

# **Lupus eritematoso tímido: Estudio clínico, microscópico y fotobiológico**

Autora: Clara Rodríguez Caruncho

Directora: Isabel Bielsa Marsol

Codirector: José Manuel Carrascosa Carrillo

Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Medicina

**Trabajo de investigación**

**Septiembre 2010**

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>	4
Definición y clasificación del lupus eritematoso cutáneo	5
Lesiones específicas del lupus eritematoso o lupus eritematoso cutáneo (LEC)	6
Lesiones cutáneas de difícil clasificación. Lupus eritematoso túmido	8
Aspectos fotobiológicos del LEC con especial mención del LET	10
Etiopatogenia del LEC. Estudios realizados en LET	12
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	17
Hipótesis	18
Objetivos	19
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	20
<b>RESULTADOS</b>	24
Epidemiología	25
Clínica	25
Datos de laboratorio	26
Microscopía	27
Estudio fotobiológico	27
<b>DISCUSIÓN</b>	29
<b>CONCLUSIONES</b>	36
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	38
<b>TABLAS</b>	47
<b>FIGURAS</b>	52

# RESUMEN

El lupus eritematoso túmido (LET) es un subtipo de lupus eritematoso cutáneo (LEC) cuyas características se han ido perfilando en la última década. A pesar de ello, existen aún ciertos aspectos controvertidos acerca de esta entidad.

*Material y métodos:* hemos realizado un estudio retrospectivo revisando las características clínicas y microscópicas, así como de pronóstico y laboratorio en 25 pacientes con LET. Por otra parte hemos llevado a cabo un estudio fotobiológico en 9 pacientes.

*Resultados:* todos los pacientes presentaron las lesiones características de LET (eritematosas, infiltradas, sin alteraciones epidérmicas ni cicatriz). Ningún caso presentó criterios de lupus eritematoso sistémico ni manifestó complicaciones propias del lupus. Requirieron tratamiento con antipalúdicos el 88%, con respuesta moderada en el 30%. Sólo un 20% presentó ANA positivos- a títulos < 1/320- y tan sólo un paciente anti Ro positivos. En el examen microscópico hasta un 40% de las biopsias presentaron alteraciones epidérmicas leves, el más frecuente vacuolización focal de la basal. En la dermis se observó en todos los casos un infiltrado linfocitario perianexial y perivascular. Estudio fotobiológico: se indujeron lesiones en un 55'5% de los pacientes, con predominio de las lesiones provocadas por UVB (80%) frente a UVA (20%).

*Conclusiones:* El LET constituye una variante de LEC con unas características clínicas, microscópicas y evolutivas particulares. En nuestro medio, la mayoría de pacientes requieren tratamiento con antipalúdicos. En cuanto a la microscopía, la presencia de alteraciones epidérmicas leves es mucho más habitual de lo que algunos trabajos reflejan. Finalmente, fotoprovocamos lesiones en un 55% de los pacientes, de forma predominante dentro del espectro UVB.

# INTRODUCCIÓN

## Definición y clasificación del lupus eritematoso cutáneo

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune cuyo espectro clínico es amplio y heterogéneo, tanto en lo que hace referencia a la semiología como al pronóstico. En un extremo se encuentran aquellos pacientes que desarrollan manifestaciones potencialmente letales cumpliendo criterios de lupus eritematoso sistémico (LES) y en el otro, los pacientes con lupus eritematoso cutáneo (LEC), que presentan únicamente manifestaciones cutáneas sin complicaciones en otros órganos. En este caso, el riesgo para la vida del paciente es mínimo pero no debe olvidarse la morbilidad que las lesiones cutáneas de LE pueden ocasionar por su extensión, cronicidad, riesgo de cicatrices y desfiguramiento de la apariencia física. Por otra parte, la existencia de lesiones de LEC no excluye la posibilidad de que el paciente pueda desarrollar enfermedad sistémica en algún momento de su evolución.

Las lesiones cutáneas del LE constituyen una de las manifestaciones más visibles y frecuentes de esta enfermedad. Estas lesiones muestran una gran variabilidad, tanto en su expresión clínica como microscópica, lo que confiere cierta dificultad a la hora de clasificarlas y facilita el uso de una prolífica terminología, en muchas ocasiones, mal aplicada (1). En la **tabla 1** se recoge una propuesta personal de clasificación que se basa en la experiencia propia y la extraída de la literatura (1). En un primer grupo se englobarían todas aquellas lesiones cutáneas específicas de la enfermedad que traducen, desde el punto de vista microscópico, la presencia de una dermatitis de la interfase como cambio más prominente. Cualquiera de estas lesiones permiten establecer por sí mismas el diagnóstico de lupus eritematoso y se identifican bajo el término genérico de lupus eritematoso cutáneo (LEC). A su vez, en el LEC se distinguen tres subgrupos importantes -el lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), el lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) y el lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)- que se definen por las

características clínicas y evolutivas de las lesiones cutáneas; dentro de cada subgrupo se identifican distintas variantes. Un cuarto subgrupo a considerar es el de lesiones cutáneas de LE de difícil clasificación, dentro del cuál estaría de forma provisional el lupus eritematoso túmido (LET), puesto que no existe consenso por el momento acerca de dónde clasificarlo. El segundo gran grupo está constituido por un número amplio de lesiones cutáneas muy polimorfas, que no son exclusivas del LE ya que pueden verse en el contexto de otras enfermedades autoinmunes, y no permiten por sí solas establecer el diagnóstico de LE. Se engloban bajo el término genérico de lesiones cutáneas inespecíficas y en la microscopia de las mismas no es posible observar una dermatitis de la interfase como es característico en las lesiones cutáneas específicas del primer grupo. (1-4).

## **Lesiones específicas del lupus eritematoso o lupus eritematoso cutáneo (LEC)**

### *Lupus eritematoso cutáneo crónico*

El LECC se caracteriza por la evolución tórpida de las lesiones, que suelen presentar intensas alteraciones epidérmicas (descamación, atrofia o taponamiento folicular) y tienen tendencia a curar dejando algún tipo de cicatriz. El subtipo más común de LECC es el lupus eritematoso discoide (LED), siendo menos frecuentes el LE hipertrófico y el LE profundo o paniculitis lúpica. Sólo un 20% de estos pacientes tienen ANAs en sangre periférica y las complicaciones sistémicas son muy raras.

### *Lupus eritematoso cutáneo subagudo*

El LECS se caracteriza por el desarrollo de unas lesiones anulares o psoriasiformes que presentan descamación o costras y son, con frecuencia,

desencadenadas por la exposición solar. Estas lesiones suelen curar dejando hipopigmentación pero no cicatriz. El porcentaje de estos pacientes que presentan ANAs positivos es elevado, se ha estimado del 90%, siendo con frecuencia anti-Ro (60-70%) y anti-La (30%) positivos. Alrededor de un 40% de estos pacientes pueden presentar clínica sistémica que, sin embargo, suele ser leve, predominando las complicaciones musculoesqueléticas.

#### *Lupus eritematoso cutáneo agudo*

Finalmente, el LECA cursa como un eritema malar o una erupción macular generalizada, también con frecuencia inducido por el sol. Estos pacientes casi siempre presentan manifestaciones sistémicas floridas, cumplen criterios de LES y presentan títulos altos de ANAs, anti-DNA y alteraciones del complemento.

Los tres tipos de lesiones hasta aquí descritas son “específicas” del LE. Esto significa que todas ellas comparten unos hallazgos microscópicos comunes que son: en la dermis, un infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial, y en la epidermis vacuolización de las células de la capa basal junto con la presencia no constante de queratinocitos necróticos más o menos numerosos. La histopatología no permite establecer un diagnóstico de certeza del subtipo de LEC, puesto que las diferentes formas clínicas pueden presentar hallazgos microscópicos comunes. No obstante, el LECS habitualmente presenta un mayor daño epidérmico y el LED suele cursar con atrofia pilosebácea (5).

## **Lesiones cutáneas de difícil clasificación. Lupus eritematoso túmido**

Además de estos tres subtipos clásicos de LEC, en los últimos años viene definiéndose un cuarto grupo de pacientes que desarrollan unas lesiones cutáneas que se identifican bajo el término “lupus eritematoso túmido” (LET). Sus características clínicas y microscópicas, así como su clasificación dentro del LEC, se encuentran a día de hoy en proceso de definición.

