



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

11212

18

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO CRONICO Y SU
ASOCIACION CON GENES CLASE II DEL CMH (HLA-DR)

TRABAJO DE INVESTIGACION
INMUNO GENETICO

295052

PRESENTADO POR: DRA. ADRIANA LETICIA LOPEZTELLO SANTILLAN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORES DE TESIS: DR. JULIO GRANADOS A.
DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Lupus eritematoso cutáneo crónico y su asociación
con genes clase II del CMH (HLA-DR) en pacientes
mestizos mexicanos**

Dra. Adriana Leticia LopezTello Santillan

Vo. Bo.

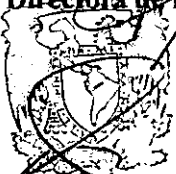
**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.



**Dra. Cecilia García Barrios
Directora de Enseñanza e Investigación**

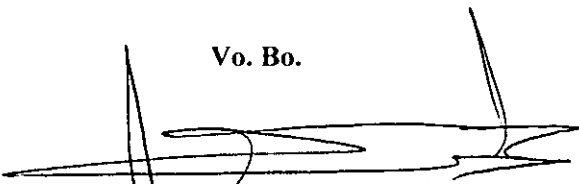
**DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SAUD DEL DISTRITO FEDERAL**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**FACULTAD DE MEDICINA
Sector de Servs. Escolares
JUN. 7 2001
Unidad de Servicios Escolares
ECR de Posgrado**

Vo. Bo.



Dr. Julio Granados
Investigador Titular del Departamento de
Inmunología y Reumatología del INCMNSZ

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por haberme dado la oportunidad de realizar lo que quiero y facilitarme el camino

A mi familia.

Mi esposo Fernando por su amor y apoyo.
A mis hijos Aramis y Alan por que los amo
y su paciencia para conmigo
"Mi regalo de Dios".

A mis Padres.

Por su gran cariño, por creer siempre en mi
sobre todo mi Mamá

A la Dra. Obdulia Rodríguez y al Dr. Fermín Juarado

Por haber confiado en mi y aceptarme en este Centro
Dermatológico. Gracias.

Al Dr Julio Granados A.

Por su confianza para la realización de este trabajo.

Mi respeto y admiración.

Por siempre.

Con especial cariño y admiración al

Dr. Armando Medina Bojorquez

Por su generosidad, su amistad, su confianza

Siempre se lo agradeceré

A la Dra. Miran Rodríguez A. Por su invaluable apoyo y

A la Dra. Faviola por brindarme su amistad.

A todos mis maestros y compañeros del Pascua.

En especial a los de mi generación.

Elizabeth, Araceli, Karla, Angélica, Paty,

Marta, Alejandra, Andres, Hugo, Jesús y Daniel.

Al Ing. José Luis Angeles A.

Por su ayuda y paciencia para

la realización de este trabajo.

INDICE

Antecedentes	3
Historia	4
Epidemiología.....	7
Clasificación	9
Definición de LECC	11
Variedades clínicas	11
Etiología	11
Factores genéticos	12
Factores ambientales.....	13
Patogenia	13
Relación de los rayos ultravioleta con LEC.....	15
Manifestaciones clínicas.	
Topografía	25
Morfología	25
Evolución.....	26
Datos histopatológicos	27
Inmunopatología.....	29
Inmunohistoquímica	30
Hallazgos de laboratorio.....	31
Diagnostico.....	31
Tratamiento tópico .	
Fotoprotección	32
Corticoides tópicos.....	33
Tratamiento sistémico	
Cloroquinas.....	33
Sulfona	36
Retinoides orales.....	36
Talidomida.....	37
Otros medicamentos.....	37
El complejo mayor de histocompatibilidad y las moléculas HLA.....	39
Genes HLA clase I	40
Genes HLA clase II	40

Genes HLA clase III	42
Asociación de los genes HLA con enfermedad.....	42
HLA y enfermedades cutáneas.....	50
El sistema inmune cutáneo.....	51
El lupus eritematoso .y su relación con HLA.....	52
Lupus eritematoso cutáneo subagudo.....	54
Tipos de autoanticuerpos en LES	55
Lupus eritematoso cutáneo crónico y HLA.....	56
Protocolo de estudio	58
Metodología.....	59
Análisis de Datos.....	62
Resultados	64
Conclusiones.....	78
Discusión.....	79
Iconografía.....	80
Anexos.....	95
Glosario.....	98
Bibliografía.....	100

ANTECEDENTES.

Con el término Lupus Eritematoso (LE) se designa una amplia gama de enfermedades que comparten características clínicas similares y un patrón de auto-inmunidad policlonal de células B. Los términos Lupus eritematoso cutáneo (LEC) y Lupus discoide (LED) se usan como sinónimos y se refieren al proceso de enfermedad confinado solo a la piel. Algunos investigadores consideran que el Lupus Eritematoso cutáneo y sistémico son manifestaciones de una misma enfermedad: Lupus Eritematoso (LE) . Y encuentran conveniente conceptualizar al LE como una enfermedad con amplio espectro clínico que va de un polo donde la enfermedad es leve y localizada principalmente a la piel, a otro donde se encuentran pacientes con manifestaciones sistémicas que ponen en peligro la vida tales como nefritis, enfermedad del SNC , vasculitis, etc. que dependiendo del tipo de lesión cutánea o sistémica que exprese cada paciente en particular, será lo que oriente sobre la parte del espectro clínico en que se encuentra. ^{1,2,3,4,5}

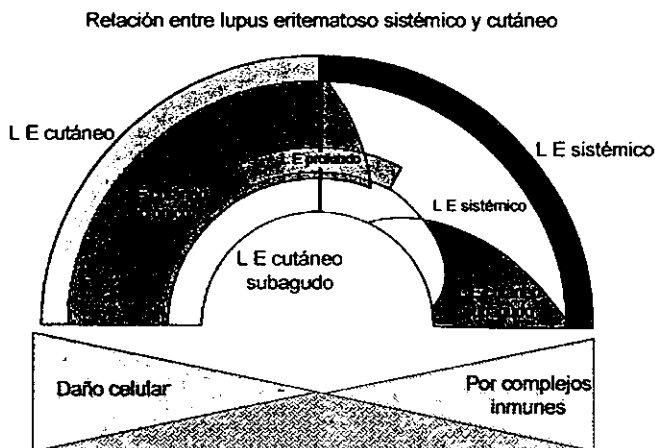


Figura 1. relación entre LE sistémico y cutáneo. El espectro clínico del LE define el extremo de benignidad por el LE cutáneo y el de gravedad al LE sistémico en el otro, ubicándose en el punto intermedio al LE cutáneo subagudo (LECS) y LE cutáneo agudo (LECA). Los triángulos inferiores proponen el mecanismo de daño que sucede en este espectro. (modificado de Sontheimer 1994)

HISTORIA.

El LE en sus inicios fue reconocido como un enfermedad únicamente cutánea ignorándose durante años el involucro sistémico .

En 1851, Cazenave⁸ es el primero en utilizar el término de LE para la descripción cutánea de esta enfermedad hecha por Biett's, lo que ayudó a distinguirlo del lupus vulgar ahora conocido como tuberculosis cutánea. ⁸

En 1875 Kaposi⁸ hizo más extensa la descripción de Hebra y denominó a las lesiones cutáneas de la cara descritas por este último como en "alas de mariposa". Fue el primero en reconocer la naturaleza sistémica de la enfermedad. Desde 1880 William Osler y Jonathan Hutchinson hicieron énfasis en la naturaleza sistémica del LE; en 1937 Kiel⁸ concluyó que tanto las lesiones viscerales como las cutáneas dependen de una causa común y que la localización y gravedad de las manifestaciones sistémicas son útiles y confiables para determinar el pronóstico, mientras que las manifestaciones cutáneas lo son para establecer el diagnóstico y señaló que es muy difícil clasificar a los pacientes debido a que no hay una correlación precisa entre las manifestaciones cutáneas y las sistémicas, de tal suerte que es necesario al estudiar a los pacientes anotar la morfología y las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

Hasta ahora no se han aclarado las razones para denominar a este padecimiento como *lupus*, término que deriva del latín y significa lobo, las revisiones sobre la historia del LE, realizadas por Smith y Cyr⁸ en 1988, hacen ver que *Hebermus* de Torres, en el año 916 DC, fue quién empleo por primera vez este nombre para referirse a un tipo de lesión dérmica, que semejaba a la herida producida por mordedura de lobo. En 1875 en su tratado de *Lupus vulgaris*, Hebra y Kaposi⁸ mencionan al herpes estiómenos descrito por Hipócrates y al herpes ulcerosus de Lusitanus en el siglo XVI como patologías relacionados con LE ⁸

En 1845 Von Hebra de Viena⁸ unificó criterios con respecto a las manifestaciones clínicas del Lupus Cutáneo. Entre 1851 y 1852, Pierre Cazenave⁸ introdujo el término *Lupus Eritematoso*. Ferdinand Von Hebra y Moritz Kaposi⁸ en 1875, diferenciaron al Lupus Eritematoso Cutáneo de la variedad generalizada

consideraron que no son sino variantes de la misma enfermedad. *Kaposi* en 1869⁸, habló por primera vez del Lupus Eritematoso Profundo y en 1872 separa la forma discoide o crónica de la sistémica aguda, basado en la presencia de sintomatología general también en 1886 describió la asociación de nódulos subcutáneos y lupus.

Irgang¹² en 1940 introduce el término de Lupus Profundo y Arnold en 1956 describe cuatro casos. Winkelmann y Tuffanelli¹¹, por su parte prefieren la denominación de Paniculitis lúpica y establecen sus características distintivas.^{11,12}

En 1904 *Jadassohn*, confirmó el compromiso sistémico y en 1924 *Emmanuel Libman* y *Benjamin Sacks*⁸ describieron la endocarditis de "Libman-Sacks", en este mismo trabajo los autores describieron la lesión típica "en capas de cebolla" que ocurre en el bazo.

El primer indicio que encuentran sobre anomalías inmunológicas en el LES es cuando Hauck⁸ en 1910 describe la VDRL positiva sin evidencia de sífilis, las teorías relacionadas con procesos inmunológicos en esta enfermedad fueron efectuadas por *Coburn* y *Moore*³, quienes señalaron la presencia de hipergamaglobulinemia y sugirieron que el daño orgánico en el LES, puede ser consecuencia del depósito tisular de proteínas.

Hergraves, Richmond y Morton en 1946 descubren el fenómeno de células LE en pacientes con LE y surge el concepto de autoinmunidad. Haserick identifica que las células LE corresponden a una gammaglobulina.

En 1957, *George Friou* identificó los anticuerpos antinucleares, *Deicher*, *Holman* y *Kunkel* los anticuerpos anti-DNA que en 1963 serían correlacionados por *Casals* y colaboradores con la presencia de nefritis lúpica activa .

Un año antes Beck comunica que las pruebas de inmunofluorescencia indirecta muestran diferentes patrones que reflejan a los diferentes antígenos involucrados en el LE, por estas fechas Reichlin propone el nombre de anti Ro y anti La a los

autoantígenos actualmente así conocidos y muestra su asociación con lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), Lupus neonatal y bloqueo cardíaco ⁸.

Tan y Kinke en 1966 demuestra que los Anti Sm son marcadores útiles para el diagnóstico de LES.

Mattioli y Reichlin reportan que los anti-RNP son marcadores de enfermedad mixta del tejido conectivo. ^{3,7,8}

La presencia de estos autoanticuerpos ayudan a la identificación de los diferentes subtipos clínicos del LE, un ejemplo de ello lo constituye el síndrome de Rowell que presenta datos de LED o de LES mas lesiones de eritema polimorfo con un patrón moteado en la IFI, y autoanticuerpos anti La y factor reumatoide FR. ⁸

Vincent *Agnello* en 1971, demostró mediante fijación de C1q el depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal glomerular ⁸

La relación entre el síndrome antifosfolípidos y LES es reportada en la década de los ochentas. ⁸

Las alteraciones histológicas de esta enfermedad se describieron en el siglo 19 y los cambios en órganos internos se comunicaron en 1890.

Montgomery y colaboradores en 1930 iniciaron la investigación de los hallazgos histológicos ocasionados por el LE en lesiones cutáneas y en órganos internos, observaron que eran los mismos y solo variaban en el grado de afectación.

Mas tarde junto con Mc. Creight en 1950 concluyeron que una combinación de hallazgos histológicos mas que un dato en particular son útiles para definir el diagnóstico de LE. ⁸

En 1963 Barnham y colaboradores demostraron la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica de piel lesionada

en pacientes con LES y LED la denominaron banda lúpica, la cual se sabe no es exclusiva de esta enfermedad.⁸

En relación al tratamiento de esta enfermedad, en el siglo XIX el tratamiento tópico a base de linimentos, jabones, "espíritu de vino", preparados con yodo ácido salicílico, se utilizaban para quitar las costras sin ningún efecto benéfico sobre la enfermedad. En el siguiente siglo el tratamiento se dirigió a eliminar los focos sépticos con nieve carbónica, sulfas, estrógenos, testosterona y vitamina E.

La introducción en la década de los 50s de los esteroides tópicos cambio drásticamente el tratamiento del LED, mas tarde la hidrocortisona tópica fue superada por preparados mas potentes, los esteroides fluorinados vigentes en el tratamiento actual junto con los antimaláricos orales.

En 1894 Payne fue el primero en usar los antimaláricos en la forma de quinina , Davidson junto con Birt en 1930 los utilizaron para tratar pacientes con LED.

A Page (1951) se le atribuye el haber demostrado la utilidad de los antimaláricos ya que publico la mejoría de un paciente con LED a quién trato con Atabrine (mepacrine).⁸

EPIDEMIOLOGÍA

En la década de los 50 el LE era considerado una enfermedad poco frecuente, sin embargo actualmente se sabe que no es así, que tiene alto impacto socioeconómico, debido a la presencia en ocasiones de incapacidad física y siempre el elevado costo del manejo médico, particularmente en el caso del LES.⁹

El aumento en las tasas de incidencia se relaciona con mejores técnicas de diagnóstico y con tratamientos mas efectivos como consecuencia, un mejor pronóstico y una expectativa de vida mas prolongada.

en pacientes con LES y LED la denominaron banda lúpica, la cual se sabe no es exclusiva de esta enfermedad.⁸

En relación al tratamiento de esta enfermedad, en el siglo XIX el tratamiento tópico a base de linimentos, jabones, "espíritu de vino", preparados con yodo ácido salicílico, se utilizaban para quitar las costras sin ningún efecto benéfico sobre la enfermedad. En el siguiente siglo el tratamiento se dirigió a eliminar los focos sépticos con nieve carbónica, sulfas, estrógenos, testosterona y vitamina E.

La introducción en la década de los 50s de los esteroides tópicos cambio drásticamente el tratamiento del LED, mas tarde la hidrocortisona tópica fue superada por preparados mas potentes, los esteroides fluorinados vigentes en el tratamiento actual junto con los antimaláricos orales.

En 1894 Payne fue el primero en usar los antimaláricos en la forma de quinina , Davidson junto con Birt en 1930 los utilizaron para tratar pacientes con LED.

A Page (1951) se le atribuye el haber demostrado la utilidad de los antimaláricos ya que publico la mejoría de un paciente con LED a quién trato con Atabrine (mepacrine).⁸

EPIDEMIOLOGÍA

En la década de los 50 el LE era considerado una enfermedad poco frecuente, sin embargo actualmente se sabe que no es así, que tiene alto impacto socioeconómico, debido a la presencia en ocasiones de incapacidad física y siempre el elevado costo del manejo médico, particularmente en el caso del LES.⁹

El aumento en las tasas de incidencia se relaciona con mejores técnicas de diagnóstico y con tratamientos mas efectivos como consecuencia, un mejor pronóstico y una expectativa de vida mas prolongada.

En los años sesenta la incidencia se calculaba que era de 4.6 por 100,000 habitantes y para los años setenta de 7.6/100,000 habitantes; en los años noventa se calcula que era 3-7/100,000 hombres y de 45.4 /100,000 mujeres.¹⁰

Es 10 veces mas frecuente en afroamericanos que en caucásicos. Por lo que se considera que las tasas de incidencia dependen de la raza y del sexo. Parece además que el número de pacientes con LE excede con mucho a los de SIDA , esclerosis múltiple y linfoma, según datos obtenidos de estadísticas de los EUA donde se calcula que hay 500,000 a 1 millón de enfermos.

El LEC se considera la tercer causa mas frecuente de incapacidad laboral de todas las enfermedades dermatológicas, un 45% de pacientes con LEC presentan alguna forma de incapacidad u obstáculo para el ejercicio de su vocación. Estos datos demuestran el enorme impacto socioeconómico que tiene este padecimiento.

Presumiblemente el LEC es 2 a 3 veces mas frecuente que el LES.⁹

Su frecuencia en población mexicana no se conoce con certeza, aunque existen algunas publicaciones aisladas pero no concluyentes, por lo que no reflejan la situación actual del padecimiento.

En el Centro Dermatológico Pascua se hizo un estudio que señala que la prevalencia de las enfermedades colágeno vasculares es de 2x1000 pacientes de primera vez y dentro de este grupo el LEC ocupa el primer lugar: 1 x 1000 pacientes de primera vez.^{10a}

Esta enfermedad afecta a hombres y mujeres en edad productiva sobre todo entre los 20 y 40 años de edad, así como a niños; predomina en mujeres con una relación hasta de 3:1 según algunos autores hasta de 8:1.

Aunque afecta a cualquier raza es mas frecuente en afroamericanos y la causa de ello se desconoce. Probablemente existen factores genéticos involucrados.

Es una enfermedad crónica que persiste por años (más de 46 años y no menos de 8) por lo que el impacto socioeconómico que tiene es predecible.

EL lupus eritematoso discoide es la forma cutánea mas común de LECC pero se presenta también en el 15 a 30 % de pacientes con LES.

Aproximadamente el 5 % de pacientes con LED pueden evolucionar a LES en algún momento de su enfermedad. ^{6,9,10.}

En México Arenas^{10b} señala que la incidencia es de un caso por 1000 enfermos de piel y del 2% en la población infantil. ^{4 9}

La variedad clínica de lupus profundo representa del 2 al 3 % de los casos de lupus, se han informado casos familiares y el 10 % de estos casos evoluciona a LES y en el 70 % se relaciona con LED. ^{10b}

El reconocimiento temprano de los pacientes con LEC en riesgo de desarrollar LES es muy importante para adoptar medidas preventivas contra factores desencadenantes; en este se ha señalado que la presencia de nefropatía, aumento en los títulos de AAN y artralgias son factores que predicen transición a LES. ¹⁸

CLASIFICACIÓN.

Después de 150 años de estudio no existe acuerdo en la nomenclatura y clasificación del LEC y LES, menos aun si son enfermedades independientes o forman parte de una mismo trastorno con diferente expresión clínica. Actualmente se considera que el LE es una enfermedad autoinmune, heterogénea, con diferentes patrones de producción de auto anticuerpos los cuales pueden afectar varios órganos y sistemas; cuando afectan la piel se le denomina LE cutáneo (LEC), cuando afecta órganos vitales internos (riñón, vasos sanguíneos, etc.) se denomina LE sistémico (LES), esta ultima se considera como el prototipo de la enfermedad mediada por complejos inmunes. ⁶

El LE dependiendo de la expresión cutánea o sistémica que presente va a condicionar morbilidad y mortalidad importante.

EL lupus eritematoso discoide es la forma cutánea mas común de LECC pero se presenta también en el 15 a 30 % de pacientes con LES.

Aproximadamente el 5 % de pacientes con LED pueden evolucionar a LES en algún momento de su enfermedad. ^{6,9,10.}

En México Arenas^{10b} señala que la incidencia es de un caso por 1000 enfermos de piel y del 2% en la población infantil. ^{4 9}

La variedad clínica de lupus profundo representa del 2 al 3 % de los casos de lupus, se han informado casos familiares y el 10 % de estos casos evoluciona a LES y en el 70 % se relaciona con LED. ^{10b}

El reconocimiento temprano de los pacientes con LEC en riesgo de desarrollar LES es muy importante para adoptar medidas preventivas contra factores desencadenantes; en este se ha señalado que la presencia de nefropatía, aumento en los títulos de AAN y artralgias son factores que predicen transición a LES. ¹⁶

CLASIFICACIÓN.

Después de 150 años de estudio no existe acuerdo en la nomenclatura y clasificación del LEC y LES, menos aun si son enfermedades independientes o forman parte de una mismo trastorno con diferente expresión clínica. Actualmente se considera que el LE es una enfermedad autoinmune, heterogénea, con diferentes patrones de producción de auto anticuerpos los cuales pueden afectar varios órganos y sistemas; cuando afectan la piel se le denomina LE cutáneo (LEC), cuando afecta órganos vitales internos (riñón, vasos sanguíneos, etc.) se denomina LE sistémico (LES), esta ultima se considera como el prototipo de la enfermedad mediada por complejos inmunes. ⁶

El LE dependiendo de la expresión cutánea o sistémica que presente va a condicionar morbilidad y mortalidad importante.

La piel se considera el 2º órgano mas frecuentemente afectado en los pacientes con LE, es la segunda manifestación como esta enfermedad inicia y forma parte de los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología (ACR). Por todo lo anterior es indispensable un conocimiento detallado y completo de las manifestaciones cutáneas del LE para así poder tener un manejo eficiente de los pacientes.⁶

Los diferentes tipos de lesiones cutáneas que se encuentran en los pacientes con LE se pueden dividir en dos grandes grupos de acuerdo con la clasificación propuesta por el Dr. James N Gillian² hace mas de dos décadas: Uno con características histológicas específicas de LE y otro que no lo son. Lo primero se observa en las variedades de Lupus Eritematoso Cutáneo Discoide ó Crónico (LECC), Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA) y Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA); y lo segundo en casos con manifestaciones cutáneas inespecíficas. Fig.2.

El LECA a menudo ocurre en el contexto de un LES activo y es manejado tanto por dermatólogos como por reumatólogos.^{1,6,7}

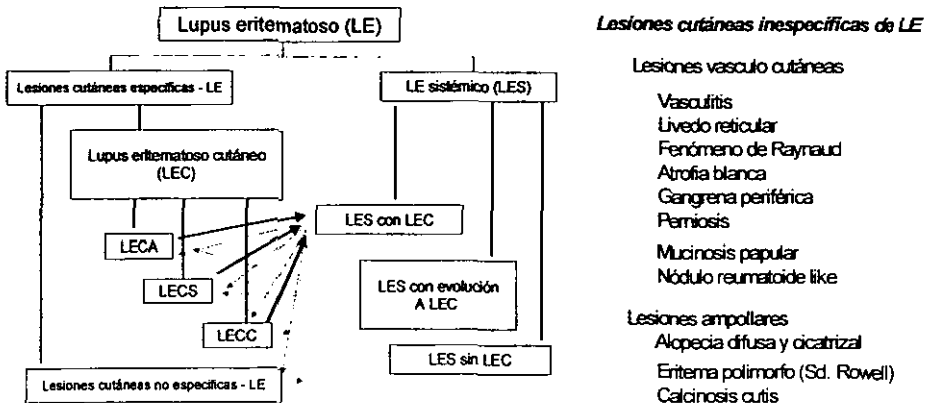


Figura 2. Izq. intenta ilustrar la compleja relación entre los diferentes manifestaciones cutáneas y sistémicas del LE.
(modificado de Sontheimer lupus 1997)

Algunas de las manifestaciones cutáneas asociadas a LE

Para el propósito de este trabajo el concepto de LECC o LE discoide (LED) se utilizara en sentido genérico y se refiere a una enfermedad que afecta únicamente la piel y se caracteriza por presentar lesiones cutáneas específicas de LE con curso benigno de evolución crónica.⁵

DEFINICIÓN DE LECC.

