

## LUPUS ERITEMATOSO

Dr. L. Requena

### DEFINICIÓN

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, incluida entre las enfermedades inmunitarias del tejido conectivo. En las descripciones de este proceso existen una serie de términos confusos que deberán evitarse y que son los siguientes:

- *LE discoide*: Esta denominación se ha utilizado tanto para designar lesiones cutáneas con forma de disco o moneda como para nombrar formas de lupus eritematoso que sólo cursan con lesiones cutáneas.
- *LE crónico*: Se ha utilizado para designar enfermos que sólo muestran lesiones cutáneas en contraposición con el lupus sistémico, pero ambas formas de la enfermedad son crónicas.
- *LE diseminado*: Se ha utilizado en un doble sentido, ya que algunos autores lo emplean como sinónimo de lupus eritematoso sistémico y otros denominan así a las formas de lupus eritematoso que sólo cursa con lesiones cutáneas, pero estas son muy extensas.

### ETIOLOGÍA

Se trata de un proceso autoinmune, aunque no está claro que factor o factores desencadenan la respuesta de la autoinmunidad. En primer lugar, los factores genéticos parecen ser importantes en el desarrollo del lupus eritematoso, ya que se ha demostrado una estrecha relación entre algunas formas clínicas de la enfermedad y algunos antígenos de histocompatibilidad, y concretamente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) se observa una mayor frecuencia de HLA-Dr2 y HLA-Dr3. Probablemente sobre estos factores genéticos de predisposición actúan diversos agentes desencadenantes como medicamentos, luz ultravioleta, virus o factores ambientales que ponen en marcha

la enfermedad. En cuanto al desarrollo de las lesiones, parece que el mecanismo fundamental es el depósito de inmunocomplejos constituidos por inmunoglobulinas y ADN sobre los distintos órganos y tejidos. El potencial patógeno del ADN residiría en la unión del ADN al colágeno de la membrana basal del riñón y la piel y estos anticuerpos anti-ADN se fijarían en estas localizaciones, desencadenando una respuesta inflamatoria en la que intervendrían los múltiples mediadores inflamatorios.

### CLÍNICA

En la Tabla 1 se enumeran las distintas formas clínicas cutáneas de lupus eritematoso. La forma

**Tabla 1**

#### **Formas clínicas cutáneas de lupus eritematoso**

Lupus eritematoso cutáneo benigno:

- Localizado o discoide
- Generalizado
- Hipertrófico
- Paniculitis lúpica

Lupus eritematoso cutáneo subagudo:

- Forma anular-policíclica
- Forma eritematoescamosa o psoriasiforme

Lupus eritematoso sistémico:

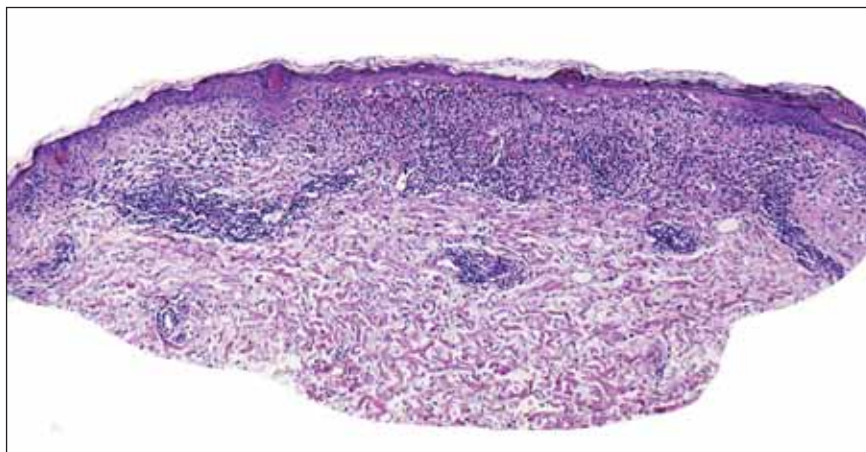
- Eritema facial
- Lesiones eritemato-edematosas de localizaciones múltiples
- Lesiones ampollosas
- Paniculitis
- Sin lesiones cutáneas



