

Espectro Cutáneo del Lupus Eritematoso

Dra. Elda Giansante

elda.giansante@gmail.com

Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela

Dr. Ricardo Pérez Alfonzo

perezalfonzo.ricardo@gmail.com

Instituto de Biomedicina.
Hospital Vargas. Caracas.
Universidad Central de Venezuela

- 1 Definición**
- 2 Historia**
- 3 Epidemiología**
- 4 Factores etiológicos**
- 5 Manifestaciones clínicas**
 - Lupus eritematoso cutáneo (LEC) crónico (LECC)**
 - Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)**
 - Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)**
 - Lesiones cutáneas inespecíficas**
 - Formas Inusuales de LEC**
 - LECC y lesiones bucales**
 - Lupus eritematoso tumidus**
 - Lupus eritematoso neonatal**
 - Síndrome de Rowell**
- 6 Histopatología**
- 7 Inmunofluorescencia**

8 Laboratorio y Auto Anticuerpos

1.- Definición

El Lupus Eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y recidivante, producida por activación policlonal de linfocitos B, resultante de factores genéticos, ambientales y hormonales, con expresión clínica heterogénea, a la manera de un espectro: desde un polo cutáneo a un polo multisistémico.

Es importante recalcar que la palabra “lupus”, se origina en la similitud con las lesiones dejadas después del arañazo de un lobo, y por lo tanto es un término cutáneo. El LE cutáneo (LEC) es 2 a 3 veces más frecuente que el LES.

Un 23-28 % de los pacientes con LE sistémico (LES), debutarán con lesiones cutáneas, por lo que la evaluación dermatológica es clave en el precoz diagnóstico del LE.

Por otro lado, los pacientes con LES poseen afectación cutánea alrededor de un 72 a un 82 %, siendo la fotosensibilidad frecuentemente encontrada.

2 Historia

La primera descripción de una patología similar a LE fue realizada en 1833 por Biett Laurent con el nombre de *eritema figurado*.

El término *lupus* fué acuñado por Cazenave en 1851, refiriéndose a la similitud con los rasguños de un lobo. Es de hacer notar que este mismo autor distingue claramente las lesiones cutáneas de LE de las lesiones del lupus vulgar (1,2).

En 1856, Ferdinand Von Hebra (12) describe el eritema malar, simulando alas de mariposa (3).

Moritz Kaposi en 1872 es quien describe la naturaleza sistémica de la enfermedad y propone la subdivisión en discoideo y sistémico (4).

En 1879 Hutchinson realizó varias observaciones originales en el estudio del lupus entre las cuales sugiere la presencia de fotosensibilidad e introduce la comparación entre rash o eritema malar emulando las alas de un murciélago (5).

Jean Louis Brocq en 1925 fué probablemente el que describió por primera vez el LECS con el término de *eritema centrifugum*, una forma cutánea de LE simétrica, no cicatricial, que afecta mejillas, nariz, orejas, muslos, tronco superior y áreas extensoras de los brazos, sobre todo en áreas fotosensibles(6).

Dubois-Edmund fué uno de los primeros en emplear el término de "espectro" en el LE, describiendo a ésta enfermedad como una forma clínica continua, extendiéndose desde una forma local y benigna el LEC, a otro polo el LE Sistémico (LES), siendo su forma más severa (7)

William Osler, describe las manifestaciones viscerales de una condición llamada "*eritema exudativo multiforme*", habiendo reconocido la naturaleza vascular de la enfermedad (8).

En 1977, James N. Gilliam sugiere por primera vez un subtipo particular de LE, desde el punto de vista clínico e inmunológico, el LECS (9). Proponiendo en 1979 Sontheimer, Gilliam y col. (10), la existencia de tres tipos de lesiones cutáneas específicas de LE:

- 1) Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC)
- 2) Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS)
- 3) Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA)

3 Epidemiología

El LE en general posee una prevalencia de: 40 por 1.000 habitantes, con un peor pronóstico, en países como USA, en negros y latinoamericanos. Igualmente la mayoría de los pacientes son mujeres (3/1 a 9/1, según las diferentes casuísticas), jóvenes (entre los 20 y 40 años de edad).

En el segmento poblacional de mujeres jóvenes 1 de cada 1000, poseen LE. Siendo alarmantes algunos reportes que hasta un 80% de los pacientes afectados con LE son mujeres en años reproductivos.

