



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

División de estudios de postgrado

Facultad de Medicina

**Hospital General Dr. Manuel Gea González**

DERMATOLOGÍA



**Evolución de Lupus Eritematoso Cutáneo a Lupus Eritematoso Sistémico tras 5 años de  
evolución en el departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea  
González”**

Que para obtener la especialidad en Dermatología

Presenta

*Dra. Alma Angélica Rodríguez Carreón*

Agosto de 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González bajo la Dirección  
de la Dra. María Elisa Vega Memije.**

**Este trabajo de Tesis con No. 06-26-2007, presentado por la alumna Alma Angélica Rodríguez Carreón se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. María Elisa Vega Memije y la Subdirección de Investigación a cargo de la Dra. Pilar Mata Miranda con fecha de Agosto de 2008 para su impresión final.**

**Subdirección de Investigación**

**Dra. Pilar Mata Miranda**

**Tutor principal**

**Dra. María Elisa Vega Memije**

## **Autorizaciones**

**Dr. Alfonso Galván Montaña**

**Dirección de Investigación**

**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Octavio Sierra Martínez**

**Director de enseñanza**

**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. Rita Valenzuela Romero**

**Jefa de la División de Enseñanza de Pregrado**

**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Luciano Domínguez Soto**

**Jefe de la División de Dermatología**

**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. María Elisa Vega Memije**  
**Medico adscrito de la División de Dermatología**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Evolución de Lupus Eritematoso Cutáneo a Lupus Eritematoso Sistémico tras 5 años de diagnóstico en el departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**Colaboradores:**

**Nombre:** Dra. María Elisa Vega Memije

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre:** Dra. Alma Angélica Rodríguez Carreón

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre:** Dr. Roberto Arenas Guzmán

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Dra. Judith Domínguez Cherit \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

## INDICE

Glosario .....	I
Relación de figuras, tablas y gráficos .....	II, III
Resumen .....	IV
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	10
3. Justificación.....	15
4. Objetivos.....	
5. Material y Métodos .....	16
5.1. Tipo de estudio, 5.2. Ubicación temporal y espacial,	
5.3. Criterios de selección de la muestra.....	16
5.4. Variables.....	17
5.5. Tamaño de la muestra y 5.6 estudios de laboratorio.....	17
5.7. Análisis estadístico.....	18
5.8. Descripción operativa del estudio.....	19
6. Resultados.....	20
7. Discusión .....	29
8. Conclusiones.....	34
9. Perspectivas .....	34
10. Bibliografía.....	35
11. Anexos	

## **GLOSARIO**

**Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC).**- Forma de lupus eritematoso limitado a piel, sin afección de órganos internos.

**Lupus Eritematoso Sistémico o Generalizado (LEG).**- Forma de lupus eritematoso que afecta piel, mucosas, serosas, articulaciones, riñón, sistema nervioso central, sistema hematológico y sistema inmunológico.

**Tipos de lupus eritematoso cutáneo:** Agudo, subagudo y crónico.

**Formas de presentación clínica de lupus eritematoso cutáneo agudo:**

Eritema malar, eritema digital, vesículas y ampollas.

**Formas de presentación clínica de lupus eritematoso cutáneo subagudo:**

Placas anulares eritematoescamosas o papuloescamosas

**Formas de presentación clínica de lupus eritematoso cutáneo crónico:**

- Lupus túmido: Placas eritemato-edematosas induradas que resuelven sin dejar cicatriz ni atrofia.
- Lupus discoide: Placas eritematoescamosas que dejan cicatriz atrófica hipo o hiperpigmentada.
- Lupus profundo: Placas eritematosas infiltradas o neoformaciones subcutáneas que tienden a calcificarse y cicatrizan dejando foveas.

**Paniculitis lúpica:** Tipo histológico de lupus eritematoso cutáneo crónico cuyo infiltrado inflamatorio se encuentra exclusivamente a nivel de tejido celular subcutáneo.

## **RELACION DE FIGURAS Y TABLAS**

Figura 1. Lupus eritematoso agudo: A) Eritema malar, B y C) Eritema digital

Figura 2 a y b. Lupus eritematoso agudo con lesiones similares a eritema multiforme

Figura 3 a y b. Vesículas en lupus eritematoso agudo

Figura 4. Ampollas en lupus eritematoso agudo

Figura 5. Erosiones secundarias en lupus eritematoso ampolloso

Figura 6. Lupus eritematoso subagudo

Figura 7. LED clásico: A. Placa temprana, B. Placa tardía con atrofia

Figura 8. LED en piel cabelluda: A. Placa activa temprana, B. Placa tardía con alopecia cicatrizal

Figura 9. LED pernicio: A. Placa inicial, B. Placa tardía con cicatriz atrófica

Figura 10. LED hipertrófico

Figura 11. LED migratorio

Figura 12. LED pigmentado

Figura 13. LED simulando celulitis de la cara

Figura 14. LED telangiectóide

Figura 15. Histología de LED: Hiperqueratosis, vacuolización de la capa basal e infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial por linfocitos

Figura 16. Lupus eritematoso túbido

Figura 17. Placa infiltrada de lupus profundo

Figura 18. Nódulo subcutáneo de lupus profundo

Figura 19. Fóveas de lupus profundo

Figura 20. Lupus profundo y LED clásico

Figura 21. Lupus profundo con infiltrado inflamatorio en toda la dermis

Figura 22. Lupus profundo con infiltrado inflamatorio lobulillar

Figura 23. Eritema palmar

Figura 24. Fenómeno de Raynaud

Figura 25. Manifestaciones cutáneas de vasculopatía trombótica

Figura 26. Topografía más afectada por lupus eritematoso cutáneo

Figura 27. Paciente con mayor puntaje de daño por lupus cutáneo

Figura 28. Caso de LED que evolucionó a enfermedad mixta de tejido conectivo tras 18 años de evolución

Figura 29. LED congestivo superficial

Figura 30. LED clásico temprano

Figura 31. LED clásico tardío

Figura 32. LED hipertrófico

Figura 33. LED migratorio

Figura 34. Cambios pigmentarios residuales en LED

Figura 35. Cicatriz atrófica en LED pernio

Gráfico 1. Edad de inicio de lupus cutáneo

Gráfico 2. Tiempo entre el inicio y el diagnóstico de lupus cutáneo

Gráfico 3. Topografía de presentación de lupus cutáneo

Gráfico 4. Variedades clínicas de lupus eritematoso cutáneo al momento del diagnóstico

Gráfico 5. Subtipos de lupus eritematoso discoide al momento del diagnóstico

Gráfico 6. Años de evolución de lupus eritematoso cutáneo

Gráfico 7. Puntaje de actividad de lupus cutáneo obtenida por CLASI

Gráfico 8. Puntaje de daño obtenido por CLASI

Gráfico 9. Curvas de supervivencia para el momento de inicio de lupus cutáneo

Gráfico 10. Curvas de supervivencia para tiempo entre inicio y diagnóstico de lupus cutáneo

Gráfico 11. Curvas de supervivencia para los dos tipos más frecuentes de lupus cutáneo crónico

Gráfico 12. Curvas de supervivencia para puntaje de daño

Tabla 1. Casos de lupus cutáneo con evolución a LEG

## **RESUMEN**

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune con un espectro de manifestaciones clínicas, desde la forma limitada a piel, hasta la forma sistémica o generalizada. No se conoce la incidencia de casos con lupus cutáneo (LEC) que evolucionan a lupus eritematoso generalizado (LEG) en México, por lo que el objetivo principal de este estudio fue identificar esos casos en pacientes de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González con 5 años o más de evolución. Se incluyeron 36 casos, 34 mujeres y 2 hombres, con un promedio de 12 años con lupus cutáneo. El 16.7% evolucionó a LEG, sin importar extensión ni tipo de lupus cutáneo inicial y la presencia de vasculitis linfocítica no resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de LEG. Con estos resultados surge la hipótesis de que la vasculitis linfocítica está asociada con mayor daño cutáneo, lo cual podría ser un factor protector para el desarrollo de LEG.

## **Abstract**

Lupus erythematosus is an autoimmune disease with a spectrum of clinical manifestations from cutaneous lupus erythematosus (LEC) to systemic or generalized lupus erythematosus (LEG). Incidence of LEG in patients with LEC is unknown in Mexican patients, therefore the aim of this study was to identify cases with LEC from the Dermatology department of the Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez that evolve LEG. Thirty six patients were included, 34 women and 2 men (mean 12 years with cutaneous lupus erythematosus). Almost 17% evolved LEG, unrelated to LEC extension or kind and presence of vasculitis. With these results, we propose that lymphocyte vasculitis is related to severe skin damage, which might be a protector factor to LEG.

## 1. INTRODUCCION

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune con activación policlonal de células B que produce diversos patrones de producción de anticuerpos y un espectro de manifestaciones clínicas, desde la forma limitada a piel -lupus eritematoso cutáneo-, hasta la forma sistémica o generalizada que además afecta mucosa oral, serosas, articulaciones, riñones, sistema nervioso central y hematológico, el lupus eritematoso sistémico o generalizado (LEG).<sup>1</sup>

Las manifestaciones cutáneas que solo se observan en lupus eritematoso se clasifican en agudo, subagudo y crónico:

Lupus eritematoso cutáneo agudo. *Eritema malar en alas de mariposa*, que respeta surcos nasogenianos (figura 1A) y *eritema digital* que respeta las áreas interfalángicas de las manos (figura 1B) con eritema periungueal (figura 1C). Estas dermatosis son transitorias y desaparecen sin dejar cicatriz.



