

## Talidomida y lupus

Liliana María Tamayo Quijano

Luz Marina Gómez Vargas

Rodrigo Restrepo Molina

### RESUMEN

**S**e presenta el caso de una mujer de 23 años con diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico, quien presenta múltiples placas inflamatorias, necróticas, con alopecia cicatrizal en cuero cabelludo, que a la histopatología revelaban cambios compatibles con lupus cutáneo crónico, e inmunofluorescencia positiva para IgG, IgM y C3.

La paciente no respondió al tratamiento con esteroides sistémicos a dosis elevadas, antimaláricos y antisolares tópicos, por lo cual se decide iniciar tratamiento con talidomida, 100 mg/día, encontrándose mejoría notable de las lesiones e, incluso, repoblamiento de las zonas alopécicas 8 semanas luego de iniciar el tratamiento.

**Palabras clave:** lupus, talidomida.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde los trece años de edad (1988), que cumple los siguientes criterios:

Artritis y artralgias de codos, rodillas, tobillos y articulaciones interfalángicas de los dedos.

Fotosensibilidad.

Úlceras orales asintomáticas.

ANAS positivos ++++ patrón homogéneo, periférico y citoplásmico.

Disminución del complemento sérico, células LE positivas, caída difusa del cabello, múltiples adenopatías, esplenomegalia, síndrome febril prolongado y más tarde (1990) leucopenia, anti Ro positivo (1995) y anti DNA nativo positivo (1996).

Con este diagnóstico se manejó inicialmente por reumatología con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antisolar, con poca respuesta al tratamiento. En agosto de 1989 se inicia prednisolona, a dosis que oscilaban entre 2.5-40 mg diarios, cloroquina desde 1 diaria a 3 veces por semana y antisolar tópico, controlando las manifestaciones clínicas de su enfermedad.

En el año de 1996 aparecen placas de alopecia, para lo cual se le realiza tratamiento con esteroides y retinoides tópicos e infiltraciones con triamcinolona, presentando sitios de atrofia y piodermatitis que requieren drenaje, dejando cicatriz secundaria además de brote máculo-papular en extremidades; se toma biopsia de placa en frente y de brazo, que reportó vasculitis leucocitoclástica, y clínicamente remitieron espontáneamente.

En febrero de 1997 aparecen lesiones en piel de la cara correspondientes a placas hipopigmentadas y violáceas, con taponamiento folicular y cicatriz al sanar, en frente, cuello y cuero cabelludo, además de gran fotosensibilidad. Durante este año es sensibilizada con dinitroclorobenceno, desarrollando reacción eczematoza severa en cara, cuello y tórax superior que requirió suspensión de la sensibilización y aumento de los esteroides orales.

**Liliana María Tamayo Quijano**, RIII Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

**Luz Marina Gómez Vargas**, Jefe Programa de Postgrado en Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

**Rodrigo Restrepo Molina**, Docente Dermatología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Liliana María Tamayo Quijano, Clínica Universitaria Bolivariana, telefax: 4415900, calle 78B No. 72-A-109, Medellín, Colombia.

## Talidomida y lupus

En enero de 1998 es evaluada en el servicio de Dermatología, por aparición de lesiones inflamatorias sobre las placas alopécicas, dolorosas, necróticas, con costra, eritema perilesional, cicatrización y depresión residual, diseminadas en todo el cuero cabelludo, siendo de mayor tamaño en la zona parieto-occipital izquierda (Figuras 1-3) con persistencia de las lesiones violáceas, atróficas de cara, y aftas en cavidad oral, recibiendo bolos de metilprednisolona por esta causa. Se decide tomar biopsia de las lesiones del cuero cabelludo, encontrándose cambios compatibles con lupus eritematoso (Figuras 4, 5), inmunofluorescencia positiva para IgG, IgM y complemento. A pesar de las dosis elevadas de esteroides sistémicos, antimaláricos y antisolar tópico, las lesiones iban en aumento, por lo cual se le propone a la paciente, informándole sobre los posibles efectos secundarios, iniciar un ciclo de talidomida, 100 mg/día, encontrándose notable mejoría ocho semanas después, con estabilización del cuadro clínico de la piel, recrecimiento del pelo en áreas de aparente alopecia cicatricial, mejoría de su condición clínica general, especialmente de las artralgias, y disminución de la dosis requerida de esteroides hasta 5 mg/día.

Este esquema de tratamiento es mantenido por 7 meses, cuando se inicia la reducción de la dosis a días alternos, hasta un mantenimiento de 2.5 mg por 2 meses, y suspensión posterior del tratamiento sin recaídas hasta la fecha. El único efecto secundario reportado por la paciente fue la somnolencia durante los últimos meses.