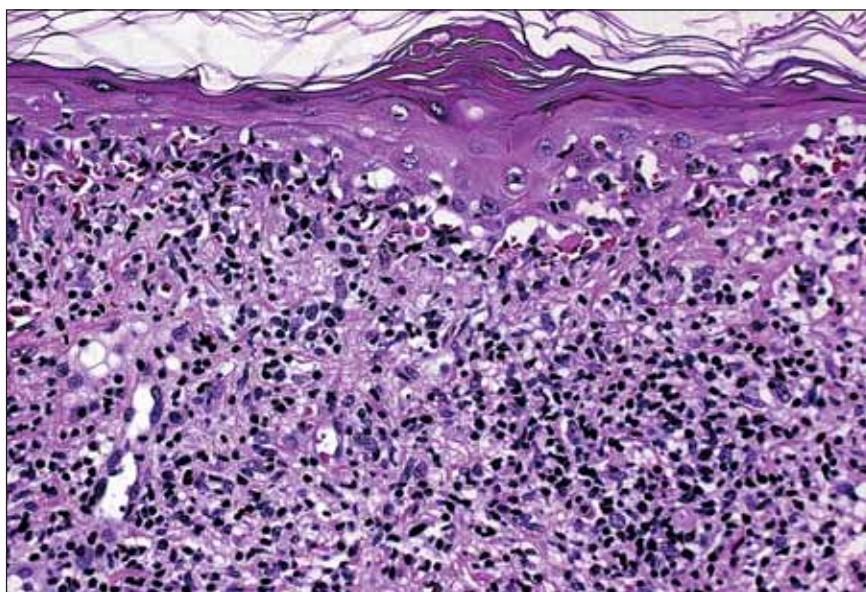
**Figura 1.** *Lupus eritematoso cutáneo benigno con placas eritemato-escamosas afectando a la región preauricular y al pabellón auricular.*



**Figura 2.** *Eritema en alas de mariposa en una chica joven con lupus eritematoso sistémico.*



**Figura 3.** Atrofia epidérmica e infiltrado inflamatorio en banda a lo largo de la dermis superficial.



**Figura 4.** Degeneración vacuolar de la hilera basal de la epidermis e infiltrado en banda en la dermis superficial.

más frecuente es el *lupus eritematoso cutáneo benigno* (LECB), que se caracteriza por la aparición de placas cutáneas bien delimitadas, de morfología redondeada (de aquí la terminología clásica de lupus eritematoso discoide), preferentemente localizadas en la cara (Figura 1) o en el cuero cabelludo, con un borde eritematoso, un área queratósica periférica y un área central de atrofia. En el área eritematosa periférica, el desprendimiento de las escamas queratósicas evidencia la existencia en la cara inferior de la escama de unas espinas queratósicas que ocupaban como taponos córneos los orificios foliculares dilatados (“signo

del rastrillo”). Cuando las lesiones afectan al cuero cabelludo o la zona de la barba en los varones pueden ocasionar una alopecia cicatricial permanente por destrucción y fibrosis residual de los folículos pilosos.

Existen algunas formas clínicas de LECB con personalidad especial si tenemos en cuenta la morfología y la distribución de las lesiones:

- LECB generalizado: Cuando se observan lesiones similares a las descritas, pero salpicadas por toda la superficie corporal.
- LECB hipertrófico: Cuando predomina el componente queratósico (lupus cretáceo de Dever-

gie). Algunas lesiones de la cara y dorso de manos pueden ser papilomatosas además de hiperqueratósicas, lo que determina una morfología verrugosa.

- LECB tumidus: Son lesiones cutáneas en las que predomina el componente eritematoso con escaso o nulo componente queratósico. Asientan preferentemente en la cara y en el tronco.
- Paniculitis lúpica: Nódulos subcutáneos eritematosos que involucionan dejando lipoatrofia, preferentemente localizados en hombros, brazos y cara.