El término LET fue acuñado en la literatura por primera vez en 1930 (6) por Gougerot y Burnier cuando describieron a cinco pacientes que desarrollaron unas lesiones eritematosas, infiltradas, lisas, sin descamación ni otro cambio en la superficie. Sin embargo, cuando a finales de la década de los años 70 Gilliam et al (7) propusieron una innovadora clasificación de las lesiones cutáneas de LE en la que se distinguía básicamente los tres tipos de lesiones específicas descritas en los párrafos previos (LECC, LECS y LECA), el LET no se contempló de forma explícita como un tipo más sino que se incluyó como una variante o subgrupo del LECC. Ello favoreció que durante años no adquiriera el protagonismo que le correspondía si atendemos a su frecuencia real en la práctica diaria. De hecho, estudios recientes evidencian que la frecuencia del LET ha sido subestimada (8,9), en parte debido a este desconocimiento y porque en la práctica los pacientes con este tipo de lesiones eran diagnosticados de LECC.

En los últimos 10 años varios autores, tras recoger un número considerable de casos y analizar las características clínicas y microscópicas de las lesiones que desarrollaban, han rescatado el término LET para identificar este subgrupo de pacientes y considerarlos un grupo distinto al clásico LECC. De hecho, desde el punto de vista clínico, las lesiones de LET no comparten ninguno de los rasgos clínicos que definen al LECC como son, en esencia, su carácter persistente y tendencia a dejar cicatriz cuando

cura (10). En el LET las lesiones consisten en pápulas o placas eritematosas, de aspecto suculento, que a diferencia de lo que ocurre en el LECC, no presentan descamación, tapones foliculares ni atrofia y curan sin dejar cicatriz alguna (6, 8, 9, 11-14). Por otro lado, dichas lesiones aparecen en forma de brotes, casi siempre en relación con la exposición solar en primavera y verano, de forma predominante en zonas fotoexpuestas como el escote, los hombros, la cara o los brazos. En el LECC, si bien las lesiones pueden empeorar con el sol, su inicio y desarrollo suele ser independiente de la exposición solar y, como ya se ha comentado, persisten durante meses y años tanto en verano como en invierno.

Desde el punto de vista sistémico, el LET sí que guarda una gran similitud con el LECC ya que en ambos grupos el riesgo de desarrollar enfermedad visceral de LE es muy pequeño. Los pacientes con LET no suelen presentar alteraciones analíticas propias del LES, como leucopenia o alteración de la función renal. Tampoco suelen asociar títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) ni tienen anticuerpos anti-Ro ni anti-DNA positivos. (8, 9, 11-14). De la misma manera, es excepcional que los pacientes con LET cumplan criterios de LES.

Si atendemos al carácter fotosensible del LET, es importante mencionar que las lesiones no aparecen de forma inmediata tras la exposición solar, sino tras un tiempo de latencia que varía entre las 24 horas y varias semanas (11, 12, 15, 16). Este comportamiento, unido a la persistencia de los brotes a lo largo de todo el periodo estival e incluso más allá del mismo, permite diferenciar el LET de una entidad también fotoinducida denominada erupción polimorfa lumínica (EPL), que puede ser muy similar, si no indistinguible, tanto desde el punto de vista clínico como microscópico, al LET (17). A diferencia del LET, las lesiones de EPL se desarrollan de forma precoz tras la fotoexposición, desaparecen a los pocos días de su inducción y los brotes van

desapareciendo a medida que el paciente se expone al sol ya que se genera un fenómeno de tolerancia muy característico de la EPL. Además, suele ser una erupción muy pruriginosa y en ocasiones cursa con aparición de vesículas o pseudovesículas, hechos que no se dan en el LET. Los pacientes con LET, por otra parte, empeoran si se siguen exponiendo al sol y presentan lesiones persistentes más allá del verano. Más adelante se tratará con detalle el tema de la fotosensibilidad en el LE, en general, y en el LET en particular.

Uno de los aspectos más controvertidos del LET es la definición de sus características microscópicas. En concreto, existe diversidad de opiniones en cuanto a la afectación o daño de la epidermis. Si bien algunos trabajos han extendido la idea de que en el LET la epidermis se encuentra intacta (12,18), otros autores hallan en la mayoría de sus pacientes cambios epidérmicos (atrofia, degeneración vacuolar, hiperqueratosis, taponamiento folicular) en grado leve (9). Este es un dato importante ya que la completa ausencia de daño en la epidermis podría ser suficiente para cuestionar, según algunos autores, la verdadera relación del LET con el lupus eritematoso (19). En cuanto a los hallazgos en la dermis, el LET presenta un infiltrado linfocitario perivasicular y perianexial, igual que el resto de formas de LEC, y depósito abundante de mucina (9, 12, 18). Según Schmitt et al. (11) la presencia de mucina sería más intensa en el LET que en el LECS y LED.

### **Aspectos fotobiológicos del LEC con especial mención del LET**

La fotosensibilidad que caracteriza al LE es un fenómeno bien conocido desde las primeras descripciones que se hicieron de la enfermedad (20). Los estudios fotobiológicos han permitido definir mejor el perfil de fotosensibilidad de las diferentes formas de LEC. Estos estudios se basan en administrar de forma artificial radiación

ultravioleta (RUV), utilizándose en el caso del LEC ultravioleta A (UVA) y ultravioleta B (UVB). A pesar de que la radiación solar está compuesta por varios espectros de radiación, la mayor parte de los efectos biológicos sobre la piel son producidos por UVA y UVB. Los UVB son absorbidos fundamentalmente en las capas superficiales de la epidermis mientras que los UVA pueden alcanzar la dermis (21).

Las dosis administradas de UVA y UVB y la metodología utilizada varían en los diferentes grupos de estudio (22-30). Esto se debe fundamentalmente a que las lámparas de UVA y UVB, y por tanto las dosis que pueden administrar así como el espectro que cubren, no son las mismas en todos los centros, por lo que es difícil estandarizar un protocolo de fotoprovocación. Este hecho ocasiona que los resultados de los estudios fotobiológicos varíen en los diferentes trabajos publicados y sean difíciles de comparar. A pesar de ello, en líneas generales, existe uniformidad respecto a algunas conclusiones. Los estudios que han utilizado los dos tipos de radiaciones han demostrado que tanto UVB como UVA pueden desencadenar lesiones en los pacientes con LE (11, 12, 15, 16, 29, 30). Aunque también se han realizado estudios con luz visible, en general se ha comprobado que el desarrollo de lesiones bajo este espectro de radiación se acompañaba siempre de lesiones provocadas por radiación UV.

Por otra parte, el patrón de respuesta a la fotoprovocación en todas las formas de LEC se da de la siguiente manera: una latencia de aparición de las lesiones tras la provocación que varía entre 1 día y 3 semanas y una persistencia de las mismas de aproximadamente 2 semanas a 2 meses (15).

En los últimos años se han publicado varios estudios fotobiológicos en pacientes con LET que, con alguna excepción (13), han sido realizados por el mismo grupo de trabajo (11, 12, 15, 16). Estos últimos concluyen que el LET es la forma más fotosensible de LE, con porcentajes de lesiones fotoinducidas del 70-76%. En el LECS

se desencadenan lesiones en un 62-63% (11, 15), en el LES en un 60% (15) y en el LED se dan resultados variables en los diferentes estudios, entre el 41% (15) y el 67% (11).

En el estudio realizado por Choonhakarn et al. (13) se desencadenan lesiones en un porcentaje más bajo de pacientes con LET (el 50%), a pesar de utilizar el mismo protocolo de fotoprovocación. No obstante, como limitaciones a la hora de interpretar dicho resultado hay que tener en cuenta que no especifican el utilaje utilizado y que el fototipo de los pacientes es presumiblemente más elevado que el de los anteriores estudios, puesto que se trata de pacientes de la India mientras que el resto de estudios se han realizado en Alemania, con pacientes de fototipos probablemente claros.

