

11244/  
Zej  
①



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores

## ALOPECIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ESTUDIO DE INMUNOFLORESCENCIA EN EL FOLICULO PILOSO.

### TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la  
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA

P r e s e n t a :

**DR. FRANCISCO FIDENCIO CONS MOLINA**

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades Centro Médico  
La Raza



**IMSS**

México, D. F.

1984

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

## I N D I C E

ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	2
HIPOTESIS DE TRABAJO Y NULIDAD .....	3
PACIENTES Y METODOS .....	4
ANALISIS ESTADISTICO .....	6
RESULTADOS.....	7
TABLAS DE RESULTADOS .....	10
DISCUSION .....	16
BIBLIOGRAFIA .....	19

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Se desconoce en el LES activo la causa de la alopecia difusa; se ignora si la inflamación es causa de la misma como sucede en el lupus discoides y en otras lesiones cutáneas bien definidas (maculares, eritematosas, úlceras, etc).

En sujetos normales y en pacientes con alopecia areata se ha reportado el depósito de fracciones del complemento (C3) en el folículo piloso. Este depósito varía dependiendo la fase de crecimiento del pelo y se ha sugerido que las últimas fracciones del complemento participan en la conversión del folículo piloso de anagénico a catagénico.

Es posible suponer que en el LES activo, el depósito de complejos inmunes (CI) en el folículo piloso con el subsecuente depósito de complemento sean los responsables de la alopecia difusa.

#### HIPOTESIS

En el paciente con LES activo la alopecia difusa no tiene un sustrato histopatológico de inflamación sino que es causado por el depósito de complejos inmunes en el folículo piloso con la subsecuente activación de complemento.

#### HIPOTESIS DE TRABAJO:

El paciente con LES y alopecia tiene mayor depósito de complejos inmunes en el folículo piloso que el paciente con LES sin alopecia.

#### HIPOTESIS DE NULIDAD :

El paciente con LES y alopecia tiene igual depósito de complejos inmunes(CI) en el folículo piloso que el paciente con LES sin alopecia.

lículo; fase telogénica cuando la primera porción del pelo está totalmente queratinizada y se encuentra localizada en el istmo del folículo.

Se estudió por microscopía de luz con tinciones de hematoxilina y eosina y por inmunofluorescencia directa utilizándose sueros anti-IgG, IgM, IgA, Fibrinógeno, Clq y C3 conjugados con fluoresceína. Se valoró el grado de fluorescencia de 1+ a 4+, el patrón de depósito que se clasificó como granular segmentario o difuso y patrón lineal, y el sitio donde éstos se encontraron: unión dermo-epidérmica (UDE), dermis superficial y profunda, vasos, glándulas sudoríparas y sebáceas, bulbo del folículo piloso o en la vaina de tejido conectivo que envuelve al folículo.

En el mismo paciente se tomó biopsia de piel sana de cara externa de antebrazo.

Se clasificó como LES activo cuando reunía uno o más datos de : artritis o artralgias, leucopenia ( $< 4,000/ml$ ), linfopenia ( $< 1,500/ml$ ) y plaquetopenia ( $< 100,000/ml$ ), fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, fiebre de etiología no infecciosa, eritema malar, nefropatía definida por eritrocituria mayor de 5 por campo, no debida a otras causas, en más de un examen de orina, cilindros hemáticos, aumento de la proteinuria ( $> 1 \text{ gr}/24\text{hs}$ ) ó proteinuria de inicio reciente, y disminución en un 25% en la depuración de creatinina.

## RESULTADOS :

Los 19 pacientes con LES fueron del sexo femenino, el promedio de edad del grupo 1 fue de  $27.3 \pm 6.4$  años, en el grupo 2 - fue de  $27.1 \pm 9.8$  años y en el grupo 3 fue de  $47.4 \pm 17.4$  años.

