

Lupus eritematoso cutáneo: una revisión bibliográfica

Cutaneous lupus erythematosus: a bibliographic review

Verónica Leandro-Sandí^{1a}, José Gerardo López-Sáenz^{2b}, Cristina Quesada-Musa^{2b}

RESUMEN

El lupus eritematoso cutáneo abarca una gran variedad de manifestaciones dermatológicas asociadas o no a la enfermedad sistémica. La fisiopatología no está completamente dilucidada y comprende una interacción entre factores moleculares, genéticos y ambientales como la luz ultravioleta, la cual es un desencadenante importante de las lesiones. La sintomatología puede ser específica o inespecífica del lupus. Dentro de las específicas se incluyen: el lupus eritematoso cutáneo agudo, el subagudo, el crónico y el intermitente. Estos a su vez se dividen según manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, hallazgos histológicos y de laboratorio. El tratamiento comprende la terapia no farmacológica y la farmacológica, haciendo hincapié en la educación del paciente respecto a la fotoprotección y la administración de tratamiento tópico o sistémico.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Cutáneo; Lupus Eritematoso Sistémico; Lupus Eritematoso Discoide (Fuente: DECS-BIREME)

1. Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica.
2. Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.
 - a. Médico Especialista en Medicina Interna
 - b. Médico General

Recibido: 07/08/2020 Aprobado: 26/08/2020

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad autoinmune que puede presentarse con compromiso limitado a la piel o bien con manifestaciones sistémicas⁽¹⁾. Se caracteriza por tener un curso crónico y recidivante inducido o agravado por la luz solar⁽²⁾. Aparece hasta en el 85% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y puede ser la primera manifestación de la

ABSTRACT

Cutaneous lupus erythematosus embraces a wide variety of dermatological manifestations not necessarily linked to systemic disease. The pathophysiology is not completely understood, however it is believed to be an interaction between molecular, genetic and environmental factors such as ultraviolet light which is an important triggering factor. The sintomatology may be specific for lupus or inespecific. The specific lesions include: acute, subacute, chronic and intermittent lupus erythematosus. These are divided according to clinical manifestations, evolution, histological and laboratory findings. The treatment includes the non-pharmacological and pharmacological therapy, emphasizing patient education regarding photoprotection and administration of topical or systemic treatment.

Keywords: Cutaneous Lupus Erythematosus; Systemic Lupus Erythematosus; Discoid Lupus Erythematosus (Source: NLM-MeSH)

Citar como:

Leandro-Sandí V, López-Sáenz JG, Quesada-Musa C. Lupus eritematoso cutáneo: una revisión bibliográfica. Rev Hisp Cienc Salud. 2020; 6(3): 117-24

enfermedad en un tercio de los casos, con gran variabilidad entre pacientes, aunque pueden reconocerse patrones característicos de afección cutánea^(3,4). El mecanismo de aparición de las lesiones no se conoce completamente, no obstante, se considera multifactorial e incluye respuestas del sistema inmune innato y adaptativo, además de factores ambientales y genéticos^(1,5).

CLASIFICACIÓN DEL LUPUS CUTÁNEO

Hay un amplio espectro de manifestaciones del lupus en piel, tanto específicas como inespecíficas de la enfermedad sistémica⁽³⁾.

Las manifestaciones inespecíficas del lupus como cambios vasculares o la fotosensibilidad pueden aparecer en otras enfermedades autoinmunes, al igual que otras lesiones como: perniosis, vasculitis, fotosensibilidad, alopecia, telangiectasias periungueales, livedo racemosa, tromboflebitis, fenómeno de Raynaud, vasculopatía acral vasooclusiva, vasculitis leucocitoclástica, mucinosis papular, calcinosis cutis, alopecia no cicatrizal y eritema multiforme^(3,4,6).

Las manifestaciones específicas de lupus se clasifican en lupus agudo, subagudo, crónico e intermitente. Esta división se basa en características clínicas, duración promedio de las lesiones, cambios histológicos y anomalías de laboratorio. En síntesis, los subtipos de lupus cutáneo comprenden⁽³⁾:

- Lupus cutáneo agudo
 - Localizado
 - Generalizado
- Lupus cutáneo subagudo
 - Anular
 - Papuloescamoso
- Lupus cutáneo crónico
 - Discoide
 - Localizado
 - Diseminado
 - Profundo (paniculitis)
 - Perniosis
- Lupus cutáneo intermitente
 - Túmido

La mayoría de las veces el lupus cutáneo se relaciona con enfermedad sistémica, como en el caso del lupus cutáneo agudo (hasta un 90% presentan LES), seguido por el lupus

cutáneo subagudo (hasta 50% expresan compromiso sistémico) en contraste con el lupus túmido que rara vez se asocia a LES. Grönhagen et al, de acuerdo a estudios poblacionales de cohorte, reportan que existe aproximadamente 12% de probabilidad de desarrollar LES 1 año posterior al diagnóstico de lupus cutáneo, y 20% de posibilidad a los 3 años^(7,8).