En resumen, la fotosensibilidad en el LE es un fenómeno bien conocido y respaldado tanto por las observaciones clínicas como por los estudios fotobiológicos. Los trabajos publicados apuntan al LET como la forma más fotosensible de LEC. No obstante, esta afirmación debe interpretarse con cautela puesto que estos estudios administran RUV en condiciones experimentales, lo cual no siempre traduce de forma fiel la radiación solar a la que se expone el paciente en condiciones reales. Por otra parte los resultados pueden variar en función del utilaje y las dosis de UVA y UVB que se administran.

## **Etiopatogenia del LEC. Estudios realizados en LET**

Tal y como se ha comentado, el LE es una enfermedad multisistémica que puede afectar a varios órganos o localizarse exclusivamente en la piel. Su etiopatogenia es compleja y se ve influenciada por factores genéticos, ambientales y hormonales. Por otra parte, los mecanismos patogénicos que inducen la lesión de uno u otro órgano probablemente no sean idénticos.

Por lo que respecta a las manifestaciones cutáneas del LE, la fotosensibilidad tiene un papel central en la etiopatogenia. Por otro lado, la luz solar, además de provocar dichas lesiones, es posible que también pueda jugar un papel como desencadenante de las manifestaciones sistémicas del LES (31,32). Los mecanismos que median entre la exposición a la RUV y la aparición de lesiones no han sido aún completamente dilucidados, aunque se ha avanzado en su conocimiento.

De forma general, la RUV en dosis intermedias o altas conduce a la liberación por parte de las células epidérmicas de citocinas como el TNF-  $\alpha$  y la IL-1 que a su vez desencadenan la síntesis de otras citocinas proinflamatorias. Esto conlleva la activación de los linfocitos y la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y queratinocitos (p.e ICAM-1) (33). Por otra parte, la RUV induce la apoptosis de los queratinocitos y la expresión de autoantígenos en su superficie (34).

En condiciones normales, las células apoptóticas son eliminadas de forma rápida del organismo para evitar la liberación de las enzimas intracelulares y la exposición de autoantígenos. Posibles anomalías en el aclaramiento de las células apoptóticas han adquirido relevancia como posible origen de las manifestaciones en el LE, tanto en el LES como en el LEC (35,36). De esta forma, la RUV, a través de la apoptosis celular que provoca en los queratinocitos, sería el principal desencadenante de las lesiones cutáneas. No obstante, no está claro si el fallo radica en un déficit del aclaramiento de las células apoptóticas con el consiguiente acúmulo de las mismas (37), o en un aclaramiento “inflamatorio” (38,39). Por otra parte, no se conoce el motivo por el cual los pacientes con LE presentarían esta anomalía en el aclaramiento de las células apoptóticas o de la respuesta inflamatoria. Si bien en el LES existen alteraciones que lo podrían justificar, como el déficit en el sistema del complemento (40), éste no se da en la gran mayoría de casos de LE con afectación exclusivamente cutánea.

En cualquier caso, parece evidente el papel de las células apoptóticas como iniciadoras de la respuesta autoinmune. Debido al fallo en el sistema de aclaramiento de las células apoptóticas, éstas sufren una necrosis secundaria y se desencadenan estímulos proinflamatorios. Este proceso conduce a la exposición de autoantígenos en la superficie celular (35,41), los cuales a su vez sufren modificaciones durante la apoptosis (oxidación, fosforilación o citrulinación) que los hacen más inmunogénicos (42). La unión de autoanticuerpos a estos antígenos daría lugar a una respuesta inflamatoria y la consiguiente producción de citocinas (41, 43, 44). De estos autoanticuerpos, los anti-Ro son los más conocidos y han sido los más estudiados en relación a la fotosensibilidad. Se ha demostrado que la RUV puede inducir la expresión de antígenos Ro/SS-A en la superficie celular (45) y la posterior unión de los anticuerpos anti-Ro a la superficie de los queratinocitos (46,47). Por otro lado, es bien conocida la relación entre la presencia del anticuerpo anti-Ro en la sangre periférica y el desarrollo de enfermedad, fundamentalmente cutánea y cardiaca, en el lupus neonatal como consecuencia del paso transplacentario de anti-Ro desde una madre portadora al feto (48). No obstante, no se ha podido demostrar *in vivo* en los pacientes con LE una relación directa entre la presencia de estos anticuerpos y la fotosensibilidad, por lo que el papel de estos autoanticuerpos sigue siendo un tema controvertido (49). Además, como ya se ha comentado, no todos los pacientes con lesiones cutáneas de LE, en especial las formas de LED y LET, se asocian a la presencia de autoanticuerpos en sangre. De hecho, esto es así tan sólo en el LES y el LECS y, por tanto, sería en estas formas donde la participación de los autoanticuerpos, al menos de que se conocen hasta el momento actual, podría jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad.

No obstante, la RUV genera respuestas proinflamatorias por mecanismos alternativos a la unión de los autoanticuerpos a las células. La RUV puede inducir la

producción de quimiocinas por parte de los queratinocitos (CCL5, CCL20, CCL22 y CXCL8), además de IL-1 y TNF-  $\alpha$ . Por otra parte, de forma secundaria a su apoptosis, las células de la capa basal epidérmica liberan quimiocinas homeostásicas (CCL27) hacia la dermis. Todas estas quimiocinas constituyen probablemente la señal para el reclutamiento de los primeros linfocitos T, productores de interferón  $\gamma$ , y células dendríticas plasmacitoides (CDp), a su vez productoras de interferón  $\alpha$  (50).

Las CDp constituyen un tipo de células dendríticas cuya función principal es la secreción de grandes cantidades de interferón tipo I (interferón  $\alpha$  y  $\beta$ ) (51) en respuesta a las infecciones virales. Estas células reconocen el DNA o RNA viral a través de unos receptores endosómicos llamados TLR7 y 9 (52). Estudios recientes han demostrado que las CDp también tienen un papel central en la fisiopatología del LE. Se ha demostrado su presencia en las lesiones cutáneas de LE, tanto de pacientes con LEC (50, 53, 54, 55) como de pacientes con LES (50, 53, 54, 56). De la misma manera, los niveles de interferón  $\alpha$  se encuentran elevados en la sangre periférica de los pacientes con LES (57) y en la piel se ha encontrado aumentada la expresión de MxA, una proteína que es inducida por el interferón  $\alpha$  (54, 55, 56). El interferón  $\alpha$ , junto con el interferón  $\gamma$  producido por los linfocitos T, induce la producción de una serie de quimiocinas (CXCL 9, 10 y 11) por parte de las células estructurales de la piel (queratinocitos, células endoteliales y fibroblastos), que a su vez atraen a más linfocitos T y CDp. De esta manera se establece un sistema de amplificación de la respuesta inflamatoria (50).

Sin embargo, dentro de esta hipótesis queda una pregunta importante por resolver, que es cómo se activan las CDp. Se ha propuesto que en los pacientes con LES se formarían inmunocomplejos que serían internalizados en las CDp a través del receptor Fc  $\gamma$ RIIa y, de esta manera, se unirían al receptor TLR intracelular (58). Se ha

demonstrado también que las células apoptóticas y necróticas liberan material que, unido a IgG de pacientes con LES, induce la producción de interferón  $\alpha$  por las CDp (59). Pero una vez más este mecanismo no es extrapolable a las formas de LEC que cursan sin autoanticuerpos en sangre como el LED o el LET. En este sentido, se ha propuesto en el LEC (60) un mecanismo de activación de las CDp similar al descrito por Lande et al. (61) en la psoriasis. Estos autores identificaron un péptido antimicrobiano llamado LL37 capaz de formar complejos con DNA autólogo que son internalizados en las CDp para activar el receptor TLR 9 (61).