Exámenes de laboratorio – Octubre 1997: Hb: 14 g/dl, Hto: 42%, volumen corpuscular medio (VCM): 93 fl, amplitud de distribución eritrocitaria (ADE): 14, velocidad de eritrosedimentación: 31 mm/h, leucocitos: 4660/mm<sup>3</sup>, N: 57%, E: 2%, L: 33%, B: 1%, M: 7%, plaquetas: 263.000, citoquímico de orina: normal, nitrógeno uréico: 10 mg/dl, creatinina sérica: 0.6 mg/dl.

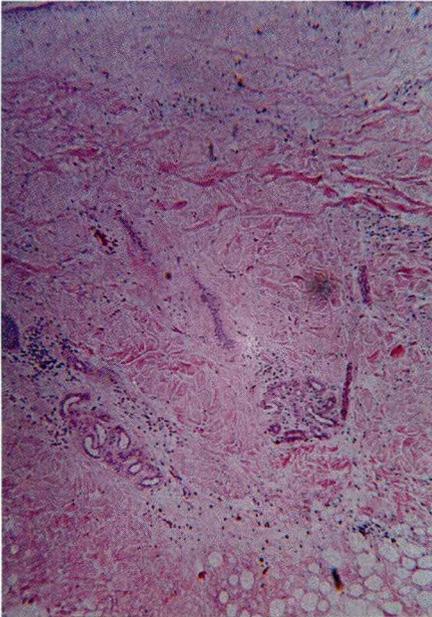
Febrero 1998: ANA negativos, Anticuerpos anti-Ro: positivos, C3: 86 mg/dl (VN: 88-201), C4: 10 mg/dl (VN: 16-47).

Abril 1999: Hb: 15 g/dl, Hto: 43%, VCM: 88 fl, ADE: 13, velocidad de eritrosedimentación: 10 mm/h, leucocitos: 5200/mm<sup>3</sup>, N: 50%, L: 48%, M: 2%, plaquetas 230.000/mm<sup>3</sup>, citoquímico de orina: normal, nitrógeno uréico: 10 mg/dl, creatinina sérica: 1.1 mg/dl.

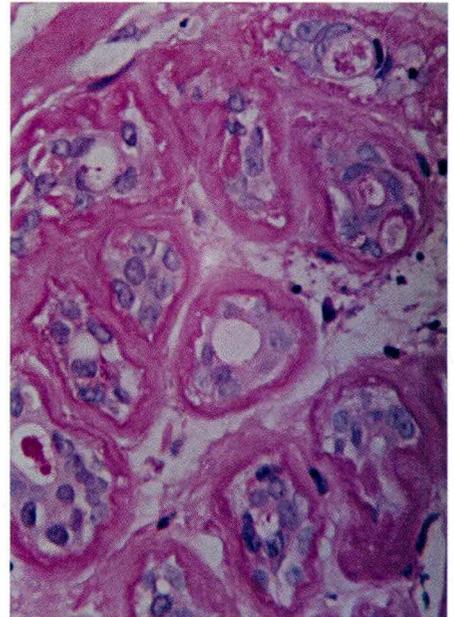


**Figuras 1 - 3. Secuencia fotográfica de la paciente donde se aprecian las lesiones iniciales en zona occipital del cuero cabelludo, consistentes en placas necróticas y ulceradas, en sitios de alopecia previa. Evolución de la paciente 12 semanas y 7 meses luego de iniciar el tratamiento con talidomida.**

## Talidomida y lupus



**Figura 4.** Fotografía microscópica con coloración de hematoxilina y eosina a bajo aumento (40 X) donde se ve una epidermis muy adelgazada, simplificada, con ligera hiperqueratosis y a través de la dermis moderado edema con depósito de mucina e infiltrado inflamatorio perivascular ocasional. No hay anexos pilosebáceos, y en la parte profunda se aprecia la grasa con esclerosis de la misma.



**Figura 5.** Fotografía microscópica con coloración de ácido peryódico de Schiff (PAS), donde se observan numerosas glándulas ecrinas con una membrana basal notablemente engrosada.