Los pacientes con menor edad poseen un mayor riesgo de vasculitis y de nefritis.

Es importante plantear que la distribución etaria del LE posee otro pico de incidencia en el adulto mayor (10-20 % de todos los pacientes con LES). Si bien, este grupo, no posee una incidencia tan

elevada como en las mujeres jóvenes, posee gran importancia por presentar diagnósticos tardíos y erróneos, curso insidioso, sintomatología poco específica, menor compromiso cutáneo (sobre todo rash malar y fotosensibilidad). En este grupo de pacientes adultos mayores debe siempre considerarse la posibilidad de lupus inducido por drogas en pacientes usualmente multimedicados.

4 Factores etiológicos

El LE posee una etiología multifactorial en la cual interactúan factores inmunológicos, genéticos, hormonales y ambientales o exógenos (cuadro #1).

La influencia inmunológica se manifiesta con afectación tanto de la inmunidad humoral como celular. Con presencia de hipergammaglobulinemia y variados auto-anticuerpos (AutoAc), por el lado de la inmunidad humoral y disminución de los linfocitos supresores CD8 y aumento de los ayudadores CD4, con respecto a la celular.

Los factores genéticos se evidencian por la frecuente asociación con los antígenos de histocompatibilidad HLA DR y DQ y presencia de déficit congénitos de las fracciones del complemento sérico C₂/C_{1q}. La mayor frecuencia de LE en mujeres (3/1 a 9/1, según las diferentes casuísticas) resalta la evidente influencia etiológica hormonal de esta enfermedad. Siendo una observación resaltante la presencia de manifestaciones clínicas menos agresivas en mujeres postmenopáusicas y en la etapa prepuberal.

La manipulación experimental en ratones femeninos con lupus con andrógenos y antiestrógenos mejoran el cuadro y con estrógenos exógenos lo exacerban; por otro lado en ratones machos con LE la castración prepubertad, los estrógenos y los antiandrógenos exacerban el LE.

En hombres con LE, el hipoandrogenismo puede ser relevante, encontrándose algunos reportes con aumento de prolactina. Sin embargo, estudios a mayor escala no han encontrado diferencias significativas en la prolactina (PRL), testosterona (TE), hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) en 35 hombres con LES (11).

Respecto a los factores ambientales, con grandes repercusiones terapéuticas, debe siempre insistirse en la protección solar. La luz

ultravioleta (LUV), en cualquiera de sus espectros, altera el ADN, actuando como un inmunógeno, en pacientes con predisposición genética disparando el proceso inflamatorio.

En pacientes con LE han sido encontradas a través de microscopía electrónica partículas virales intracelulares asociándose, sobretodo, a virus del herpes simple, Epstein Barr, citomegalovirus y retrovirus.

Las bacterias (*Mycoplasma artritides*, *Estafilococo áureos*, *Streptococo*) y las enterotoxinas pueden actuar como superantígenos en pacientes predispuestos.

Entre los factores ambientales cabe destacar la influencia del tabaco, productor de Auto Ac como los anti-DNA de doble cadena, en el desarrollo del LE, evidenciándose exacerbación de las lesiones de LEC (12).

Las hidrazinas presentes en el cigarrillo también poseen repercusiones terapéuticas, limitando la absorción de los antimaláricos, piedra angular del tratamiento, alternando su metabolismo, al inducir el citocromo P-450 y aumentando su *clearance* plasmático y exacerbando las lesiones de LEC (13,14).

Los implantes mamarios de silicón han intentado ser relacionados con la aparición de LE, y con una exagerada autoinmunidad. La evidencia demuestra un aumento significativo de AAN, en los pacientes con prótesis mamaria, desde un 30 al 57,8%, dependiendo del sustrato usado, contra un 7,6 al 18,8% en la población reumatológica general, con un predominio del patrón moteado en un 72.5%, encontrando hasta un 8% de Ac Anti-DNA ds.

Un factor exógeno que siempre debe interrogarse, al evaluar un paciente con sospecha de LE es el inducido por drogas. Un 10 % de los pacientes con LECS y LES son inducidos por drogas. Sobretodo merecen especial atención los pacientes multimedcados con antecedente de autoinmunidad previa. Siendo más frecuente en adultos mayores (doble de la edad que en los LES idiopáticos). Estos pacientes suelen ser acetiladores lentos. Encontrándose una alta positividad a los AAN, sobretodo anti-histonas y anti Ro +.

