

11212



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO. ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE 10 AÑOS EN EL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA**  
**P R E S E N T A :**  
**DRA. NELLY JANETH SANDOVAL AGUILAR**

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



SECCIÓN DE REGISTRO Y CONTROL

ASESORA DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

MÉXICO, D.F.

2004



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.

## **Título:**

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico.  
Estudio clínico-patológico de 10 años.  
Servicio de Dermatopatología Hospital General de México O. D.

## **Autores:**

**Sandoval Aguilar Nelly Janeth** ✧  
**Mercadillo Pérez Patricia** ✧ ✧

✧ Residente de Segundo Año del Curso Universitario de  
Especialización en Dermatopatología.

✧ ✧ Jefe del Servicio de Dermatopatología.  
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en  
Dermatopatología.

## **Servicio:**

Servicio de Dermatopatología,  
Hospital General de México O. D.

**Dr. Eduardo de Anda Becerril**  
Director de enseñanza  
Hospital General de México O. D.



**Dra. Patricia Mercadillo Pérez**  
Directora de Tesis  
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en  
Dermatopatología.  
Jefe del Servicio de Dermatopatología,  
Hospital General de México O. D.

**Dr. Rafael Andrade Malabehar**  
Colaborador de Tesis  
Consultor Técnico del Servicio de Dermatopatología,  
Hospital General de México O. D.

# **Dedicatoria**

**Con todo mi cariño a**

**Silvia Elizabeth**

**y**

**José María**

**Padres afectuosos, abnegados, generosos y solidarios  
con mi anhelo del saber y superación**

## **Agradecimiento**

A mi maestra

Dra. Patricia Mercadillo Pérez

Una mujer digna, admirable y excelsa

Una profesional brillante, dinámica y consagrada, y

Una mentora extraordinaria, fraternal y cálida

Que durante mi formación ha solidificado e integrado en mi persona las bases necesarias para poder alcanzar el éxito personal y profesional.

A mi querido profesor

Dr. Rafael Andrade Malabehar

A mi amigo

Dr. Luis Miguel Moreno López

A mis compañeros y amigos

Dr. Guillermo Solís Ledesma y

Dra Elizabeth Barrios Gamen

A mi amiga

Dra. Alejandra Rosales Barbosa

A todos los que directa o indirectamente han contribuido a la realización de este trabajo.

## Resumen

El lupus eritematoso es una enfermedad descrita desde hace más de 150 años comprende un gran espectro que va desde un proceso cutáneo limitado y relativamente benigno hasta un proceso sistémico grave que compromete la vida del paciente. La etiopatogenia está por dilucidarse, pero se ha visto que intervienen factores genéticos, inmunológicos, ambientales, hormonales e infecciosos. La enfermedad cutánea fue clasificada por James N. Guillain en dos grandes grupos, las lesiones cutáneas que son histopatológicamente específicas y las no específicas del lupus eritematoso. Las lesiones específicas del lupus eritematoso comprende: lupus eritematoso cutáneo agudo, lupus eritematoso cutáneo subagudo y lupus eritematoso cutáneo crónico. El lupus eritematoso cutáneo crónico fue descrito por Moritz Kaposi en 1872 puede ser localizado o generalizado, el localizado o clásico es la forma más común y está presente en el 15 a 30% de pacientes con LES. Se ve más frecuentemente en individuos entre los 20 y 40 años de edad y afecta principalmente a mujeres con una relación de 3:1.

El presente trabajo es un estudio descriptivo y retrospectivo de los últimos 10 años (1994-2003) en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México. Tiene el objeto de establecer las características clínico-patológicas del lupus eritematoso cutáneo crónico y sus variantes. Se detectaron 271 biopsias de 269 pacientes de los cuales 220 casos cumplían con los criterios de inclusión propuestos en el estudio. De estos 220 casos 174(79%) fueron del sexo femenino y 46(21%) masculino, con una relación de mujer a hombre de 3.6:1. El rango de edad al momento del diagnóstico de la enfermedad fue de 14 a 76 años con un promedio de 33 años. El tiempo de evolución oscilaba entre un mes y 34 años. Topográficamente las lesiones predominaban en cara, 186(84.5%) y en segundo lugar en pabellón auricular 55(25%).

Según las regiones afectadas se clasificó en LECC localizado a 159 (72.3%), diseminados a 42(19.1%) y los 19(8.6%) restantes correspondía a LE profundo.

En cuanto a la presentación clínica la mayoría manifestaban placas 196(89.1%), con eritema 161(73.2%), escama en la superficie 161(73.2%) y atrofia en 116(52.7%). Cambios pigmentarios se presentaron en 67 (30.5%) casos. Alopecia cicatrizal se observó en 17 (7.7%) de los 38 casos que afectaban la piel cabelluda.

En las características histopatológicas la mayoría de los casos presentaron hiperqueratosis, tapones foliculares ortoqueratósicos, adelgazamiento de la epidermis, atrofia del epitelio folicular, edema del estrato basal y engrosamiento de la MMB. El infiltrado inflamatorio linfocítico en la dermis superficial y media, perivasculares y perifolicular fue constante. La incontinencia pigmentaria fue usual (90%).

Se detectaron 19 casos de LE profundo en los cuales la relación mujer hombre fue de 5.3:1, la edad de presentación fue en un rango de 16 a 50 años y ninguno de los pacientes reunía criterios para LES. En el estudio histopatológico 18(94%) casos mostraron cambios epidérmicos consistentes con LED y en el tejido celular subcutáneo se observó un denso infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario entre los lóbulos de la grasa, sólo en un caso se agregaban en folículos linfoides. En menor cantidad se encontraron histiocitos, neutrófilos, plasmocitos y eosinófilos formando parte del infiltrado inflamatorio. Doce casos mostraron necrosis, uno de ellos con hialinización.

# Índice General

	<b>Página</b>
Dedicatoria	1
Agradecimiento	2
Resumen	3
Índice general	4
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Marco Teórico</b>	
1.1 Historia	6
1.2 Epidemiología	9
1.3 El lupus en México	9
1.4 Etiopatogenia	9
1.5 Clasificación de las lesiones cutáneas asociadas al lupus eritematoso	11
1.6 Hallazgos clínicos de las lesiones específicas del lupus eritematoso	13
1.7 Hallazgos histopatológicos de las lesiones específicas del lupus eritematoso	15
1.8 Inmunopatología	18
1.9 Inmunología	19
1.10 Inmunohistoquímica	19
1.11 Estudios de laboratorio	19
1.12 Tratamiento	20
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Desarrollo del Estudio</b>	
2.1 Justificación	21
2.2 Planteamiento del Problema	21
2.3 Objetivos	21
2.4 Diseño del Estudio	22
2.5 Materiales y Métodos	22
2.5.a Universo del Trabajo	22
2.5.b Muestra	22
2.5.c Criterios de Selección	22
2.5.d Definición de variables	23
2.5.e Recursos	23
2.6 Análisis Estadísticos	23
<b>Capítulo 3</b>	
<b>Resultados</b>	
3.1 Características Generales de los casos	24
3.2 Característica Histopatológicas de los casos	25
<b>Capítulo 4</b>	
<b>Discusión y Conclusiones</b>	
4.1 Discusión	26

4.2 Conclusiones	27
------------------	----

**Capítulo 5**  
Apéndices

5.1 Tablas	28
5.2 Ilustraciones	32

Referencias	50
-------------	----

# Capítulo 1

## Fundamento Teórico

### Abreviaturas usadas

Ag:	antígeno
CAR :	colegio americano de reumatología
HLA :	complejo mayor de histocompatibilidad
IFD :	inmunofluorescencia directa
Ig :	inmunoglobulinas
LE :	lupus eritematoso
LEC :	lupus eritematoso crónico
LECA :	lupus eritematoso cutáneo agudo
LECC :	lupus eritematoso cutáneo crónico
LECSA :	lupus eritematoso cutáneo crónico subagudo
LED :	lupus eritematoso dicoide
MMB :	membrana basal
UDE :	unión dermo-epidérmica
RUV :	radiación ultravioleta
TCSC :	tejido celular subcutáneo

### 1.1. Historia <sup>1</sup>

*Lupus*, es un término derivado del latín y significa lobo, fue utilizado por primera vez por Hebernus de Torres en el año 916 D.C. para referirse a un tipo de lesión dérmica, que recuerda las lesiones destructivas producidas por la mordedura de un lobo. Es posible que en un principio no se refiriese a una enfermedad concreta, sino más bien a cualquier lesión ulcerada con destrucción de tejidos.

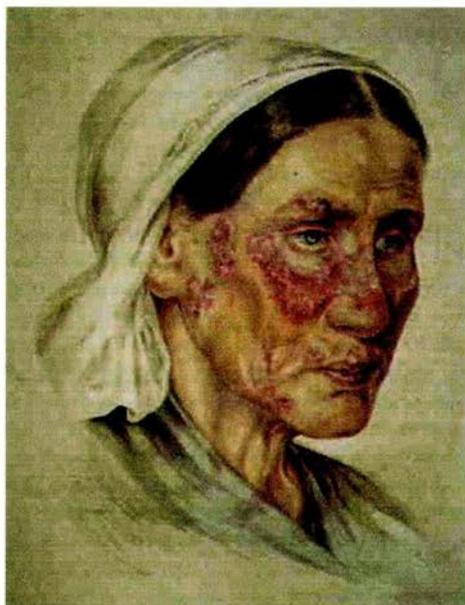
Existen registros de que Roger de Palma en el siglo XIII, Huam Manardus (1462-1536) y Paracelso (1493-1541) utilizaron este término para referirse a lesiones típicas de las extremidades inferiores, pero no se han encontrado anotaciones que expongan la distinción entre el lupus y el cáncer. Así pues, en aquellos tiempos el término lupus no se refería, como lo hiciera más tarde a una enfermedad de la nariz y la cara.

En 1710, Johannes Soleus usó el término *lupus* para designar una lesión que corroía la nariz.

Robert Willan considerado el fundador de la dermatología británica, en 1808 utilizó por primera vez el término *lupus* para designar la tuberculosis cutánea, específicamente para una erupción nodular de la cara que progresaba a úlcera; aún hoy llamamos lupus vulgar a una forma de tuberculosis de piel.

En 1851, Pierre Alphonse Cazenave (1795-1877) utilizó por primera vez en su libro *“Abregé pratique des maladies de la peau”* el término de *lupus eritematoso*, dejándonos una inolvidable descripción:

*“En algunas circunstancias el lupus se manifiesta al principio por una rubicundez violada en tal o cual parte de la cara, y principalmente en la nariz que al mismo tiempo está algo hinchada: por espacio de muchos meses va aumentando poco a poco el color; la superficie se anima; se forma una úlcera pequeña y encima una costra, que muy luego se engruesa y cubre esta úlcera que cada vez se va haciendo más profunda. Por último, puede adelgazarse la piel por grados insensibles y ofrecer el aspecto de cicatriz sin que haya habido tubérculo ni úlceras, y sin haber presentado más lesiones que un color lívido, de cuando en cuando, una descamación ligera y apenas perceptible”*



A Moritz Kaposi, 1872 se debe la denominación de *lupus discoide* y fue el primero en utilizar el término *lupus eritematoso diseminado* para referirse a los casos en los que hay lesiones cutáneas dispersas, también fue el que habló por primera vez de LE profundo en 1883. En 1888, Hutchinson describió el LE chilblain.

William Osler observó desde 1894 a 1903, 29 pacientes que presentaban eritema con lesiones viscerales, y señaló por primera vez la afectación renal y del sistema nervioso central en los casos de LE.

En 1908, Alfred Graus y Carl Bohac describieron la posible afectación pulmonar: neumonía lúpica y posteriormente en 1923-24 Emanuel Libman y Benjamín Sacks observaron 4 casos de endocarditis no infecciosa, tres de ellos con lesiones cutáneas de LE.

Años más tarde, en 1936 George Belote y H. S. Ratner ratificaron que la endocarditis de Libman-Sacks era una manifestación del LE.

Erich Hoffman, en 1909 durante la reunión de la sociedad dermatológica de Berlín introduce por primera vez el término LE túbido.

Hauck en 1910 describe al VDRL positivo sin evidencia de sífilis en pacientes con lupus, constituyendo el primer indicio de las anomalías inmunológicas del LE diseminado.

Coburn y Moore señalaron la presencia de hipergammaglobulinemia y sugirieron que el daño orgánico en el LE, puede ser consecuencia del depósito tisular de proteínas.

Irgang en 1940 establece el término de lupus profundo. Winkelmann y Tuffanelli, por su parte prefieren el término de paniculitis lúpica y establecen las características distintivas.

Behcet, 1940 reconoció por primera vez el LE hipertrófico.

Hergraves, Richmond y Morton en 1946 descubren el fenómeno de células LE en pacientes con LE y surge el concepto de autoinmunidad.

En 1956, Beck comunica que las pruebas de inmunofluorescencia indirecta muestran diferentes patrones que reflejan a los diferentes antígenos involucrados en el LE. En 1957, George Friou identificó los anticuerpos antinucleares, Deicher, Colman y Kunkel los anticuerpos anti-DNA.

Montgomery en 1930 inicia la investigación de los hallazgos histológicos ocasionados por el LE en lesiones cutáneas y en órganos internos y Mc Creight en 1950 establece que una combinación de hallazgos histológicos más que un dato en particular son útiles para definir el diagnóstico de LE.

Barnham y colaboradores, 1963 demostraron la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la UDE de piel lesionada en pacientes con LES y LECC. Cormane en 1964 reportó hallazgos similares en piel no lesionada de pacientes con LES.

Sontheimer y colaboradores en 1979 caracterizan al LECSA como una entidad distintiva y fue Reichlin quien propone el nombre de los anticuerpos anti-Ro y anti-La y muestra su asociación con el LECSA, LE neonatal y bloqueo cardíaco.

En lo referente al tratamiento, pocas expectativas se podían ofrecer hasta la aparición de las hormonas corticoideas. El polaco Tadeus Reichtein y el estadounidense Edward C. Kendal por separado llegaron simultáneamente al descubrimiento de la cortisona, aislándola de la corteza de la glándula suprarrenal y estableciendo su estructura química. Philips S. Hench en la Clínica Mayo, 1949 fue el primero en comprobar su efecto antiinflamatorio en la artritis. En 1952, Sulzberger y Witten sintetizaron el primer esteroide tópico, lo llamaron componente F, posteriormente conocido como hidrocortisona, utilizado para el tratamiento del LE cutáneo.