En cuanto a la forma de LEC que nos ocupa, el LET, se han publicado hasta la fecha dos estudios dirigidos a investigar el papel de estas células. Obermoser et al (62) hallaron CDp, interferón  $\alpha$  y MxA tanto en lesiones espontáneas como en lesiones fotoprovocadas de forma experimental, con una disposición perivascular y perianexial, en concordancia con la localización del infiltrado inflamatorio en el LET. Muy interesantes han sido también los resultados obtenidos por Wackernagel et al. (63). Estos autores observaron la presencia de CDp en varias formas de LEC, incluyendo el LET, y su ausencia en las lesiones de EPL, lo que apoyaría por un lado, la existencia de mecanismos patogénicos completamente diferentes en ambas entidades (LET y EPL) y, por otro, el origen lúpico del LET, un aspecto clave que, como se ha comentado previamente, ha sido cuestionado por algunos autores.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO**

## HIPÓTESIS

El LET es, según los trabajos publicados, una entidad con unas características clínicas y pronósticas bien establecidas. El problema se encuentra en la definición de sus características microscópicas y en concreto en la existencia o no de alteraciones epidérmicas. En este sentido, llama la atención la discordancia entre los resultados de diferentes trabajos, tal y como se ha mencionado anteriormente. Por otra parte, en nuestra práctica clínica, los informes anatopatológicos de estos pacientes con frecuencia hacen referencia a la presencia de alteraciones epidérmicas. Todo ello nos conduce a pensar que es posible que se haya subestimado la existencia de daño epidérmico microscópico en el LET.

Por otra parte, se ha atribuido al LET una fotosensibilidad muy elevada. No obstante, esta conclusión se ha establecido en base a los resultados de estudios de fotoprovocación que utilizan UVA de banda estrecha a dosis elevadas y, por tanto, eritematógenas. Tal y como se comentará más adelante, éstas se alejan del espectro de radiación que el paciente recibe en condiciones fisiológicas.

Por último, si bien parece clara la implicación de las CDp en la etiopatogenia de todos los tipos de LE, no se conocen con exactitud sus mecanismos de activación ni en qué momento del proceso inflamatorio actuarían, puesto que la mayoría de estudios se han realizado en lesiones ya establecidas. La alta fotosensibilidad del LET y su capacidad de ser fotoinducido hace que constituya un buen modelo experimental para estudiar la evolución del infiltrado inflamatorio desde momentos muy tempranos tras la fotoprovocación.

## OBJETIVOS

- Establecer las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de los pacientes diagnosticados de LET en nuestro servicio
- Revisar sus características microscópicas con especial atención a la presencia de daño epidérmico
- Caracterizar el perfil de fotosensibilidad de nuestros pacientes bajo condiciones experimentales
- Estudiar la evolución del infiltrado de CDp mediante la obtención de muestras de piel de pacientes con LET tras la aplicación de RUV

## MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra la componen 25 pacientes diagnosticados de LET en base a los siguientes criterios clínicos:

- Pápulas o placas eritematosas, lisas, de aspecto suculento o infiltrado, sin descamación, costra ni cicatriz residual.
- Lesiones que aparecen tras un período de latencia variable tras la exposición solar, o de forma independiente a ésta, y que son de carácter persistente.

El estudio consta de una fase retrospectiva y una fase prospectiva

- Fase retrospectiva:
  - Revisión de los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio (hemograma, bioquímica, complemento, ANA, ENA y anti-DNA).
  - Examen mediante microscopio óptico de 25 biopsias de lesiones cutáneas primarias (no fotoinducidas de forma experimental) por dos observadores independientes y resolución de las posibles discordancias de mutuo acuerdo.
- Fase prospectiva: estudio fotobiológico
  - Muestra: 9 pacientes con LET que voluntariamente aceptaron participar tras haber recibido información oral y escrita (consentimiento informado) acerca del estudio. Se siguieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:
    - Criterios de inclusión:
      - Pacientes con el diagnóstico previo de LET
      - Pacientes que no se encontraban realizando tratamiento con antipalúdicos en el momento de la inclusión o en los que fue posible la suspensión de dicho tratamiento un mes antes del estudio por encontrarse la enfermedad en fase inactiva.

- Criterios de exclusión:
  - Menores de 18 años
  - Embarazadas
  - Pacientes en los que la actividad de la enfermedad no permitió retirar los fármacos antipalúdicos el mes previo.
  - Pacientes que por la presencia concomitante de otras enfermedades requerían tratamiento con fármacos que pueden interferir con la aparición de lesiones (inmunosupresores, antipalúdicos) o que pueden dar lugar a fototoxicidad.
- Utilaje: para el fototest con UVA utilizamos un UV 180L (Waldmann, 315-400nm). Como fuente de UVB utilizamos una lámpara UV-6 (UV 802L, Waldmann, 280-360 nm). La radiación se midió con un espectrómetro de UV (Waldmann)
- Procedimiento del estudio fotobiológico:
  - **Día 1:** Determinación de la dosis eritematógena mínima (DEM); para ello se administraron 9 dosis crecientes de UVB en 9 áreas de 3x3 cm de la zona superior de la espalda. Se realizó una lectura de forma inmediata y a las 24 horas. La dosis a la que se produce el mínimo eritema se considera la DEM y sirve para administrar las dosis adecuadas de UVB en los días siguientes.
  - **Días 2, 3 y 4:** Test de fotoprovocación sobre 3 áreas de la espalda de 7x7 cm, una para UVB, otra para UVA y un área central para UVA+UVB (ver **figura 1** ). Se administraron 30 J/cm<sup>2</sup> de UVA y 1'5xDEM de UVB, a diario durante 3 días

consecutivos. En los casos en los que se provocó un eritema sintomático, el test se suspendió aunque no se hubieran cumplido los 3 días.

- Una vez finalizado el test, los pacientes fueron controlados de forma regular por un período de 6 semanas.
- El criterio para definir la positividad en el fototest fue que las lesiones fotoinducidas fueran clínicamente compatibles con LET según los criterios arriba mencionados. La simple presencia de eritema no palpable no se consideró como una lesión específica. Por otra parte, se tomaron 2 biopsias mediante punch de 4mm de aquellas lesiones fotoinducidas. Una se fijó en formol para estudio con hematoxilina-eosina y otra se congeló a -30° C con el fin de preservar tejido para su posterior estudio inmunológico.

# RESULTADOS

### Epidemiología

De los 25 pacientes, 10 (40%) fueron hombres y 15 (60%) mujeres. La media de edad de inicio y diagnóstico de la enfermedad fue de 37'4 años (rango de 19 a 64) y 41'2 años (rango de 25 a 64), respectivamente.

La media del tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 90 meses.

### Clínica

Todos los pacientes presentaron lesiones eritematosas, infiltradas, sin alteraciones epidérmicas, cicatriz ni hipopigmentación. 6 pacientes (24%) presentaron pápulas, 1 (4%) placas, 18 (72%) pápulas y placas (**Figura 2**) y 5 (20%) lesiones anulares asociadas o no a los otros tipos de lesiones (**Figuras 3-5**). La localización de las lesiones fue la siguiente: 18 pacientes (72%) presentaron lesiones en el tórax, 16 (64%) en la espalda, 15 (60%) en la cara, 14 (56%) en las extremidades superiores y 4 (16%) en las extremidades inferiores.

Según la anamnesis, 15 pacientes (60%) refirieron una relación positiva entre la aparición de las lesiones y la fotoexposición. 7 pacientes (28%) negaron esta asociación y en 3 (12%) este dato fue desconocido. 22 pacientes (88%) presentaron predominio de los brotes en primavera y verano, frente a 3 pacientes (12%) que refirieron presentar brotes con la misma intensidad durante todo el año. Las lesiones aparecieron con una media de 2 días tras la exposición solar (este dato se pudo recoger en 9 pacientes).

La duración individual de la lesión según el paciente se situó en una media de 35'7 días; en la mayoría de pacientes (un 73'3%) persistieron entre 7 y 30 días.

Durante el tiempo de seguimiento, 2 (8%) pacientes desarrollaron lesiones propias de otros tipos de LEC: 1 paciente presentó una paniculitis lúpica en la

extremidad superior y una alopecia con rasgos microscópicos de LED y 1 paciente una placa de LED en la mejilla. Aparte de estos pacientes con lesiones específicas de LEC, 1 (4%) paciente presentó lesiones compatibles con perniosis en los pabellones auriculares.

Ninguno de los pacientes cumplió criterios de LES durante el seguimiento.