La clínica puede revertir en algunos pacientes al suspender la droga incriminada. La lista de drogas relacionadas es cada vez mayor encontrándose actualmente más de 80 drogas incriminadas (15-19).

Sulfadiazina

Isoniazida

D-penicillamina	Hidroclortiazida
Fenotiazinas	IF α y β
Difenilhidantoína	Lansoprazol
Inhibidores ECA	Leflunomida
Bloq- β adrenérgico	Estatinas
Sulfonilureas	Minociclina
Sulfasalazina	Bupropion
Spirolactona	Hidroxiurea
ACO	Tibolona (raloxifeno)
Bloq. canales Ca	Terapia biológica
Terbinafina	infiximab
Griseofulvina	etanercept
Metil-dopa	efalizumab
Diltiazem	
Quinidina	

5 Manifestaciones clínicas

Diagnóstico dermatológico del LEC

El diagnóstico dermatológico del LEC posee dos pasos fundamentales:

El primero es el diagnóstico basado en la orientación clínica, las características dermatológicas, descartando otra enfermedad cutánea, siempre intentando confirmarlo con la ayuda del análisis histopatológico y de la inmunofluorescencia directa.

El segundo paso, sería la ubicación dentro del espectro. Se trata o no de un LES? para lo cual serán necesarios realizar estudios de extensión y análisis seroinmunológicos.

Criterios del Colegio Americano de Reumatología para LES

Los criterios de LES fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR) y fueron revisados en 1992, Estos fueron elaborados para el reconocimiento de pacientes con LES en estudios clínicos y “facilitar una comunicación formal, requiriéndose 4 ó más de éstos tales criterios en forma simultánea o secuencial, durante cualquier periodo de observación.

Nosotros consideramos que estos criterios son algo confusos como “criterios de clasificación” y deberían ser usados, más bien, por su

utilidad pragmática y epidemiológica (20). Sería un riesgo considerable excluir casos pacientes que no reúnan en un momento dado los criterios requeridos.

A continuación se enumeran los 11 criterios de la ARA.

- Eritema malar
- Rash discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales
- Artritis (2 ó >)
- Serositis (pleuritis/pericarditis)
- Renales
- Neurológicos
- AAN
- Seroinmunológicos:
 - Células LE/ Anti Sm/ Anti DNA
 - VDRL+
- Hematológicos:
 - Anemia hemolítica+reticulocitosis
 - Leucopenia/ linfopenia
 - Trombocitopenia

De una forma, arbitraria se ha establecido que la presencia de 4 criterios, de la ARA, hacen el diagnóstico de LES.

Críticas dermatológicas a los criterios de la ARA

Los criterios de la ARA, publicados en 1982, se encuentran en constante revisión. Parte de las críticas es la sobrevaloración (4 de los 11) de los signos cutáneo-mucosos. Los criterios cutáneos son poco definidos y se superponen rash malar, rash discoide, fotosensibilidad.

El criterio de úlceras orales es poco definido, y se presta a confusión, encontrándose en muchas ocasiones una mucositis de interfase y no una verdadera vasculitis, como algunos autores han considerado. Deben ser añadidos otros criterios cutáneos como alopecia, vasculitis, biopsia cutánea y LECS (21).

Existen múltiples índices (> 60) para la medición de severidad en Lupus eritematoso sobretodo en LES. Entre ellas se conocen la

SLEDAI y el ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)

Estos son poco útiles para dermatólogos.

Por otro lado el CLASI, (CLE disease area and severity index) es un índice cutáneo usado para valorar simultáneamente la actividad y daño de la enfermedad. Es similar al PASI o SCORAD, pero no registra el % de superficie corporal afectada (22).

Las formas clínicas de Lupus Eritematoso Cutáneo pueden dividirse según presenten o no dermatitis de interfase. Así, las lesiones cutáneas específicas, clínicamente presentan en la histopatología dermatitis de interfase, mientras que las lesiones cutáneas inespecíficas poseen ausencia de dermatitis de interfase. Por otro lado, deben considerarse las lesiones cutáneas inusuales, de reporte poco frecuente y que sólo podrían ser evidenciables en ocasiones mediante un riguroso examen clínico (23,24).