En 1955 se sintetiza un derivado de la cortisona, la prednisona que llegó a ser el tratamiento más común en el LES.

En 1951, Page inició el tratamiento del LECC con antimaláricos, la quinacrina y poco después se comenzó el uso de otros antimaláricos como la cloroquina y la hidroxicloroquina. En 1981 Rucicka utilizó por primera vez las sulfonas para el tratamiento de pacientes con LE cutáneo crónico. El uso de talidomida para el tratamiento de LE cutáneo se inició en 1975.

En el tratamiento del lupus han ocupado un lugar importante los inmunosupresores, el primero en utilizarse fue la mostaza nitrogenada en 1952. Posteriormente se introducen la azatioprina y la ciclofosfamida.

## 1.2. Epidemiología

La enfermedad cutánea es la segunda manifestación clínica más frecuente del LE y tiene un gran impacto epidemiológico y socioeconómico ya que hasta un 45% de pacientes con LEC experimentan algún grado de incapacidad profesional.

El eritema malar localizado se ha observado en grandes series que afecta el 20-60% de pacientes con LE y el generalizado en el 35-60% de pacientes con LES, se ve en todas las razas, pero se manifiesta más tempranamente en personas de piel oscura

Los pacientes con LECSA constituyen el 7-27% de de pacientes con LE, es una enfermedad principalmente de mujeres blancas con una edad media de comienzo en la quinta década de la vida.

La forma más común de LECC es el clásico o localizado, presente en el 15 a 30% de pacientes con LES según diferentes series. Puede ocurrir en infantes y ancianos, pero se ve más frecuentemente en individuos entre los 20 y 40 años de edad, afecta principalmente a mujeres con una relación de 3:2 a 3:1, mucho más baja que en el LES, afecta todas las razas pero hay estudios que sugieren que es más frecuente en personas de raza negra <sup>2</sup>.

El LE profundo es una variante rara representando el 2.2 a 5% de todos los casos de LE según diferentes series <sup>3</sup>.

## 1.3. LE en México

No existen publicaciones que reflejen con certeza la situación actual del LEC en México.

Arenas señala que la incidencia es de un caso por 1,000 pacientes con patología dermatológica. En el 2,000 se realizó en el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua un estudio que señala que la prevalencia de las enfermedades colagenovasculares es de 2.5 por cada 1,000 pacientes de primera vez y dentro de este grupo el LEC ocupa el primer lugar con el 41% de los casos y una prevalencia de uno por cada 1,000 pacientes de primera vez. En este mismo estudio se encontró que la presentación en cuanto al sexo es de predominancia en mujeres, con una relación de 2:1 en menores de 18 años y de 4:1 en mayores de esta edad. El rango de edad observado en adultos fue de 19 a 80 años con un promedio de 37.8 años.

En otro estudio del mismo centro hospitalario del año 2001, encontraron que el LEC crónico tiene una prevalencia de 12 casos por cada 10,000 pacientes de primera vez, predominando en mujeres con una relación de 3:1 <sup>4-5</sup>.

## 1.4. Etiopatogenia

Hasta la actualidad continúa siendo un enigma la génesis del LE, pero se acepta que son múltiples los factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad, dentro de estos se mencionan:

### **Factores Genéticos e inmunodeficiencias**

Esta hipótesis es sustentada por el hecho de la ocurrencia de casos familiares, en gemelos monocigóticos se observa hasta en 50% y en dicigóticos en 5%. Su presencia se relaciona con los Ag de clase II y III del HLA. De los Ag de clase II los HLA DR2, DR4 y DR3 se asocian con la producción de cierto tipo de autoanticuerpos como anti-Ro, anti-DNA y de esta manera con la expresión particular de de la enfermedad como LECSA o nefritis lúpica grave respectivamente.

Hay indicios de que la presencia del antígeno de clase II, el HLA-B8 en mujeres que desarrollan LECC entre los 15 y 40 años les confiere alto riesgo de convertirse en LES, lo que sugiere que si un paciente sólo tiene el genotipo para LECC no se transformara en LES, aun cuando se exponga a factores ambientales o infecciosos.

La deficiencia de proteínas del sistema de complemento fue el primer factor de riesgo genético identificado en pacientes con LE, y ocasionan importantes alteraciones del sistema normal de inmunorregulación que pueden favorecer el desarrollo de un proceso autoinmune, está bien establecido que la deficiencia homocigoto de C4A un Ag nulo de clase III, es 10 veces más frecuente en pacientes con LE que en controles normales y la deficiencia homocigoto de C2 que es la más común deficiencia de componentes del sistema de complemento en humanos afecta el 0.01% de la población general y en pacientes con LE es significativamente más alta, variando entre 0.4 y 2%. La deficiencia heterocigoto de C2 ocurre en 0.7 a 1% de la población general y en pacientes con LE la prevalencia es de 2.4 a 5.8%. Estudios han mostrado que manifestaciones cutáneas como fotosensibilidad, LECSA y la presencia de anticuerpos anti-Ro son más frecuentes en pacientes con deficiencia de C2<sup>7</sup>.

### **Factores Hormonales**

La mayoría de los casos de LE se ven en mujeres de edad reproductiva y su frecuencia disminuye en la menopausia lo que indica claramente una influencia hormonal. Se desconoce el mecanismo por el cual los estrógenos pueden predisponer para el desarrollo de esta enfermedad, pero seguramente es por su capacidad para modular la respuesta inmune y se ha detectado en pacientes con LE aumento de la hidroxilación de estrona a 16-hidroxiestrona, además los anticonceptivos con alto nivel de estrógenos pueden exacerbar la enfermedad.

### **Factores Ambientales**

Diversos factores ambientales se han implicado en el inicio o la exacerbación de la lesiones del LE. La RUV B puede alterar la estructura del DNA e inducir apoptosis de las células de la piel. También la radiación ultravioleta emanada de fuentes de luz artificial y PUVA se han visto implicadas. Sanders y colaboradores observaron en 100 pacientes con diagnóstico de LES, LECS o LECC, que el 93% presentan alteraciones clínicas e histológicas consistentes con LE después de ser sometidos a pruebas de fotoprovocación<sup>8</sup>. La luz ultravioleta puede causar la liberación exagerada de mediadores inmunes como la IL-1, TNF $\alpha$ , prostaglandinas, proteasas, sustancias vasoactivas, radicales libres e histamina que provienen de los queratinocitos, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y células de Langerhans en individuos genéticamente predispuestos. Otro posible mecanismo es que

tras la exposición a la RUV el DNA se vuelve inmunogénico. Independientemente del mecanismo el resultado es la estimulación de células efectoras del sistema inmune que inducen la producción de autoanticuerpos que se unen a queratinocitos que expresan moléculas de adhesión ICAM-1 y el resultado es la citotoxicidad con formación de las lesiones cutáneas del LE.

Agentes químicos como la clorpromacina, hidralazina, hidroclorotiazida, sulfonilureas, griseofulvina, isoniácida, procainamida, diltiazem entre otros pueden desencadenar cuadros semejantes a lupus.

También el tabaquismo parece contribuir, se desconoce el mecanismo, pero se ha observado disminución de las lesiones cutáneas con el abandono del cigarrillo en pacientes fumadores <sup>2</sup>.

### **Agentes infecciosos**

También han sido involucrados en el desarrollo del LE ciertos virus como el virus del Ebstein Barr, rubéola, sarampión, parainfluenza y algunos retrovirus. Estos agentes modifican la respuesta inmunológica a Ag propios por mimetismo celular o por alteración de la inmunorregulación.

El LE en general se caracteriza por una disregulación en el sistema inmune con defectos en la respuesta humoral y celular. En el LEC la célula blanco del daño inmunológico es el queratinocito del estrato basal y las células T autoreactivas pueden jugar un rol en la patogénesis de las formas cutáneas de lupus, ya que se ha observado que los queratinocitos epidérmicos expresan antígenos de la clase II de histocompatibilidad así como moléculas de adhesión involucradas en los procesos de unión de las células T y la producción local de citoquinas por las células inmunes, especialmente por las células T es una de los eventos determinantes en el desarrollo de la respuesta inmune. Las células T colaboradoras se han clasificado en dos tipos: las células Th1 y las Th2. Los Th1 son los principales responsables de la respuesta inmune mediada por células y producen IL-2 e IFN- $\gamma$ , mientras que las Th-2 aumentan la respuesta inmune humoral y producen IL-4, IL-5 e IL-10.

La presencia de IL-5 mRNA en especímenes de LE cutáneo sugieren que los Th-2 combinados con la producción local de IFN- $\gamma$  puede estar relacionada con la patofisiología del LEC <sup>8</sup>.

## **1.5. Clasificación de las Lesiones Cutáneas Asociadas a LE**

El lupus eritematoso incluye un amplio espectro de manifestaciones en muchos órganos y la clasificación de esta enfermedad así como el entendimiento de los diferentes subtipos son importantes para los cuidados que el médico debe brindar al paciente; en vista que la piel puede ser el único órgano afectado en muchos pacientes ó ser la carta de presentación de la enfermedad sistémica, en la cual es la segunda manifestación mas frecuente después de la inflamación articular, se ha puesto mucho empeño en realizar una clasificación útil.

Brocq en 1925 propuso la primera clasificación del LEC en tres categorías mayores pero en la actualidad se utiliza la nomenclatura y sistema de clasificación descrito por James N.

Guillain que divide las lesiones cutáneas del LE en dos grandes grupos, las lesiones cutáneas que son histopatológicamente específicas y las no específicas del LE, que a continuación se detallan:<sup>2</sup>

**Enfermedades cutáneas específicas del LE:** son erupciones cutáneas que no ocurren clásicamente en otros procesos mórbidos y tienen una histología característica del LE.

#### LECA

LECA localizado (eritema en alas de mariposa, eritema malar)

LECA generalizado (dermatitis fotosensible del lupus, erupción maculopapular del lupus, eritema del LES, erupción como la necrólisis epidérmica tóxica)

#### LECSA

LECSA anular (lupus marginado, eritema centrífugo simétrico, eritema anular autoinmune, LE *gyratus repens*)

LECS papuloescamoso (LED diseminado, LESA diseminado, LE diseminado superficial, LE psoriasiforme, LE pitiriasiforme y LE maculopapular fotosensible)

#### LECC

LECC Clásico

LECC localizado

LECC generalizado

LE hipertrófico o verrugoso

Paniculitis lúpica o lupus profundo

LECC erosivo palmoplantar

LECC de mucosas

LECC oral

LECC conjuntival

LE tímido o LE placa urticarial

LE chilblains

LECC liquenoide (sobre posición LE/liquen plano, lupus plano)

**Enfermedades cutáneas no-específicas del LE:** pueden ocurrir en otras enfermedades sistémicas además del LE y no tiene los cambios histológicos característicos del LE.

#### Enfermedad vascular autoinmune

##### Vasculitis

Vasculitis leucocitoclástica: vasculitis urticariana y púrpura palpable

Lesiones cutáneas de periarteritis nodosa like

##### Vasculopatía

Lesiones como las de la Enfermedad de Degos

Atrofia blanca secundaria o vasculitis livedoide

Anticuerpos antifosfolípidos

Relacionado a crioprecipitado

#### Telangiectasias periungueales

Livedo reticulares  
Tromboflebitis  
Fenómeno de Raynaud  
Eritromelalgia o eritermalgia  
Alopecia no cicatrizal: "Lupus Hair", efluvio telógeno, alopecia areata  
Esclerodactilia  
Nódulos reumatoideos  
Calcinosis cutis  
Urticaria  
Lesiones ampollares no específicas del LE  
Mucinosis papulonodular  
Cutis laxa/anetoderma  
Acantosis nigricans  
Eritema multiforme  
Úlceras en piernas  
Liquen plano

## 1.6. Hallazgos clínicos de las enfermedades específicas del LE

Todas estas entidades están muy bien caracterizadas clínicamente.

LECA generalmente está localizado pero puede ser generalizado, el LECA clásico es el localizado y se refiere al eritema, simétrico, confluyente con edema que ocurre en áreas fotoexpuestas, más comúnmente sobre las eminencias malares así como dorso de la nariz y característicamente respeta pliegues nasogenianos, es referido como eritema en mariposa o eritema malar del LES. También puede afectar otras partes de la cara, cuello, área V del escote. LECA generalizado se puede ver como una erupción morbiliforme o exantematosa a menudo sobre la superficie extensora de brazos y manos, se le ha llamado eritema maculopapular del LES, dermatitis fotosensible lúpica y eritema del LES, se ha reportado una forma ampollar extremadamente aguda que simula la necrólisis epidérmica tóxica. Virtualmente el 100% de los casos reúnen los criterios del CAR y ambas formas agudo y generalizado presentan exacerbaciones y atenuaciones paralelas a la actividad de la enfermedad sistémica incluyendo la nefritis del LE. Sanan sin dejar cicatriz y los cambios pigmentarios postinflamatorios son más comunes en pacientes de piel oscura<sup>2</sup>.

El LECSA ha recibido múltiples denominaciones como ser: eritema simétrico centrífugo, LED disseminado, eritema anular autoinmune, LE disseminado superficial, LE psoriasiforme, LE pitiriasiforme, LE fotosensible maculopapular y *LE gyratum repens*; se manifiesta con lesiones eritematoescamosas maculares o papulares pueden llegar a ser hiperqueratóticas o como placas anulares o policíclicas, fotoexacerbadas que carecen de prominente induración y se desarrollan en cuello, áreas extensoras de las extremidades superiores y tronco, tiende a respetar la cara. Tiende a sanar sin cicatriz, pero puede dejar hiperpigmentación, leucoderma vitiligo-like no permanente y telangiectasias. Aproximadamente el 50% de estos pacientes llegan a reunir los criterios del CAR para LES. La mayoría de pacientes con LECSA y LES no desarrollan manifestaciones severas o fatales de su enfermedad interna. 15-20% de pacientes pueden desarrollar LECSA y LED

concomitadamente. Es el tipo más fotosensible, 70-90% de pacientes refieren fotosensibilidad<sup>9-13</sup>.

