



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**Lupus profundo: análisis clinicopatológico de 20 años en el
Instituto Nacional de Pediatría**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DEYANIRA LETICIA GAYOSSO QUINTANILLA

TUTOR:

DRA. MARIA DEL MAR SAEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ

COTUTOR:

DR. MAURICIO ROJAS MARURI

Ciudad de México, Mayo 2018



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.


**LUPUS PROFUNDO: ANÁLISIS CLÍNICOPATOLÓGICO DE 20 AÑOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



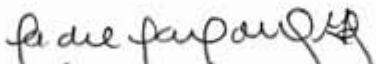
**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



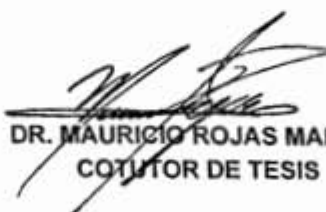
**DR. MANUEL E. FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DRA. CAROLA DURÁN MCKINSTER
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA**



**DRA. MARÍA DEL MAR SAEZ DE OCARÍZ GUTIÉRREZ
TUTOR DE TESIS**



**DR. MAURICIO ROJAS MARURI
COTUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

RESUMEN

MARCO TEÓRICO

Antecedentes.....	6
Definición	6
Epidemiología	7
Presentación clínica	7
Etiopatogenia	8
Diagnóstico	10
Tratamiento	13
Pronóstico	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
TIPO DE ESTUDIO	17
POBLACIÓN	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
VARIABLES	18
PROCEDIMIENTO	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RESULTADOS	19

DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS	30
FIGURAS	37
TABLAS	40
ANEXOS	47

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune con un gran espectro clínico de presentación. La afección cutánea puede ser aguda, subaguda y crónica. Esta última se subclasifica en lupus discoide, la más frecuente; lupus *tumidus*, pernio, verrugoso y profundo o paniculitis lúpica. El lupus profundo (LP) se caracteriza clínicamente por nódulos subcutáneos, firmes y dolorosos; e histológicamente por la presencia de infiltrado inflamatorio crónico denso, nodular, que afecta desde dermis profunda hasta tejido celular subcutáneo en un patrón de paniculitis lobulillar. El tratamiento puede ser tópico o sistémico, siendo el sistémico la primera elección.

JUSTIFICACIÓN: El LP es una forma poco frecuente de lupus cutáneo en pacientes pediátricos, sin embargo el diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental para disminuir el desarrollo de atrofia. Dado que en el servicio de Dermatología del INP contamos con varios casos de LP, el análisis de sus características demográficas, clínicas, histopatológicas, de tratamiento y pronóstico será de utilidad para conocer el comportamiento de esta patología en nuestra población, e identificar el porcentaje de pacientes que desarrolla LES con los nuevos criterios diagnósticos. La base del tratamiento son los antimaláricos y esteroides sistémicos, sin embargo en nuestro servicio también se utiliza talidomida, se reportó el porcentaje de respuesta a talidomida .

OBJETIVO: Describir las características demográficas, clínicas, histopatológicas y la presencia o ausencia de progresión LES y la respuesta al tratamiento establecido, de los pacientes con LP en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal. Se revisó el archivo clínico y electrónico del Instituto, además del archivo propio del servicio de Dermatología y del departamento de Patología para encontrar los expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Profundo. Se revisaron los expedientes identificados para verificar que cumplieran con criterios de selección. La información fue vaciada en una base de datos constituida específicamente para las variables a estudiar. Se revisó la descripción histopatológica con el Departamento de Patología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: se elaboró una base de datos en Excel que incluya las variables seleccionadas para el estudio, posteriormente se exportó al Programa SPSS versión 21; con el cual se realizó un análisis estadístico univariado que comprendió medidas de resumen y tendencia central, así como tasas y proporciones.

RESULTADOS: Se revisaron 89 biopsias de pacientes con diagnóstico de Lupus Cutáneo, encontrando 18 pacientes con diagnóstico histopatológico de Lupus Profundo. Se observó una relación 2:1 mujer-hombre. La media de edad de presentación fue de 9.5 años con un retraso para el diagnóstico de 12 meses. La topografía mas frecuente fue la cabeza y las placas infiltradas eritematovioláceas la morfología más frecuente. El 57.7% de los pacientes desarrolló LES en los primeros 6 meses y éste en general tuvo un curso benigno. El 100% de las biopsias presentaron cambios epidérmicos. El infiltrado perivascular y perianexial por linfocitos fue el más frecuente, sin embargo las células plasmáticas también predominaron. La paniculitis lobulillar se encontró en el 78.8% de los casos. La presencia de vasculitis linfocítica, se observó en un 11.1% en dermis y 27.7% en tejido celular subcutáneo. El tratamiento más utilizado fue la hidroxicloroquina y se logró la curación en 76% de los pacientes, sin embargo el 70% presentó secuelas, siendo la más frecuente la lipoatrofia.

CONCLUSIONES: El LP es más frecuente en niñas al igual que otros subtipos de LCC. La media de presentación es de 9.5 años. Las placas eritematovioláceas infiltradas en cabeza son la forma de presentación más frecuente. El 57.7% desarrolló LES con un curso benigno e hipocomplementemia asociada. Histológicamente se presenta como paniculitis lobulillar por linfocitos y células plasmáticas. El tratamiento de elección es la hidroxicloroquina. La lipoatrofia es la secuela más frecuente.

PALABRAS CLAVE: Lupus cutáneo, Lupus profundo, Paniculitis lúpica, Pediatría.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune con un gran espectro clínico de presentación que varía desde afección únicamente en piel hasta afección sistémica grave. La afección cutánea puede ser aguda, subaguda y crónica. Esta última se subclasifica en lupus discoide, la más frecuente; lupus *tumidus*, pernio, verrugoso y profundo o paniculitis lúpica.¹

El lupus profundo (LP) es una variante del lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), caracterizada por la presencia de paniculitis o inflamación en el tejido celular subcutáneo. Fue descrita por primera vez en 1883 por Kaposi¹ quien describió en un paciente con lupus eritematoso la presencia de nódulos subcutáneos. Sin embargo no fue hasta 1940 cuando Irgang² acuñó el término de paniculitis lúpica al describir a un paciente con una placa infiltrada en la espalda y una lesión de lupus discoide en la cara. Posteriormente varios autores reportaron casos clínicos aislados y algunos años después Fountain³, Winkelmann⁴ y Tuffanelli⁵, establecieron las características clínicas, patológicas e inmunológicas del LP.⁶

Definición

Se define como LP a los casos de LECC en los que se observa afección del tejido celular subcutáneo. Clínicamente se presenta como nódulos subcutáneos, firmes y dolorosos.⁷ Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio crónico denso, nodular, compuesto principalmente por linfocitos, histiocitos y escasas células plasmáticas que afecta desde dermis profunda hasta tejido celular subcutáneo en un patrón de paniculitis predominantemente lobulillar; hay importante afección perianexial y perivascular, además de depósito de mucina entre los haces de colágena.⁸

Sin embargo aun existe controversia y confusión en cuanto a la terminología, ya que algunas organizaciones como el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Sociedad Europea de Lupus Eritematoso Cutáneo (EUSCLE) consideran a la paniculitis lúpica un sinónimo del lupus profundo y otras únicamente utilizan el término de paniculitis lúpica cuando el LP se asocia a manifestaciones de lupus eritematoso sistémico.⁹ Otros autores consideran el uso del término LP cuando este se sobrepone con datos histológicos de lupus discoide y paniculitis lúpica cuando únicamente hay afección en tejido celular subcutáneo.⁸

Epidemiología

El LP o paniculitis lúpica es una variante rara que se presenta entre el 1 y el 3% de todos los casos de lupus eritematoso cutáneo.¹⁰ Por otro lado, entre el 30 y el 60% de los pacientes presentará además lupus cutáneo discoide.

De acuerdo a la literatura solamente el 2-10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentará LP y generalmente éstos tendrán un curso benigno.^{7,11-12}

En cuanto al sexo, al igual que en otras variedades de lupus eritematoso cutáneo, esta variedad se presenta con mayor frecuencia en mujeres, en una relación que varía desde 2:1, 4.5:1 hasta 15:2 en series mas recientes.^{4, 12-13.}

Se presenta con mayor frecuencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida, sobre todo en Occidente, ya que las series reportadas en asiáticos y africanos reportan un rango de edad entre los 20 y 40 años. ^{4, 12,14-16.}

En cuanto a los casos en la etapa pediátrica, los reportes en la literatura son escasos. Recientemente, Weingartner y cols,¹⁷ reportaron 3 casos e hicieron una revisión de la literatura, encontrando 15 casos reportados, con un promedio de presentación a los 8 años y una relación mujer-hombre de 2.7:1. Otro hallazgo relevante en esta revisión, fue el retraso diagnóstico de hasta 1.8 años, probablemente relacionado con una toma de biopsia tardía.

Presentación clínica

Clínicamente, el LP se presenta como nódulos subcutáneos, profundos, dolorosos que generalmente aparecen en racimos o pueden presentarse como una lesión única.^{6,7,13} La piel superficial puede encontrarse sin alteraciones, con eritema y/o ulceración.¹⁸ En el 30% de los casos se observan cambios sugestivos de lupus discoide como son la presencia de escama, tapones foliculares, atrofia y telangiectasias.⁶

Generalmente las lesiones se localizan en extremidades superiores, tórax y espalda, glúteos, cara y piel cabelluda, y rara vez se encuentran en miembros inferiores. ^{4-6,19.}

En pediatría, la distribución de las lesiones se encuentra menos estudiada dados los pocos casos reportados, sin embargo se ha observado la afección de cara y miembros superiores con mayor frecuencia.¹⁷ Nagai y cols.²⁰ reportaron el caso de un paciente con LP con distribución blaschkoide en piel cabelluda. Otra forma de presentación linear poco frecuente fue reportada por Marzano y cols.²¹ En ambos casos se observó la presencia de cambios similares a esclerodermia y

las pacientes presentaron un curso mas agresivo de la enfermedad con afección sistémica.²⁰⁻²¹

Se han reportado de manera aislada casos de LP afectando región periorbitaria, periparotídea y lóbulo auricular.²²⁻²⁴ Además existen casos asociados a hemodiálisis crónica, anetodermia, hipertrichosis o semejando alopecia areata.^{25-28.}

El curso típicamente es de recaídas y remisiones, por lo que en etapas avanzadas se observan con frecuencia depresiones que corresponden a lipoatrofia. Estas pueden producir gran afección cosmética que afecta de manera importante la calidad de vida de estos pacientes.^{6,9,13}

En los casos en los que se asocia a LES, generalmente se manifiesta con artralgias, fenómeno de Raynaud, linfadenopatías y pleuritis. Rara vez se asocia con nefritis o afección de sistema nervioso central.^{13,18} También puede asociarse a otras enfermedades de origen autoinmune como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colitis ulcerativa, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica idiopática.^{6,18}

Etiopatogenia

El mecanismo etiopatogénico no está completamente comprendido, sin embargo se sabe que existen factores altamente asociados con el desarrollo de la enfermedad, como son: la radiación ultravioleta, la disregulación de las células T y otras células de la inmunidad, y por supuesto la generación de autoanticuerpos.²⁹

En muchos pacientes se reporta un incremento o exacerbación de las lesiones posterior a la exposición solar, e incluso algunos subtipos de lupus cutáneo como el subagudo, discoide y tímido cursan con marcada fotosensibilidad.²⁹

La radiación ultravioleta funciona como un desencadenante muy importante para el desarrollo de lupus cutáneo, sin embargo el mecanismo por el cual ocurre está aún poco entendido. Se ha asociado con inducción de apoptosis mediante la producción de óxido nítrico, Fas/FasL y expresión de p53.³⁰⁻³³ Kuhn y cols.,³⁴ demostraron que los pacientes con lupus cutáneo presentan una mayor predisposición al desarrollo de apoptosis.