Las lesiones cutáneas específicas de LEC se clasifican en:

Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)

La posibilidad desarrollo LES de estas lesiones cutáneas específicas varia de la siguiente manera:

LE cutáneo crónico (LECC)

 Localizado 5 %

 Generalizado o extenso 20%

LE cutáneo subagudo (LECSA): 10 - 50%

LE cutáneo agudo (LECA): 60 - 100%

Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)

El LE cutáneo-crónico-LECC puede clasificarse a su vez en:

LECC localizado: "LEDC" (discoideo crónico)

LECC extenso o generalizado

LECC hipertrófico

LE profundo o paniculitis lúpica

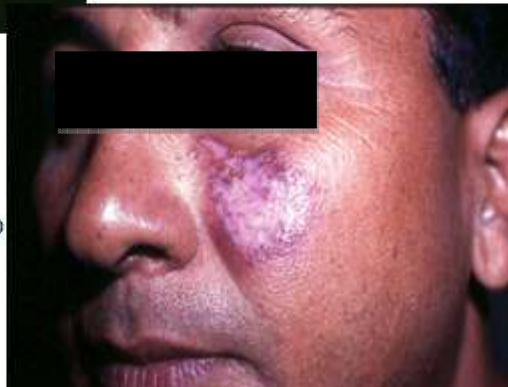
El LECC es poco frecuente en la infancia (2% LECC en <10 años). Posee una distribución similar respecto al género, con una prevalencia igual en niñas y niños. El riesgo de fotosensibilidad es menor que en los adultos alcanzando un 35% de los casos, en comparación con un 60% en los adultos.

Su progresión a formas sistémicas (26-30%) es mayor que en los adultos (5-10%), con una mayor posibilidad de afectación sistémica en edades tempranas (<10 años).

Hay que enfatizar que el LECC infantil en general, no se asocia a un buen pronóstico en comparación a la presentación en la adultez, ameritando controles frecuentes cada 6 meses de función renal y hepática y valoración de auto-anticuerpos (25,26).



Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico





LECC con alopecia cicatricial



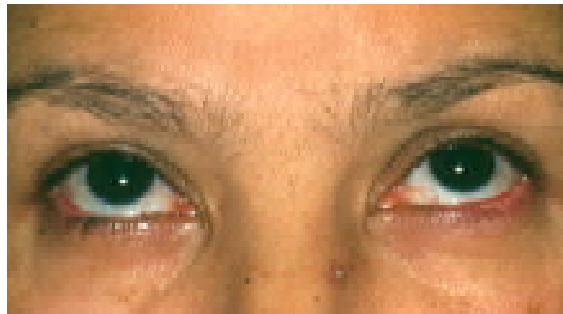
Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico



Paniculitis Lúpica
con lesiones de LECC en la superficie



LECC en mucosa oral



LECC en mucosa palpebral

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo – LECS

Se conocen tres formas específicas de LECS

Pápulo - escamoso

Psoriasiforme

Anular - policíclico

A diferencia del LECC, estas lesiones curan sin dejar atrofia o cicatriz residual, con una tendencia a acromias vitiligoides post-inflamatorias y/o espontáneas (?) y con una marcada distribución fotosensible.

El taponamiento folicular, induración y atrofia cicatricial, características del LECC es poco encontrado.

Los Ac anti Ro/SSA (60%), y Anti La/SSB (12-42%), son bastante característicos de estas formas. Encontrando AAN títulos altos (60-81%), Ac. Anti ADNds (15-25%)

Más de la mitad de los pacientes poseen criterios LES (ARA), siendo estos sobretodo con afectación osteomuscular (LES leves).

Estas manifestaciones sistémicas se distribuyen de la siguiente manera:

artritis / artralgiás (74%)

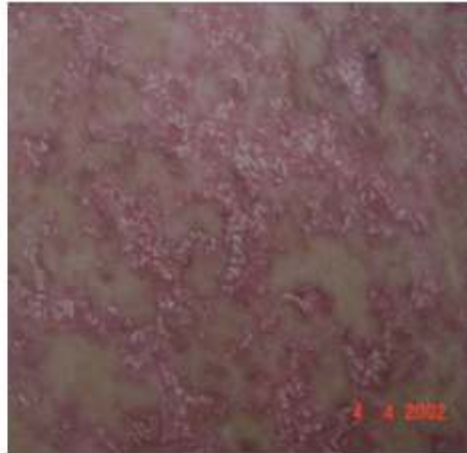
fiebre (27%)

mialgias (22%)

siendo raro el hallazgo de enfermedad renal, serositis y enfermedad SNC.