Figura 1. Lupus eritematoso agudo: A) Eritema malar, B y C Eritema digital

Cuando hay daño de interfaz, edema de la dermis y vasculitis leucocitoclástica, el lupus eritematoso semeja un eritema multiforme y constituye el síndrome de Rowell (figura 2 a y b). Cuando el daño de interfaz es intenso, secundario al daño en la unión dermoepidérmica por el intenso infiltrado inflamatorio o por autoanticuerpos contra la colágena VII, llegan a formarse espacios, vesículas y ampollas, constituyendo las formas vesicular (figura 3 a y b) y ampollosa (figuras 4 y 5) del lupus eritematoso agudo; y cuando hay necrosis en masa de queratinocitos, la

epidermis se desprende de manera similar a la necrolisis epidérmica tóxica, constituyendo el síndrome agudo de pan-epidermolisis apoptótica.<sup>4,5</sup>



Figura 2 a y b. Lupus eritematoso agudo con lesiones similares a eritema multiforme

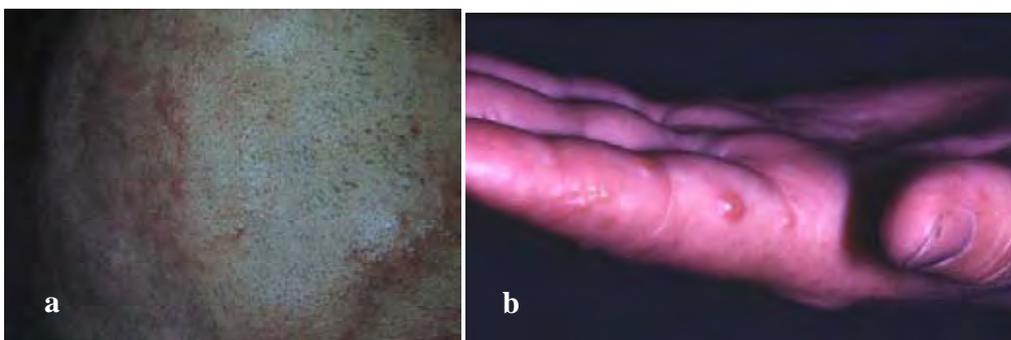


Figura 3 a y b. Vesículas en lupus eritematoso agudo



Figura 4. Ampollas en lupus eritematoso agudo



Figura 5. Erosiones secundarias en lupus eritematoso ampolloso

Lupus eritematoso subagudo. Se presenta en áreas fotoexpuestas con máculas, pápulas, placas anulares o eritematoescamosas psoriasiformes o que semejan eccema (figura 6); también puede presentarse como eritrodermia, eritema multiforme o necrolisis epidérmica tóxica. A la histología hay atrofia de epidermis, engrosamiento de la membrana basal (pero menos notable que en LED),

daño de interfaz vacuolar alternando con infiltrado liquenoide, infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial por linfocitos. Como el infiltrado inflamatorio es superficial, las lesiones no suelen observarse induradas o infiltradas, desaparecen dejando leucoderma y telangiectasias, pero no cicatriz y se asocia con anticuerpos anti-Ro/SSA.<sup>5,6,7,8</sup>



Figura 6. Lupus eritematoso subagudo

Lupus eritematoso crónico. Incluye al lupus discoide (LED), túmido y profundo.

El *lupus eritematoso discoide* es el tipo más frecuente de lupus cutáneo. El LED clásico o cutáneo fijo, generalmente afecta áreas fotoexpuestas de la cabeza con placas eritemato-escamosas que dejan cicatrices atróficas (figura 7). En piel cabelluda dejan alopecia cicatrizal (figura 8) y cuando afecta dedos se denomina LED pernio o sabañón lúpico, el cual se distingue del lupus pernio porque a pesar de que también es desencadenado por frío, no desaparece a pesar de aumentar la temperatura y desaparece dejando cicatrices atróficas (figura 9).



Figura 7. LED clásico: A. Placa temprana, B. Placa tardía con atrofia

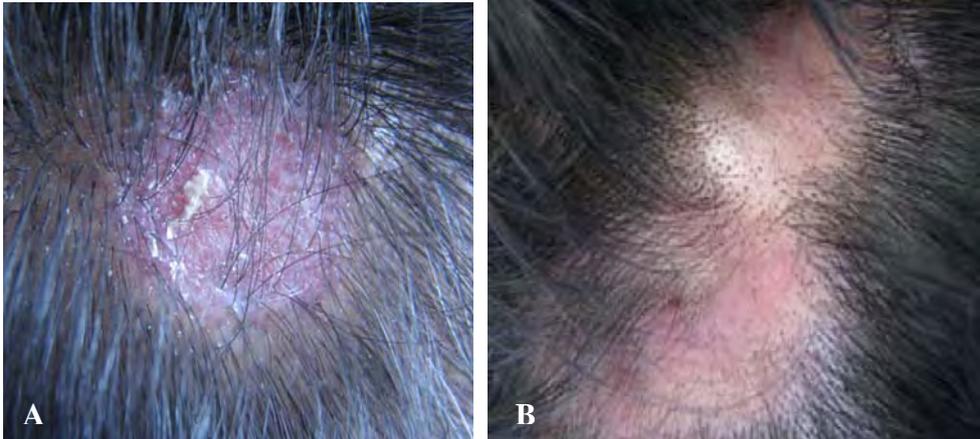


Figura 8. LED en piel cabelluda: A. Placa activa temprana, B. Placa tardía con alopecia cicatrizal

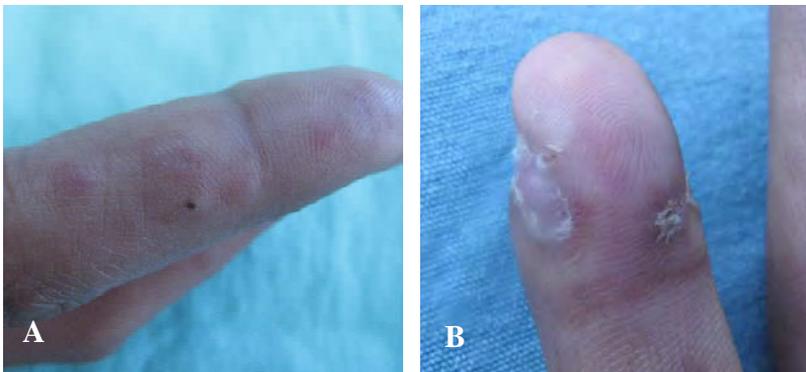


Figura 9 LED pernio: A. Placa inicial, B. Placa tardía con cicatriz atrófica

Además de la placa clásica de LED, se han descrito otras variedades clínicas: LED hipertrófico o verrugoso si hay más escama de lo habitual y las placas son más prominentes (figura 10); LED migratorio si se delimita perfectamente la atrofia central y el borde eritematoso (figura 11); y LED pigmentado si deja hiperpigmentación café oscura residual, más evidente en fototipos oscuros (figura 12).



Figura 10. LED hipertrófico



Figura 11. LED migratorio



Figura 12. LED pigmentado

Se han reportado pocos casos de LED periorbitario con eritema y edema que semeja celulitis de la cara (figura 13), LED con telangiectasias (figura 14) y LED periungueal que se manifiesta con eritema digital, telangiectasias, lúnula roja, puntillero, leuconiquia estriada, onicolisis, hiperqueratosis del lecho y hasta se ha reportado deformidad en pinza.<sup>10, 11</sup> Cuando las placas de LED adoptan una disposición especial, lineal o punteada, suele agregarse esta denominación al diagnóstico.<sup>12, 13, 14</sup>



Figura 13. LED simulando celulitis de la cara



Figura 14. LED telangiectoide

A la Histología de LED se observa hiperqueratosis focal o confluyente, tapones córneos, atrofia epidérmica (con excepción de la variante verrugosa o hipertrófica), vacuolización de la capa basal con caída de pigmento y melanófagos, engrosamiento de la membrana basal e infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial por linfocitos que incluso llega a infiltrar anexos destruyéndolos (figura 15).<sup>15</sup>

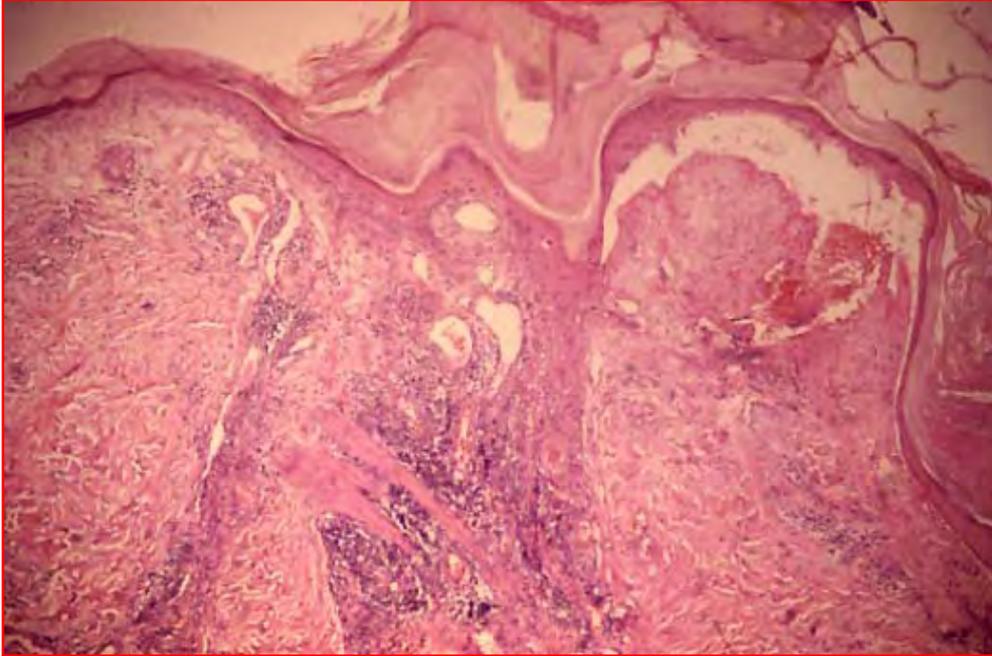


Figura 15. Imagen histológica de LED: Hiperqueratosis, vacuolización de la capa basal e infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial por linfocitos

El *lupus eritematoso túbido* se presenta en cara o tronco como una placa edematosa “suculenta” indurada con pocos cambios en la superficie. Morfológicamente estas placas son semejantes a las placas iniciales de LED y lupus profundo, pero no tienen tapones córneos ni escama en su superficie y resuelven totalmente sin dejar cicatriz ni atrofia; también se parecen a las placas del infiltrado linfocítico de Jessner, por muchos considerado parte de la evolución de las placas de LED (figura 16).<sup>5, 16, 17</sup>



Figura 16. Lupus eritematoso túbido

El *lupus profundo* afecta cabeza, tronco y proximidad de extremidades con placas eritematosas infiltradas con aspecto de piel de naranja (Figura 17) o nódulos subcutáneos (figura 18) que sufren calcificación distrófica y dejan cicatrices deprimidas llamadas foveas (figura 19). Cuando también

está afectada la epidermis con daño a la basal, se observan lesiones tardías tanto de lupus discoide como profundo: LED migratorio y fóveas (figura 20).