En los pacientes del grupo 1 con LES y alopecia se encontró depósito de IgG en 4 de 10 pacientes y de Clq en 5 de 10 pacientes en el bulbo del folículo piloso, con un patrón granular difuso o segmentario. En 4 de 10 casos se encontró depósito de Clq en la vaina de tejido conjuntivo que rodea al folículo piloso.

En ninguno de los casos se demostraron depósitos de IgM, IgA o fibrinógeno y solo en dos pacientes se detectó depósito de C3 asociado con Clq. En ambos casos los folículos se encontraban en fase catagénica (catabólica).

Ninguna de las biopsias mostró infiltrado inflamatorio alrededor del folículo piloso. La mayoría se encontraban en fase - anagénica (anabólica).

En 5 de los 6 pacientes con depósitos de IgG o Clq en los - folículos pilosos, se encontraron depósitos similares en la UDE de piel cabelluda correlacionándose con la presencia de depósitos en la UDE de piel sana de antebrazo. La magnitud de los depósitos fue mucho mayor y se detectaron depósitos de IgM y C3 en la UDE de piel cabelluda que no se identificaron en piel sana expuesta de antebrazo.

encontraron diferencias (tabla 2). Entre los grupos 1 y 3 - - (tabla 3) solo se encontró diferencias en el depósito de Clq en la UDE ( $p < 0.04$ ).

El depósito de Igs y complemento en la piel sana expuesta entre los grupos 1 y 2 no mostró diferencias significativas - (tabla 4).

Aun cuando en los pacientes del grupo 1 se encontró disminución de los niveles de CH50, C4 y aumento en los títulos - de Ac anti-DNA, al compararlos con los pacientes del grupo 2 - solo fue significativo la disminución de C3 en suero, 62% vs - 11% ( $p < 0.04$ ) (Tabla 8).



TABLA No. 2

DEPOSITO DE INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO  
EN PIEL CABELLUDA DE GRUPOS 2 y 3

	GRUPO 2 n=9	GRUPO 3 n=5	P (Fisher)
<b>FOLICULO PILOSO (BULBO)</b>			
IgG	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	1 (11%)	0 ( 0%)	NS
Clq	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
<b>PERIANEXIAL</b>			
IgG	1 (11%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
Clq	2 (22%)	0 ( 0%)	NS
<b>VAINA TEJIDO CONJUNTIVO</b>			
IgG	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
Clq	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
<b>VASOS</b>			
IgG	1 (11%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	1 (11%)	0 ( 0%)	NS
Clq	1 (11%)	0 ( 0%)	NS
<b>UNION DERMO-EPIDERMICA</b>			
IgG	1 (11%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
Clq	2 (22%)	0 ( 0%)	NS

TABLA NO. 3

DEPOSITO DE INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO  
EN PIEL CABELLUDA EN GRUPOS 1 y 3

	GRUPO 1 n=10	GRUPO 3 n=5	P (Fisher)
<b>FOLICULO PILOSO (BULBO)</b>			
IgG	4 (40%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	2 (20%)	0 ( 0%)	NS
Clq	5 (50%)	0 ( 0%)	NS
<b>PERIANEXIAL</b>			
IgG	4 (40%)	0 ( 0%)	NS
IgM	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
C3	2 (20%)	0 ( 0%)	NS
Clq	5 (50%)	0 ( 0%)	NS
<b>VAINA TEJIDO CONJUNTIVO</b>			
IgG	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	2 (20%)	0 ( 0%)	NS
Clq	4 (40%)	0 ( 0%)	NS
<b>VASOS</b>			
IgG	2 (20%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
Clq	3 (30%)	0 ( 0%)	NS
<b>UNION DERMO-EPIDERMICA</b>			
IgG	4 (40%)	0 ( 0%)	NS
IgM	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
C3	2 (20%)	0 ( 0%)	NS
Clq	6 (60%)	0 ( 0%)	< 0.04