### DISCUSIÓN

La talidomida se introdujo como sedante en Alemania occidental hacia el año de 1956. En 1961 se atribuyeron a esta medicación severas anomalías congénitas, como las focomelias, entre otras, siendo retirada del mercado.<sup>1-4</sup>

Años más tarde (1965), gracias al dermatólogo Sheskin en Israel, esta droga se empleó de nuevo al comprobar su gran eficacia en el eritema nodoso leproso, siendo actualmente el medicamento de elección para esta enfermedad. Se ha usado con éxito en otros padecimientos dermatológicos y reumatológicos como son: estomatitis aftosa recurrente, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, enfermedad de Behcet, prurigo nodular, prurigo actínico, enfermedad de injerto contra huésped, eritema multiforme refractario recu-

rrente, infiltración linfocítica de Jessner y, más recientemente, ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las úlceras aftosas y el síndrome de caquexia relacionados con VIH,<sup>3</sup> al parecer con un efecto directo inhibitor de la replicación viral, gracias a la supresión del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ).<sup>5</sup>

En forma anecdótica se ha empleado en otras enfermedades como son: pioderma gangrenoso, pustulosis palmoplantar, penfigoide ampolloso, penfigoide cicatricial, penfigo familiar benigno (Hailey-Hailey), histiocitosis de células de Langerhans, prurito urémico, enfermedad por criohemaglutininas, sarcoidosis cutánea, liquen plano erosivo, paniculitis de Weber Christian, eritema elevatum diutinum, sarcoma de Kaposi y en algunas entidades no dermatológicas como la colitis ulcerativa y la neuralgia postherpética.<sup>4</sup>

## Talidomida y lupus

La talidomida (a-N-phtalimido-glutarimida) se deriva del ácido glutámico; es una molécula simple con 2 sistemas de anillos: el izquierdo o phtalimido y el derecho o glutarimida, responsable de su efecto sedante, al parecer por activación directa del centro del sueño en el sistema nervioso central, sin causar incoordinación ni trastornos respiratorios, aún con dosis elevadas. Es muy insoluble en agua, absorbiéndose lentamente por vía oral, alcanzando, luego de una dosis única de 200 mg, concentraciones pico de 1.2 µg/ml en 4.4 horas, con una vida media de 8.7 horas. Su metabolismo es por hidrólisis no enzimática, y un pequeño porcentaje hepático a través del sistema P-450. Su excreción es mínima por riñón y puede atravesar la placenta en animales gestantes.<sup>1,4,5</sup>

La eficacia de la medicación en diferentes trastornos inflamatorios y autoinmunes parece deberse a su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio.

La talidomida posee un efecto inhibidor de la transformación blástica de los linfocitos T *in vitro* ante la estimulación con fitohemaglutinina. Se ha encontrado un incremento en la relación de linfocitos T CD8/CD4, con disminución de los linfocitos T ayudadores circulantes. Además, *in vitro* se ha demostrado un efecto particular de la medicación al convertir la respuesta de los linfocitos T ayudadores de Th1 a Th2. Prolonga la supervivencia de algunos injertos homólogos en experimentos animales, y se le ha comprobado un efecto supresor en las reacciones de injerto contra huésped, tanto agudas como crónicas, en modelos animales. No se encontró ningún efecto en las reacciones de hipersensibilidad tardía. En relación con las citoquinas, la talidomida inhibe selectivamente la producción de la IL-1B, IFN-γ y del FNT-α por los monocitos humanos *in vitro*, al incrementar la degradación del RNA mensajero del FNT-α, la cual tiene un papel muy importante en la regulación de la inmunidad del huésped y en la respuesta inflamatoria a las infecciones. Se encuentra incremento de la producción de IL-4 e IL-5 en cultivos de monocitos periféricos humanos, mediada por talidomida.<sup>1-4</sup>

Se ha documentado una inhibición de la quimiotaxis y fagocitosis por los neutrófilos y monocitos, dependiente de la dosis. La talidomida es antagonista directo de las prostaglandinas (Pg) E2 y F2, de la histamina, 5-hidroxitriptamina y acetilcolina, sin encontrarse inhibición en la síntesis de Pg o leucotrienos.<sup>4</sup>

En cuanto a la inmunidad humoral se encuentra una supresión en la producción *de novo* de IgM.<sup>4</sup> La talidomida

incrementa el efecto antitumoral de algunos agentes oncológicos, y ha mostrado ser un agente inhibidor de la angiogénesis, acción que podría explicar su potencial teratogénico y su posible uso en oncología.<sup>1-3</sup>

Los efectos secundarios de la talidomida, generalmente inmediatos y raramente severos, mejoran rápidamente al disminuir la medicación o suspenderla. Con frecuencia ocurre sedación (45-90%), la administración en la noche ayuda a minimizar este efecto, cansancio, cambios en el estado de ánimo, cefalea, problemas de refracción, impotencia sexual, náusea, vómito, constipación (15-50%), dolor abdominal, meteorismo, aumento del apetito, hipotensión, sequedad ocular y de mucosas, prurito, uñas quebradizas, palmas rojas, edema de la cara y extremidades (5%), brote máculopapular con o sin fiebre hasta en el 36% de los pacientes y eritrodermia.