Figura 17. Placa infiltrada de lupus profundo



Figura 18. Nódulo subcutáneo de lupus profundo



Figura 19. Fóveas de lupus profundo



Figura 20. Lupus profundo y LED clásico

Al estudio histológico el infiltrado inflamatorio se puede observar en dermis media, profunda (figura 21) y/o tejido celular subcutáneo (figura 22), presente en solo en uno de estos niveles de la piel o en varios, incluso con hallazgos histológicos de LED, lo cual explica las diferentes formas de presentación clínica.<sup>2, 5, 13</sup>

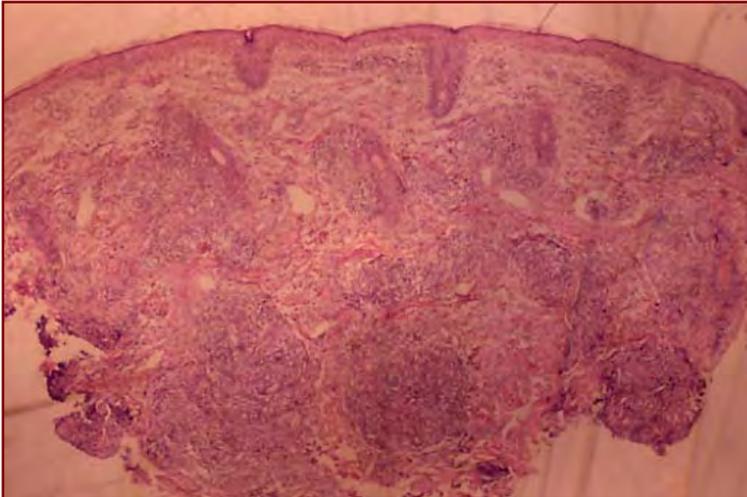


Figura 21. Lupus profundo con infiltrado inflamatorio en toda la dermis

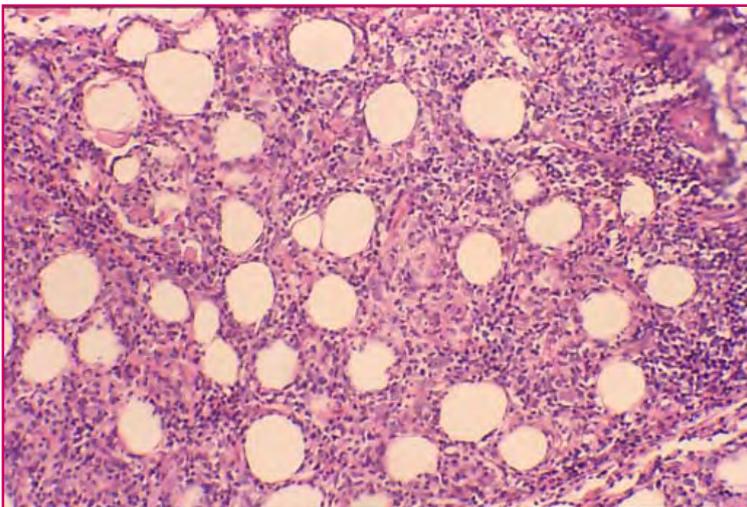


Figura 22. Lupus profundo con infiltrado inflamatorio lobulillar

El tratamiento del lupus eritematoso cutáneo generalmente es local mediante fotoprotección y glucocorticoides y el tratamiento sistémico con antipalúdicos, glucocorticoides y/o talidomida está indicado cuando falla al tratamiento tópico y hay compromiso sistémico.<sup>2, 5, 13, 18-20.</sup>

Además de las formas clínicas que solo se ven en piel de pacientes con lupus eritematoso (ya sea exclusivamente cutáneo o sistémico), también hay manifestaciones cutáneas que no son exclusivas de lupus eritematoso, puesto que también se observan en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Estas manifestaciones inespecíficas son la expresión clínica de fenómenos dinámicos reaccionales a factores externos como eritema (figura 23) y fenómeno de Raynaud (figura 24), dilatación vascular permanente (telangiectasias periungueales), vasculitis (púrpura palpable, lesiones urticarianas y úlceras grandes) o vasculopatía trombótica (livedo reticular con o sin úlceras, acrocianosis, infartos cutáneos, lesiones cutáneas tipo enfermedad de Degos y atrofia blanca o lesiones tipo vasculitis livedoide). Figura 25



Figura 23. Eritema palmar



Figura 24. Fenómeno de Raynaud



Figura 25. Manifestaciones cutáneas de vasculopatía trombótica

La presencia de vasculopatía trombótica se asocia frecuentemente con síndrome antifosfolípidos y cuando hay fenómeno de Raynaud, el lupus eritematoso forma parte del síndrome de sobreposición con anticuerpos anti-RNPU1.<sup>2</sup>

Las manifestaciones cutáneas frecuentemente encontradas en LEG son eritema malar, lupus eritematoso agudo periungueal, lupus ampolloso y LED clásico diseminado<sup>21</sup> así como livedo reticular (en 22 a 35%), placas eritematosas digitales secundarias a vasculitis (4-30%), fenómeno de Raynaud y alopecia difusa no cicatrizal (38-78%).<sup>22</sup>

## 2. ANTECEDENTES

En 1987 Tebbe y Orfanos describieron mediante un estudio retrospectivo a 97 pacientes con lupus eritematoso (30 con lupus cutáneo localizado, 44 con lupus cutáneo diseminado -discoide o subagudo- y 23 con LEG) entre 21 y 50 años de edad, con una razón hombre: mujer de 1:3 en el lupus eritematoso cutáneo localizado, 1:13 en el lupus eritematoso cutáneo diseminado y 1:10 en LEG. Los casos de LEC localizado no presentaron síntomas generales, a diferencia del 30% de los pacientes con lupus cutáneo diseminado, quienes además de tener síntomas generales, también tuvieron elevación de la velocidad de sedimentación globular, anemia y leucopenia y solo el 9% tuvo manifestaciones extracutáneas de lupus eritematoso (nefritis, pericarditis, pleuritis y poliartritis, siendo la artropatía principal manifestación clínica de LEG). Los parámetros inmunológicos en general fueron negativos en LED, con elevación de anticuerpos antinucleares (ANAs) en el 30% de los pacientes con lupus cutáneo diseminado, sugiriendo que el lupus eritematoso cutáneo diseminado tiende a evolucionar a LEG y que la determinación de ANAs sirve como método de escrutinio, ya que la detección de anticuerpos anti-DNA circulantes es más específico para el diagnóstico de afección sistémica.<sup>23</sup>

Por otro lado, Wallace y colaboradores siguieron a 67 casos de una serie de 570 pacientes con lupus eritematoso de Los Ángeles, California entre 1980 y 1989, de los cuales 464 tenían LEG, 27 síndrome de sobreposición y 67 lupus eritematoso cutáneo. De los pacientes con LEG, 105 tenían LED, 17 lesiones urticariformes, 10 lupus subagudo, 5 paniculitis lúpica y 2 lupus ampolloso. Los casos de lupus eritematoso limitado a piel estaban constituidos por 57 pacientes con LED, 3 con lupus subagudo, 3 con manifestaciones cutáneas inespecíficas, 2 con lupus profundo 1 lupus ampolloso y 1 lupus urticariforme crónico. La proporción de los distintos tipos de manifestaciones cutáneas fue igual en el lupus eritematoso limitado a piel (LEC) y en LEG, pero presentándose el LEC a edades mayores y resultando reelevante el antecedente familiar de lupus cutáneo solo en los casos con LEG. Cinco de los casos con LED (8%) evolucionaron a LEG, teniendo en común la presencia de leucopenia, niveles elevados de anticuerpos antinucleares y velocidad de sedimentación globular.<sup>24</sup>

Los reportes de evolución de LED a LEG van desde el cinco hasta el diez por ciento, considerando al LED disseminado como la forma clínica más asociada.<sup>2,5,13,27</sup>

Callen estudió a 17 pacientes con LEG que tuvieran placas de LED y observó que en ocho de ellos primero aparecieron las placas de LED, en seis se presentaron simultáneamente LED y otras manifestaciones que constituían el diagnóstico de LEG y en 3 se presentaron primero otras manifestaciones extracutáneas.<sup>25</sup>

Le Bozec en Francia observó que los casos con lupus cutáneo que evolucionaban a LEG, generalmente lo hacían después de cinco años de evolución.<sup>26</sup>

Durante el seguimiento de los casos de lupus eritematoso cutáneo en estudios de cohorte, resulta de utilidad evaluar actividad y daño, para lo cual se creó el CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), el cual consiste en una escala de medición de eritema, escama o hipertrofia, lesión o úlcera oral, caída de pelo en los últimos 30 días y alopecia no cicatrizal como indicadores de actividad y despigmentación, cicatriz, atrofia, paniculitis y alopecia cicatrizal como indicadores de daño.<sup>28-31</sup>

Para clasificar a los pacientes con LEG existen los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR),<sup>32</sup> los cuales incluyen:

1. Eritema malar que respeta pliegues nasolabiales
2. Placas discoides con eritema, escama y atrofia
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales o nasofaríngeas indoloras
5. Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o derrame articular.
6. Serositis: Pericarditis y/o pleuritis

7. Compromiso renal: Proteinuria persistente mayor a 3 cruces o más de 0.5 g/día y/o cilindros celulares
8. Compromiso neurológico: Convulsiones y/o psicosis
9. Compromiso hematológico: Anemia hemolítica, leucopenia menor de 4000/mm<sup>3</sup>, linfopenia menor de 1300/ mm<sup>3</sup> y/o trombocitopenia menor de 100 000/ mm<sup>3</sup>
10. Alteraciones inmunológicas: Anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Sm, antifosfolípidos (anticardiolipina IgM o IgG, anticoagulante lúpico y VDRL falso positivo)
11. Anticuerpos antinucleares

Se requieren 4 o más criterios de a ACR para clasificar el caso como LEG. Estos criterios tienen una sensibilidad de 88%, especificidad de 79%, valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo de 96%.

Beutner y cols. propusieron una nueva perspectiva en el diagnóstico de LEG combinando los criterios del ACR y de la EADV. Los criterios de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (EADV) solos tienen sensibilidad de 69%, especificidad de 93%, valor predictivo positivo de 61% y valor predictivo negativo de 94%, pero al combinar ambos, aumenta tanto la sensibilidad como la especificidad para detectar casos con LEC y LEG. Estos criterios combinados se aplican siguiendo dos etapas:

*Primera etapa:* Criterios para detectar casos con lupus eritematoso(LE)

- 1) Placa de LED.
- 2) Artritis no erosiva que involucra 2 o más articulaciones periféricas.
- 3) Fenómeno de Raynaud.
- 4) Alopecia difusa no cicatrizal.
- 5) Histopatología típica de lupus eritematoso cutáneo: Hiperqueratosis con taponamiento folicular, vacuolización de la capa basal e infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial.
- 6) Respuesta persistente a las foto-pruebas: Eritema con 1 ó 2 dosis mínima eritema (DME) que perdura al menos 4 y 10 días respectivamente.

- 7) Anticuerpos antinucleares positivos: 40 o más y preferiblemente en células HEp2.
- 8) Anormalidades hematológicas: Anemia hemolítica o leucopenia menor de 4000/mm<sup>3</sup> o linfopenia menor de 1500/mm<sup>3</sup> o trombocitopenia menor de 100 000/mm<sup>3</sup>.
- 9) Globulinas séricas elevadas a más de 12 gr/L por electroforesis.
- 10) Prueba de banda lúpica positiva en piel afectada: Depósito granular de IgG, IgM y/o IgA en la unión dermoepidérmica.

Factores Adicionales:

- 1) Lesiones papuloescamosas y/o eritematosas de configuración anular.
- 2) Anticuerpos anti-Ro (SS-A) y/o anti-La (SS-B) positivos.

Los criterios de dermatosis más los hallazgos histopatológicos, tienen un alto nivel de significancia estadística, de tal forma que la presencia de estos 2 hallazgos juntos se consideran como 3 criterios diagnósticos para LE, no así cuando se encuentra solo uno de los dos, lo que cuenta como un solo criterio. La presencia de 4 o más de los criterios de la primera etapa confirman el diagnóstico de LE y la presencia de factores adicionales es indicador para reevaluar la primera etapa.