Por otro lado, la radiación ultravioleta favorece la exposición de autoantígenos en la membrana de los queratinocitos y altera su morfología;²⁹ y favorece también la activación de cascadas de citocinas y quimiocinas, como son

interferón (IFN), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1, IL-10 e IL-17 que amplifican la respuesta inmune.²⁹

Sin embargo y debido a la profundidad de las lesiones en el LP, la radiación ultravioleta parece jugar un papel menos importante que en otras variedades.³⁴

La expresión de autoantígenos como los antinucleares de tipo Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB es mucho más frecuente en otras variedades de lupus eritematoso cutáneo. Varios autores han reportado la asociación de estos autoanticuerpos con fotosensibilidad y afección sistémica.^{29,35-37} Por otro lado, la presencia de autoanticuerpos tipo DNA se asocia con mayor incidencia de enfermedad renal severa.³⁸

Otros anticuerpos que se han asociado con mayor frecuencia con afección cutánea son U1RNP y anti-C1q, este último probablemente por la capacidad de formar complejos inmunes y depositarse causando vasculitis y lesiones cutáneas.^{29,35,38-40} Los pacientes con LP, por lo general sólo presentan elevación de anticuerpos antinucleares y disminución del complemento.⁶

La respuesta inmune celular juega un papel muy importante en el desarrollo de lupus cutáneo. Recientemente se ha descrito la importancia de los linfocitos Th17, ya que estos producen una gran cantidad de IL-17, IL-22 e IL-21, exageran la respuesta Th1 y Th2 y expresan el receptor IL-23; por lo que son consideradas un importante amplificador de inflamación e inductor de autoinmunidad.^{29,41-42}

Otro grupo celular que en condiciones normales favorece la tolerancia inmunológica son los LT reguladores, que expresan CD4, CD25 y Foxp3 y suprimen la actividad de los LT convencionales. Sin embargo, un defecto en ellos puede desencadenar autoinmunidad.^{29,33}

Diferentes citocinas como la IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IFN tipo 1 y TNF- α se han encontrado elevadas en lesiones de lupus cutáneo, sin embargo los patrones varían dependiendo del subtipo.²⁹

Específicamente para la variedad de LP, se ha reportado una producción extensa de IFN tipo 1 cuyo principal productor son las células dendríticas plasmocitoides. Éste tiene varios efectos biológicos, como son activar células dendríticas, promover la proliferación, sobrevivencia y diferenciación de monocitos a células presentadoras de antígenos y de linfocitos B a células plasmáticas, estimular la respuesta Th1, prevenir la apoptosis de los linfocitos T citotóxicos, suprimir a los linfocitos T reguladores y modular la producción de citocinas.^{29,43}

Wenzel y cols.⁴³, demostraron que la respuesta inmune en cinco pacientes con LP estaba inducida por IFN- tipo 1 y su expresión reclutó a linfocitos que expresan el receptor CXCR3⁺ con capacidad citotóxica.

En cuanto a la genética, el desarrollo de lupus cutáneo parece tener un patrón de herencia poligénico.²⁹ Algunos *loci* asociados son FcgRIIA en el cromosoma 1q23, IL-10 y Ro-60 en el cromosoma 1q31 y el complejo mayor de histocompatibilidad en el 6p21.3.⁴⁴⁻⁴⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de LP no es sencillo y requiere de una alta sospecha clínica, sobretodo en los casos en los que se presenta de forma aislada sin otras manifestaciones de lupus eritematoso o sin asociarse a lupus discoide.

Laboratorio

El rol de las pruebas de laboratorio no está bien establecido para el diagnóstico de LP. En general los resultados serán normales, sin embargo en la mayoría de los casos reportados sobretodo en pacientes pediátricos, se solicita biometría hemática, en la que ocasionalmente se puede reportar linfopenia, neutropenia y anemia.^{6,17,47-50} En tres pacientes pediátricos, se ha reportado elevación de las enzimas hepáticas.⁵¹⁻⁵³

Otro estudio que se considera importante, sobretodo en la población pediátrica, es la cuatificación de C4 ya que en diferentes reportes se ha encontrado una disminución de esta fracción.^{17,50,54-55}

En cuanto a la serología de anticuerpos, éstos generalmente se encontrarán ausentes, sin embargo en algunas ocasiones se pueden encontrar anti-DNA, VDRL falso positivo y elevación del factor reumatoide.⁶ En la revisión realizada por Weingarten y cols.,¹⁷ se encontró que 7 de 15 pacientes presentaron elevación de anticuerpos antinucleares.

Hallazgos histológicos

Los hallazgos histológicos más importantes en el LP ocurren en el tejido celular subcutáneo y los cambios epidérmicos y de la unión dermoepidérmica pueden o no estar presentes - algunos autores reportan una frecuencia de entre 50-75%-, sin embargo su ausencia dificulta el diagnóstico.^{15,49,56}

Arai y cols.¹³ realizaron una revisión de 40 casos de LP, encontrando que 12.5% presentaron características histológicas compatibles con lupus discoide. Sin embargo, el 47.5% de los que no presentaban ningún cambio epidérmico si tenía

engrosamiento o degeneración de la membrana basal, y en el 67.5% se observó incontinencia de pigmento (que traduce daño en la membrana basal). De acuerdo con lo anterior, ellos proponen que la presencia de estos cambios en la capa basal o la unión dermoepidérmica aunados a la presencia de paniculitis lobulillar son altamente sugestivos de LP.¹³

Peters y Su¹⁸ en 1989 establecieron criterios diagnósticos para LP que no han sido universalmente aceptados ya que no se especifica cuantos criterios mayores y/o menores se requieren para el diagnóstico. Éstos constan de cuatro criterios mayores: 1) presencia de necrosis grasa hialina, 2) agregados o nódulos linfoides, 3) paniculitis lobulillar o periseptal y 4) calcificación; y cuatro criterios menores: 1) cambios epidérmicos sugestivos de lupus discoide o poiquilodermia, 2) vasculitis linfocítica, 3) hialinización de la zona subepidérmica, 4) depósito de mucina.

Típicamente se observa un infiltrado inflamatorio denso compuesto principalmente por linfocitos y escasas células plasmáticas e histiocitos. La distribución característica es la lobulillar aunque algunos consideran que es mixto ya que puede tener una disposición periseptal.^{7,8,15.}

El infiltrado generalmente se encuentra distribuido en placas, sin embargo puede también ser muy denso y difuso afectando a todo el panículo adiposo.⁷ Se observan también depósitos de mucina en dermis reticular y ocasionalmente en tejido celular subcutáneo.^{8,56-57.}

Hasta en el 20% de los casos se observan folículos linfoides con distribución perilobulillar y células plasmáticas en la periferia y entre las fibras de colágena. Si bien la presencia de estos folículos es característica, no es patognomónica ya que también se encuentran en otras patologías como morfea profunda, eritema nodoso y eritema indurado.^{15,58-61}

Fraga y cols.,⁶ consideran que los dos criterios histopatológicos más importantes son la presencia de infiltrado linfocítico de tipo lobulillar y la necrosis grasa hialina. Sin embargo, otros autores consideran también muy importante la presencia de polvo nuclear en el infiltrado.⁷

La necrosis grasa hialina se reporta entre un 45-69% de los casos.^{15,16,49,60} Ésta se refiere a la degeneración de los lóbulos grasos que produce una apariencia de vidrio despulido eosinofílico, por lo que también se le denomina hialinosis eosinofílica grasa.^{7,60}

El polvo nuclear o carrierexis, es para algunos autores, de gran importancia en la histología ya que su presencia en conjunto con una paniculitis lobulillar de predominio linfocitaria hace que el diagnóstico de LP sea casi certero.⁵⁸

Otra característica histológica frecuentemente encontrada en las biopsias de los pacientes con LP y no de otros subtipos de lupus cutáneo, es la presencia de eosinófilos. Dependiendo del autor se reporta entre el 22 y el 45% de los casos. Sin embargo, su rol en la etiopatogenia no se ha esclarecido.^{6,15,18.}

Otras células que pueden estar presentes en el infiltrado inflamatorio, aunque en escasa cantidad son neutrófilos, que generalmente se encuentran en las áreas de necrosis grasa. También se observan histiocitos, los cuales rara vez forman granulomas en el tejido conectivo entre los septos.⁴⁹

La vasculitis linfocítica es para algunos autores una característica constante en el LP. La presencia de vasculitis puede representar un mecanismo etiopatogénico para el desarrollo de la enfermedad, siendo la paniculitis el inicio de la misma y la necrosis grasa hialina una etapa avanzada ocasionada por la isquemia.^{5,6,60,62.} Sin embargo para otros autores, como Massone y cols.¹⁵ la presencia de vasculitis y necrosis fibrinoide no se presenta con tanta frecuencia.^{6,50.}

En lesiones crónicas, frecuentemente se observa hialinización del tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos en un patrón de capas de cebolla. Los vasos hialinizados con afección severa pueden presentar además trombosis y calcificación.⁶

Se han reportado dos tipos diferentes de calcificación, la primera con engrosamiento del tejido conectivo de los septos del tejido celular subcutáneo con calcificación de las fibras elásticas y la segunda con grandes masas de calcio en áreas focales de necrosis con depósito de mucina entre los lóbulos y los septos.^{50,63.}

Sin embargo, y debido a que esta es una característica histológica tardía, en estudios más recientes no se reporta con tanta frecuencia.^{15-16,60.}

Inmunofluorescencia

El uso de inmunofluorescencia directa es de gran utilidad para el diagnóstico de LP. Dependiendo del autor, se reporta una positividad en la prueba de banda lúpica con IgM y C3, hasta en el 70% de los casos.^{13,15,49.}

Se ha reportado también el depósito de IgA en la unión dermoepidérmica, así como otros compuestos inmunes en los vasos de la dermis profunda y tejido

celular subcutáneo.^{16,49} McNutt y cols.⁶⁴ demostraron recientemente el depósito de IgG en la periferia de las áreas con necrosis hialina.

Inmunohistoquímica y biología molecular

Existen pocos estudios, sin embargo en todos los realizados hasta el momento, han encontrado mediante PCR un rearrreglo policlonal del gen del receptor gamma de células T. Además de encontrar un predominio de linfocitos T CD4⁺ de tipo α/β con algunos linfocitos B en el infiltrado inflamatorio.^{6,13,15,60,65-67.}

Esta última herramienta diagnóstica es de gran utilidad cuando el diagnóstico de linfoma subcutáneo de células T similar a paniculitis es una posibilidad, ya que clínica e histológicamente el diagnóstico diferencial puede ser un reto. Sin embargo éste último presenta predominio de linfocitos T CD8⁺ atípicos con fenotipo γ/δ ; además de ausencia de fibrosis septal, folículos linfoides y células plasmáticas.^{13,15,67}

Tratamiento

Existen diferentes modalidades de tratamiento tanto tópico como sistémico para estos pacientes, sin embargo la primera elección generalmente es el tratamiento sistémico, sobretodo por la profundidad de la afección.

En cuanto al tratamiento tópico, se pueden utilizar esteroides de alta potencia en forma oclusiva para incrementar su absorción y efecto, sin embargo los efectos secundarios que estos producen son varios e irreversibles por lo que se recomienda que se utilicen por periodos cortos y de forma intermitente. Otra forma de aplicación es la intralesional, sin embargo el riesgo de atrofia es alto por lo que algunos autores como Fraga-Diez⁶ no recomiendan su uso.

En cuanto al tratamiento sistémico, la primera elección son los antimaláricos y de éstos la hidroxicloroquina; estos agentes presentan una respuesta entre el 50 y 90% de los pacientes.⁶⁸ El uso de antimaláricos es considerado por algunos autores como la piedra angular del tratamiento y de acuerdo a diferentes estudios es un medicamento inmunomodulador seguro que debe iniciarse tan pronto se establezca el diagnóstico y puede utilizarse por tiempo indefinido. Sin embargo el inicio de acción es lento, de entre 4 y 8 semanas.⁶⁹

El principal efecto adverso relacionado con el uso de hidroxicloroquina es la retinopatía y ésta tiene mas relación con la dosis máxima diaria que con la dosis total acumulada o la duración del tratamiento.⁶⁹ Es por ello que esta dosis debe calcularse de acuerdo al peso ideal del paciente, siendo en adultos 6.0-6.5

mg/kg de peso ideal por día y en niños 6.0 mg/kg de peso ideal por día por 1 mes y posteriormente ≤ 5 mg/kg de peso ideal.⁷⁰⁻⁷¹

En cuanto al seguimiento de los pacientes utilizando hidroxicloroquina, se recomienda realizar una valoración oftalmológica completa antes de su inicio y posteriormente cada año. Además de solicitar una biometría hemática y pruebas de funcionamiento renal y hepático basal y posteriormente de manera intermitente cada 3-6 meses.⁷²⁻⁷³

Otros medicamentos utilizados son los esteroides sistémicos, que en el LP previenen el desarrollo de lipoatrofia.⁶⁹ El inicio de acción es más rápido y ello permite iniciarlos en conjunto con los antimaláricos mientras que estos últimos inician su acción. La dosis utilizada varía entre 0.5 – 1mg/kg/día por 2 a 4 semanas para posteriormente iniciar su disminución paulatina; otra forma de administrarse es en forma de pulsos de metilprednisolona a 1g/día por 3 días consecutivos.^{69,74}

La talidomida es otro de los medicamentos que ha demostrado efectividad en el tratamiento del LP.^{6,75} Diferentes estudios han demostrado una tasa de respuesta de hasta 81% en casos de lupus cutáneo incluido el profundo. Sin embargo, a pesar de ser un fármaco con buena respuesta, las tasas de recaída son de hasta 67%.⁷⁵⁻⁷⁶ Por otro lado, la incidencia de neuropatía irreversible inducida por talidomida es de 27%, esto ocurre de forma independiente a la dosis.⁷⁶⁻⁷⁹ Por todo lo anterior esta opción terapéutica se reserva únicamente para los casos recalcitrantes a otros tratamientos y en quienes los beneficios superan a los riesgos.⁷⁵

Otras opciones terapéuticas para el LP utilizadas con menor frecuencia son el metotrexate, la dapsona, la gammaglobulina intravenosa y la ciclofosfamida.⁷⁵

Ujije y cols.⁸⁰ reportaron un caso de LP tratado con dapsona y realizaron una revisión de la literatura japonesa, encontrando que existe una buena respuesta a este fármaco. Existen otros reportes de caso que coinciden con esta revisión.⁸¹⁻⁸²

La gammaglobulina intravenosa, se ha utilizado para diferentes patologías que presentan afección cutánea y se cree que el mecanismo de acción es inmunomodulador.⁷⁵ Recientemente Espirito Santo y cols.,⁸³ reportaron el caso de una paciente con LP recalcitrante al tratamiento asociado a LES, en la que se utilizó gammaglobulina cada 3 meses lográndose control de la paniculitis.