Es una enfermedad autoinmune que forma parte del espectro del LE afecta únicamente a la piel y presenta un patrón histológico específico, con un comportamiento biológico benigno, de curso crónico (enfermedad crono dinámica) clínicamente se caracteriza por que se presenta la mayoría de las veces en la piel de la cara en forma de placas eritemato escamosas bien definidas, de forma circular discoide que tienden a involucionar dejan una zona de atrofia con cambios en la pigmentación que puede estar aumentada o disminuida. Existen alteraciones inmunológicas de baja magnitud que son las que sustentan su relación con autoinmunidad.^{1,3,4,6,7}

VARIETADES CLINICAS.

Lupus Eritematoso Discoide Localizado

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico Diseminado.

Lupus Eritematoso Cutáneo Profundo ó Paniculitis Lúpica.

ETIOLOGÍA

Se desconoce, pero en cambio se acepta que:

Existen factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad tales como:

- Genéticos (alelos del sistema HLA).^{1,3,5,20,48}
- Hormonales, una de las características del lupus es su presentación en mujeres en edad reproductiva, en ellas se ha detectado aumento de la hidroxilación de estrona a 16- hidroxiestrona, aunque el mecanismo por el cual los estrógenos pueden predisponer a esta enfermedad se desconocen.^{3,4,5}

Para el propósito de este trabajo el concepto de LECC o LE discoide (LED) se utilizara en sentido genérico y se refiere a una enfermedad que afecta únicamente la piel y se caracteriza por presentar lesiones cutáneas específicas de LE con curso benigno de evolución crónica.⁵

DEFINICIÓN DE LECC.

Es una enfermedad autoinmune que forma parte del espectro del LE afecta únicamente a la piel y presenta un patrón histológico específico, con un comportamiento biológico benigno, de curso crónico (enfermedad crono dinámica) clínicamente se caracteriza por que se presenta la mayoría de las veces en la piel de la cara en forma de placas eritemato escamosas bien definidas, de forma circular discoide que tienden a involucionar dejan una zona de atrofia con cambios en la pigmentación que puede estar aumentada o disminuida. Existen alteraciones inmunológicas de baja magnitud que son las que sustentan su relación con autoinmunidad.^{1,3,4,6,7}

VARIEDADES CLINICAS.

Lupus Eritematoso Discoide Localizado

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico Diseminado.

Lupus Eritematoso Cutáneo Profundo ó Paniculitis Lúpica.

ETIOLOGÍA

Se desconoce, pero en cambio se acepta que:

Existen factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad tales como:

- Genéticos (alelos del sistema HLA).^{1,3,5,20,48}
- Hormonales, una de las características del lupus es su presentación en mujeres en edad reproductiva, en ellas se ha detectado aumento de la hidroxilación de estrona a 16- hidroxiestrona, aunque el mecanismo por el cual los estrógenos pueden predisponer a esta enfermedad se desconocen.^{3,4,5}

Para el propósito de este trabajo el concepto de LECC o LE discoide (LED) se utilizara en sentido genérico y se refiere a una enfermedad que afecta únicamente la piel y se caracteriza por presentar lesiones cutáneas específicas de LE con curso benigno de evolución crónica.⁵

DEFINICIÓN DE LECC.

Es una enfermedad autoinmune que forma parte del espectro del LE afecta únicamente a la piel y presenta un patrón histológico específico, con un comportamiento biológico benigno, de curso crónico (enfermedad crono dinámica) clínicamente se caracteriza por que se presenta la mayoría de las veces en la piel de la cara en forma de placas eritemato escamosas bien definidas, de forma circular discoide que tienden a involucionar dejan una zona de atrofia con cambios en la pigmentación que puede estar aumentada o disminuida. Existen alteraciones inmunológicas de baja magnitud que son las que sustentan su relación con autoinmunidad.^{1,3,4,6,7}

VARIEDADES CLINICAS.

Lupus Eritematoso Discoide Localizado

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico Diseminado.

Lupus Eritematoso Cutáneo Profundo ó Paniculitis Lúpica.

ETIOLOGÍA

Se desconoce, pero en cambio se acepta que:

Existen factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad tales como:

- Genéticos (alelos del sistema HLA).^{1,3,5,20,48}
- Hormonales, una de las características del lupus es su presentación en mujeres en edad reproductiva, en ellas se ha detectado aumento de la hidroxilación de estrona a 16- hidroxiestrona, aunque el mecanismo por el cual los estrógenos pueden predisponer a esta enfermedad se desconocen.^{3,4,5}

Para el propósito de este trabajo el concepto de LECC o LE discoide (LED) se utilizara en sentido genérico y se refiere a una enfermedad que afecta únicamente la piel y se caracteriza por presentar lesiones cutáneas específicas de LE con curso benigno de evolución crónica.⁵

DEFINICIÓN DE LECC.

Es una enfermedad autoinmune que forma parte del espectro del LE afecta únicamente a la piel y presenta un patrón histológico específico, con un comportamiento biológico benigno, de curso crónico (enfermedad crono dinámica) clínicamente se caracteriza por que se presenta la mayoría de las veces en la piel de la cara en forma de placas eritemato escamosas bien definidas, de forma circular discoide que tienden a involucionar dejan una zona de atrofia con cambios en la pigmentación que puede estar aumentada o disminuida. Existen alteraciones inmunológicas de baja magnitud que son las que sustentan su relación con autoinmunidad.^{1,3,4,6,7}

VARIEDADES CLINICAS.

Lupus Eritematoso Discoide Localizado

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico Diseminado.

Lupus Eritematoso Cutáneo Profundo ó Paniculitis Lúpica.

ETIOLOGÍA

Se desconoce, pero en cambio se acepta que:

Existen factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad tales como:

- Genéticos (alelos del sistema HLA).^{1,3,5,20,48}
- Hormonales, una de las características del lupus es su presentación en mujeres en edad reproductiva, en ellas se ha detectado aumento de la hidroxilación de estrona a 16- hidroxiestrona, aunque el mecanismo por el cual los estrógenos pueden predisponer a esta enfermedad se desconocen.^{3,4,5}

- Ambientales que inducen o exacerbaban el lupus, la radiación ultra violeta, algunos fármacos y agentes químicos como la hidralazina, isoniazida, procainamida, clorpromazina y metildopa entre otras.
Es interesante el respeto cutáneo en LES inducido por medicamentos. ^{4,5,23}
- Los Agentes Infecciosos también han sido involucrados en el desarrollo del lupus eritematoso, los virus implicados son de EBV, rubéola, sarampión, parainfluenza y algunos retrovirus; estos agentes afectan el sistema inmune de varias maneras, lo que favorece al desarrollo de autoinmunidad. ^{4,5,60}
- Inmunodeficiencias. Componentes del complemento como C4A,C4B,y C2 cuya interacción tal vez induzca alteraciones profundas de los sistemas normales de inmuno-regulación, que culminan en el desarrollo de autoinmunidad. ^{4,5, 53, 60}

FACTORES GENETICOS .

El LEC es considerado como una enfermedad genéticamente predispuesta, que puede ser desencadenada por varios factores exógenos como la luz ultravioleta y algunos medicamentos. La hipótesis de esta predisposición genética se sustenta en el hecho de la ocurrencia familiar , trastornos inmunológicos en familiares sanos, de primer grado y también en modelos animales de experimentación.

Rowell sostiene que debe haber una predisposición genética para que un caso de LEC se convierta en LES, desafortunadamente no se han determinado ni encontrado marcadores genéticos que lo predigan, pronostiquen o señalen.

Parece ser que la presencia del antígeno HLA-B8 en mujeres que desarrollan o tienen LED entre los 15 y 40 años de edad confiere alto riesgo de convertirse en LES; se ha sugerido que un paciente que únicamente tiene el genotipo para LED no se transforma en LES aun cuando se exponga a factores ambientales como RUV, medicamentos, agentes infectantes, stress físico o mental. ^{1, 2, 3, 4, 5, 20}

- Ambientales que inducen o exacerban el lupus, la radiación ultra violeta, algunos fármacos y agentes químicos como la hidralazina, isoniazida, procainamida, clorpromazina y metildopa entre otras.
Es interesante el respeto cutáneo en LES inducido por medicamentos.^{4,5,23}
- Los Agentes Infecciosos también han sido involucrados en el desarrollo del lupus eritematoso, los virus implicados son de EBV, rubéola, sarampión, parainfluenza y algunos retrovirus; estos agentes afectan el sistema inmune de varias maneras, lo que favorece al desarrollo de autoinmunidad.^{4,5,60}
- Inmunodeficiencias. Componentes del complemento como C4A,C4B,y C2 cuya interacción tal vez induzca alteraciones profundas de los sistemas normales de inmuno-regulación, que culminan en el desarrollo de autoinmunidad.^{4,5, 53, 60}

FACTORES GENETICOS .

El LEC es considerado como una enfermedad genéticamente predispuesta, que puede ser desencadenada por varios factores exógenos como la luz ultravioleta y algunos medicamentos. La hipótesis de esta predisposición genética se sustenta en el hecho de la ocurrencia familiar , trastornos inmunológicos en familiares sanos, de primer grado y también en modelos animales de experimentación.

Rowell sostiene que debe haber una predisposición genética para que un caso de LEC se convierta en LES, desafortunadamente no se han determinado ni encontrado marcadores genéticos que lo predigan, pronostiquen o señalen.

Parece ser que la presencia del antígeno HLA-B8 en mujeres que desarrollan o tienen LED entre los 15 y 40 años de edad confiere alto riesgo de convertirse en LES; se ha sugerido que un paciente que únicamente tiene el genotipo para LED no se transforma en LES aun cuando se exponga a factores ambientales como RUV, medicamentos, agentes infectantes, stress físico o mental.^{1, 2, 3, 4, 5, 20}

FACTORES AMBIENTALES.

La exposición a la luz natural (solar), fuentes de luz artificial como lámparas y tubos fluorescentes con radiación UV y fuentes de luz de las fotocopiadoras, se consideran un factor que con frecuencia precipita la aparición de lesiones de LEC.

La presencia del Auto Ac. Ro/SS-A se considera un factor agregado para la fotosensibilidad con respecto a las variedades clínicas del lupus cutáneo se menciona que: el LECSA es muy sensible a la RUV tanto A como B y que puede precipitarse por el uso concomitante de fármacos como la hidroclorotiazida, procainamida, D penicilamina, sulfonilureas, griseofulvina, diltiazem y PUVA.

En el 50 % de pacientes con LECD la radiación ultravioleta (RUV) lo agrava y lo precipita especialmente la B (RUVB), el tabaquismo parece contribuir como factor concomitante puesto que las lesiones disminuyen cuando se suspende.^{3,4,5, 21,22,49.}

PATOGENIA.

El mecanismo patogénico de las lesiones cutáneas del lupus no se ha determinado con exactitud, hay evidencia de que existe un trastorno de los mecanismos normales de inmuno-regulación, como ya lo mencionamos antes desencadenados por la interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales (RUV).³⁵

En el LEC la célula blanco del daño inmunológico es el queratinocito basal (células basales) el principal mecanismo en la patogénesis de éste se considera que es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.^{4,23}

La RUV tiene un importante papel desencadenante en el LEC, se ha demostrado que induce lesiones cutáneas de lupus que se reconocen por la acumulación de células mononucleares en áreas perivasculares, es éste el primer cambio patológico en lesiones cutáneas de LE inducidas por la RUV.^{4,36}

FACTORES AMBIENTALES.

La exposición a la luz natural (solar), fuentes de luz artificial como lámparas y tubos fluorescentes con radiación UV y fuentes de luz de las fotocopiadoras, se consideran un factor que con frecuencia precipita la aparición de lesiones de LEC.

La presencia del Auto Ac. Ro/SS-A se considera un factor agregado para la fotosensibilidad con respecto a las variedades clínicas del lupus cutáneo se menciona que: el LECSA es muy sensible a la RUV tanto A como B y que puede precipitarse por el uso concomitante de fármacos como la hidroclorotiazida, procainamida, D penicilamina, sulfonilureas, griseofulvina, diltiazem y PUVA.

En el 50 % de pacientes con LECD la radiación ultravioleta (RUV) lo agrava y lo precipita especialmente la B (RUVB), el tabaquismo parece contribuir como factor concomitante puesto que las lesiones disminuyen cuando se suspende^{3,4,5, 21,22,49.}

PATOGENIA.

El mecanismo patogénico de las lesiones cutáneas del lupus no se ha determinado con exactitud, hay evidencia de que existe un trastorno de los mecanismos normales de inmuno-regulación, como ya lo mencionamos antes desencadenados por la interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales (RUV).³⁵

En el LEC la célula blanco del daño inmunológico es el queratinocito basal (células basales) el principal mecanismo en la patogénesis de éste se considera que es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.^{4,23}

La RUV tiene un importante papel desencadenante en el LEC, se ha demostrado que induce lesiones cutáneas de lupus que se reconocen por la acumulación de células mononucleares en áreas perivasculares, es éste el primer cambio patológico en lesiones cutáneas de LE inducidas por la RUV.^{4,36}

El depósito de Ig. y Complemento en la unión dermoepidérmica parece ser el resultado de este proceso inflamatorio perivascular.

Los efectos patogénicos de la RUV sobre las lesiones de LEC han sido los más estudiados y se señala la presencia de:

1. **Liberación de citocinas** como la IL-1,6 y TNF-alfa por los queratinocitos y células de la dermis después de la exposición a la RUV, estas citocinas tienen efectos pro-inflamatorios y producen lesiones de lupus en un huésped susceptible.
2. otro posible mecanismo es que el **DNA**, el cual en principio no es **inmunogénico**, puede volverse después de la radiación UV.
3. **Formación de neo-antígenos** la radiación UV también induce la expresión de antígenos intracelulares, que aparecen como extraños al sistema inmune lo que desencadena una respuesta en contra, como sucede con una molécula intracelular que es ordinariamente "invisible al sistema inmune" puede generar un auto-anticuerpo Fig 3.³⁴

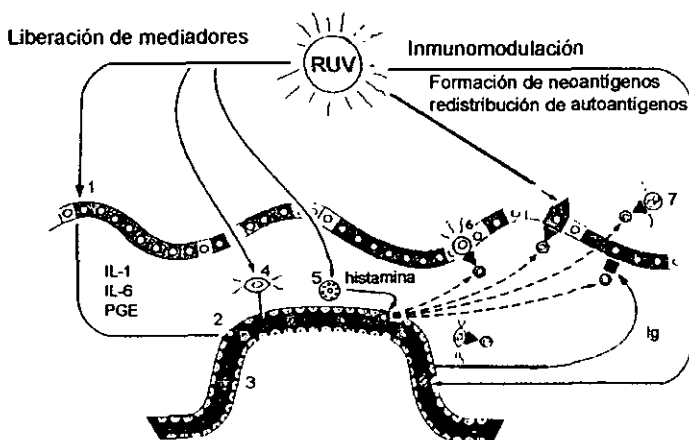


Figura 3. Propuesta patogénesis LEC símbolos. 1 queratinocitos, 2 células T, 3 células endoteliales, 4 células dendríticas perivasculares, 5 mastocitos, 6 melanocitos, 7 células de langerhans, ▲ neoantígenos inducidos por RUV, ■ autoantígenos expuestos por RUV. (modificado de Sontheimer Dermatologic Clinics 1990).

Relación de los Rayos ultravioleta con LEC.

La RUV induce sobre la epidermis una serie de cambios que promueven la toxicidad celular, a través de la liberación de citocinas producidas por las células de la dermis y de la epidermis, estas regulan la expresión de moléculas de adhesión y estimulan a las células efectoras del sistema inmune, que en conjunto inducen la producción de autoanticuerpos y su unión a queratinocitos. Esto último da lugar a toxicidad sobre varias poblaciones celulares y al desarrollo de lesiones cutáneas de LE.

En los diferentes tipos de LEC están involucrados diferentes mecanismos de toxicidad inmunológica como son: daño celular mediado por complemento, toxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), toxicidad mediada por células T y muerte celular programada o apoptosis. Fig 4.

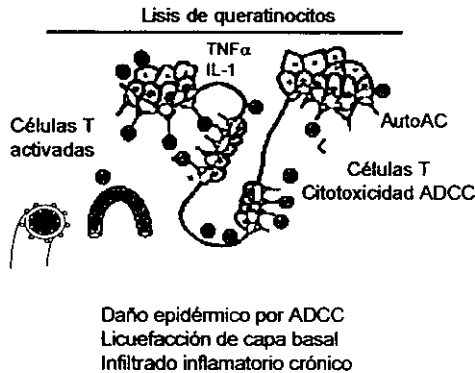


Figura 4 . Mecanismo patogénico de LEC. (modificado de J.H. Chung Am J Dermatopathol 1998)

La RUV induce inflamación cutánea a través de mediadores de ésta (prostaglandinas, neuropéptidos, sustancias vasoactivas) así como liberación de citocinas que provienen de los queratinocitos, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y células de Langerhans. cuadro 2.

Fuente del mediador	RUVB	RUVA
Queratinocitos	IL-1, TNF α GM - CSF, IL-6, IL-8, IL-10, TGF-A PGE2, PGF2A, PGE2	IL -10 PGE2, PGF2A, PGE2
Melanocito		
Mastocito	TNF α , LTC4, LTD4, PGD, histamina	
Célula endotelial	TNF α , PGE2	
Células de Langerhans	IL-2	
Monocitos/ macrófago	IL-6	IL-6

Cuadro 2. mediadores liberados por estímulo de la RUV.

En todas las formas de lupus cutáneo los vasos sanguíneos son los sitios en donde actúan los mediadores de la inflamación liberados como hemos dicho por el estímulo directo de la RUV sobre los queratinocitos y mastocitos, lo que provoca que las células endoteliales de los vasos se activen y den lugar a la formación de moléculas de adhesión específicas que a su vez favorecen la migración de leucocitos hacia la piel.

Esa activación de las células endoteliales es influenciada por anticuerpos específicos involucrados en el lupus cutáneo, tales como el Anti-Ro/SSA

Un punto clave en el control de la unión y migración de los leucocitos a través de la pared endotelial hacia la dermis, lo constituye la expresión coordinada de las moléculas de adhesión sobre la superficie de las células endoteliales.

Cuando los queratinocitos son el blanco de la toxicidad, la expresión de las moléculas de adhesión, determinará, si los leucocitos se unen a los queratinocitos y desencadenan el daño citotóxico.

La clave en todas estas interacciones es la adhesión de: ICAM-1 más LFA-1 molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) con el antígeno asociado a la función leucocitaria (LFA-1).

La expresión de ICAM-1 en la mayoría de los tipos celulares es estimulada por la IL-1, TNF- α e IFN- γ , existe una fuerte sinergia en la inducción de ICAM-1 por los dos últimos, esta es variable en la epidermis en los diferentes individuos y es un factor importante porque determina quienes desarrollarán lupus fotosensible.^{21,24}

El patrón de tinción de la ICAM-1 en lesiones de LED y LECSA inducidas por la RUV A y B semeja el patrón encontrado en lesiones espontáneas de estos pacientes sugiriendo que la UVB juega un papel pivote en la inducción de ICAM-1 en estos pacientes.

El movimiento de los leucocitos desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos es controlado mediante la inducción de las moléculas de adhesión sobre los leucocitos y las células endoteliales.

La expresión de la P selectina y la E selectina sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos promueve la unión con carbohidratos específicos de los leucocitos lo que provoca que estos rueden sobre las células endoteliales.

Factores quimiotácticos como IL-8, GM-CSF, PAF estimulan a los receptores de los leucocitos para que estos se unan a las células endoteliales.

Todos estos eventos conducen a la formación de complejos integrina proteína de la súper familia de las Inmunoglobulinas LFA-1/ICAM-1 y VLA-4/VCAM-1 necesarias para la diapédesis de los leucocitos a través de las paredes de los vasos sanguíneos.

La expresión de las selectinas, ICAM-1 y VCAM-1 sobre las células endoteliales y de sus ligandos LFA-a y VLA-4 aumentan por estimulación de la IL-1 y TNF- α .

Al mismo tiempo la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ junto con la histamina causan retracción y contracción de las células endoteliales y favorecen la salida de los leucocitos hacia los tejidos.

En la piel el efecto de la RUV sobre todas estas moléculas es intenso y hay evidencia que puede regular directamente la expresión de la ICAM-1 en las células endoteliales humanas sin inducir liberación de IL-1 y TNF.

La liberación de citocinas primarias son un importante estímulo de ICAM-1 en queratinocitos y vasos sanguíneos, también las quimiocinas promueven la migración de leucocitos por el GM-CSF y la IL-8. Fig. 5.

Las quimiocinas producidas en la epidermis contribuyen también a la presencia del infiltrado linfocitario observado en la piel post- RUV.^{23,35}

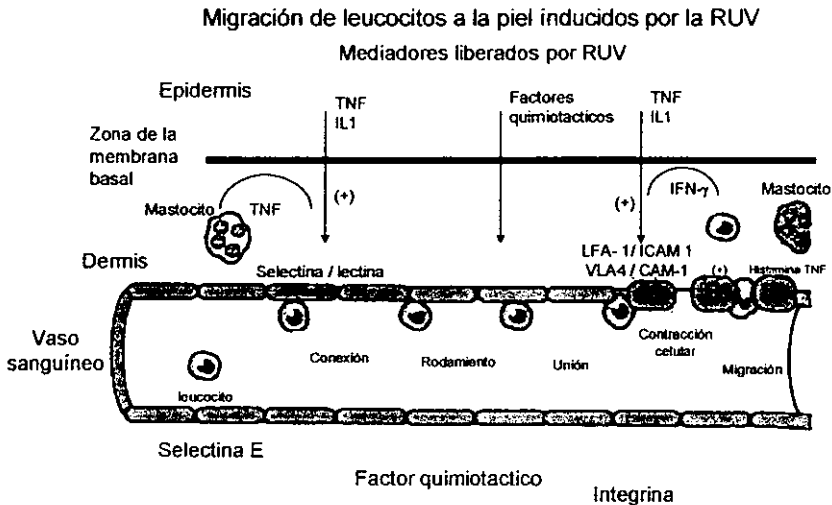


Figura 5. La RUV induce migración de leucocitos, 1º el TNF e IL-1, selectinas sobre las células endoteliales, los leucocitos se unen y cruzan las paredes de los vasos, regulado por factores quimiotácticos ICAM-1/LFA-1. (modificado de Bennion Lupus 1997)

Las principales citocinas liberadas por la RUV son la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa los cuales promueven una cascada de eventos inflamatorios.