*Segunda etapa:* Criterios para detectar casos con LEG

- 1) Artritis no erosiva que involucra 2 o más articulaciones periféricas.
- 2) Cambios vasculares y/o hemorrágicos en dedos.
- 3) Eritema malar.
- 4) Compromiso muscular: Debilidad muscular, mialgias o miositis.
- 5) Compromiso neurológico: Convulsiones o psicosis no producidas por drogas ni enfermedades metabólicas.
- 6) Anticuerpos antinucleares positivos a títulos mayores o iguales a 40 y preferiblemente en células HEp2.

7) Prueba de banda lúpica positiva en piel normal: Depósito de IgG, IgM y ocasionalmente IgA por inmunofluorescencia directa en la unión dermo-epidérmica de piel sana expuesta, preferiblemente en cara extensora de la muñeca.

8) Aumento en la velocidad de sedimentación globular: Mayor de 20 mm/hora en hombres y mayor de 30 mm/hora en mujeres.

9) Compromiso renal: Proteinuria mayor de 0.5gr/día o presencia de cilindros de cualquier tipo.

10) Compromiso inmunológico: VDRL positivo por 6 meses, descartando que sea secundario a sífilis mediante pruebas treponémicas.

11) Anticuerpos anti-Ro (SS-A)/La (SS-B) positivos.

Factores Adicionales:

1) Serositis

2) Úlceras orales

3) Compromiso hematológico: Similar a la primera etapa.

4) Elevación de globulinas séricas: Similar a la primera etapa.

5) Disminución de los niveles de complemento: CH50 menor de 40 unidades/ml o C3 menor de 80 mg/dl o C4 menor de 15 mg/dl.

En la segunda etapa los 3 criterios de mayor significancia estadística son el título de anticuerpos antinucleares mayor o igual a 40, banda lúpica positiva en piel sana expuesta y aumento en la velocidad de sedimentación globular. La presencia de factores adicionales es indicador para reevaluar la segunda etapa.

Los análisis estadísticos de multivarianza revelan que estos factores adicionales de la segunda etapa no influyen en la sensibilidad ni especificidad de los criterios, pero sí indican la realización de estudios adicionales.

En esta segunda etapa se consideran casos de LEG cuando tienen 5 o más criterios (sensibilidad de 95%), excepto los que tienen lupus subagudo, quienes son considerados LEG con 4 o más criterios. Los casos con 4 o menos criterios son catalogados como LED, con una sensibilidad de 97% y especificidad de 100%.<sup>33</sup>

### **3. JUSTIFICACION**

A nivel mundial, la prevalencia de lupus eritematoso cutáneo varía de 14.6 a 68: 100 000 habitantes<sup>34</sup> y la de lupus eritematoso sistémico va de 17 a 48: 100 000 a nivel mundial. En la actualidad no existen reportes de la historia natural del LEC ni de su evolución a LEG en México y resultaría importante conocerlo ya que tanto LEC como LEG producen discapacidad laboral, limitación en la calidad de vida, la evolución de LEC a LEG implica más gastos de recursos médicos y costos para la comunidad, por lo que el reconocimiento temprano de pacientes con LEC en riesgo de desarrollar LEG permitiría tomar medidas preventivas respecto a los posibles desencadenantes de la enfermedad.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **4.1. OBJETIVO GENERAL:**

Identificar los casos de lupus eritematoso cutáneo que evolucionan a LEG

##### **4.2. OBJETIVOS PARTICULARES:**

Determinar los datos clínicos e histológicos comunes en los pacientes con LEC que evolucionan a LEG.

Determinar el grado de actividad y daño local tras 5 o más años de diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo.

Identificar los subtipos clínicos de lupus eritematoso cutáneo que producen más daño después de 5 años o más de evolución.

## **5. MATERIAL Y METODOS**

### **5.1. Tipo de Estudio**

Descriptivo, observacional, comparativo, ambilectivo, de cohorte histórica.

### **5.2. Ubicación Temporal y Espacial**

Pacientes con lupus eritematoso cutáneo de más de 5 años de evolución, diagnosticados en el servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González entre 1988 y el 2008.

### **5.3. Criterios de Selección de la Muestra**

#### **Criterios de Inclusión**

Pacientes con lupus eritematoso cutáneo de 5 años o más de evolución, de cualquier edad y género, diagnosticados entre 1988 y 2008 en el servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

#### **Criterios de no Inclusión**

- Sin expediente en el Hospital General Dr. Manuel Gea González
- Expediente incompleto o sin los datos para contactar al paciente
- Expedientes depurados o extraviados
- Incapacidad para localizar al paciente (sin teléfono, cambio de domicilio, sin respuesta a telegrama o al teléfono que aparecía en el expediente, muerte, etc)
- Pacientes que no acudan tras haber sido contactados

#### **Criterios de Exclusión**

Pacientes sin registro, con lupus cutáneo de menos de 5 años de evolución y con lupus eritematoso generalizado u otra enfermedad de tejido conectivo desde el inicio.

#### **Criterios de Eliminación**

Pacientes que tras haber acudido a la evaluación inicial faltaran a las consultas de seguimiento o no se realizaran los estudios de laboratorio y rayos X requeridos.

## **5.4. Variables**

### **Variables independientes**

Variables cualitativas nominales: Género y diagnóstico inicial.

Variables cualitativas ordinales: Estratos de actividad y daño, inicio temprano y tardío de la enfermedad, vasculitis linfocítica.

Variables cuantitativas discretas: Edad de inicio, edad de diagnóstico, edad actual, tiempo entre inicio y diagnóstico, puntajes de actividad y daño.

### **Variables dependientes**

Diagnóstico actual (lupus eritematoso cutáneo o lupus eritematoso generalizado).

## **5.5. Tamaño de la Muestra**

36 pacientes

## **5.6. Métodos de Laboratorio**

Solicitud de biimetría hemática, examen general de orina, microalbuminuria de 24h, ANAs, anti DNAn, anti Sm, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL, IgG e IgM séricas, C3, C4 y CH50, radiografía posteroanterior de tórax. En caso necesario, solicitud de estudios especiales, valoración por otra especialidad y toma de biopsia.

## 5.7. Análisis Estadístico

### *Estadística descriptiva*

Frecuencias absolutas y relativas (proporciones y razones) de variables cualitativas nominales:

Género y diagnóstico clínico.

Moda, mediana, rango, valor mín-máx y percentiles de variables cualitativas ordinales (estratos de actividad y daño, inicio temprano y tardío de la enfermedad, vasculitis linfocítica) y cuantitativas discretas (edad de inicio, de diagnóstico y actual, tiempo entre inicio y diagnóstico, puntajes de actividad y daño).

### *Estadística analítica*

Se calcularon percentiles para formar estratos de riesgo y para determinar diferencias entre ellos respecto a la evolución a lupus eritematoso generalizado se obtuvo el valor de p mediante:

- Prueba exacta de Fisher para distinguir entre tener o no lupus cutáneo diseminado, lupus discoide, lupus profundo y vasculitis linfocítica.
- Prueba U de Mann Whitney entre estratos de actividad y daño.
- Prueba  $\chi^2$  entre estratos de edad de inicio.
- Log rank entre estratos del tiempo entre el inicio y el diagnóstico.

Para determinar la relación entre las variables y la evolución a lupus eritematoso generalizado se calculó riesgo relativo para los diferentes tipos clínicos de lupus cutáneo (Localizado diseminado, lupus discoide y lupus profundo), estratos de edad de inicio y tiempo entre inicio y diagnóstico.

También se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier para identificar la probabilidad de evolución a LES a lo largo del tiempo, estratificando por grupos de riesgo.

## 5.8. Descripción Operativa del Estudio

1. Búsqueda en el archivo de Dermatopatología de pacientes con lupus eritematoso cutáneo de 5 años o más de evolución, de cualquier edad y género. Se excluyeron los casos sin registro, de menos de 5 años de evolución, y quienes contaran con el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado u otra enfermedad de tejido conectivo desde el inicio.
2. Solicitud y revisión de expedientes de 1996 a 2008 para la obtención de dirección y teléfono, datos clínicos, de laboratorio y rayos X: Edad de inicio y de diagnóstico, dermatosis inicial, úlceras orales y/o nasofaríngeas, artritis, Pleuritis y/o pericarditis, proteinuria de 0.5g/día o cilindruria, convulsiones y/o psicosis, anemia hemolítica y/o leucopenia de menos de 4000 y/o trombocitopenia de menos de 100 000/mL, anticuerpos anti-DNA nativo y/o anti-Sm y/o anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico y/o VDRL+, anticuerpos antinucleares, banda lúpica e inmunoglobulinas séricas, C3, C4, CH50. No se incluyeron los casos con expediente incompleto, depurado o extraviado.
3. Localización de pacientes vía telefónica y envío de telegramas. No se incluyó a los pacientes no localizables o que no acudieran.
4. Primera evaluación clínica: Aplicación de cuestionario, índice de actividad y daño (CLASI), exploración física general y solicitud de BH, EGO, radiografía de tórax.
5. Visitas de subsecuentes: Evaluación de estudios iniciales, solicitud de estudios inmunológicos (Anticuerpos antinucleares, anti DNAn, anti Sm, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL, IgG e IgM séricas, C3, C4 y CH50), microalbuminuria de 24h y, en caso necesario, solicitud de estudios especiales, valoración por otra especialidad y toma de biopsia de piel. Se eliminaron los pacientes que faltaran a las consultas de seguimiento o no se realizaran los estudios solicitados.

## 6. RESULTADOS

De un total 382 reportes histológicos de lupus eritematoso en el archivo de dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, 36 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 34 mujeres y 2 hombres (razón de 17:1) con edades de entre 16 y 79 años (media 37.7 años). La edad de inicio fue entre 6 y 61 años (gráfico 1) y el tiempo promedio entre el inicio de las lesiones cutáneas y el momento del diagnóstico fue de 4 años (gráfico 2).