Pacientes con lupus cutáneo que al momento del diagnóstico no presentan LES tienen hasta un 13% de probabilidades de llegar a desarrollar la enfermedad en un periodo de 10 años⁽⁹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo patológico del lupus cutáneo aún no está completamente dilucidado y comprende una compleja interrelación entre factores genéticos, ambientales y moleculares⁽¹⁰⁾.

Los genes involucrados con la aparición de lesiones cutáneas cada vez son más numerosos, incluso el tipo de antígeno humano leucocitario (HLA) puede determinar la variante de riesgo de lupus cutáneo. Polimorfismos de un sólo nucleótidos (SNPs) en tirosin kinasa 2, factor regulador tipo 5 (IRF5) y proteína asociada a linfocitos T citotóxica pueden precipitar la aparición de lesiones cutáneas, al igual que el factor de necrosis tumoral y el sistema de complemento^(10,11).

En individuos con susceptibilidad genética los factores ambientales activan respuestas del sistema inmune innato y adaptativo que contribuyen a la aparición de las lesiones características. Existe inflamación en la unión dermoepidérmica que involucra linfocitos citotóxicos y queratinocitos en vías de apoptosis conocida como dermatitis de interfase. La muerte celular de los queratinocitos conduce a liberación de restos celulares que se eliminan defectuosamente, tales como ácidos nucleicos

que funcionan como autoantígenos y que activan el sistema inmune innato a través de vías asociadas a receptores de reconocimiento de patrones⁽⁵⁾.

Por otra parte, los queratinocitos que constituyen la principal célula apoptótica en la fisiopatología del lupus cutáneo, producen diferentes tipos de interferones, principalmente tipo I y tipo III; citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, metaloproteinasas y moléculas de adhesión también desempeñan un papel relevante en la génesis de la inflamación^(5,10).

Dentro de los factores ambientales asociados a lesiones en el lupus cutáneo se encuentran la luz ultravioleta (UV) y el tabaquismo. La luz UV induce daño celular a través de mecanismos como la producción de citoquinas proinflamatorias, apoptosis de queratinocitos, modificaciones a nivel del ADN y estimulando la presentación de autoantígenos^(5,12).

El tabaquismo lleva a la activación de neutrófilos y formación de trampas extracelulares de neutrófilos, además de inducción de estrés celular y apoptosis^(5,11).

El rol de los autoanticuerpos en el lupus cutáneo aún no está del todo establecido. La expresión de Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB confiere una mayor predisposición a lupus discoide y a fotosensibilidad. Los pacientes con anticuerpos anti-Smith, anti ribonucleoproteína y anticuerpos antifosfolípidos tienen mayor prevalencia de brote malar⁽¹⁰⁾.

Los neutrófilos, las células dendríticas, los linfocitos B, los linfocitos Th1, Th17, Treg y los linfocitos TCD8+ están involucrados de alguna u otra forma en la génesis de estas lesiones, al igual que el factor de necrosis tumoral, el interferón de tipo I y otras citoquinas⁽¹⁰⁾.

El lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos es una forma más en la que se evidencia la interacción entre genética y ambiente. Hasta 90 tipos de medicamentos se han vinculado al desarrollo de esta entidad, la cual se puede subclasificar en una forma sistémica, lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos y lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos⁽¹³⁾.

El lupus subagudo inducido por fármacos es indistinguible clínica, inmunológica e histológicamente de la forma idiopática. Se tiende a subdiagnosticar la enfermedad inducida por fármacos por su resolución al suspender el medicamento responsable⁽¹⁾.

Los tratamientos que con mayor frecuencia se han vinculado a lupus cutáneo incluyen hidroclorotiazida, diltiazem, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, anticonvulsivantes y terbinafina; que como vía común, llevan a la activación del sistema inmune innato^(4,5).