Los pacientes con LECS presentan diversas alteraciones de laboratorio, entre las que destacan:

- Leucopenia
- Elevación VSG
- AAN títulos altos (60-81%)
- Ac. Anti ADNds (15-25%)
- Anti Ro/ SSA (60%)
- Anti La / SSB (12-42%)
- Anti RNP (raros)
- Anti Sm (raros)
- VDRL falso+ (7-33%)



LECS tipo psoriasiforme



LECS Vitiligoide- repigmentándose



Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo. LECA

Los pacientes con LECA pueden tener diversas manifestaciones específicas entre las que destacan el eritema malar, el exantema

máculo papular, el eritema difuso en áreas fotoexpuestas y el LES ampollar.

El LES ampollar (LESA) como primera manifestación de LES es insidioso y en ocasiones de apariencia urticariforme, con ampollas tensas, erosiones y costras. Representa una autoinmunidad al colágeno tipo VII. La IF + "salt-split" (separación Na Cl 1 molar), es de bastante utilidad en el diagnóstico diferencial.

Los pacientes con LES ampollar presentan frecuentemente nefritis lúpica manifestada por proteinuria. Son resistentes a la terapia sistémica esteroidea y tienen buena respuesta a las sulfas (DDS) (27).



LECA: Eritema en "alas de mariposa"

Lesiones cutáneas inespecíficas

Lesiones cutáneas inespecíficas del LE (sin dermatitis de interfase) son variadas entre las que destacan:

- Lesiones vasculares (50-70%)
 - Telangiectasias
 - Vasculitis
 - Tromboflebitis
 - Fenómeno de Raynaud
 - Livedo reticularis
 - Úlceras crónicas
 - Gangrena periférica

- Infartos dérmicos: “*Degos-like*” / tipo *atrofia blanche*
- Lesiones nodulares:
 - Nódulos reumatoides
 - Mucinosi papular de Gold
 - Alopecia (40-60%)
 - Frontal (cabello lúpico)
 - Difusa (no cicatricial)
 - Lesiones mucosas (7%)
 - Anormalidades pigmentarias (10%)
 - Esclerodactilia (10%)
 - Urticaria (7-14%)
 - Lesiones ampollares/LES ampollar (<5%)
 - Calcinosis cutis (raro)

Formas Inusuales de LEC

Entre las formas inusuales de LEC tenemos:

- LE bucal
- Paniculitis lúpica
- Lupus Tumidus
- Síndrome de Rowell
- LE neonatal

LECC y lesiones bucales

Dependiendo de las diferentes estadísticas las lesiones en mucosa de la boca pueden ser encontradas de un 5 a un 25% de los pacientes, por ser en su mayoría asintomáticas, existe un gran subregistro. Son más frecuentemente encontradas en pacientes con piel negra que blanca. Rara vez, la lesión en mucosa bucal representa el único signo cutáneo-mucoso. Se afectan más frecuentemente los labios (con erosiones, costras e inflamación), seguido de mucosa yugal (sobre todo para-molar).

En la mucosa yugal (para-molar) se manifiesta como parches eritematosos anulares y figurados con atrofia central; estrías radiales blanquecinas en la periferia (parecido al liquen plano) y ocasionalmente leucoplasias. En el paladar pueden pigmentarse (sobre todo en la raza negra). Las ulceraciones son mucho menos frecuentes que en el LES.

LES y lesiones bucales

Las lesiones bucales son encontradas en 25-30 % de los pacientes con LES. En general, se caracterizan por lesiones en labios costrosas, erosivas; en paladar duro, mucosa bucal y lengua (raro boca post.), con eritema, engrosamiento mucoso y parches blancos. Son muy características las erosiones en parches tipo “*panal de abeja*” con islotes mucosos sanos.

No existe una clara correlación entre úlceras orales y lesiones cutáneas. Sin embargo, a pesar de no haber correlación entre úlceras orales y alteraciones seroinmunológicas, si hay una mayor frecuencia entre úlceras orales y actividad clínica de la enfermedad (28).

Lupus eritematoso afectación de otras mucosas

El LE puede afectar otras mucosas como la nasal, conjuntival y genital. Siendo la perforación nasal más frecuente en LES.

Los pacientes con LECC pueden presentar afectación conjuntival del borde palpebral, siendo en ocasiones esta su única manifestación cutánea. Es más frecuente la afectación del párpado inferior, con alopecia cicatricial secundaria, ectropion y queratitis.