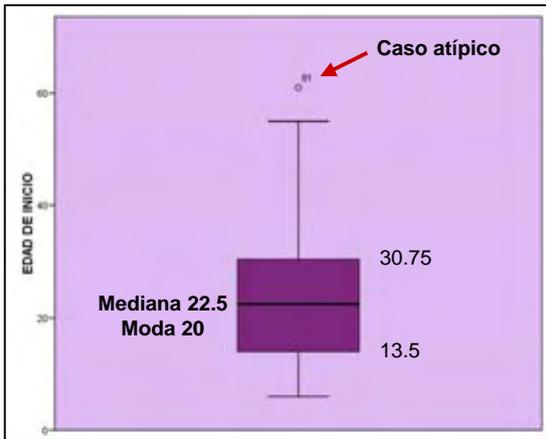


Gráfico 1. Edad de inicio de lupus cutáneo

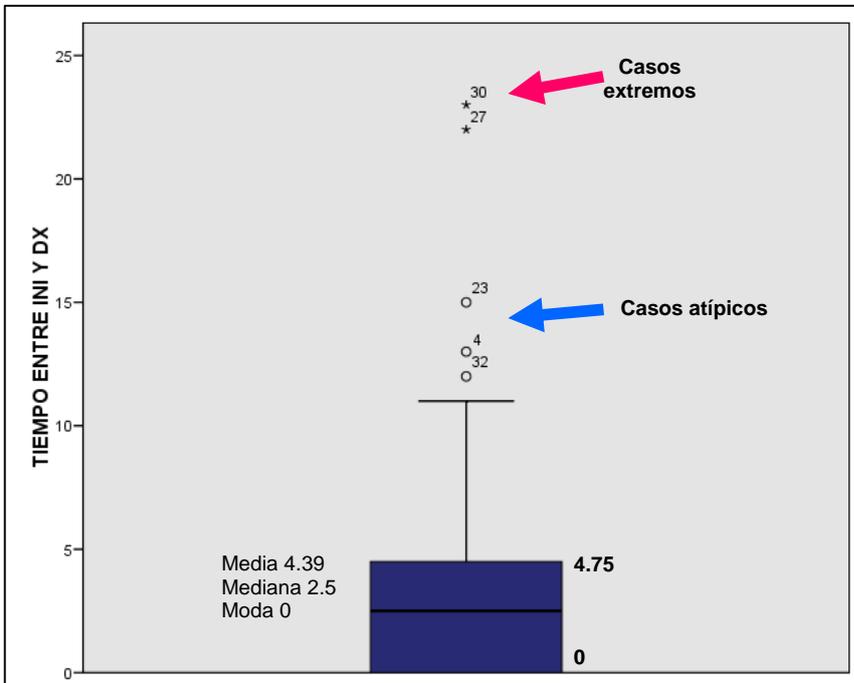


Gráfico 2. Tiempo entre el inicio y el diagnóstico de lupus cutáneo.

La forma clínica inicial fue localizada en un 58.33% y diseminada en el 41.67% (gráfico 3), siendo las mejillas y la región mandibular la topografía más frecuente, seguida por nariz, orejas y piel cabelluda (figura 26).

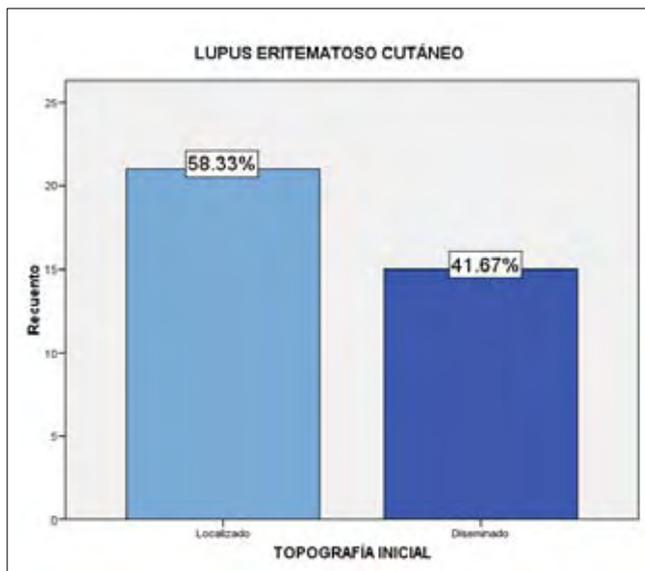


Gráfico 3. Topografía de presentación de lupus cutáneo.

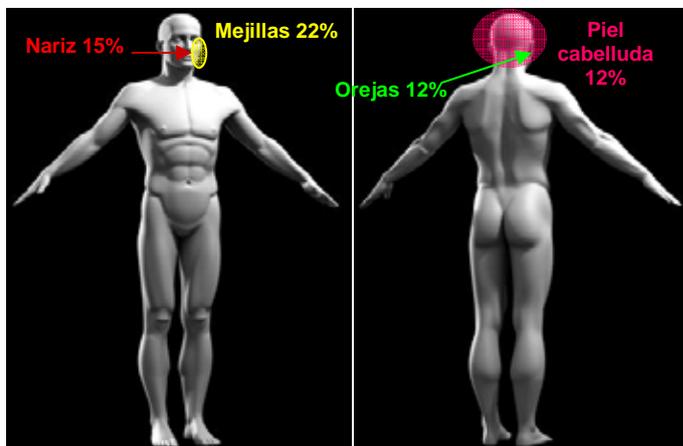


Figura 26. Topografía más afectada por lupus eritematoso cutáneo

La variante clínica más frecuente fue lupus discoide (72.22%), seguido por lupus profundo y en tres pacientes se manifestaron estas dos variedades clínicas de manera simultánea (gráfico 4).

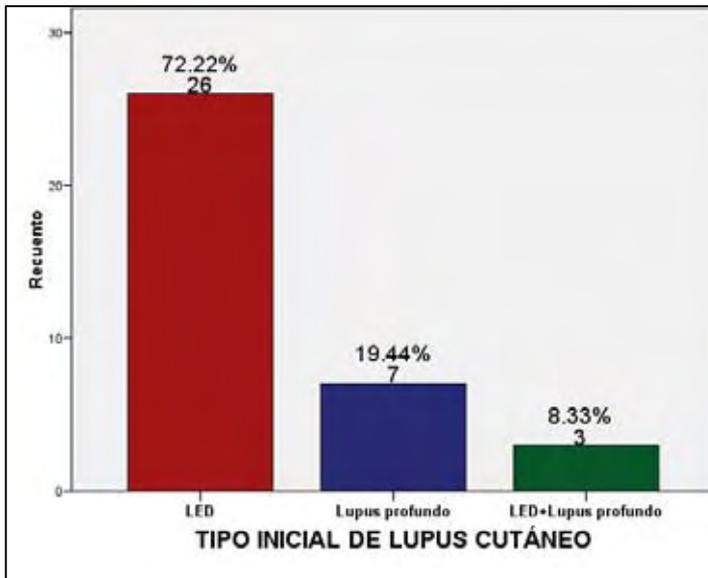


Gráfico 4. Variedades clínicas de lupus eritematoso cutáneo al momento del diagnóstico

El subtipo clínico más frecuente de lupus discoide fue el clásico (LED cutáneo fijo), seguido por placas de alopecia cicatrizal en piel cabelluda y lupus eritematoso pernio (gráfico 5). Dos casos de LED se presentaron como edema y eritema periorbitario semejando celulitis de la cara y hubo un caso excepcional de lupus telangiecticoide corroborado por estudio histológico con hallazgos característicos de LED y banda lúpica positiva (inmunofluorescencia directa de piel lesional con depósito granular de IgG, IgM y C3 en la unión dermoepidérmica).

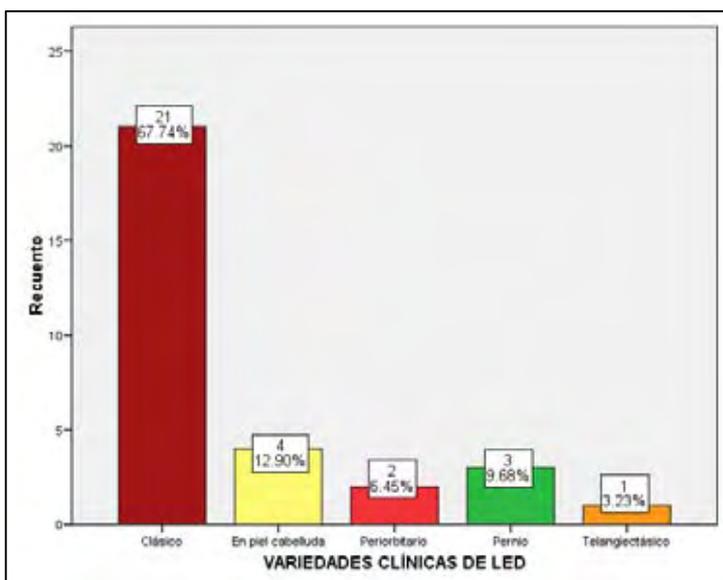


Gráfico 5. Subtipos de lupus eritematoso discoide al momento del diagnóstico

El tiempo de evolución del lupus cutáneo de los pacientes estudiados fue de 5 hasta 40 años, con un promedio de 12 años (gráfico 6).

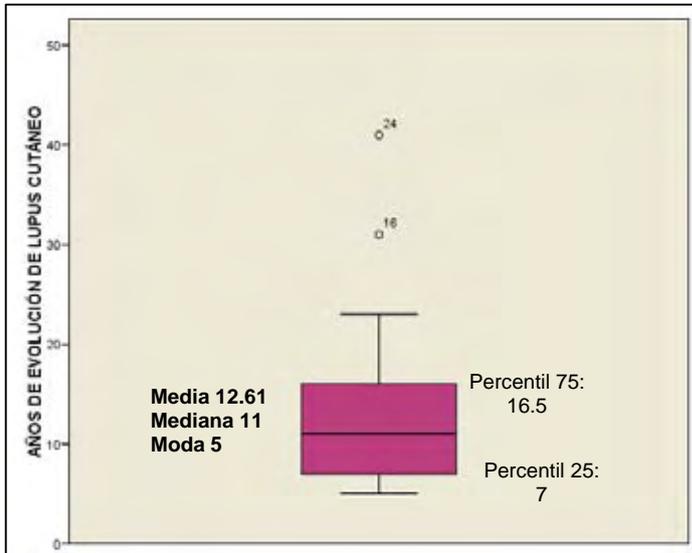


Gráfico 6. Años de evolución de lupus eritematoso cutáneo

Al aplicar la escala CLASI, se observaron pocos pacientes con lesiones activas, con puntajes de actividad de 0 hasta 11, con un promedio de 3 puntos (gráfico 7).

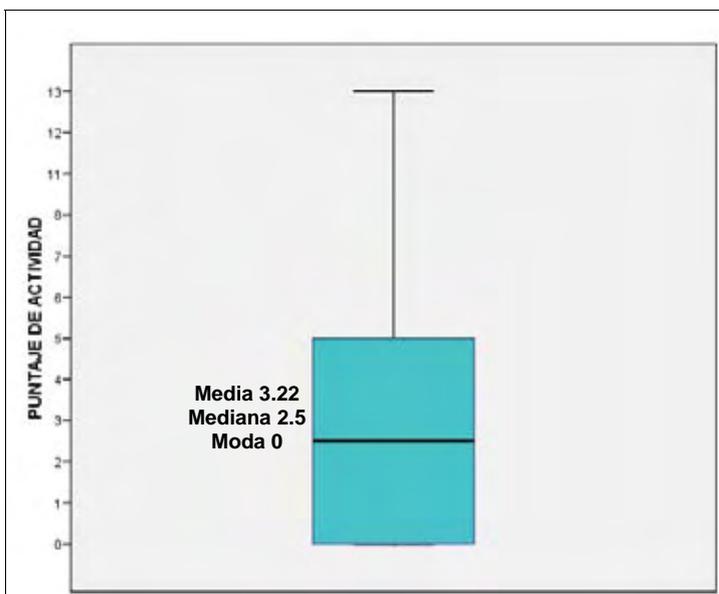


Gráfico 7. Puntaje de actividad de lupus cutáneo obtenida por CLASI

Tras 5 años de evolución o más, la mayoría tenía secuelas de las lesiones previas, obteniendo puntajes de daño desde 0 hasta 43 (gráfico 8).

