desarrollo de LES; c) inmunoglobulinas y complemento presentes en piel sana de pacientes con LES y ausentes en el LECC; d) muchos pacientes con LECC expuestos a la radiación UV, trauma y estrés no desarrollan compromiso sistémico; e) la distribución por sexo y edad es muy diferente.[13]

PATOGÉNESIS

En pacientes con LECC se ha encontrado aumento de los haplotipos HLA-B7, B8, DR2, DR3, Cw7, DQw1 y disminución del HLA-A2. El mayor riesgo relativo se encontró en las combinaciones Cw7-DR3-DQw1 y en Cw7-DR3-B7. También se ha encontrado un aumento de la frecuencia en las mujeres portadoras del gen de la enfermedad granulomatosa crónica ligada al X. Deficiencias genéticas de factores del complemento como C2, C3, C4, C5 y C1q se han asociado con el LECC, especialmente el subgrupo LED y LE paniculitis.[14]

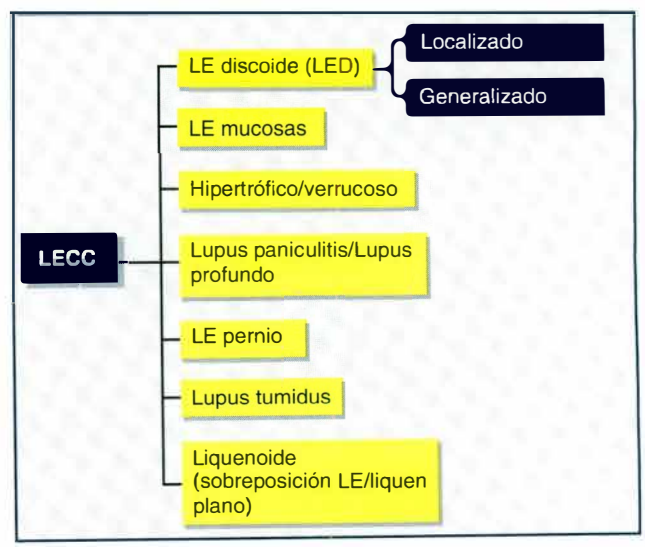
El inicio del LECC puede precipitarse por varios factores como son la radiación UV, infecciones virales, fármacos, productos químicos, estrés mental, trauma.[13] La radiación UV puede inducir o exacerbar el LECC, tanto en el espectro de UVB como de UVA; causa una reorganización del citoesqueleto de los queratinocitos, con una traslocación de antígenos nucleares sobre la membrana celular, dentro de los que se encuentran Ro/SSA que contiene una proteína de 60-Kd unida al RNA con un posible papel en la regulación de la transcripción, y un péptido de 52-Kd que es un regulador de células T, el péptido La/SSB de 48-Kd, que sirve como un factor de terminación de transcripción de la RNA polimerasa III; ribonuleoproteínas (RNP) y el antígeno Smith (Sm) que es un compuesto ácido formado por una proteína central no covalentemente asociado con ribonucleoproteínas, cuya expresión es alta en pacientes con LE con una fotosensibilidad documentada. El anticuerpo que se une a estos autoantígenos es la IgG, especialmente de la clase 1, activa el comple-

mento con el depósito del complejo de ataque a la membrana (C5-9) e inicia la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. Se cree que este mecanismo juega un papel perpetuador más que iniciador de lesiones de LE. La luz UV es un iniciador importante de apoptosis de los queratinocitos, que es una forma de muerte celular programada caracterizada por fragmentación y condensación nuclear en respuesta a la activación de la caspasa 3. Durante la apoptosis hay proteolisis y fosforilación de autoantígenos intracelulares por vías selectivamente activadas; los autoantígenos se alteran exponiendo epítopes ocultos y esto resulta en una pérdida de la tolerancia inmunológica. Sobre los queratinocitos apoptóticos tempranos se forman en su membrana celular unas vesículas o cuerpos apoptóticos ricos en varios autoantígenos intracelulares como el sistema Ro/SSA, el péptido La/SSB, la calreticulina que es un autoantígeno unido al calcio y otros como ribonucleoproteínas de 70-Kd (RNP) y nucleosomas. Se produce un aumento de las células apoptóticas por incremento en su producción o disminución en su aclaramiento por fagocitosis de los macrófagos, donde el C1q, primer componente de la vía clásica del complemento, se deposita sobre los queratinocitos apoptóticos y se une a su receptor CD19 en el macrófago, jugando un papel primordial en el aclaramiento de los queratinocitos apoptóticos; por lo tanto, personas deficientes de C1q tienen un defecto en la fagocitosis de las células apoptóticas. Lo anterior lleva a un redireccionamiento hacia la vía de las células dendríticas presentadoras de antígeno, que es una vía proinflamatoria, resultando en la activación de LT CD8 y CD4 específicos contra derivados antigénicos apoptóticos. La recirculación de LT CD8 hacia la piel causa daño tisular y apoptosis por mecanismos citotóxicos y los CD4 participan en la inflamación cutánea y ayudan a los LB para la producción de autoanticuerpos. La concentración alta de células apoptóticas puede llevar a una necrosis secundaria y liberación de constituyentes celulares, como las proteínas del golpe de calor (HSP), solas o unidas a péptidos como Ro y La, las cuales promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias y el procesamiento de autoantígenos por las células dendríticas (CD).[15]

La radiación UVB puede también inducir y modular la liberación de mediadores inmunes, incluyendo IL-1, TNF-α, prostaglandinas, proteasas, radicales libres de oxígeno e histamina en personas genéticamente susceptibles. El TNF-α induce la apoptosis de queratinocitos, promueve la maduración de células dendríticas y su migración a nodos linfáticos y la migración de los LT dentro de la piel. La UVA actúa sobre los vasos sanguíneos dérmicos y hace sobreexpresar moléculas de adhesión sobre las células endoteliales, como son la selectina E, que interactúa con los linfocitos T que expresan el antígeno asociado con los linfocitos cutáneos (CLA), la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) que interactúa con el antígeno linfocitario 1 (LFA-1) y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) que se une al antígeno de activación muy tardía 4 (VLA-4); todas ellas facilitan la migración de linfocitos dentro de la piel.[14] El Fas es un receptor glicoproteínico trasmembrana que tiene un dominio de muerte intracelular que lleva a la muerte celular por apoptosis cuando se une al ligando Fas (Fas-L). En lesiones de LECC se ha encontrado un aumento de la expresión de Fas en las células inflamatorias alrededor de los vasos y los folículos pilosos. Se ha visto que el perfil de citoquinas tipo Th1 se asocia con el LECC, caracterizado por la expresión de IL-2 e IFN-γ, las cuales son importantes en la inducción, desarrollo y mantenimiento de las lesiones. Los linfocitos que predominan en el infiltrado de las lesiones de LECC son CD4(+) y éstos probablemente son la fuente de citoquinas tipo Th1.[16]

CLASIFICACIÓN

El lupus eritematoso discoide (LED) es la forma más frecuente de LECC; algunos autores utilizan estos dos términos como sinónimos. Otras variantes clínicas menos frecuentes son: lupus eritematoso hipertrófico/verrucoso, paniculitis/lupus profundo, de las mucosas, pernio, el tumidus y la sobreposición lupus eritematoso/liquen plano (Cuadro 4).[6]



Cuadro 4. Clasificación del lupus eritematoso cutáneo crónico.