Saeki y cols.⁸⁴ por su parte han utilizado ciclosporina para el manejo de LP. En su paciente con LES y LP refractario a tratamiento con otras modalidades, se logró el control de la paniculitis con ciclosporina.

Pronóstico

En cuanto al pronóstico, en los pacientes pediátricos se desconoce la probabilidad de desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico; en la series y reportes de caso reportados hasta el momento ningún paciente lo desarrolló. Sin embargo, en adultos, se reporta que el del 10 al 42% presentará signos clínicos de LES y en la mayoría de los casos estas serán manifestaciones leves en piel; generalmente con un curso de remisiones y recaídas.^{11,85}

La atrofia cutánea es el principal resultado adverso derivado de esta enfermedad así como el desarrollo de calcificación distrófica.⁸⁶⁻⁸⁸

Para establecer el desarrollo de LES existen diferentes criterios de clasificación. Los primeros creados en 1982 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) con 11 criterios mismos que fueron revisados en 1997 de los cuales se requieren cuatro para clasificar a un paciente con LES y ofrecen una sensibilidad y especificidad del 85 y 95%, respectivamente.⁸⁹⁻⁹²

Posteriormente, en el año 2012 las Clínicas de Colaboración Internacional de Lupus Sistémico (SLICC) propusieron nuevos criterios de clasificación que se dividen en clínicos e inmunológicos y se requieren 4 criterios; sin embargo, debe existir al menos un criterio clínico y uno inmunológico. La sola presencia de nefritis lúpica como criterio clínico es suficiente. La finalidad de estos nuevos criterios es la detección temprana, pero sobretodo la inclusión de todas manifestaciones cutáneas y neurológicas como parte del diagnóstico de LES. Estos criterios ofrecen una sensibilidad y especificidad de 97 y 84%, respectivamente.⁹³⁻⁹⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus profundo o paniculitis lúpica es una variante rara que se presenta entre el 1-3% de todos los casos de lupus eritematoso cutáneo. En cuanto a los casos en la etapa pediátrica, los reportes en la literatura son escasos con sólo 15 casos reportados.

El diagnóstico no es sencillo y requiere de una alta sospecha clínica así como del estudio histopatológico de las lesiones. Es primordial el diagnóstico diferencial con el linfoma tipo paniculitis de células T que si bien es una entidad

muy rara en niños, con únicamente 25 casos reportados en la literatura, su tratamiento y pronóstico son muy diferentes.

El curso de la enfermedad es impredecible y la literatura reporta que del 10-42% desarrollará LES, sin embargo esto es en adultos y con los criterios propuestos por la Colegio Americano de Reumatología 1982, mismos que en 1997 fueron revisados y modificados.

Actualmente se recomienda utilizar los criterios propuestos en 2012 por las Clinicas de Colaboración Internacional de Lupus Sistémico ya que estos permiten hacer el diagnóstico más temprano y consideran una mayor gama de manifestaciones clínicas.

En la literatura se reporta que entre el 30 y el 60% de los pacientes presentará asociado lupus cutáneo discoide, es importante conocer si esta relación esta conservada en pediatría y si ello tiene relación con el desarrollo de otras manifestaciones sistémicas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas e histopatológicas y la evolución de los pacientes pediátricos con Lupus Profundo?

JUSTIFICACIÓN

El LP es una forma poco frecuente de lupus cutáneo en pacientes pediátricos, sin embargo el diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental para disminuir el desarrollo de atrofia.

En la literatura existen pocos casos reportados de LP en pediatría, sin embargo en la base de datos del servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría contamos con varios casos confirmados histopatológicamente, por lo que el análisis de los datos demográficos, clínicos, histopatológicos, de tratamiento y pronóstico serán de gran utilidad.

El LP rara vez se asocia al desarrollo de LES; pero en la literatura se tomaron en cuenta los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1997. No se ha considerado el porcentaje de desarrollo de LES con los nuevos criterios propuestos por la SLICC.

El uso de anitimaláricos y esteroides sistémicos se reporta como piedra angular del tratamiento, sin embargo en nuestro servicio se ha utilizado con buenos resultados la talidomida. Por lo que este estudio servirá de base para reportar la respuesta al tratamiento con talidomida en pacientes pediátricos.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características demográficas, clínicas, histopatológicas y la presencia o ausencia de progresión hacia lupus eritematoso sistémico y la respuesta al tratamiento establecido, de los pacientes con LP en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido desde Enero de 1998 a Diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con Lupus Profundo.
2. Describir las características histopatológicas de los pacientes con Lupus Profundo.
3. Describir y analizar la evolución de los pacientes en nuestra población,
4. Describir y analizar el tratamiento y su respuesta en la población afectada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal.

Población:

Objetivo: pacientes pediátricos con Lupus Profundo

Elegible: expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, con diagnóstico de Lupus Profundo corroborado histológicamente, atendidos en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido desde Enero de 1998 hasta Diciembre de 2017.

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico clínico e histológico de Lupus Profundo
- De cualquier sexo
- Menores de 18 años de edad

Criterios de Exclusión:

- Expedientes de pacientes que no tengan expediente clínico activo
- Expedientes de pacientes cuya información sea menor al 80% de la necesaria para completar las variables.

Ubicación del estudio

- Servicio de Dermatología y Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido desde Enero de 1998 a Diciembre de 2017.

Cuadro de variables (ver anexo 1)

- Descripción de topografía, morfología y síntomas: 3 visitas, la intermedia como la mediana del total de visitas.
- Tratamiento: tipo de tratamiento, duración y dosis acumulada.
- Evolución: resolución total, secuelas o desarrollo de LES (SLICC 2012 Criterios para Lupus Eritematoso Sistémico = Anexo instrumento)
- Descripción histopatológica: epidermis (tapones córneos, atrofia, espongirosis, queratinocitos necróticos, vacuolización basal: focal o difusa, engrosamiento de la membrana basal), dermis (infiltrado: nodular, difuso, perivascular, perianexial, intersticial, vasculitis, infiltrado celular, presencia de mucina), TCS (paniculitis septal, lobulillar, mixta, difuso o nodular, vasculitis)
- **Hoja de recolección de datos (ver anexo 2)**

Procedimiento

Se revisó el archivo clínico y electrónico del Instituto, además del archivo propio del servicio de Dermatología y del departamento de Patología para encontrar los expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Profundo.

Se revisaron los expedientes identificados para verificar que cumplieran con los criterios de selección.

La información se vació en una base de datos constituida específicamente para las variables a estudiar.

Se revisó la descripción histopatológica con el Departamento de Patología.

Tamaño de la muestra

Por la baja frecuencia de presentación, en el presente estudio se incluyeron de forma consecutiva no probabilística a todos los casos disponibles de Lupus Profundo en el Instituto Nacional de Pediatría que cumplieron con los criterios de selección, en el periodo comprendido desde Enero de 1998 a Diciembre de 2017.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos en Excel que incluyó las variables seleccionadas para el estudio, posteriormente se exportó al Programa SPSS versión 21; con el cual se realizó un análisis estadístico univariado que comprendió medidas de resumen y tendencia central, así como tasas y proporciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este estudio se revisaron únicamente expedientes, sin embargo los investigadores nos comprometimos a salvaguardar el anonimato de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

Se revisaron 89 biopsias de pacientes con diagnóstico de Lupus Cutáneo, en el periodo de 1998-2017, a partir de las cuales en 18 pacientes se corroboró el diagnóstico de LP. La información sobre la evolución y seguimiento se obtuvo del expediente de 13 pacientes.

De los 18 pacientes con diagnóstico de LP, 12 fueron mujeres con una relación mujer-hombre de 2:1. La edad al inicio de la enfermedad tuvo una mediana de 9.5 años (2 a 15 años). La edad al diagnóstico de la enfermedad tuvo una mediana de 11 años (6 a 15 años), con un retraso en el diagnóstico de la enfermedad de (meses). El retraso en el diagnóstico fue de 9 meses (15 días a 48 meses). *Ver tabla 1.*

En cuanto a localización de las lesiones, la cara se afectó en todos los pacientes, observándose principalmente afección en las mejillas (66%) y los pabellones auriculares (50%); *Ver tabla 1* los miembros superiores únicamente se afectaron en 2 de 18 pacientes (0.1%).

Las lesiones clínicamente se presentaron como placas eritematovioláceas infiltradas en 11 pacientes (61%), seguido de placas atróficas en 5 (27%) y nódulos eritematovioláceos en 4 (22%). *Ver figura 1-4.* La mayoría de las lesiones fueron asintomáticas (83.3%), sin embargo 2 pacientes refirieron prurito y 1 dolor. *Ver tabla 1.*

El 57.1% de los pacientes (6 de 13) desarrollaron LES, con una mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de la dermatosis al desarrollo de LES de 3 meses (0 a 21 meses). De ellos 2 pacientes cumplían con criterios diagnósticos de LES desde el inicio de su dermatosis. En la mayoría de los casos (66%), las manifestaciones cutáneas leves como alopecia no cicatricial y úlceras orales fueron las más frecuentes, así como la presencia de anticuerpos antinucleares

positivos e hipocomplementemia. Sin embargo, 2 pacientes (33%) presentaron manifestaciones severas de LES: nefritis lúpica en uno y afección del SNC en el otro. *Ver tabla 1.*

El diagnóstico histopatológico se corroboró en los 18 pacientes, con afección epidérmica en todos los casos. La atrofia epidérmica fue la más frecuente (83.3%) seguida por engrosamiento de la membrana basal en un 44.4%, vacuolización de la membrana basal en un 38.9% y queratinocitos necróticos en el 33.3% de los pacientes; que se presentaron de forma concomitante con atrofia en un 66.6% de los casos. *Ver tabla 1.*

A nivel de la dermis, se observó infiltrado exclusivamente en la dermis profunda en 5 biopsias (27.7%); en el resto se demostró desde la dermis papilar. La disposición del infiltrado fue difusa en el 83.3% de los casos y focal en el 16.7%. En todas las biopsias el infiltrado presentó una distribución perivascular, en el 94.4% perianexial y únicamente en un paciente se demostró afección perineural. *Ver tabla 1.*

La presencia de vasculitis en la dermis ocurrió en 16.7% de los casos y solamente en el 11.1% de los casos se observó mucina en este nivel. En el 72.2% de las biopsias, las células del infiltrado eran linfocitos y células plasmáticas estas últimas en un porcentaje que varió del 10 y 40%. La presencia exclusiva de linfocitos ocurrió en el 27.7% de las biopsias. *Ver tabla 1.*

Se observó paniculitis lobulillar en el 78.8% de las biopsias y mixta en un 16.7%. La disposición del infiltrado fue difusa en el 83.3% de los casos y focal en el 16.7%. El 27.8% presentó vasculitis en este nivel y solo en el 11.1% se observó mucina. *Ver tabla 1.*