**El LECC clásico** involucra más frecuentemente cara, piel cabelluda, orejas, área V del escote y superficie extensora de brazos y manos aunque virtualmente pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo. La forma localizada afecta cabeza y cuello y la generalizada además de estas áreas se extiende por debajo del cuello. Comienza como máculas, pápulas o pequeñas placas eritematovioláceas que rápidamente desarrollan una superficie hiperqueratósica, cubierta de una escama adherente que se extiende a los orificios dilatados de los folículos. Estas lesiones se extienden e hiperpigmentan hacia la periferia y en el centro desarrollan atrofia cicatrizal, telangiectasias e hipopigmentación. En áreas pilosas produce alopecia cicatrizal. La fotosensibilidad ocurre en el 50% de los casos.

La relación del LECC con el LES a sido sujeto de muchos debates pero se ha visto que el 5% de los pacientes con LECC llegan a reunir criterios para LES, y los pacientes con la forma generalizada de LECC presentan mayores anomalías inmunológicas y mayor riesgo de progresar a LES con manifestaciones más severas que en los pacientes con LECC localizado. Se han sugerido factores de riesgo para el desarrollo de LES en un paciente con LECC: alopecia no cicatrizal difusa, linfadenopatía generalizada, telangiectasias en el pliegue periungueal, fenómeno de Raynaud, lesiones de LECSA y LECA, lesiones no específicas de LE, anemia inexplicable, títulos altos de ANA persistentes, test para sífilis falso positivo, anticuerpo anti-DNA nativo, hipergammaglobulinemia, VES > de 50mm/h, banda de test lúpica en zona no expuesta sana y niveles elevados de IL-2<sup>14-16</sup>.

**El LECC hipertrófico, hiperqueratósico o verrugoso** es la variante del LECC donde la hiperqueratosis que normalmente esta presente es exagerada. Afecta las áreas fotoexpuestas de cara, brazos y espalda<sup>17</sup>.

**El LE profundo/LE paniculitis o enfermedad de Kaposi-Irgang;** el término de LE profundo se usa para designar los casos que presenta lesiones de LECC y paniculitis y el de paniculitis lúpica para los que sólo afectan el tejido celular subcutáneo. Es una forma de LE cutáneo crónico, que se desarrolla en el curso de LES, LECC o en forma aislada, caracterizada por lesiones inflamatorias en la hipodermis y tejido celular subcutáneo. Es más común en mujeres entre los 30-60 años. La cabeza, parte proximal de brazos, tórax, espalda, mamas, glúteos y muslos son los sitios frecuentemente comprometidos pero inusualmente puede afectar párpados y parótidas. Típicamente se presentan como nódulos subcutáneos. La piel que la recubre a menudo es clínicamente normal, pero puede ser eritematosa, atrófica, poiquilodérmica, hiperqueratósica. La ulceración se ha visto hasta en el 30% de los casos. El 50% de estos pacientes tienen evidencia de LES y la enfermedad suele ser menos severa similar a los pacientes de LES que tienen LECC. La relevancia de la fotosensibilidad para este tipo de lupus cutáneo se desconoce, aunque las lesiones de LECC desarrolladas sobre la mayoría de casos sugieren un posible rol patogénico para la radiación ultravioleta<sup>18-21</sup>.

**LECC de mucosas** ocurre en aproximadamente el 25% de pacientes con LE crónico, la mucosa oral es la más frecuentemente afectada, sobretodo el paladar, procesos alveolares y lengua, sin embargo las mucosas nasal, conjuntival y genital también pueden ser afectadas.

El LECC en mucosa oral se presenta como placas eritematosas, dolorosas, en el borde con estrías blanquecinas radiadas y telangiectasias, en el centro a menudo ocurre depresión y ulceración dolorosa, las lesiones del paladar usualmente tienen en su superficie aspecto en panal de abeja. Las lesiones orales al igual que las lesiones de LECC en otras áreas pueden presentar degeneración a carcinoma de células escamosas.

**LE chilblain/pernio/Hutchinson** se presenta como parches o placas eritematosas en los dedos de los pies, manos, cara y orejas, usualmente estos pacientes tienen lesiones de LECC clásico en cara o cabeza. El prurito y dolor se pueden presentar al inicio del cuadro. Las lesiones son inducidas por la exposición al frío y típicamente las lesiones de LECC responden al tratamiento convencional y las del LE chilblain persisten. El 20% aproximadamente desarrollan LES tardíamente <sup>22</sup>.

**LE de palmas y plantas** es una rara presentación de LECC, manifestada por lesiones erosivas, muy dolorosas e incapacitantes, refractarias a los tratamientos convencionales. Con un riesgo mayor de desarrollar carcinoma epidermoide <sup>23</sup>.

**Lupus tumido** es una variante de LECC se caracteriza por placas urticarianas bien demarcadas, eritematosas o eritematovioláceas, brillantes, lisas y ocasionalmente presentan escama fina en la superficie, con tendencia a coalescer en la periferia produciendo configuraciones anulares, con su característica distribución en cabeza y cuello, pero también se han observado en otras áreas expuestas de tronco y brazos, curan sin dejar cicatriz y luego recurren en el mismo sitio. Son pruriginosas. El 70% de los pacientes tienen fotosensibilidad <sup>24-25</sup>.

## 1.7. Histopatología de las enfermedades específicas del LEC

Costner y Jacobs describen que en general el LE cuenta con características histológicas distintivas que son: <sup>26</sup>

Hiperqueratosis

Tapones foliculares con ortoqueratosis o paraqueratosis

Atrofia epidérmica

Alteración vacuolar de los queratinocitos basales

Infiltrado de células inflamatorias mononucleares en la UDE, rodeando los vasos del plexo vascular dérmico superficial y profundo, así como las estructuras anexas.

Engrosamiento de la membrana basal

**Son frecuentes:**

Cuerpos coloides en epidermis y dermis

Edema subepidérmico

Depósitos de mucina

**Puede haber:**

Atrofia de las estructuras pilosebáceas

Algunas veces

Incontinencia pigmentaria

**Las características histopatológicas de las enfermedades específicas del LEC en cada una de las entidades aquí agrupadas son:**

### **LECA**

En lesiones eritematosas y edematosas iniciales presenta hallazgos sutiles e inespecíficos al microscopio de luz, por lo que se le considera una de las llamadas dermatosis invisibles, pero en las lesiones bien desarrolladas son idénticos a los descritos en el LECSA.

**El estrato córneo** presenta parches de paraqueratosis, pero puede ser normal, usualmente no muestra taponos foliculares queratósicos.

**En la epidermis** por lo general no presenta alteraciones del grosor, aunque atrofia o adelgazamiento de la epidermis es un hallazgo ocasional. Algunos autores han reportado algunos autores han reportado necrosis individual de queratinocitos y puede haber una leve degeneración vacuolar de los queratinocitos en el estrato basal.

**En la MMB** no hay engrosamiento.

**La dermis** exhibe un infiltrado inflamatorio linfocítico a nivel de la UDE y perivascular, también pueden existir neutrófilos en el infiltrado inflamatorio. A menudo se pueden encontrar cuerpos coloides. Extravasación de glóbulos rojos y depósitos de mucina también han sido descritos.

**El tejido celular subcutáneo** no se afecta <sup>26-27</sup>.

### **LECSA**

En general las alteraciones histológicas son más acentuadas en la unión dermoepidérmica.

**El estrato córneo** tiene hiperqueratosis menos llamativa que en el LECC.

**La MMB** muestra degeneración hidrópica lo que podría crear espacios y vesículas subepidérmicas.

**La epidermis** revela cuerpos coloides en la porción inferior.

**La dermis** presenta edema, más pronunciado que en las lesiones del LECC y cuerpos coloides en la porción superior, focos de extravasación eritrocitaria y depósitos fibrinoides. También hay infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial menos llamativo que en las lesiones del LECC.

**Tejido celular subcutáneo** no se encuentra involucrado <sup>26-28</sup>.

### **LECC**

Los hallazgos histológicos que podemos encontrar en el LECC clásico son:

**En el estrato córneo** se aprecia hiperqueratosis con taponamiento folicular, paraqueratosis mínima o ausente.

**En epidermis** hay adelgazamiento y aplanamiento del estrato de malpighi, degeneración hidrópica de las células basales en la unión dermo-epidérmica y perifolicular, signo relevante en ausencia de compromiso dermoepidérmico, disqueratosis y cuerpos coloides en la epidermis inferior. También se puede ver transformación escamosa de los queratinocitos basales.

**MMB** muestra engrosamiento y tortuosidad en lesiones de larga evolución, que se aprecia mejor con la tinción de PAS en la unión dermoepidérmica y en el epitelio folicular.

En la dermis superior puede haber cuerpos coloides PAS positivo y diastasa resistente, además hay un infiltrado inflamatorio linfocitario con algunas células plasmáticas de distribución intersticial a lo largo de la unión dermoepidérmica, perivascular y perifolicular. Otros hallazgos son depósitos intersticiales de mucina en dermis media e inferior, edema, vasodilatación y extravasación eritrocitaria mínima. En las personas de piel oscura es común ver melanófagos cargados de melanina en la dermis superior, porque las células basales que experimentan degeneración hidrópica pierden su pigmento (incontinencia pigmentaria).

**Tejido celular subcutáneo** presenta extensión ocasional del infiltrado inflamatorio<sup>26-27</sup>.

### **LE hipertrófico**

El estrato córneo revela hiperqueratosis marcada

La epidermis puede mostrar hipergranulosis y tanto la acantosis como la papilomatosis suelen ser constantes. También se observan cuerpos coloides y vacuolización del estrato basal.

La MMB muestra engrosamiento.

En la dermis el infiltrado inflamatorio es perivascular o liquenoide compuesto principalmente por linfocitos y en menor proporción histiocitos.

El tejido celular subcutáneo no está afectado<sup>18,29</sup>.

### **Lupus Eritematoso Profundo**

El tejido celular subcutáneo podría afectarse con o sin alteraciones de la epidermis, UDE o la dermis, pero se ven cambios típicos del LED hasta en el 70% de los casos.

En el tejido celular subcutáneo se observa un infiltrado infamatorio predominantemente linfocítico lobular o periseptal a menudo con células plasmáticas y a veces formando centros germinativos. También se pueden observar eosinófilos en menor cantidad<sup>29</sup>.

A nivel vascular se observa tumefacción endotelial, trombosis, calcificación o fibrosis perivascular en folia de cebolla. Con frecuencia la necrosis de tejido adiposo y los depósitos de fibrina llevan a hialinización. En lesiones antiguas los acúmulos de mucina en el estroma podrían ser llamativos<sup>10,14,15,26,27</sup>.

### **Lupus Tumido**

El estrato córneo con poca frecuencia revela hiperqueratosis o paraqueratosis, no muestra tapones foliculares.

La epidermis usualmente no muestra alteraciones o son sutiles, pudiendose observar en tal caso acantosis.

La MMB no presenta alteraciones.

La dermis superficial, media y profunda muestra un infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario, aunque también pueden encontrarse neutrófilos. Además puede haber edema y extravasación de eritrocitos, el depósito de mucina intersticial se ve en el 100% de los casos.

El tejido celular subcutáneo no se encuentra afectado<sup>31</sup>.

### **LE chilblain**

El estrato basal puede exhibir hiperqueratosis. La epidermis muestra atrofia, vacuolización del estrato basal y queratinocitos disqueratósicos.

**La dermis** muestra un infiltrado inflamatorio dispuesto principalmente alrededor de los vasos capilares y las glándulas écrinas<sup>32</sup>. También se observan depósitos de fibrina intersticiales en la dermis reticular y rodeando los vasos capilares.

**El tejido celular subcutáneo** no se encuentra afectado<sup>32</sup>.

## 1.8. Inmunopatología

El diagnóstico de LEC generalmente requiere de la correlación clínico-patológica, la inmunofluorescencia directa IFD es un estudio adyuvante que puede ser de particular ayuda en situaciones donde los hallazgos histológicos de rutina no son concluyentes y en lesiones de alopecia cicatrizal.

Para que la IFD sea de utilidad y confirme el diagnóstico de LEC el espécimen para estudio debe ser tomado de una lesión en área fotoexpuesta con una evolución de 6-8 semanas, porque se ha visto que las lesiones con menor evolución tienden a ser negativas, pero se deben evitar lesiones viejas, inactivas o cicatrizales porque también puede mostrar hallazgos negativos, esto es particularmente cierto para pacientes con lesiones de LED la biopsia se debe tomar preferentemente antes de iniciar cualquier esquema de tratamiento.

Cuando lo que se quiere investigar es la evidencia de LES en un paciente con LEC el espécimen se debe obtener de piel no expuesta y sin lesiones, antes de iniciar tratamiento con inmunosupresores.

Además hay otros factores que pueden determinar los resultados de la IFD relacionados a la técnica, incluyendo el anticuerpo conjugado específico que se utilice, el método de tinción y aún el objetivo usado en el microscopio fluorescente.

Un estudio mostró que un resultado positivo tiene un valor predictivo del 95%, sin embargo un valor negativo sólo tiene un valor predictivo del 32%, por lo que una IFD negativa no excluye el diagnóstico de LES. Las Ig que se depositan en la UDE son de la clase IgA, IgM e IgG, así como componentes del complemento C1q, C3 y C4 y la especificidad y el valor predictivo aumentan con el número de inmunoreactantes detectados en la UDE. El patrón de depósito es típicamente granular, continuo, intenso o brillante, pero también se observa lineal grueso y menos frecuentemente un patrón homogéneo.

En el LECA se pueden ver depósitos granulares de múltiples inmunoreactantes en la UDE y algunos veces rodean los vasos capilares superficiales de la dermis. También se ha observado la tinción de cuerpos coloides con uno o más de los reactantes.