En cuanto a la respuesta al tratamiento (**Figura 6**), 22 pacientes (88%) requirieron tratamiento con antipalúdicos por la localización, extensión y/o persistencia de las lesiones. En los restantes 3 pacientes (12%) la clínica se controló con corticoides tópicos y fotoprotección.

De los pacientes que recibieron antipalúdicos, el 12% se trajeron por un tiempo limitado, con mejoría de la clínica que permitió suspender el tratamiento, un 12% requirieron un tratamiento continuado y la mayoría de los pacientes (68%) realizaron tratamiento intermitente de los brotes, habitualmente en primavera y verano. En un 2% de pacientes se perdió el seguimiento. La respuesta a los antipalúdicos fue buena (escasas o ninguna lesión) en el 70% y regular (mejoría moderada) en el 30%. En ningún paciente se observó una respuesta nula o empeoramiento (**Figuras 7 a,b**).

#### Datos de laboratorio

El hemograma, la bioquímica y el sedimento de orina fueron normales en todos los pacientes, así como los valores de VSG.

En 5 pacientes (20%) se identificaron ANAs en la sangre periférica. Los títulos oscilaron entre 1/160 y 1/320 como máximo. Los anticuerpos anti-DNA fueron negativos en los 10 pacientes en los que se determinaron. Los anticuerpos anti-Ro fueron positivos en 1 paciente de 16 (6'25%), el cual por otra parte presentaba ANA negativos.

Los valores de complemento se determinaron en 23 pacientes y se encontraron disminuidos de forma persistente en 1 (4'3%) y de forma intermitente en 2 (8'7%).

### Microscopía

a) Hallazgos microscópicos en la epidermis y la unión dermoepidérmica (tabla 2):

Tal y como se refleja en la tabla, 12 (48%) biopsias no presentaron alteración epidérmica alguna. 10 (40%) casos mostraron alteraciones leves en la epidermis, en forma de vacuolización focal de la basal (10/25 -40%-), atrofia leve ( 4/25 -16%-), hiperqueratosis leve (2/25 -8%-) o taponamiento folicular leve (3/25 -12%-). En 3 (12%) casos las alteraciones epidérmicas fueron moderadas o intensas; en este grupo, 3/25 (12%) presentaban vacuolización basal moderada o intensa y 1/25 (4%), atrofia epidérmica intensa.

b) Hallazgos microscópicos en la dermis (tabla 3):

En todas las biopsias se observó un infiltrado de predominio linfocitario que se distribuyó alrededor de los vasos y los anejos. En la mayoría la intensidad del infiltrado fue moderada o intensa y alcanzó la dermis superficial y media en 23 muestras (92%). En 9 (36%) biopsias se observó vacuolización del folículo en grado leve o moderado.

El depósito intersticial de mucina fue leve en 3 (12%) biopsias, moderado en 9 (36%) e intenso en 3 (12%). En 10 casos no se pudo valorar por las características de la preparación histológica.

### Estudio fotobiológico

De los 9 pacientes estudiados, 5(55'5%) tuvieron respuestas positivas al fototest. En la **tabla 4** se resumen las características de la respuesta a la fotoprovocación en estos pacientes. Observamos un predominio de lesiones desencadenadas por UVB (4/5: 80%).

La mayoría de las reacciones positivas por UVA+UVB fueron también positivas para UVB y atribuibles, por tanto, a la radiación UVB; 1 (20%) paciente, sin embargo, presentó lesiones fotoinducidas exclusivamente en la zona de UVA+UVB. Por último, 1 (20%) paciente tuvo una respuesta positiva por UVA además de por UVB. En la **figura 8** se puede observar un ejemplo de lesiones de LET fotoinducidas por UVB.

La mayoría (4/5: 80%) de las lesiones aparecieron entre las 24 y las 72 horas tras la fotoprovocación. Sin embargo en 1 paciente éstas se desarrollaron a partir del 12º día de seguimiento. La media del tiempo de aparición de las lesiones fue de 4 días. Su duración osciló entre 1 y 5 semanas, con una media de 22'4 días.

De los 5 pacientes que desarrollaron lesiones ninguno tenía ANA ni ENA positivos previamente a realizar el estudio. Sin embargo, una de las pacientes presentó unos ANA positivos con valores de 1/320 a las 2 semanas de hacer el estudio.

Cabe destacar que en 2 pacientes el test de fotoprovocación desencadenó un empeoramiento y/o aparición de lesiones compatibles con LET a distancia en lugares no expuestos a la RUV artificial (escote, cuello, brazos).

# DISCUSIÓN

Como ya se ha comentado, los estudios publicados aportan datos bastante homogéneos en cuanto a las características epidemiológicas, clínicas, respecto al pronóstico y de laboratorio de los pacientes con LET. Nuestro trabajo no constituye una excepción a ello, aunque sí hemos hallado algunas diferencias sobre algunos aspectos que se puntualizarán en las siguientes líneas.

En cuanto a los datos epidemiológicos, en nuestra serie el porcentaje de varones fue elevado (40%) si se compara con el que se acostumbra a observar en el resto de las formas de LEC, especialmente en el LECS y el LECA. Este es un hecho ya conocido en el LET y reportado en los estudios previos, en los cuales el porcentaje de varones oscila entre el 42 y el 55% (9, 11, 12). La edad de inicio de la enfermedad en nuestros pacientes (37'4 años) también fue similar a la de otras series publicadas (9, 11, 12); ésta es más tardía que la edad a la que suele debutar el LECA o el LECS y parecida a la del LED.

Por lo que respecta a la clínica, las características lesiones eritematosas, infiltradas, sin descamación ni otros cambios en la superficie, ni cicatriz, estuvieron presentes en todos nuestros pacientes, lo cual, por otra parte, es lógico puesto que constituyen un criterio definitorio de la enfermedad. La localización de las lesiones fue similar a la hallada en los estudios previos, siendo la cara, el escote, los hombros y el tercio superior de la espalda las zonas más habituales (9, 11). Sin embargo, en nuestra serie observamos un 16% de lesiones en las extremidades inferiores, localización excepcional según la literatura.

Un elevado porcentaje (60%) de pacientes refirieron empeoramiento tras la fotoexposición y en el 88% de los casos los brotes aparecieron en la primavera y el verano. No obstante, existió una pequeña proporción de pacientes en los que la aparición de las lesiones siguió un curso independiente a la exposición solar. Tal y

como se ha descrito en la literatura (11, 12, 15, 16), las lesiones se desencadenaron tras un período de latencia a la fotoexposición, que en nuestra serie fue de 2 días de media. La duración de las mismas en la mayoría de pacientes fue de 7-30 días, aunque en algún paciente se alargó hasta 3 y 4 meses. Como se ha comentado con anterioridad, esta evolución clínica característica constituye un rasgo que permite diferenciar al LET de la EPL (12,14). Existe otra entidad, llamada infiltración linfocitaria de Jessner, de aspecto clínico y comportamiento idéntico al LET, que los estudios recientes abogan por considerarla parte del espectro del LET (64-66).

Un dato que cabe señalar es que un 8% de pacientes desarrollaron lesiones propias de otros tipos de LEC durante el seguimiento. Otros autores han observado este fenómeno; Schmitt et al (11) refieren lesiones de LED en un 4% de sus pacientes con LET, Kuhn et al (12) lo hacen en el 5% y Ruiz et al (14) describen una serie de 4 pacientes con LET que asocian lesiones de LED. Estas observaciones demuestran que la asociación del LET con otros tipos de LEC es poco frecuente pero posible. Por otra parte, reafirman el origen lúpico del LET que, como se ha comentado previamente, algunos autores han puesto en duda (19).

Un hecho que difiere respecto a los estudios previos fue el elevado porcentaje (88%) de nuestros pacientes que requirieron tratamiento con antipalúdicos. Si bien es cierto que la indicación del tratamiento en esta enfermedad depende en gran medida del criterio individual del médico, llama la atención la diferencia con los datos que aportan otros trabajos. En éstos, requieren antipalúdicos el 19% (9) y el 55% (12) de los pacientes. Por otra parte se ha descrito la resolución completa en la mayoría de los pacientes que inician dicho tratamiento (12), mientras que en nuestros pacientes la respuesta fue tan sólo moderada hasta en el 30%. Además, la mayoría (68%) requirieron un tratamiento intermitente de los brotes y hasta un 12% tratamiento continuado a largo

plazo. Una posible explicación a estas diferencias en cuanto a la indicación y respuesta al tratamiento con antipalúdicos podría ser la elevada incidencia de exposición solar en nuestro medio, si la comparamos con las áreas geográficas en las que se han realizado los otros estudios, que son Galicia (9) y Alemania (12).