Los medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral pueden inducir lesiones de este tipo debido a que bloquean el sistema asociado al interferón y esto conlleva a que haya un aumento de factores proinflamatorios relacionados a este sistema y por ende, se generen lesiones cutáneas⁽¹⁴⁾.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Los pacientes con lupus eritematoso cutáneo tienen asociado un riesgo aumentado de padecer diversos tipos de cáncer. Entre los de mayor riesgo destacan el cáncer de cavidad oral y orofaringe, los linfomas, el cáncer de pulmón y el de piel de tipo no melanoma. Esta asociación no se encuentra influenciada por el diagnóstico concomitante de lupus eritematoso sistémico⁽²⁾.

HALLAZGOS CLÍNICOS

- **Lupus cutáneo agudo**

Es el clásico eritema malar, conocido como “brote en alas de mariposa”. Se presenta en 40-50% de los pacientes con LES al momento del diagnóstico o puede ser transitorio y afectar la piel solamente en las semanas a meses precedentes al inicio de la enfermedad sistémica^(3,4).

Se extiende sobre las mejillas y la nariz y respeta el surco nasogeniano. Puede comprometer frente y tórax. En pocos pacientes hay una extensión más generalizada, que involucra la superficie extensora de brazos y la piel que se encuentra entre las articulaciones metacarpofalángicas proximales^(4,15).

Morfológicamente, hay máculas eritematosas, simétricas, pequeñas y pápulas centofaciales, con escasa descamación fina y que son confluentes. Las ulceraciones de la mucosa oral y nasal con frecuencia acompañan al lupus agudo. Además, puede haber edema facial prominente⁽³⁾.

La forma generalizada es menos frecuente y consiste en un brote simétrico, eritematoso, maculopapular, ocasionalmente pruriginoso que simula una reacción a drogas y en los casos generalizados puede semejar una necrólisis epidérmica tóxica. Se involucran palmas y plantas, mientras que se respeta la piel a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas⁽³⁾.

El brote empeora con la exposición al sol y puede reaparecer con las recurrencias de la enfermedad sistémica. Muchos de estos pacientes tienen lupus sistémico y se refleja en la presencia de ANA positivo en títulos de 1:160 o más. Las lesiones resuelven en días a semanas sin dejar cicatriz, pero puede haber marcada hiperpigmentación post-inflamatoria⁽⁴⁾.

- **Lupus cutáneo subagudo**

Es el segundo en frecuencia dentro del lupus cutáneo (15%) y el más común en caucásicos. Se trata de lesiones de distribución simétrica, en áreas fotoexpuestas y con marcada fotosensibilidad, que se caracterizan por un eritema descamativo policíclico o bien por máculas eritematosas en forma de anillo y pápulas en la parte superior del tórax anterior y el dorso. Puede extenderse a brazos y rara vez afecta piernas. Típicamente la región centofacial está respetada, pero pueden haber lesiones periféricas⁽²⁻⁴⁾.

En la mitad de los casos se encuentran lesiones policíclicas o anulares y la otra mitad se conforma por lesiones papuloescamosas o psoriasiformes y algunos pacientes desarrollan ambos tipos de lesiones. Puede presentarse hipopigmentación residual pero no cicatrización, como en el lupus discoide. Las lesiones tienen detonantes como la luz UV y ciertos fármacos⁽³⁾.

Hasta un 50% de los pacientes con lupus subagudo cumplen 4 o más criterios de clasificación de LES del Colegio Americano de Reumatología, sin embargo, solo 10-15% desarrollan manifestaciones sistémicas severas. Incluso cuando cumplen criterios para enfermedad sistémica, esta tiende a tener un curso benigno^(3,4). Más del 80% de los pacientes con lupus cutáneo subagudo tienen anticuerpos contra Ro/SSA⁽¹⁾.

- **Lupus cutáneo crónico**

Existen varios tipos que incluyen lupus discoide, lupus profundo y perniosis⁽³⁾.

El **lupus discoide** es la forma más frecuente (80%) y ocurre más en afroamericanos. Puede ocurrir en forma localizada (80%) cuando las lesiones sólo se limitan a cara, orejas y cuero cabelludo o en forma generalizada (20%) si

hay compromiso debajo del cuello. Esta última tiene mayor riesgo de progresión a LES, especialmente cuando involucra el tronco⁽²⁻⁴⁾.

La morfología corresponde a un parche eritematoso bien definido en forma de “moneda” el cual empieza como una pápula que gradualmente se extiende en forma de una placa redondeada indurada y desarrolla en el centro una cicatriz deprimida, por lo general hipopigmentada. Hay descamación y tapones foliculares asociados^(3,4).

Las lesiones se expanden con hiperpigmentación en la periferia, dejando áreas centrales deprimidas, con cicatrización, telangiectasias e hipopigmentación⁽³⁾.