El TNF- α es liberado de los queratinocitos y de las células cebadas y al igual que la IL-1 es capaz de promover la liberación de muchas otras sustancias pro inflamatorias.

La IL-1 induce liberación de IL-8 y de factor estimulador del crecimiento de colonias de "granulocitos monocitos". Cada una de estas citocinas estimula la función de las células de Langerhans, actúan como pirógenos y son estimuladores de los reactantes de fase aguda, son también factores coestimuladores para la activación de linfocitos por antígenos y/o súper antígenos.

La RUV no solo induce inflamación local y sistémica, sino que también es capaz de producir inmunosupresión local y sistémica, provoca disminución de las células de Langerhans por efecto toxico directo y a través de las citocinas que inducen su migración.

El TNF- α y la IL-10 son liberados por los queratinocitos post RUVB, la IL-10 produce radicales libres después de la exposición a la RUVB por lo que estas dos citocinas, se han propuesto como inmunosupresores sistémicos.

No todos los pacientes con LE tienen foto-sensibilidad y esta red de citocinas inmunosupresoras y fotoreceptores pueden ser un importante factor en los pacientes que toleran la RUV.^{24,35}

La presencia de vías de co-estimulación B7-CD8 son importantes en la generación y propagación de la actividad de las células T.³²

La figura 6 trata de integrar los diferentes factores iniciadores del daño epidérmico en pacientes con LEC.

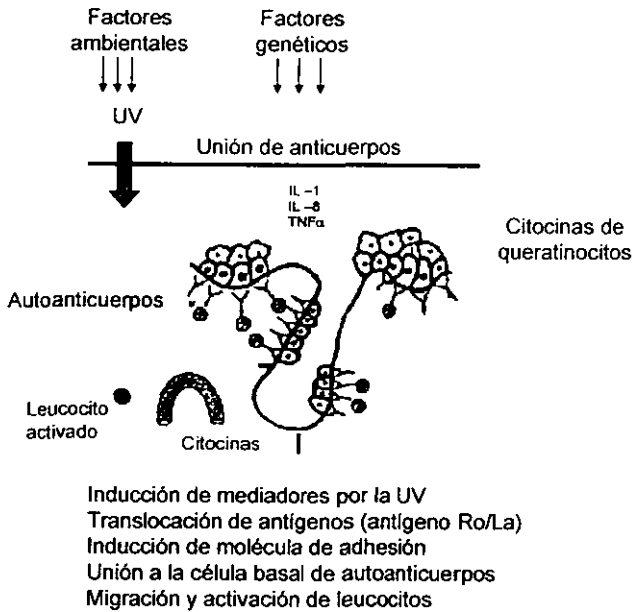


Figura 6. Mecanismo patológico de LEC. (modificado de J.H. Chung Am J Dermatopathol 1998)

El infiltrado celular de las biopsias de pacientes con LECSA y LED esta constituido por macrófagos y linfocitos CD4 y CD8 positivos. Los queratinocitos son positivos a las moléculas clase II del MHC lo que indica activación por TNF- α o INF- γ , estos pacientes tienen disminuidas las células de Langerhans por la acción de la RUV y la liberación de TNF e IL-1.^{25,26}

Estudios recientes muestran que en la toxicidad de los queratinocitos observada en pacientes con LED están implicadas las células T gama / delta, se ha propuesto que estas son activadas específicamente por proteínas de shock térmico y hay evidencia que estas son inducidas en el LE.²⁸

Se ha sugerido pero no se ha probado que la inducción de las proteínas de shock térmico (HSP) en los queratinocitos por la RUV, sean un blanco específico de la toxicidad epidérmica mediada por células T en el LED.^{25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35}

Se ha insinuado que la RUV induce la expresión de neo-antígenos que pueden convertirse en el blanco de un ataque inmune alterado (desregulación).

La RUV B favorece la expresión de autoantígenos como el Ro/SS-A, La/SS-B, calreticulina en la superficie de los queratinocitos fuera de sus localizaciones normales: dentro o en el interior de los queratinocitos

La apoptosis de los queratinocitos inducida por la RUV, es el principal mecanismo responsable de este patrón aberrante de expresión, en la superficie celular de autoantígenos.

La presencia de estos en la superficie de los queratinocitos da lugar a la formación de autoanticuerpos Ro/SS-A, La/SS-B, calreticulina y su posterior unión con sus autoantígenos, que normalmente son secuestrados de la respuesta inmune humoral, en el interior de la célula. ^{30,31,32,33,34,35}

El autoanticuerpo unido al antígeno expuesto condiciona daño tisular a través de lisis mediada por el complemento o toxicidad celular dependiente de anticuerpos.²⁸ Fig 7

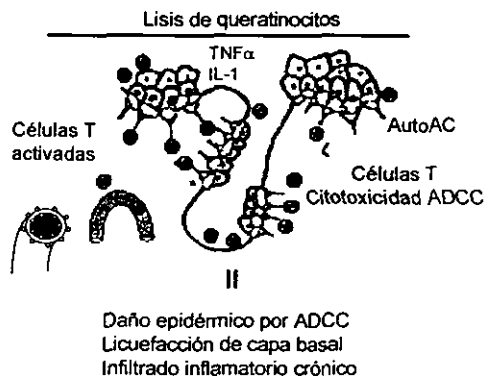


Figura 7 . Mecanismo patogénico de LEC. (modificado de J.H. Chung Am J Dermatopathol 1998)

Las infecciones por alfa virus tales como el sinbis y rubéola, al parecer son capaces de inducir la expresión en la superficie celular de Ro/SS-A y auto antígenos relacionados, en células que sufren apoptosis inducida por estos microorganismos.²⁸

Otros virus como el citomegalovirus también desencadenan la expresión en la superficie celular de Ro/SS-A y otros autoantígenos relacionados, es posible que factores humorales estén involucrados en la patogénesis de la fotosensibilidad del LE.^{23,24,28,29}

La luz UV puede afectar directamente a las células inmuno-reguladoras como son los linfocitos cutáneos los cuales normalmente ayudan a suprimir patrones anormales de inflamación en la piel.^{30,31,34,35}

Hay evidencias que sugieren que las células T específicas de los autoantígenos intervienen en la patogénesis de otros trastornos auto-inmunes órgano específicos como la tiroiditis auto-inmune y la esclerosis múltiple.

Las células T auto-reactivas intervienen en la patogénesis de las formas de lupus eritematoso cutáneo tales como el LED aunque no se asocian con autoanticuerpos específicos.

El hecho que las células T en las lesiones cutáneas de LE son oligoclonales, sustenta la idea de que la proliferación de células T manejada por antígenos ocurre dentro de esas lesiones.²⁵

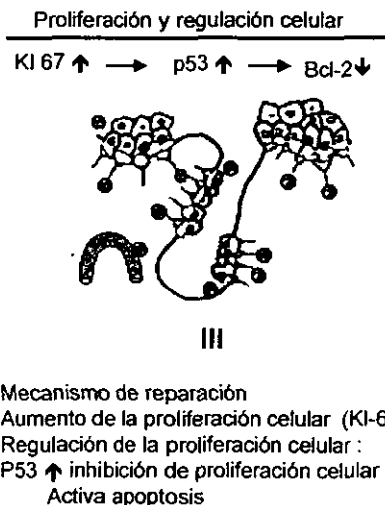


Figura 8. Mecanismo patogénico de LEC.
(modificado de J.H. Chung Am J Dermatopathol 1998)

El reconocimiento por parte de las células T de los auto antígenos presentados por las células de Langerhans explica el número disminuido de éstas en áreas de inflamación activa de LEC.²⁵

Los queratinocitos en lesiones cutáneas de LEC a menudo muestran antígenos de histocompatibilidad clase II, involucrados en la interacción con células T.¹³

Las células basales CD40 ligadas a células T pueden contribuir a la cinética epidérmica alterada en el LEC como: hiperproliferación, diferenciación anormal, diferenciación terminal prematura. Fig . 8 y 9^{28,35}

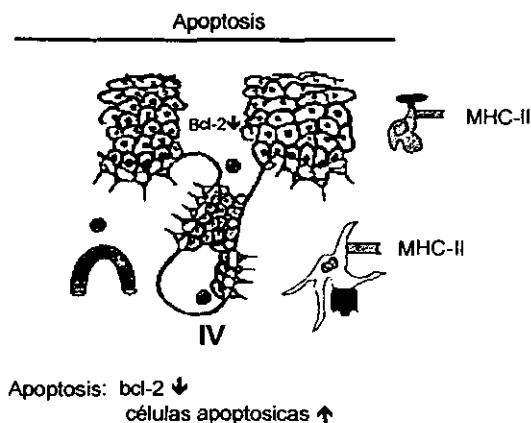


Figura 9. Mecanismo patogénico de LEC. (modificado de J.H. Chung Am J Dermatopathol 1998)

Para reparar el daño que sufre la capa basal, los queratinocitos desarrollan un estado hiperproliferativo y expresan proteína Ki-67 en sus núcleos, lo que a su vez induce la expresión de proteína p53, la cual regula la proliferación celular disminuye bcl-2 y activa apoptosis. Se ha observado que entre mayor sea el grado de atrofia mas evidente es la tinción con Ki-67, por lo que este mecanismo probablemente sea un intento para reparar la capa basal y se autolimita dando como resultado la atrofia. Fig 8²⁸

La serie de eventos o cambios patogénicos de las lesiones cutáneas de lupus eritematoso se puede resumir en la figura numero. 10

La RUV produce apoptosis y contribuye a la formación de autoanticuerpos en la epidermis, la exposición repetida y persistente a esta, inicia una serie de cambios pro inflamatorios en la dermis y epidermis como:

Liberación de citocinas y quimiocinas por los queratinocitos, células endoteliales y mastocitos liberan mediadores que contribuyen a que las células de la epidermis y las endoteliales muestren moléculas de adhesión.

Con lo que se provoca migración de leucocitos, estos posteriormente inducen la expresión de ICAM-1 sobre los queratinocitos por acción del IFN- γ .

En la fase citotóxica los queratinocitos son destruidos a través de una combinación de mecanismos diferentes como:

- Lisis específica por linfocitos T citotóxicos activados o células T γ/δ
- Daño celular mediado por ADCC a través de anticuerpos antiRo/SS-A
- Efecto directo de las citocinas y lisis mediada por el complemento en células incapaces de reparar poros en sus membranas.

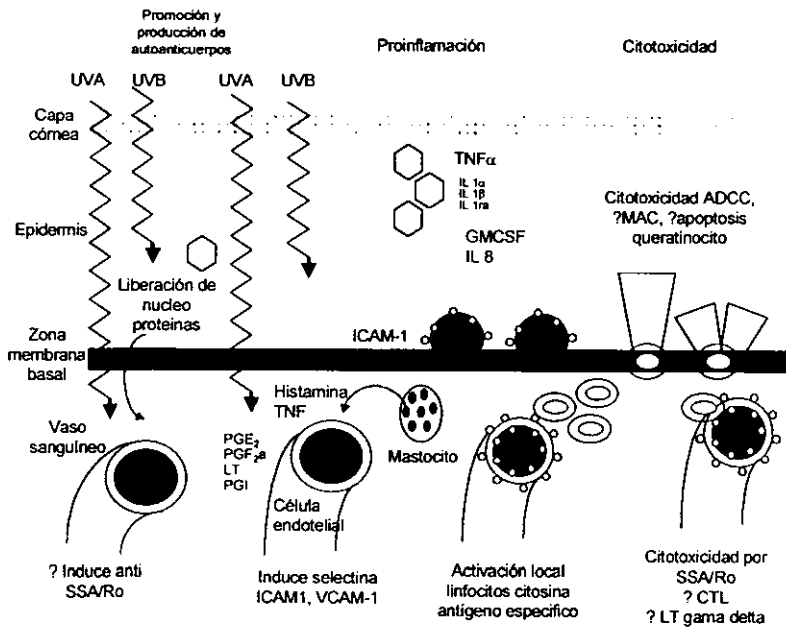


Figura 10. Resume los efectos de la RUV en la piel, apoptosis de los queratinocitos y liberación de nucleoproteínas, promotores de autoanticuerpos, cascada de citocinas en la fase proinflamatoria. Activación y migración de leucocitos todos estos eventos conducen a citotoxicidad a través de varios mecanismos. (modificado de Bennion *Lupus* 1997).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

TOPOGRAFÍA

La región afectada con más frecuencia es la cara (80%), seguida de la piel cabelluda (60%), pabellones auriculares (25%), mucosas (15%), nariz, labio inferior, brazos, piernas, cuello y tronco (menos del 15%). Pueden ser unilaterales o bilaterales, aunque no necesariamente simétricas. Con menor frecuencia se pueden observar en otras zonas del cuerpo, como dorso de manos, dorso y cara laterales de los dedos de los pies y según algunos autores un 6% en palmas y plantas. (?)

MORFOLOGÍA

Se caracteriza por la presencia de eritema, escama y atrofia; en personas morenas se puede agregar hiperpigmentación periférica. Estos elementos forman placas desde algunos milímetros, centímetros o hasta abarcar una región anatómica completa; el borde es activo y el centro atrófico en ocasiones con áreas de hipopigmentación. Muchas veces las placas son rojas o purpúricas, con escamas finas y adherentes, que al desprenderse recuerdan "tachuelas de alfombra o tapiz" (signo de tapicero).

La principal variedad del LECC es el LED, afecta principalmente la cara, piel cabelluda y pabellones auriculares. Morfológicamente se manifiesta por placas eritematosas discoides, con centro ligeramente deprimido y atrofia variable, la periferia presenta escama gruesa y dura, que forma un caparazón adherente, que a veces sangra al intentar retirarlo, y quedan ahí las prolongaciones clásicas en "clavos de tapicero".

La piel subyacente está infiltrada, sobre las zonas de atrofia hay áreas de hipopigmentación que dan un aspecto de falso vitiligo y que al curar dejan también atrofia. Las lesiones pueden ser únicas, si son múltiples rara vez confluyen.

Cuando se involucra la piel cabelluda (12% de los pacientes) hay alopecia irreversible debido a la atrofia y destrucción del folículo piloso.

Las lesiones de LED pueden presentarse en, cualquier sitio, sin embargo, lesiones discoides aisladas por abajo del cuello se presentan en menos del 2% de los casos.

Las mucosas se afectan aproximadamente en el 15 % de los casos de LED y en menos del 5% existe ulceración en ellas.^{1,2,3,4, 5}

El diagnóstico clínico de LED se confirma por los hallazgos histopatológicos.^{14,16}

EVOLUCIÓN

El 90 a 95% de estos pacientes con LECD tienen la enfermedad localizada solo a la piel. La baja frecuencia en las alteraciones de laboratorio como, leucopenia, VSG aumentada, VDRL falso positivo, anticuerpos antinucleares (ANA) sugieren enfermedad generalizada de bajo grado el desarrollo de enfermedad grave es poco frecuente. La progresión a LES es muy rara, aproximadamente el 15 % de los pacientes con LES tienen al inicio de su enfermedad lesiones cutáneas de LED. En cuanto a los casos de LES pueden desarrollar lesiones cutáneas discoides en algún momento de la enfermedad (25% de los casos).^{4,5,6,17}

Los pacientes que presentan LES y lesiones cutáneas de LED representan un forma más benigna de la enfermedad sistémica. Las complicaciones que ponen en peligro la vida como la glomerulonefritis proliferativa difusa son poco frecuentes y la sobrevida es mayor en comparación con los pacientes que cursan con LES sin lesiones de LECD. Fig 11.¹⁸

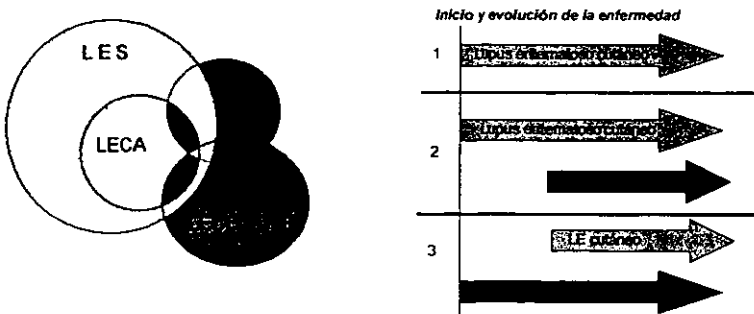


Figura 11 Curso de la enfermedad y su relación con respecto al modo de inicio a nivel cutáneo o sistémico. (modificado de RD Sontheimer Lupus 1997.)

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

Es factible establecer el diagnóstico de LE en base a los hallazgos histológicos.

Las cinco modificaciones cutáneas son:

1. La hiperqueratosis, taponamiento queratósico.
2. El adelgazamiento y el aplanamiento del estrato de malpighi .
3. La degeneración hidropica de las células basales.
4. El infiltrado linfocitario en parches que tiende a disponerse alrededor de los anexos.
5. El edema, la vasodilatación y la extravasación eritrocitaria leve en la dermis superficial .

No obstante no todos estos cambios ocurren en todos los casos.

En la epidermis la alteración mas significativa es la degeneración hidrópica focal o por licuefacción de la capa basal. En su ausencia el diagnóstico debe formularse con cautela y solo cuando otros signos lo avalen.

En los distintos tipos de lesiones, el compromiso epidérmico varia, de manera que el adelgazamiento y aplanamiento del estrato de malpighi no siempre son relevantes.

La dermis superior muestra edema como resultado de la tumefacción subepidérmica, el engrosamiento de la zona basal puede identificarse aún en los cortes de rutina sin necesidad de recurrir al PAS.

En las personas de piel oscura a menudo se encuentra melanina en los melanóforos de la dermis superior, como consecuencia de la degeneración hidrópica, las células basales pierden su melanina (incontinencia pigmenti).

Los capilares y también los vasos de la dermis inferior se dilatan, y sus paredes pueden estar edematizadas empero, no se comprueba proliferación ni obliteración.

El incremento de la sustancia fundamental, el ácido hialurónico, en la dermis media e inferior es común pero leve de modo que no se advierte en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina, pero sí cuando se utiliza la técnica de hierro coloidal.

El aumento de la mucina que separa los haces colágenos es excepcional. Los depósitos fibrinoides en la dermis son inusuales en las lesiones discoides, y pueden verse en las recientes.

El infiltrado inflamatorio dérmico se distribuye en parches, se sitúa en especial en la vecindad de los folículos pilosos y la glándulas sebáceas, está integrado por células linfoides, con algunas plasmáticas e histiocitos.

Algunas veces se aprecian cuerpos coloides o de "Civatte" en los cortes de LED, estos son PAS positivos y diastasa-resistentes, en la Inmunofluorescencia directa revelan inmunoglobulinas (IgG, M ,A), complemento y fibrina.

A menudo se advierte ensanchamiento de la zona basal subepidérmica PAS positiva diastasa-resistente. Las paredes capilares muestran engrosamiento homogeneización y aumento de la intensidad de la reacción PAS.

La zona basal que rodea a los folículos pilosos también se engruesa; No obstante, en las áreas de degeneración hidropica pronunciada puede estar fragmentada o aún ausente.

La biopsia siempre debe provenir de una lesión activa, en ocasiones este espécimen se puede dividir en mitades y enviar a estudio histológico e IFD, para lo cual se hace necesario que la lesión tenga semanas (no menos de 6) de establecida y de esta manera sea útil. ^{14,16,16a}

INMUNOPATOLOGIA

En la inmunofluorescencia directa (IFD) existe depósito granular y grueso de múltiples inmunoreactantes en la UDE y a veces alrededor de los vasos, no se ha comunicado la presencia de IgG como en el LECSA, a pesar de que más del 73% de pacientes con LED tienen anti Ro/SS-A positivo a títulos bajos.

Las lesiones recientes o las atróficas no son útiles para la IFD, el depósito de inmunorreactantes se correlaciona con la duración de las lesiones de LED por lo que la lesión que se vaya a someter a IFD, debe tener entre 6 y 8 semanas de establecida.^{14,16}

Una IFD (banda lúpica) positiva tiene un valor de predicción del 95% y una negativa solo del 32%, o sea que una IFD negativa no excluye el diagnóstico de LED.

Los hallazgos inmunohistológicos en el LEC son: inmunoglobulinas Ig G, Ig A e Ig M y componentes del complemento C3, C4, C1q, factor B y complejo de ataque de membrana, C5b-C9, depositados en una banda continua granular o lineal en la unión dermoepidérmica de la piel lesionada .^{13,14,15,16,32}

Con el método de inmunoperoxidasa se ha confirmado que la mayoría de los depósitos inmunes están sobre las fibras colágenas de la dermis superficial y en la lámina densa de la zona de la membrana basal (ZMB).

Esto se ha tomado como evidencia de que este daño en este sitio, es mediado por complejos antígeno anticuerpo y por autoanticuerpos y que son el evento primario de las lesiones cutáneas del LED. Aunque ha sido rebatido por Gillian y colaboradores.^{2,3,4,5}

INMUNOHISTOQUIMICA

La utilización de los anticuerpos monoclonales ha permitido identificar la presencia de moléculas de adhesión ICAM -1 y de HLA-DR, en la superficie de los queratinocitos, células de la dermis y en las endoteliales.

Excepto la expresión de HLA-DR en células endoteliales, las células HLA-DR positivas funcionan como células presentadoras de antígenos y son responsables de la citotoxicidad restringida a moléculas del MHC en las lesiones de LED.

Las células del infiltrado inflamatorio están constituidas por linfocitos T activados del tipo de los inductores / ayudadores y la presencia el receptor de interleucina 2 es poco frecuente.^{13,26}

La piel lesionada de los pacientes con LED expresan moléculas conocidas como señales coestimuladoras B7.1 y B7.2, las cuales se relacionan con células T CD28+ que a su vez se unen a una proteína de fusión la CTLA-4.³²

Las lesiones cutáneas en el LECC presentan alta incidencia de CD3+, V β 8.1, lo que sugiere que son de tipo oligoclonal y que el receptor de células T puede ser activado por antígenos o superantígenos. Fig 12²⁵

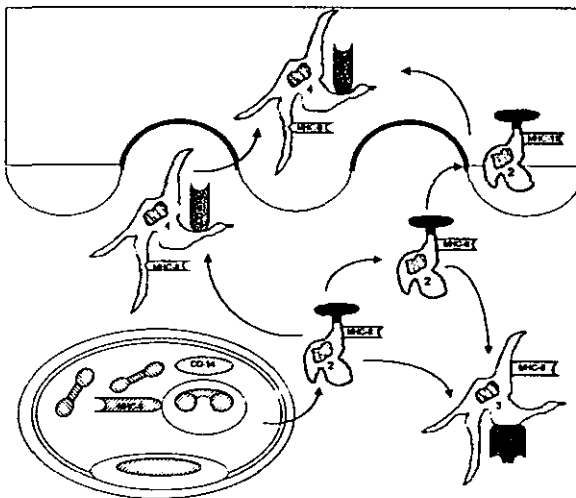


Figura 12 Se ilustran células dendríticas que expresan moléculas de HLA-DR y antígeno CD14 (modificado de M Mori, Histopathology 1994)

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

El 30% de los pacientes con LED presentan títulos bajos de ANA. Solo un 5 % tiene ANA a títulos significativos. VDRL falso positivo esta presente en un porcentaje mínimo en muy raras ocasiones y no a títulos significativos, la presencia de FR positivo, niveles de complemento disminuido, elevación de inmunoglobulinas, leucopenia, anemia y anticuerpos antifosfolípidos positivos, hacen sospechar la presencia de enfermedad generalizada. ^{4,5,17,18}

La inmunofluorescencia directa (IFD) de la piel lesionada es un estudio que ayuda a confirmar en algunas ocasiones el diagnóstico de LEC, sobre todo cuando los hallazgos histológicos no son concluyentes y en aquellas lesiones de piel cabelluda donde hay alopecia cicatrizal.