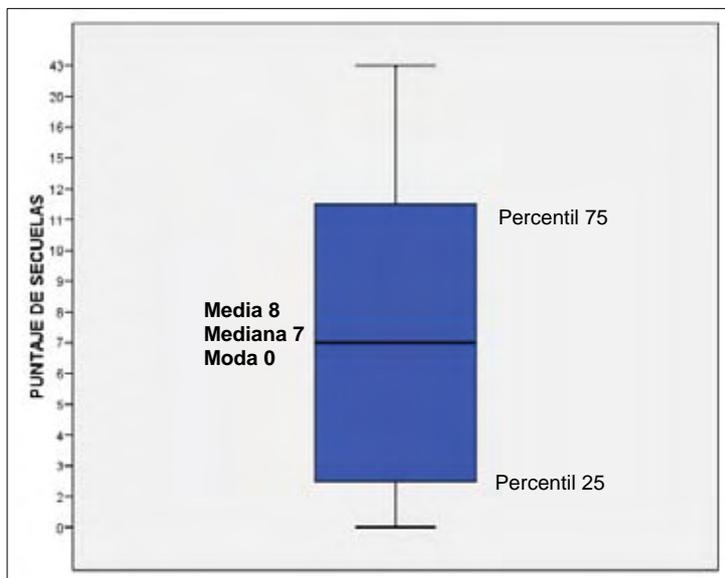


Gráfico 8. Puntaje de daño obtenido por CLASI

La paciente con mayor puntaje de daño cutáneo cuenta además con el antecedente de haber desarrollado linfoma cutáneo de células T sobre una de las placas de lupus profundo de dorso nasal y hasta el momento, tras 35 años de evolución, no ha desarrollado LEG (figura 27).



Figura 27. Paciente con mayor puntaje de daño por lupus cutáneo

De los 36 pacientes incluidos, seis evolucionaron a LEG, representando el 16.7% (tabla 1) y un paciente evolucionó a enfermedad mixta de tejido conectivo al manifestar datos de lupus

eritematoso cutáneo y recientemente fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y anticuerpos anti-Scl 70 (figura 28).

LEG	Frecuencia	Porcentaje
No	30	83.3
Sí	6	16.7
Total	36	100.0



Tabla 1. Proporción de pacientes con LEC que evolucionaron a LEG



Figura 28. Caso de LED que evolucionó a enfermedad mixta de tejido conectivo tras 18 años de evolución

Se crearon estratos de riesgo partiendo del cálculo de los percentiles 25 y 75% de los puntajes de actividad y daño, así como de la edad de inicio y el tiempo entre el inicio de las lesiones y el diagnóstico. Al comparar entre estratos respecto a la evolución a LEG, no hubo diferencias estadísticamente significativas; a pesar de ello en las curvas de supervivencia se observa que aparentemente al iniciar la afección cutánea a edades tempranas (antes de los 13 años de edad), no hay evolución a LEG después de 40 años con lupus cutáneo, a diferencia de quienes la presentan a la edad promedio (entre los 13 y los 30 años), en los que hasta un 50% evoluciona a LEG a los 20 años de haber presentado lesiones cutáneas; mientras que de quienes comienzan a edades tardías (después de los 30 años) solo el 25% desarrolla LEG antes de tener 10 años con lupus cutáneo (gráfico 9).

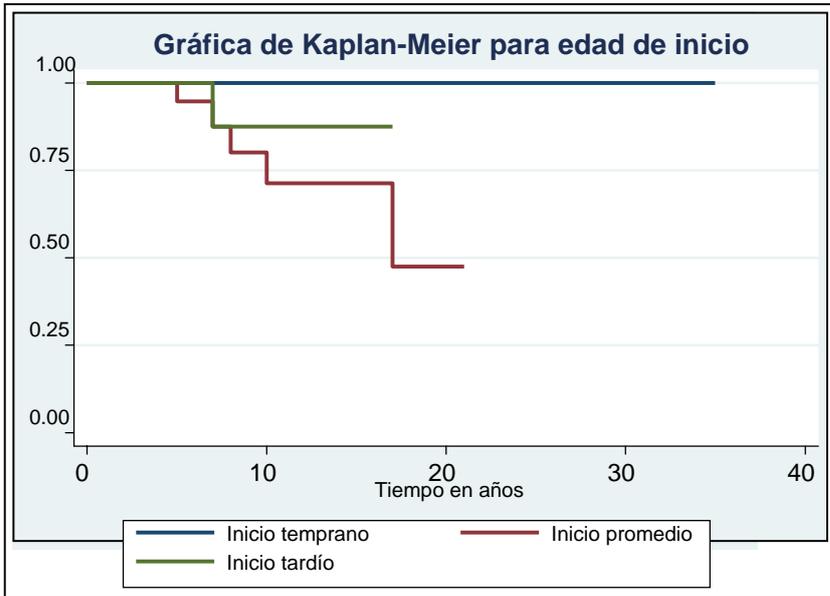


Gráfico 9. Curvas de supervivencia para el momento de inicio de lupus cutáneo

El tiempo entre el inicio de las manifestaciones cutáneas y el momento del diagnóstico resultó ser un marcador importante de evolución a LEG (gráfico 10), mostrando que 60% de quienes acuden a consulta en los primeros 5 años del inicio de las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso desarrollan LEG a los 20 años de evolución (RR 2.93, p 0.00001).

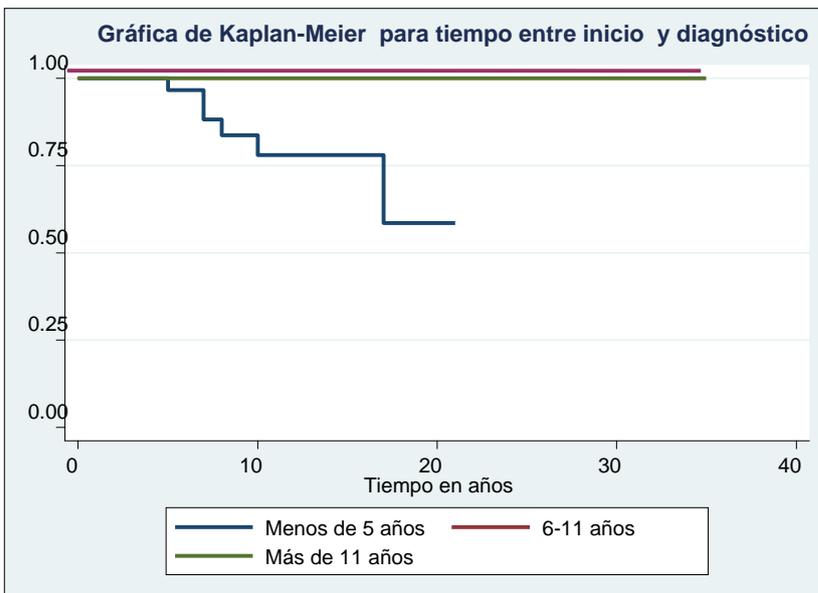


Gráfico 10. Curvas de supervivencia para tiempo entre inicio y diagnóstico de lupus cutáneo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre LED y Lupus profundo a través del tiempo en cuanto al desarrollo de LEG (gráfico 11).

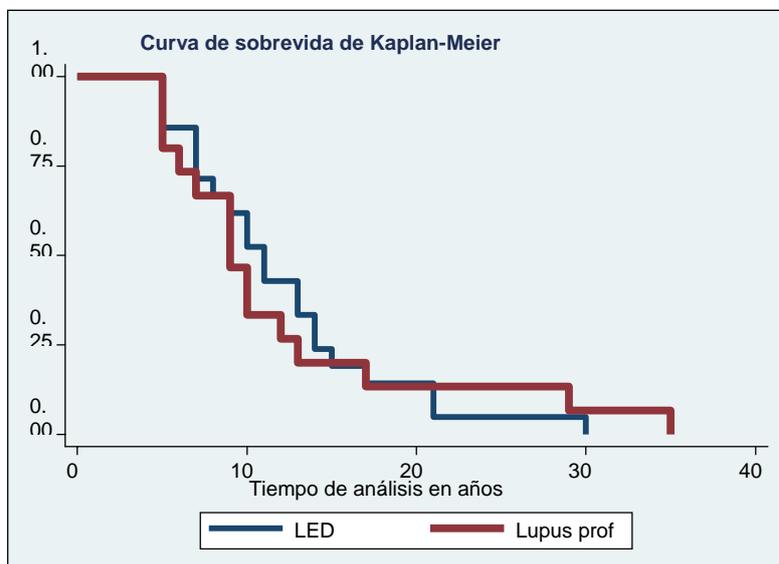


Gráfico 11. Curvas de supervivencia para los dos tipos más frecuentes de lupus cutáneo crónico

También se analizó la importancia de presentar lupus cutáneo diseminado, lupus discoide, lupus profundo, vasculitis linfocítica respecto a la evolución a LEG, comparándolos con quienes no los presentaban y no se observaron diferencias estadísticamente significativas (LED RR 1.2, IC95% 0.16-8.75, p 0.6; lupus profundo RR 0.52, IC95% 0.06-3.91, p 0.45 y vasculitis linfocítica RR de 0.7, IC95% de 0.09-5.16, p 0.59).

Al evaluar la asociación de vasculitis linfocítica con el desarrollo de mayor daño cutáneo, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, solo tendencia a ser un factor de riesgo para tener más daño cutáneo (RR 2.8, riesgo de daño cutáneo atribuible a vasculitis de 64% vs 28% del riesgo que tiene la población general, IC95% 0.97-8, p 0.08).

Al estimar la supervivencia de pacientes por estratos de daño, se observó que quienes tienen menos daño cutáneo, desarrollan LEG a los 18 años de las manifestaciones cutáneas, mientras que quienes tienen daño más intenso, desarrollan LEG muchos años después (gráfico 12).