Se encuentran en áreas expuestas a la luz UV, como cuero cabelludo, cara, orejas, cuello, brazos, también en áreas palmoplantares y rara vez en pliegues inguinales. En cuero cabelludo puede progresar a alopecia cicatrizal. Las lesiones pueden desencadenarse por exposición al sol o por trauma^(3,4).

El **lupus profundo** es una forma rara manifestada por nódulos indurados o placas que resultan en lipoatrofia profunda. Se asocia por lo general con lesiones discoides en la piel suprayacente. Histológicamente hay paniculitis lobular asociada a deposición de mucina entre los haces de colágeno. Estas lesiones se ubican en cabeza, cuello, tórax y parte proximal de los brazos^(3,4).

La **pernio** se caracteriza por placas purpúricas dolorosas en áreas acrales expuestas al frío, sobre todo dedos y ortijos, las cuales pueden volverse hiperqueratósicas y ulcerarse⁽³⁾.

- **Lupus cutáneo intermitente**

El **lupus tímido** se diferencia de otras variantes de lupus

cutáneo, pero a la vez comparte ciertas características clínicas e histológicas. Son placas únicas o múltiples induradas, suculentas, de aspecto urticarial, con superficie homogénea rojiza o violácea, en áreas fotoexpuestas (cara, dorso superior, tórax, superficies extensoras de brazos y hombros) y respetan piel sobre articulaciones metacarpofalángicas proximales, borde medial de brazos y axilas. La característica más importante es el aspecto inflamado y la ausencia de compromiso epidérmico, con prominentes depósitos de mucina. Son lesiones bien delimitadas con tendencia a coalescer en la periferia, formando círculos o con inflamación en la periferia y aplanamiento en el centro. Algunos desarrollan lesiones similares al lupus subagudo anular, pero no tienen el collarite de descamación. Es muy fotosensible y hay exacerbaciones durante el verano. Es rara la asociación con la enfermedad sistémica⁽³⁾.

Otras variaciones de la enfermedad comprenden el traslape entre liquen plano y lupus y entre lupus y eritema multiforme (síndrome de Rowell)⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento de estas entidades se basa en su severidad, evaluando respuesta clínica y escalando la terapia para la enfermedad resistente. No hay estudios grandes que evalúen la eficacia de las terapias, por lo que las recomendaciones se basan en reportes de casos y opiniones de expertos⁽⁴⁾.

El tratamiento involucra la terapia no farmacológica y la farmacológica. La terapia no farmacológica va dirigida contra los diferentes desencadenantes ambientales asociados al lupus cutáneo. Esta es una enfermedad fotosensible, por lo que la protección solar es una parte importante del tratamiento ya que puede disminuir la aparición de nuevas lesiones y la inflamación sistémica.

Asimismo, se recomienda el cese del fumado, la interrupción de medicamentos conocidos que puedan haber inducido la aparición de las lesiones cutáneas y la suplementación con vitamina D en pacientes con deficiencia de esta^(5,14,16).

El tratamiento de primera línea son los esteroides tópicos principalmente en enfermedad leve o con lesiones limitadas debido a su acción antiinflamatoria. Una alternativa a estos con menores efectos adversos son los inhibidores de calcineurina de uso tópico como el tacrólimus y pimecrólimus, los cuales a pesar de ser menos efectivos, llevan a mejoría significativa de síntomas^(5,14).

Se usan esteroides tópicos de mediana (triamcinolona al 0.1%) y alta potencia (clobetasol al 0.05%) dos veces al día. Son más efectivos los esteroides de alta potencia y el riesgo de atrofia es sobrepasado por el riesgo de desarrollar lesiones desfigurantes si no se tratan a tiempo. Para minimizar el potencial de atrofia y telangiectasias, se usan esteroides por una a dos semanas y se alternan con inhibidores de calcineurina⁽¹⁷⁾.

Las lesiones en cara se prefieren tratar con esteroides de baja potencia, mientras que los de alta potencia se prefieren utilizar en áreas con un mayor grosor de la piel y en lesiones muy activas^(4,14).

El uso de derivados de la vitamina D tópicos se ha demostrado que tiene un efecto inmunomodulador en el lupus cutáneo⁽¹⁴⁾.