En el 55.5% de las biopsias, la células del infiltrado en tejido celular subcutáneo fueron linfocitos y células plasmáticas, estas últimas en un porcentaje que varió entre 10 y 75%. En dos biopsias, las células plasmáticas predominaban sobre los linfocitos. El 44.4% únicamente presentaba linfocitos y solamente en una se observaron polimorfonucleares en aproximadamente un 5%. *Ver tabla 1.*

Otros hallazgos encontrados, fueron la presencia de necrosis grasa en un paciente, un paciente con necrosis muscular y 4 pacientes (22.2%) con fibrosis. *Ver tabla 1.*

El 92% de los pacientes (12 de 13 pacientes) con LP recibieron tratamiento sistémico; en 10 de ellos iniciado desde el momento del diagnóstico y en los otros 2 pacientes se agregó posteriormente por la evolución. *Ver tabla 1.*

La hidroxicloroquina fue el medicamento que se utilizó con mayor frecuencia en 10 de 12 pacientes (83%), seguida de prednisona que se utilizó de manera concomitante en 8 pacientes (66%) y talidomida en 6 pacientes (50%). Otros tratamientos sistémicos utilizados fueron metotrexate, azatioprina y micofenolato de mofetilo, sin embargo estos últimos se prescribieron para el manejo del LES asociado. *Ver tabla 1.*

En todos los pacientes se recomendó el uso de protección solar desde el momento del diagnóstico. Únicamente en un paciente se prescribió exclusivamente tratamiento tópico con esteroide de alta potencia; en 7 de 13 pacientes (53%) se utilizaron ambas modalidades de tratamiento. *Ver tabla 1.*

En cuanto a la evolución, 6 de 13 pacientes (46.2%) presentaron una recaída o exacerbación de la enfermedad, misma que solo en un paciente tuvo relación con la suspensión del tratamiento sistémico. *Ver tabla 1.*

La curación del LP se alcanzó en 10 de 13 pacientes (76%). *Ver figura 5* Los otros 3 pacientes (23%) no han respondido al tratamiento. *Ver figura 6 y tabla 1.*

Las secuelas se presentaron en el 70% de los pacientes curados, siendo la lipoatrofia la más frecuente (71%); en uno de ellos se asoció con asimetría facial que requirió manejo por cirugía plástica. *Ver figura 7- 8.* Dos pacientes presentaron únicamente hiperpigmentación residual postinflamatoria. *Ver figura 9 y tabla 1.*

DISCUSIÓN

La definición del LP es controversial ya que algunas organizaciones como el ACR y la EUSCLE consideran a la paniculitis lúpica un sinónimo de lupus profundo, sin embargo existen otros autores que consideran LP cuando hay sobreposición histopatológica con lupus discoide y paniculitis lúpica cuando únicamente se afecta el tejido celular subcutáneo.^{7,9,86.}

En esta revisión se utilizará la definición de LP como un sinónimo de paniculitis lúpica, así como lo sugieren el ACR y la EUSCLE, ya que si bien todos los pacientes presentaron cambios epidérmicos en la histología, no en todos estos cambios eran suficientes para diagnosticar lupus discoide, pero la presencia de paniculitis sí fue una constante.

En la literatura existen 17 casos reportados de LP en pacientes pediátricos. La revisión más extensa se realizó por Weingarthen y cols¹⁷ en el año 2012, y reportaron 15 casos, de los cuales en 2 no estamos de acuerdo con su inclusión. El primero de ellos es el caso reportado por Winkelmann y Padilha⁹³

en 1980 que no es un paciente pediátrico pues su patología inició y se diagnóstico a los 18 años de edad, y el segundo corresponde al paciente reportado por Simons y cols⁵³ en 1983, quién cursó con necrosis grasa pancreática asociada LES, y no un verdadero LP. Por último, Fox y cols⁹⁴ reportaron en 1987 dos pacientes con LP, y en uno de ellos la biopsia no contaba con TCS pero la clínica si era sugestiva de LP. *Ver tabla 2.*

EL LP se observó con mayor frecuencia en el sexo femenino, con una relación de 6:1. Este dato es semejante a lo que se a reportado en adultos por Martens y cols¹⁴, pero mayor a lo observado por Weingarthen y cols.¹⁷ en pacientes pediátricos, donde la relación es de 2.7:1. *Ver tabla 2.*

En la misma revisión realizada por Weingarthen y cols.,¹⁷ se reportó un promedio de edad de presentación de la enfermedad de 8 años, similar a lo que encontramos en nuestros casos con una mediana de 9.5 años (2 a 15 años).

El retraso en el diagnóstico reportado en la literatura pediátrica es de 15 meses con un rango de 0 a 48 meses.^{17,47-48,50-53,93-98.} En nuestros pacientes, la mediana del retraso del diagnóstico fue de 9 meses con un rango de 15 días a 48 meses, probablemente asociado a la experiencia del servicio en estos casos de LP que permite el diagnóstico oportuno con biopsia desde la primera visita.

Típicamente, tanto en niños como en adultos, el LP se caracteriza por nódulos subcutáneos que pueden o no tener afección de la piel suprayacente con atrofia, escama, úlceras o calcinosis.^{6,7,13,17.} Sin embargo, dos terceras partes de nuestros pacientes presentaron placas eritematovioláceas infiltradas, asociadas con atrofia (en el 36.3%) o escama (27.7%) en la piel suprayacente. Clínicamente el 38% de los pacientes tuvieron datos de lupus discoide; esto ligeramente mayor al 30% reportado por Fraga y cols.⁶ en adultos. Esta forma de presentación ocurre en un 46.6% de los casos pediátricos reportados hasta el momento reportados.^{17,47,51-52,96-97.} *Ver tabla 2.*

Los nódulos subcutáneos fueron la forma de presentación en el 38.8% de los casos y de ellos un poco más de la mitad tenían una coloración eritematoviolácea en la piel suprayacente; otras asociaciones fueron la presencia de atrofia, telangiectasias y úlceras.

La topografía del LP en adultos es generalmente en extremidades superiores, tronco y cara.^{4-6,19} Sin embargo, en la literatura de casos pediátricos, la topografía más frecuente es la cara, seguida de los miembros superiores.^{17,96-97.} *Ver tabla 2.* En nuestros pacientes de igual forma, la cara fue el área mas afectada, principalmente las mejillas (66.6%) y los pabellones auriculares (50%).

Ninguno de nuestros pacientes presentó afección en tronco y únicamente 2 pacientes presentaron afección de miembros superiores.

Tanto en nuestros pacientes (83.3%) como en los casos pediátricos reportados (86.6%), la dermatosis es asintomática, esto a diferencia de lo observado en adultos en quienes suele presentarse con dolor.^{6,7,13,17,47-48,50-53,93-98}

El curso del LP generalmente es crónico con múltiples recaídas y remisiones, y ello se asocia con el desarrollo de lipoatrofia.^{6,9,13} En nuestros pacientes observamos que el 46.2% tuvo una evolución caracterizada por recaídas y remisiones, sin embargo no es posible asociar esta evolución al desarrollo de lipoatrofia ya que de los 5 pacientes con atrofia únicamente 2 presentaron recaídas, por lo que es más plausible que la lipoatrofia sea secundaria a la afección profunda típica de la enfermedad.

El desarrollo de LES en pacientes adultos con LP varía entre el 10 y el 42%^{14,60,99-100}. A pesar de que en los casos pediátricos reportados no se ha observado esta asociación,^{17,96-97} en nuestros pacientes observamos que el 57.1% presentó LES de acuerdo a los criterios del SLICC; en su mayoría el inicio de la afección sistémica ocurrió a los 3 meses de haber presentado la dermatosis y en 2 pacientes ocurrió de forma concomitante.

Es importante mencionar que el uso de los criterios de SLICC en lugar de los criterios del ACR para el diagnóstico de LES en pacientes con LP no fue relevante, ya que fueron los mismos pacientes previamente diagnosticados por el servicio de Inmunología con LES los que cumplieron los nuevos criterios del SLICC.

Si bien en los pacientes pediátricos previamente reportados no hay evidencia de desarrollo de LES, la presencia de anticuerpos antinucleares es una constante también en el 40% de los casos.^{17,51-53,95-97} Ver *tabla 2*. Llama la atención que solo en el 60% de estos casos previamente reportados se solicitó la medición de las diferentes fracciones del complemento (C3,C4,CH50). Nuestra recomendación es que deben solicitarse, ya que la hipocomplementemia fue frecuente (66%) en nuestros pacientes con LP y LES.

Por otro lado se reporta que entre el 2-5% de los pacientes con LES presentarán LP.^{5,101,102} De los casos pediátricos reportados en la literatura, únicamente un paciente desarrolló LP en el contexto de LES⁵³, sin embargo como ya se comentó previamente este caso corresponde a necrosis grasa pancreática. Ya que en ninguno de nuestros pacientes ocurrió lo anterior, no hay casos en la literatura pediátrica que muestren esta asociación.

Otros estudios de laboratorio que se recomienda solicitar como parte del abordaje de LES en pacientes con LP es biometría hemática, enzimas hepáticas, examen general de orina, recolección urinaria de 24hr, electroencefalograma, Coombs, anti-DNA, anti-SM, anticoagulante lúpico, VDRL, anticardiolipina y anti β 2glicoproteína. Sin embargo, estos rara vez se encontrarán alterados ya que en nuestros pacientes únicamente uno presentó nefritis lúpica y otro afección a SNC.

El diagnóstico definitivo se hace mediante el estudio histopatológico. Aunque los hallazgos más importantes del LP ocurren en el TCS, entre el 50-75% de los casos en adultos^{15,49,56} y en el 73.3% de los casos pediátricos^{17,48,50-53,93-98} se observan alteraciones epidérmicas y de interfase. *Ver tabla 2.* A diferencia de lo reportado, todos nuestros pacientes tuvieron alteraciones en la epidermis o en la unión dermoepidérmica y dos terceras partes tuvieron datos histológicos sugestivos de LED (atrofia epidérmica con engrosamiento o vacuolización de la membrana basal). Arai y cols.,¹³ sugieren que estos hallazgos asociados a paniculitis lobulillar son altamente sugestivos del diagnóstico de LP.

El infiltrado inflamatorio es típicamente denso y produce una paniculitis lobulillar.^{7,8,15} En nuestros pacientes se observó la misma disposición con mayor frecuencia lobulillar y en 3 casos mixto. En un caso se observó importante fibrosis con muy escaso infiltrado, probablemente asociado a la cronicidad de dicha lesión ya que la evolución era de 36 meses al momento del diagnóstico.

La disposición del infiltrado tanto en dermis como en tejido celular subcutáneo fue perivascular todos los casos, con vasculitis linfocítica en el 16.7% en dermis y en el 27.8% del tejido celular subcutáneo. *Ver figura 9.* El desarrollo de vasculitis no tuvo relación con la cronicidad de la dermatosis ni con el desarrollo posterior de LES.

En cuanto a las células del infiltrado, se reporta en la literatura un predominio de linfocitos, con algunas células plasmáticas e histiocitos.^{6,7,8,15,18} En todos nuestros pacientes se presentó infiltrado linfocitario, sin embargo, en más de la mitad de las biopsias se observó la presencia de células plasmáticas y en dos casos el infiltrado estaba compuesto por una mayor cantidad de estas últimas. *Ver figura 10.*

Aunque la presencia de células plasmáticas está descrita en varios reportes de LP, en la mayoría se refieren como escasas o dispersas, y en realidad existen pocos autores que hacen mención a este hallazgo ya que generalmente se hace referencia al infiltrado linfohistiocitario. Phung y cols.¹⁰³, si refieren que las células

plasmáticas se observan y de los 15 pacientes pediátricos reportados en la literatura, 7 también presentaron células plasmáticas en el infiltrado.^{17,51,95,96,98.}

La presencia de las células plasmáticas en el infiltrado probablemente se deba a lo explicado previamente por Yu C y cols.²⁹ y Wenzel y cols.,⁴³ quienes han observado que en el LP hay una importante producción de INF-1 y este tiene dentro de sus funciones promover la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas, es por eso que a diferencia de otros subtipos de LCC en éste se pueden observar células plasmáticas con mayor frecuencia.