La IFD de piel no lesionada (prueba de la banda lúpica LBT) se realiza ocasionalmente para evaluar pacientes con sospecha de LES.

Una LBT positiva en piel no lesionada, piel no fotoexpuesta se relaciona con la presencia de enfermedad renal y proporciona información diagnóstica y pronóstica. Sin embargo puede ser positiva en piel foto dañada.

Las técnicas de inmuno-histoquímica se usan para determinar la naturaleza de las células inflamatorias en LE y las moléculas como la de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), estos estudios proporcionan datos que sugieren el mecanismo o patogenia de las lesiones cutáneas del lupus.

Los hallazgos histológicos e inmuno-histológicos de piel no fotoexpuesta y no dañada proporcionan información extra en el Diagnóstico y Pronóstico de los casos difíciles de lupus. ^{13,14,15,16,32}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de LEC requiere de correlación clínico patológica, por lo que se hace de rutina una biopsia de la piel lesionada. ⁶

TRATAMIENTO.

El manejo inicial de los pacientes con cualquier forma de LEC incluye por regla una evaluación para descartar LE activo en el momento del diagnóstico. Todos los pacientes con esta enfermedad deben recibir instrucciones sobre la protección frente al sol y fuentes de radiación UV y advertirles que deben evitar el uso de medicamentos fotosensibilizantes como hidroclorotiazidas, griseofulvina, piroxicam etc. la terapia puede ser tanto local (protectores solares, glucocorticoides tópicos e intralesionales), como sistémica (hidroxicloroquina o cloroquina, dapsona, etretinato, isotretinoína, acitretin, talidomida, clofazimina, glucocorticoides sistémicos, oro IM, VO, entre otros que aun siguen en experimentación), de acuerdo a cada caso en particular.

La talidomida se recomienda para todas las variedades del LEC sobre todo aquellos casos resistentes a antimaláricos (LED, LECS, LEC profundo)

Es importante reconocer cada una de las lesiones cutáneas y éstas a su vez agruparlas para su clasificación, así como evaluar a cada enfermo desde el punto de vista sistémico para decidir el tratamiento.

El tratamiento para el Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC), se hará de acuerdo con el grado de extensión y actividad de la lesión cutánea.

Los tres pilares básicos en los que asienta el tratamiento de LEC son la fotoprotección, la aplicación tópica y sistémica de corticoides, otros fármacos, entre los que destacan antimaláricos.

Fotoprotección.

Es importante para evitar la aparición de nuevas lesiones como la exacerbación de las ya existentes. Se recomendará evitar la exposición solar, sobre todo entre las 10 de la mañana y las tres de la tarde, prendas de vestir que foto-protejan, cremas fotoprotectoras de amplio espectro para UVA y UVB, de preferencia pantallas.

Corticoides tópicos.

Son utilizados cuando las lesiones son escasas y limitadas a una área pequeña de la piel.

Es una norma de seguridad recomendar la aplicación de corticoides de baja potencia en la piel de la cara y los pliegues y reservar los de media y alta potencia para la piel del tronco y las extremidades, con el objeto de evitar la aparición de atrofia. Sin embargo, al tener el conocimiento de que las lesiones de LEC pueden dejar atrofia y deformaciones importantes, es válido el uso de corticoides tópicos potentes como el propionato de clobetasol al 0.05% o el propionato de betametasona al 0.05%, incluso en la región facial, siempre y cuando se utilicen durante períodos cortos de tiempo que no excedan de las 2 semanas lo anterior se debe alternar con períodos de descanso de 2 semanas, se puede incrementar la eficacia de los corticoides utilizándolos en forma oclusiva o intralesional. Esta última posibilidad es de utilidad en el LEC hipertrófico o en lesiones refractarias a todo tratamiento, como suele ocurrir en las localizaciones palmo plantares, se recomienda la inyección de pequeñas cantidades (0.2ml o menos) de acetónido de triamcinolona a una concentración no superior de 5mg por ml en solución. Esta opción terapéutica tiene el inconveniente de resultar muy dolorosa y es posible la aparición de despigmentación y atrofia de la grasa. Y está contraindicado en la paniculitis lúpica ya que su manipulación puede desencadenar la ulceración de la lesión.

Tratamiento sistémico

Cloroquinas

En la actualidad los agentes antimaláricos continúan siendo los fármacos de primera elección en el tratamiento de las lesiones cutáneas específicas del LEC. Como el sulfato de hidroxicloroquina (200 a 400mg/día), el fosfato de cloroquina (250 a 500mg/día) y la quinacrina (100mg/día), el de mayor uso es el fosfato de cloroquina, que es el único comercializado.

Corticoides tópicos.

Son utilizados cuando las lesiones son escasas y limitadas a una área pequeña de la piel.

Es una norma de seguridad recomendar la aplicación de corticoides de baja potencia en la piel de la cara y los pliegues y reservar los de media y alta potencia para la piel del tronco y las extremidades, con el objeto de evitar la aparición de atrofia. Sin embargo, al tener el conocimiento de que las lesiones de LEC pueden dejar atrofia y deformaciones importantes, es válido el uso de corticoides tópicos potentes como el propionato de clobetasol al 0.05% o el propionato de betametasona al 0.05%, incluso en la región facial, siempre y cuando se utilicen durante períodos cortos de tiempo que no excedan de las 2 semanas lo anterior se debe alternar con períodos de descanso de 2 semanas, se puede incrementar la eficacia de los corticoides utilizándolos en forma oclusiva o intralesional. Esta última posibilidad es de utilidad en el LEC hipertrófico o en lesiones refractarias a todo tratamiento, como suele ocurrir en las localizaciones palmo plantares, se recomienda la inyección de pequeñas cantidades (0.2ml o menos) de acetónido de triamcinolona a una concentración no superior de 5mg por ml en solución. Esta opción terapéutica tiene el inconveniente de resultar muy dolorosa y es posible la aparición de despigmentación y atrofia de la grasa. Y está contraindicado en la paniculitis lúpica ya que su manipulación puede desencadenar la ulceración de la lesión.

Tratamiento sistémico

Cloroquinas

En la actualidad los agentes antimaláricos continúan siendo los fármacos de primera elección en el tratamiento de las lesiones cutáneas específicas del LEC. Como el sulfato de hidroxiclороquina (200 a 400mg/día), el fosfato de cloroquina (250 a 500mg/día) y la quinacrina (100mg/día), el de mayor uso es el fosfato de cloroquina, que es el único comercializado.

La quinina deriva de la corteza del árbol de la Chinchona, la hidroxiclороquina (Plaquenil) y la cloroquina (Aralen) son sintéticas y fueron descubiertas a mediados del siglo XX. Estos fármacos son eficaces en más del 80% de los pacientes con lesiones cutáneas, su administración ofrece importantes ventajas en los pacientes con LEC:

- a) Pueden resultar útiles en el tratamiento de otras complicaciones como la afección músculo-esqueléticas, la serositis y la astenia.
- b) Previenen el desarrollo de enfermedad sistémica grave.
- c) Contrarrestan algunos de los efectos secundarios de los corticoides orales puesto que tienen la propiedad de ser anti-agregantes de las plaquetas.
- d) No predisponen al desarrollo de infecciones oportunistas.
- e) Resultan muy seguros cuando se combinan con otros agentes terapéuticos.

La cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) comparten un radical común (4 aminoquinolina) su farmacocinética cualitativamente es semejante en niños y adultos. Son solubles en agua y se absorben fácilmente en el tubo digestivo, su concentración en plasma tiene lugar 4 –8hrs posterior a su ingesta. Se absorben bien por vía oral y en los tejidos se acumulan en concentraciones muy superiores a las del plasma. El equilibrio entre la ingesta y su biodisponibilidad sólo se consigue después de 4 a 6 semanas de tratamiento continuo, y es a partir de este momento cuando ejercen con eficacia su efecto terapéutico; este tiempo puede ser de hasta seis meses en el caso de la hidroxiclороquina. Es por lo tanto importante no suspender el tratamiento en forma prematura, sin dar tiempo a que éste actúe eficazmente. Por otro lado, es recomendable realizar tratamientos prolongados ya que el mantenimiento con dosis mínimas para evitar las recidivas. El sulfato de hidroxiclороquina y el fosfato de cloroquina se excretan por vía renal en forma lenta, pero puede acelerarse mediante la acidificación de la orina.

Durante la terapia con los antimaláricos es obligatoria la revisión oftalmológica previa, al tratar y después cada 6 meses, para descartar retinopatía, a fin de evitar complicaciones.

Se desconoce aún si el efecto tóxico de los antimaláricos está en relación con la dosis diaria administrada o con la dosis acumulativa, no obstante, se recomienda no administrar una dosis diaria de 500mg de cloroquina (o 400mg de hidroxiclороquina) ni una dosis total que supere los 500g. En los niños es importante recordar que su superficie corporal es superior en agua que en sólidos, por lo que el área de distribución de estos fármacos es mayor y por lo tanto su uso es reservado.

El mecanismo de acción propuesto es la alteración en la absorción de la luz ultra violeta, inmunosupresión, así como efecto anti-inflamatorio. Por medio de enlaces bioquímicos a nucleoproteínas, melanina, porfirinas e interacción con la fisiología de los lisosomas.

Efectos colaterales: En el área gastrointestinal: náuseas, vómito, dolor abdominal e irritación; a nivel ocular: visión borrosa, luces brillantes anulares, alteración de la acomodación, escotoma, fotofobia, diplopia, queratopatía reversible y anomalías de la retina entre otras. En piel: prurito, erupción liquenoide, eritrodermia, pigmentación de piel y mucosas, alopecia, fotosensibilidad, exacerbación de psoriasis y porfiria cutánea tarda.

En el Sistema Nervioso Central: cefalea, fatiga, irritabilidad, apatía, confusión, depresión, psicosis tóxica. En el área hematológica: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, hemólisis por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Las auditivas, vértigo, tinnitus. Cardiovasculares: hipotensión, cambios electrocardiográficos, cardiomiopatía, interferencia en la conducción cardíaca.

La quinacrina no ocasiona toxicidad retiniana, es responsable de la coloración amarilla de piel y de la esclerótica, su uso se reserva para aquellos pacientes que no responden a la cloroquina e hidroxiclороquina.

Dosis: Hidroxiclороquina 6 mg/Kg/día por 4 a 6 semanas, seguida de 5mg/Kg/día dosis diaria oral no esta disponible en México. Cloroquina 3.5mg/Kg por día, de acuerdo con la masa magra corporal. La dosis en los niños es semejante.

Sulfona

Rucicka, en 1981, utiliza sulfonas en el tratamiento de varios pacientes con LE, y las encontró especialmente efectivas en aquellos pacientes con LE crónico no cicatrizal, posteriormente en 1984 *Mc Cormack* comprobó su efectividad en pacientes con LCSA anular. Su modo de acción se basa en un efecto bacteriostático (inhibición competitiva del PABA, impide su transformación en ácido dihidrofólico en el interior de la bacteria) y un efecto antiinflamatorio e inmunológico que explicaría su efectividad en enfermedades cutáneas de esta naturaleza. Reduce la inflamación inespecífica y la respuesta de los linfocitos al estímulo con PHA. También reduce la respuesta de los neutrófilos al parche de IK. Inhiben la activación del complemento por la vía alterna y las enzimas lisosomales. También reducen la síntesis de peróxidos y de los radicales-OH por lo neutrófilos. Probablemente la combinación de algunos de estos efectos explicaría su efectividad en el lupus eritematoso cutáneo.

Suele utilizarse como alternativa terapéutica en LEC o como complemento de otras. Está contraindicado su uso en caso de hipoxia, déficit de G6PDH, insuficiencia hepática, renal y embarazo. Sus principales complicaciones son la anemia hemolítica y la metahemoglobinemia. Algunos autores citan como complicación grave el "síndrome de la sulfona", caracterizado por un exantema cutáneo y daño hepático grave que puede conducir a la muerte, entre nosotros que se sepa no se ha presentado. La dosis efectiva mínima, es en general de 100mg/día; posterior a la mejoría es recomendable una dosis de mantenimiento de 25 a 50mg/día ya que las lesiones pueden reaparecer cuando se suspende el fármaco.

Retinoides Orales.

Los retinoides orales Isotretinoín, tretinoín, acitretin, son una alternativa en el tratamiento del LEC, en especial de la variedad hipertrófica. Las lesiones recidivan al abandonar el fármaco, por lo que es necesario recomendar tratamientos prolongados para mantener al enfermo asintomático con el consiguiente incremento del riesgo de toxicidad. Los principales efectos secundarios de estos fármacos son la teratogenicidad, la sequedad mucocutánea intensa, la hipertrigliceridemia y las alteraciones de la función hepática.

Talidomida.

Esta fue sintetizada en 1954 en Alemania Oriental como sustituto de los barbitúricos. Su uso inició en 1956 se le considero un fármaco multi-potente y virtualmente desprovisto de efectos colaterales. Su utilidad en el LEC se inició en 1975, posteriormente se utilizó en la variedad sistémica, la Talidomida se ha utilizado en forma satisfactoria en pacientes con lesiones discoides resistentes a los antimaláricos y en pacientes que no los toleran, las dosis recomendadas son de 100 a 200mg/día, es por lo tanto otro fármaco que puede ser eficaz en el tratamiento de formas graves y refractarias de LECC, la respuesta es rápida, puede ocurrir en las primeras dos semanas y la remisión completa puede alcanzarse en uno o dos meses. Sin embargo, es frecuente que las lesiones recidiven al abandonar el tratamiento por lo que, a menudo, éste deberá prolongarse con una dosis de mantenimiento (25 a 50mg/día) el principal efecto secundario es su teratogenicidad, motivo por lo que no se comercializa en numerosos países. Un 25% de los pacientes presentan polineuropatía sensitiva, que puede ser permanente, pueden presentar constipación y sedación.

Aunque la Talidomida posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias se desconoce su mecanismo de acción. In vitro la talidomida inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, disminuye la fagocitosis mediada por leucocitos polimorfonucleares y por monocitos adherentes. Selectivamente inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa por monocitos, la respuesta de las células T proliferativas. In vivo disminuye también la producción de IgM en un sistema murino y baja los niveles de inmunoglobulina circulante en pacientes con LES.

Otros medicamentos.

La respuesta terapéutica que se ha descrito con fármacos como clofazimina, la vitamina E , las sales de oro, es variable, por lo que su administración deberá plantearse sólo en aquellos casos que no respondan a los tratamientos anteriores.

La clofazimina (100mg/día) es un medicamento anti-leproso que se ha utilizado en el tratamiento tanto del LECC como del LECS. Su actividad es manifiesta a los

tres y seis meses y su principal efecto secundario es la hiperpigmentación de la piel, ya que este fármaco se deposita en la grasa subcutánea, las sales de oro (3mg cada 12hrs) pueden ser eficaces en el tratamiento del LEC refractario a la terapia convencional, sin embargo los efectos secundarios: diarrea, náuseas, vómito, trombocitopenia, proteinuria, obligan en muchos casos a suspender el tratamiento.

En el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo, se han intentado modalidades como el uso de pulsos con láser. Su justificación está dirigida a casos en los cuales las placas infiltrantes y deformantes del LEC responden lentamente al tratamiento sistémico. El tipo de láser usado es el de Argón.^{4,5,6}

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC) Y LAS MOLÉCULAS HLA.

Los seres humanos son heterogéneos con respecto a la susceptibilidad a la enfermedad, lo cual puede tener sustento genético. Dicha susceptibilidad genética está influenciada por las moléculas HLA que unen péptidos e interactúan con el receptor de los linfocitos T (1987) ⁴⁹

este descubrimiento se considera fundamental en la inmunología. ^{37,39,42,43,45,46}

Las moléculas HLA se codifican en el cromosoma 6 y son parte del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Y es considerado la región más polimórfica del genoma humano, lo que ha conducido a un detallado mapeo molecular de esta región y se han identificado hasta el año 2000 más de 300 genes cada uno con una gran cantidad de alelos.

El complejo mayor de histocompatibilidad está constituido por 4 millones de pares de bases (Mb) de DNA y corresponde al 0.1% del genoma. Se ubica dentro del brazo corto del cromosoma 6 en la región 6p 21.3. aproximadamente el 10% de éstos tienen funciones relacionadas con el sistema inmune clásicamente el MHC se divide en clase I, II, III, según el producto de los genes.

Los de clase I (HLA A; B y C) codifican una cadena de 44 kilodaltons (Kd); los de clase II (HLA-DR, DP y DQ) un dímero alfa de 32Kd y beta de 88 Kd. Y los de clase III, genes del complemento C2, C4A y C4B el TNF alfa y beta y las proteínas de choque térmico (HSP-70) en otros.

Dentro del cromosoma se ubican cerca del centrómero los de clase II y III, y del telómero los de clase I. Figura 13.

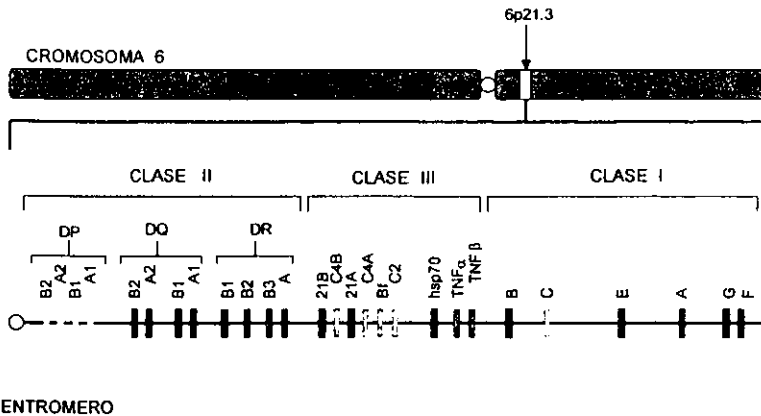


Figura 13 Organización de genes del MHC

GENES HLA CLASE I.

Se localizan en un segmento de 2000Kb de DNA en el extremo telomérico del MCH humano, los cuales incluyen a HLA-A, B, C, E, F, G, H.

Los antígenos HLA-A, B, C son glucoproteínas de membrana que se expresan sobre todas las células nucleares del organismo y además codifican para los principales antígenos de transplante en humanos, mientras que los E, F, G y H son antígenos de diferenciación muy importantes en el desarrollo y la maduración fetales.

Estas moléculas clase I funcionan como elementos de restricción, esenciales para el reconocimiento de los antígenos intracelulares (péptidos derivados principalmente de proteínas intracelulares de virus o neoplasias) por los linfocitos T citotóxicos que expresan el marcador CD8+, es decir el ligando de los antígenos clase I es la molécula CD8+. Las moléculas de clase I forman heterodímeros con la beta 2 microglobulina que está codificada en el cromosoma 15.

GENES HLA CLASE II.

Se localizan en el extremo centromérico del brazo corto del cromosoma seis, esta región incluye a los loci HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP y cada uno de estos genes contiene A y B que codifican para una cadena alfa de 33 Kd y otra beta de 28 Kd

que dan lugar a la expresión de una glucoproteína dimérica llamada antígeno clase II. Estos antígenos se expresan solo en macrófagos, linfocitos T activados pero no en los que están en reposo, T cooperadores, linfocitos B y células dendríticas, epiteliales y endoteliales.

Cada una de las moléculas clase II presentan cadenas alfa 1 y alfa 2 y beta 1 y beta 2. La cadena beta es la mas polimorfa. Ambas cadenas se hallan insertadas en la membrana celular mediante un dominio transmembranal y tienen también una región intracitoplasmática.

Los loci HLA-DRA1, y HLA-DRB1 codifican para los polipéptidos alfa y beta respectivamente los cuales forman una molécula madura de HLA-DR clase II. De manera similar los productos de los loci DQA1 y DQB1 forman la molécula DQ y los loci DPA1 y DPB1 codifican para la molécula DP. Una segunda molécula expresada de DR se codifica en la mayoría de los haplotipos mediante los loci DRA y DRB3 o los asociados con DRB4 o DRB5. Fig 14.

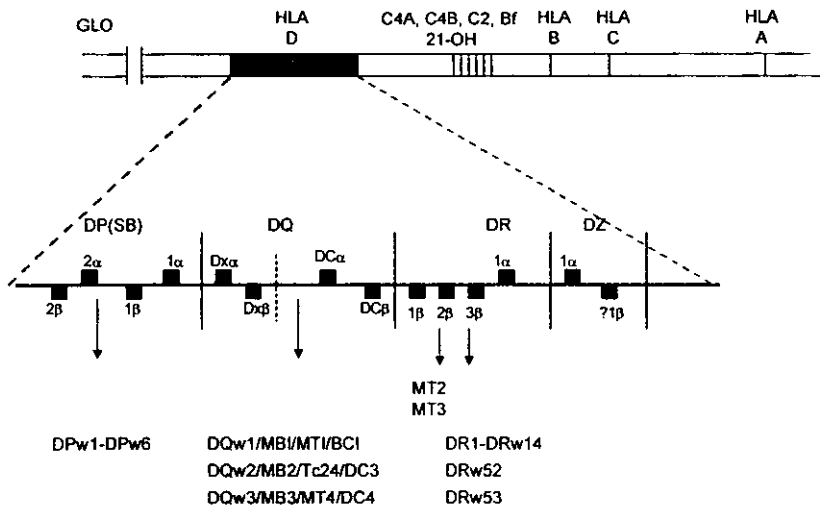


Figura 14. Representación esquemática del MHC humano (HLA) con la región HLA-DR ampliada. (Modificado de Amett JAAD1985)

GENES CLASE III.

Estos se encuentran ubicados en una porción del 120 Kb entre los genes clase I y clase II dentro del MHC, que se hereda como una unidad genética a la que se le conoce como *complotipo* (por *haplotipo* del complemento). Cada *complotipo* codifica la síntesis de los factores del complemento C2,C4A,C4B de la vía clásica y el factor B de la vía alterna, intercalados entre los genes C4A Y C4B se localizan dos genes que codifican para la expresión de la enzima 21 hidroxilasa (21-OH) la cual hidroxila el carbono 21 en la biosíntesis del cortisol.