Existen formas de *lupus eritematoso cutáneo de evolución subaguda* (LECS), en las que las lesiones cutáneas cursan en brotes, lo que contrasta con las lesiones fijas del LECB o las agudas del LES. Así pues, el LECS ocuparía un lugar intermedio entre LECB y el LES. Este LECS es más frecuente en mujeres y las lesiones cutáneas se localizan preferentemente en la cara, la parte alta de escote y espalda, superficie de extensión de antebrazos y dorso de manos. De acuerdo con la morfología clínica de las lesiones cutáneas, el LECS se clasifica en dos formas clínicas: una forma eritematoescamosa o psoriasiforme y otra que cursa con lesiones anulares o policíclicas. En ambas formas clínicas los pacientes presentan fotosensibilidad y puede aparecer una alopecia difusa no cicatricial, pero existe escasa afectación sistémica y cuando se presenta consiste en artralgias, fiebre y discreta afectación renal. La mayoría de los pacientes con LECS tienen anticuerpos anti-Ro-SSa y, a diferencia de los pacientes con LES, sólo el 15-20% de ellos presentan anticuerpos anti-DNAn.

Los pacientes con *Lupus cutáneo sistémico* (LES), la forma más grave de lupus eritematoso por la intensa afectación visceral, también suelen presentar lesiones cutáneas, al menos en los brotes de actividad del proceso. Estas lesiones cutáneas de los pacientes con LES son más frecuentes en mujeres jóvenes y consisten en placas eritemato-edematosas en la cara, con disposición en vespertilio o en alas de mariposa (Figura 2), con telangiectasias, pero con escaso o nulo componente queratósico. Se localizan preferentemente en la cara y áreas fotoexpuestas del escote, pero también pueden existir lesiones en manos y en pies que simulan perniosis (*chilblain-lupus*). En casos intensos pueden desarrollarse úlceras en los pulpejos de los dedos. Otras manifestaciones cutáneo-mucosas de los pacientes con LES son una alopecia difusa no cicatricial, el fenómeno de Raynaud, la presencia de úlceras orales y una livedo reticular. Manifestaciones más raras son el desarrollo de vasculitis leucocitoclásica, lesiones ampollas (el denominado

LE ampolloso) o lesiones cutáneas de solapamiento entre LE y liquen plano y entre LE y eritema exudativo multiforme. Lo más grave de los pacientes con LES es la afectación visceral. Estos pacientes, en periodos de actividad de su enfermedad presentan fiebre, pérdida de peso, astenia y artritis o artralgias, siendo las articulaciones interfalángicas, las muñecas y las rodillas las más afectadas. El pronóstico del LES viene determinado por la afectación renal, que casi siempre consiste en una glomerulopatía mesangial. Lo más frecuente es la nefritis lúpica focal media, de buen pronóstico y más raro es el desarrollo de una nefritis proliferativa difusa de peor pronóstico. Otras manifestaciones sistémicas del LES incluyen dolor pleural y derrame, neuropatía periférica o psicosis y anomalías hematológicas como anemia, leucopenia y trombopenia, anticoagulante lúpico positivo, falsa serología de lues positiva, aumento de la VSG, disminución de C3 y C4, y títulos elevados de anticuerpos anti-DNAn. Clásicamente se utilizaban las denominadas células LE como test diagnóstico de LES. Estas células LE aparecen cuando se incuban leucocitos neutrófilos con el suero de un paciente con LES y entonces los leucocitos muestran un material homogéneo fagocitado en su citoplasma que rechaza el núcleo celular a la periferia. Estas células LE son la expresión del denominado factor LE en el suero de los pacientes con LES, que es un componente de la gammaglobulina 7S. En la actualidad, el estudio de las células LE ha sido sustituido por la investigación de autoanticuerpos en el suero de los enfermos, que nos dan una idea mucho más concreta del tipo de lupus eritematoso que padece el paciente y de su pronóstico. Los anticuerpos anti-DNAss, de cadena sencilla, están presentes en el 90% de los pacientes, pero son poco específicos, ya que se pueden encontrar en el LES, el LECB y en otras enfermedades inmunológicas del tejido conectivo. Mucho más específicos son los anti-DNAn, nativo o de doble cadena, que sólo se observan el 40-60% de los pacientes, pero que son muy específicos de LES y se detectan en enfermos con afectación renal e hipocomplementemia. Los anticuerpos anti-RNPsn, son anticuerpos relacionados con la enfermedad mixta de tejido conectivo. Los anti-Sm son también anticuerpos muy específicos del LES con afectación renal y del SNC. Los anti-Ro-SSa se observan en el LECS, LE neonatal y en el bloqueo cardíaco congénito y, por último, los anticuerpos anti-histonas, que son proteínas básicas unidas al ADN, son muy característicos del LE inducido por medicamentos