1. Lupus eritematoso discoide (LED)

El LED tiene un pico de inicio entre los 20 y 40 años, afecta más a las mujeres en una relación de 3:1 y a los negros más que al resto de las razas.[10] El LED tiene un curso menos grave y mejor pronóstico que el lupus eritematoso sistémico (LES), pero se ha encontrado que entre un 5% a 10% de los pacientes con LED desarrollan LES; de éstos los que más riesgo tienen son los pacientes con LED generalizado, puesto que tienen más probabilidad de tener alteraciones inmunológicas. Se consideran factores de riesgo para desarrollar LES: títulos altos de anticuerpos antinucleares (>1:320), banda lúpica positiva en piel sana no fotoexpuesta y la presencia de artralgias, por lo que estos pacientes deben tener un seguimiento estrecho.[17] Un 20% a 30% de los pacientes con LES desarrollan lesiones de LED en algún momento durante el curso de su enfermedad, comúnmente del tipo generalizado, más en aquellos con un curso crónico y bajo grado de actividad de la enfermedad, pero también se pueden presentar en pacientes con un grado alto de actividad lúpica amenazante para la vida. La fotosensibilidad y exacerbación en el verano se presentan en un 64% de los pacientes.[18]

El LED localizado se presenta en un 70% de los casos; está limitado a la cabeza y en orden de frecuencia las áreas más afectadas son la cara (74%), particularmente las mejillas y el puente nasal, el escalpo (20%) y las orejas (17%). El LED generalizado se presenta en un 30% de los casos, afectando no sólo la cabeza sino cualquier otra parte del cuerpo, en especial el área extensora de las extremidades superiores.[19] Las lesiones pueden ser bilaterales no simétricas o unilaterales; inicialmente son unas máculas y pápulas eritematosas, que se tornan hiperqueratósicas y evolucionan a placas redondeadas de bordes eritematosos bien definidos, que van desde pocos milímetros hasta unos 15 cm, con mucha o poca costra adherente blanco-grisácea que al ser removida muestra un taponamiento córneo que ocupa los folículos pilosos dilatados; en algunas ocasiones las placas pueden tener un aplanamiento central que les da el aspecto de lesiones anulares (Figura 1). El taponamiento folicular en la concha auricular puede ser la presentación inicial de la enfermedad hasta en el 30% de los casos (Figura 2). En el cuero cabelludo se presentan igualmente placas eritematosas con descamación adherente, taponamiento folicular y alopecia. Las lesiones activas en su evolución empiezan a presentar resolución central, dependiendo de su duración y gravedad y dejan una cicatriz atrófica hipopigmentada, con telangiectasias y bordes hiperpigmentados, especialmente en pacientes de piel oscura; en caso de recaída, las lesiones usualmente empiezan en los bordes de las áreas cicatrizales.[13] En el cuero cabelludo las lesiones evolucionan, dejando áreas localizadas de alopecia cicatrizal irreversible en un tercio de los pacientes. Usualmente se asocia con un curso prolongado y el compromiso del escalpo al inicio de la enfermedad.[20] Se puede presentar un compromiso simétrico de las mejillas y dorso nasal con una placa eritematodescamativa que respeta el surco nasogeniano, lesiones que pueden ser confundidas con el eritema malar del LECA, pero, a diferencia de éste, las lesiones son más crónicas, más hiperqueratósicas, no hay edema y tienden a dejar cicatrización residual. En un 6% de los casos se puede encontrar compromiso de los párpados asociado con lesiones en otros sitios; éste puede ser el primer signo de la



Figura 1. Lupus discoide.



Figura 2. Taponamiento folicular en concha auricular.

enfermedad o aparecer posteriormente.[21] Se ha reportado el compromiso palpebral como única manifestación de la enfermedad durante todo su curso, con una placa eritematodescamativa, especialmente del tercio externo de los parpados inferiores, que al sanar cicatrizan con atrofia y cambios pigmentarios; se puede comprometer el borde libre y la conjuntiva palpebral, llevando a pérdida de pestañas y ectropion. Debido a que se puede confundir con otras entidades, su diagnóstico se puede retrasar hasta en 2 ó 3 años.[22] Más rara es la presentación como edema y eritema periorbitario, que puede ser unilateral o bilateral.[23,24] También se ha reportado la pérdida de pestañas como único signo de presentación del LED, sin historia previa de eritema y cicatrización, por lo que debe tenerse en cuenta como un diagnóstico diferencial ante una blefaritis crónica que no sana con el tratamiento convencional. En estos casos de afectación palpebral se puede presentar cicatrización con deformidad del borde libre.[25]

En el LED generalizado es frecuente la afectación de cara extensora de brazos, antebrazos y dorso de manos, aunque cualquier parte de la superficie corporal puede estar comprometida (Figura 3). Infrecuentemente las palmas o las plantas pueden comprometerse con lesiones erosivas, dolorosas, incapacitantes y de difícil tratamiento.[26] Las uñas pueden afectarse y presentar lesiones que se pueden encontrar en los otros subtipos de LE, al igual que en otras enfermedades autoinmunes. Entre las lesiones descritas están el eritema y telangiectasias de pliegue ungueal, la hiperqueratosis subungueal, dedo hipocrático, paroniquia, hoyuelos, leuconiquia estriada, onicolisis y lúnula roja. Ésta última consiste en una coloración entre rojo y rosado de la lúnula, su asociación con el lupus eritematoso es poco frecuente, afecta más las uñas de los dedos de las manos y por lo general a todas ellas. Se pueden encontrar tres formas: la completa, que afecta toda la lúnula, y es la más asociada con LE; la incompleta, donde una banda atraviesa la lúnula y la moteada. Su patogénesis es desconocida, pero se mencionan posibles mecanismos como aumento del flujo sanguíneo, dilatación venosa, aumento en la adhesión del plato ungueal y alteraciones de la matriz. No tiene asociación con ninguno de los anticuerpos del lupus eritematoso.[27]



Figura 3. LED generalizado.

El síndrome de Rowell, descrito en 1963 por Rowell y colaboradores, consiste en el desarrollo de lesiones parecidas al eritema multiforme en un paciente con lupus eritematoso y alteraciones serológicas características. Aunque inicialmente fue descrito en pacientes con LED, también puede suceder en pacientes con LES. Las lesiones inician como pápulas con un borde vesicular y progresan a formas anulares; la reacción es intensa, hay necrosis y ulceración que sana sin dejar cicatriz; se afectan brazos y piernas y menos frecuente la cara, el cuello, el tórax y la boca; pueden durar de pocos días a meses y pueden recidivar periódicamente hasta por veinte años, sin ningún factor disparador ni variación estacional. También es frecuente que estos pacientes presenten lesiones pernióticas. Las anormalidades serológicas son anticuerpos antinucleares (ANA) en un patrón moteado, anticuerpos anti-La y factor reumatoideo.[28]

El LED es poco frecuente en niños, especialmente en menores de dos años y tiene una prevalencia del 3% en menores de 10 años y del 5% en menores de 16 años. Las distintas series han encontrado relaciones hombre:mujer diferentes, variando desde 1:1 hasta 7:1; la diferencia de genero es más notoria en menores de 10 años. La incidencia de la fotosensibilidad se ha encontrado en un 30%, pero en un estudio retrospectivo de 16 niños en Túnez se encontró una incidencia del 81%, lo que sugiere que la exposición solar juega un papel importante en la inducción o exacerbación del LED en los niños de esta área geográfica.[29] Se ha encontrado historia familiar de LED en un 25% de los casos. A diferencia de los adultos, en los niños hay una riesgo más alto de virar hacia una enfermedad sistémica; se ha calculado que es del 30% y no es fácil saber quiénes lo harán, puesto que se ha encontrado que igual número de niños con LED localizado o generalizado y ANA positivo o negativo han desarrollado enfermedad sistémica. Se comprobó que una historia familiar positiva para enfermedades reumáticas puede ser un factor de riesgo para esta progresión.[30] Igual que en los adultos, el LED tiene diferentes manifestaciones clínicas; en áreas de exposición solar se presenta con más frecuencia la típica lesión discoide, eritematosa, descamativa, algunas veces con telangiectasias, taponamiento folicular, que en su evolución lleva a atrofia, cambios pigmentarios y alopecia cicatrizal. La histopatología, que es similar a la de los adultos, permite confirmar el diagnóstico.[31] Se ha reportado que un 20% de las inmunofluorescencias directas (IFD) son negativas en niños.[32]