En el LECS se observan cambios similares incluyendo depósitos de IgM, IgG, IgA y componentes del complemento dispuestos en una configuración granular banda-like en la UDE y rodeando los vasos capilares de la dermis. Sontheimer y Guillian describieron que sólo el 60% de pacientes con LECS manifestaban este patrón en comparación a la mayoría de pacientes con LECA y LECC, pero otros autores han encontrado una alta incidencia. Algunos investigadores han encontrado un patrón adicional, en el cual se observa particularmente el depósito de IgG en la parte inferior de la epidermis, tanto en el núcleo como en el citoplasma de los queratinocitos. Los hallazgos de IFD en piel no lesional de pacientes con LECS se ha observado en 2/3 de los pacientes como depósitos granulares de inmunoreactantes en la UDE y se correlaciona con el padecimiento de LES en forma concomitante.

Las lesiones de LECC dan una banda-like granular con múltiples inmunoglobulinas y complemento en la UDE en cerca del 90% de pacientes y algunas veces alrededor de los vasos capilares dependiendo de la región estudiada y la edad de la lesión. En el LECC la IgM se ve hasta en el 90% de los casos contrario a la IgG que se ve con baja frecuencia. La IFD realizada en secciones de LE profundo muestra hallazgos similares a los de las otras enfermedades específicas del LE en aproximadamente el 70% de los casos, que es el mismo porcentaje con que se asocia a LECC, pero el depósito de inmunoglobulinas alrededor de los vasos capilares de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo es más llamativo. La otra circunstancia en que el LE profundo presenta IFD positiva es cuando esta asociado a LES<sup>26,33</sup>.

## **1.9. Inmunología**

El 100% de pacientes con LECA/LES presentan títulos positivos de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA de doble cadena en el 70%, anti-Ro en el 40%, anti-Sm en más del 30%, anti-La en 10-20%. En el caso del LECSA el ANA es seropositivo en el 70% de los pacientes, se asocia con anticuerpos anti-Ro en aproximadamente el 60-80% de los casos y soporta el diagnóstico pero no es indispensable. En los pacientes con LECC se ha observado que el ANA es positivo en el 20-30% de los casos, el anti-DNA de doble cadena en 10-20%, anti-Ro en 10-20%, anti-La en el 10%.<sup>27,33</sup>  
El LE chilblain parece estar asociado a anti-Ro<sup>32</sup>.

## **1.10. Inmunohistoquímica**

La utilización de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar la presencia de moléculas de adhesión ICAM-1 y de HLA-DR en la superficie de los queratinocitos, células de la dermis y endoteliales. También a permitido determinar que las células del infiltrado inflamatorio esta constituido primordialmente por linfocitos T CD4 o colaboradores<sup>33</sup>.

## **1.11. Estudios de laboratorio**

En general los hallazgos laboratoriales en el LEC no son frecuentes y usualmente son transitorios. La persistencia de alteraciones hematológicas (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica) hipocomplementemia, entre otros hacen sospechar la presencia de enfermedad generalizada<sup>34</sup>.

## 1.12. Tratamiento del LEC <sup>35-43</sup>

Para el manejo inicial del paciente con LE es indispensable realizar un estudio completo y la clasificación adecuada del caso, para la elección del esquema terapéutico se deberá tomar en cuenta la extensión de la afectación cutánea y si la enfermedad esta confinada a la piel o si esta es parte de las manifestaciones del LES. El manejo en general comprende el uso de agentes tópicos, sistémicos o una combinación de éstos.

### Medidas generales

Se deben implementar en todos los pacientes:

Protección contra la radiación solar y otras fuentes de radiación ultravioleta

Evitar el uso de medicamentos fotosensibilizantes

### Tópico

Glucocorticoides tópicos e intralesionales, cuando las lesiones son escasas y limitadas a una pequeña área de la piel.

En experimentación: tacrolimus, retinoides, hidroxicloroquina, talidomida <sup>35</sup>.

### Sistémicos

#### Primera línea

Antimaláricos: fosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina y quinacrina

#### Segunda línea

Dapsona

Talidomida

Sulfonas

Retinoide

#### Tercera línea

Clofazimina

Sales de oro

#### Cuarta línea

Glucocorticoides

Azatioprina

Ciclofosfamida

Metotrexate

Otros: sulfasalazina, fenitoína, danazol, ciclosporina, micofenolato mofetil, fototerapia (UVA, fotoferesis), inmunoterapia, técnicas quirúrgicas y cosméticas (crioterapia, láser de Argón y Erbium:YAG, resufercing, transplante de pelo).

## **Capítulo 2**

### **Desarrollo del Estudio**

#### **2.1. Justificación**

El LE descrito desde hace más de 150 años es considerado el prototipo de las enfermedades del tejido conectivo. El LECC es la forma cutánea más común y todas sus variedades pueden evolucionar a LES en diferentes proporciones. A pesar de las múltiples investigaciones hoy en día se desconocen muchos aspectos de su etiopatogenia, pero es aceptado que factores ambientales y genéticos intervienen en ello, por lo que es fundamental conocer el comportamiento de esta enfermedad en el medio en el cual nos desenvolvemos, siendo necesario para esto la realización de estudios que nos permitan visualizar las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales, inmunológicas e histológicas presentes en nuestros pacientes, para poder determinar si hay patrones que nos permitan establecer si un paciente que cursa con enfermedad aparentemente limitada a la piel puede evolucionar al extremo opuesto, enfermedad sistémica. La biopsia de piel es un medio de diagnóstico imprescindible en el caso de LEC y al mismo tiempo es uno de los más asequibles y confiables, por lo que se hace obligatorio el dominio de los patrones histológicos con precisión para poder hacer una clasificación adecuada y oportuna de los casos y ofrecer un manejo apropiado ya que cada uno de los diferentes tipos de LEC tiene un pronóstico diferente.

#### **2.2. Planteamiento del problema**

Cuál es la distribución por sexo y edad del LECC?

Cómo se manifiestan clínicamente las diferentes variedades de LECC? Se correlacionan con los hallazgos histológicos?

A través de los hallazgos histológicos se puede sugerir enfermedad sistémica?

#### **2.3. Objetivos de la investigación:**

- 1-Establecer las características clínicas de los pacientes que presentan lupus eritematoso cutáneo crónico en todos los casos que se haya realizado el diagnóstico clínico e histopatológico en los servicios de Dermatología y Dermatopatología del Hospital General de México durante el periodo de 1994 al 2003.
- 2-Determinar las variantes de lupus eritematoso cutáneo crónico.
- 3-Definir los hallazgos histopatológicos de los diferentes tipos de lupus eritematoso cutáneo crónico.

## **2.4. Diseño**

Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal.

## **2.5. Materiales y Método**

### **2.5.a. Universo de trabajo**

- Archivos y laminillas del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México correspondientes entre enero de 1994 a diciembre del 2003.
- Archivos y expedientes clínicos del Servicio de Dermatología del hospital General de México.

### **2.5.b. Muestra**

Se incluirán todas las laminillas y sus correspondientes expedientes de los casos con diagnóstico de LECC y sus variantes clínicas e histopatológicas (en un periodo de 10 años de 1994-2003)

### **2.5.c. Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico clínico e histopatológicos de LECC o sus variantes
- Reportes histopatológicos, laminillas, expedientes clínicos y fotografías clínicas de los casos con diagnóstico clínico e histopatológico de LECC y sus variantes.
- Cualquier edad o sexo.
- Haber sido estudiado y recibido sus muestras en el servicio de Dermatopatología del Hospital general de México durante el periodo correspondiente a enero de 1994 y diciembre del 2003.

#### **Criterios de exclusión**

Datos, reportes histopatológicos y laminillas correspondientes a casos en que el diagnóstico histopatológico no sea claro o que no existan datos clínicos, laboratoriales e inmunológicos consistentes con el diagnóstico de LECC.

#### **2.5.d. Definición de variables**

##### Variables independientes

Diagnóstico clínico de LECC y sus variantes.

Edad, sexo, manifestaciones clínicas, estudios laboratoriales, inmunofluorescencia directa.

##### Variables dependientes

Diagnóstico histopatológico de LECC y sus variantes.

Alteraciones epidérmicas, dérmicas y del tejido celular subcutáneo específicas del LECC y sus variantes.

#### **2.5.e. Recursos**

##### **Humanos**

Investigadores para la recolección de datos de los expedientes y laminillas correspondientes.

##### **Materiales**

Archivo de reportes de casos y laminillas del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México.

Archivo de expedientes clínicos del Departamento de Dermatología del Hospital General de México.

#### **2.6. Análisis estadístico**

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, así como de desviación estándar para validar los resultados

## Capítulo 3

### Resultados

#### 3.1. Características generales de los casos

En la revisión de 10 años realizada se detectaron 271 biopsias de 269 pacientes con diagnóstico histológico de LE, de los cuales solamente 220 fueron enviados con el diagnóstico clínico de LE, lo cual expresa una correlación clinicopatológica del 81%, pero por los criterios de inclusión propuestos en nuestro estudio sólo se incluyeron los 220 casos que mostraron correlación clinicopatológica. En cuanto al tipo de LE con que se enviaron podemos decir que 15/220 fueron referidos como LES y en ningún de estos se constató el diagnóstico histológico ni clínico definitivo. 15/220 fueron enviados como LE profundo/paniculitis lúpica de los cuales 8 fueron corroborados histopatológicamente, haciendo una correlación clínico patológica del 42% para este tipo de LEC. Además 2 fueron enviados con diagnóstico de LE chilblain y 1 como subagudo en los cuales no hubo correlación clínico patológica. Los otros 187 casos fueron enviados con diagnóstico clínico de LECC, dentro de los cuales se detectaron histológicamente dos casos de LE hipertrófico en los cuales no hubo sospecha clínica.

De estos 220 casos 174(79%) fueron del sexo femenino y 46(21%) masculino, con una relación de mujer a hombre de 3.6:1. El rango de edad al momento del diagnóstico de la enfermedad para ambos sexos fue de 14 a 76 años con un promedio de 33 años. El tiempo de evolución oscilaba entre un mes y 34 años.

Topográficamente las lesiones predominaban en cara, 186(84.5%) y en segundo lugar en pabellón auricular 55(25%). Tabla 1

Según las regiones afectadas se clasificó en LECC localizado a 159 (72.3%), diseminados 42(19.1%) y lo 19(8.6%) restante correspondía a LE profundo.

En cuanto a la presentación clínica la mayoría manifestaban placas 196(89.1%), con eritema 161(73.2%), escama en la superficie 161(73.2%) y atrofia en 116(52.7%). Cambios pigmentarios se presentaron en 67 (30.5%) casos. Alopecia cicatrizal se observó en 17 (7.7%) de los 38 casos que afectaban la piel cabelluda. Tabla 2

Las otras manifestaciones cutáneas observadas en estos pacientes fueron: fotosensibilidad en 31(14.1%), alopecia difusa en 18(8.2%), lesiones vasculíticas en las extremidades en 17(7.7%), úlceras orales en 13(5.9%), Fenómeno de Raynaud en 12(5.4%), eritema malar en 9(4.1) eritema periungueal en 3(1.4%), livedo reticular en 3(1.4%) y eritema palmar en 1 caso (0.5).

De los 220 casos, 26(11.8%) cumplían con los criterios del CAR para LES, sus características completas se muestran en la tabla 3.

Se revisó el archivo del departamento de inmunofluorescencia de la unidad de Patología de este centro hospitalario y se encontró el registro del resultado de inmunofluorescencia de 110 de nuestros pacientes, en 78 casos el estudio de IFD de piel expuesta fue positivo y en

35 de estos mismos 78 pacientes también fue positivo en piel no expuesta y en 31 casos la IFD fue negativa. En la tabla 4 se detallan los inmunoreactantes marcados.

Del total de 220 casos que fueron incluidos en el estudio sólo se tuvo acceso a 109 expedientes y no a todos se les realizaron estudios complementarios. Los datos de los estudios inmunológicos encontrados se muestran en la tabla 5. A 67 casos se les realizó ANA, con resultado positivo en 27 y negativo en 40. El anti-DNA se le realizó a 55, resultando positivo en 16 y negativo en 39. El anti-Sm se efectuó en 34, en 12 casos fue positivo, todos ellos con diagnóstico de LES y en los restantes 22 fue negativo. En 107 pacientes que tenían estudio de biometría hemática se encontró que 2 tenían leucopenia, 4 linfopenia y 2 trombocitopenia, el resto no mostró alteraciones. Además 3 casos mostraron proteinuria 3+ en el examen general de orina y proteinuria mayor de 0.5g/día en orina de 24 horas, los tres pacientes cumplían con criterios de LES.

### **3.2. Características histopatológicas de los casos**

Los hallazgos histopatológicos de la epidermis se muestran en la tabla 6, todos los casos presentaron cambios en la epidermis excepto 1, que es uno de los casos de LE profundo. En dos casos se observó papilomatosis los cuales se clasificaron como LECC variedad hipertrófica. La mayoría de los casos presentaron hiperqueratosis, tapones foliculares ortoqueratósicos, adelgazamiento de la epidermis, atrofia del epitelio folicular, edema del estrato basal y engrosamiento de la MMB.

Los cambios de la dermis y TCSC se presentan con detalle en la tabla 7. El infiltrado inflamatorio linfocítico en la dermis superficial y media, perivascular y perifolicular fue constante. Los melanófagos en la dermis superficial fueron habituales (90%).

En 4 casos las alteraciones epidérmicas estaban confinadas al epitelio folicular. 8 de los 10 casos que presentaron infiltrado inflamatorio con un patrón liquenoide exhibían cuerpos coloides en la epidermis y 2 en la dermis.

El tipo de infiltrado inflamatorio predominante fueron los linfocitos, presentándose exclusivamente en 177(%) casos, el segundo tipo en frecuencia fueron los histiocitos 43(19.5%) y en tercer lugar los neutrófilos 27(12.3%) casos. Células gigantes multinucleadas se visualizaron en 15(8.6%) casos. Además el infiltrado inflamatorio fue leve en 56(25.5%) casos, moderado en 85 (38.6%) y severo en 79 (35.9%).

De los 19 casos con afectación del tejido celular subcutáneo 12 mostraron necrosis uno de ellos con hialinización y en un sólo caso el infiltrado inflamatorio linfocítico formaba pseudofolículos linfoides.