En cuanto a la presencia de necrosis grasa hialina, se reporta en 45-69% de los adultos^{15,16,49,60} y 33.3% de los pacientes pediátricos^{17,50,52,94,96} con LP; y algunos autores como Peters y Su¹⁸ y Fraga y cols.⁶ lo consideran uno de los criterios histológicos más importantes para el diagnóstico de LP. La necrosis grasa hialina solo se observó en nuestra paciente con LP y nefritis lúpica. Algunos autores consideran que la necrosis grasa hialina es un estadio avanzado de paniculitis ocasionada por vasculitis intensa que produce isquemia, esto podría explicar la evolución de nuestra paciente.^{5,6,60,62.}

Si bien la presencia de mucina es considerada por varios autores como característica del LP^{8,18,56,57} en nuestros pacientes únicamente la observamos en 4 biopsias. Esto muy similar a lo reportado en los otros casos pediátricos.^{17,51,96-98.} *Ver tabla 2.*

Otro de los hallazgos característicos y sugestivos de LP es la presencia hasta en el 20% de los casos de folículos linfoides con células plasmáticas en la periferia.^{15,49,60,61} Únicamente en uno de nuestros pacientes se observaron dichos folículos y así mismo en la literatura hay un paciente pediátrico reportado con dichos folículos.⁹⁸ *Ver figura 11.* Por lo que probablemente en la edad pediátrica éstos no se presenten con tanta frecuencia.

Así mismo otro hallazgo reportado frecuentemente en las biopsias de pacientes con LP es la presencia de eosinófilos en un 22-45% de los casos.^{6,15,18.} Sin embargo, éstos solamente se observaron en 2 de todos los pacientes pediátricos (incluidos los de nuestro reporte). *Ver tablas 1 y 2.*

La calcificación se ha reportado como una característica histológica tardía.^{15,16,18,60.} En ninguno de nuestros pacientes ni de los reportados en la literatura pediátrica se ha observado.

Los hallazgos de inmunofluorescencia, al tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudieron analizar; y los estudios de inmunohistoquímica se realizaron

únicamente en los casos en los que el diagnóstico diferencial sugería linfoma tipo panciculitis de células T.

El tratamiento de elección es el sistémico debido a la profundidad de la afección, siendo la hidroxicloroquina el que más se recomienda, combinado con esteroide sistémico de forma inicial, con la finalidad de disminuir la probabilidad de desarrollar lipoatrofia.⁶⁸⁻⁶⁹ El 83% de nuestros pacientes recibió tratamiento con hidroxicloroquina en algún momento de su evolución; pero de manera inicial se utilizó en 6 pacientes de los cuales se logró la remisión en 3 pacientes en un periodo de 4, 6 y 24 meses respectivamente; 1 paciente presentó una recaída y únicamente uno desarrollo atrofia. El principal efecto adverso de los antimaláricos es el desarrollo de retinopatía.⁶⁹ Todos nuestros pacientes fueron valorados por Oftalmología y ninguno presentó afección a este nivel.

La talidomida se utilizó en 6 de los pacientes; en 4 pacientes se utilizó como monoterapia de manera inicial. En la literatura se reporta una tasa de recaída de 67% y se recomienda su uso en casos recalcitrantes a otros tratamientos.⁷⁵⁻⁷⁶ En los 4 pacientes, se observó una respuesta con remisión de la dermatosis entre 3 y 13 meses, sin embargo los 4 pacientes presentaron recaída requiriendo posteriormente escalar el tratamiento, por lo que sugerimos que el manejo de talidomida debe reservarse para casos en los que no hay adecuada respuesta. El principal efecto adverso de la talidomida es el desarrollo de neuropatía irreversible en el 27% de los casos.⁷⁶⁻⁸⁷ Afortunadamente ninguno de nuestros pacientes desarrollo este efecto idiosincrático.

Otras opciones terapéuticas utilizadas en nuestros pacientes fueron azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, pero fueron utilizados por la presencia de LES y no necesariamente para el control del LP.

En cuanto al tratamiento tópico, a todos los pacientes se les recomendó el uso de protección solar. Aunque en la etiopatogenia del LP no está bien establecida la acción de los rayos UV, el hecho de que se observe afección epidérmica en todos los pacientes, sugiere que probablemente los rayos UV si pueden influir en el control de la enfermedad así como en la evolución tórpida hacia el desarrollo de LES.

En el LP está indicado el uso de esteroides tópicos de alta potencia e intralesionales, pero deben utilizarse por periodos cortos de tiempo ya que pueden producir atrofia.^{6,68} En nuestra casos únicamente un paciente utilizó monoterapia con esteroide de alta potencia y en dos se utilizó triamcinolona intralesional; los 3 desarrollaron atrofia que pudiera ser secundaria al uso de los mismos pero también a la propia patología.

La curación del LP se alcanzó en el 76% de los casos y el 30% no presentó ninguna secuela. En los casos pediátricos reportados se observa curación sin atrofia en el 33%, similar a lo que encontramos en nuestra revisión.^{17,51,95.}

Los otros 3 pacientes (23%) no han respondido al tratamiento a pesar de encontrarse bajo esquemas de tratamientos sistémicos y tópicos combinados; en un caso se ha atribuido a mal apego al tratamiento y en los otros dos por evolución tórpida por lo que probablemente se deba escalar el tratamiento al uso de gammaglobulina IV o ciclosporina.

Las secuelas se presentaron en el 70% de los pacientes curados, siendo la lipoatrofia la más frecuente (71%), esto es muy similar a lo observado en los otros casos pediátricos reportados en la literatura.^{47-48,50,51,53,93-94,96,98}

En cuanto al desarrollo de LES, en general los pacientes tuvieron un curso benigno, siendo la presencia de ANAs (100%), hipocomplementemia (66%), alopecia no cicatrizal (50%) y úlceras orales (50%), los hallazgos más frecuentes. Únicamente dos pacientes presentaron una evolución a LES agresivo, uno con nefritis lúpica y otro con afección a SNC.

El LP al igual que otros subtipos de lupus cutáneo crónico se presenta con mayor frecuencia en niñas, la media de edad de presentación es de 9.5 años.

En la edad pediátrica, el sitio de mayor afección es la cabeza y de esta las mejillas y los pabellones auriculares. A diferencia de lo que sucede en adultos, la forma de presentación más frecuente son las placas eritematovioláceas infiltradas asintomáticas. Clínicamente el 38% presentaron datos de clínicos de LED.

El 57% de los pacientes reportados desarrollo LES, que generalmente tuvo un curso indolente y se presentó después de los primeros 6 meses del inicio de la dermatosis.

La alopecia no cicatricial y las úlceras orales son las manifestaciones clínicas que se presentan con más frecuencia. Y los anticuerpos antinucleares positivos y la hipocomplementemia, fueron los hallazgos inmunológicos más frecuentes.

Por lo anterior, todos los pacientes con LP deberán abordarse para el desarrollo de LES, dentro de los primeros 6 meses después del diagnóstico. Dentro del perfil inmunológico a solicitar, es de vital importancia no olvidar el complemento y sus fracciones.

El estudio histopatológico es fundamental para el diagnóstico de LP. Los pacientes pediátricos generalmente muestran afección en la epidermis y/o unión

dermoepidérmica. El infiltrado tiene una distribución perivascular y perianexial, difuso por linfocitos, sin embargo con frecuencia se observa una cantidad considerable de células plasmáticas, esto probablemente secundario a la producción de INF-1.

En todos los pacientes se observó afección de los lobulillos en tejido celular subcutáneo. Sin embargo, la necrosis grasa hialina sólo estuvo presente en uno de nuestros pacientes, probablemente asociada al diagnóstico oportuno, lo que disminuye el tiempo de evolución de la vasculitis y así mismo de hipoxia tisular.

El tratamiento de elección es la hidroxicloroquina en conjunto con esteroide sistémico, ya que se logró la remisión en el 50% de los pacientes que la utilizaron y únicamente en uno de ellos recayó. El otro 50% ha tenido una evolución tórpida a pesar de tener múltiples tratamientos. La talidomida no debe utilizarse como monoterapia de forma inicial, ya que el 100% de los pacientes recaen.

El tratamiento que se asoció a menor desarrollo de lipoatrofia fue el uso de hidroxicloroquina, sin embargo son pocos pacientes para concluir que el uso de hidroxicloroquina previene el desarrollo de atrofia.

La curación se alcanza en el 70% de los casos, sin embargo en la mayoría de los casos y probablemente a pesar del tratamiento utilizado los pacientes presentarán lipoatrofia como la principal secuela, esto probablemente sea secundario a la profundidad de la afección.

CONCLUSIONES

El LP al igual que otros subtipos de lupus cutáneo crónico se presenta con mayor frecuencia en niñas, la media de edad de presentación es de 9.5 años.

En la edad pediátrica, el sitio de mayor afección es la cabeza y de ésta las mejillas y los pabellones auriculares. A diferencia de lo que sucede en adultos, la forma de presentación más frecuente son las placas eritematovioláceas infiltradas asintomáticas. Clínicamente el 38% presentaron datos de clínicos de LED.

El 57% de los pacientes reportados desarrollo LES, que generalmente tuvo un curso indolente y se presentó después de los primeros 6 meses del inicio de la dermatosis.

La alopecia no cicatricial y las úlceras orales son las manifestaciones clínicas que se presentan con más frecuencia. Y los anticuerpos antinucleares positivos y la hipocomplementemia, fueron los hallazgos inmunológicos más frecuentes.

Por lo anterior, todos los pacientes con LP deberán abordarse para el desarrollo de LES, dentro de los primeros 6 meses después del diagnóstico. Dentro del perfil inmunológico a solicitar, es de vital importancia no olvidar el complemento y sus fracciones.

El estudio histopatológico es fundamental para el diagnóstico de LP. Los pacientes pediátricos generalmente muestran afección en la epidermis y/o unión dermoepidérmica. El infiltrado tiene una distribución perivascular y perianexial, difuso por linfocitos, sin embargo con frecuencia se observa una cantidad considerable de células plasmáticas, esto probablemente secundario a la producción de INF-1.

En todos los pacientes se observó afección de los lobulillos en tejido celular subcutáneo. Sin embargo, la necrosis grasa hialina sólo estuvo presente en uno de nuestros pacientes, probablemente asociada al diagnóstico oportuno, lo que disminuye el tiempo de evolución de la vasculitis y así mismo de hipoxia tisular.

El tratamiento de elección es la hidroxicloroquina en conjunto con esteroide sistémico, ya que se logró la remisión en el 50% de los pacientes que la utilizaron y únicamente en uno de ellos recayó. El otro 50% ha tenido una evolución tórpida a pesar de tener múltiples tratamientos. La talidomida no debe utilizarse como monoterapia de forma inicial, ya que el 100% de los pacientes recaen.

El tratamiento que se asoció a menor desarrollo de lipoatrofia fue el uso de hidroxicloroquina, sin embargo son pocos pacientes para concluir que el uso de hidroxicloroquina previene el desarrollo de atrofia.

La curación se alcanza en el 70% de los casos, sin embargo en la mayoría de los casos y probablemente a pesar del tratamiento utilizado los pacientes presentarán lipoatrofia como la principal secuela, esto probablemente sea secundario a la profundidad de la afección.

REFERENCIAS

1. Arnold H. Lupus erythematosus profundus. *AMA Arch Derm.* 1956;73(1):15-33.
2. Izumi A. Lupus erythematosus panniculitis. *Arch Dermatol.* 1983;119(1):61-4.
3. Fountain R. Lupus erythematosus profundus. *Br J Dermatol.* 1968;80(9):571-9.
4. Winkelmann R. Panniculitis and systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 1970;211(3):472-5.
5. Tuffanelli D. Lupus erythematosus eanniculitis (Profundus). *Arch Dermatol.* 1971;103(3):231-42.
6. Fraga J, García-Díez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin.* 2008;26(4):453-63.
7. Patterson JW. Lupus erythematosus panniculitis (Lupus panniculitis) En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.1526-1527.
8. Luzar B, Calonje E. Inflammatory diseases of the subcutaneous fat. En: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee P. *McKee's pathology of the skin.* 4th ed. Edinburgh: Saunders; 2012. 358-360.
9. Pramatarov K. Chronic cutaneous lupus erythematosus—clinical spectrum. *Dermatol Clin.* 2004;22(2):113-20.
10. Requena L, Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):325-361
11. Mascaro J, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(2):122-31.
12. Park H, Choi J, Kim B, Cho K. Lupus erythematosus panniculitis: Clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. *Am J Dermatopathol.* 2010;32(1):24-30.
13. Arai S, Katsuoka K. Clinical entity of lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):449-52.
14. Martens P, Moder K, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol.* 1999;26(1):68-72.
15. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005;32(6):396-404.
16. Ng P, Tan S, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J of Dermatol.* 2002;41(8):488-90.
17. Weingartner J, Zedek D, Burkhart C, Morrell D. Lupus erythematosus panniculitis in children: Report of three cases and review of previously reported cases. *Pediatr Dermatol.* 2011;29(2):169-76.
18. Peters M, Daniel Su W. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin Nor Am.* 1989;73(5):1113-26.