Se han reportado pocos casos de LED en un patrón linear siguiendo las líneas de Blaschko, las cuales fueron descritas inicialmente por Blaschko en 1901, al observar unas lesiones névicas adquiridas siguiendo líneas constantes. Se desconoce cuál es el origen de las líneas de Blaschko; no corresponden con otras líneas como dermatomas, pliegues embrionarios, líneas de demarcación pigmentaria, drenaje linfático o vasos sanguíneos. En la cara tienen forma de arco desde la comisura labial hasta la órbita, y forma de ele, desde la comisura labial al cuello y de la región preauricular al cuello. Se han reportado 7 casos en la literatura; su inicio de edad fue en menores de 14 años; una relación mujer: hombre de 5:3. El área más afectada es la cara, seguida por los brazos y las piernas. Los títulos de ANA fueron negativos en todos los pacientes y no se documentó fotosensibilidad ni progresión a LES. Enfermedades que pueden seguir las líneas de Blaschko, y que son diagnósticos diferenciales, son el liquen estriado, el liquen plano linear, la psoriasis linear y el nevus epidérmico verrucoso linear inflamatorio. La histopatología clásica, con degeneración vacuolar de la capa basal, taponamiento folicular, atrofia epidérmica y un infiltrado mononuclear perianexial y perivascular soportan fuertemente el diagnóstico de LED. La IFD no fue positiva en todos los casos, y, aunque apoya el diagnóstico, no es necesaria para hacerlo. Se presume que la línea celular de los queratinocitos afectados tiene una mutación somática adquirida que los hace más susceptibles a una reacción autoimune. Esta entidad ha recibido diferentes nombres como lupus eritematoso linear, LED localizado, LE estriado y LED linear, pero algunos autores lo consideran un subgrupo diferente del LED y lo denominan lupus eiritematoso cutáneo linear (LECL), por el hecho de que su presentación clínica es linear más que discoide y de que ninguno de estos pacientes presenta compromiso sistémico y su enfermedad está sólo limitada a la piel.[33,34]

En cuanto a la histopatología, las lesiones activas de LED se caracterizan por un patrón de reacción liquenoide, en el que hay un daño de las células basales de la epidermis. Se manifiesta con degeneración vacuolar de la capa basal, con formación de unos cuerpos redondeados eosinófilos en epidermis inferior o dermis superior denominados cuerpos coloides que son restos de queratinocitos ricos en tonofilamentos, que han muerto generalmente por apoptosis. El término "cuerpos de Civatte" se emplea para designar los cuerpos coloides intraepidérmicos. Otros hallazgos característicos son un infiltrado mononuclear perianexial y perivascular, principalmente de LT CD4 y algunos macrófagos, hiperqueratosis ortoqueratótica, folículos dilatados llenos de queratina compacta y atrofia variable de la capa de células espinosas (Figura 4). En las lesiones de alopecia cicatrizal se observa una marcada reducción del tamaño de las glándulas sebáceas y un gran infiltrado inflamatorio intenso alrededor de la mitad del folículo y de la glándula sebácea. Cambios menos frecuentes y más de lesiones antiguas son: engrosamiento de la membrana basal visto con la tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), incontinencia de pigmento con gránulos de melanina dentro de macrófagos o libres en dermis papilar, dilatación de vasos sanguíneos superficiales, atrofia epidérmica, depósitos de mucina leves y en algunas ocasiones se ha reportado calcificación.[35]

El 90% de las lesiones de LED muestran a la inmunofluorescencia directa (IFD) un depósito de inmunoglobulinas, especialmente de IgG e IgM y factores del complemento como C1q, C3 y C4, en un patrón en banda granular en la unión dermo-epidérmica. Las lesiones de la cabeza, el cuello y los brazos son positivas en un 80%, comparadas con las del tronco que lo son en un 20%; es más

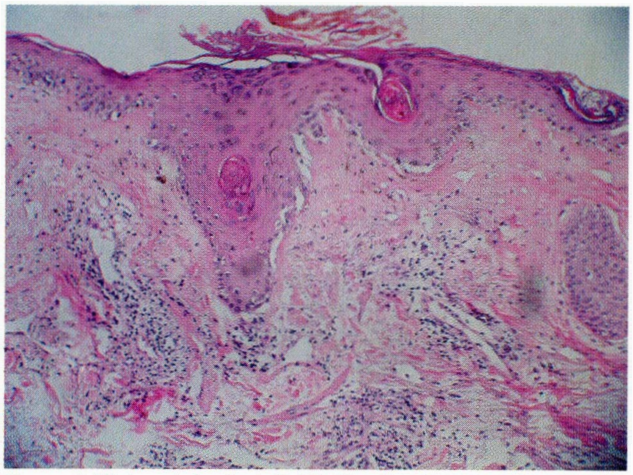


Figura 4. Histopatología del LED. Se observa degeneración vacuolar de la membrana basal, infiltrado linfocitario perianexial, hiperqueratosis hiperqueratótica y taponamiento folicular.

frecuente que sea positiva en lesiones antiguas mayores de tres meses que en lesiones nuevas; disminuye después del tratamiento con corticoesteroides tópicos. Estos depósitos se pueden encontrar en otras enfermedades como dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, síndrome de Sjögren, granuloma anular, sarcoidosis, enfermedad injerto versus huésped, amiloidosis y penfigoide, entre otras, pero en estas entidades los depósitos están compuestos de una sola clase de inmunoglobulina, comprometen poco la unión dermo-epidérmica y son más abundantes en las paredes de los vasos sanguíneos. Los depósitos de C1q se encuentran hasta en un 29% de los pacientes con LED comparados contra un 90% de los pacientes de LES, por lo que estos depósitos se consideran como un factor de riesgo de una progresión a un compromiso sistémico. La properdina se ha encontrado hasta en un 70% de las lesiones en asociación con C3 y C4.[35] El test de la banda lúpica de piel no lesional no fotoexpuesta se toma generalmente del glúteo, muestra una positividad de un 10% de los casos y los reactantes más frecuentes son C3 e IgM.[36]

Un 35% de los pacientes tienen ANA positivo, especialmente el patrón homogéneo que es dos veces más frecuente que el moteado. Son más comunes en pacientes que tienen enfermedad de larga data, compromiso generalizado y en ancianos. Un 20% de los pacientes pueden mostrar positividad para anti-ssADN, teniendo estos pacientes más probabilidad de progresar hacia un LES. Un 10% de los pacientes tienen títulos bajos de anti-Ro/SSA, pero éstos no están relacionados con fotosensibilidad y no tienen riesgo de desarrollar compromiso sistémico. Se ha encontrado una incidencia alta de anticuerpos antitiroideos, especialmente en mujeres. Anormalidades como leucopenia, anemia y trombocitopenia se encuentran en un 30% y las VSG pueden estar elevadas en un 20% de los pacientes. Títulos bajos de anticuerpos anticardiolipina, especialmente IgM, se pueden encontrar en un 15%, pero no están asociados con el desarrollo de fenómenos trombóticos. Un 17% tiene factor reumatoideo positivo. Anormalidades como leucopenia, anemia y trombocitopenia se encuentran en un 30%. Serologías para sífilis falsas positivas se presentan en un 26%. Un 17% tiene factor reumatoideo positivo.[13,19]

Se ha reportado el desarrollo de carcinoma espinocelular (CEC) y menos frecuente de carcinoma basocelular (CBC) en lesiones de LED. Se calcula una incidencia de 3.3% en personas blancas. Se presenta más en mujeres de edad media y con una enfermedad muy crónica. Las áreas más afectadas son el cuero cabelludo, las orejas, los labios y la nariz. Personas de raza negra pueden presentar CEC en los labios. Los CEC desarrollados en estas lesiones tienden a ser muy agresivos y la muerte puede ocurrir por múltiples metástasis. Otras neoplasias reportadas sobre lesiones de LED son queratoacantoma, histiocitoma fibroso maligno y fibroxantoma atípico.[13]

2. LUPUS ERITEMATOSO CRÓNICO DE LAS MUCOSAS

El LE mucoso afecta a un 24% de los pacientes con LECC. El área más afectada es la mucosa oral y de ésta, en orden de frecuencia, la mucosa bucal, el paladar, los alvéolos y la lengua. Las lesiones iniciales son placas eritematosas, caracterizadas por ser indoloras, al progresar se vuelven bien delimitadas, de bordes blancos festoneados con estrías blancas y telangiectasias, simulando lesiones de liquen plano. Las lesiones más crónicas pueden tener una depresión central y una úlcera dolorosa. Los labios se pueden engrosar levemente con eritema, ulceración y costra, que puede sanar con cicatrización. Las lesiones queilíticas de los labios pueden comprometer la piel (Figura 5).