En esta región clase III existen otros genes con funciones inmunológicas que al parecer participan en algunos pasos de la fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Hacia el centrómero junto a la región clase II se encuentran los genes TAP 1 y TAP 2 así como el gen de la colágena; mientras que los genes HSP70, el del factor de Necrosis Tumoral alfa y beta se encuentran cerca de los de clase I.

ASOCIACIÓN DE LOS GENES HLA CON ENFERMEDAD.

Varios estudios genéticos demuestran o indican que los genes dentro del MHC contribuyen a un gran número de trastornos inmunes relacionados por ejemplo: Diabetes Mellitus insulín dependiente (DMID), Artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA).^{37,38,39}

Hay asociaciones entre varias enfermedades y los alelos de los genes de la región clase II del MHC. Otros genes susceptibles de enfermedad residen dentro de las regiones clase I y III.³⁷

Genes dentro o cerca del MHC también se han involucrado en algunas enfermedades no relacionadas inmunológicamente tales como la hemocromatosis y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)³⁷

Dada su intervención en la respuesta inmunitaria , muchos antígenos HLA se han relacionado con predisposición a determinadas enfermedades; entre estos

antígenos predominan los de clase II. La magnitud de esta relación se cuantifica por el riesgo relativo. Aunque se conoce muy poco acerca de la etiología o la patogenia de las enfermedades asociadas con HLA, se han propuesto varios modelos para explicar los mecanismos causales. Estudios recientes indican que cambios en un solo aminoácido en regiones críticas de una molécula de HLA, pueden alterar la predisposición a una enfermedad y se ha encontrado también que regiones idénticas en su secuencia de aminoácidos (epitopos) en moléculas distintas HLA pueden causarla.

Las enfermedades relacionadas con los antígenos HLA tienen características comunes. En general:

- No tienen causa conocida y no se han descifrado sus mecanismos fisiopatológicos.
- Muestran un patrón hereditario autosómico recesivo, de penetración débil y por lo tanto, no hay una relación absoluta con un antígeno HLA específico.
- Se relacionan con anormalidades inmunitarias.
- No tienen efecto sobre la reproducción o éste es mínimo.

Los avances en el campo de la genética y la biología molecular de los genes clase I y clase II, han generado un desarrollo notable en el área de la asociación de enfermedades auto-inmunes y genes HLA, primordialmente por el papel que desempeñan en la regulación de la respuesta inmune.

La asociación de los genes del MHC con una enfermedad se demostró primero en ratones en el año 1964: en aquella ocasión un tipo de leucemia inducida por virus resultó estar asociada con el genotipo H2 (equivalente murino del MHC) de una cepa especial de ratones. Esta asociación de un marcador genético con una enfermedad llevó entonces a buscar asociaciones entre los fenotipos HLA y las enfermedades en seres humanos.

En 1973 se informó la asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno HLA- B27, desde entonces numerosas enfermedades se han relacionado con los genes del CMH.

Antes de 1980, la mayoría de los estudios de asociaciones de HLA y enfermedades se correlacionaban con la presencia de especificidades serológicas asociadas a polimorfismos de los antígenos HLA y son más frecuentes en pacientes que en controles. Estudios recientes han utilizado técnicas moleculares a nivel del DNA para la identificación de haplotipos o genes específicos probables responsables de las enfermedades auto-inmunes.^{38,39,41,42,43.}

Los antígenos del sistema HLA varían de una población a otra, por ejemplo, el antígeno HLA-A30 predomina en la raza negra 28%, en la blanca en 5% y está ausente en orientales. La frecuencia de los haplotipos también varía de una población a otra. En los individuos de raza blanca son frecuentes los haplotipos: HLA-A1, B8, DR3, Dw4. Hay ocasiones en que los alelos de dos o más loci aparecen juntos en el mismo haplotipo con una frecuencia mayor a lo que se esperaría si se combinaran al azar, este fenómeno se conoce como "desequilibrio genético" en mexicanos se caracteriza por los haplotipos HLA-A2; B35; DR4 y A9, B39-DR4, A28, B40, DR8.

Los genes HLA se heredan siguiendo la primera ley de Mendel, en forma codominante de modo que en cada haplotipo (mitad de la información genética que se porta en cada cromosoma) se manifiesta un antígeno de cada locus y en cada individuo se expresan los dos haplotipos. Así, el genotipo está constituido por dos genes de cada locus y cada individuo es portador de un haplotipo materno y otro paterno.

El **desequilibrio genético** es una característica particular del MHC y consiste en la combinación preferencial de antígenos de los diferentes loci en un mismo individuo, en proporción mayor a lo esperado al azar, por lo que son marcadores distintivos de las poblaciones humanas. Es muy probable que los haplotipos que aparecen en desequilibrio confieran ventajas selectivas, debido a que fueron seleccionados a través de la evolución, al enfrentarse a los agentes infecciosos, algunos de éstos en apariencia inducen una respuesta humoral eficaz contra

patógenos extracelulares y a la vez *son marcadores de susceptibilidad en las enfermedades autoinmunes* .

La principal característica de los genes HLA asociados con enfermedad, es el polimorfismo estructural que identifica al alelo asociado con dicha enfermedad.

Cuando se consideran mecanismos asociados entre el HLA y las enfermedades debemos recordar que los ajustes genéticos del HLA son complejos y pueden ser heterogéneos.

Finalmente debe hacerse énfasis en que las contribuciones genéticas en la predisposición a enfermedades autoinmunes, no son suficientes por si mismas para la expresión del padecimiento ya que existen factores como el ambiental e infeccioso que intervienen en el desarrollo de alguna de ellas.

Si individuos con diferentes antígenos HLA tienen riesgos variables de enfermedad , entonces esa diferencia debe ser tomada en cuenta en la distribución de los fenotipos de HLA entre pacientes y controles sanos. El objetivo de los estudios de asociación es comparar la frecuencia de antígenos específicos HLA en un grupo de pacientes con la que se presenta en un grupo control. Se considera que lo mas importante es seleccionar cuidadosamente a este ultimo, conviene recordar que la presencia de un asociación estadísticamente significativa puede tener varias interpretaciones biológicas.

La relación de una enfermedad determinada con un antígeno HLA particular se cuantifica mediante el cálculo del **riesgo relativo (RR)**, éste puede definirse como la probabilidad que tiene un sujeto con un antígeno HLA en particular, de desarrollar alguna enfermedad, comparada con la de un individuo que carece de dicho antígeno. Esto se calcula usando la fórmula siguiente:

$$RR = \frac{p+ \times c-}{p- \times c+} .$$

Donde P + = número de enfermos que poseen el antígeno HLA particular.

C - = número de controles que carecen de antígeno HLA particular.

P - = número de enfermos que carecen de antígeno HLA particular.

C + = número de controles que poseen el antígeno HLA particular.

Mientras más elevado (mayor de 1) es el riesgo relativo , mayor es la frecuencia de que el antígeno esté dentro de la población de enfermos.

Muchos padecimientos se han relacionado con antígenos clase II, y esta asociación refleja la función de dichas moléculas en la presentación, antigénica a linfocitos T CD4 y a los macrófagos.

Es interesante observar que varias enfermedades de origen autoinmune muestran asociación con el antígeno HLA-DR3.

Se han enunciado varias hipótesis para explicar esta relación. Cuatro de estas se aplican por igual a antígenos HLA clase I y clase II y una aplicable solo a moléculas clase II.

Las cuatro primeras hipótesis se ilustraran con el ejemplo de espondilitis anquilosante y el HLA-B27. Desde luego, se subraya que estos ejemplos son especulativos y que, excepto donde se indique, no hay pruebas que respalden tal especulación.

A.- Las moléculas de HLA son receptores de agentes etiológicos.

Moléculas HLA específicas pueden actuar como receptores para agentes etiológicos como virus, toxinas u otras sustancias extrañas. El respaldo para esta teoría proviene de la observación de que otras moléculas de la superficie celular actúan como receptores para virus; por ejemplo CD4 sirve como receptor para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Sí, por ejemplo, el HLA-B 27 es

receptor para un virus que causa espondilitis anquilosante, los individuos B27 positivos tendrán un riesgo mayor de adquirir el trastorno, pero solo desarrollarán la enfermedad si se exponen al virus.

B.- HLA es selectivo para antígenos peptídicos.

La hendidura de fijación de antígeno de moléculas HLA particulares puede aceptar únicamente el fragmento peptídico antigénico procesado, que en última instancia causa enfermedad. Si el HLA-B27 es la única molécula clase I que puede aceptar un péptido etiológico particular para presentarlo a linfocitos T CD8, sólo individuos que poseen B-27 estarán predispuestos a la enfermedad.

El receptor de la célula T es, de hecho, responsable de la predisposición al padecimiento, pero debido a que el reconocimiento de la célula T está restringido por una molécula HLA, se observa una relación aparente entre la espondilitis anquilosante y HLA- B27. Supóngase que todos los individuos positivos a B 27 pueden formar un complejo antígeno procesado B27, pero sólo algunos de ellos poseen linfocitos T restringidos por el B27, con el receptor apropiado para reconocer este complejo. Si el reconocimiento del complejo por estas células conduce a la espondilitis anquilosante, luego, sólo los individuos con estos linfocitos T particulares pueden contraer la enfermedad. Aunque los receptores antigénicos en las células T son, por último, responsables del desarrollo de la enfermedad, se piensa en una relación aparente con HLA-B27, debido a la restricción de estas células por HLA-B27.

C.- Los agentes causales semejan a las moléculas HLA

El antígeno HLA relacionado con enfermedad se comporta inmunitariamente igual al agente causal de la enfermedad. Esta hipótesis de semejanza molecular tiene dos alternativas; la primera sostiene que debido a la semejanza del agente causal y el antígeno HLA, el primero se considera como propio, no se genera una respuesta inmunitaria y la enfermedad se desarrolla sin interferencia del sistema inmunitario del huésped; la segunda alternativa sugiere que el agente causal es

extraño y, por lo tanto, se desarrolla una respuesta vigorosa contra él. Debido a la semejanza entre el agente causal y el HLA, la respuesta inmunitaria se vuelve contra el antígeno HLA, y este proceso "autoinmunitario" causa el trastorno. Esta teoría ha logrado aceptación por las observaciones siguientes: HLA-B27 se relaciona con la enfermedad de Reiter, además con la espondilitis anquilosante. En individuos B27 positivos, la enfermedad de Reiter se presenta después de brotes de disentería causados por ciertas cepas de *Shigella flexneri*. Estas cepas contienen un plásmido que codifica a una proteína con un segmento de cinco aminoácidos, idéntico a otro también de 5 aminoácidos en el HLA-B27. debido a que sólo personas positivas a B27 comparten esta semejanza estructural e inmunitaria con el microorganismo etiológico, en consecuencia son los únicos predispuestos a la enfermedad.

D.- La expresión de moléculas MHC clase II es aberrante.

Esta hipótesis relaciona solo enfermedades asociadas con las moléculas HLA clase II. Postula que la inducción de moléculas clase II, que normalmente no se expresan en la superficie celular, causa la enfermedad. Las moléculas específicas de tejidos de la superficie celular están en recambio y degradación constante. Si las células no expresan moléculas clase II, la degradación del antígeno a péptidos adecuados no tiene consecuencias. Sin embargo si las células blanco son inducidas a expresar moléculas clase II, la degradación de estas sustancias específicas de tejido "conduciría a procesamiento" del antígeno. Un fragmento peptídico de la molécula específica de tejido se uniría al sitio fijador del antígeno en el receptor clase II, formando así un complejo inmunógeno que iniciaría una respuesta del huésped contra la molécula específica de tejido. Si solo ciertas moléculas clase II (por ejemplo HLA-DR3) pueden retener estos fragmentos moleculares específicos de tejido, entonces podrán observarse asociaciones entre HLA y enfermedad. Este escenario se ha montado para la forma de hipertiroidismo conocida como enfermedad de Graves, donde existen anticuerpos dirigidos contra el receptor para la hormona estimulante de tiroides, definiendo, por lo tanto, una relación con HLA-DR3.

Las relaciones entre diabetes Mellitus insulino dependiente y artritis reumatoide con HLA son particularmente instructivas respecto a varios puntos.

La DMID muestra una relación negativa con HLA-DR2 (RR = 0.25), de modo que la presencia de este marcador protege contra el desarrollo de la enfermedad; por el contrario, el trastorno se asocia en forma positiva con HLA-DR3 (RR = 3.3) y con el HLA-DR4 (RR = 6.3), pero su nexo es aun mayor con heterocigotos HLA-DR3/HLA-DR4 (RR = 33). Así, este estado heterocigoto predispone de manera particular a DMID.

El HLA-DR4 está en desequilibrio de enlace con el alelo DQB1*0302 y HLA-DR-3 lo está con el DQB1*0201. De esta manera gran parte de los heterocigotos HLA -DR3/DR4 serán también heterocigotos para HLA DQB1*0302/ DQB1*0201, debido a que las dos cadenas DQ alfa y beta son polimorfas, los heterocigotos DQB1*0302/ DQB1*0201 poseerán dos moléculas híbridas (DQB*201 α DQB1*0302 β / DQB1*0302 α / DQB1*0201 β) no detectables en otros sujetos. Es posible que la predisposición a la enfermedad se deba a una de estas moléculas híbridas.

Otros datos muestran que cadenas DQ beta encontradas en otros haplotipos con relación positiva a ese tipo de diabetes, carecen de ácido aspártico en posición 57, en tanto que cadenas DQ beta en haplotipos no relacionados con la enfermedad contienen ese ácido aspártico. Por lo tanto, al parecer un solo aminoácido es crítico en la predisposición a este tipo de diabetes. Datos semejantes pueden anticiparse respecto a otras enfermedades, aunque pueden diferir de un grupo étnico a otro.

Con respecto a la artritis reumatoide ésta muestra asociación con el HLA-DR4 y en particular con dos de sus subtipos, denominados DRB1*0401 y DRB1*0404, además se relaciona con el DR1. El análisis de secuencias indica que las cadenas beta del subtipo de DRB1*0404 de DR4 y DR1 comparten amino-ácidos

en las posiciones 67-78 en una región muy polimórfica de la molécula que se encuentra en la hélice alfa del sitio de fijación del antígeno. Estos datos sugieren regiones determinadas (por ejemplo los residuos 67-78) o "epitopos antigénicos" y no la molécula entera responden por la predisposición a la enfermedad. Además, se ha propuesto que estas regiones pueden transferirse entre moléculas HLA distintas por un mecanismo llamado **conversión génica**.

Es probable que este proceso sea semejante a la recombinación, aunque no se ha definido con precisión su mecánica, pero la información genética se transfiere solo en una dirección.

Sin embargo debe enfatizarse que las enfermedades relacionadas con el HLA son heterogénea y que en trastornos distintos con esta asociación pueden operar mecanismos diferentes y también en un mismo padecimiento operen más de un mecanismo en forma simultánea. ^{36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,45.}

HLA Y ENFERMEDADES CUTÁNEAS.

Muchas enfermedades sobre todo las autoinmunes tienen inclinación a manifestarse en la piel. Debido probablemente a que son resultado de falla en el reconocimiento de antígenos cutáneos propios por parte del sistema inmune durante la maduración inmunológica en el timo y órganos periféricos. ⁴⁷

La asociación del MHC con varias enfermedades dermatológicas sustenta esta teoría. Los antígenos del sistema HLA se asocian con varias dermatosis; la mayoría de tipo autoinmune pero hay otras como el cáncer cutáneo y otras dermatosis inducidas por medicamentos, que también se asocian con el sistema HLA. Estas asociaciones indican que los genes de respuesta inmune están involucrados en la predisposición de la piel y mucosas a varios trastornos patológicos. ⁴⁸ Los datos disponibles acerca de la relación del HLA y las dermatosis varían sobre todo en detalle y profundidad de la información.

Con las técnica de tipificación a nivel del DNA se ha mejorado el conocimiento acerca del papel de las moléculas HLA en la susceptibilidad genética a las

enfermedades. Con los estudios de cristalografía de rayos X que revelan la estructura tridimensional de las moléculas del HLA clase I y II, se definió la maquinaria de procesamiento de antígenos extraños lo que junto con los modelos transgénicos han incrementado el entendimiento de los mecanismo mediante los cuales funcionan moléculas del HLA tanto en condiciones normales como patológicas de la piel. ^{41,47,48}

El sistema inmune cutáneo

En los organismos superiores la adecuada función del sistema inmune es esencial para combatir microorganismo invasores y reprimir la transformación maligna de las células del cuerpo, la primer barrera contra estos agentes invasores e infecciosos es la piel, la cual tiene un importante papel y está en relación activa con miles de actividades del sistema inmune que son importantes para la defensa contra diversos microorganismos internos y otros.

El tejido linfoide asociado a la piel (SALT), se considera parte de la unidad conocida como sistema inmune cutáneo (SIS por siglas en inglés o SIC siglas en español). Está constituido por elementos que se encuentran en cada una de las capas anatómicas que constituyen la piel, así en la epidermis se encuentran los queratinocitos, células de Langerhans (LC) y los linfocitos T. En la dermis, células presentadoras de antígenos tales como; células dendríticas y macrófagos así como linfocitos T, la unidad micro-vascular dérmica (células endoteliales y pericitos), linfáticos aferentes, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, mastocitos y células NK; todos estos elementos se consideran parte del SIS o SIC.

En el tejido celular subcutáneo hay linfáticos aferentes y ganglios linfáticos de drenaje cutáneo.

En la epidermis las LC expresan moléculas del MHC clase I y II que funcionan como células presentadoras de antígenos (APC).

Las LC procesan antígenos y pueden así dejar la piel y activar linfocitos T en reposo. Los queratinocitos constituyen el 90% o más de todas las células epidérmicas y pueden secretar gran cantidad de citoquinas y quimocinas con lo que están en íntima relación con la respuesta inmune.^{44,47,48}

EI LUPUS ERITEMATOSO Y SU RELACIÓN CON HLA

Se cuenta actualmente con evidencia que sustenta, que genes localizados en el MHC se relacionan con la susceptibilidad a padecer la enfermedad y también con el pronóstico de la enfermedad.

La identificación precisa de estos genes tanto de susceptibilidad como pronóstico dentro del MHC es difícil, debido al fenómeno de desequilibrio de enlace genético. Los estudios de asociación de enfermedad en diversos grupos étnicos, ayudan considerablemente para la identificación de los genes primarios de aquellos que solo se asocian por el desequilibrio genético.^{49,50,51}

El LES también se relaciona con deficiencias homocigotas de genes de la vía clásica del complemento, tales como el C1q y los alelos nulos de los genes C4 y C2 ubicados dentro del MHC.

En pacientes caucásicos con LES se ha asociado el haplotipo :

HLA A1 -B8- Cw - DR3 ; C4AQ*0 - C4* B1-C2* C-B* Fs.

La mayoría de los estudios muestran asociaciones con el HLA-DR3 y con el HLA-DR2; la prevalencia del primero muestra desequilibrio de enlace con el alelo susceptible de enfermedad C4AQ*0.

La prevalencia de los alelos del locus HLA- DQ se asocia principalmente con la presencia de auto-anticuerpos específicos, algunos estudios muestran que el HLA-DQA* 0501 se relaciona con la formación de varios auto-anticuerpos tales como: anti-Ro, anti-La, anti-Sm. La deficiencia homocigota heredada de C4 y C1q se relaciona con al menos el 75% de prevalencia para el LES. La deficiencia homocigota de C2 se asocia con LES en el 33% de los casos.^{49,50,51,52,53,54,55,57}

El C4 es codificado por dos genes muy cercanos, llamados el C4A y el C4B en la región clase III del MHC; son altamente polimorfos incluyen a los alelos nulos tanto del C4A como del C4B y se denotan como C4A* Q0 y C4B*Q0.

El C4A nulo se observa en el 12 % de los caucásicos sanos y de estos, el 4% en estado homocigoto, por su parte la deficiencia homocigota de C4B ocurre en el 1 % de la población caucásica sana⁴⁹.

La deficiencia parcial de C4A y C4B predispone a LES, el primero muestra preferencia a unirse con los grupos amino por lo que su deficiencia se asocia con enfermedades por complejos inmunes. (Schiffeerti 1986).^{49,53,55}

Por su parte el C4B es hemolíticamente mas activo que el C4A, por lo que su deficiencia se asocia con susceptibilidad a infecciones.^{49, 53}

Otra posibilidad es la presencia de un segundo gen de susceptibilidad para la enfermedad en el haplotipo extendido HLA-B8-DR3, en desequilibrio de enlace genético con el alelo C4AQ*0 trabajos recientes han mostrado que las células B y los linfocitos T en reposo de pacientes sanos con HLA-B8-DR3 positivo, expresan niveles reducidos de Fas (CD95/APO-1) comparado con las células de individuos HLA-B8-DR3 negativo. (Stassi 1997).⁴⁹

Esto es de relevancia para el LES pues se conoce que estos pacientes tienen defectos relacionados con la apoptosis.

La deficiencia parcial de C2 parece ser un factor de susceptibilidad para la variedad de lupus eritematoso cutáneo subagudo sobre todo en pacientes caucásicos.^{55,61}

Factor de Necrosis tumoral.

Los genes que codifican el TNF alfa y beta se localizan entre el locus del HLA-B y los genes de C4 A, dentro de la región clase III del MHC ⁴⁹

El TNF α ha sido implicado en la patogénesis del LES, el alelo HLA-DR2 se asocia con producciones bajas de TNF α , mientras que los DR4 y DR3 positivos lo hacen con altos niveles (Jacob 1990).⁴⁹

Los alelos de TNF por su parte están asociados con fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti La y anti Ro.^{49,50,51,52,53,54,55,56.}

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO.

Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas eritematosas no cicatrizales que adquieren un patrón psoriasiforme o anular y que ocurren particularmente en áreas foto-expuestas del cuerpo. (1979) ⁴⁹

El haplotipo HLA-A1-B8-DR3 se relaciona con ambos subtipos clínicos, el anular y psoriasiforme del LECSA. (1981) ⁴⁹

La asociación con HLA-DR3 es mas intensa con la variante anular que con la papulo - escamosa, (RR 67.1 y 10.8 respectivamente), se ha demostrado además que los pacientes con lesiones anulares tienen concordancia con los anticuerpos anti-Ro y el HLA-DR3 (1982) ^{64,65,69,70,71,72.}

Los hijos de estas pacientes presentan un tipo especial de LE denominado LUPUS NEONATAL. Que se caracteriza por bloqueo cardíaco congénito completo y lesiones cutáneas no cicatrizales transitorias, siempre asociadas con la presencia de anticuerpos maternos anti - Ro transferidos al neonato.^{64,65,69,70,71,72}

TIPOS DE AUTO-ANTICUERPOS EN EL LES.

Los estudios actuales demuestran que las asociaciones de HLA relacionadas con los diferentes subtipos de anticuerpos vistos en el LE se encuentran dentro de la región DQ.