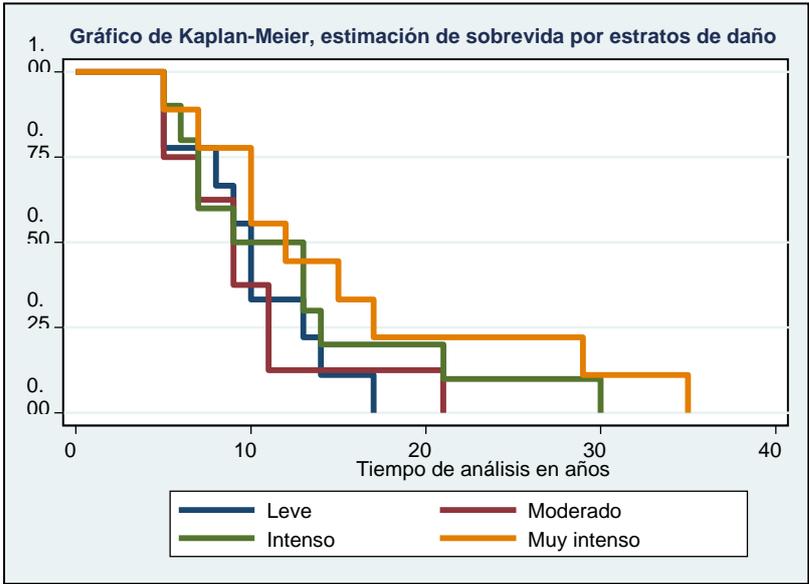


Gráfico 12. Curvas de sobrevida para puntaje de daño

## 7. DISCUSION

Con este estudio describimos las características clínicas y de laboratorio de los pacientes que normalmente acuden a la consulta de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González por lupus eritematoso cutáneo, así como de quienes evolucionan a lupus eritematoso sistémico.

De los 36 casos estudiados, la mayoría se trató de lupus discoide, al igual que en otros centros dermatológicos en México y en otros países.<sup>24, 36</sup> El hecho de que la mayoría de los casos de lupus eritematoso vistos por Dermatólogos se trate de subtipos de lupus eritematoso crónico, se debe al curso crónico y persistente de estas lesiones, ya que las manifestaciones de lupus agudo y subagudo suelen ser transitorias, desaparecen sin dejar cicatriz y se acompañan generalmente de otras manifestaciones extracutáneas de LEG con mayor morbilidad que los hace acudir de primera instancia con médicos de urgencias, Medicina Interna y Reumatología, quienes no reconocen las lesiones cutáneas o bien las pasan a un segundo término.

En general, las manifestaciones cutáneas que no son exclusivas de lupus eritematoso, es decir, las que también se ven en otras enfermedades de tejido conectivo, y las lesiones de lupus agudo se observan con mayor frecuencia en LEG activo y también suelen ser vistas por primera vez por otros especialistas.<sup>2</sup>

Desde nuestro punto de vista, las distintas formas de presentación clínica de LED son parte de un espectro clínico, por lo que la forma clínica que se ve en la primer consulta dermatológica depende del tiempo de evolución de la placa, ya que tras el contacto de la piel con algún agente dañino o extraño, entran en juego mecanismos inmunológicos de defensa y adaptación, siendo las manifestaciones clínicas solo la parte visible un enfrentamiento que, como toda gran batalla, es capaz de dejar huellas, daños o secuelas. En el caso de los pacientes estudiados, el campo de batalla representa la piel, los ejércitos combatientes son por un lado los agentes nocivos y por el otro el sistema inmunológico de defensa (innata y celular inicialmente, posteriormente la humoral) con las citocinas como armas de batalla, dejando cicatrices atróficas y cambios de pigmentación como secuelas o “marcas” de que en ese sitio ocurrió una batalla.

Con fines académicos, la evolución clínica de una placa de LED tiene tres fases:

Primera fase.- El inicio de la reacción inflamatoria. Cuando el infiltrado es superficial, se ven placas discoides eritematosas bien definidas ligeramente elevadas, constituyendo el *lupus eritematoso puro* o *lupus eritematoso congestivo superficial* (figura 29). Conforme el infiltrado inflamatorio linfocitario se profundiza de dermis superficial a dermis profunda, las lesiones se ven progresivamente más elevadas e induradas, siendo difícil distinguir las del lupus túmido y del lupus profundo en sus etapas iniciales, por lo que la evolución es lo que marca la diferencia entre ellas.



Figura 29. LED congestivo superficial

Posteriormente, conforme la reacción inflamatoria afecta la unión dermoepidérmica y la epidermis, hay hiperparaqueratosis que clínicamente se ve como escama fina en la superficie de la plac, con los orificios foliculares más evidentes. En este momento se denomina *LED clásico o cutáneo fijo temprano* (figura 30).<sup>5</sup>



Figura 30. LED clásico temprano

Segunda fase.- Limitación del daño. Conforme el infiltrado inflamatorio va disminuyendo, el eritema comienza a adquirir un tono violáceo cada vez más oscuro y, como el edema disminuye, la

superficie se vuelve apergaminada, con escamas adherentes y espigones córneos que al desprenderse dejan ver el signo de la tachuela o del tapicero (figura 31). Estas son las *placas discoideas clásicas tardías*.



Figura 31. LED clásico tardío

Si en este momento la queratosis es intensa y hay hipertrofia epidérmica, clínicamente se trata del *LED hipertrófico, verrugoso o herpes cretáceo de Devergie*. (Figura 32)



Figura 32. LED hipertrófico

Tercera fase.- Es el momento en que se delimita perfectamente una zona central atrófica y una zona periférica con eritema, por lo que la placa se denomina *lupus eritematoso migratorio de Darier* o *eritema centrífugo y simétrico de Bielt y Pautrier* (figura 33).



Figura 33. LED migratorio

Una manera sencilla de entender este proceso es imaginando que el proceso inflamatorio comienza a “apagarse” del centro a la periferia de la placa (de manera centrífuga), cambiando paulatinamente de rojo a violáceo hasta finalmente dejar hipopigmentación en fototipos claros o hiperpigmentación en fototipos oscuros, denominándose en este caso *lupus eritematoso discoide pigmentado* (figura 34), así como atrofia con telangiectasias (figura 35).



Figura 34. Cambios pigmentarios residuales en LED



Figura 35. Cicatriz atrófica en LED pernio

En la literatura mundial se describe que 5-8% de los casos de LED evolucionan a LEG, sobre todo el LED diseminado,<sup>2, 5,13,24 y 27</sup> sin embargo, en nuestro estudio detectamos el triple de esta cifra, el 16.7%, sin ser importante la extensión de la afección cutánea ni si se trata de lupus discoide o

lupus profundo. De la misma manera, no resultó trascendente la edad de inicio ni el tiempo de evolución, pero sí el momento en que se hace el diagnóstico, la intensidad del daño cutáneo y la presencia de vasculitis linfocítica.

El momento de diagnóstico resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de LEG entre quienes acuden de manera temprana tras el inicio de la afección cutánea, por lo que posiblemente acudan más rápido quienes tienen más sintomatología, aunque en este estudio no evaluamos la influencia del tratamiento empleado.

Al comparar por estratos de riesgo se encontró que los pacientes con mayor intensidad de daño cutáneo tienen mayor sobrevida, es decir, tienden a desarrollar LEG en etapas más tardías que quienes tienen poco daño cutáneo. Hasta el momento no se había estudiado la posibilidad de desarrollar lupus sistémico considerando como grupos de riesgo los estratos de daño cutáneo en pacientes con lupus eritematoso inicialmente limitado a piel.

Haciendo correlación clínico-patológica, las formas clínicas de lupus eritematoso que dejan cicatriz atrófica –LED y lupus profundo- tienen un infiltrado inflamatorio linfocítico más profundo e intenso, desde dermis hasta tejido celular subcutáneo (en cuyo caso se denomina paniculitis lúpica). Dicho infiltrado inflamatorio puede tener disposición perivascular, nodular, difusa e incluso formar folículos linfoides, producir vasculitis linfocítica y paniculitis predominantemente lobulillar. Todo este daño inflamatorio induce degeneración fibrinoide o mucinosa de la colágena, necrosis grasa hialina y calcificación que clínicamente se manifiesta con la presencia de cicatrices atróficas, manchas residuales hipo o hiperpigmentadas y foveas. Tras años de considerar que la presencia de vasculitis linfocítica en pacientes con lupus eritematoso cutáneo era indicador de afección sistémica, el hecho de encontrar un riesgo relativo de 0.73 para LEG en quienes tuvieron vasculitis linfocítica en nuestros pacientes más que apoyar esta aseveración, a pesar de no haber resultado estadísticamente significativo, indica que es un factor protector, lo cual aunado al hallazgo de que la vasculitis linfocítica tiene correlación directamente con el daño cutáneo, nos hace pensar en la

siguiente hipótesis: Si el daño cutáneo es directamente proporcional a la intensidad de vasculitis linfocítica y ésta es un factor protector contra LEG, entonces el daño cutáneo es inversamente proporcional al desarrollo de LEG.

Siguiendo la ley de la supervivencia, esta hipótesis resulta lógica, considerando que si la finalidad fundamental de la genética es asegurar la supervivencia de los individuos, estructuras, células o genes más aptos, no importa pagar cualquier precio por ello, aunque parezca muy alto. Así como en el lupus eritematoso generalizado el precio de la supervivencia a un agente dañino es la autoinmunidad, en el caso del lupus cutáneo el precio por no permitir la extensión o generalización del daño -desarrollo de LEG- es tener un mayor daño cutáneo secundario al intenso infiltrado inflamatorio con la finalidad de limitarlo a piel.

Con lo anterior, para poder corroborar o rechazar las hipótesis que surgieron con los resultados de este estudio, es necesario incrementar el tamaño de la muestra e iniciar una cohorte.

## **8. CONCLUSIONES**

El 16.7% de los pacientes con lupus cutáneo evolucionaron a lupus eritematoso generalizado.

El lupus discoide diseminado y la vasculitis linfocítica no resultaron ser un factor de riesgo para LEG, sin embargo la vasculitis linfocítica sí está asociada con mayor daño cutáneo.

## **9. PERSPECTIVAS**

Continuar este estudio para aumentar el tamaño de muestra y poder confirmar o rechazar las tendencias observadas en este estudio.

Crear una escala de gravedad y daño acorde con los hallazgos en mexicanos.

Comparar HLA-DR entre los pacientes con lupus eritematoso cutáneo que permanece limitado a piel y los que evolucionan a LEG.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. [Trüeb RM](#). Hair and nail involvement in lupus erythematosus. [Clin Dermatol](#). 2004;22(2):139-47.
2. Costner M, Sontheimer R. Lupus Erythematosus in: Freedberg I, Eisen A, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Sixth edition. McGrawHill. USA, 2003.
3. [Fujimoto W](#), [Hamada T](#), [Yamada J](#). Bullous Systemic Lupus Erythematosus as an Initial Manifestation of SLE. [J Dermatol](#). 2005 Dec;32(12):1021-7.
4. [Vassileva S](#). Bullous systemic lupus erythematosus. [Clin Dermatol](#). 2004 Mar-Apr;22(2):129-38.
5. Lee L. Lupus Erythematosus in: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatology. Second edition. Mosby elsevier. Spain, 2008.
6. [Bano S](#), [Bombardieri S](#), [Doria A](#). Lupus erythematosus and the skin. [Clin Exp Rheumatol](#). 2006;24(1 Suppl 40):S26-35.
7. [Sontheimer RD](#). Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. [Autoimmun Rev](#). 2005;4(5):253-63.
8. [Bano S](#), [Bombardieri S](#), [Doria A](#). Lupus erythematosus and the skin. [Clin Exp Rheumatol](#). 2006;24(1 Suppl 40):S26-35.
9. [Sontheimer RD](#). Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. [Autoimmun Rev](#). 2005;4(5):253-63.
10. [Majeski C](#), [Ritchie B](#), [Giuffre M](#). Pincer nail deformity associated with systemic lupus erythematosus. [J Cutan Med Surg](#). 2005;9(1):2-5.