Otras mucosas que pueden afectarse son la nasal (9%), la conjuntival (6%) y la anogenital (5%). Pacientes con estas lesiones crónicas tienen poco potencial de desarrollar una enfermedad sistémica, contrario a los que presentan las úlceras orales superficiales transitorias que ocurren en el LES y cuya histopatología no es específica.[7]

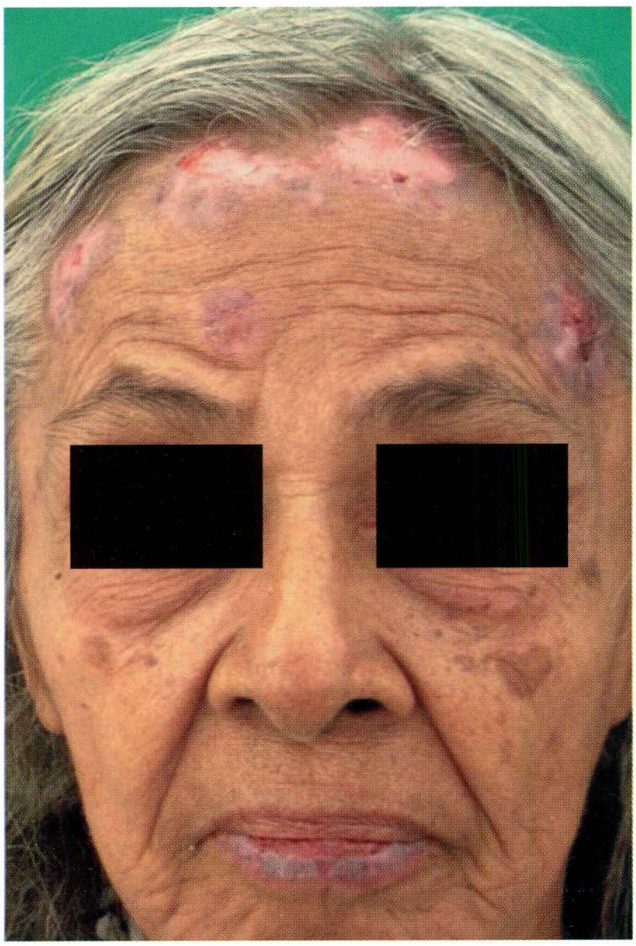


Figura 5. Compromiso de mucosa labio inferior en una paciente con LED.

3. LUPUS ERITEMATOSO HIPERTRÓFICO/ VERRUCOSO

El subgrupo LE hipertrófico/verrucoso es raro, se presenta en un 2% de los casos, usualmente ocurre con lesiones de LED, tienen un curso crónico, raramente progresa a enfermedad sistémica y responde poco a la terapia convencional. Clínicamente se muestra como placas o nódulos eritematosos, indurados, con gran hiperqueratosis, que lucen como verrugas o carcinoma epidermoide, afecta principalmente la superficie extensora de brazos y piernas, parte superior de la espalda y la cara. Cuando compromete las palmas o plantas produce una queratodermia localizada o parcialmente difusa. A la histopatología muestra marcada acantosis, hiperqueratosis, la membrana basal puede estar ausente o fragmentada en unas áreas y engrosada en otras, y evidenciar hiperplasia pseudoepiteliomatosa que lo puede hacer confundir con un carcinoma epidermoide. La IFD es similar a la del LED y raramente se encuentran test serológicos positivos.[19]

4. LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO/ PANICULITIS

El LE profundo/paniculitis se conoce también como enfermedad de Kaposi-Irgang, ya que Kaposi inicialmente describió las lesiones de paniculitis en el LE en 1883, e Irgang en 1940 le dio el nombre de LE profundo. Es una entidad poco frecuente, que afecta del 1% al 3% de los pacientes con LE, ya sea discoide o sistémico. Afecta más a mujeres en edad media, con una relación mujer:hombre de 3-4:1, se ha reportado en niños, al igual que casos familiares. La paniculitis lúpica puede ocurrir sola (50%) o asociarse con LED (33%), LES (10%). El término LE profundo se refiere a pacientes que tienen lesiones de LED encima de las lesiones de paniculitis, y el término LE paniculitis a los que sólo tienen compromiso subcutáneo. Se desconoce su causa, pero se ha visto que el trauma por inyecciones, por biopsias y por electromiografía puede desencadenar las lesiones.

Clínicamente se presenta como nódulos o placas subcutáneas que pueden ser de uno o varios centímetros, firmes, bien delimitadas, dolorosas y persistentes. La piel que recubre las lesiones puede ser normal, acompañarse de lesiones de LED o tener necrosis y ulceración. Las áreas anatómicas más comprometidas son aquellas con un aumento en los depósitos de grasa como el tercio proximal de las extremidades, hombros, glúteos, senos, tronco y cara. Se han descrito lesiones de paniculitis sin LED superpuesto limitado a los senos; clínica y radiológicamente pueden simular un carcinoma de mama, se denomina lupus mastitis. Su evolución es crónica, con períodos de exacerbación y remisión, que sanan dejando áreas atróficas deprimidas que pueden ser desfigurantes.

En la histopatología hasta un 20% pueden presentar los cambios del LED. En el tejido graso aparece un infiltrado linfocitario lobulillar que en la mayoría de los casos forma folículos linfoides con centro germinal y células plasmáticas en la periferia. También se puede presentar polvo nuclear linfocitario en el infiltrado y sustitución de los adipocitos por tejido colágeno. La calcificación es frecuente, con hialinización y engrosamiento de los vasos presentes en el tejido graso y la región septal. La IFD muestra depósitos

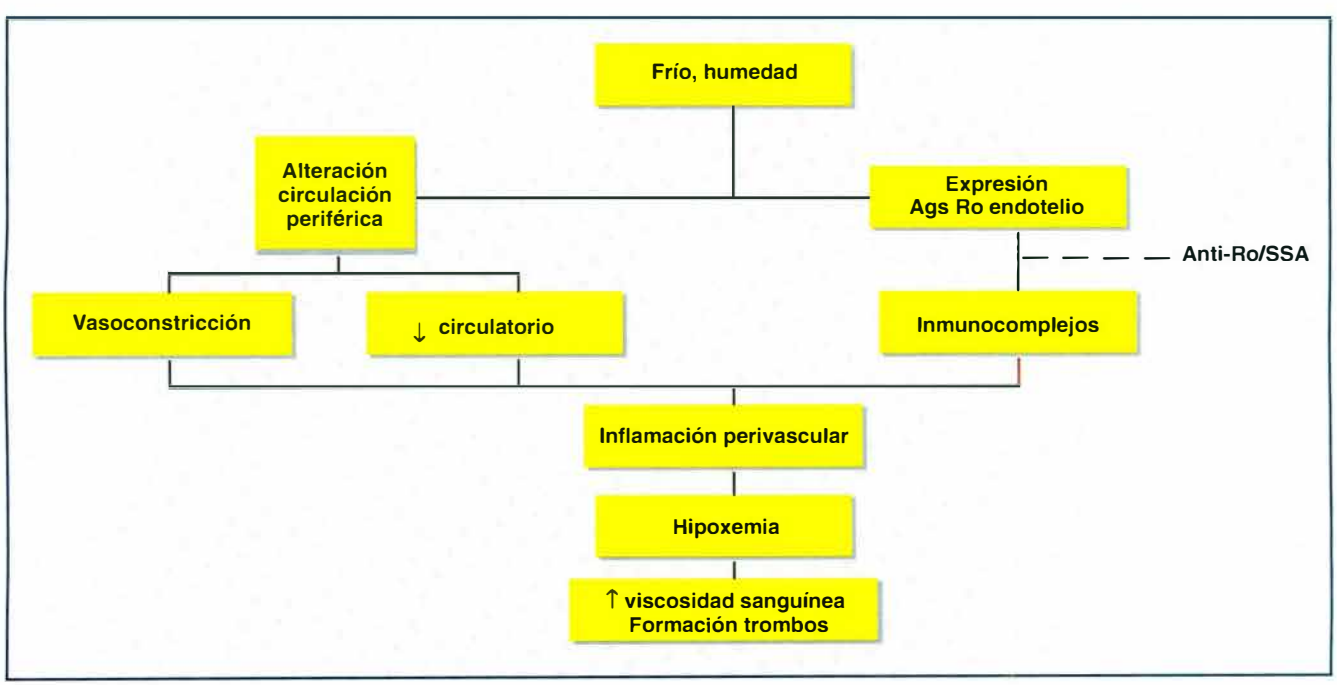
lineales de IgM y C3 en la unión dermo-epidérmica en 70% de los casos; son menos frecuentes los depósitos en las paredes de los vasos y en el tejido graso. La IFD apoya el diagnóstico de paniculitis lúpica cuando la histología es confusa. Serológicamente se pueden encontrar títulos bajos de ANA no mayores de 1/80; el complemento puede estar disminuido en un 20% de los casos; un 40% puede presentar hipergammaglobulinemia; también puede haber leucopenia y elevación de la VSG.[37]