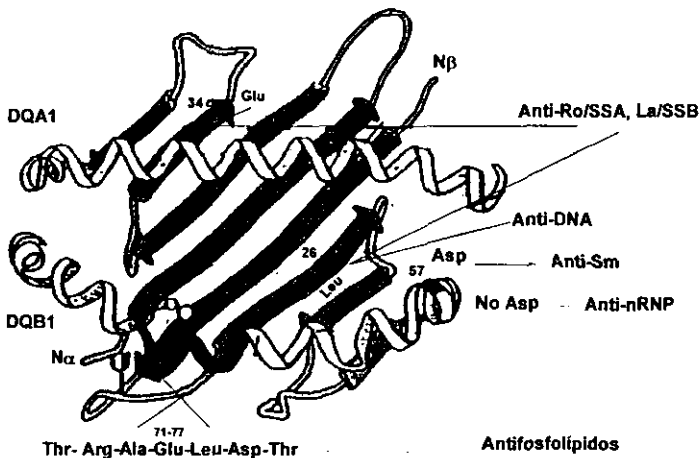


Figura 15 Representación esquemática de la estructura de las moléculas de clase II del MHC (HLA-DQ) modificado de Arnett Arthritis clinic 1992

La respuesta de los auto-anticuerpos Ro y La en el LES esta influenciada por un alelo clase II, el HLA-DQ heterocigoto. La asociación entre HLA-DR3 y los anticuerpos anti-Ro parece ser independiente de la asociación que hay entre el HLA-DR3 y la susceptibilidad para padecer LES. Fig 15.

Los Anticuerpos anti Sm reaccionan con epítopes de varias ribonucleoproteínas pequeñas ricas en uridina. La frecuencia de anticuerpos anti Sm en pacientes con lupus es del 25 % sobre todo en poblaciones afro-americanas con solo 10 % en los caucásicos. Algunos estudios reportan asociación con el HLA-DR2 y con el HLA-DQ1.

Los anticuerpos anti RNP reacciona con epítopes de la U1-RNP y son más frecuentes en poblaciones de raza negra. Se han asociado con HLA-DR4 en pacientes caucásicos que padecen enfermedad mixta del Tejido conectivo.

La evidencia de que ciertas variantes alélicas de clase II pueden influenciar la susceptibilidad en la producción de un auto-anticuerpo en particular es muy fuerte, presumiblemente actuando a través del receptor de células T o la selección de péptidos. Las asociaciones DQ con la producción de anticuerpo anti- Ro ilustran esto mas intensamente. ^{49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61.}

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO Y HLA.

En pacientes con LECD se reportan cifras significativas de HLA-B7, B8, Cw7, DR2, DR3 y DQw1 y poco significativo el HLA-A2. Las combinaciones de HLA-Cw7, DR3,Dqw1 y HLA-B7,Cw7,DR3 confieren el máximo riesgo para presentar esta enfermedad con un RR de 7.4. La deficiencia genética de varios de los componentes del complemento C2, C3, C4, C5 e inhibidor de la estearasa de C1 se relacionan también con LECD ^{4,76,77,78,79}

En 1977 se realizo un estudio en 69 pacientes para determinar el HLA asociado a LECD el cual mostró mayor incidencia de HLA-B7 y HLA-B8, el primero se relacionó con mujeres entre los 15 y 39 años de edad al inicio de la enfermedad y el segundo con mujeres de más 40 años. Se concluyó que la presencia de HLA-B8 en una mujer joven con LECD representa un factor de riesgo par el desarrollo de LES.

En 1994 Fischer publicó que los genes clase II del MHC juegan un importante papel en la patogénesis del LECD, encontró que los alelos del locus HLA DPB1 no se encuentran relacionados con el LECC pero si están involucrados los HLA-DQ y HLA-DR. Concluyó que la presencia de HLA-DQA1*0102 en un paciente le confiere un riesgo relativo de 4.57 es interesante que todos los pacientes poseían en al menos uno de sus alelos de HLA-DQA1, una secuencia de nucleótidos que codifica para el aminoácido glutamina en la posición 34 de la molécula DQ alfa. Y la presencia del HLA-DRB1*16 el cual se encuentra en desequilibrio de enlace con el alelo HLA-DQA1*0102 también se encontró aumentada en todos los pacientes estudiados.^{73,75,76}

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Planteamiento del problema.

¿El lupus eritematoso cutáneo crónico se asocia con alelos clase II del CMH (HLA-DR) en pacientes mestizos mexicanos?

Hipótesis de trabajo

En pacientes mestizos mexicanos con LECC existe asociación con alelos clase II del MHC (HLA--DR)

Hipótesis de nulidad de diferencias

La asociación de LECC y HLA DR en pacientes mestizos mexicanos es debido al azar.

Objetivo General

- Identificar y reclutar pacientes mestizos mexicanos con Diagnóstico clínico e histológico de Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico que acudieron a la Clínica de enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua que cumplieron con los criterios de inclusión.

Objetivos específicos

- Determinar las características clínico-epidemiológicas del grupo en estudio.
- Tipificar los genes de clase II (HLA-DR) por PCR- "dot-blot" reverso
- Determinar la frecuencia génica de HLA-DR.
- Determinar la asociación entre LECC y HLA-DR.
- Determinar la relación entre el HLA-DR y las variables clínico epidemiológicas del grupo en estudio.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prolectivo, observacional y de asociación.

Población en estudio.

Se incluyeron a los pacientes mestizos mexicanos, que acudieron de marzo a junio del 2000 a la Clínica de enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico de LECC que cumplieron con los criterios siguientes:

Criterios de Inclusión.

- pacientes mestizos mexicanos con diagnóstico clínico de LECC comprobado por estudio histopatológico.
- ambos sexos.
- cualquier edad .
- que aceptaron participar en el estudio previa autorización firmada por ellos mismos o un mayor de edad responsable sí el paciente era menor de edad.
- con expediente completo de la Clínica de Colágeno Vasculares.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con diagnóstico clínico de LECC sin estudio histopatológico
- Con padres o abuelos extranjeros

Criterios de Eliminación.

- Pacientes con LECC que manifestaron signos o síntomas de involucro sistémico.
- Deserción voluntaria
- Muestras incompletas

Variable independiente. Alelos de los genes del HLA-DR.

Variable dependiente. Lupus eritematoso cutáneo crónico.

Variables de interés secundario . características clínico epidemiológicas de los pacientes estudiados.

Material y método.

Actividades y procedimientos

Durante el período comprendido de marzo a junio del 2000, se reclutaron de acuerdo a los criterios de inclusión a 28 pacientes de primera vez o subsecuentes que acudieron a la consulta de la Clínica de Colágeno Vasculares, obteniéndose de ellos aspectos clínico-epidemiológicos y una muestra de sangre que se colocó en tubos con EDTA al 2% para la determinación de los alelos clase II (HLA-DR).

Grupo de controles sanos

Integrado por 99 individuos provenientes de un mismo grupo de familias, nacidos en la ciudad de México al igual que sus dos últimas generaciones con el propósito de servir de controles. A todos ellos se les extrajeron 10ml de sangre total colocada en tubos con EDTA al 2 %

Una vez que se tuvieron todas las muestras se procesaron y tipificaron de acuerdo a las técnicas descritas a continuación:

Obtención del DNA

Por la técnica de expulsión salina (Salting Out) se hizo la extracción del DNA. Siguiendo los pasos que a continuación se enumeran.

- 1) Agregar 40ml de buffer de lisis a 5-10ml de sangre con EDTA en un tubo de 50 ml. Mezclar gentilmente durante un minuto. Centrifugar a 2300RPM durante 10 minutos a temperatura ambiente.

- 2) Decantar el sobrenadante. Resuspender el botón con una pipeta Pasteur en 20ml de buffer de lisis. Mezclar gentilmente durante un minuto. Centrifugar a 2300 RPM durante 10 minutos.
- 3) Decantar el sobrenadante. Colocar los tubos boca-arriba durante un minuto para quitar el exceso de líquido. Resuspender el botón con una pipeta Pasteur en 160µl de buffer de proteinasa K 5X, 40 µl de proteinasa K 40 µl de SDS y 300 µl de H₂O transferir a un tubo de 1.5ml.
- 4) Incubar a rotación lenta a 37° durante toda la noche o a 55° durante 2 horas. En este último caso agregar 20 µl de proteinasa K después de una hora de incubación.
- 5) Agregar 240 µl de NaCl 6M, agitar vigorosamente durante 15 a 30 segundos. Centrifugar para que precipiten las proteínas a 13 000 RPM durante 10 minutos. Decantar o aspirar el sobrenadante con pipeta y transferirlo a un tubo de 1.5ml y centrifugar a 13 000 RPM durante 10 minutos. Transferir el sobrenadante a un tubo de 1.5ml y centrifugar a 13 000 RPM durante 5 minutos.
- 6) Dividir el sobrenadante en dos tubos de 1.5ml (aproximadamente 450 µl en cada tubo). Agregar 900 µl de etanol al 99.5%. dejar que el DNA precipite. Transferir los dos DNA precipitados a un tubo de 1.5ml con etanol al 70% helado. Centrifugar para precipitar el DNA a 13 000 RPM durante 5 minutos. Decantar o pipetear el sobrenadante y dejar que el DNA se seque con el aire (colocado boca-arriba sobre un papel). Disolver el DNA en 100µl de solución de rehidratación de DNA o H₂O.

Tipificación de genes clase II del MHC por PCR-SSOP(79)

Determinación genérica de alelos HLA - DR.

se determinaron utilizando la técnica de "do blot" reverso, cada DNA se amplificó por PCR con iniciadores genéricos para la región HLA-DR previamente marcados con biotina. La reacción de PCR se realizó preparando una mezcla de 1 microgramo de DNA, 1pmol- microlitros de cada iniciador, 20 mM de cada deoxidonucleotido trifosfato (dNTP) 2mM de

cloruro de magnesio , 1x de amortiguador de reacción y una unidad de la enzima Taq polimerasa en un volúmen total de 50microlitros. La mezcla anterior se sometió a 35 ciclos de amplificado y cada ciclo consta de tres temperaturas que son :

La inicial de desnaturalización a 95 °C durante un minuto, la segunda de alineamiento a 60°C durante un minuto y la tercera de extensión a 72 °C durante dos minutos. Después de la amplificación , cada muestra será corrida en un gel de agarosa al 2% con el fin de corroborar dicha amplificación; los amplificados se desnaturalizarón con una solución de hidróxido de sodio y se hibridán con sondas específicas de alelo ancladas a membranas de nylon. El proceso de revelado incluyó un conjugado de estreptavidina-peroxidasa así como el sustrato colorido correspondiente.

Análisis de datos

En las variables clínicas epidemiológicas se determino promedios distribución de frecuencias simples y valores mínimos y máximos, para determinar la asociación entre LECC y HLA-DR, se calculo la frecuencia génica, el riesgo relativo y las pruebas no paramétricas en particular las de Chi cuadrada y exacta de Fisher, a partir de tablas de contingencia de 2x2 con un intervalo de confianza de 95% y un nivel de significancia igual o menor a 0.05 de probabilidad.

Recursos físicos

El estudio se realizo en el Centro dermatológico Pascua, bajo la asesoría del Dr. Fermín Jurado y en coordinación con el Dr. Julio Granados integrante del laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición.

Material utilizado

Tubo de ensayo tipo vacutainer, con EDTA al 2%.

Reactivos para determinación de HLA.

1. HLA-DRB typing KIT MCA DYNAL RELI SSO
Includes: HLA-DRB master mix. Control DNA
HLA-DRB TYPIN STRIPS , MgCl solution , HLA-DRB
Overlay, HLA-DRB scoresheet.

cloruro de magnesio , 1x de amortiguador de reacción y una unidad de la enzima Taq polimerasa en un volúmen total de 50microlitros. La mezcla anterior se sometió a 35 ciclos de amplificado y cada ciclo consta de tres temperaturas que son :

La inicial de desnaturalización a 95 °C durante un minuto, la segunda de alineamiento a 60°C durante un minuto y la tercera de extensión a 72 °C durante dos minutos. Después de la amplificación , cada muestra será corrida en un gel de agarosa al 2% con el fin de corroborar dicha amplificación; los amplificados se desnaturalizarón con una solución de hidróxido de sodio y se hibridán con sondas específicas de alelo ancladas a membranas de nylon. El proceso de revelado incluyó un conjugado de estreptavidina-peroxidasa así como el sustrato colorido correspondiente.

Análisis de datos

En las variables clínicas epidemiológicas se determino promedios distribución de frecuencias simples y valores mínimos y máximos, para determinar la asociación entre LECC y HLA-DR, se calculo la frecuencia génica, el riesgo relativo y las pruebas no paramétricas en particular las de Chi cuadrada y exacta de Fisher, a partir de tablas de contingencia de 2x2 con un intervalo de confianza de 95% y un nivel de significancia igual o menor a 0.05 de probabilidad.

Recursos físicos

El estudio se realizo en el Centro dermatológico Pascua, bajo la asesoría del Dr. Fermín Jurado y en coordinación con el Dr. Julio Granados integrante del laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición.

Material utilizado

Tubo de ensayo tipo vacutainer, con EDTA al 2%.

Reactivos para determinación de HLA.

1. HLA-DRB typing KIT MCA DYNAL RELI SSO
Includes: HLA-DRB master mix. Control DNA
HLA-DRB TYPIN STRIPS , MgCl solution , HLA-DRB
Overlay, HLA-DRB scoresheet.

Financiamiento

El costo del estudio fue proporcionado a partes iguales por la Asociación Mexicana de Acción contra la Lepra A C y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán.

El apoyo tecnológico, la asesoría en el área de inmunogenética fueron proporcionados por el Dr. Julio Granados y su equipo.

RESULTADOS

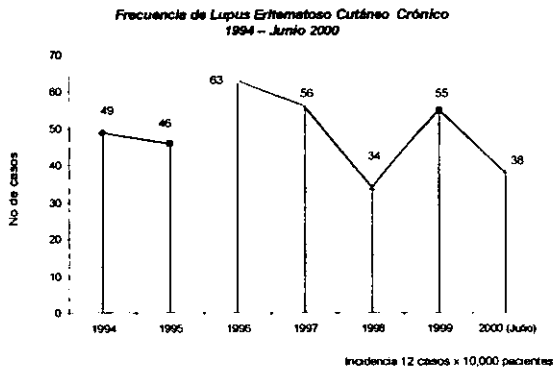
En estudios previos realizados de las Enfermedades Colágeno Vasculares en la población que acude al Centro Dermatológico Pascua, se reporta que la prevalencia de esta dermatosis es de 2.5 por cada 1000 pacientes que acuden por primera vez al CDP, siendo el lupus eritematoso cutáneo el más frecuente con 41% con respecto a otras colagenopatías. De este porcentaje le corresponde el 39% a la variedad crónica y el 2% al subagudo y agudo.

Con base a lo anterior, se realizó una revisión de los últimos 5 años para conocer la frecuencia de la variedad crónica, la cual se lista en la tabla siguiente, encontrando que la prevalencia de esta dermatosis es de 12 casos por cada 10,000 pacientes de primera vez.

Tabla 1. Distribución de frecuencia

AÑO	Pacientes de primera vez. CDP	LECC	Incidencia x 10,000
1994	55557	49	9
1995	47550	46	10
1996	44211	63	14
1997	39448	56	14
1998	41808	34	8
1999	42457	55	13
2000 (Julio)	25230	38	15
Prevalencia	296261	345	12 casos

Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares
LECC: Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico



Gráfica 1

Para conocer la asociación del LECC con las moléculas del MHC clase II (HLA-DR), estudiamos durante el periodo comprendido de Marzo a Junio del año 2000 a 28 pacientes con diagnóstico de LECC el cual se confirmó clínica e histológicamente. Sus características clínico epidemiológicas se listan a continuación:

Tabla 2. Características clínico-epidemiológicas del grupo en estudio

I	Sexo	edad	Topografía	Morfología	Evolución
1	M	14	Pabellón, lóbulo y concha	Eritema, escama, atrofia e Hiperpigmentación	3
2	F	23	Piel cabelluda, párpados, mejilla dorso nasal	Eritema, escama alopecia, Hiperpigmentación infiltración	3
3	F	42	Lóbulos, pabellones, nariz	Eritema, escama, atrofia hipo e Hiperpigmentación	3
4	F	40	Frente, mejillas y mentón	Eritema, escama, atrofia infiltración y fovea lúpica	3
5	F	41	Mejillas	Eritema atrofia Hiperpigmentación	9
6	M	12	Mejilla, pabellones y lóbulos	Eritema, escama, atrofia, infiltración	2
7	M	13	Mejillas y pabellones auriculares	Eritema, atrofia Hiperpigmentación	1
8	F	26	Pabellones, nariz	Atrofia eritema Hiperpigmentación y fovea lúpica	9
9	F	41	Piel cabelluda	Eritema atrofia y alopecia	6
10	F	17	Pabellones auriculares, lóbulos y nariz	Atrofia eritema escama infiltración	2
11	F	30	Frente mejillas, nariz y mentón, cuello	Atrofia, eritema, hipo e Hiperpigmentación e infiltración	3
12	F	41	Concha y nariz	Atrofia, eritema y escama	4
13	F	18	Mejillas y dorso de la nariz	Eritema, infiltración y telangiectasias	4
14	F	9	Lóbulos, mejillas	Eritema escama infiltración	1
15	F	16	Piel cabelluda, mejillas y nariz	Eritema, atrofia, escama e infiltración	1
16	M	49	Mejillas, frente y brazos	Eritema, escama, atrofia, telangiectasias, infiltración hipo e Hiperpigmentación	2
17	M	64	Mejilla	Atrofia, Hiperpigmentación	30
18	M	53	Pabellones, lóbulos y mejillas	Eritema, atrofia, Hiperpigmentación	13
19	F	43	Mejillas y mentón	Atrofia, eritema, escama, Hiperpigmentación	4
20	F	15	Pabellones, mejillas, brazos	Eritema, escama, atrofia, infiltración	6
21	F	9	Pabellones, lóbulos y mejillas	Eritema, escama, atrofia e infiltración	8
22	F	37	Lóbulos y dorso de la nariz	Eritema escama atrofia e infiltración	3
23	M	33	Mejillas, lóbulos y mejillas	Eritema, escama, atrofia e infiltración	5
24	M	23	Mejillas y nariz	Eritema, escama e infiltración	0
25	F	41	Nariz y mejillas	Atrofia, Hiperpigmentación	7
26	F	42	Nariz y mejillas	Atrofia, Hiperpigmentación	3
27	F	39	Frente, mejillas, concha	Eritema, escama, atrofia infiltración	3
28	F	44	Piel cabelluda, mejillas y mentón	Alopecia, atrofia e hipopigmentación residual	14

Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Sexo

De los 28 pacientes estudiados 71.43% correspondieron al sexo femenino, 28.57 (%) al sexo masculino con una relación de 3.1.

Tabla 3. Frecuencia por sexo

Femenino	Masculino	Total
20	8	28
71.4%	28.6%	—

Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

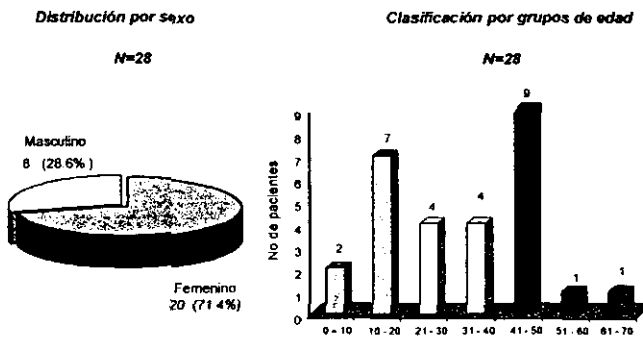
Edad

Con respecto a la edad el 32.14% de los pacientes se encuentran entre los 41 y 50 años de edad. El 25% corresponde a pacientes entre los 11 y 20 años de edad. El menor porcentaje correspondió a los de la 6 y 7 década de la vida.

Tabla 4. Frecuencia por grupos de edad

Edad	Pacientes	%
0 - 10	2	7.14
11 - 20	7	25
21 - 30	4	14.28
31 - 40	4	14.28
41 - 50	9	32.14
51 - 60	1	3.57
61 - 70	1	3.57
TOTAL	28	100

Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares



Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Gráfica 2

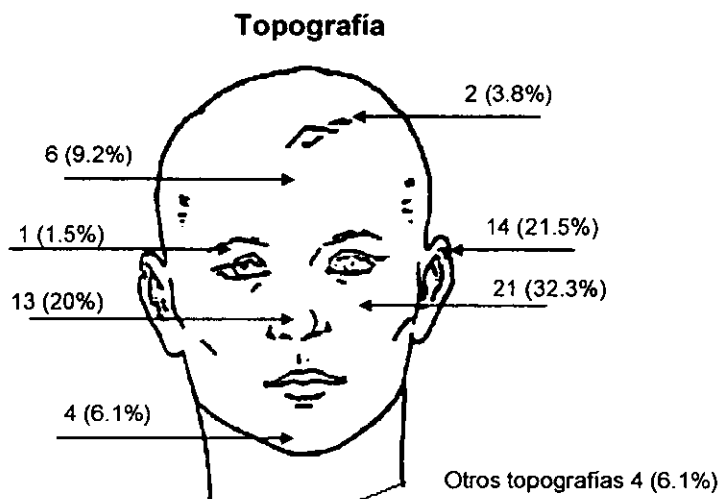
Topografía

La dermatosis fue predominantemente localizada a la cabeza solo en dos casos fue diseminada afectando extremidades superiores y porción superior de tórax. El área anatómica que predominó fue la cara y de esta la región malar y mejillas en 21 casos (32.30%), Oreja en 14 de los casos (21.53%), la nariz en 13 casos con un (20%), piel cabelluda 2 casos con un (3.08%)

Tabla 5. Frecuencia de topografía.

Región	Pacientes	%
Mejillas	21	32.30
Oreja (pabellón auricular)	14	21.53
Nariz	13	20
Piel Cabelluda	2	3.08
Párpados	1	1.54
Mentón	4	6.15
Frente	6	9.23
Brazo	2	3.08
Tórax	2	3.08
Cuello	0	0
Total	65	100

Fuente: Clínica de Enfermedades colágeno vasculares.



Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Gráfica 3

MORFOLOGÍA.

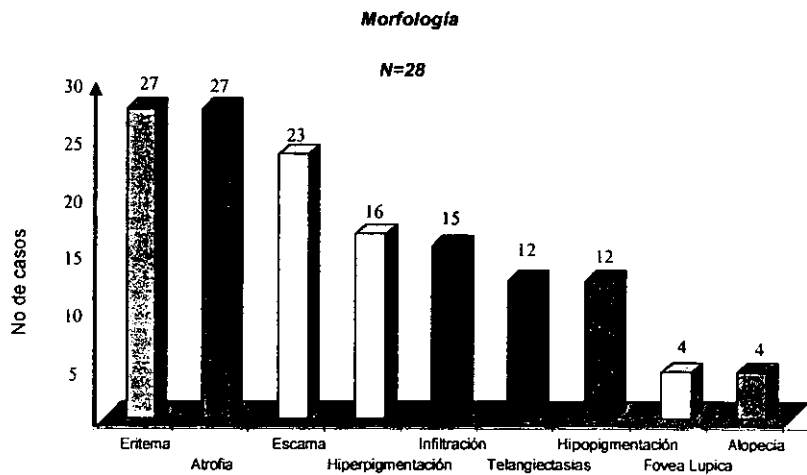
Las lesiones elementales que presentaban los pacientes, correspondieron al tiempo de evolución que tenían en el momento de la entrevista.