Si persiste una alta actividad de la enfermedad pese al tratamiento tópico, se considera iniciar tratamiento sistémico. Los antimaláricos son la base del tratamiento sistémico, comprenden hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina. Se reservan para lesiones muy activas y

lesiones diseminadas. Se ha visto que la hidroxicloroquina y la cloroquina actúan mediante la inhibición de la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas y sobre ácidos nucleicos inmunoestimuladores. La quinacrina actúa mediante la inhibición de la producción de factor de necrosis tumoral e interleucina 6 mediada por los receptores tipo Toll^(4,5).

La hidroxicloroquina se ha asociado a variaciones en la respuesta al usarse como monoterapia, por lo cual la quinacrina se puede agregar junto a esta para alcanzar una mayor respuesta terapéutica⁽¹⁴⁾.

Los esteroides sistémicos están reservados para lesiones severas o diseminadas y se recomienda su uso por un corto plazo⁽¹⁶⁾.

Las opciones iniciales consideradas como terapia de segunda línea incluyen el metotrexate, la dapsona y los retinoides. El metotrexate se recomienda en lupus cutáneo refractario, principalmente en el subagudo, la dapsona es útil en lesiones bulosas, vasculitis urticarial y úlceras orales. Los retinoides que incluyen isotretinoína, alitretinoína y acitretina se utilizan para personas con lupus cutáneo crónico de tipo discoide. Su mecanismo a grandes rasgos consiste en la inhibición de la proliferación de linfocitos T y linfocitos B, con otras particularidades propias de cada agente^(4,5,16).

El micofenolato de mofetilo, azatioprina, la ciclosporina y los demás agentes se consideran terapias de tercera línea debido a la ausencia de estudios particularmente para el tratamiento del lupus cutáneo⁽¹⁷⁾.

La dapsona ha demostrado un efecto inmunomodulador en varios subtipos de lupus cutáneo con una respuesta clínica de hasta un 55%. La actividad antiinflamatoria de la

talidomida, mediante la inhibición de la apoptosis de los queratinocitos, ha sido utilizada para personas con perniosis, con recurrencia al suspender el fármaco⁽¹⁴⁾.

La terapia dirigida en el lupus cutáneo comprende aquella contra respuestas del sistema inmune adaptativo mediadas por células B y células T; además a nivel de los ligandos y receptores asociados a la coactivación de estos linfocitos. De la misma manera, existen fármacos capaces de actuar a nivel de los proteosomas, aquellos dirigidos contra células del sistema inmune innato y citoquinas. Incluso algunos agentes son capaces de unirse al ADN o interactuar sobre vías de señalización para ejercer su efecto. También existen terapias dirigidas contra las vías de señalización que interactúan en la aparición de las lesiones en el lupus cutáneo⁽⁵⁾.

Por último, el láser pulsado ha demostrado ser efectivo para reactivación de lesiones en los subtipos tímido y discoide^(1,14).

Finalmente, el lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad heterogénea con diferentes presentaciones clínicas cuya fisiopatología no está completamente dilucidada. El diagnóstico se hace mediante la clínica, apoyado en los hallazgos histológicos y de laboratorio. El tratamiento combina la protección solar, terapias tópicas y sistémicas. Con los nuevos avances asociados a los mecanismos moleculares de la enfermedad, están en investigación nuevas terapias dirigidas contra estos.

Conflictos de interés

Los autores niegan tener conflictos de interés

Financiamiento

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Privette ED, Werth VP. Update on pathogenesis and treatment of CLE. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):584–590.
2. Grönhagen C, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(1):7.
3. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;49:14–19. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.021
4. Kalus A. Rheumatologic Skin Disease. *Med Clin North Am*. 2015;99(6):1287–1303.
5. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(9):519–532.
6. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):97–112.
7. Chang J, Werth VP. Therapeutic options for cutaneous lupus erythematosus: recent advances and future prospects. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(10):1109–1121.
8. Wiczorek IT, Probert KJ, Okawa J, Werth VP. Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA Dermatology*. 2014;150(3):291–296.
9. Merola JF. Overview of cutaneous lupus erythematosus. *UpToDate*. 2019;1: 1–59.
10. Achtman JC, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33(1–2):85–106.
11. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus: Updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):453–459.
12. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):135–146.
13. Prettel M, Marquès L, España A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):18–30.

14. Fiorentino DF. The yin and yang of eIF3. *Nat Struct Mol Biol* . 2015;22(5):361. doi: 10.1038/nsmb.3026
15. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
16. Jarrett P, Werth VP. A review of cutaneous lupus erythematosus: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2019; 12:419–428.
17. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(3):389–404.

Correspondencia:

José Gerardo López Sáenz

Email: gerardols93cr@gmail.com