5. LUPUS ERITEMATOSO PERNIO

El lupus eritematoso pernio, o perniosis lúpica, fue descrito en 1888 por Hutchinson; es una condición que se caracteriza por lesiones acrales inducidas por el frío, sin la presencia de aglutininas y crioglobulinas frías.[19] La incidencia varía entre un 3% a 20% y afecta más a las mujeres a cualquier edad; es más frecuente cuando el clima es frío y húmedo. Usualmente se acompaña de lesiones de LED que empiezan primero; el LE pernio puede presentarse como única manifestación. Clínicamente es indistinguible de las perniosis idiopáticas o del lupus pernio, que es una forma clínica de sarcoidosis, por lo que se recurre a la histopatología de los análisis serológicos y al acompañamiento de otras lesiones de LE para hacer el diagnóstico.

Su etiología es desconocida. Se cree que se debe a una mezcla de alteraciones inmunológicas y factores ambientales. El frío y la humedad inducen vasoconstricción de capilares cutáneos y disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, esto sobre la base de una alteración de la circulación periférica en un individuo predispuesto, dada la alta incidencia en estos pacientes del fenómeno de Raynaud y livedo reticularis. Por otro lado, se piensa que el frío hace que se expresen antígenos Ro en el endotelio vascular, con la subsiguiente formación de complejos inmunes con los anti-Ro/SSA en los vasos. Los eventos anteriores conducen a inflamación perivascular cutánea superficial y profunda e hipoxemia, lo que finalmente lleva a un aumento en la viscosidad sanguínea y a la formación de trombos.(Cuadro 5).

Clínicamente consisten en pápulas, nódulos o máculas eritemato-violáceas o purpúricas, en algunas ocasiones infiltradas, que pueden ser pruriginosas y dolorosas. Las áreas más afectadas y que se comprometen bilateralmente son los dedos de las manos y los pies (hay predilección por el



Cuadro 5. Fisiopatología de la perniosis lúpica

quinto dedo de ambos), seguido en orden de frecuencia por los talones, las pantorrillas, las rodillas, los codos, la nariz y las orejas. Al progresar pueden volverse hiperqueratósicas, atróficas o ulceradas. Suelen acompañarse de lesiones de LED, especialmente en la cara y el cuero cabelludo. La histopatología es similar a la del LED, pero estos hallazgos no siempre son consistentes y pueden ser inespecíficos, haciéndola indistinguible de otras perniosis. El hallazgo más frecuente es la degeneración vacuolar de la basal, que se encuentra hasta en un 60% de los casos. La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra un depósito lineal en la unión dermo-epidérmica de IgG, IgM y menos frecuente de C3.

Las alteraciones serológicas que con más frecuencia se encuentran en el LE pernio son ANA positivos en un patrón homogéneo o moteado, anti-Ro/SSA, hipergammaglobulinemia y leucopenia. Con menos frecuencia se pueden encontrar factor reumatoideo (FR), anti-ADN, anti-La/SSB y el anticoagulante lúpico. La determinación de crioglobulinas y aglutininas frías es negativa.

Cómo sospechar que estamos ante una perniosis lúpica: a) lesiones acrales inducidas o exacerbadas por el frío o la humedad, que a diferencia de otras perniosis no mejoran completamente en el verano; b) cambios compatibles de lupus eritematoso a la histopatología y la IFD; c) coexistencia de un LES o de lesiones de LED; d) positividad para ANA y anti-Ro/ssa; e) respuesta al tratamiento específico de lupus eritematoso; f) crioglobulinas y aglutininas frías negativas.[38,39]

6. LUPUS TUMIDUS

El lupus tumidus (LT) es el subtipo de LECC menos frecuente, descrito inicialmente por Gougerot y Bournier en 1930, quienes reportan dos pacientes con unas placas eritematosas infiltradas y no descamativas en la cara. En 1987 Kind y Goerz lo clasifican como una variante clínica e histológica del LECC, que es difícil de diferenciar de la erupción polimorfa lumínica y de la infiltración linfocítica de Jessner. En una serie de 40 casos se encontró que afecta un poco más a los hombres (55%). El promedio de inicio de la enfermedad fue de 36 años, el promedio de duración de 7.8 años y el de la duración entre el inicio y el diagnóstico, de 4.9 años. No se conocen reportes de progresión hacia un LES.[40]

Clínicamente se caracteriza por una o varias placas, bien delimitadas, eritemato-violáceas, brillantes, infiltradas, urticariformes, sin cambios epidérmicos como taponamiento folicular y sólo en algunas ocasiones leve descamación, pudiéndose confundir con una tiña facial. Afecta las áreas fotoexpuestas como cara, espalda superior, V del cuello, caras extensoras de brazos y hombros. Las lesiones pueden desaparecer espontáneamente dentro de pocos días a semanas, recurrir crónicamente y generalmente lo hacen en el mismo sitio, a lo que Gougerot denominó "eclipse"; sanan sin dejar cicatrización o hipopigmentación. En algunas ocasiones las lesiones pueden tener una configuración anular, confluir en la periferia y dar un aspecto "girado". Lesiones de lupus tumidus pueden coexistir con lesiones de LED y pueden simular lesiones de alopecia areata cuando se presentan en cuero cabelludo.[41] En la histopatología se encuentra un infiltrado linfocítico leve a denso, perivascular, perianexial superficial y profundo; se pueden ver algunos neutrófilos esparcidos. Hay edema dérmico y depósitos de mucina entre los haces de colágeno. La epidermis es normal, sin tapones foliculares ni vacuolización de la basal. La inmunofluorescencia directa (IFD) es negativa, tanto en la unión dermo-epidérmica como alrededor de los anexos y los vasos. En los análisis serológicos sólo el 10% tienen títulos de ANA mayores de 1:160 en un patrón finamente granular, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en un 5%; anticuerpos anticardiolipina son temporalmente positivos en un 10% y disminución de C3 en un 28%. Es el subtipo que más positividad muestra con el fototest en un 75% de los casos, tanto para UVA como para UVB. Pocos días después de la exposición se desarrolla eritema y prurito, seguidos por las lesiones características de LT, tanto clínica como histológicamente.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales están la erupción polimorfa solar (EPL), la infiltración linfocítica de Jessner y el pseudolinfoma. La EPL es una dermatitis papular, papulovesicular o en placas, inducida por la luz ultravioleta y tiende a ser monomorfa en el individuo afectado. Es más frecuente en el verano. Se afectan más las mujeres jóvenes. A diferencia del LT, las lesiones de EPL son de aparición más rápida después de la exposición solar y sanan más rápido; en la histopatología no tiene depósitos de mucina en la dermis reticular y se pueden encontrar títulos bajos de ANA en el 10% de los pacientes.