2 casos mostraron neutrófilos en la pared de los vasos capilares y en 69(31.4%) linfocitos, pero en ningún caso se constataron cambios de vasculitis como tal.

La dermis reveló elastosis franca en 8 casos y cambios fibróticos en un caso de LE profundo. Depósitos intersticiales de mucina se encontró en dos casos (1 caso de LECC 1 de LE profundo).

## Capítulo 4

### 4.1. Discusión

Dentro del gran espectro del LE, el LECC ocupa un lugar primordial por el impacto que produce en la vida integral de los pacientes y el pronóstico expectante en cada uno de ellos, ya que independientemente de su evolución o no a una enfermedad sistémica relativamente menos grave hay que considerar que la evolución crónica y los vestigios que deja sobre la piel involucrada de personas jóvenes, afectan desfavorablemente la calidad de vida de estos pacientes.

El diagnóstico de LECC corresponde al 3.4% de todas las dermatosis inflamatorias diagnosticadas en el transcurso de estos 10 años en el servicio.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes se pudo observar que la relación con que se presenta el LECC en mujeres y hombres es de 3.6:1; similar a la reportada en la literatura internacional 4:1<sup>2</sup>, así como la observada en estudios previos de la población mexicana 3:1<sup>4</sup> y de 4:1<sup>5</sup>. La edad promedio de los pacientes fue de 33 años que es similar a la reportada en la literatura, en la cual se menciona que la mayoría de pacientes presentan la enfermedad en una edad comprendida entre los 20-40 años.

Para los 19 casos de LE profundo la relación mujer hombre fue de 5.3:1 que es más alta de la reportada en la literatura 2:1, la edad de presentación fue en un rango de 16 a 50 años que esta algo más baja de lo observado por otros autores, 20-60 años<sup>3, 19, 20</sup>. Kündin y col. reportaron que el 70% de los casos de LE profundo están asociados a LECC pero en nuestro grupo de pacientes esta fue mayor observándose en 18 casos que corresponde al 94.7% de los casos. La literatura en general refiere que el 50% de estos pacientes progresan o están asociados a LES, pero en nuestro grupo de pacientes ninguno reunía criterios para LES<sup>3</sup>. En cuanto a la localización es variable en algunas series se ha visto con mayor frecuencia en extremidades superiores y en otras en cabeza y cara, como se presentó en nuestro grupo de estudio, en el cual 17(89%) casos afectaba cara, piel cabelluda en 8(42%) y pabellón auricular en 7(36.8%) y con menor frecuencia cuello, extremidades, tórax y glúteo. Morfológicamente el 84%(16) fueron descritas como placas, el 10.5%(2casos) como nódulos y en un caso como zonas deprimidas. Además en ningún caso se presentó esclerosis, estos datos coinciden con lo reportado en la literatura<sup>19, 20</sup>.

Los hallazgos histopatológicos de los casos mostraron cambios epidérmicos consistentes con LECC en 18 casos como ya se mencionó y en el tejido celular subcutáneo se observó un denso infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario entre los lóbulos de grasa, sólo en un caso se agregaban en folículos linfoides aunque en otras series se ha visto en más del 50% de los casos<sup>20</sup>. En menor cantidad se encontraron histiocitos, neutrófilos, plasmocitos y eosinófilos formando parte del infiltrado inflamatorio. La presencia de eosinófilos en el LE profundo no es una característica distintiva pero en un estudio de 33 pacientes Peters y colaboradores encontraron que el 24% de estos pacientes presentaban eosinófilos como un componente menor del infiltrado inflamatorio. En nuestro grupo de pacientes se encontraron en una proporción similar 5(26.3%)<sup>30</sup>.

La necrosis con hialinización sólo se presentó en un caso, al igual que depósito intersticial de mucina, en ningún caso se detectó calcificación que son características reportadas con cierta frecuencia por otros autores.

## **4.2. Conclusiones**

Aunque la morfología y localización de las lesiones cutáneas del LE permiten sospechar clínicamente el diagnóstico y plantear un esquema de abordaje adecuado, la correlación clinicopatológica detecta en este centro asistencial fue del 81%.

El LE tiene características histológicas distintivas, pero se necesita la correlación con los datos clínicos, inmunológicos, inmunopatológicos y laboratoriales para hacer una adecuada clasificación de los diferentes tipos, por lo tanto se requiere de un planteamiento sistematizado para el estudio de estos pacientes y un registro adecuado de todos estos datos que permitan dar el manejo y el seguimiento correcto al paciente.

No se encontraron datos en la histología que se puedan tomar como parámetros para sospechar la presencia o progresión a LES de la enfermedad cutánea.

De acuerdo a los hallazgos histopatológicos los 220 casos analizados se clasificaron en LECC a 199, LE profundo 18, paniculitis lúpica 1, LE hipertrófico 2.

En general este estudio nos confirma lo fundamental y accesible que es la realización de una biopsia, ya que en la mayoría de los pacientes fue el único recurso que se utilizó para confirmar el diagnóstico clínico presuntivo y la clasificación de las diferentes variantes de LECC que es crucial en la comprensión integral de esta patología.

## Capítulo 5

### Apéndices

#### 5.1. Tablas

**Tabla 1. Topografía**

Región	Pacientes n=220	%
Piel cabelluda	39	
Cara	186	84.5
Frente	50	
Párpado superior	6	
Mejillas	150	
Nariz	95	
Labio superior	7	
Mentón	7	
Pabellón auricular	58	
Cuello	13	5.9
Tórax	35	15.9
Extremidades superiores	33	15
Extremidades inferiores	3	
Glúteos	1	

**Tabla 2. Morfología**

Lesión elemental	Pacientes n=220	%
Placa	196	89.1
Mácula	18	8.2
Nódulo	2	0.9
Eritema	190	86.4
Escama	161	73.2
Atrofia	116	52.7
Hiperpigmentación	57	4.5
Hipopigmentación	10	25.9
Alopecia	17	7.7

**Tabla 3. Características de los pacientes que cumplen los criterios de LES**

Características	Número de pacientes n=26(%)
LED localizado	17(65.4%)
LED generalizado	9(34.6%)
LE profundo	0(0%)
Eritema malar	3(11.5%)
Ulceras orales	8(30.7%)
Fotosensibilidad	11(42.3%)
Alopecia difusa	10(38.5%)
Fenómeno de Raynaud	5(19.2%)
Lesiones vasculíticas	10(38.5%)
Livedo reticular	3(11.5%)
Eritema periungueal	2(7.7%)
Eritema palmar	1(3.8%)
Artritis/artralgias	15(57.7%)
Desorden hematológico	9(34.6%)
Desorden renal	3(11.5%)
Hepatitis lúpica	1(3.8%)
Púrpura trombocitopénica	1(3.8%)
Miopatía lúpica	1(3.8%)
IFD piel lesional	21(80.8%)
IFD piel no expuesta	20(76.9%)
ANA	10(38.5%)
Anti-DNA	10(38.5%)
Anti-Sm	10(38.5%)
Hipocomplementemia	4(15.4%)

**Tabla. 4. Inmunofluorescencia Directa**

Inmunoreactantes	Número de paciente n=110
IgA	34(30.9%)
IgM	67(60.9%)
IgG	66(60%)
C1q	28(25.4%)
C3	50(45.4%)
C4	2(1.8%)
Fibrinógeno	38(34.5%)
Properdina	2(1.8%)
Negativa	31(28.2%)

**Tabla. 5. Resultados de estudios inmunológicos**

Estudio	Proporción de pacientes positivos (n= número de pacientes a los que se les realizó el estudio )
ANA	27 (n=67)
Anti-DNA	16 (n=55)
Anti-La	4 (n=11)
Anti-Sm	12 (n=34)
Anti-RNP	5 (n=11)
Anti-Ro	2 (n=12)

**Tabla 6. Hallazgos Histopatológicos Epidérmicos**

Hallazgos en la Epidermis	Pacientes n=220	%
Hiperqueratosis	216	98.2
Paraqueratosis	18	8.2
Tapón folicular ortoqueratósico	205	93.2
Tapón folicular paraqueratósico	1	0.5
Hipergranulosis	1	0.5
Hipogranulosis	3	1.4
Acantosis	5	2.3
Papilomatosis	2	0.9
Adelgazamiento	198	90
Atrofia	54	24.5
Atrofia del epitelio folicular	146	66.5
Edema del estrato basal UDE	185	84.6
Edema del estrato basal del epitelio folicular	151	68.6
Engrosamiento de la MMB en la UDE	133	60.5
Engrosamiento de la MMB del epitelio folicular	79	36
Cuerpos coloides en la epidermis	50	22.7

**Tabla 7. Hallazgos Histopatológicos en la Dermis y TCSC**

Hallazgos en la Dermis	Pacientes n=220	%
Cuerpos coloides en la dermis papilar	9	4.1
Edema subepidérmico	84	38.2
Melanófagos	199	90.5
Densidad del infiltrado inflamatorio		
Dermis superficial	180	81.8
Dermis media	198	90
Dermis profunda	98	44.5
Tejido celular subcutáneo	19	8.6
Necrosis	12	5.4
Hialinización	1	0.5
Hipofagia	4	1.8
Liquenoide	10	4.5
Perivascular	206	93.6
Perifolicular	182	82.7
Tipo de infiltrado inflamatorio		
Linfocitos	220	100
Histiocitos	43	19.5
Neutrófilos	27	12.3
Eosinófilos	7	3.2
Plasmocitos	18	8.2
Células Gigantes Multinucleadas	15	6.8
Depósitos de mucina	2	0.9
Vasos capilares		
Dilatados	206	93.6
Congestivos	59	26.8
Edema endotelial	80	31.4
Linfocitos en la pared	69	36.4
Neutrófilos en la pared	2	0.9
Eritrocitos extravasados	30	13.6

## 5.2. Figuras



**Figura 1. Lupus cutáneo crónico localizado. Placas eritematovioláceas en mejillas y dorso de nariz.**



**Figura 2. Lupus cutáneo crónico localizado misma paciente vista lateral.**



**Figura 3. Paniculitis lúpica. Placas y nódulos infiltradas.**



**Figura 4. Lupus eritematoso profundo. Placas infiltradas con atrofia e hiperpigmentación de la piel que las recubre.**



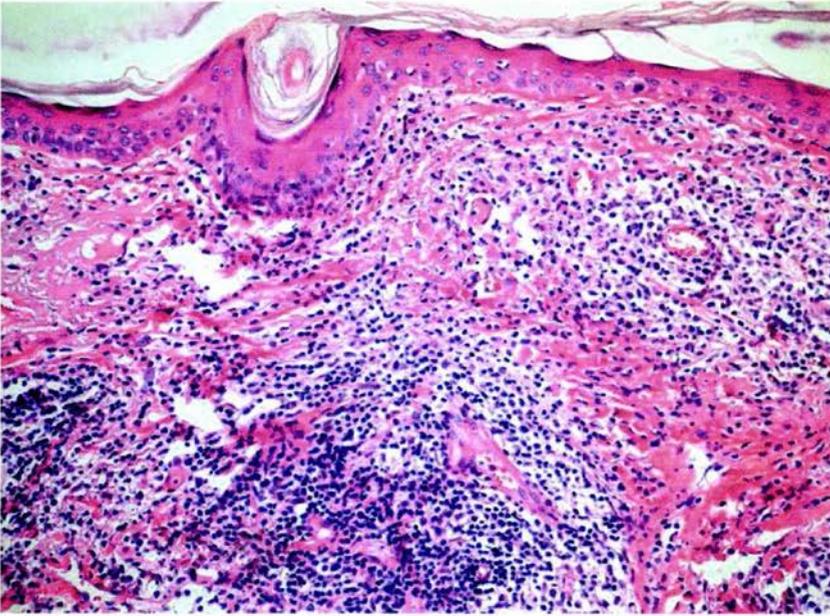
**Figura 5. Lupus eritematoso cutáneo crónico variedad hipertrófica. Placas eritematosas e hiperqueratósicas.**



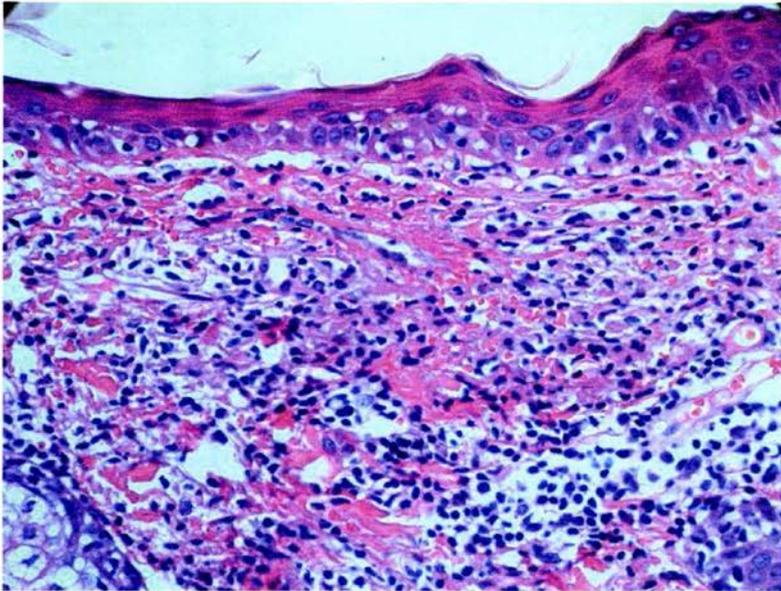
**Figura 6. Lupus eritematoso cutáneo crónico variedad hipertrófica. Afectando dorso de mano.**