11. [Richert B](#), [André J](#), [Bourguignon R](#). Hyperkeratotic nail discoid lupus erythematosus evolving towards systemic lupus erythematosus: therapeutic difficulties. [J Eur Acad Dermatol Venereol](#). 2004;18(6):728-30.
12. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 13ª edición. Mendez editores. México, 1998: 397-414.
13. Arenas R. Dermatología atlas, diagnóstico y tratamiento. 2ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México, 1996:100-109.
14. León G, Blancas F. Enfermedades colagenovasculares en. Programa de Actualización Continua para Dermatología 1. Libro 8. México. Online en la página: [www.galderma.com.mx/pac/Pac8/index.htm](http://www.galderma.com.mx/pac/Pac8/index.htm)
15. Horn T. Interface dermatitis in: Barnhill. Textbook of Dermatopathology. McGraw-Hill. 2a edición. USA, 2004:46-50.
16. [Rémy-Leroux V](#), [Léonard F](#), [Lambert D](#). Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. [J Am Acad Dermatol](#). 2008;58(2):217-23.
17. [Lipsker D](#), [Mitschler A](#), [Grosshans E](#). Could Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? An analysis of 210 cases. [Dermatology](#). 2006;213(1):15-22.
18. Warren KJ, Nopper AJ, Crosby DL. Thalidomide for recalcitrant discoid lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. [J Am Acad Dermatol](#) 1998;39:293-295.
19. Stevens R. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus : experience in sixteen consecutive patients. [British Journal of Rheumatology](#) 1997:353-359.
20. Holm AL. Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus Treated with Thalidomide. [Arch Dermatol](#) 1993;129:1548-1550.
21. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. [Lupus](#). 1997;6(2):96-104.

22. [Tebbe B](#). Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. [Clin Dermatol](#). 2004 Mar-Apr;22(2):121-4. Tebbe B, Orfanos CE. Lupus erythematosus of the skin. An analysis of 97 patients. *Z Hautkr*. 1987;62(22):1563-72, 1577-8, 1583-4.
23. Tebbe B, Orfanos CE. Lupus erythematosus of the skin. An analysis of 97 patients. *Z Hautkr*. 1987;62(22):1563-72, 1577-8, 1583-4.
24. Wallace DJ, Pistiner M, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Cutaneous lupus erythematosus without systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory features. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;21(4):221-6.
25. Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. Clinical and laboratory findings in seventeen patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(2 Pt 1):278-88.
26. Le Bozec P, La Guyadec T, Crickx B, Grossin M, Belaich S. Chronic lupus erythematosus in lupus disease. Retrospective study of 136 patients. *Presse Med*. 1994 Nov 12;23(35):1598-602.
27. Millard LG, Rowell NR. Abnormal laboratory test results and their relationship to prognosis in discoid lupus erythematosus. A long-term follow-up study of 92 patients. *Arch Dermatol*. 1979;115(9):1055-8.
28. [Albrecht J](#), [Taylor L](#), [Berlin JA](#). The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. [J Invest Dermatol](#). 2005;125(5):889-94.
29. [Albrecht J](#), [Werth VP](#). Development of the CLASI as an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. [Dermatol Ther](#). 2007;20(2):93-101.
30. [Krathen MS](#), [Dunham J](#), [Gaines E](#). The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. [Arthritis Rheum](#). 2008;59(3):338-44.
31. [Bonilla-Martinez ZL](#), [Albrecht J](#), [Troxel AB](#). The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. [Arch Dermatol](#). 2008;144(2):13-80.

32. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
33. Chocrón C, Giansante E. Lupus eritematoso: Comentario y clasificación según la Academia Americana de Reumatología y la Academia Europea de Dermatología y Venereología. *Dermatología Venezolana* 1994;32(2):91-92.
34. Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology* 2004; 151: 731–736.
35. Holubar K. History of lupus erythematosus. *Acta Dermatovener APA* 2006;4:191-194.
36. [López-Tello A, Rodríguez-Carreón AA, Jurado F, Yamamoto-Furusko JK, Castillo-Vázquez M, Chávez-Muñoz C.](#) Association of HLA-DRB1\*16 with chronic discoid lupus erythematosus in Mexican mestizo patients. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Jul;32(4):435-8.

## **11. ANEXOS**

Cuestionario por interrogatorio al paciente

Hoja de datos obtenidos del expediente

Escala CLASI

Hoja de resultados de laboratorio y gabinete

**Carta de consenti Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Se me ha explicado que padezco lupus eritematoso cutáneo y se me propone participar en el proyecto para estudiar la evolución de la enfermedad tras 5 años de diagnóstico e identificar los casos que evolucionan a lupus eritematoso sistémico (cuando además de la piel se afectan órganos internos como el riñón y que por tanto repercute en la capacidad laboral y calidad de vida). Es importante realizar este estudio puesto que no hay estudios similares en México y los resultados ayudarán a identificar pacientes con lupus eritematoso cutáneo con riesgo de evolucionar a lupus eritematoso sistémico, para así tomar medidas preventivas respecto a los posibles desencadenantes de la enfermedad que en conjunto ayuden al mejor tratamiento de mi caso y de otros pacientes.

Se me ha informado que se solicitarán muestras de sangre, orina y radiografías de tórax para el estudio de mi enfermedad y que ante sospecha de haber evolucionado a lupus eritematoso sistémico, según los resultados de los estudios iniciales, se me solicitarán estudios inmunológicos e incluso nueva toma de biopsia para descartar o confirmar dicha sospecha. Es posible que se me practiquen mediciones corporales, como medición de la presión arterial, que son totalmente inofensivas. Se me explicó que la toma de sangre y biopsia puede dar como resultado moretones, sangrado e infección, las cuales se resolverán con las indicaciones médicas en 1 a 2 semanas.

Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

*Evolución de Lupus Eritematoso Cutáneo a Lupus Eritematoso Sistémico tras 5 años de diagnóstico en el departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"*

Nombre y firma del paciente o responsable legal \_\_\_\_\_

Nombre, y firma del testigo 1 \_\_\_\_\_  
Relación que guarda con el paciente \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_

Nombre, y firma del testigo 2 \_\_\_\_\_  
Relación que guarda con el paciente \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal \_\_\_\_\_

*Se entrega original al paciente y se conserva una copia como parte del protocolo, en caso de duda comunicarse con el Dr. Alfonso Galván Montaña, encargado de la dirección de investigación y presidente de las comisiones de ética y de investigación al tel. 40 00 30 40*

## CUESTIONARIO POR INTERROGATORIO AL PACIENTE

Fecha de cuestionario:

Nombre del Paciente:

Edad:

Lugar de origen:

Lugar de origen de padre \_\_\_\_\_

Lugar de origen de madre \_\_\_\_\_

Lugar de origen de abuelo paterno \_\_\_\_\_

Lugar de origen de abuela paterna \_\_\_\_\_

Lugar de origen de abuelo materno \_\_\_\_\_

Lugar de origen de abuela materna \_\_\_\_\_

Edad de inicio de las lesiones que fueron diagnosticadas como lupus eritematoso cutáneo

Edad de Dx de lupus eritematoso cutáneo

Forma de inicio

Evolución

¿Desde el inicio hasta hoy ha tenido (contestar si o no):

1. Dolor de articulaciones o “coyunturas” \_\_\_\_\_

2. Cambios en la apariencia de sus articulaciones \_\_\_\_\_

Si contestó que sí:

a. ¿Qué cambios? \_\_\_\_\_

b. ¿Acudió con algún médico por eso? \_\_\_\_\_

c. ¿Le dieron algún diagnóstico a lo que le pasaba? \_\_\_\_\_ ¿Qué diagnóstico? \_\_\_\_\_

3. Cambios en la movilidad de sus articulaciones \_\_\_\_\_

Si contestó que sí:

a. ¿Qué cambios notó? \_\_\_\_\_

b. ¿Acudió con algún médico por eso? \_\_\_\_\_

c. ¿Le dieron algún diagnóstico o nombre a lo que le pasaba? \_\_\_\_\_

d. ¿Cuál diagnóstico le dieron? \_\_\_\_\_

4. Nuevas lesiones en la piel, distintas a las que le diagnosticaron como lupus cutáneo \_\_\_\_\_

Si contestó que sí:

a. Le aparecieron después de haberse asoleado \_\_\_\_\_

b. Era una mancha roja en sus mejillas y su nariz, aumentando con la exposición al sol \_\_\_\_\_

c. Eran placas rojas con escama, de color diferente a la piel sana \_\_\_\_\_

d. ¿Cuánto tiempo después de las iniciales? \_\_\_\_\_

e. ¿Acudió con algún médico? \_\_\_\_\_

- f. ¿Le dieron algún diagnóstico?\_\_\_\_\_ ¿Cuál diagnóstico?  
\_\_\_\_\_
5. Úlceras en la boca\_\_\_\_\_
6. Convulsiones\_\_\_\_\_
7. Cambios en el estado de ánimo\_\_\_\_\_
- a. ¿Qué cambios de ánimo? Ansiedad, Agresividad irreconocible, pérdida de la consciencia...(subraye o escriba qué cambios tuvo)  
Otro\_\_\_\_\_
8. Problemas respiratorios que lo hicieran ir a urgencias\_\_\_\_\_
- a. ¿Qué problemas?\_\_\_\_\_
9. Problemas cardíacos que lo hicieran ir a urgencias\_\_\_\_\_
- a. ¿Qué problemas?\_\_\_\_\_

## DATOS OBTENIDOS DEL EXPEDIENTE

Edad de inicio

Edad de Dx

Dermatosis con la que acudió

T. \_\_\_\_\_

M. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No. de biopsia	Dx HP	Correlación clínica

Reporte de:

1. Eritema malar
2. Placas de lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales y/o nasofaríngeas
5. Artritis
6. Pleuritis y/o pericarditis
7. Proteinuria persistente de más de 0.5g/día o cilindruria
8. Convulsiones y/o psicosis
9. Anemia hemolítica y/o leucopenia de menos de 4000 y/o trombocitopenia de menos de 100 000
10. Anticuerpos anti-DNA nativo y/o anti-Sm y/o anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico y/o VDRL+
11. Anticuerpos antinucleares
12. Banda lúpica

## RESULTADOS DE ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

### **BH**

Anemia

Leucopenia

Trombocitopenia

### **EGO**

Cilindruria

Proteinuria

### **Rx de tórax**

Derrame pleural

Derrame pericárdico

Otros estudios requeridos

### **Banda lúpica**

### **Proteinuria en orina de 24h**

### **Inmunológicos**

ANAs

Anti DNAn

Anti Sm

Anticardiolipina

Anticoagulante lúpico

VDRL