La infiltración linfocítica de Jessner (ILJ) se caracteriza por lesiones papulonodulares que comprometen la cara y no tienen relación con la exposición solar; afecta más al sexo masculino y no hay evidencias de compromiso sistémico, histológicamente son muy parecidos, pero en la ILJ no hay depósitos de mucina en la dermis. No siempre se considera una entidad diferente y se cree que muchos de los casos descritos en la literatura como ILJ son en realidad LT.[40]

7. SOBREPOSICIÓN LUPUS ERITEMATOSO/ LIQUEN PLANO

La histopatología puede mostrar características de ambas entidades. La IFD usualmente sugiere el diagnóstico. Puede darse la situación que la histopatología esté a favor de liquen plano y la IFD esté a favor de un LE; también, que se presenten unas lesiones con características histológicas de LP y otras de LE, pareciendo que las dos enfermedades pudieran coexistir. Es evidente, en algunas instancias, que la sobreposición de las dos enfermedades es tal que una clara diferenciación es imposible y solamente la evolución de la enfermedad podría ayudar en el diagnóstico (Figura 6).[42]

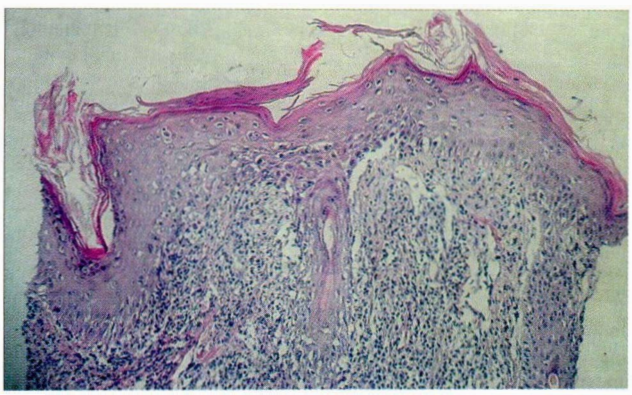
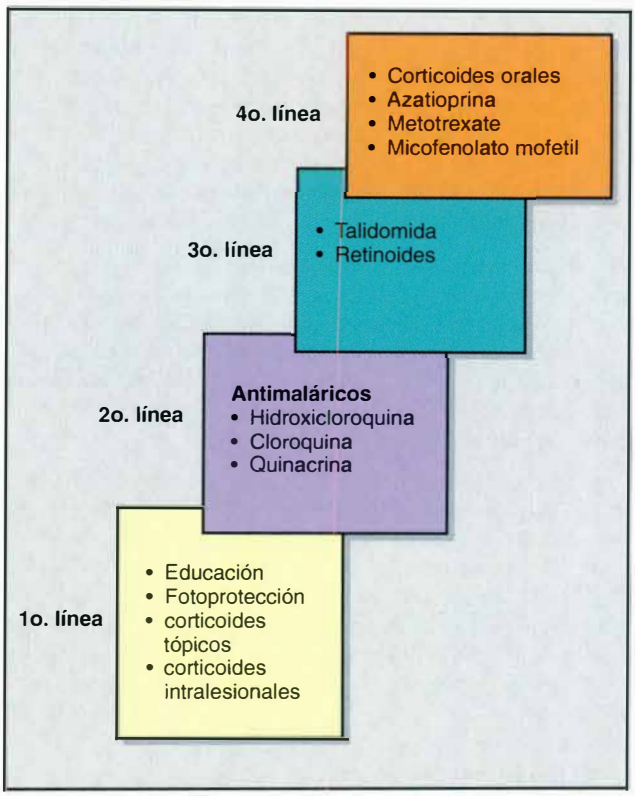


Figura 6. Sobreposición LE/LP. Hay degeneración vacuolar de la membrana basal, hiperqueratosis ortoqueratótica y focos de paraqueratosis, taponamiento folicular e infiltrado linfocitario en banda.

Enfoque terapéutico

A todo paciente a quien se le diagnostique un LECC se le debe realizar un estudio completo para descartar un compromiso sistémico o la posibilidad de desarrollarlo en un futuro. El objetivo primordial del tratamiento del LECC es evitar sus secuelas como son la cicatrización, telangiectasias, cambios pigmentarios y alopecia cicatrizal. El otro objetivo es mejorar el aspecto de las secuelas de las lesiones de LECC.

El tratamiento es en diferentes líneas escalonadas, las cuales se pueden ir asociando o intercalando según la respuesta del paciente. La primera línea son la fotoprotección y los corticoides tópicos e intralesionales; en la segunda están los antimaláricos, en la tercera la talidomida y los retinoides orales y en la cuarta están los inmunosupresores como corticoides sistémicos, azatioprina, metotrexate y micofenolato mofetil (Cuadro 6).[43] Veamos algunos de ellos.



Cuadro 6. Tratamiento escalonado para LED. Adaptado de Tercedor J. Piel 2002: 17:386-390.

1. Fotoprotección

Se debe educar al paciente en evitar al máximo la exposición a la luz ultravioleta, sobre todo en los picos de máxima radiación solar entre las 10 a.m. y las 4 p.m., especialmente en verano cuando la radiación UV es menos atenuada por la atmósfera. El paciente también debe evitar superficies que puedan reflejar la luz UV y drogas que puedan causar fotosensibilidad. Conocer el índice UV, el cual es la predicción de la radiación UV solar del día hasta la noche en un área geográfica en particular, es de suma importancia para el dermatólogo para dar una buena consejería. Se debe recomendar protección física con el uso de ropa oscura de tejido estrecho, teniendo en cuenta que la ropa protege muy poco cuando está mojada; el uso de sombreros de ala ancha mayor de 7.5 cm; la colocación de películas protectoras contra la luz

UV en las ventanas de la casa y el carro, escudos de acrílico sobre los tubos y bombillos fluorescentes, para bloquear la pequeña cantidad de radiación ultravioleta que pueda escapar de estas fuentes. El uso diario de protectores solares de amplio espectro para UVA y UVB, idealmente con un FPS igual o mayor a 30 en bastante cantidad, mayor de 2 mg/cm^2, aplicado 30 minutos antes de exponerse y reaplicado cada dos horas cuando se moje o se esté largo tiempo bajo el sol es de suma importancia. Se deben escoger protectores solares resistentes al lavado y al sudor; los que son resistentes al agua protegen durante 40 minutos cuando son expuestos a ésta, en cambio, los que son impermeables lo hacen por 80 minutos. Para la piel oleosa o el sudor es mejor el uso de geles, las cremas para piel seca; los protectores tipo "stick" utilizados para los labios pueden ser ideales para usar alrededor de los ojos y evitar la irritación que causan los otros protectores; igualmente dan muy buena protección a las orejas. Los protectores solares tienen bloqueadores físicos que son pigmentos inorgánicos como el dióxido de titanio y el óxido de zinc o bloqueadores químicos contra UVA como el parsol 1789 (abovenzona y mexoryl-Sx); los protectores que protegen contra UVA son importantes puesto que el 50% de la exposición a UVA ocurre en la sombra. El dióxido de titanio ofrece una protección excelente contra UVA-II (320-340nm) pero inadecuada contra UVA-I (340-400nm), ésta es bien bloqueada por el óxido de zinc y el parsol 1789. El uso de protectores con óxido de zinc y dióxido de titanio puede estar limitado por su apariencia poco cosmética y porque pueden ser comedogénicos. El parsol 1789 es un excelente bloqueador de UVA, pero sufre fotodegradación después de una hora bajo el sol; esto se puede mejorar añadiendo filtros UVB como metilbencilideno y octiltriazone/octotryleno. Cosméticos camufladores ofrecen una doble acción de protección física y cosmética al camuflar lesiones activas o cicatrizales, como son el Dermablend® y el Covermark®.[44]

2. Corticoides tópicos e intralesionales

Los corticoides tópicos son efectivos en el 70% de los pacientes; en la cara se utilizan de baja y mediana potencia; en caso de no respuesta y para el resto del cuerpo se utilizan de alta potencia como el propionato de clobetasol al 0.05% o el dipropionato de betametasona al 0.05%, una vez al día; posteriormente, en días alternos, se baja la potencia del esteroide a utilizar; en las lesiones muy hiperqueratósicas, como el LE hipertrófico, se prefieren los ungüentos; la oclusión potencia su efecto pero aumenta el riesgo de efectos secundarios. En el cuero cabelludo se prefieren las lociones, hay que tener en cuenta que se pueden presentar recaídas después de suspenderlos.