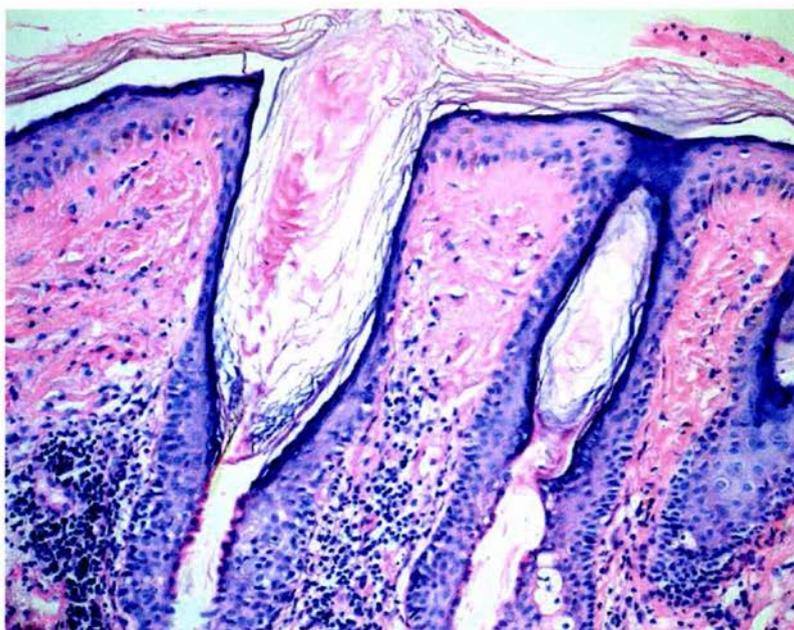
**Figura 7. Lupus eritematoso cutáneo crónico localizado. Placas eritematoescamosas y atróficas en pirámide nasal.**



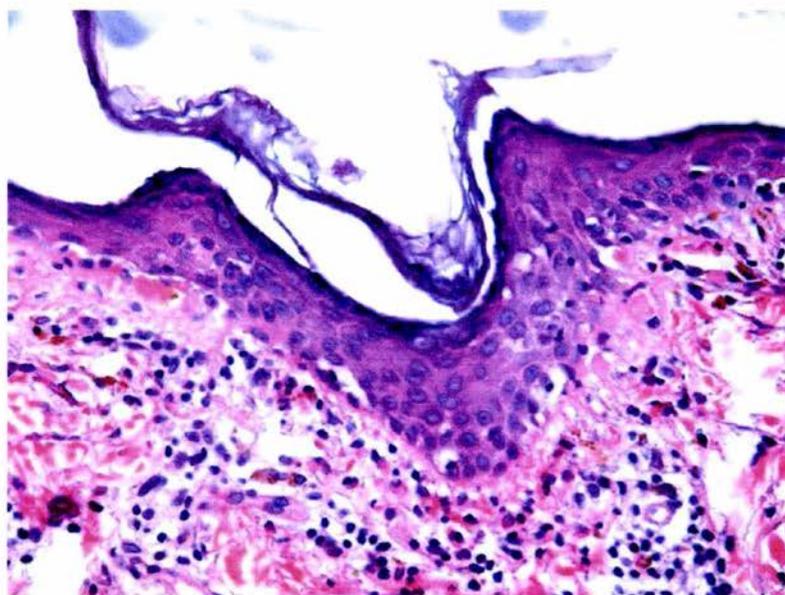
**Figura 8.- Tapón córneo ortoqueratósico y atrofia epidérmica.**



**Figura 9.- Atrofia epidérmica e intenso edema de la capa basal.**



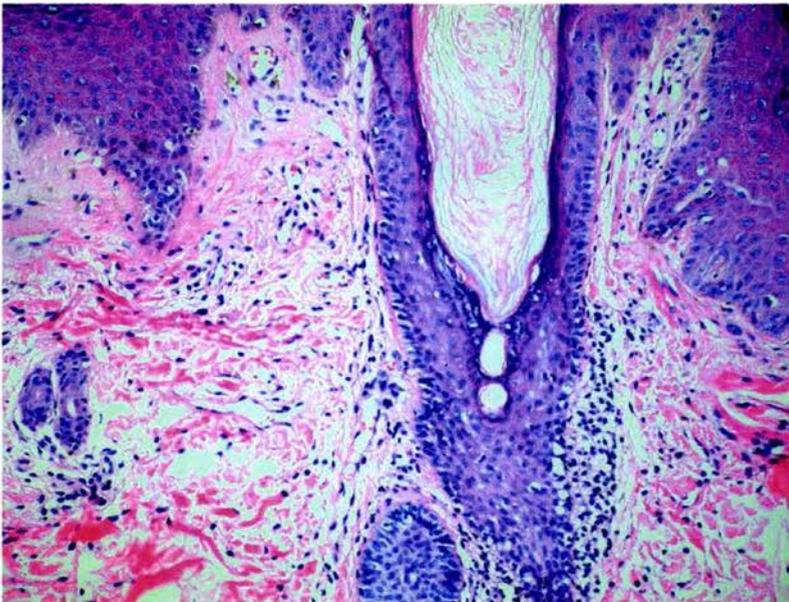
**Figura 10.- Tapón córneo y atrofia severa del epitelio folicular.**



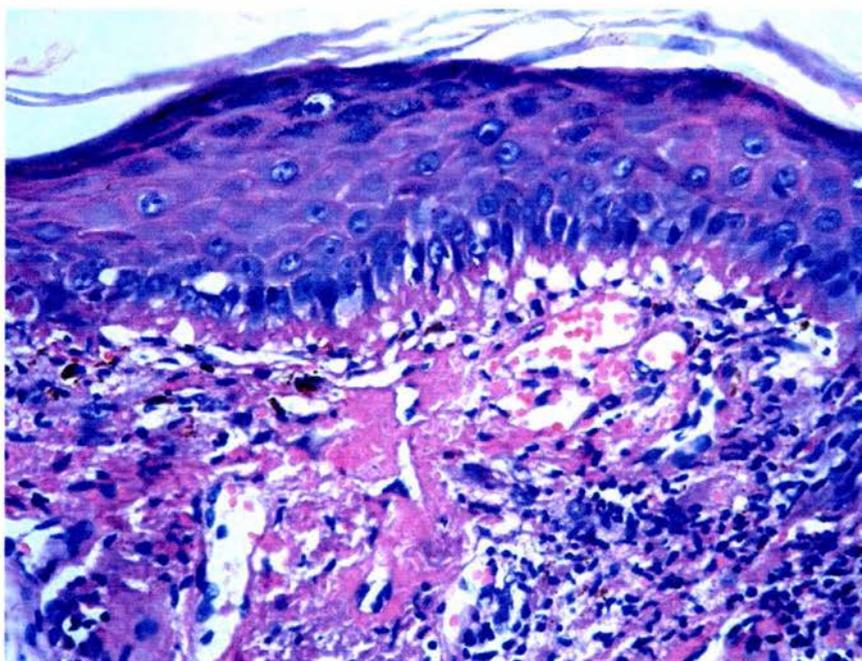
**Figura 11.- Edema del estrato basal del epitelio folicular y cuerpos coloides en epidermis inferior y dermis superficial.**



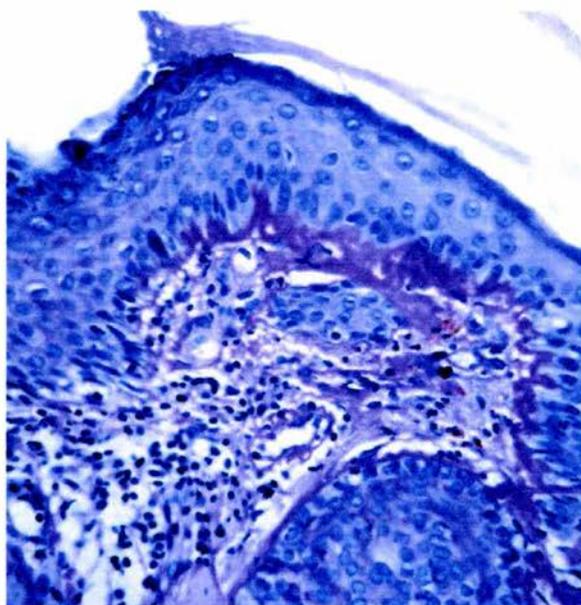
**Figura 12.-** Lupus eritematoso variedad hipertrófico. Discreta papilomatosis, acantosis, atrofia del epitelio folicular.



**Figura 13.-** Edema del estrato basal del epitelio folicular e infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular y perifolicular.



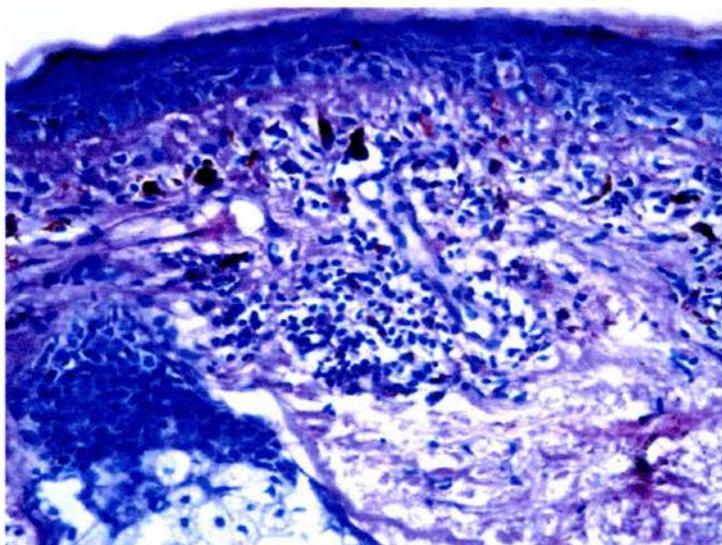
**Figura 14.- Tinción de PAS. Engrosamiento de la membrana basal.**



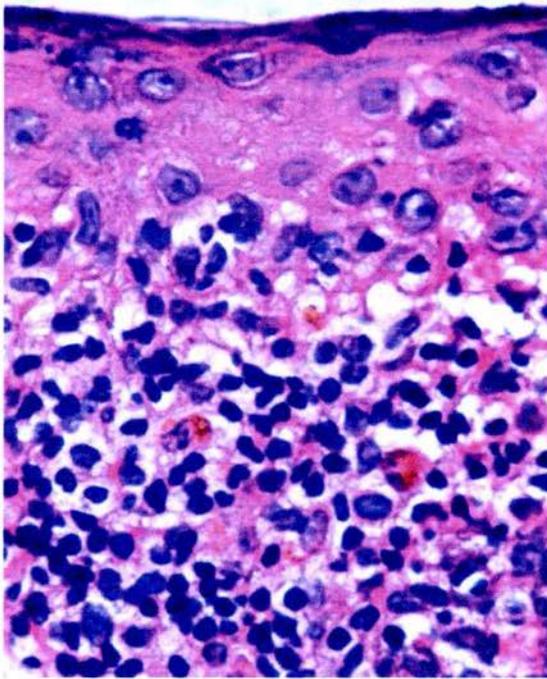
**Figura 15.- Tinción de PAS. Epidermis adelgazada con engrosamiento de la membrana basal**



**Figura 16.- Tinción de PAS. Edema de la capa basal e intenso engrosamiento de la membrana basal**

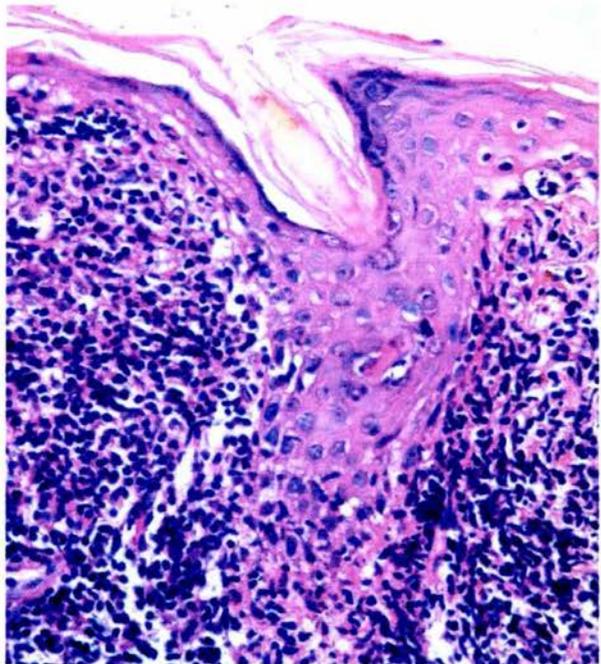


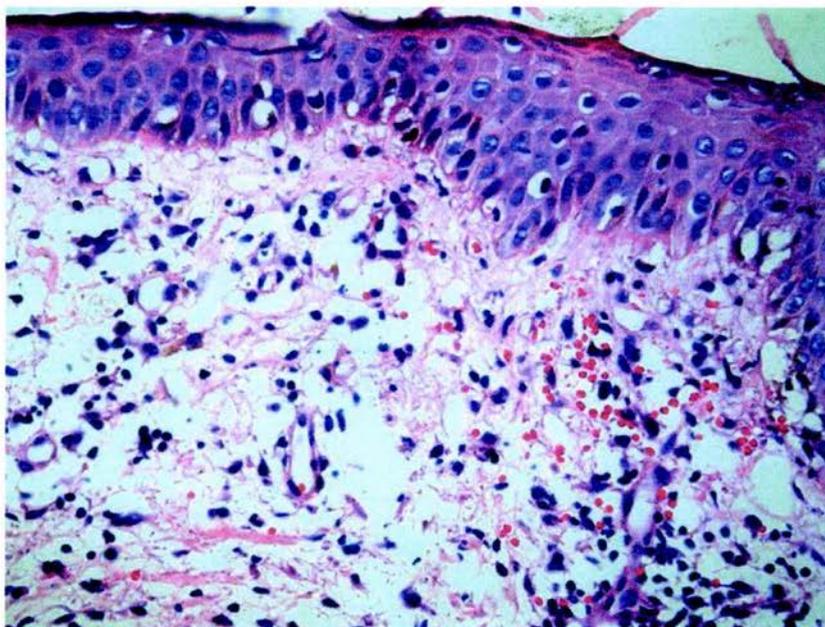
**Figura 17.- Importante incontinencia pigmentaria.**