Las lesiones anogenitales, por su poca exploración, poseen un gran subregistro.

Lupus eritematoso tumidus (LET)

El LET, parte del espectro del LECC, se caracteriza por placas eritemato-edematosas, localizadas de preferencia en cara, pecho, espalda y extremidades, sobretodo en áreas fotexpuestas, con marcada fotosensibilidad.

Histopatológicamente se caracteriza por depósito mucina en dermis papilar, siendo la IF directa usualmente negativa.

Su curso es benigno, sin asociación con enfermedad sistémica y frecuente recurrencia.

Posee buena respuesta al tratamiento con corticoides tópicos y antimaláricos (29,30).

Lupus eritematoso neonatal (LEN)

Se inicia en los primeros 3 meses de vida, pudiendo tener aparición espontánea o haberse disparado por el tratamiento con fototerapia de la ictericia fisiológica.

Se asocia a Ac anti-Ro/SSA, La/SSB y -U1 RNP tanto maternos y del neonato

En su gran mayoría los LEN presentan resolución espontánea hacia el séptimo mes, por eliminación de los Ac. anti Ro/SSA.

Las lesiones cutáneas, con gran fotosensibilidad, son similares a las que se ven en el LECS, con urticaria y el característico eritema periorbitario, conocido como *ojos de mapache*.

Un 50% de los LEN poseen afectación cardíaca, con bloqueo cardíaco completo permanente, requiriendo evaluación cardiológica precoz y posible colocación de un marcapasos.

Existe una fuerte asociación con el fenotipo HLA-DR3 (sobre todo en caucásicos).

En el tratamiento del LEN es fundamental el diagnóstico dermatológico y la evaluación cardiológica precoz. Siempre asociada a una efectiva fotoprotección, sumada al uso de esteroides tópicos de baja potencia, con ahorro temprano con inhibidores tópicos de la calcineurina. En raras ocasiones se requerirán corticosteroides VO o EV por afectación autoinmune hepática o hematológica.

Es necesario el seguimiento a largo plazo por la posibilidad de desarrollar LES e incluso de las madres asintomáticas por el riesgo de LECS y LES (25% >) en futuras gestas (31,32).

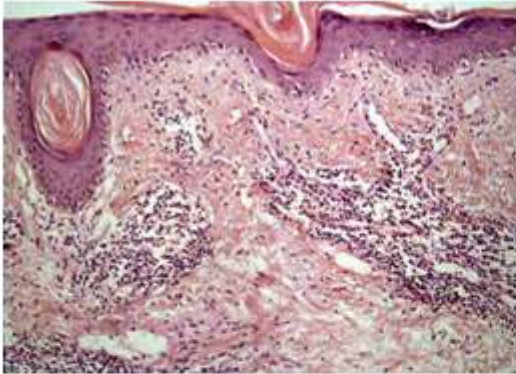
Síndrome de Rowell Eritema multiforme + LECS

El síndrome de Rowell consiste en la asociación de lesiones tipo eritema multiforme, con LECS, ANA + patrón moteado, Ac anti Ro, Ac anti La y RA test +.

6.- Histopatología

Como ya hemos mencionado, las lesiones cutáneas específicas se caracterizan por una dermatitis de interfase (degeneración hidrópica células basales), hiperqueratosis y tapones foliculares,

adelgazamiento del estrato de Malpighi y atrofia epitelial con infiltrado mononuclear en dermis papilar perianexial y perivascular, vasodilatación y edema. En ocasiones, las lesiones de LECC, pueden diferenciarse por el infiltrado perifolicular y perianexial con tendencia a la destrucción del folículo piloso.



H/E: Lupus Eritematoso

Criterios para el Dx histológico de LEC

- LEC específico
 - Hiperqueratosis
 - Licuefacción/ Degeneración de las cel. basales
 - Infiltrado de cel mononucleares en unión dermo-epidérmica, perivascular, y perifolicular
 - Engrosamiento de la membrana basal
 - Incontinencia de pigmento.

7.- Inmunofluorescencia directa (IFD)

El llamado “Test banda lúpica”, es muy característico de los pacientes con LE, sobretodo en sus formas sistémicas. Representa el depósito de complejos inmunes a nivel de la unión dermo-epidérmica, en forma lineal discontinua.