Los corticoides intralesionales se prefieren en las lesiones de LE hipertrófico y en aquellas que no responden a los corticoides tópicos. Se utiliza el acetónido de triamcinolona en una concentración de 2.5-5 mg/cc en la cara y en el resto del cuerpo de 5-10 mg/cc,. Se pueden realizar infiltraciones cada 4 a 6 semanas. Son útiles en prevenir la pérdida de cabello en lesiones refractarias en el escalpo. Se usa una aguja número 30 en forma perpendicular y colocándola intradérmica más que subcutánea. Se deben infiltrar todos los bordes activos de las lesiones y de manera intralesional en las lesiones hipertróficas. Se debe discutir con el paciente los posibles efectos secundarios como despigmentación y atrofia cutáneas.[45]

3. Antimaláricos

La quinina, derivada de la corteza del quino, rubiácea del género *Cinchona*, fue usada inicialmente como antipirética en 1650 por Jesuit. En 1894 Payne reporta el uso de quinina con buenos resultados en el LED. En 1930 se introdujo la quinacrina como primer antimalárico sintético, en 1934, la cloroquina con mejor actividad contra la malaria; en 1955 surgió la hidroxicloroquina. Fueron aceptados como terapia de primera línea para las lesiones cutáneas del LE hasta 1951, cuando Page publica un estudio de 18 pacientes tratados con éxito.[46]

No se sabe exactamente cómo actúan. Los antimaláricos son bases débiles que atraviesan la membrana lipídica de las células fagocíticas y en el citoplasma están en vesículas ácidas. Esto tiene un efecto inmunomodulador ya que se eleva el pH intracitoplasmático, degradando los autoantígenos peptídicos y así no se expresa el complejo mayor de histocompatibilidad con el antígeno en la superficie del macrófago. Al no haber interacción con el LT CD4, no hay producción de citoquinas como la IL-2, IL-1 y TNF, se inhibe la actividad de los natural killer y se ha visto *in vitro* aumento de la apoptosis. Tienen efecto antiinflamatorio al acumularse en los lisosomas y estabilizar sus membranas, al inhibir la actividad de proteasas, la secreción de prostaglandinas y la quimiotaxis de neutrófilos. Tienen efecto antiproliferativo al inhibir en el núcleo la replicación y transcripción del ADN. También tienen efecto fotoprotector; se presume que pueden absorber la luz UV y bloquear la respuesta inflamatoria producida por la luz UV, incrementando la respuesta protectora de la epidermis frente a la luz UV. Otras propiedades son las de ser hipolipemiantes, antiagregantes, hipoglicemiantes y antioxidantes.

Los antimaláricos son 4-aminoquinoleinas. En dermatología se usa la quinacrina, la cloroquina y la hidroxicloro-

quina. Un 70% de pacientes con LECC responden muy bien a ellos; lo hacen en menor grado aquellos con el LED generalizado e hipertrófico, y los pacientes que fuman responden un 50% menos que los que no fuman. La dosis de hidroxicloroquina es de 200 a 400 mg/día (6.5 mg/kg/día) y la de cloroquina de 125 a 250 mg/día (3.5mg/kg/día). Alcanzan concentraciones plasmáticas estables en las semanas 4-6, por lo cual su respuesta terapéutica se observa en este período; se deben suspender uno a dos años después de la mejoría del paciente. La HCQ es menos efectiva y menos tóxica que CQ, por lo cual se inicia el tratamiento con HCQ y si en 8-12 semanas no hay buena respuesta, se cambia a CQ. No se recomienda usarlos conjuntamente. La quinacrina no tiene toxicidad oftalmológica y es el menos usado; se puede recurrir a ella cuando los otros están contraindicados o adicionársela para aumentar su efectividad.

Los efectos secundarios que se pueden presentar son trastornos gastrointestinales (10%-20%), hiperpigmentación localizada o generalizada tras largos períodos de uso especialmente en áreas fotoexpuestas (10%-25%), prurito, reacción liquenoide, hipopigmentación de mucosas, uñas y pelo, depósitos corneales en 90% de los que reciben cloroquina y 5% los de hidroxicloroquina, ocasionando visión borrosa y percepción de halos de colores alrededor de las luces, que tienden a ser reversibles. La complicación más grave es la retinopatía, que es irreversible y obliga a la suspensión del tratamiento; es dosisdependiente. Con las dosis recomendadas actualmente el riesgo con hidroxicloroquina es cero y bajo con la cloroquina, por lo tanto, si el antimalárico usado es la cloroquina se recomienda un examen oftalmológico durante el primer año y posteriormente cada doce meses. Se han descrito malformaciones congénitas por el uso de cloroquina y quinacrina durante el embarazo, no con hidroxicloroquina. Al inicio de la terapia se recomienda hemograma, pruebas de función hepática y renal, y repetirlas cada seis meses.[46,47]

4. Talidomida

La talidomida ha mostrado muy buenos resultados en pacientes refractarios a los antimaláricos. No se sabe cuál es su mecanismo exacto de acción en el LECC. La talidomida disminuye la actividad del FNT-α, inhibe la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos e inhibe la angiogénesis. Se recomiendan dosis bajas para limitar sus efectos tóxicos, empezando con 100-50 mg/día y disminuyendo a 25 mg/día como terapia de mantenimiento. Se empieza a notar mejoría en dos semanas y el efecto es máximo a los tres meses. La duración del tratamiento depende del balance entre la respuesta al tratamiento y la toxicidad. Son frecuentes las recaídas después de suspender el tratamiento. Los pacientes responden bien a un segundo curso si ha sido bien tolerada; si no, estas recaídas también se controlan fácilmente con otras terapias después de la talidomida. Los efectos secundarios más comunes son sedación, estreñimiento, aumento de peso, prurito, eritema palmar, sequedad de mucosas y amenorrea. Los efectos secundarios más serios son la neuropatía periférica, que se presenta como un entumecimiento doloroso y pérdida de sensibilidad en manos y pies, generalmente reversible, pero hay pacientes en que progresa a pesar de suspenderla; la teratogenicidad, en la cual una sola dosis de 100 mg de talidomida dada entre los 30 y 50 días después de la concepción, es suficiente para producirla. Se puede presentar focomelia, defectos gastrointestinales, del tubo neural, de las orejas y de los ojos. Por lo anterior, son necesarias medidas de anticoncepción y obtener un consentimiento informado.[48]

5. Retinoides

Los retinoides tópicos como tretinoína y tazarotene pueden ser útiles en el LED y en el LE hipertrófico. Los retinoides orales han sido efectivos en pacientes donde han fallado terapias menos tóxicas, especialmente en el LE hipertrófico y LED de palmas y manos. Se han utilizado la isotretinoína y el acitretín en dosis similares a las usadas en acné y psoriasis. La respuesta no es durable y, posterior a cursos cortos, se podría necesitar terapia supresiva.[45] Se ha comparado la eficacia del acitretín, dado a 50 mg/día, contra la hidroxicloroquina, 400 mg/día; ambas medicaciones fueron efectivas en un 50% de los casos. En el grupo del acitretín hubo una incidencia alta de efectos secundarios.[49]

6. Otros

Se ha reportado el uso exitoso de tracrolimus en dos pacientes con lesiones recalcitrantes de LED en la cara. Una paciente no había respondido con fotoprotección, clobetazol 0.05% dos veces al día, hidroxicloroquina 200 mg/día, prednisolona 12.5 mg/día; mostró leve mejoría con talidomida, pero debió suspenderse por presentar neuropatía. Se le introdujo tacrolimus, dos veces/día, conjuntamente con el clobetazol, inicialmente en una sola área, y se notó una dramática resolución de esta lesión; las otras áreas sólo con clobetazol permanecieron sin cambios. El tacrolimus se amplió a las otras lesiones con muy buena respuesta, seis meses después se suspendió la hidroxicloroquina y la prednisolona se disminuyó a 5 mg/día. La otra paciente con un LES y lesiones de LED que no respondían a corticoides tópicos, antimaláricos y talidomida, presentó una mejoría dramática a los 10 días.[50] Otro estudio donde se usó solo tacrolimus y aplicán-

dolo una sola vez al día no mostró mejoría en pacientes con LED. Se concluye que se necesitan estudios clínicos controlados para evaluar este medicamento en el LECC.[51]

Hay un solo caso reportado en la literatura sobre el uso de imiquimod: se trata de una mujer de 56 años, con seis años de evolución de LED en escalpo, eritema, taponamiento folicular y alopecia cicatrizal. No había mejorado con corticoides tópicos, hidroxicloroquina, azatioprina y mofetilmicofenolato. Sólo se había logrado el control de la progresión con metilprednisolona, 16 mg/día. Se le aplicó imiquimod al 5%, 1 vez/día por 3 semanas, dos ciclos, presentando una marcada mejoría, sin actividad de la enfermedad en un seguimiento a doce meses.[52]

Agradecimientos

A: Doctor Rafael Falabella por las Figuras Nos. 1 y 3
Doctor Fabián Sandoval por la Figura No. 2
Doctor Antonio Torres por la Figura No. 5.