Tal y como era esperable, ninguno de nuestros pacientes cumplió criterios de LES durante el seguimiento, ni presentaron complicaciones sistémicas menores de LE como pueden ser las alteraciones hematológicas (leucopenia) o la sintomatología articular.

El LET se asocia a ANA positivos en el 4-40% de los pacientes (9, 11, 12) y a anti-Ro y anti-La en el 5% (11, 12). El porcentaje de ANA positivos en nuestros pacientes se encontró alrededor de dichas cifras (20%) y hay que remarcar que los títulos que se detectaron fueron bajos, no superiores a 1/320 en ningún caso. Los anticuerpos anti-Ro fueron positivos en un único paciente. Asimismo, la disminución del complemento se dio en una minoría de pacientes, y fue persistente en tan sólo un 4'3%.

Respecto a la microscopía, nuestros resultados se encuentran en consonancia con los aportados por el grupo de Vieira et al (9). Recordemos que estos autores hallaron mínimas alteraciones epidérmicas hasta en el 69% de los casos. En nuestras biopsias, en la epidermis se observaron alteraciones mínimas en el 40%, siendo la más frecuente la vacuolización focal de la basal. Ello contrasta con los resultados aportados por otros autores (12,14,18), que describen en la mayoría, si no en todos los pacientes, una epidermis intacta que en ningún caso presenta vacuolización de la basal. Una posible explicación a estas diferencias sería que en nuestro estudio hemos incluido a pacientes diagnosticados como LET en base a criterios clínicos, con biopsias compatibles con lupus, pero sin tener en cuenta *a priori* las características de las mismas. Otra posible

causa podría ser que en algunos trabajos se haya subestimado la presencia de cambios mínimos o sutiles en la epidermis. En todo caso, según nuestros resultados y los de Vieira et al. (9), la alteración microscópica leve de la epidermis es un hallazgo frecuente en el LET y, por otra parte, constituye un argumento en contra a la teoría de que el LET podría no ser un tipo de lupus sino una entidad aparte (19). Así pues, la observación de cambios en la epidermis no debe, en nuestra opinión, hacernos replantear el diagnóstico de LET en un paciente con lesiones sugestivas de este tipo de lupus.

Llama la atención la presencia de alteraciones epidérmicas moderadas o intensas en un 12% de nuestros pacientes, hecho no reflejado en las revisiones publicadas. En estos 3 pacientes las características clínicas fueron idénticas a las del resto de casos, tanto por lo que refiere a la morfología de las lesiones como a la evolución clínica y pronóstico. Sin embargo, cabe destacar que uno de estos pacientes fue el que presentó el anticuerpo anti-Ro positivo, aunque con ANA negativos. Los otros dos pacientes tuvieron ANA y ENA negativos. La clasificación de estos casos es controvertida puesto que desde el punto de vista clínico son compatibles con LET pero las alteraciones microscópicas de la epidermis son más intensas de lo que correspondería para realizar dicho diagnóstico. Es posible que futuros trabajos que incluyan a más pacientes de este tipo permitan establecer si la evolución clínica, el pronóstico y la asociación a ANA en estos casos es la misma que la del resto de pacientes con LET.

En cuanto a las características microscópicas de la dermis, en todas las biopsias se observó, como se ha publicado previamente (9, 11, 12, 18), un infiltrado de predominio linfocitario, perivascular y perianexial, que en la mayoría de los casos alcanzó la dermis media. En algunas muestras (36%) se identificó una vacuolización del folículo leve o moderada, dato que no se especifica en los estudios publicados. Según la literatura, el depósito de mucina está presente en el 100% de los casos (9, 12, 18).

Nosotros lo objetivamos en el 60% de las biopsias, en su mayoría de intensidad moderada; en un 40% de casos, sin embargo, este depósito no pudo ser valorado por las características de la muestra (aclaramiento de la tinción en las biopsias antiguas y no realización de forma rutinaria de tinciones para ver la mucina, como el hierro coloidal).

El LET es una forma de LEC muy fotosensible, según algunos estudios incluso más que el LECS (11, 15). En nuestros pacientes se fotoprovocaron lesiones en el 55'5%, de forma mayoritaria en la zona irradiada con UVB. Estos resultados contrastan con los de la literatura previa, tanto en el porcentaje de respuestas positivas a la fotoprovocación como en el espectro capaz de desencadenarlas. De este modo, nuestro porcentaje de respuestas positivas a la fotoprovocación fue inferior a la de otros realizados con anterioridad, en los que se sitúa en torno al 70-76%. Además, en los estudios previos el número de lesiones desencadenadas por UVA y por UVB es similar, frente al predominio de lesiones desencadenadas por UVB en nuestra serie (11, 12, 15, 16). Estas diferencias podrían en parte ser debidas a la fuente de UVA utilizada. Mientras que nosotros aplicamos UVA de banda ancha a dosis no eritematógenas (aunque dentro del límite superior de las utilizadas habitualmente en los estudios fotobiológicos), los anteriores trabajos utilizan fuentes UVA 1 a dosis altas. Estas últimas, además de ser potencialmente eritematógenas -y por lo tanto, dificultar la posterior valoración clínica de la respuesta- reproducen de forma menos fisiológica el espectro de la radiación solar.

En cuanto al UVB, en nuestro estudio empleamos como fuente de radiación las lámparas Phillips UV6 (280-360 nm). Este es un espectro de radiación diseñado para su empleo terapéutico en el que se ha minimizado la emisión de radiación UVB de banda corta y, por lo tanto, resulta menos eritematógena. Sin embargo, cubre de forma adecuada el espectro de radiación UVB y se mostró, a las dosis empleadas para el

estudio fotobiológico, eficaz para provocar y reproducir eritema. Si bien un simulador solar sería la fuente de emisión más adecuada para reproducir la radiación recibida en condiciones fisiológicas, es reconocida la limitación de este utilaje tanto por su potencia como por el tamaño del *spot* para fotoprovocar lesiones.

Así pues, la diferencia en el utilaje utilizado constituye una limitación importante a la hora de comparar los resultados de nuestro estudio fotobiológico con los previos. Otra limitación es el tamaño de la muestra, que en nuestro caso fue reducido.

En cualquier caso, en el estudio fotobiológico realizado en este trabajo se desencadenaron lesiones en un porcentaje significativo de casos, que, tal y como se ha descrito en la literatura (15,16), aparecieron con un tiempo variable de latencia tras la fotoexposición y fueron persistentes. Todo ello reafirma el carácter fotosensible del LET y una cinética particular de aparición de las lesiones tras la fotoexposición.

Por otro lado, el fototest nos ha permitido obtener biopsias de piel de estos pacientes desde momentos muy tempranos tras la fotoexposición, así como de lesiones iniciales. Estas muestras han sido congeladas y almacenadas para, en un futuro, realizar un estudio dedicado a profundizar en los cambios celulares que se producen en los estadios más iniciales de la respuesta inflamatoria. En concreto, pretendemos centrarnos en estudiar el papel que desempeñan las CDp en la génesis de las lesiones, así como sus mecanismos de activación, que en el caso del LET son presumiblemente independientes de los autoanticuerpos. Además, la confirmación de su presencia en las lesiones constituiría una nueva evidencia de la implicación de estas células en la etiopatogenia de todos los tipos de LE, incluyendo el LET.