19. Süß R, Meurer M, Schirren C, Lübke S, Ruzicka T. Lupus erythematoses profundus Kaposi-Irgang. *Hautarzt*. 1994;45(1):38-41.
20. Nagai Y, Ishikawa O, Hattori T, Ogawa T. Linear lupus erythematosus profundus on the scalp following the lines of Blaschko. *Eur J Dermatol*. 2003;13(3):294-6.
21. Marzano A, Tanzi C, Caputo R, Alessi E. Sclerodermic linear lupus panniculitis: Report of two cases. *Dermatol*. 2005;210(4):329-32.
22. Magee K, Hymes S, Rapini R, Yeakley J, Jordon R. Lupus erythematosus profundus with periorbital swelling and proptosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(2):288-90.
23. Ogura N, Fujisaku A, Jodo S, Ichikawa K. Lupus erythematosus profundus around the salivary glands: a case resembling submandibular salivary gland disease. *Lupus*. 1997;6(5):477-9.
24. Sardana K, Mendiratta V, Koranne R, Verma R, Vig R. Lupus erythematosus profundus involving the ear lobe. *J Eur Acad of Dermatol and Venereol*. 2003;17(6):727-9.
25. Chen M, Chen K, Chen M, Lee N. Lupus profundus (panniculitis) in a chronic haemodialysis patient. *Nephrol DialTransplant*. 1999;14(4):966-8.
26. Kossard S. Lupus panniculitis clinically simulating alopecia areata. *Australas J Dermatol*. 2002;43(3):221-3.
27. Marzano A, Vanotti M, Alessi E. Anetodermic lupus panniculitis and antiphospholipid antibodies: Report of three cases. *Acta Der Venereol*. 2004;84(5):385-8.
28. García-Doval I, Roson E, Abalde M, Feal C. Coexistence of acquired localized hypertrichosis and lipoatrophy after lupus panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):799-800.
29. Yu C, Chang C, Zhang J. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013;41:34-45.
30. Kuhn A, Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: Molecular and cellular basis of clinical findings. *Curr Dir Autoimmun*. 2008(10):119-140.
31. Lin J, Dutz J, Sontheimer R, Werth V. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33(1-2):85-106.
32. Norris D, Whang K, David-Bajar K, Bennion S. The influence of ultraviolet light on immunological cytotoxicity in the skin. *Photochem Photobiol*. 1997;65(4):636-46.
33. Zhang M, Zhang Y, Wang L, Li F. Expression of Fas and Fas ligand in lesions of patients with discoid lupus erythematosus. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001;32(4):513-5.

34. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, Beckmann-Welle M. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):939-50.
35. Grönhagen C, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1):7.
36. Kuhn A, Beissert S. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005;38(7):519-29.
37. Zhang L, Jiang J, Guo L, Ma S. Different prognoses of two types of subacute cutaneous lupus erythematosus: a follow-up of 40 cases. *Chin J Dermatol.* 2001;34(9):117-22.
38. Wasicek C, Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest.* 1982;69(4):835-43.
39. Greidinger E, Casciola-Rosen L, Morris S, Hoffman R. Autoantibody recognition of distinctly modified forms of the U1-70-kd antigen is associated with different clinical disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):881-8.
40. Hegazy A, Barakat A, El Gayyar M, Arafa L. Prevalence and clinical significance of anti-C1q antibodies in cutaneous and systemic lupus erythematosus. *Egypt J Med Hum Genet.* 2012;13(2):167-71.
41. Dardalhon V, Korn T, Kuchroo V, Anderson A. Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;31(3):252-6.
42. Yang J, Chu Y, Yang X, Gao D, Zhu L, Yang X et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1472-83.
43. Wenzel J, Proelss J, Wiechert A, Zahn S, Bieber T, Tüting T. CXCR3-mediated recruitment of cytotoxic lymphocytes in lupus erythematosus profundus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):648-50.
44. Moser K, Neas B, Salmon J, Yu H, Gray-McGuire C, Asundi N, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus: Evidence for linkage on chromosome 1q in African-American pedigrees. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14869-74.
45. Gaffney P, Kearns G, Shark K, Ortmann W, Selby S, Malmgren M, et al. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14875-9.
46. Shai R, Quismorio F, Li L, Kwon O, Morrison J, Wallace D, et al. Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families. *Hum Mol Genet.* 1999;8(4):639-44.
47. Muncaster A, Stewart G, Moss C, Southwood T. Facial lupus erythematosus profundus in a 9-year-old Boy. *JRSoc Med.* 1998;91(4):207-8.

48. Koransky J, Esterly N. Lupus panniculitis (profundus). *J Pediatr.* 1981;98(2):241-4.
49. Winkelmann R. Connective tissue panniculitis. *Arch Dermatol.* 1980;116(3):291-294.
50. Taieb A. Lupus erythematosus panniculitis with partial genetic deficiency of C2 and C4 in a child. *Arch Dermatol.* 1986;122(5):576-82.
51. Wimmershoff M, Hohenleutner U, Landthaler M. Discoid lupus erythematosus and lupus profundus in childhood: A report of two Cases. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(2):140-5.
52. Marks R, Levene G. Discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus profundus in a child. *Clin Exp Dermatol.* 1976;1(2):187-90.
53. Simons-Ling N. Childhood systemic lupus erythematosus. Association with pancreatitis, subcutaneous fat necrosis, and calcinosis cutis. *Arch Dermatol.* 1983;119(6):491-4.
54. Burrows N, Walport M, Hammond A, Davey N, Jones R. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol.* 1991;125(1):62-7.
55. Nousari H, Kimyai-Asadi A, Provost T. Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(2):362-4.
56. Baltaci M, Fritsch P. Histologic features of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):467-73.
57. Crowson A, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: A review. *J Cutan Pathol.* 2001;28(1):1-23.
58. Ackerman B. Identification of basic patterns subcutaneous fat panniculitis. En: Ackerman A, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis.* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. 84-87.
59. McNutt NS, Moreno A, Contreras F. Inflammatory diseases of the subcutaneous fat. En: Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Murphy G. *Lever's Histopathology of the Skin.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 440-441.
60. Magro C, Crowson A, Kovatich A, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol.* 2001;28(5):235-47.
61. Harris R. Lymphoid follicles in subcutaneous inflammatory disease. *Arch Dermatol.* 1979;115(4):442-3.
62. McCalmont T, Kuo T, Scott G. Lymphocytic vasculitis in lupus panniculitis: an overlooked mechanism of pathogenic importance. *J Cutan Pathol.* 1995;22(73); (Abstract)

63. Morgan K, Callen J. Calcifying lupus panniculitis in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus: response to diltiazem and chloroquine. *J Rheumatol.* 2001;28(9):2129-32.
64. McNutt N, Fung M. More about panniculitis and lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2004;31(4):297-9.
65. Riccieri V, Sili Scavalli A, Spadaro A, Taccari E, Zoppini A. Lupus erythematosus panniculitis: An immunohistochemical study. *Clin Rheumatol.* 1994;13(4):641-4.
66. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E et al. Subcutaneous, blastic Natural Killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: A morphologic, immunophenotypic, and molecular Study of 50 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(6):719-35.
67. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2014;48-49:14-9.
68. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus.* 2008;17(4):271-3.
69. Ochsendorf F. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(10):829-45.
70. Ziering C, Rabinowitz L, Esterly N. Antimalarials for children: Indications, toxicities, and guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5):764-70.
71. Clarke T, Werth V. Therapy of cutaneous lupus erythematosus. *Expert Rev Dermatol.* 2006;1(105):154-61.
72. Sontheimer R. Questions answered and a \$1 million question raised concerning lupus erythematosus gumidus. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1044-99.
73. Goldberg J, Lidsky M. Pulse methylprednisolone therapy for persistent subacute cutaneous lupus. *Arthritis Rheum.* 1984;27(7):837-8.
74. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):195-213.
75. Cuadrado M, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta M, Hughes G. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: Efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med.* 2005;118(3):246-50.
76. Briani C, Zara G, Rondinone R, Della Libera S, Ermani M, Ruggero S, et al. Thalidomide neurotoxicity: Prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology.* 2004;62(12):2288-90.
77. Coelho A, Souto M, Cardoso C, Salgado D, Schmal T, Cruz M, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus.* 2005;14(6):434-9.
78. Kyriakis K, Kontochristopoulos G, Panteleos D. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 2000;39(3):218-22.

79. Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: Review of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):399-401.
80. Böhm I, Burns A, Schupp G, Bauer R. ANCA-positive lupus erythematosus profundus. Successful therapy with low dosage dapsone. *Hautarzt.* 1998;49(5):403-7.
81. McCormack L, Elgart M, Turner M. Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(3):397-401.
82. Espírito Santo J, Gomes M, Gomes M, Peixoto L, C. Pereira S, Acabado A, et al. Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;38(2-3):307-18.
83. Saeki Y, Ohshima S, Kurimoto I, Miura H, Suemura M. Maintaining remission of lupus erythematosus profundus (LEP) with cyclosporin A. *Lupus.* 2000;9(5):390-2.
84. Watanabe T, Tsuchida T. Lupus erythematosus profundus: a cutaneous marker for a distinct clinical subset? *Br J Dermatol.* 1996;134(1):123-5.
85. Costner MI, Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. En: Sontheimer RD, Provost TT. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 15-64.
86. Walling H, Sontheimer R. Cutaneous Lupus Erythematosus. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365-381.
87. Hu Z, Sang H, Deng L, Li Z. Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma in Children: A Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(4):526-532.
88. Ben Dhaou B, kefi A, Aydi Z, Rachdi I, Hammami H, Daoud F et al. Lupus erythematosus panniculitis: A case report. *J Dermatol Dermatol Sur.* 2017;21(2):110-112.
89. Tan E, Cohen A, Fries J, Masi A, Mcshane D, Rothfield N et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277.
90. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
91. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686.
92. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo F, Terroso G, Romão V. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative

- Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1180-1185.
93. Winkelmann R, Padilha-Goncalves A. Connective tissue panniculitis. *Arch Dermatol*. 1980;116(3):291-294.
 94. Fox J, Klapman M, Rowe L. Lupus profundus in children: treatment with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(4):839-844.
 95. Kaltham M, Al-Blawi B, Fatani M. Facial lupus panniculitis in an 8-year-old boy. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2012;16(2):81-83.
 96. Kerstan A, Goebeler M, Schmidt E, Bröker E, Schön MP. Lupus erythematosus profundus in an 8-year old child. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21(1):132-133.
 97. Hidalgo Y, Gómez S, Manjón JA, López-Escobar M, Maldonado C, Soler T et al. Panniculitis lúpica en un niño con lupus discoide crónico. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(10):622-5.
 98. Tada J, Arata J, Katayama H. Linear lupus erythematosus profundus in a child. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5):871-874.
 99. Winkelmann RK, Peters MS. Lupus panniculitis. En: Moschella SL, editor. *Dermatology update*. NewYork: Elsevier; 1982. p. 135–52.
 100. Tuffanelli DL. Lupus panniculitis. *Semin Dermatol* 1985; 4:79–81
 101. Peters MS, Su WP. Panniculitis. *Dermatol Clin* 1992; 10:37–57.
 102. Diaz-Jouanen E, DeHoratius RJ, Alarcon-Segovia D, et al. Systemic lupus erythematosus presenting as panniculitis (lupus profundus). *Ann Intern Med* 1975; 82:376–9.
 103. Phung T, Wright T, Pourciau C, Smoller B. Lupus panniculitis. En: *Pediatric dermatopathology*. 1st ed. Suiza: Springer; 2017. p. 204-205.

FIGURAS



Fig.1 Paciente No.7 con placas eritematovioláceas, infiltradas. Clínicamente con cambios típicos de LED.



Fig.2 Paciente No. 4 con placas atróficas, con eritema en la piel suprayacente.



Fig.3 Paciente No. 1 con nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea con telangiectasias.



Fig.4 Paciente No. 17 con nódulos subcutáneos, en miembro superior derecho.



Fig.5 A. Paciente No. 2 placas eritematovioláceas, infiltradas sugestivas de LED. **B.** Misma paciente 4 meses después de iniciar talidomida.



Fig.6. Paciente No. 15 placas eritematovioláceas, infiltradas. Sin respuesta a tratamiento multimodal.