Otros efectos secundarios menos comunes incluyen: neutropenia y efectos endocrinos como disminución en la actividad tiroidea, disminución de la libido, estimulación de la ACTH, aumento en la producción de prolactina, hipoglucemia y anormalidades menstruales.<sup>1-5</sup>

El efecto secundario más severo es la teratogenicidad, siendo las focomelias o amelias las malformaciones más comunes, acompañadas con frecuencia de malformaciones de órganos internos, como son: estenosis duodenal, fístula esofágica, anormalidades del tubo neural, microftalmia y malformaciones de oídos; sin embargo, no se conocen los mecanismos fisiopatológicos para tales daños. Al parecer, este efecto se atribuye al radical phtalimide, que nada tiene que ver con la acción hipnótica del medicamento. Se plantea la posibilidad de la supresión de la angiogénesis durante la embriogénesis, o la existencia de un metabolito involucrado en la actividad teratogénica. Una sola dosis del medicamento puede resultar en malformaciones fetales, especialmente entre los días 34 y 50 de la gestación. Por ello, toda mujer en edad reproductiva deberá ser informada acerca de los riesgos al tomar el medicamento, emplear doble método anticonceptivo y rutinariamente se le practicarán pruebas de embarazo.<sup>1-4</sup>

Con frecuencia se encuentra otro efecto secundario como son las neuropatías periféricas sensitivas, manifestadas como parestesias simétricas distales y dolorosas, con aparición primero en pies y luego en manos; otras quejas del paciente serían la palidez y frialdad de manos y pies, ataxia, calambres musculares y debilidad muscular, siendo la disfunción motora de aparición tardía y poco

usual. Su incidencia varía entre el 1-70% y, al parecer, no tiene que ver ni con la dosis ni con el tiempo de administración, lo cual sugiere una susceptibilidad individual. Es de anotar que los pacientes con SIDA pueden presentar más riesgo de esta complicación, por la mayor prevalencia en ellos de neuropatías previas. Del mismo modo se ha encontrado una prevalencia mayor de esta complicación en pacientes tratados para prurigo nodular (70-100%).<sup>1-4</sup>

A la histopatología, en los nervios se encuentra degeneración axonal con pérdida selectiva de las fibras de diámetro mayor, sin desmielinización segmentaria, sugiriendo que el proceso es una degeneración neuronal primaria.<sup>3</sup> Los cambios electrodiagnósticos son precoces, y consisten en disminución del potencial de axón nervioso sensitivo (>40%), con conservación de las velocidades de conducción; por ello, se deberá tener un examen de base para todos los pacientes y seguimiento periódico. Si hay disminución de los potenciales nerviosos sensitivos del 30%, debe disminuirse la dosis y suspender el medicamento cuando dichos potenciales sean <40%. El pronóstico es recuperación total, luego de dejar el medicamento en el 25% de los casos, persistencia frecuente de parestesias en otro 25% y daño nervioso irreversible en el 50% de los pacientes.<sup>1,2</sup>

En cuanto a la utilidad de la talidomida en las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico, hasta 1993 sólo se había utilizado talidomida en 3 pacientes con este diagnóstico.<sup>6,7</sup> Entre las manifestaciones más importantes en piel encontramos lupus eritematoso discoide (en el 15% de los casos con cicatrices atróficas en cara, cuero cabelludo, brazos y tronco superior).<sup>8</sup> Fueron Rubio y González, en 1975, los pioneros en el uso de la talidomida para los pacientes con este padecimiento con buenos resultados, encontrándose desde entonces más de 200 pacientes tratados con mejoría del 90%.<sup>6</sup>

Lupus eritematoso subagudo, fotosensibilidad, eritema malar y eritema crónico inespecífico, refractarios a otros tratamientos, son otras de las posibles lesiones en piel relacionadas con lupus eritematoso sistémico. Varias publicaciones de estudios abiertos, utilizando tanto dosis bajas como elevadas (100-400 mg/día), muestran remisiones completas en un porcentaje alto de pacientes (45-90%) y parciales en 25-37% de los casos, luego de 8-16 semanas con la terapia, con muy pocos efectos secundarios (somnia y molestia abdominal, que mejoraron al disminuir

la dosis y raramente se presentó neuropatía con remisión al suspender el tratamiento).<sup>6,9</sup>