Predominando : el eritema en 27 casos (96.42%), escama 23 (82.14%), atrofia 27 (96.42), infiltración 15 (53.57%) e hiperpigmentación 16 casos (57.14%).

Tabla 6. Morfología

Lesión elemental	Casos N=28	%
Eritema	27	96.42
Escama	23	82.14
Atrofia	27	96.42
Infiltración	15	53.57
Hiperpigmentación	16	57.14
Telangiectasias	12	42.85
Fovea Lupica.	4	14.28
Hipopigmentación	12	42.85
Alopecia	4	14.28
Total	140	100

Nota: Las lesiones son mayores debido a que un paciente presentaba más de una
Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares



Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Gráfica 4

Evolución de la enfermedad.

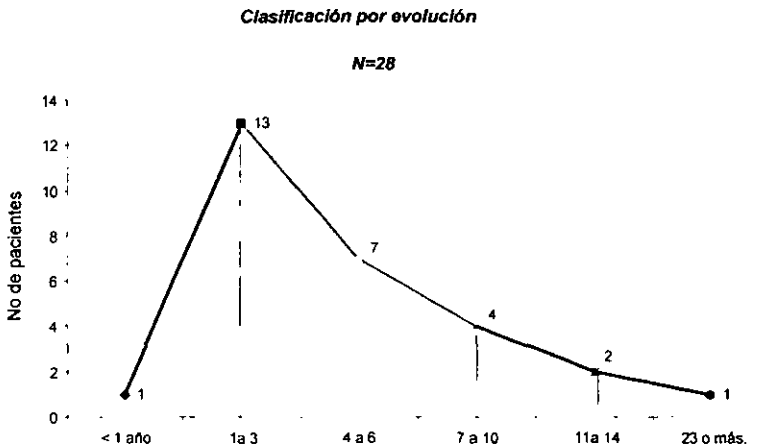
Se presentaron 13 casos con un periodo de evolución de 3 años (46.4%), de 4 a 6 años de evolución 7 pacientes (25%), entre 7 a 10 años de evolución 4 casos (14.29%) con 11 a 14 años de evolución 2 casos, cabe resaltar que hubo un caso con mas de 23 años y otro con menos de 1 año de haber iniciado con su enfermedad.

Estos datos están acordes con lo reportado en la literatura con respecto a que el LECC es una enfermedad crono evolutiva.

Tabla 7. Tiempo de evolución de la enfermedad

Años	Pacientes N=28	% N=28
Menos 1 año	1	3.57
1 año a 3 años	13	46.43
4 años a 6 años	7	25
7 años a 10 años	4	14.29
11 años a 14 años	2	7.14
23 años o más.	1	3.57
Total	28	100.0%

Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares



Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Gráfica 5

Edad al inicio de la enfermedad en estos pacientes.

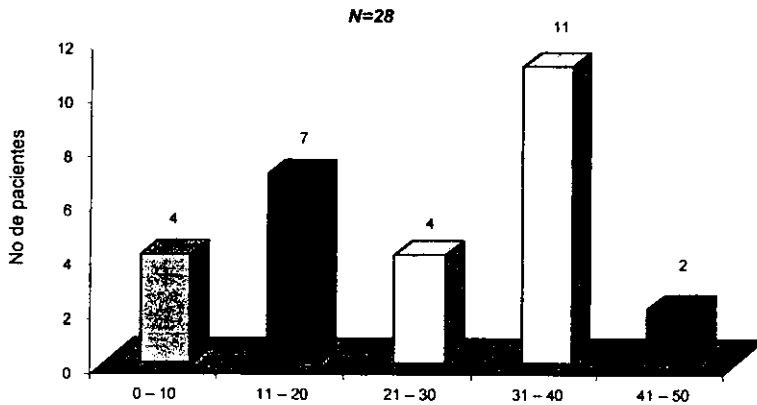
La mayoría de nuestros pacientes estudiados presentaron su enfermedad entre los 31 y 40 años de edad, aunque si tuvimos casos en los extremos de la vida 4 casos en la primera década y en este grupo una pequeña que inicio desde el primer año de edad. Dos casos en la 5° y sexta década de la vida.

Tabla 8. De edad al inicio de la enfermedad

Años	Pacientes N=28	% N=28
0 – 10	4	14.29
11 – 20	7	25
21 – 30	4	14.29
31 – 40	11	39.29
41 – 50	2	7.13
TOTAL	28	100

Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Edad al inicio de la enfermedad



Fuente: Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares

Gráfica 6

Determinación del HLA-DR en el grupo en estudio.

Los resultados del HLA-DR obtenidos en cada paciente, se listan en la siguiente tabla y se relacionan con el sexo, la variedad clínica y edad del paciente al inicio de la enfermedad de la mínima a la máxima.

con la finalidad de encontrar relación entre su genotipo y características clínicas.

Tabla 9. Relación de características clínicas y su HLA-DR

No paciente	SEXO	Edad al inicio de la enfermedad	Variedad clínico-patológica	HLA/DR
21	F	1 año	LECD	DR3-DR10
14	F	7 años	LECD	DR4-DR4
20	F	9 años	LECD	DR4-DR4
6	M	10	LECD	DR16-DR4
1	M	11	LECD	DR4-DR8
7	M	11	LECD	DR16-DR8
13	F	14	LECD	DR1-DR4
10	F	15	LECD	DR1-DR4
15	F	15	LECD	DR3-DR14
8	F	17	LECD	DR4-DR8
2	F	20	LECD	DR4-DR4
24	M	23	LECD	DR4-DR11
11	F	27	LECD	DR4-DR13
5	F	30	LECD	DR4-DR14
17	M	30	LECD	DR16-DR8
23	M	31	LECP	DR16-DR14
28	F	33	LECD	DR16-DR4
22	F	34	LECD	DR8-DR11
25	F	34	LECP	DR14-DR4
9	F	35	LECP	DR11-DR7
27	F	36	LECD	DR4-DR4
4	F	37	LECP	DR16-DR8
12	F	37	LECD	DR4-DR8
3	F	39	LECD	DR4-DR4
19	F	39	LECD	DR14-DR8
26	F	40	LECP	DR4-DR8
18	M	45	LECD	DR4-DR4
16	M	47	LECD	DR16-DR14

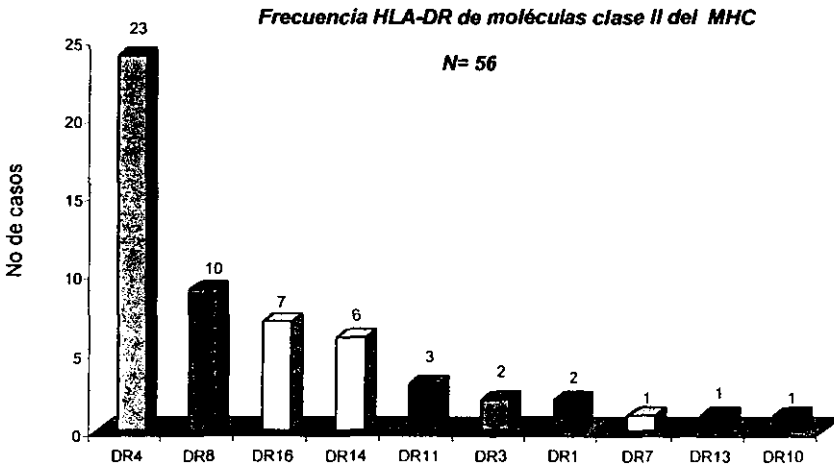
Fuente: Departamento de Inmunogenética del INCMNSZ y Clínica de enfermedades colágeno vasculares.

Frecuencia del HLA -DR en el grupo en estudio

El DR4 se presentó con una frecuencia del 41.1% seguido del DR8 y DR16 con un 17.9% y 12.5%. con respecto a la variedad la distribución de los alelos del HLA-DR guardó la misma proporción antes mencionada.

Tabla 10. Frecuencia del HLA-DR y variedad clínica histológica

HLA/DR	Casos N=56	Variedad clínica e histológica		%
		LECC	LEC profundo	
DR4	23	21	2	41.1
DR8	10	8	2	17.9
DR16	7	5	2	12.5%
DR14	6	4	2	10.7%
DR11	3	2	1	5.4%
DR3	2	2	0	3.6%
DR1	2	2	0	3.6%
DR7	1	0	1	1.8%
DR13	1	1	0	1.8%
DR10	1	1	0	1.8%



Fuente: Departamento de Inmunogenética del INCMNSZ
Clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del CDP

Gráfica 7

Relación de la frecuencia del HLA-DR y sexo.

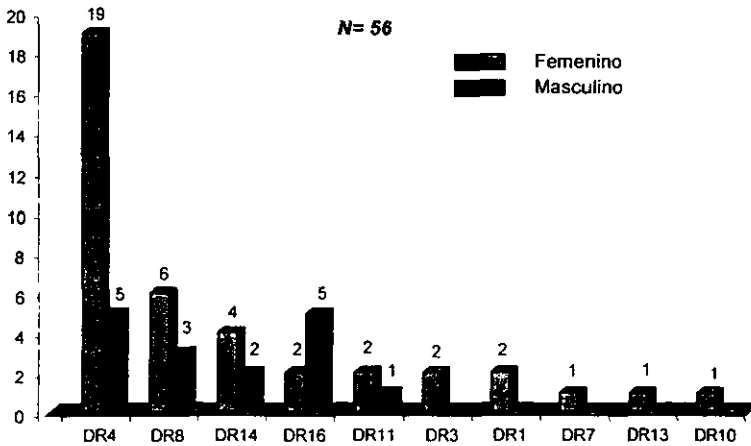
En el sexo femenino el HLA-DR mas frecuente fue el DR4, siguiendo en frecuencia el DR8, DR14. En el grupo del sexo masculino se presentaron en la misma proporción el DR 4 y el DR16.

Tabla 11. Relación Sexo y HLA-DR

HLA - DR	Femenino N = 40	%	Masculino N = 16	%
DR4	19	47.5	5	31.25
DR8	6	15	3	18.75
DR14	4	10	2	12.5
DR16	2	5	5	31.25
DR11	2	5	1	6.25
DR3	2	5		
DR1	2	5		
DR7	1	2.5		
DR13	1	2.5		
DR10	1	2.5		
Total	40	100	16	100

Fuente: Departamento de Inmunogenetica del INCMNSZ

Relación de HLA-DR por sexo



Fuente: Departamento de Inmunogenetica del INCMNSZ

Gráfica 8

Relación de la frecuencia del HLA-DR y la edad al inicio de la enfermedad.

Se observo que en todos los grupos de edad el HLA-DR4 y el HLA-DR16 esta presente.

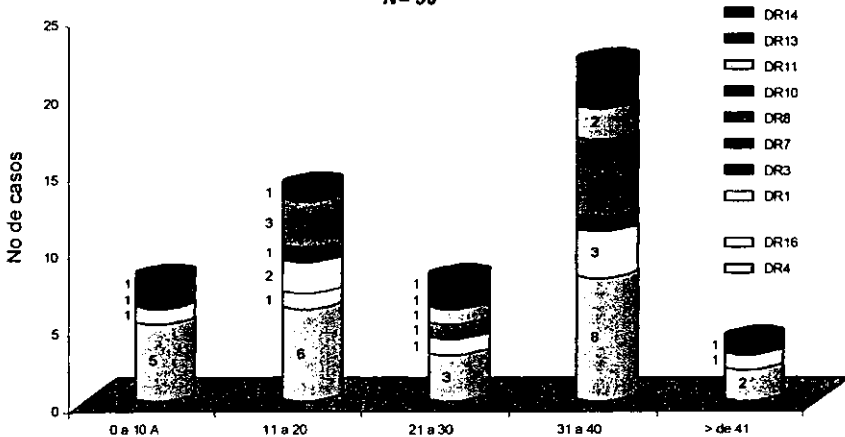
Tabla 11. Edad al inicio de la enfermedad y HLA-DR.

HLA/DR	0 A 10 A	11 A 20 A	21 A 30 A	31 A 40	> 41 .	Total	%
DR4	5	6	3	8	2	24	42.9%
DR16	1	1	1	3	1	7	12.5%
DR1		2				2	3.6%
DR3	1	1				2	3.6%
DR7				1		1	1.8%
DR8		3	1	5		9	16.1%
DR10	1					1	1.8%
DR11			1	2		3	5.4%
DR13			1			1	1.8%
DR14		1	1	3	1	6	10.7%
Casos	8	14	8	22	4	56	100.0%
Pacientes	4	7	4	11	2	28	

Fuente: Departamento de Inmunogenetica del INCMNSZ

Relación de HLA-DR y edad al inicio de la enfermedad

N= 56



Fuente: Departamento de Inmunogenetica del INCMNSZ

Gráfica 9

ASOCIACIÓN ENTRE LECC Y HLA-DR

Para determinar la asociación entre el LECC y las moléculas clase II del MHC (HLA-DR), se realizaron los siguientes cálculos:

1. Se determino la frecuencia génica en el grupo en estudio.
2. Se determino el riesgo relativo a partir de las frecuencias observadas.
3. Se determinaron los índices de probabilidad para cada uno de los alelos de los genes HLA-DR encontrados en el grupo en estudio.

La frecuencia génica se determino a partir de los alelos que presentaron los pacientes del grupo en estudio entre el total de genes (56 genes).

El riesgo relativo (RR) se determino como razón de momios a partir de la siguiente tabla de 2x2.

HLA-DR4	Grupo en estudio	Controles sanos
Paciente +	23(a)	47(b)
Paciente -	33(c)	151(d)

Y utilizando la siguiente fórmula

$$RR = a*d/c*b$$

Donde:

- a Número de enfermos que poseen el HLA en particular
- b El número de controles que poseen el HLA
- c Número de enfermos que carecen del HLA
- d El número de controles que carecen del HLA

Las pruebas más adecuadas para contrastar las hipótesis establecidas son del tipo no paramétricas, la Chi cuadrada y exacta de Fisher. Las cuales determinan un índice a partir de la tabla de contingencia descrita anteriormente con un intervalo de confianza de 95% y con un nivel de significancia igual o menor a 0,05 de probabilidad.

La probabilidad calculada se determino mediante la fórmula exacta de Fisher:

$$\gamma = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{a!b!c!d!h!}$$

Y mediante la Chi cuadrada

$$\chi^2 = \frac{[((ad)-(bc))0.5 N]^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

El valor obtenido para el DR4 fue de 0.016 con un riesgo relativo de 2.24 con un intervalo de confianza de 95% y un nivel de significancia menor de 0.05

Los mismos cálculos se determinaron para cada uno de los genes clase II HLA-DR cuyos resultados se listan en la tabla siguiente

Tabla 12 Frecuencia génica en pacientes mestizos mexicanos con Lupus Discoide y controles sanos.

DR	Casos N=56	fg	Controles N=198	Fg	P	RR	IC 95%
DR4	23	0.41	47	0.237	0.016	2.24	(1.14-4.38)
DR16	7	0.125	5	0.025	0.005	5.51	(1.49-21.08)
DR8	10	0.178	33	0.165	NS		
DR14	6	0.107	21	0.105	NS		
DR11	3	0.053	20	0.100	NS		
DR1	2	0.035	10	0.050	NS		
DR3	2	0.035	11	0.055	NS		
DR7	1	0.017	22	0.111	NS		
DR13	1	0.017	10	0.050	NS		
DR10	1	0.017	1	0.005	NS		
DR15	0	0	13	0.065	NS		

Fuente: Departamento de Inmunogenética del INCMNSZ

Fg Frecuencia génica

RR Riesgo relativo

IC Intervalo de confianza

P Probabilidad calculada

NS Ninguna significancia estadística

De los resultados anteriores se observa que los únicos genes de clase II que mostraron significancia estadística fueron el DR4 y el DR16 lo que permite aceptar la hipótesis de trabajo que plantea, que existe asociación entre los genes de clase II HLA-DR y pacientes con LECC mestizos mexicanos.

CONCLUSIONES .

1. Es la primera vez que se realiza un estudio de esta índole en pacientes mestizos mexicanos con Lupus eritematoso cutáneo crónico, buscando su asociación con los alelos clase II del MHC (HLA DR).
2. La asociación entre el LECC y los alelos de los genes clase II del MHC (HLA-DR) sustenta la idea de que en la patogénesis del LECC opera un mecanismo inmuno-genético.
3. Concluimos que los pacientes mestizos mexicanos que presenten en su genotipo el HLA-DR16 y /o el HLA -DR 4 tienen **riesgo** de desarrollar LECC con respecto a la población que no lo presenten.

DISCUSIÓN.

Se ha descrito ampliamente en los pacientes con LES la relación que existe entre HLA-DQ2/DQ6 y la predisposición a una respuesta de auto anticuerpos Ro/SSA, por otro lado en los pacientes con LECSA se ha establecido una relación similar con el haplotipo que presente HLA-DR2 y/o HLA-DR3.

La fuerte base inmunogenética de estos dos tipos de LE han despertado la inquietud de realizar estudios para determinar esta base inmunogenética en el LECC. Por ello se han realizado varios estudios al respecto, cuyos resultados son significativos en relación a su posible asociación entre el LECC y los alelos del HLA.

Se han realizado pocos estudios sobre los genes de clase II del MHC (HLA-DR) en pacientes con LECC. Uno de ellos fue el realizado en la Universidad de Viena donde estudiaron los alelos del locus HLA-DQA1.

Sin embargo hasta la fecha no se tiene conocimiento de que se haya realizado algún estudio similar en pacientes con LECC en población mexicana, por esto consideramos que este trabajo constituye prácticamente el primero en su tipo

Investigamos en 28 pacientes mestizos Mexicanos, la relación de genes clase II del MHC (HLA-DR) con el LECC.

Encontramos que el HLA-DR4 y el HLA-DR16 se asocian significativamente con el LECC con un riesgo relativo de RR 2.24 para el DR4 y de 5.51 para el DR16 por lo que concluimos que existe predisposición genética para padecer LECC en pacientes mestizos mexicanos.

Clínicamente se interpreta, que aquellas personas que porten en su genoma al HLA-DR4 o al HLA-DR16 les confiere una mayor susceptibilidad de presentar la enfermedad, es decir, un riesgo de 2 veces con DR4 y 5 veces con DR16 más que la población que no los presentan si se encuentra ante las condiciones que lo favorezcan.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ICONOGRAFÍA



Foto 1, 2 y 3

Paciente masculino de 47 años de edad con LECC diseminado. Obsérvese lesiones en cara y brazos constituidas por eritema escama atrofia e hipopigmentación



Foto.4.
El estudio histopatológico mostró
Epidermis con capa cornea delgada
atrofia moderada
Tapones córneos.

Foto,5

En dermis superficial media y profunda
Se advierten infiltrados densos de
Linfocitos de predominio perianexial y
perivascular, hay vasos sanguíneos
dilatados y congestionados.
Degeneración actínica de la colágena

HLA- DR16-DR14





Foto 6 Paciente del sexo femenino de 42 años con lesiones de LECC en topografía poco frecuente párpado inferior



Foto 7 Misma paciente con lesión supralabial, obsérvese la lesión en las narinas



Foto 8 Paciente con lesiones típicas de LECC en región pre y retroauricular

Foto 9 La concha es la región comúnmente afectada en los pacientes con LECC



Foto 10. Se muestra placa constituida por eritema, escama y atrofia, nótese la forma en disco.



Fotos 11, 12, 13 (10x, 20x, 20x).

Los cortes muestran epidermis atrófica con formación de algunos tapones córneos .

Zonas con engrosamiento de la membrana basal.

Dermis superficial y media con degeneración actínica de la colágena, discretos infiltrados linfocitarios perivasculares .

HLA DR14- DR8 .



Foto 14. Paciente de 12 años con lesión mejilla constituida por una placa infiltrada de aproximadamente 2 cm.



Foto 15 acercamiento de la lesión



Foto 16. (20x)

Su estudio histopatológico mostró en epidermis hiperqueratosis.

Degeneración hidrópica de la capa basal . Dermis media infiltrado inflamatorio moderado constituido por linfocitos rodeando haces de colágena .

HLA - DR 16- DR 8



Foto 17 Paciente femenina de 8 años de edad con placa infiltrada en mejilla



Foto 18 Acercamiento de la lesión



Foto 19 Se observa la cicatriz donde se tomo la biopsia



Foto 20 misma paciente con lesiones en lóbulo de la oreja



Fotos 21, 22 (4x, 10x) Los cortes muestran epidermis atrófica, con focos de degeneración hidrópica de la capa basal y otros con engrosamiento de la membrana basal.



Fotos 23, 24 (10x, 20x) Dermis media y profunda focos densos de infiltrado linfocitario que rodea vasos y anexos, en algunos vasos se observa degeneración fibrinoide. HLA- DR4-DR4.



Foto 25 Paciente masculino de 14 años de edad, mostrando lesiones de lupus en ambos pabellones auriculares.

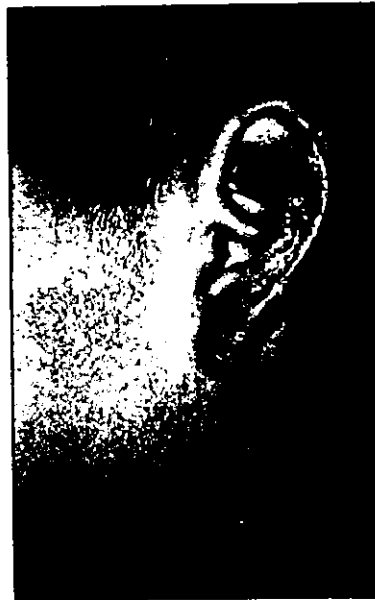


Foto 26 y 27 Acercamiento de las lesiones, en las que se observa eritema, escama, infiltración y atrofia.

Foto 28 (10x)

La epidermis se observa atrófica
Con tapones córneos, focos de
degeneración hidrópica de la capa
basal.



Foto 29 (10x)

Dermis reticular con infiltrado
inflamatorio denso linfocitario
perivascular.

HLA- DR4-DR8



Foto 30 Paciente masculino de 33 años de edad con diminutas lesiones en dorso nasal y lóbulo de la oreja



Foto 31 Acercamiento de la lesión que afecta pabellón auricular .

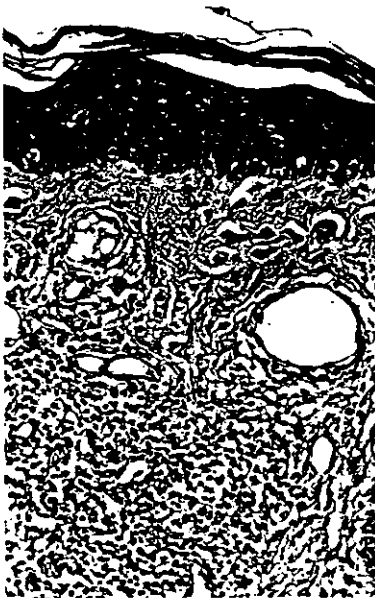


Foto 32,33,34 (4x,10x, 20x).