# CONCLUSIONES

1. El LET constituye una variante de LEC con unas características clínicas, microscópicas y evolutivas particulares y distintas a los tres tipos clásicos de lesiones cutáneas de lupus (LECC, LECS y LECA).
2. En la clínica, no sólo es importante la morfología de las lesiones, sino también su comportamiento y evolución. La ausencia de descamación, costra, taponamiento folicular o cicatriz nos permitirá diferenciar esta forma de lupus del resto de LEC. El curso de las lesiones permite por otra parte diferenciar esta entidad de otras fotodermatosis, como la EPL.
3. La mayoría de pacientes requirieron tratamiento con antipalúdicos y la respuesta a éstos no fue, en muchos casos, tan buena como figura en la literatura. Es posible que el área geográfica y la incidencia de exposición solar ejerzan una influencia sobre este aspecto.
4. La repercusión sistémica de los pacientes con LET es excepcional.
5. Los ANAs y ENAs son normalmente negativos. En caso de ser positivos lo son a títulos bajos.
6. Respecto a la microscopia, las alteraciones epidérmicas leves se observaron en un porcentaje significativo de pacientes (40%), siendo la vacuolización focal de la basal el cambio más frecuente.
7. Las lesiones cutáneas características del LET pueden ser fotoprovocadas en condiciones experimentales en algo más de la mitad de los pacientes, de forma predominante dentro del espectro UVB y tras una media de 4 días.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus-A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6: 84-95
2. Lee AL. Lupus erythematosus. En: *Rheumatologic diseases*. En: Bologna JL, Jorizzo,JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; vol.1, p:561-74
3. Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22(2):121-4
4. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365-81
5. Bielsa I, Herrero C, Collado A, Cobos A, Palou J, Mascaró JM. Histopathologic findings in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1994;130(1):54-8.
6. Gougerot H, Burnier R. Lupus érythémateux « tumidus ». *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*.1930;37:1291-2
7. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*.1981;4(4):471-5
8. Kuhn A, Bein D, Bonsmann G. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):441-8.
9. Vieira V, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Martínez W, Fonseca E. Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. *Int J Dermatol*. 2006;45(5):512-7.
10. Khun A, Ruzicka T. Classification of cutaneous lupus erythematosus. In: *Cutaneous Lupus Erythematosus* (Kuhn A,Lehmann P, Ruzicka T). Heidelberg:Springer-Verlag,2004;53-8

11. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):64-73
12. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus--a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1033-41.
13. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(4):369-72
14. Ruiz H, Sánchez JL. Tumid lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol.* 1999;21(4):356-60
15. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):86-95
16. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus tumidus--review of 60 patients. *Photochem Photobiol.* 2001;73(5):532-6
17. Pincus LB, LeBoit PE, Goddard DS, Cho RJ, McCalmont TH. Marked papillary dermal edema--an unreliable discriminator between polymorphous light eruption and lupus erythematosus or dermatomyositis. *J Cutan Pathol.* 2010;37(4):416-25
18. Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(6):901-8
19. Callen JP. Clinically relevant information about cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 145; 2009: 316-8

20. Hutchinson J. Harveian lectures on lupus. Lecture III. On the various forms of lupus vulgaris and erythematosus. *Br Med J.* 1888; 1:113-8
21. Beissert S, Granstein RD. UV-induced cutaneous photobiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1996;3:381-404
22. Van Weelden H, Velthuis PJ, Baart de la Faille H. Light induced skin lesions in lupus erythematosus: Photobiological studies. *Arch Dermatol Res.* 1989; 281:470-4
23. Lehmann P, Ho" Izle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:181-7
24. Nived O, Johansen PB, SturfeltG. Standardized ultraviolet-A exposure provokes skin reaction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:247-250
25. Wolska H, Blazczyk M, Jablonska S. Phototests in patients with various forms of lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1989;28:98-103
26. Hasan T, Nyberg F, Stephansson E, Puska P, Hakkinen M, Sarna S, et al. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol* 1997;136:699-705
27. Kind P, Lehmann P, Plewig G. Phototesting in lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993;100:53S-57S.
28. Walchner M, Messer G, Kind P. Phototesting and photoprotection in L.E. *Lupus* 1997;6:167-174
29. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: A clinical

- and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol.  
Br J Dermatol 2003;49:131-7
30. Kuhn A, Beissert S. Photosensitivity in lupus erythematosus. Autoimmunity. 2005;38(7):519-29
31. Wysenbeek AJ, Block DA, Fries JF. Prevalence and expression of photosensitivity in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1989;48(6):461-3
32. Léone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP, et al. Influence of seasons on risk of flare-up of systemic lupus: retrospective study of 66 patients. Rev Med Interne. 1997;18(4):286-91
33. Bennion SD, Norris DA. Ultraviolet light modulation of autoantigens, epidermal cytokines and adhesion molecules as contributing factors of the pathogenesis of cutaneous LE. Lupus. 1997;6(2):181-92
34. Jones SK. Ultraviolet radiation (UVR) induces cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes in vitro: a possible mechanism for the UVR induction of cutaneous lupus lesions. Br J Dermatol. 1992 Jun;126(6):546-53
35. Caricchio R, McPhie L, Cohen PL. Ultraviolet B radiation-induced cell death: critical role of ultraviolet dose in inflammation and lupus autoantigen redistribution. J Immunol. 2003;171(11):5778-86
36. McHugh NJ. Systemic lupus erythematosus and dysregulated apoptosis-what is the evidence? Rheumatology (Oxford). 2002;41(3):242-5
37. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, Beckmann-Welle M, Fehsel K, Martin-Villalba A, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. Arthritis Rheum. 2006;54(3):939-50

38. Reefman E, de Jong MC, Kuiper H, Jonkman MF, Limburg PC, Kallenberg CG, et al. Is disturbed clearance of apoptotic keratinocytes responsible for UVB-induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R156
39. Bijl M, Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CG. Inflammatory clearance of apoptotic cells after UVB challenge. *Autoimmunity.* 2007;40(4):244-8
40. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):57-63
41. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994;179(4):1317-30
42. Utz PJ, Hottelet M, Schur PH, Anderson P. Proteins phosphorylated during stress-induced apoptosis are common targets for autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1997;185(5):843-54
43. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus.* 1997;6(2):175-80
44. Reefman E, Dijstelbloem HM, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. Fcgamma receptors in the initiation and progression of systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(5):382-9
45. Jones SK. Ultraviolet radiation (UVR) induces cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes in vitro: a possible mechanism for the UVR induction of cutaneous lupus lesions. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):546-53

46. Furukawa F, Kashihara-Sawami M, Lyons MB, Norris DA. Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus. *J Invest Dermatol.* 1990 Jan;94(1):77-85
47. Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, Norris DA, Harley JB. Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1556-62
48. Lumpkin LR, Hall J, Hogan JD, Tucker SB, Jordon RE. Neonatal lupus erythematosus. A report of three cases associated with anti-Ro/SSA antibodies. *Arch Dermatol.* 1985;121(3):377-81
49. Paz ML, González Maglio DH, Pino M, Ferrari A, Weill FS, Nasswetter G, et al. Anti-ribonucleoproteins autoantibodies in patients with systemic autoimmune diseases. Relation with cutaneous photosensitivity. *Clin Rheumatol.* 2010; May. [Epub ahead of print]
50. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Müller A, Lauceviciute I, Rieker J, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1504-16
51. Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med.* 1997;185(6):1101-11
52. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:275-306

53. Vermi W, Lonardi S, Morassi M, Rossini C, Tardanico R, Venturini M, et al. Cutaneous distribution of plasmacytoid dendritic cells in lupus erythematosus. Selective tropism at the site of epithelial apoptotic damage. *Immunobiology*. 2009;214(9-10):877-86
54. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol*. 2001;159(1):237-43
55. Wenzel J, Zahn S, Mikus S, Wiechert A, Bieber T, Tüting T. The expression pattern of interferon-inducible proteins reflects the characteristic histological distribution of infiltrating immune cells in different cutaneous lupus erythematosus subsets. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):752-7
56. Reefman E, Kuiper H, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. Type I interferons are involved in the development of ultraviolet B-induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythaematosus patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):11-18
57. Rönnblom L, Alm GV. An etiopathogenic role for the type I IFN system in SLE. *Trends Immunol*. 2001;22(8):427-31
58. Rönnblom L, Eloranta ML, Alm GV. The type I interferon system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):408-20
59. Lövgren T, Eloranta ML, Båve U, Alm GV, Rönnblom L. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1861-72
60. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):456-61