Fig.7. Paciente No. 1 con secuelas lipoatrofia y asimetría.



Fig.8. A. Paciente No. 18, con nódulos subcutáneos piel suprayacente con telangiectasias. **B.** Misma paciente con atrofia.

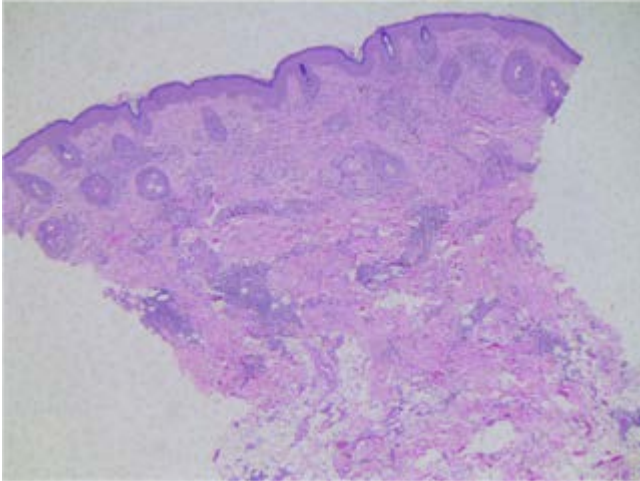


Fig.9 Fotomicrografía que muestra infiltrado inflamatorio que afecta dermis y tejido celular subcutáneo.

Fig.10 Fotomicrografía que muestra infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear que afecta dermis y tejido celular subcutáneo.

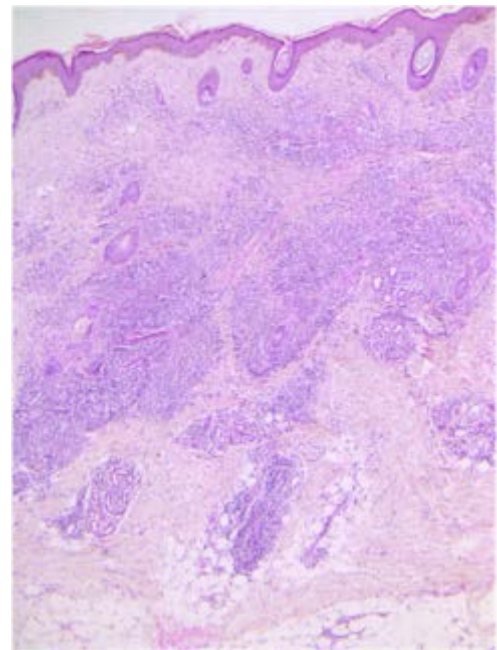
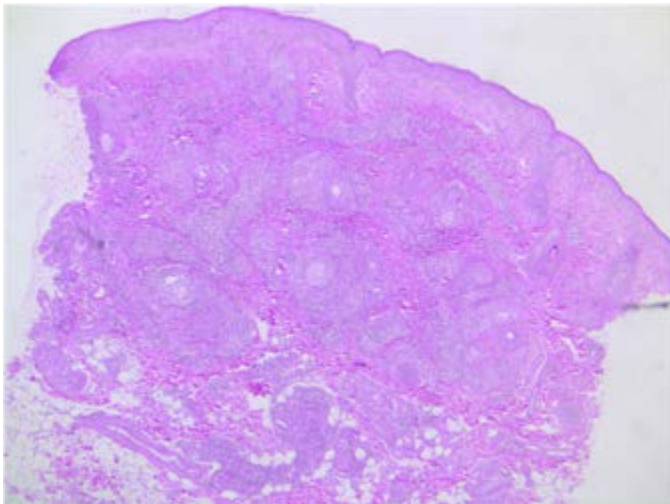


Fig.11 Fotomicrografía que muestra la presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear acentuado en dermis y tejido celular subcutáneo, con la formación de abundantes folículos.



TABLAS

1. Tabla de resultados

No.	Sexo Edad Tiempo al diagnóstico*	Topografía y Morfología	Síntomas	Criterios de LES	Hallazgos histológicos	Tratamiento	Tiempo de seguimiento	Evolución
1	F 11a 36m	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea, telangiectasias y áreas de atrofia en párpado inferior derecho, mentón y región retroauricular izquierda.	No	No	E: atrofia y engrosamiento de la membrana basal. D: infiltrado perivascular, focal por linfocitos. TCS: infiltrado lobulillar difuso por linfocitos.	FPS Talidomida MTX PDN Cloroquina HCL AZT	80 meses	Curación de piel con atrofia y asimetría. Alta con tratamiento sistémico (HCL y AZT) por sinovitis articular.
2	F 8 a 2m	Placas eritematovioláceas, infiltradas con escama fina superficial en ambas mejillas y ambos lóbulos auriculares.	Prurito	No	E: atrofia y vacuolización focal de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso con vasculitis por linfocitos. TCS: infiltrado lobulillar, difuso con vasculitis por linfocitos.	FPS Talidomida	111 meses	Curación de piel sin secuelas. Alta.
3	F 13 a 6m	Papulas necróticas en cara. En codos, placas infiltradas con piel suprayacente eritematoviolácea y en miembros inferiores nódulos subcutáneos ulcerados.	No	Sí: LCC , nefritis lúpica, ANA positivos. Inicio: concomitante a la dermatosis.	E: atrofia. D profunda: infiltrado perivascular, escaso y focal, por linfocitos. TCS: infiltrado lobulillar, difuso, por linfocitos (80%) y células plasmáticas. Necrosis grasa extensa, esclerosis focal y polvo nuclear aislado.	NE	NE	NE
4	F 14 a 36 m	Placas eritematovioláceas, infiltradas, con atrofia central en dorso nasal, pabellón auricular izquierdo, ambas mejillas y rama mandibular derecha.	No	Sí: LCC, alopecia no cicatrizal, ANA positivo, hipocomplementemia. Inicio: 2 meses después de la dermatosis.	E: engrosamiento de la membrana basal. D media y profunda: infiltrado perivascular y perianexial difuso por linfocitos (90%) y células plasmáticas. TCS: sustitución por fibrosis. Se observan infiltrado escaso por linfocitos (90%) y células plasmáticas.	FPS PDN Cloroquina	35 meses	Curación con atrofia. Relleno por cirugía plástica. Alta.
5	M 13 a 36 m	Placas eritematovioláceas, infiltradas con atrofia en la mejilla derecha.	No	NE	E: atrofia, vacuolización focal y engrosamiento de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso por linfocitos (80%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado lobulillar, difuso, con vasculitis por linfocitos.	NE	NE	NE

No.	Sexo Edad Tiempo al diagnóstico*	Topografía y Morfología	Síntomas	Criterios de LES	Hallazgos histológicos	Tratamiento	Tiempo de seguimiento	Evolución
6	F 13 a 4 m	Placas eritematovioláceas, infiltradas con escama fina en labio superior y ambos lóbulos auriculares.	No	Sí: LCC, úlceras orales, alopecia no cicatrizal, sinovitis articular, crisis convulsivas, ANA positivos, Anti-cardiolipina positivos, Anti β2GP positivos e hipocomplementemia Inicio: 4 meses después de la dermatosis.	E: atrofia, queratinocitos necróticos y engrosamiento de la membrana basal. D profunda: infiltrado perianexial escaso y focal por linfocitos (60%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado lobulillar, difuso por linfocitos con escasa mucina escasa.	FPS MPDN HCL AZT PDN	16 meses	Curación sin secuelas en piel. Continúa en seguimiento y tratamiento sistémico AZT y anticomiciales por Inmunología.
7	F 11 a 0.5 m	Placas eritematovioláceas, infiltradas con atrofia central en dorso nasal, ambas mejillas, piel del labio superior y mentón.	No	NE	E: atrofia, espongiosis, vacuolización difusa y engrosamiento de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso por linfocitos (90%) y células plasmáticas. Se observa formación de folículos linfoides. TCS: infiltrado lobulillar, difuso por linfocitos (90%) y células plasmáticas. Se observa formación de folículos linfoides.	NE	NE	NE
8	F 15 a 12 m	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea, en ambos pabellones auriculares.	No	NE	E: atrofia y vacuolización difusa de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso, por linfocitos (90%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado mixto, difuso por linfocitos (90%) y células plasmáticas.	NE	NE	NE
9	M 6 a 48 m	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea en mejilla izquierda, labio superior e inferior y mentón.	Dolor	No	E: atrofia, espongiosis focal y engrosamiento de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso, por linfocitos (80%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado mixto, difuso por linfocitos. Se observa necrosis muscular.	Talidomida HCL MTX PDN	77 meses	Curación con atrofia. Alta.

No.	Sexo Edad Tiempo al diagnóstico*	Topografía y Morfología	Síntomas	Criterios de LES	Hallazgos histológicos	Tratamiento	Tiempo de seguimiento	Evolución
10	F 8 a 18 m	Nodulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea en rama mandibular izquierda.	No	Sí: LCC, úlceras orales, leucopenia, ANAs positivos, Anti β2GP positivos. Inicio: 9 meses después de la dermatosis.	E: atrofia y engrosamiento membrana basal. D profunda: infiltrado perivascular y perianexial focal por linfocitos (80%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado lobulillar, difuso por linfocitos (80%), células plasmáticas (15%) y polimorfonucleares (5%). Se observa fibrosis.	FPS Aceponato de hidrocortisona Tacrolimus Talidomida PDN MTX HCL	57 meses	Curación sin secuelas. Alta.
11	M 9 a 6 m	Placas eritematovioláceas, infiltradas con escama fina, en frente y ambos pabellones auriculares.	No	No	E: atrofia y queratinocitos necróticos. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso, por linfocitos (90%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado lobulillar difuso, por linfocitos (80%) y células plasmáticas. Se observa fibrosis moderada.	Betametasona	25 meses	Curación con atrofia. Alta.
12	M 13 a 12 m	Placa atrófica en región preauricular derecha y mejilla ipsilateral.	No	NE	E: atrofia. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso, por linfocitos (80%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado mixto, difuso por linfocitos (70%) y células plasmáticas.	NE	NE	NE
13	M 11 a 3 m	Placas eritematovioláceas infiltradas en región preauricular izquierda y mejilla ipsilateral.	No	No	E: atrofia, queratinocitos necróticos y engrosamiento de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso por linfocitos. TCS: infiltrado lobulillar difuso con vasculitis por linfocitos.	FPS MPDN tópico. Clobetasol. Hidrocortisona. HCL	64 meses	Curación con hiperpigmentación postinflamatoria. Continúa en seguimiento y tratamiento sistémico con HCL por hipocomplementemia crónica.
14	F 7 a 48 m	Placa eritematoviolácea, infiltrada con atrofia central en mejilla izquierda.	No	No	E: queratinocitos necróticos. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso, por linfocitos (90%) y células plasmáticas. TCS: múltiples focos de infiltrado lobulillar por linfocitos (90%) y células plasmáticas.	FPS Tacrolimus Clobetasol Mometasona Triamcinolona HCL	64 meses	Persiste con dermatosis por mal apego al tratamiento. Continúa en seguimiento y tratamiento con HCL.

No.	Sexo Edad Tiempo al diagnóstico*	Topografía y Morfología	Síntomas	Criterios de LES	Hallazgos histológicos	Tratamiento	Tiempo de seguimiento	Evolución
15	M 9 a 0.75 m	Placas eritematovioláceas infiltradas en surco nasolabial y mentón.	Prurito leve	No	E: queratinocitos necróticos, vacuolización focal y engrosamiento de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso por linfocitos (90%), células plasmáticas. TCS: infiltrado lobulillar difuso por linfocitos.	FPS Clobetasol Tacrolimus MTX HCL PDN MMF Talidomida	53 meses	Persiste con dermatosis. Atrofia y cicatrices. Continúa en seguimiento y tratamiento con MTX, MMF, talidomida y clobetasol.
16	F 9 a 4 m	Placas eritematovioláceas, infiltradas en pabellones auriculares, dorso y punta nasal y mejilla izquierda.	No	Sí: LCC, ANA positivo, antiDNA positivo, hipocomplementemia y Coombs directo positivo sin anemia hemolítica. Inicio: 21 meses después de la dermatosis.	E: atrofia, espongirosis focal y vacuolización focal de la membrana basal. D: infiltrado perivascular y perianexial difuso y vasculitis por linfocitos. TCS: infiltrado lobulillar, focal por linfocitos.	FPS Clobetasol Tacrolimus HCL PDN MMF	35 meses	Curación con hiperpigmentación postinflamatoria. Continúa seguimiento por Inmunología en tratamiento sistémico con PDN,HCL y MMF.
17	F 15 a 6m	Nódulos subcutáneos en mejilla derecha y cara lateral de ambos brazos.	No	Sí: LCC, úlceras orales, alopecia, ANA, antiDNA,hipocomplementemia. Inicio: concomitante a la dermatosis.	E: atrofia. D profunda: infiltrado perivascular y perianexial difuso, por linfocitos (80%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado mixto, difuso por linfocitos (40%) y células plasmáticas (60%). Se observa fibrosis incipiente.	FPS PDN AZT HCL MTX	24 meses	Continúa con dermatosis. Alta por mayoría de edad con tratamiento sistémico HCL y MTX.
18	F 9 a 12 m	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente con telangiectasias en mejilla izquierda.	No	No	E: atrofia, queratinocitos necróticos y vacuolización difusa de la membrana basal. D: infiltrado perivascular, perianexial y perineural difuso por linfocitos (90%) y células plasmáticas. TCS: infiltrado lobulillar, difuso con vasculitis por linfocitos (15%) y células plasmáticas (75%). Se observa mucina.	FPS Triamcinolona Talidomida	34 meses	Curación con atrofia. Continúa en seguimiento y tratamiento sistémico con talidomida.