Posee valor diagnóstico en piel lesionada (LE 90-95%) y valor pronóstico en piel no afectada, no fotoexpuesta. Siendo positiva hasta en un 65% en los pacientes con nefritis lúpica y en un 91% en los pacientes con actividad lúpica.

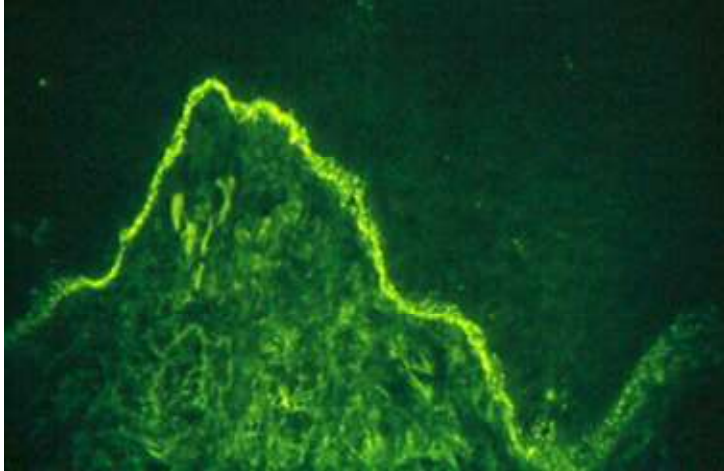
La sensibilidad depende:

- Sitio de la biopsia
- Tiempo evolución lesión
- Tratamiento previo

Como ya mencionamos al principio de este capítulo el diagnóstico del LEC posee dos pasos fundamentales (Cuadro #3).

El primer paso, es el diagnóstico propiamente dicho, clínico-histopatológico y con ayuda de la IFD, que hemos discutido hasta ahora y el segundo que consiste en la ubicación dentro del espectro.

Se trata o no de un LES ? a través de estudios de extensión y análisis seroinmunológicos.



IFD: Ig G depósito lineal continuo en unión dermo epidérmica

8.- Laboratorio Auto Anticuerpos (*uso común*)

La importancia de la positividad de los anticuerpos antinucleares (AAN) dependerá de las diluciones y del patrón observado.

Los diferentes patrones son:

Periférico

Homogéneo

Moteado

Nucleolar (centrómero) sobretodo vistos en esclerodermias

Otros auto-AC son:

- Anti DNA ds relacionable con Nefritis/actividad
- Anti Sm relacionable con LES nefritis
- Anti histona relacionable con LE inducido por drogas
- Anti RNP relacionable con EMC

- Anti Ro (SS-A) y Anti La (SS-B) relacionable con LECS/LE neonatal Sjögren/déficit. C2
- Anti Scl 70 relacionable con esclerodermia
- ACA relacionable con el síndrome antifosfolípido
- Anti-nucleosomas > especificidad en LES

Siempre al evaluar la presencia de positividad de los ANA, debemos preguntarnos:

¿Se correlaciona la serología con la clínica?

Los pacientes con LES lo poseen + hasta en un 95%.

Debemos tomar en cuenta que 2% de la población normal poseen AAN +. Siempre consider la edad del paciente: personas sanas mayores de 80 años poseen AAN + hasta en un 49 %. En el rango etario entre 20 - 60 años sanos la positividad es de 7% en mujeres y 3% hombres. Igual al encontrarnos con AAN + considerar:

- Reacción a drogas
- Otra enfermedad reumatológica
- Otra enfermedad autoinmune
- Infección viral

Por otro lado los AAN pueden ser *falsos negativos* en:

5% pacientes con LE (LES-AAN \emptyset) pero Anti Ro (SS-A)+

Dependiendo sustrato a usar:

- Riñón mono/ratón
- Hep-2

Paciente en tratamiento esteroideo.

Cuadro # 1.

Lupus eritematoso.

Etiopatogenia: Multifactorial.

- Trastorno de los mecanismos de inmunoregulación
- Base genética
- Influencia hormonal
- Factores exógenos: virus
 - bacterias
 - luz UV
 - drogas

**Cuadro # 2.
LES inducido por drogas**

**Alopurinol.
Captopril.
Clorpromazina.
Clonidina.
Danazol.
Difenilhidantoína
Griseofulvina.
Hidralazina.
Isoniazida.
Carbonato de litio.
Lovastatina.
Mefenitoína.
Metildopa.
Minociclina. Tetraciclinas**

**Anticonceptivos orales.
Penicilamina.
Penicilina.
Fenotiazinas.
Fenilbutazona.
Piroxicam.
Practolol.
Procainamida.
Propiltiouracilo.
Quinidina
Sulfonamidas.
Sulfasalazina.
Valproato.**

Cuadro # 3.