**TABLA No.4**

**DEPOSITO DE INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO  
EN PIEL SANA EXPUESTA ENTRE GRUPO 1 y 2**

	<b>GRUPO 1 n=10</b>	<b>GRUPO 2 n=9</b>	<b>P(Fisher)</b>
<b>UNION DERMO-EPIDERMICA</b>			
IgG	3 (30%)	1 (11%)	NS
IgM	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
C3	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
Clq	6 (60%)	2 (22%)	NS
<b>DERMIS SUPERFICIAL Y PROFUNDA</b>			
IgG	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
IgM	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
C3	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
Clq	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
<b>VASOS</b>			
IgG	2 (20%)	1 (11%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	0 ( 0%)	1 (11%)	NS
Clq	2 (20%)	2 (22%)	NS
<b>PERIANEXIAL</b>			
IgG	1 (10%)	0 ( 0%)	NS
IgM	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
C3	0 ( 0%)	0 ( 0%)	NS
Clq	1 (10%)	0 ( 0%)	NS

TABLA No. 5

CARACTERISTICAS GRUPO No.1 LES CON ALOPECIA

No.	Paciente	Depósito	Actividad	CH50	C3	C4	A-DNA
1	P.V.R.	- -	no	↓	nl	nl	nl
2	R.M.O.R.	gran dif 3+	A,F,C,H,	↓	↓	nl	↑
3	Z.L.G.	lineal 1+	no	↓	↓	nl	↑
4	G.F.M.E.	gran dif 4+	A,H,C,R,V,	ND	↓	nl	↑
5	G.P.E.	gran dif 1+	A,C,	↓	↓	↓	↓
6	J.A.L.	gran dif 1+	no	ND	nl	↓	nl
7	C.B.E.	- -	H,F,R,	ND	nl	nl	neg
8	S.G.P.	gran dif 3+	A,R,	↓	↓	nl	nl
9	M.C.M.L.	- -	C,V,Ry	ND	ND	ND	nl
10	L.C.R.L.	- -	A,	ND	ND	ND	↑

A=Artritis, F=Fiebre, C=Cutanea, H=Hematológica, R=Renal,  
 V=Vasculitis, Ry=Raynaud.  
 ND=No determinado, nl= normal neg=negativo.

TABLA No.6

CARACTERISTICAS GRUPO No.2 LES SIN ALOPECIA

No.	Paciente	Depósito	Actividad	CH50	C3	C4	A-DNA
1	J.R.D.	- -	no	↓	nl	↓	↑
2	E.A.M.L.	- -	A	nl	nl	↓	↑
3	A.R.R.	gran seg 2+	A,F,	↓	nl	nl	neg
4	R.M.E.M.	gran dif 3+	R,	↓	↓	nl	nl
5	A.G.N.	- -	no	nl	nl	nl	↑
6	G.R.V.	- -	A,H,	↓	nl	↓	↑
7	V.L.L.	- -	no	nl	nl	nl	nl
8	R.G.C.	- -	no	nl	nl	nl	nl
9	C.G.E.	- -	no	↓	nl	nl	neg

A=Artritis, F=Fiebre, R= Renal, H= Hematológico  
 nl=normal neg= negativo.

TABLA No. 7

CARACTERISTICAS DEL GRUPO 3 CONTROLES SIN ALOPECIA

No.	Paciente	Depósito	Actividad	CH50	C3	C4	A-DNA
1	M.O.R.	- -	no	nl	nl	nl	neg
2	I.R.M.C.	- -	no	nl	nl	nl	neg
3	T.R.V.	- -	no	nl	nl	nl	neg
4	M.M.T.	- -	no	nl	nl	nl	neg
5	M.M.A.	- -	no	nl	nl	nl	neg

TABLA No.8

COMPARACION NIVELES DE COMPLEMENTO Y ANTI-DNA  
ENTRE GRUPOS 1 y 2.