*Tiempo transcurrido en meses del inicio de la dermatosis al diagnóstico. **E:** epidermis. **D:** dermis. **TCS:** tejido celular subcutáneo. **FPS:** protector solar. **MTX:** metotrexate. **PDN:** prednisona. **HCL:** hidroxiclороquina. **AZT:** azatioprina. **LCC:** lupus cutáneo crónico. **ANA:** anticuerpos antinucleares. **NE:** no encontrado. **Anti-β2GP:** anti- β2glicoproteína. **MPDN:** metiprednisolona. **MMF:** micofenolato de mofetilo.

Tabla 2. Tabla de revisión de la literatura

Autor	Sexo	Edad inicio	Edad al dx	Topografía inicial	Morfología	HP	Secuelas	LES	ANAs/ hipocomplementemia.
Marks y Levene (1976)	F	7	11	Cara, tronco, miembros superiores.	Placas eritematovioláceas, escamosas, con atrofia. Un nódulo subcutáneo en codo.	E: engrosamiento de la membrana basal. TCS: infiltrado perivascular por linfocitos y necrosis grasa	NE	NO	+/-
Winkelman y Padilha - Goncalves. (1980)	F	18	18	Miembros superiores	Nódulos subcutáneos.	E: sin alteraciones. TCS: paniculitis lobulillar, linfohistiocítica. Necrosis grasa extensa.	Atrofia	NO	-/NE
Koransky y cols. (1981)	M	7.5	9	Cara, tronco.	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematosa y ulcerada. Áreas de atrofia.	E: espongirosis en capa basal. D superficial: vasculatura dilatada. D media: infiltrado perivascular y perianexial linfohistiocitario. TCS: paniculitis mixta, linfohistiocítica. Hialinización y necrobiosis del tejido conectivo con engrosamiento septal.	Atrofia y destrucción cartílago nasal.	NO	-/-
Simons y cols. (1983)	F	11	11	Miembros inferiores	Nódulos subcutáneos y calcinosis cutis.	E: sin alteraciones. TCS: necrosis grasa pancreática.	Atrofia y calcinosis.	SI	+/NE
Fox y cols (1987) paciente 1	F	3.5	3.5	Cara	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea..	E: atrofia, hiperqueratosis y vacuolización de la membrana basal. D: infiltrado denso linfohistiocítico perianexial. TCS: no se observa en la biopsia.	Atrofia e hiperpigmentación.	NO	-/NE
Fox y cols (1987) Paciente 2	F	8	9	Cara	Nódulos subcutáneos eritematovioláceos.	E: vacuolización de la membrana basal. D-TCS: infiltrado linfohistiocítico denso.	Atrofia.	NO	-/-
Taieb y cols. (1986)	F	7	7	Cara, cuello, miembros superiores.	Nódulos subcutáneos piel suprayacente con eritema y escama en la periferia.	E: hiperqueratosis, tapones foliculares. Dermis superficial: escaso infiltrado mononuclear. Dermis profunda: infiltrado focal, perivascular por linfocitos, PMN, eosinófilos. TCS: paniculitis lobulillar por linfocitos. Necrosis grasa.	Atrofia y poiquilodermia	NO	-/ deficiencia parcial genética de C2 y C4.
Tada y cols. (1991)	M	3	9	Miembros inferiores.	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente con eritema y escama. Áreas de atrofia.	E: vacuolización capa basal. D: infiltrado perivascular y perianexial por linfocitos. Vasculitis con degeneración fibrinoide y depósito de mucina. TCS: infiltrado denso por linfocitos y células plasmáticas.	Atrofia.	NO	-/NE

Autor	Sexo	Edad inicio	Edad al dx	Topografía inicial	Morfología	HP	Secuelas	LES	ANAs/ hipocomplementemia.
Muncaster y cols. (1998)	M	9	9	Cara y miembros superiores.	Placas eritematovioláceas, infiltradas, con tapones foliculares.	E: atrófica, tapones córneos y vacuolización membrana basal. D-TCS: incontinencia de pigmento. Infiltrado perivascular, perianexial y perineural por linfocitos.	Atrofia e hiperpigmentación.	No	-/-
Wimmershoff y cols. (2003) Paciente 1	F	11	11	Cara	Placas eritematovioláceas, infiltradas con hiperqueratosis.	E: degeneración vacuolar de la membrana basal. D-TCS: infiltrado perivascular y perianexial por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.	Atrofia	No	+NE
Wimmershoff y cols. (2003) Paciente 2	M	NE	15	Cara	Placas eritematovioláceas, con escama fina en piel suprayacente y áreas de atrofia.	E: acantosis y engrosamiento de la membrana basal. D-TCS: infiltrado perivascular y perianexial por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. Depósito de mucina.	No	No	-/NE
Hidalgo y cols. (2004)	12	13		Tronco y miembros superiores. Cara	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente violácea con áreas de atrofia. Algunos con escama. Placas eritematovioláceas, con escama gruesa en piel suprayacente, atrofia y tapones foliculares.	E: normal D-TCS: infiltrado linfohistiocitario mixto. En TCS: folículos linfoides, discreta necrosis grasa hialina y depósito de mucina. E: hiperqueratosis con tapones córneos, vacuolización de la membrana basal. D: focos de infiltrado linfohistiocitario perivascular y perianexial.	NE	No	+/-
Kerstan y cols. (2006)	F	6.5	8	Miembros superiores	Nódulos subcutáneos y placas infiltradas. Áreas de atrofia.	E: degeneración vacuolar de la membrana basal. D-TCS: infiltrado nodular por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Depósito de mucina en dermis.	Atrofia	No	+/-
Weingarten y cols. (2012) Paciente 1	F	3	5	Cara	Nódulos subcutáneos, piel suprayacente eritematoviolácea.	E: sin alteraciones. D: depósito de mucina. TCS: infiltrado lobulillar, por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.	No	No	-/-
Weingarten y cols. (2012) Paciente 2	F	4	5	Cara	Placas eritematosas infiltradas.	E: sin alteraciones. D-TCS: infiltrado denso perivascular y perianexial por linfocitos e histiocitos que llega hasta músculo. Escasas células plasmáticas. Depósito de mucina y hialinización grasa.	No	No	+NE

Autor	Sexo	Edad inicio	Edad al dx	Topografía inicial	Morfología	HP	Secuelas	LES	ANAs/ hipocomplementemia.
Weingarten y cols. (2012) Paciente 3	F	14	16	Cara, cuello, tronco.	Nódulos subcutáneos.	E – D: nada Dermis profunda: infiltrado perivascular escaso. TCS: infiltrado denso lobulillar, por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Polvo nuclear, necrosis grasa, histiocitos espumosos y esclerosis grasa hialina.	No	No	-/-
Mohammed y cols. (2012)	M	7	8	Cara	Nódulos subcutáneos piel suprayacente eritematosa.	E: hiperqueratosis, atrofia y tapones córneos. D-TCS: infiltrado por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas de predominio perivascular.	No	No	+NE

E: epidermis. TCS: tejido celular subcutáneo. NE: no especificado. D: dermis.

ANEXOS

Anexo 1. Variables

Característica de interés	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición
Edad de inicio	Momento en el que los padres reconocen la aparición de una lesión en la piel	Cuantitativa continua	Edad en años y meses
Edad al diagnóstico	Momento de corroborar el diagnóstico histopatológico	Cuantitativa continua	Edad en años y meses
Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Topografía	Segmento corporal que afecta la lesión	Cualitativa Nominal	1. Cabeza y cuello 2. Tronco 3. Extremidades superiores 4. Extremidades inferiores
Morfología	Tipo de lesión de acuerdo a	Cualitativa Nominal	1. Mácula 2. Pápula 3. Nódulo 4. Nudosidad

	las lesiones elementales primarias y secundarias		5. Pústula 6. Roncha 7. Costra 8. Escama 9. Úlcera 10. Esclerosis 11. Atrofia 12. Liquenificación.
Síntomas asociados	Es la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad en este caso el Lupus Profundo.	Cualitativa Nominal	1. Prurito 2. Dolor 3. Ninguno
Tratamiento	Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Tópico 2. Sistémico

Tipo de tratamiento	Medio específico utilizado para el manejo de la enfermedad. En este caso Lupus Profundo.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Esteroide tópico 2. Inhibidor de calcineurina tópico. 3. Esteroide sistémico 4. Talidomida 5. Hidroxicloroquina 6. Metotrexate 7. Fotoprotección
Tiempo de prescripción	La duración total desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento. En caso de haber tenido tratamiento intermitente se sumarán los meses.	Cuantitativa discreta	Meses
Dosis acumulada	La cantidad total de un medicamento que se administra a un paciente en un tiempo determinado	Cuantitativa continua	mg/kg de peso

Resolución	Ausencia clínica de lesión y ausencia síntomas asociados	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Completa 2. Parcial
Secuelas	Es la alteración persistente de una lesión, a consecuencia de una enfermedad.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atrofia 2. Telangiectasias 3. Calcificación distrófica
Lupus Eritematoso Sistémico	Enfermedad crónica autoinmune que puede afectar cualquier órgano o sistema.	Cuantitativa ordinal	Se considera LES cuando se encuentran 4 o más criterios de los propuestos en 2012 por la SLICC.

Anexo. 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente:
No. Biopsia:
Sexo:

Edad al inicio:
Edad al diagnóstico:

PRIMERA VISITA

- Topografía
- Morfología
- Síntomas
- Tratamiento
- Tipo de tratamiento

INTERMEDIA

- Topografía
- Morfología
- Síntomas
- Tratamiento
- Tipo de tratamiento

ULTIMA VISITA

- Topografía
- Morfología
- Síntomas
- Tratamiento
- Tipo de tratamiento

Tiempo total de prescripción:

Dosis total acumulada:

HISTOPATOLOGÍA:

- Epidermis:
 - Atrófia
 - Tapones córneos
 - Atrófia
 - Espongiosis
 - Queratinocitos necróticos
 - Vasculización basal, focal o difusa
 - Engrosamiento de la membrana basal
- Dermis:
 - Tipo infiltrado: nodular, difuso, perivascular, perianeal, intersticial.
 - Células del infiltrado:
 - Vasculitis
 - Presencia de mucina:
- TCS:
 - Fasciculitis: septal, lobulillar, mixta
 - Disposición: difuso o nodular
 - Vasculitis

EVOLUCIÓN

- Remisión:
- Secuelas:

Anexo 3. Instrumento Criterios SLICC 2012 LES

Criterios Clínicos	Criterios Inmunológicos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo 2. Lupus Cutáneo Crónico 3. Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales 4. Alopecia no cicatrizal 5. Sinovitis ≥ 2 o más articulaciones 6. Serositis: pleuritis o pericarditis (≥ 1 día) 7. Renal: ratio Proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs ≥ 500 mg o presencia de cilindros hemáticos 8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral. 9. Anemia hemolítica autoinmune 10. Leucopenia < 4.000 ó linfopenia < 1.000; ≥ 1 vez 11. Trombocitopenia < 100.000 ≥ 1 vez 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ANA 2. Anti- DNA 3. Anti- Sm 4. Antifosfolípidos 5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50) 6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
<p style="text-align: center;">Se clasifica a un paciente como portador de LES si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti-DNA (+) • Reúne ≥ 4 criterios: incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico 	