Este lupus eritematoso medicamentoso consiste en la aparición de lesiones clínicas cutáneas y/o

viscerales y anomalías analíticas de LE cuando el paciente toma un determinado medicamento y las manifestaciones clínicas, así como las anomalías de laboratorio, desaparecen al suspender el medicamento. La lista de medicamentos que pueden ocasionar un LE medicamentoso es muy numerosa (Tabla 2) y la mayoría de estos pacientes presentan en su suero anticuerpos anti-histonas positivos.

Existe también un LE neonatal, en niños recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro-SSa que los transfieren a través de la placenta. Estos niños presentan en el momento del nacimiento lesiones cutáneas eritemato-escamosas e hiperqueratosis folicular afectando a la piel de la cara, sobre todo alrededor de los ojos, dando una imagen en antifaz. La afectación más importante desde el punto de vista pronóstico es la cardíaca, que puede ser muy intensa y llegar a ocasionar un bloqueo cardíaco completo y requerir la implantación de un marcapasos. Además estos niños con LE neonatal presentan fotosensibilidad, hepatoesplenomegalia, adenopatías, leucopenia, trombopenia y anticuerpos anti-Ro-SSa positivos en el 100% de los casos. Las lesiones cutáneas y los anticuerpos anti-Ro-SSa transferidos por la madre desaparecen cuando el niño tiene 6-12 meses de edad y en general el proceso tiene buen pronóstico, si sólo existen lesiones cutáneas. Desde luego, el pronóstico es mucho pero cuando existe bloqueo cardíaco completo, con una mortalidad del 20-30% de los niños afectados.

## HISTOPATOLOGÍA

Las lesiones cutáneas típicas de LECB muestran una epidermis con atrofia (Figura 3), hiperqueratosis ortoqueratósica, aunque pueden existir focos de paraqueratosis, y tapones córneos ocupando los infundíbulos foliculares y acrosiringios dilatados. A lo largo de la hilera basal de la epidermis se observa degeneración vacuolar (Figura 4), con cuerpos de Civatte y engrosamiento de la membrana basal. En la dermis existe un infiltrado inflamatorio, predominantemente linfocitario y de disposición perivascular superficial y profunda y depósitos de mucina intersticial. Esta histopatología típica de las lesiones cutáneas crónicas del LECB, varía de forma importante de acuerdo con la forma clínica de que se trate. Así, en el LE ampolloso se observa una ampolla subepidérmica, con neutrófilos, el LE tumidus se caracteriza por la ausencia de anomalías en la unión dermo-epidérmica y el principal hallazgo histopatológico consiste en la presencia de infiltrados linfocitarios peri-

vasculares superficiales y profundos y depósitos de mucina intersticial y la paniculitis lúpica es una paniculitis preferentemente lobulillar, con un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en el lobulillo y nódulos linfoides salpicando los septos.

Las lesiones cutáneas del LES muestran atrofia epidérmica con prominente degeneración vacuolar y a veces neutrófilos alineados a lo largo de la unión dermo-epidérmica. Sin embargo, el infiltrado dérmico es más escaso y como se trata de lesiones agudas, el engrosamiento de la membrana basal no es tan marcado como en las lesiones de LECB.