Estos cortes muestran epidermis atrófica con hiperqueratosis y tapones córneos. Engrosamiento de la membrana basal.

En la dermis superficial media y profunda Hay denso infiltrado linfocitario en focos rodeando vasos y anexos, los cuales están hipotróficos.

Edema de la dermis vasos dilatados y congestionados.

HLA- DR16-DR14



Foto 35

Paciente femenino de 26 años de edad con discretas placas infiltradas, discoideas que afectan mejilla izquierda y región supralabial derecha



Foto 36. Un detalle mas de las lesiones en mejilla y dorso nasal, nótese la discreta área infiltrada en párpado.

Foto 37 (10x)

La epidermis presenta hiperqueratosis ortoqueratósica, a nivel infundibular algunos tapones córneos

El estrato espinoso muestra atrofia a expensas de los procesos interpapilares aplanados.

Áreas de degeneración hidropica de la capa basal

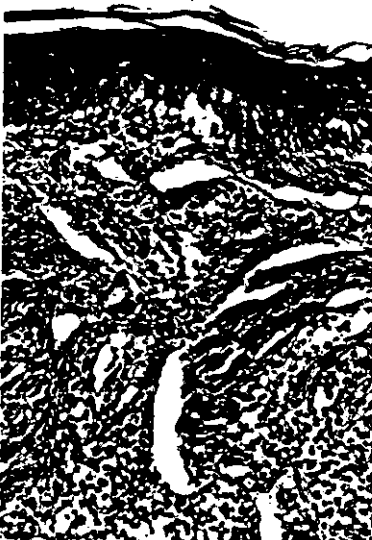


Foto 38 (20x)

La dermis superficial y media se encuentra ocupada por infiltrado linfohistiocitario moderadamente denso, que forma focos a nivel perivascular y perianexial.

HLA-DR4-DR4



Foto 40 (4x)

Epidermis atrófica en algunas áreas
tapones córneos y canaliculos folicu
lares.

Se aprecian focos de degeneración
Hidrópica de la capa basal y engrosa
miento de la membrana basal.

Foto 41 (10x).

En dermis media y profunda
Vasos y anexos infiltrados
Por moderada cantidad de linfocitos e
histiocitos .
La pared de los vasos esta engrosada.

HLA-DR4-DR4



ANEXO ()

HOJA DE AUTORIZACION .

México D. F. a de 2000.

Yo

Conozco el estudio que la Dra. Adriana Leticia Lopeztello Santillán esta realizando titulado antígenos de histocompatibilidad en pacientes con lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) un estudio en pacientes de la clínica de colágeno vasculares del centro dermatológico pascua.

Y para lo que se requiere la toma de muestra de sangre.

Estando consciente de que lo anterior **no** modificara mi enfermedad , ni se interpondrá con el tratamiento que requiere mi enfermedad.

Y además de que si deseo salir del estudio en un momento dado (previo aviso a la Dra. Lopeztello) no se vera afectada mi atención en este centro dermatológico.

firma del paciente.

Firma del médico.

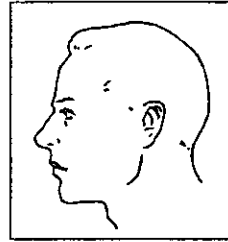
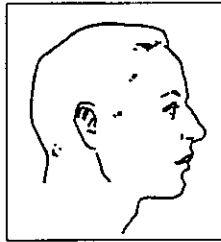
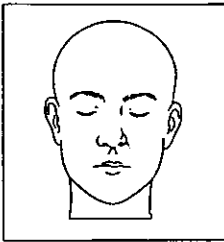
firma del testigo.

ANEXO (2)

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.

Anote el No. de paciente. _____, No. de expediente _____ fecha. _____
Anote si es de primera vez _____ ó subsecuente _____
Nombre. _____ Sexo: M F. Edad: _____
Cual es su Estado Civil? _____. Cual es su ocupación. _____.
Hasta que año estudio. _____ Grupo étnico o nacionalidad _____.
Lugar de nacimiento. _____ lugar de residencia _____.
Domicilio _____ teléfono _____.

Anote la topografía de la dermatosis. Si es localizada ó diseminada , el segmento y la región afectada _____



Describe la morfología de la dermatosis. _____

investigar la presencia de los siguientes signos y síntomas.

Alopecia, fotosensibilidad, úlceras orales, artralgias, artritis, cefalea, proteinuria, hematuria.

Interrogar tiempo de evolución de las lesiones: días _____ meses _____ años _____

y modo de inicio: Agudo menos de 3 meses. _____ Crónico más de 3 meses _____

Factor desencadenante: sol, traumatismo, infecciones, ingesta de medicamentos, _____
otro especifique _____ o desconoce. _____

cuanto tiempo de evolución tiene su enfermedad _____ fecha del dx. De certeza. _____

que diagnósticos previos le hicieron y quien _____

de que manera ha influido o interferido la enfermedad en su ámbito, social, psicológico, físico, económico, familiar, laboral, recreativo.

antecedentes:

Origen étnico

de la abuela paterna _____ y materna _____.

del abuelo paterno _____ y materno. _____

de la madre ____ y del padre ____.

Residencia de la madre _____ y del padre _____

Antecedentes de enfermedades en la familia como.

Colagenopatias si o no cual y quien _____

LES, Dermatomiositis, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren etc.

Enf. tiroidea. Si o no especifique. _____

En. Dermatológica si o no especifique. _____

Enf. metabólica si o no especifique. _____

Numero de miembros afectados _____ edades de los afectados _____

Antecedentes personales patológicos .

Enf. Crónico degenerativas y/o metabólica.

Enf. tiroidea.

Enf colágeno vascular.

Enf dermatológica . _____

Antecedentes personales no patológicos,

Tabaquismo si, no, leve moderado severo

Alcoholismo. si no, leve moderado severo

Consume medicamentos cuales.

Ocupación: _____

Exposición a radiación ultravioleta, luz de día, ____ lámparas ____

Fotocopiadoras ____ otras fuentes ____

/
Diagnostico clínico: ____ diagnostico histológico ____ y numero de biopsia: ____

Clasificación clínico histológica

Resultado de HLA. _____

GLOSARIO.

ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.
ANA	Anticuerpos antinucleares.
APC	Células presentadoras de antígeno.
CQ	Cloroquina.
EBV	Virus del Epstein Barr.
GM-CSF	Factor estimulador del crecimiento de las colonias de granulocitos monocitos.
HCQ	Hidroxicloroquina.
HLA	Histocompatibility leucocyte antigen por sus siglas en inglés, moléculas que se expresan en la superficie de las células y que tienen que ver con el autorreconocimiento y rechazo de trasplantes.
HLA-A	Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que se encuentran en la región de clase I junto con HLA-B Y HLA-C
HLA-DR	Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que se encuentran en la región DR o también llamada clase II que incluye además a los HLA DP y DQ.
HSP	Proteínas de shock térmico.
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular 1
IFD	Inmunofluorescencia directa.
IFN	Interferon gamma citocina con propiedades inmunomoduladoras.
IgA	Inmunoglobulina A
IgG.-	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL-1	Interleucina 1 citocina cuyo principal papel es en el proceso inflamatorio.
IL-10	Interleucina 10 citocina secretada por queratinocitos con importantes propiedades inmunosupresoras e inmunomoduladoras.
IL-8	Interleucina 8 citocina producida por células como linfocitos macrófagos queratinocitos principalmente, interviene en el proceso inflamatorio y de la respuesta inmune.
LBT	Prueba de la banda lúpica.
LE	Lupus Eritematoso

LEC	Lupus Eritematoso Cutáneo
LECA	Lupus Eritematoso Cutáneo, variedad clínica de lupus cutáneo
LECC	<i>Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico</i> también conocido como lupus discoide.
LECS	Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo otra manera de abreviarlo.
LECSA	Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo, variedad clínica del lupus eritematoso cutáneo.
LED	Lupus Eritematoso Discoide
LEG	Lupus Eritematoso Generalizado como se le denomina en el ámbito de la reumatología al LES.
LES	Lupus Eritematoso Sistémico.
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
RR	Riesgo relativo medida para cuantificar la probabilidad que tiene un sujeto con una antígeno HLA en particular de desarrollar alguna enfermedad comparada con un individuo que crece de dicho antígeno.
RUV	Radiación ultravioleta. Comprende dentro del espectro el que va de 290 a 400nm.
RUVA	Radiación ultravioleta A comprende dentro del espectro 320 a 400nm.
RUVB	Radiación ultravioleta tipo B comprende del espectro de la radiación de 280 a 315nm.
SALT	Tejido linfoide asociado a la piel
SIC	Sistema inmune cutáneo.
TNF alfa.	<i>Factor de necrosis tumoral alfa</i> , sustancias con propiedad inmunológica que contribuyen en la respuesta inmune del ser humano.
UV	Ultravioleta
VDRL	Venereal Disease Reaction por sus siglas en inglés también conocida como reacción de Wasserman estudio, investigación serológica cuando es positiva puede orientar al diagnostico de sífilis no siempre.
VSG	Velocidad de sedimentación globular.

BIBLIOGRAFIA.

1. Sontheimer RD. The Lexicon Of Cutaneous Lupus Erythematosus-A Review And Personal Perspective On The Nomenclature And Classification Of The Cutaneous Manifestations Of Lupus Erythematosus. *Lupus* 1997;6:84-95.
2. Stephen MAJ, Prystowsky, James N, Gillian MD. Discoid Lupus Erythematosus As Part Of A Larger Disease Spectrum . *Arch Dermatol* 1975;111:1448-1452.
3. Rowell N R Goodfield M J D. Discoid Lupus Erythematosus In Textbook Of Dermatology 2º edit by Rook et al. London UK 1992 CDROOM.
4. Sontheimer RD. Skin Manifestations Of Rheumatologic Disease In: *Dermatology in General Medicine* 5th ed. edited by TB Fitzpatrick et al. New York, McGraw-Hill, 1999:1993- 2009.
5. Sontheimer RD Eower RL Geppert DT Cohen BI Connective Tissue Diseases in: Moschella. 1996 1526-78.
6. Drake L A Dinehart SM Farmer ER. Guidelines of care for Cutaneous lupus erythematosus. *J Acad Dermatol* 1996 34(5):830-6.
7. Mascaro JM, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:122-131.
8. Rowell NR. Some Historical aspects of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:76-83.
9. Tebbe B, Orfanos CE, Epidemiology and socio-economic impact of skin disease in Lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:96-104.
10. Klippel-JH; Systemic lupus erythematosus: demographics prognosis and outcome *J Rheumatol-Suppl*; 1997;48:67-71.
- 10a. Martínez V. Lupus eritematoso en niños Tesis Centro Dermatológico Pascua 2000.
- 10b Arenas G R *Dermatología Atlas Diagnostico y Tratamiento* 2º ed Mc Graw Hill México DF 1998:100-109
11. Hausmann G. Herrero C. Paniculitis Lúpica *Piel* 1989;4:481-4.
12. Vélez GN A. Salvatierra CJ. Nódulos subcutáneos que evolucionan a placas lipoatróficas. *Piel* 1994;9:353-55.

13. Mori M; Pimpinelli N; Romagnoli P; et al Dendritic cells in cutaneous lupus erythematosus a clue to the pathogenesis of lesions. *Histopathology* 1994; 24: 311-21.
14. David-Bajar KM, Davis BM, Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:145-157.
15. Klaus FH, Margot SP. Deposition of membrane attack complex in cutaneous lesions of lupus erythematosus. *J Amer Acad Dermatol* 1993;28:687-690.
16. Al-Suwaid A. Nagaraj Venkataram M. Cutaneous lupus erythematosus: comparison of direct immunofluorescence findings with histopathology. *Int J Dermatol* 1995;34:480-82.
- 16a. Arenas R. Enfermedades difusas del tejido con ectivo.
In: *Dermatología Atlas 2º ed. México McGraw-Hill interamericana* 1996: 100-121
17. Stephen M A J Prystowsky. Gilliam J M. Antinuclear antibody studies in Chronic Cutaneous Discoid Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 1977;113:183-86.
18. Tebbe B et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. *Acta Derm Venereal* 1997;77:305-8.
19. Jones SM; Mathew CM; Dixey J; et al, *VCAM-1 expression on endothelium in lesions from cutaneous lupus erythematosus is increased compared with systemic and localized scleroderma.*
Br J Dermatol 1996; 135: 678-86
20. Millard L G., Rowell N R, Rajah SM. Histocompatibility Antigens in Discoid and systemic lupus Erythematosus. *British Journal of Dermatol* 1977;96:139-143.
21. Walchner M, Messer G, Kind P. Phototesting and Photoprotection in LE. *Lupus* 1997;6:167-174.
22. Casciola-Rosen L, Rosen A. *Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE.* *Lupus* 1997;6:175-180.

23. Bennion SD, Norris DA. *Ultraviolet light modulation of autoantigens, epidermal cytokines and adhesion molecules as contributing factors of the pathogenesis of cutaneous LE.* Lupus 1997;6:181-192
24. Furukawa F. Animal models of cutaneous lupus erythematosus and lupus erythematosus photosensitivity. Lupus 1997;6:193-202.
25. Furukawa F, Tokura Y et al. Selective expansions of the cells expressing V beta 8 and V beta 13 in the skin lesions of patients with chronic cutaneous lupus erythematosus. J Dermatol 1996; 23:670-6.
26. Stein LF, Saed GM, Fivenson DP. T cell cytokine network in cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1997; 36(2pt1): 191-6.
27. Nakajyma M, Nakajyma A et al. expression of fas ligand and its receptor in cutaneous lupus. Implication in tissue injury. Clin Immunol Immunopathol 1997;83(3):223-9.
28. Chung JH, Kwon OS, et al. Apoptosis in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. Am J Dermatopathol 1998;20(3):233-41.
29. Sáenz de Santamaría MC, García Lataza FJ, la apoptosis en dermatología. Piel 1966;11:1-3.
30. Astals Bota M, Martí Laborda RM, Casanova SM, *Apoptosis y Piel*. Piel 1996;11:212-251.
31. Serrano EA . *Apoptosis y Dermatología*. Dermatol Rev Mex 1999;43:213-218.
32. Denfeld R W, Kind P, Sontheimer R D, Schopf E, Simon JC. In situ expression of B7 and CD28 receptor families in skin lesions of patients with lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40(5):814-21.
33. Weyers W. Bonczkowitz M. Weyers I. *LE or not LE- that is the question An unsuccessful attempt to separate lymphocytic infiltration from the spectrum of discoid lupus erythematosus.* Am J Dermatopathol 1998;20(3):225-32.
34. Sontheimer RD, Mccauliffe DP. Pathogenesis of anti-Ro-SS-A antibody-associated cutaneous lupus erythematosus. Dermatologic Clinics 1990;8:751-758.
35. Norris DA. Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1993;100:58-68s.

36. Volc-Platzer B, Anneg B, Milota S, Pickl W, Fischer G. Accumulation of $\gamma\delta$ T cells in chronic cutaneous lupus erythematosus. *J invest Dermatol* 1993;100:84S-91S.
37. Vyse J T, Morley B J. The analysis of genetic susceptibility :in HLA in Health and Disease 2nd ed edited by R Lechler and A Warrens London UK Academic Press 2000:107-129.
38. Warrens A N, Lechler RI. Mechanisms of HLA and Disease associations: in HLA in Health and Disease 2th ed. edited by R Lechler and A Warrens London UK Academic Press 2000:129-139.
39. Yamamoto -Furusho J K, Granados J. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y las enfermedades autoinmunes. *Revista colombiana de reumatología* 1997;4(1):19-25.
40. Erlich H A, Polymerase Chain reaction-Based methods of HLA typing: HLA in Health and Disease 2 th ed. edited by R Lechler and A Warrens London UK Academic Press 2000:451-462.
41. Erlich H A, Polymerase Chain reaction-Based methods of HLA typing in : HLA in Health and Disease 2 th ed. edited by R Lechler and A Warrens London UK Academic Press 2000:451-462.
42. Stites DP, Terr AI, *Inmunología Humana y Básica*. 7º ed. México Manual Moderno 1994:65-88.
43. Abbas A K, Lichtman AH, Pober JS, *Inmunología Celular y Molecular* 3ª ed. Madrid España. McGraw-Hill 1999:105-122.
44. Abbas A K, Lichtman AH, Pober JS, *Inmunología Celular y Molecular* 3ª ed. Madrid España. McGraw-Hill 1999:266-67.
45. Cooke A. Regulation of the immune response in: *Immunology* by Roitt I, Brostoff J, Male D. 5th ed. London UK Mosby 1996:171-78.
46. Roitt I. Autoimmunity and autoimmune disease in: : *Immunology* by Roitt I, Brostoff J, Male D. 5th ed. London UK Mosby 1996:367-77.
47. Friedman A HLA and Dermatology Disease in: HLA in Health and Disease 2 th ed. edited by R Lechler and A Warrens London UK Academic Press 2000:451-462.
48. Madeleine Duvic. Influence of the HLA system on disease susceptibility: in *Dermatology in General Medicine* 5th ed, edited by TB Fitzpatrick et al. New York, McGraw-Hill, 1999:370-378.

49. Pickering MC, Perraudeau M, Walport MJ HLA and systemic vasculitides, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: HLA in Health and Disease 2th ed. edited by R Lechler and A Warrens London UK Academic Press 2000: 365-86.
50. Bekker- Mendez C. Yamamoto-Furusho J K. Vargas –Alarcón G. Ize-Ludlow D. Alcocer-Varela J. Granados J. Haplotype distribution of class II MHC genes in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1998;27:373-6.
51. Granados J. Vargas-Alarcón G, Drenkard C et al Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA-DR7 in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Lupus 1997;6:57-62.
52. Vargas –Alarcón. Yamamoto-Furusho J K. Zuñiga J. Canoso R. Granados J. HLA_DR7 in association with chlorpromazine-induced Lupus Anticoagulant (LA) Journal of Autoimmunity 1997,10:579-83.
53. Vargas-Alarcón G. Andrade F. Weckmann. Melin-Aldana H. Olivares I. García A. Granados J. Frecuency of complotypes in Mexican mestizo population. Inmunología 1996;15:129-34.
54. Granados J. Vargas –Alarcón G Andrade F. Melín –Aldana H. Alcocer-Varela J. Alarcón-Segovia D. The role of HLA-DR alleles and complotypes through the ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. Lupus 1996;5:184-89.
55. Schur P H. Meyer I. Garovoy M et al . Associations between systemic lupus erythematosus and the major Histocompatibility complex. Clinic immunological considerations. Clinical immunology and immunopathology 1982;24:263-75.
56. Alper AA. Awdeh Z Raum DD et al extended major Histocompatibility complex haplotypes in man : role of alleles analogous to murine T mutants. Clinical Immunology and immunopathology 1982;24:276-85.
57. Fong KY; Boey ML; The genetics of systemic lupus erythematosus, Ann Acad Med Singapore, 1998; 27: 42-6
58. Lu Ding WZ; Fici D ; et al, Molecular analysis of major Histocompatibility complex allelic with systemic lupus erythematosus in Taiwan Arthritis Rheum, 1997; 40: 1138-45

59. Reville JD; Moulds JM; Arnett FC; Major Histocompatibility complex class II and C4 alleles in Mexican Americans with systemic lupus erythematosus.; *Tissue Antigens* 1995;45:91-7
60. Scand J Detection of antibodies to HIV-1 gP41 and HLA class II antigen derived peptides in SLE patients, *J Rheumatol* 1995; 24: 288-92.
61. Campos Garcia MT; Sanchez P; A Ortiz A; et al Class I and class II HLA antigens in patients with systemic lupus erythematosus in the south of Spain. *Med Clin* 1994; 102: 688-93.
62. Lee L A. Alvarez K. Gross T . Harley J B. The Recognition Of Human 60-Kda Ribonucleoprotein Particles By Antibodies Associated With Cutaneous Lupus And Neonatal Lupus. *J invest Dermatol* 1996;107(2):225-8.
63. Provost T . Watson R. Simmons-O'brien E. Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:147-69.
64. Lela A, Roberts CH M, et al. The autoantibody response to Ro-SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994;130:1262-1268.
65. Miyagawa S; Shinokara K; Kidoguchi K; et al, Neonatal lupus erythematosus HLA-DR and-DQ d distributions are different among the groups of anti Ro/ SSA- positive mothers with different neonatal outcomes, *Invest Dermatol*, 1997; 108: 881-5
66. Miyagawa S; Shinokara K; Fujita T; et al, Neonatal lupus erythematosus: Analysis of HLA class II alleles and siblings from seven Japanese families *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36:186-90.
67. Miyagawa S; Shinokara K; Kidoguchi K; et al, Neonatal lupus erythematosus: studies on HLA class II genes and autoantibody profiles in Japanese mothers, *Autoimmunity*; 1997; 26: 95-101.
68. Watson RM; Scheel JN; Petri M; et al Neonatal lupus erythematosus. Report of serological and immunogenetic studies in twins discordant for congenital heart block, *Br J Dermatol* 1998; 28:5-11.
69. Lee LA; Weston WI, Cutaneous lupus erythematosus during the neonatal and childhood periods, *Lupus*;1997;6: 132-8.
70. Provost TT, Watson R, Anti-Ro (SS-A) HLA-DR-3- Positive women: The interrelationship between some ANA negative, SS, SCLE, and NLE

- mothers and SS/LE overlap female patients J Invest Dermatol 1993;100:145-205.
71. Nitta Y; Ikeya T; Sanka T; Ohashi M; Usuda T Immunogenetic Study of three Japanese families with neonatal lupus erythematosus, J Dermatol 1992; 19: 223-8.
 72. Vázquez Doval J; Ruiz De Erenchun F; Sanchez Ibarrola A; et al Subacute cutaneous lupus erythematosus clinical histopathological and immunophenotypical study of five cases J Investig Allergol Clin Immunol 1992; 2: 27-32.
 73. Weckman A L. Vargas-Alarcón G, Granados J et al. Frequencies of HLA and HLA-B Alleles in Mexico City Mestizo Sample . Am J Hum Biol
 74. Arnett F C HLA and genetic predisposition to lupus erythematosus and other dermatologic disorders. J Am Acad Dermatol 1985;13:472-481
 76. Knop J Bonsmann G Kind P et al Antigenes of the major histocompatibility complex in patients with chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 1990;122:723-28.
 77. Prystowsky SD Gilliam JN Discoid lupus erythematosus as part of a larger disease spectrum Arch Dermatol 1975;111:1448-52.
 78. Tongio MM Fersin J Hauptmann et al HLA Antigenes in Discoid Lupus Erythematosus. Acta Dermatovenereol (stockh) 1982;62:155-7.
 79. Millard IG Rowell NR Rajah SM Histocompatibility antigenes in discoid and systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol 1977;96:139-44
 80. Fischer GF at al . associations between chronic cutaneous lupus erythematosus and HLA class II antigenes.Human Immunology 1994;41(49) 280-Fischer GF at al . associations between chronic cutaneous lupus erythematosus and HLA class II antigenes.Human Immunology 1994;41(49) 280-