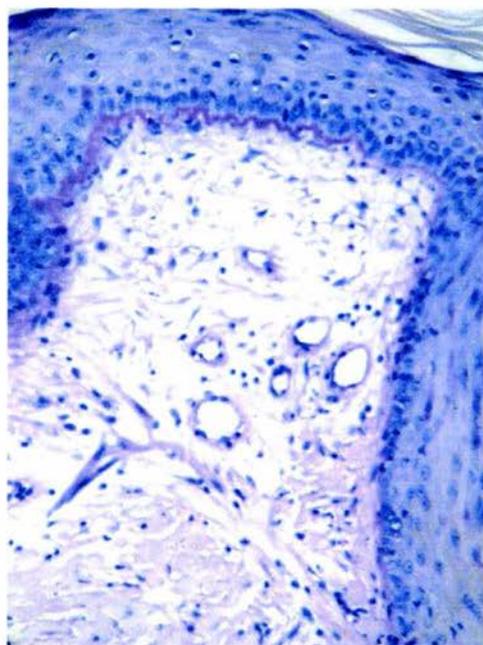
**Figura 18.- Edema del estrato basal e infiltrado inflamatorio linfocitario con disposición liquenoide.**

**Figura 19.- Atrofia folicular, edema del estrato basal e infiltrado inflamatorio liquenoide.**

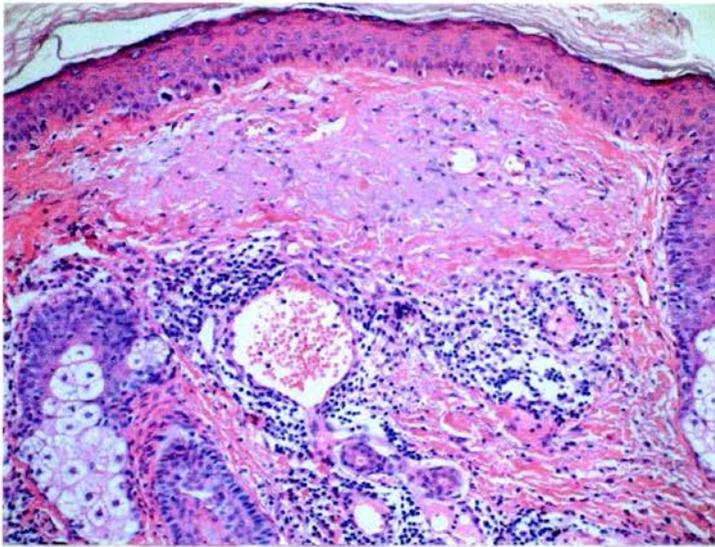




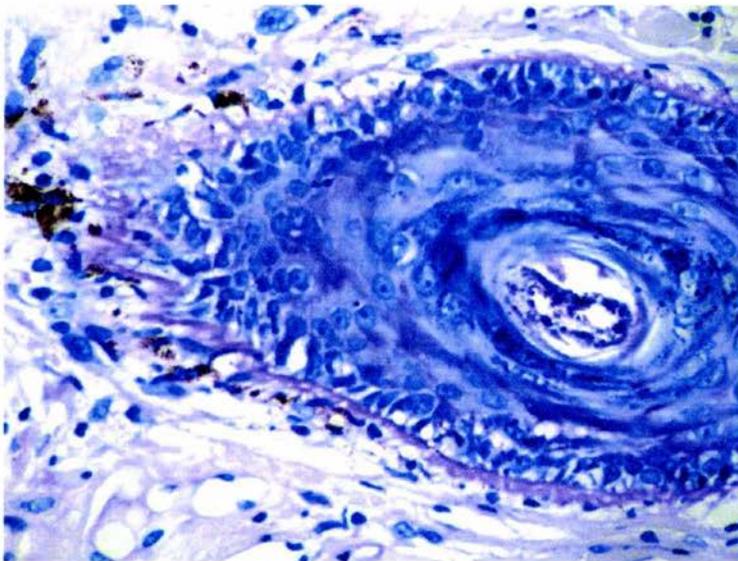
**Figura 20.- Edema intenso de la dermis superficial y extravasación eritrocitaria.**



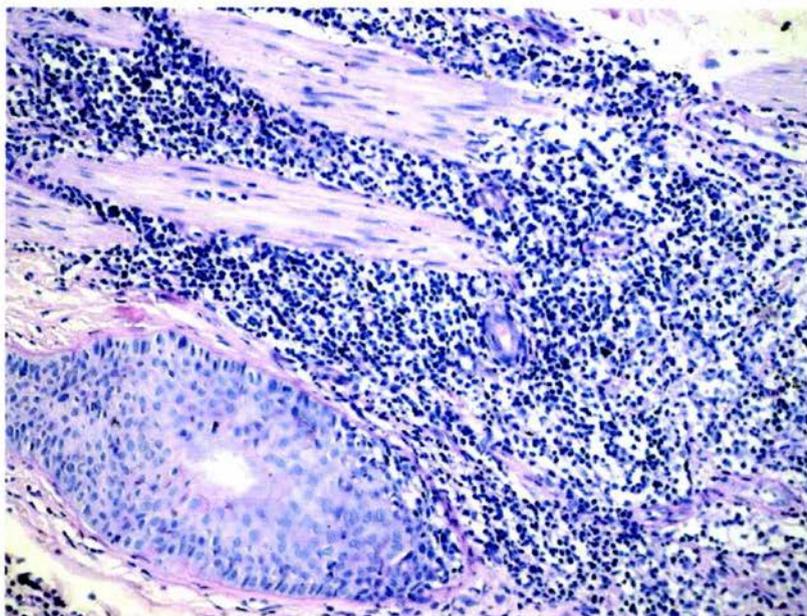
**Figura 21.- Edema de la dermis superficial con dilatación de vasos capilares.**



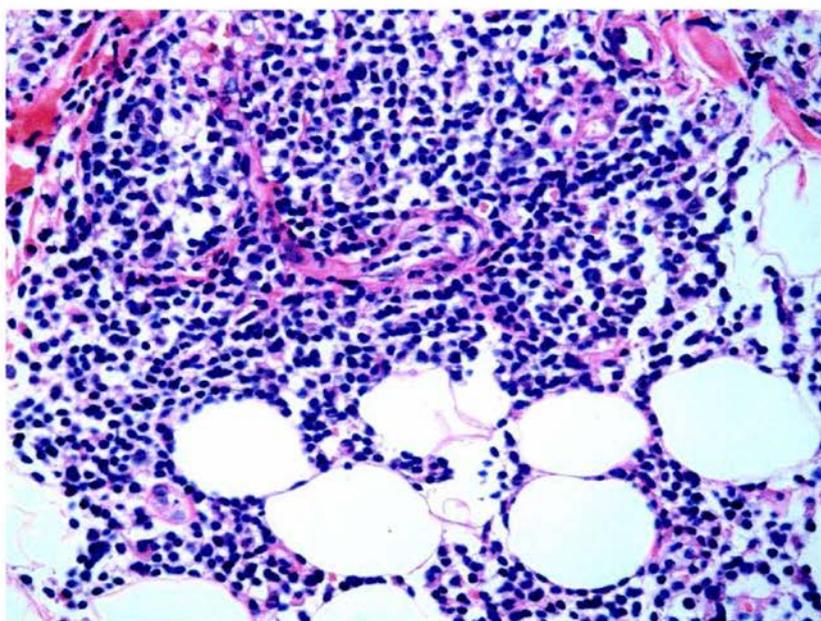
**Figura 22.- Elastosis en dermis papilar, vasos capilares dilatados y congestivos e infiltrado inflamatorio perifolicular y perivascular.**



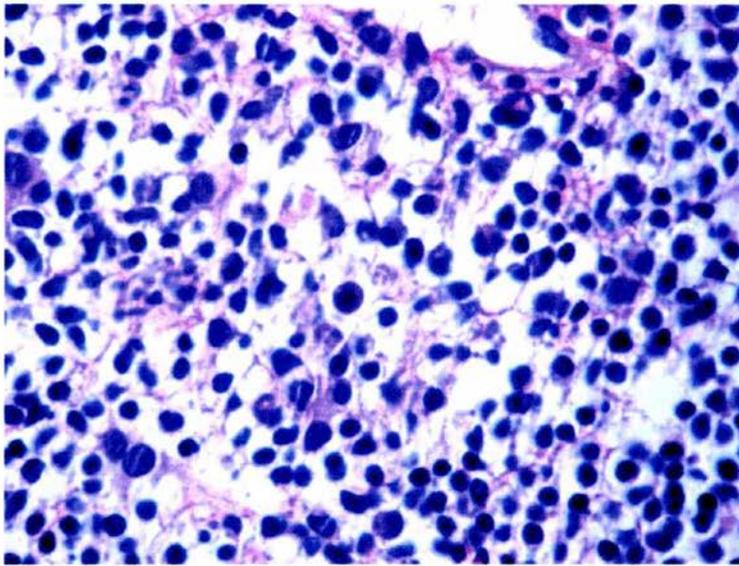
**Figura 23.- Epitelio folicular con edema del engrosamiento de la membrana basal y melanófagos perifoliculares.**



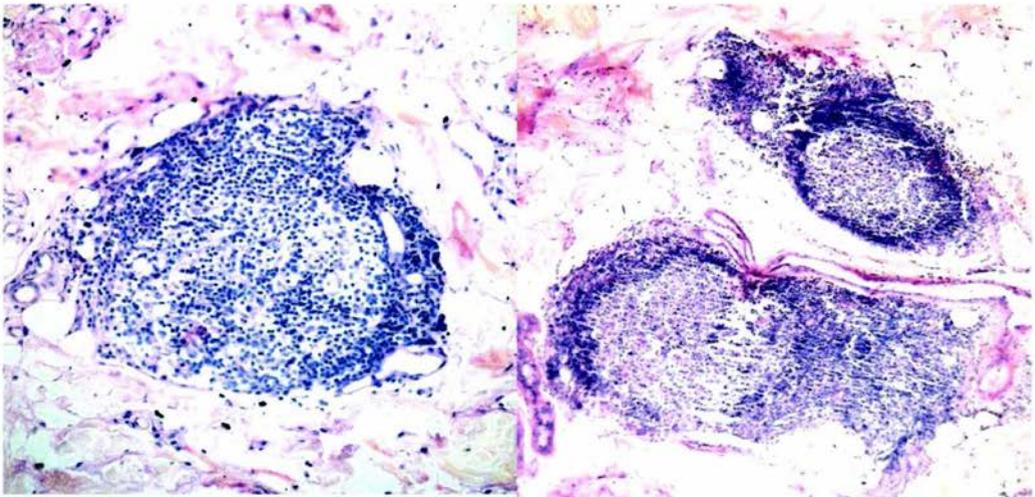
**Figura 24.- Infiltrado inflamatorio linfocitario denso rodeando folículo piloso y músculo piloerector.**



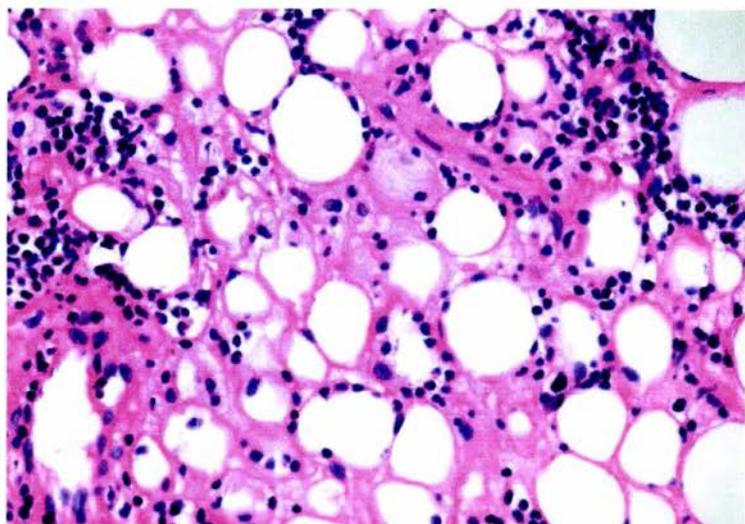
**Figura 25.- Importante infiltrado inflamatorio linfocitario y escasos neutrófilos en dermis profunda.**



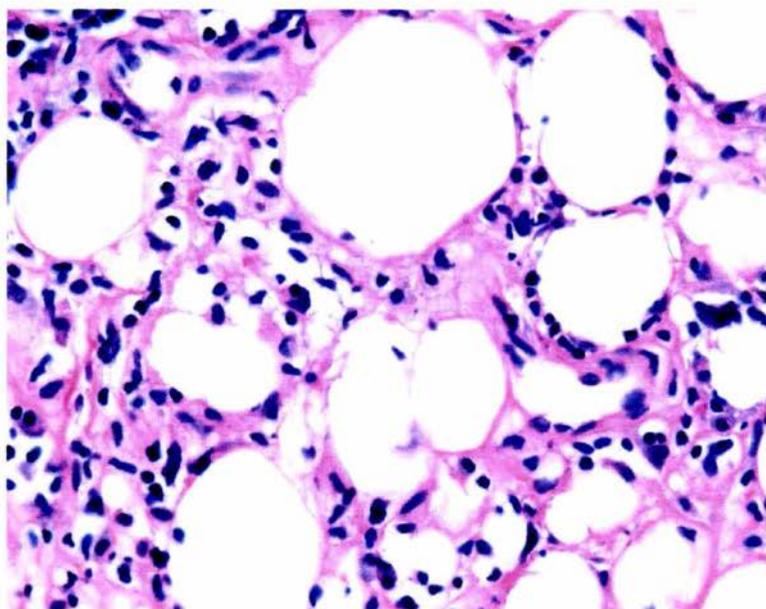
**Figura 26.- Infiltrado inflamatorio con abundantes plasmocitos.**