Al parecer, la respuesta fue mayor en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que en aquéllos que tenían sólo la enfermedad cutánea.<sup>8</sup> En la bibliografía revisada se mencionan 2 casos de lupus discoide, en el cual se obtuvo recrecimiento de pelo en zonas de alopecia cicatricial, sin conocerse el mecanismo fisiopatológico que explique esta mejoría.<sup>9,10</sup> Hubo recaídas al suspender la medicación en el 35-75% de los pacientes, pero mejoraban al instituir de nuevo el tratamiento. No hay publicaciones que informen remisiones a largo plazo con la talidomida, lo cual sugiere que se requieren dosis de mantenimiento para evitar recaídas y mantener control de la enfermedad a largo plazo.<sup>10</sup> En cuanto a la mejoría de otros síntomas generales, por lo regular sólo mejoraban las artralgias, con un efecto ahorrador de esteroides estadísticamente significativo en varias publicaciones.<sup>6,11,12</sup> No se encontraron cambios en los parámetros de laboratorio cuando se compararon antes y después de haber sido tratados con talidomida.<sup>10</sup> Varias publicaciones sugieren a la talidomida como una posibilidad terapéutica, aún como monoterapia, para las lesiones severas en piel relacionadas con lupus cuando han sido refractarias a otros tratamientos, encontrándose una respuesta muy efectiva con pequeñas dosis, lo cual mejora en forma importante la tolerancia al medicamento, con pocos efectos secundarios a largo plazo.<sup>6,8-12</sup> Se han hecho seguimientos hasta por 9 años con dosis acumuladas hasta de 50 g, sin efectos secundarios que obliguen a suspender el medicamento.<sup>10</sup>

La talidomida aumenta la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la clorpromazina y la reserpina, antagonizando la acción de la histamina, serotonina, acetilcolina y prostaglandinas.

La talidomida está disponible en tabletas de 50 mg para uso oral, las dosis oscilan entre 100-400 mg/día, siendo lo habitual 200 mg al acostarse. Si hay efectos secundarios se deberá modificar la dosis o suspender la terapia.

## CONCLUSIÓN

Presentamos una paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, con manifestaciones severas de lupus discoide, alopecia cicatricial y necrosis tisular, que no respondió a tratamientos convencionales (corticosteroides locales y sistémicos, antimaláricos y protección

solar); al iniciar tratamiento con talidomida mostró mejoría marcada de su cuadro atrófico y del lupus discoide, llevando a repoblamiento de las placas alopécicas, hecho que, al revisar la literatura, no tiene explicación fisiopatogénica.

### SUMMARY

A case of a 23 year-old woman with the diagnosis of systemic lupus erythematosus, who exhibited multiple

inflammatory and necrotic lesions with alopecia in the scalp, compatible with cutaneous lupus by histological analysis is presented. The patient did not respond to treatment with oral steroids, antimalaric drugs and topical sun protectors. Treatment with thalidomide, 100 mg/day, was initiated, with excellent clinical response and even improvement of the alopecia 8 weeks after initiation of therapy.

**Key words:** lupus, thalidomide.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tseng S, Pak G, Washenik K, et al. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:969-979.
2. Stirling D. Thalidomide and its impact in Dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1998; 17:231-242.
3. Calderon P, Anzilotti M, Phelps R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. *Int J Dermatol* 1997; 36:881-887.
4. Ochonisky S, Reveuz J. Thalidomide use in Dermatology. *Eur J Dermatol* 1994; 4:9-15.
5. Rebuck JA, Pharm D, Fish DN, et al. Thalidomide revisited. *The AIDS Reader* 1998; 8:7-9.
6. Warren KJ, Nopper AJ, Crosby DL. Thalidomide for recalcitrant discoid lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:293-295.
7. Bessis D, Guillot B, Monpoint S, et al. Thalidomide for systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1992; 339:549-550.
8. Stevens R J, Andujar C, Edwards CJ, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. *Brit J Rheumatol* 1997; 36:353-359.
9. Holm AL, Bowers KE, McMeekin TO, et al. Chronic cutaneous lupus erythematosus treated with thalidomide. *Arch Dermatol* 1993; 129:1548-1550.
10. Daihung JD, Spigel T, Moxley RT, et al. American experience with low-dose thalidomide therapy for severe cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1999; 135:1079-1087.
11. Sato EI, Assis LSS, Lourenzi VP, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44:289-293.
12. Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11:487-493.