		GRUPO 1	GRUPO 2	P (Fisher)
CH50	↓	5/5 (100%)	5/9 (55%)	NS
C3	↓	5/8 ( 62%)	1/9 (11%)	0.04
C4	↓	2/8 ( 25%)	3/9 (33%)	NS
A-DNA	↑	5/9 ( 55%)	4/9 (44%)	NS

## DISCUSION :

En el LES es bien conocida la utilidad de la banda de IF en piel sana expuesta para demostrar la presencia de Igs y - complemento en la UDE (5,6,7,8,). La mejor explicación a este fenómeno es la hipótesis de que la estimulación con luz ultravioleta durante la proliferación epidérmica incrementa - el DNA desnaturalizado, el cual es removido de las células - probablemente por endonucleasas. Este DNA difunde a través de la membrana basal (MB) y se une a Ac-antiDNA circulantes, observándose a la IF como depósitos granulares (5). Estos depósitos también se han encontrado en la MB de los folículos y de las glándulas perianexiales.

Sontheimer y Gilliam (6) han demostrado aumento de los - depósitos en la piel en áreas con mayor recambio epidérmico que se asocian a un aumento en la síntesis de DNA y que facilitan el depósito de Ac anti-DNA.

Nuestros resultados demuestran el depósito de IgG y Clq en el folículo piloso de la mayoría de los pacientes con LES y alopecia, y ausencia de los mismos en aquellos pacientes con LES sin alopecia.

Bystryn y cols (9) encuentran depósitos de IgG (25%) y C3- (43%) en la vaina radicular externa del folículo piloso de pa-

cientes con alopecia areata. Igarashi y cols(10) encuentran depósito de C3 en los folículos pilosos de pacientes con alopecia areata y sujetos normales, describiendo que los depósitos varían de acuerdo al ciclo de crecimiento del pelo, así en la fase anagénica (anabólica) se encuentran localizados en la membrana hialina del folículo piloso con un patrón reticular o granular poco intenso, en la fase catagénica (catabólica) el depósito de C3 aumenta en la membrana hialina, mientras que en la fase telogénica (de reposo) hay ausencia de depósitos.

Más recientemente Igarashi y cols(11) ampliando sus estudios en el mismo grupo de pacientes, demuestran depósitos de C3 y C5-C9 en los folículos pilosos, pero no de C1q, C4 y properdina, hallazgos que les llevan a sugerir que las últimas fracciones del complemento pueden participar en la conversión de folículos pilosos anagénicos a catagénicos.

En base a nuestros hallazgos no podemos concluir que las últimas fracciones del complemento sean las responsables de la alopecia ya que solo en dos casos se demostró depósito de C3, lo que implica falta de activación de los subsecuentes componentes del complemento. Sin embargo es posible que las células epidérmicas de la matriz germinativa del folículo piloso, por mantener una activa proliferación celular y mayor síntesis de DNA, faciliten el depósito de Ac anti-DNA que acti

BIBLIOGRAFIA :

1. Rothfield : Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus (in) Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders 1981 pp 1106-1132.
2. Gilliam J.N., Sontheimer R.D.: Skin manifestation of SLE. Clin Rheum Dis 8 (1) : 207-218. 1982.
3. Fries J.F., Holman H.R.: Systemic Lupus Erythematosus: a clinical analysis. (in) Major Problems in Internal Medicine vol VI, 1975. WB Saunders.
4. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J.: The 1982 Revised Criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arth & Rheum 25; 1271-1277. 1982.
5. Tan E.M. : Immunopathology and pathogenesis of cutaneous involvement in Systemic Lupus Erythematosus. J. Invest Derm 67; 360-365, 1976.
6. Sontheimer R.D., Gilliam J.N.: Regional variation in the deposition of subepidermal immunoglobulin in NZB/WF1 mice: Association with epidermal DNA synthesis. J. Invest Derm - 72; 25-28, 1979.
7. Provost T.T.: Lupus Band Test. Int J. Dermatol 20: 475-481 1981.