Los estudios de inmunofluorescencia directa demuestran en la mayoría de los casos la presencia de la denominada banda lúpica positiva, que consiste en un depósito lineal de inmunoglobulinas a lo largo de la unión dermo-epidérmica. A veces se observa un depósito granular o de cuerpos ovoides fluorescentes. En pacientes con LES, la banda lúpica se observa tanto en piel lesional como en piel sana, mientras que en los pacientes con LECB es más frecuente que sea sólo positiva en la piel lesional. Los estudios de inmunofluorescencia indirecta demuestran la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en sustratos de líneas celulares de

**Tabla 2**

### Medicamentos responsables de lupus eritematoso medicamentoso

Medicamentos con asociación definitiva:

Hidralazina  
Procainamida  
Isoniazida  
Metildopa  
Clorpromazina  
Quinidina

Medicamentos con asociación probable:

Anticonvulsiantes  
Antitiroideos  
Penicilamina  
Betabloqueantes  
Litio

Medicamentos con asociación esporádica:

Ácido paraaminosalicílico  
Estrógenos  
Sales de oro  
Penicilina  
Griseofulvina  
Reserpina  
Tetraciclinas

tumores humanos (Hep-2 o KB). Se han descrito varios patrones de inmunofluorescencia indirecta de estos ANA:

- Patrón homogéneo: Son anticuerpos anti-DNA de simple o de doble cadena y son indicativos de LES o de enfermedades inmunológicas de tejido conectivo.
- Patrón de refuerzo periférico: Anticuerpos anti-DNA de simple o de doble cadena, anti-RNP o anti-histonas.
- Patrón moteado: Existen varios tipos de anticuerpos con este patrón, como los anticuerpos anti-Sm en el LES, los anti-Scl70 en la esclerodermia sistémica, los anti-RNP en la enfermedad mixta de tejido conectivo y los anti-Ro-SSa en el LECS y síndrome de Sjögren.
- Patrón nucleolar: Son anticuerpos anti-4-6-ARN que se observan sobre todo en la esclerodermia difusa sistémica.
- Patrón anticentrómeros de cromosomas: Moteado nuclear uniforme y múltiplo de 46. Se asocia con algunas formas de esclerodermia.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Las lesiones típicas de LECB son muy características y no suelen plantear problemas de diagnóstico diferencial. La dermatitis seborreica en la cara puede cursar con lesiones similares a las del LES, pero no se acompaña de la clínica sistémica intensa de los pacientes en brote activo de LES. Cuando las lesiones cutáneas del lupus eritematoso tumidus sólo asientan en áreas fotoexpuestas se deben diferenciar de la erupción lumínica polimorfa y otros procesos de fotosensibilidad y en caso de

duda puede ser necesario realizar una biopsia. El diagnóstico de paniculitis lúpica también es histopatológico. En general, con los datos clínicos y analíticos y los hallazgos de la histopatología convencional y la inmunofluorescencia se puede llegar con facilidad al diagnóstico de los distintos tipos de lesiones cutáneas que se presentan en los pacientes con lupus eritematoso en todas sus variantes clínicas.

## **TRATAMIENTO**

En todo paciente con lupus eritematoso se debe llevar a cabo una anamnesis cuidadosa para descartar y suspender cualquier medicamento que esté tomando y que pueda ser el responsable de un LE inducido por fármacos. Cuando se trata de un LE idiopático, las lesiones cutáneas mejoran evitando la exposición solar y con el uso de fotoprotectores. Como tratamiento específico se utilizan los corticoides tópicos cuando el número de lesiones es escaso y los corticoides tópicos asociados a antipalúdicos de síntesis por vía oral cuando las lesiones son más extensas. Antes de administrar estos antipalúdicos de síntesis se debe practicar un examen oftalmológico del fondo de ojo que debe repetirse cada 6 meses mientras se mantenga este tratamiento, por la posibilidad de daño retiniano. Cuando un paciente con LE presenta, además de lesiones cutáneas, afectación sistémica, se recomienda guardar reposo y administrar corticoides por vía sistémica. Una vez que el brote está controlado, se pueden administrar otros inmunosupresores, como la azatioprina, para reducir las dosis de corticoides.