Lupus eritematoso

sospecha clinica: plan de trabajo (inicial)

- biopsia de piel
 - fijada en formol: HP (HE)
 - cortes congelados: IF directa
 - depósitos granulares continua (banda lupica) IgG / C3
- seroinmunológicos
 - AAN (90% +)
 - Anti-Sm (30%)
 - Anti-Ro (LE neonatal 98%)
- sedimento urinario
- hematología c/plaquetas + química

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.-Cazenave PLA. Lupus erythemateaux (erythema centrifuge). Ann Malad Peau Syph 1851 3:297-9.

- 2.-Cazenave PLA Cchedel HE: Abrige pratique des maladies de la peua ed 2 Paris Behcet,1833.
- 3.-Holobar K. Terminology and iconography of lupus erythematosus. A historical vigente. Am J Dermatophatol 1980;3: 239-242.
- 4.-Kaposi M: Neu beitrge zur kenntnis des lupus erythematosus. Arch Dermatol Syphil 1872;4:36-78.
- 5.-Hutchinson J: Lupus erythematosus. Med Times Gaz 1879;1:1-3.
- 6.-Kiel H. Conception of lupus erythematosus and its morphologic variants. Arch Dermatol 1937, 36:729-757 .
- 7.-Dubois EL. The relationship between discoid and systemic lupus erythematosus Ch. 10 In : Dubois EL, editor . Lupus erythematosus 1er ed New York : Mc Graw Hill, 1966.
- 8.-Osler M. On the visceral complications of “erythema exudativum multiforme” . Science 1904; 127:1-23.
- 9.-Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. Cont Educ family Physician. 1977.
- 10.-Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. Arch Dermatol 1979, 115:1409-1415-
- 11.- Mok C et al Profile of sex hormones in male patients with SLE. Lupus. 2000; 9: 252-257.
- 12.- Freemer MM, et al. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2006; 65: 581-4
- 13.-Rahman P et al. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. J Rheumatol 1998; 25: 1716-9
- 14.-Jewell ML, et al Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. J Am Acad Dermatol, 2000; 42: 983-7

- 15.-Sarzi-Puttini P, et al. Drug-induced LE. *Autoimmunity*. 2005; 38: 507-18
- 16.-Farhi D, et al. Terbinafine-induced SCLE. *Dermatology*. 2006; 212: 59-65
- 17.-Schmutz JL. Statines and LE. *Ann Dermatol Venereol*. 2006; 133:98
- 18.-Bracke A, et al. Lansoprazole-induced SCLE.. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85: 353-4
- 19.-Bentley DD, et al. Efalizumab-induced SCLE. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: S242-3
- 20.-Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- 21.-Albrecht J, Berlin JA, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 839-849.
- 22.- Albrecht J et al. Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus *J Invest Dermatol* 2005; 125: 889-894
- 23.-Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: a personal approach to management. *Australas J Dermatol*. 2006; 47: 13-27.
- 24.-Gillian JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 471-5 .
- 25.-Moises-Alfaro C, et al. Discoid lupus erythematosus in children: clinical, histopathologic, and follow-up features in 27 cases *Pediatr Dermatol*. 2003; 20:103-107.
- 26.-Requena Caballero C, Febrer Bosh I. Lupus Eritematoso infantil. *Piel* 2001; 16:85-91.
- 27.-Fujimoto W, et al. Bullous SLE as an initial manifestation. *J Dermatol* 2005; 32: 1021-7

28.-Urman JD, et al Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 58-62

29.-Vieira V, et al. Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. *Int J Dermatol*. 2006; 45: 512-7.

30.-Giansante E, et al. Reunión Anual 2005 Soc. Venezolana Dermatología.

31.-Miyagawa S. Neonatal lupus erythematosus: a review of the racial differences and similarities in clinical, serological and immunogenetic features of Japanese versus Caucasian patients. *J Dermatol* 2005; 32: 514-22

32.-Penate Y, et al. Neonatal lupus erythematosus: 4 cases and clinical review. *Actas Dermosifilogr* 2005; 96: 690-6