SUMMARY

Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus (CCLE) is an inflammatory skin disease of unclear origins, though it is most probably caused by one's own immune system, and is one of lupus erythematosus specific cutaneous lesions, together with acute (ACLE) and subacute Lupus Erythematosus (SCLE), which is part of cutaneous Lupus Erythematosus (CLE). The CCLE has many subtypes based on morphology and histopathological characteristics of lesions. The most frequent is Discoid Lupus Erythematosus (DLE) and many authors use this term as synonym of CCLE. The therapy should be by steps. The first line is photo protection and localized corticoids, with which good results are obtained in around 70% of cases.

Bibliografía

1. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, et al. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus - The Italian experience. Lupus 2000; 9:417-423.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25:271-277.
3. Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. Continuing Education for the Family Physician 1977, 6:34-70.
4. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1981; 4:471-475.
5. Yell JA, Buagbaw JM, Burge SM. Cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol 1996; 135: 355-362.
6. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus: a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestation of lupus erythematosus. Lupus 1997; 6:84-95.
7. Sontheimer RD. Lupus erythematosus. En: Freedberg IM, Eizen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's. Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill, New York 1999:2109-2126.
8. McCauliffe D. Cutaneous lupus erythematosus. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2001; 20:14-26.
9. Ng PP, Tan SH, Koh ET, et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in a tertiary referral center in Singapure. Australas J Dermatol 2000; 41:229-233.
10. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: A Review. Dermatol Clin 2002; 20:373-385.
11. Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: Diagnostic criteria and therapeutic implications. J Am Acam Dermatol 1998; 38:405-412.
12. Parodi A, Caproni M, Cardinali C, et al. Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus: a review by the Italian group of Immunodermatology. Dermatol 2000; 200:6-10.
13. Rowell NR, Goodfield MJD. The connective tissue diseases. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al. Rook Textbook of Dermatology, Londres, Blackwell Science 1998:2437-2577.
14. Millard TP, McGregor M. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol 2001; 26:184-191.
15. Orteu C, Sontheimer R, Dutz J. The pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. Photodermatol, Photoinmmunol, Photomed 2001; 17:95-113.
16. Toro J, Finlay D, Dou X, et al. Detection of type 1 cytokines in discoid lupus erythematosus. Arch Dermatol 2000; 136:1497-1501.
17. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement: a multicenter study on 296 patients. Acta Derm Venereol 1997; 77:305-308.
18. Hansan T, Nyberg F, Stephanson E, et al. Photosensivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensivity and clinical finding. Br J Dermatol 1997; 136:699-705.

19. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B et al. Cutaneous Lupus Erythematosus. Am J Clin Dermatol 2003; 4:449-465.
20. Wilson CL, Burge SM, Dean D, et al. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 1992; 126: 307-314.
21. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, et al. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 1989; 121:727-741.
22. Pianigiani E, Andreassi A, Giovambattista A, et al. Chronic erythematosus desquamative plaques of the eyelids. Arch Dermatol 2002; 138:527-532.
23. Cyran S, Douglass MC, Silverstein JL. Chronic cutaneous lupus erythematosus presenting as periorbital edema and erythema. J Am Dermatol 1992; 26:334-338.
24. Braun RP, French LE, Massouye I, et al. Periorbital oedema and erythema as a manifestation of discoid lupus erythematosus.Dermatology 2002; 205:194-197.
25. Selva D, Chen C, James C et al. Discoid lupus erythematosus presenting as madarosis. Am J Ophthalmol 2003; 136:545-546.
26. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. J Am Acad Dermatol 2001; 45:142-144.
27. Wollina U, Barta U, Uhlemann C, et al. Lupus erythematosus-associated red lunula. J Am Acad Dermatol 1999; 41:419-421.
28. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA. Redefining Rowell's syndrome. Br J Dermatol 2000; 142:343-346.
29. Cherif F, Mebazaa A, Moukni M, et al. Chilhood discoid lupus erythematosus: A Tunisian retrospective study of 16 cases. Pediatr Dermatol 2003; 20:295-298.
30. Moises C, Berrón R, Carrasco D, et al. Discoid lupus erythematosus in children: clinical, histopathologic and follow features in 27 cases. Pediatr Dermatol 2003; 20:103-107.
31. George PM, Hood AF, Rest EB. Histopathology and immunofluorescence of discoid lupus erythematosus in children. Pediatr Dermatol. 1996 Jul-Aug;13(4):269-73.
32. George P, Tunnessen W. Childhood discoid lupus erythematosus. Arch Dermatol 1993; 129:613-617.
33. Green JJ, Baker DJ. Linear chilhood discoid lupus erythematosus following the lines of Blashko: a case report with review of the linear manifestation of LE. Pediatr Dermatol 1999; 16:128-133.
34. Abe M, Ishikawa O, Miyachi Y. Linear cutaneous lupus erythematosus following the lines of Blashko. Br J Dermatol 1998; 139:307-310.
35. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. J Cutan Pathol 2001; 28:1-23.
36. Cardinali C, Caproni M, Fabbri P. The utility of the lupus band test on sun-protected non-lesional skin in patients with cutaneous lupus erythematosus. Lupus 1999; 8:755-760.
37. Segura S, Mascaró JM, Herrero C. Paniculitis en las enfermedades del tejido conectivo. Piel 2003; 18:488-493.
38. González M, González R, Soloeta R. Perniosis lúpica. Piel 2002; 17:254-258.
39. Cribier B, Djeridi N, Peltre B, et al. A histologic and immunohistochemical study of chilblains J Am Acad Dermatol 2001; 45:924-929.
40. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, et al. Lupus erythematosus tumidus. A neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. Arch Dermatol 2000; 136:1033-1041.
41. Dekle C, Mannes K, Davis L, et al. Lupus tumidus. J Am Acad Dermatol 1999; 41:250-253.
42. Lever WF, Schaumberg-Lever G. Connective tissue diseases. En: Lever WF, Schaumberg-Lever G. Histopathology of the Skin, Philadelphia, JB Lippincot Co 1990:494-522.
43. Tercedor J. Enfoque terapéutico del lupus eritematoso cutáneo. Piel 2002; 17:386-390.
44. Ting WW, Sontheimer RD. Local therapy for cutaneous and systemic lupus erythematosus: practical and theorical considerations. Lupus 2001; 10:171-184.
45. Callen J. Management of skin disease in patients with lupus erithematosus. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2002; 16:245-264.
46. Bielsa I. Uso de los antimaláricos en dermatología. Piel 2003; 18:515-518.
47. Van Beek M, Piette W. Antimalarials. Dermatol Clin 2001; 19:147-160.
48. Karim MY, Ruiz G, Khamashta MA, et al. Update on therapy – Thalidomide in the treatment of lupus. Lupus 2001; 10:188-192.
49. Ruzicka TSC, Goerz G, Kind P, et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hidroxycloroquine. Br J Dermatol 1992; 127:513-518.
50. Walker SI, Kirby B, Chalmers R. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 2002; 147:405-406.
51. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, et al. Topical tacrolimus therapy for facial erythematosus lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. Eur J Dermatol 2002; 12:50-52.
52. Gerdsen R, Wenzel J, Uerlich T, et al. Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus of the scalp with imiquimod. Dermatology 2002; 205:416-418.