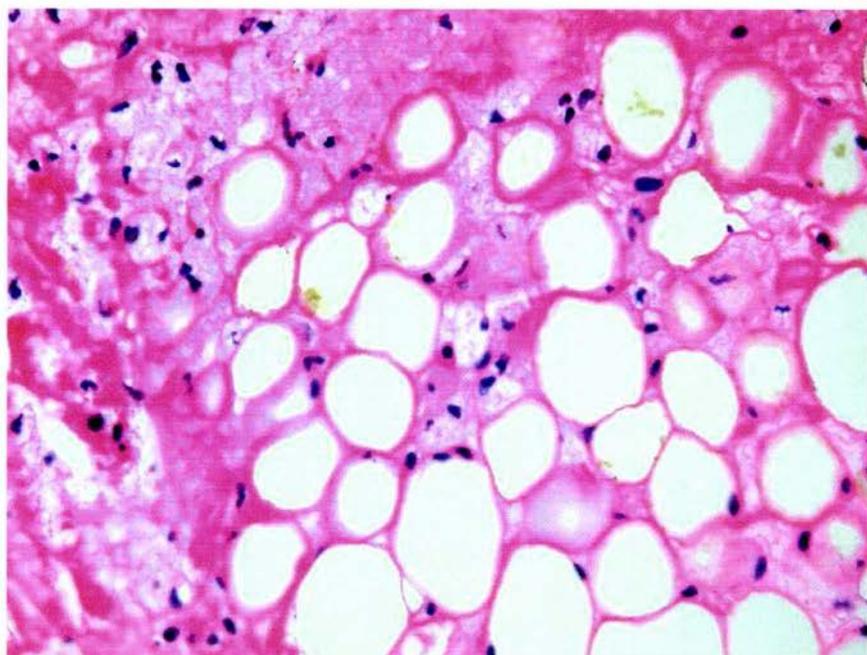
**Figura 27.- Infiltrado inflamatorio linfohistiocitario en TCSC que forman folículos linfoides con centro germinativo.**



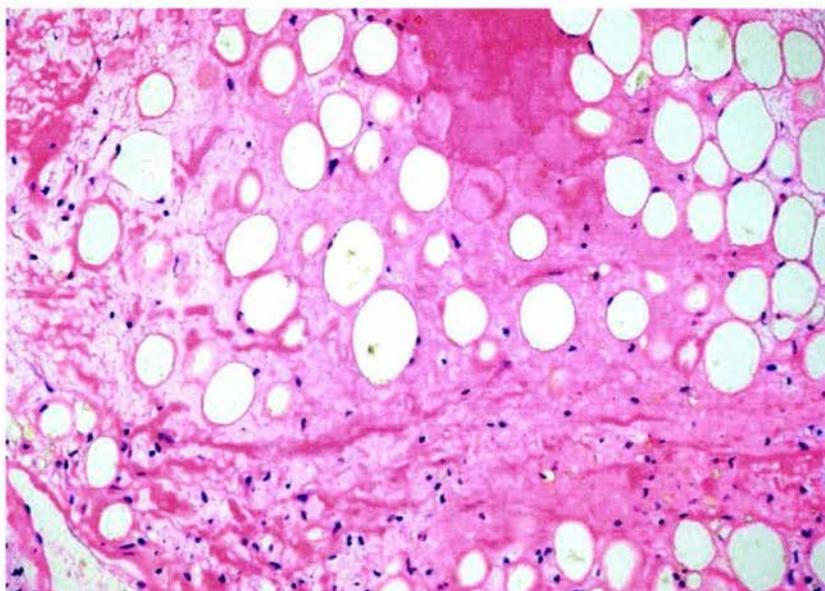
**Figura 28.- Panniculitis lobular, abundante infiltrado linfocitario y escasos eosinófilos.**



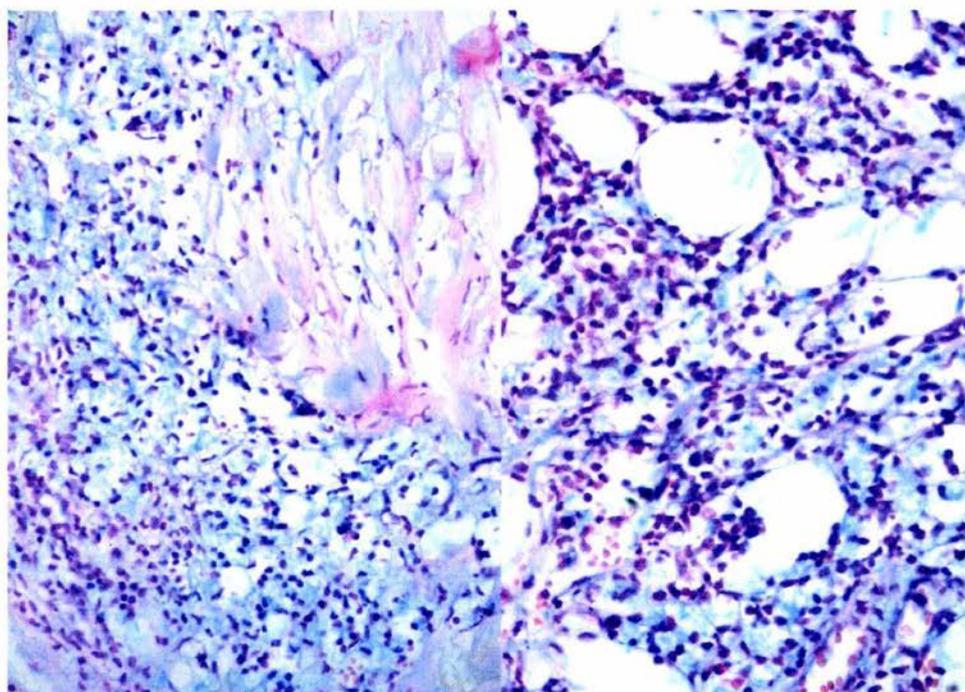
**Figura 29.- Necrosis grasa con fenómeno de lipofagia.**



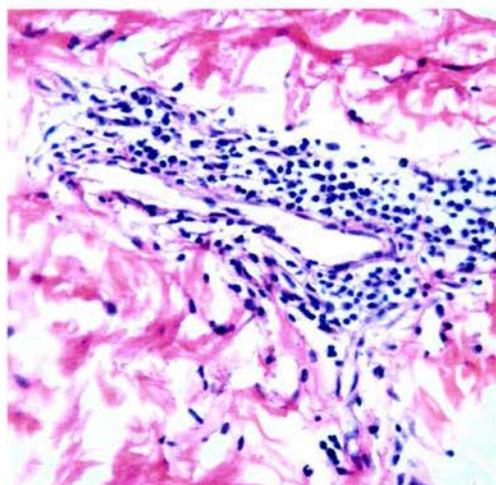
**Figura 30.- Necrosis grasa masiva**



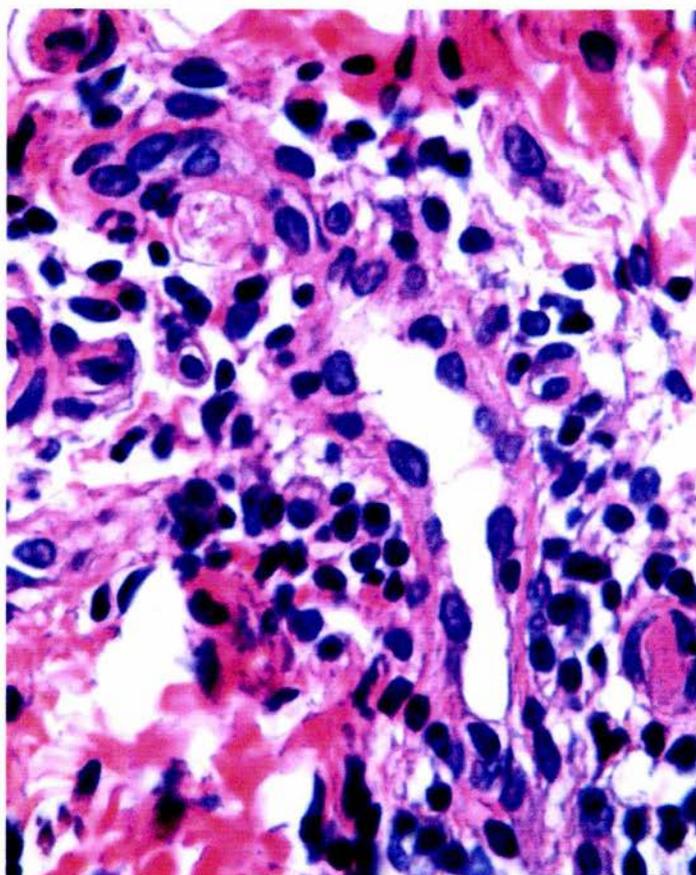
**Figura 31.- Necrosis grasa con hialinización.**



**Figura 32.- Depósitos intersticiales de mucina en dermis profunda y TCSC.**



**Figura 33.- Vaso capilar dilatado con infiltrado inflamatorio en pared y alrededor de ella.**



**Figura 34.- Vaso capilar con edema endotelial e infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y escasos neutrófilos que rodean la pared.**

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## Referencias Bibliográficas

- 1- Sierra X. Historia del lupus eritematoso. *Dermatology Online Journal* 1999;38:315-22.
- 2- Costner MI and Sontheimer RD. Lupus erythematosus IN Freedberg IM, Eison AZ, Wolff. Et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 6<sup>th</sup> ed, New York:McGraww-Hill;2002, pag. 1677-93.
- 3- Kündig TM, Trüeb RM and Krasovec M. Lupus profundus/panniculitis. *Dermatology* 1997;195:99-101.
- 4- Martínez V. Lupus Eritematoso cutáneo en niños. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua. 2000.
- 5- Lopeztello AL. Lupus Eritematoso cutáneo crónico y su asociación con genes clase II del CMH (HLA-DR). Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua. 2001.
- 6- Stein LF, Saed GM and Fivenson DP. T-cell cytokine network in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1997;137(2): 191-6.
- 7- Lipsker DM, schreckenberG-Gilliot C, Uring-Lambert B, et al. Lupus erythematosus associated with genetically determined deficiency of the second component of the complement. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1508-14
- 8- Sanders CJG, Weelden HV, Kazzaz GAA, Sigurdsson V, Toonstra J and Bruijnzeel-Koomen CAMF. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol* 2003;149:131-137.
- 9- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch dermatol* 1979;115:1409-15.
- 10- Herrero C, Bielsa I, Font J, Lozano F, Ercilla G, Lecha, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus: Clinicopathologic in thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1057-62.
- 11- Mutasim DF. Severe Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting with generalized arthroderma and bullae. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:947-9.
- 12- Millard TP, Hawk JLM, Mcgregor JM. Photosensitivity in lupus. *Lupus* 2000, 9:3-10.
- 13- Yell JA, Mbuagbaw J and Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic erythematosus. *Br J Dermatol* 1996;135:355-62.
- 14- Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus eritematosus and discoid erythematosus. *Arch dermatol* 1984;120:332-7.
- 15- Jerdan MS, Hood AF, Moore GW, Callen JP. Histopathologic comparison of the subset of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990;26:52-5.
- 16-Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. *Arch dermatol* 1982;118:412-16.
- 17- Santa Cruz DJ, Uitto J, Eisen AZ and Prioleau PG. Verrucous lupus erythematosus: Ultrastructural studies on a distic variant of chronic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:82-90.
- 18- Caproni M, Palleschi GM and Fabbri P. Discoid lupus erythematosus lesions developed on lupus erythematosus profundus nodules. *Int J Dermatol* 1995;34(5):357-9.
- 19- Galindo EC, Sánchez de Paz F, Mansilla I, et al. Lupus erythematosus profundus: Case reports. *Cutis* 2001;67:465-7.
- 20- Pei-Lin P, Hoon S andTan T. Lupus erythrmatosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol* 2002;41:488-90.

- 21- Martens PB, Moder KG and Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J. Rheumatol* 1999;26:68-72.
- 22- Daniel WP, Perniciario C, Rogers III RS et al. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis* 1994;54:395-99.
- 23- Goyal S and Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:142-4.
- 24- Dekle CL, Mannes KD, Davis LS and Sanguenza OP. Lupus tumidus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:250-3.
- 25- Ruiz H, and Sánchez JL. Tumidus lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;21(4):356-60.
- 26-Costner M and Jacobe H. Dermatopathology of connective tissue diseases IN William DJ, Cockerell CJ, Dzubow LM, Paller AS, Yancey KB: advances of dermatopathology. St Louis Mosby, Inc 2000;323-59.
- 27- Crowson AN and Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001;28:1-23.
- 28- Bielsa I, Herrero C, Collado A, Cobos A, Palou J and Mascaró JM. Histopathologic finding in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994;130:54-8.
- 29- Perniciario C, Randle HW and Perry HO. Hypertrophic Discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol surg* 1995;21:255-7.
- 30- Peter MS and Su WP. Eosinophils in lupus panniculitis and morphea profunda. *J. Cutan Pathol* 1991;18:189-90.
- 31- Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P and Megahed M. Histopathologic in lupus erythematosus tumidus: review de 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(6):901-8.
- 32- Helm TN and Jones CM. Chilblain lupus erythematosus lesions precipitated by the cold. *Cutis* 2002;69:183-4, 190.
- 33- David-Bajar KM and Davis BM. Pathology, immunopathology and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:145-57.
- 34- Millard LG and Rowell NR. Abnormal laboratory test results and their relationship to prognosis in discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1979;115:1055-8
- 35- Ting WW and Sontheimer RD. Local therapy for cutaneous and systemic lupus erythematosus: practical and theoretical considerations. *Lupus* 2001;10:171-84.
- 36- Walker SL, Kirby B and Chalmers RJG. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002;147:385-410..
- 37- Chung H and Hann S. Lupus panniculitis treated a combination therapy of hydroxychloroquine and quinacrine. *J Dermatol* 1997;24:569-72.
- 38- Karim MY, Ruiz-Irastorza G, Khamashta and Hughes GRV. Update on therapy-thalidomide in the treatment of lupus. *Lupus* 2001;10:188-92.
- 39- Alfadley A, Rayes HA, Hussein W, Al Dalaan A and AL-Aboud. Thalidomide for treatment of severe generalized discoid lupus lesion in two patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S89-91.
- 40- Bottomley WW and Goodfiel M. Methotrexate for the treatment of severe mucocutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1995;133:311-14.
- 41- Boehm I and Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson Succes treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001;137:235-6.

- 42- Aoki T, Ishizawa T, Hozumi Y, and Kondob S. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson responding to surgical treatment: a report of two patients with anti-Ro/SS-A antibodies. *Br J Dermatol* 1996;134:533-37.
- 43- Tremblay JF and Carey W. Atrophic facial scar secondary to discoid lupus erythematosus: treatment using the Erbium:YAG laser. *Dermatol surg* 2001;27(7):675-77.