61. Lande R, Gregorio J, Facchinetto V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-9
62. Obermoser G, Schwingshakl P, Weber F, Stanarevic G, Zelger B, Romani N, Sepp N. Recruitment of plasmacytoid dendritic cells in ultravioleta irradiation-induced lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol* 2009; 160: 197-228
63. Wackernagel A, Massone C, Hoefer G, Steinbauer E, Kerl H, Wolf P. Plasmacytoid dendritic cells are absent in skin lesions of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(1):24-8
64. Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D, Wechsler J, Cribier B, Thomas P, et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:217-23
65. Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? an analysis of 210 cases. *Dermatology* 2006;213: 15-22
66. Weber , Schmuth M, Fritsch P, Sepp N. Lymphocytic infiltration of the skin is a photosensitive variant of lupus erythematosus: evidence by phototesting. *Br J Dermatol* 2001;144:292-6

# TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación de las lesiones cutáneas del lupus eritematosoa) ESPECÍFICAS

1. Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)
  - Lupus eritematoso discoide (LED)
    - a. Localizado
    - b. Generalizado
  - LECC hipertrófico
  - Paniculitis lúpica
2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)
  - LECS anular
  - LECS papuloescamoso
3. Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)
  - Rash malar
  - Rash generalizado
4. Lupus eritematoso cutáneo de difícil clasificación
  - Lupus eritematoso túmido (LET)

b) INESPECÍFICAS

- Vasculitis leucocitoclástica
- Lívedo reticularis
- Fenómeno de Raynaud
- Atrofia blanca
- Perniosis
- Alopecia difusa
- Hiperpigmentación
- Calcinosis cutis

**Tabla 2.** Características microscópicas de la epidermis y unión dermoepidérmica

Biopsias	Atrofia	Hiperqueratosis	Queratinocitos necróticos	Taponamiento folicular	Degeneración vacuolar células basales	Engrosamiento membrana basal
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	+	-	+	-
5	-	-	-	-	-	-
6	+	-	-	+	+	-
7	+	+	-	+	+	-
8	-	-	-	+	-	-
9	+	-	+	-	+	-
10	-	-	-	-	+	-
11	-	-	-	-	+	-
12	++	+	-	-	++	-
13	+	-	-	+	+	-
14	-	+	+	-	+	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	+	+	++	-	++	+
20	-	-	-	-	+	-
21	-	-	-	+	-	-
22	-	-	-	-	+++	-
23	-	-	-	-	+	-
24	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	+	-	-

- : ausente; +: leve; ++: moderado; +++: intenso

**Tabla 3.** Características microscópicas de la dermis

Biopsias	Infiltrado linfocitario perivascular	Infiltrado linfocitario perianexial	Profundidad del infiltrado	Mucina
1	+	+	2	++
2	++	++	2	++
3	+	++	2	<b>nv</b>
4	++	+++	2	<b>nv</b>
5	++	++	2	++
6	+++	++	2	<b>nv</b>
7	+++	+++	2	<b>nv</b>
8	+++	+++	2	+
9	++	+++	2	<b>nv</b>
10	++	++	2	<b>nv</b>
11	++	++	2	++
12	+++	++	2	++
13	+++	+++	2	<b>nv</b>
14	++	++	2	+
15	+++	++	3	+++
16	++	+	2	++
17	++	+++	2	++
18	++	++	2	+
19	++	++	1	<b>nv</b>
20	+	++	2	++
21	++	++	2	++
22	++	+	2	<b>nv</b>
23	+++	++	2	<b>nv</b>
24	+++	+++	2	+++
25	++	++	2	+++

- : ausente; +: leve; ++: moderado; +++: intenso; nv: no valorable

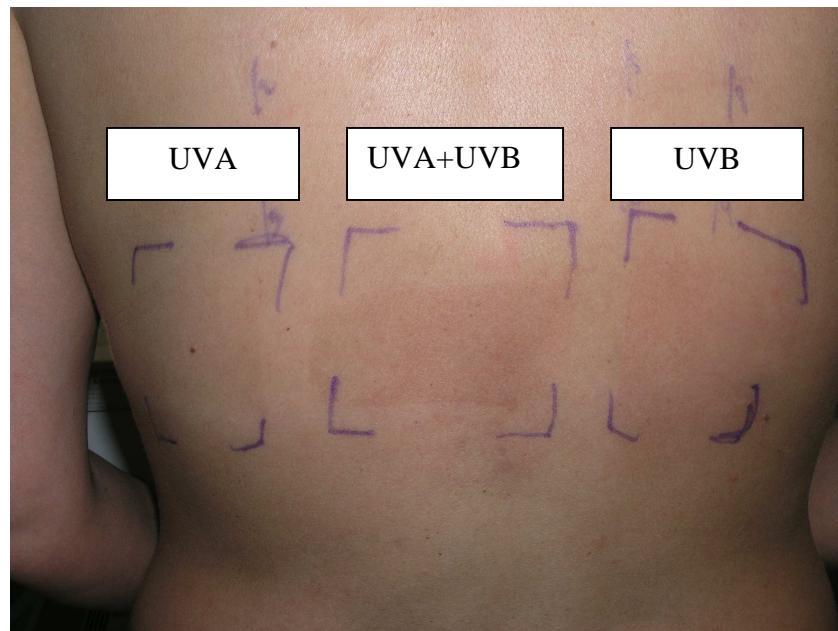
1: dermis superficial. 2: dermis superficial y media. 3: Dermis superficial, media y profunda

**Tabla 4.** Características de la respuesta a la fotoprovocación con UVA, UVB y UVA+UVB en los 5 pacientes que tuvieron un fototest positivo

	UVA	UVA + UVB	UVB
<u>Paciente 1</u>	-	+	+
<u>Paciente 2</u>	-	+	+
<u>Paciente 3</u>	-	+	-
<u>Paciente 4</u>	+	+	+
<u>Paciente 5</u>	-	+	+
% de positivos	1/5 (20%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)

# FIGURAS

**Figura 1.** Áreas de la espalda sobre las cuales se realiza el fototest. El resto queda cubierto por una bata opaca



**Figura 2.** Paciente con pápulas confluentes y una placa de aspecto suculento en la mejilla



**Figuras 3, 4 y 5.** Pacientes que combinan lesiones anulares con otros tipos de lesiones en varias localizaciones



**Fig 3.**

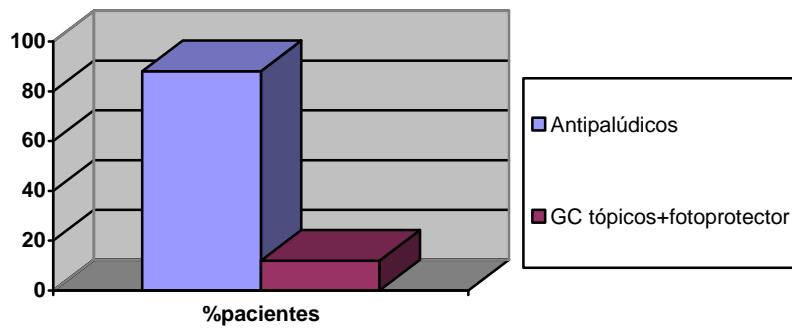


**Fig. 4**



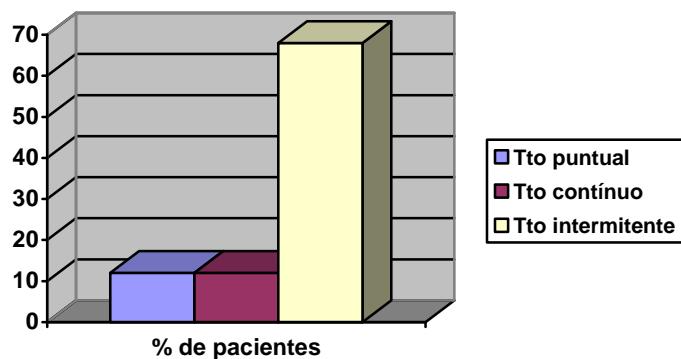
**Fig. 5**

**Figura 6.** Tratamientos instaurados en nuestros pacientes

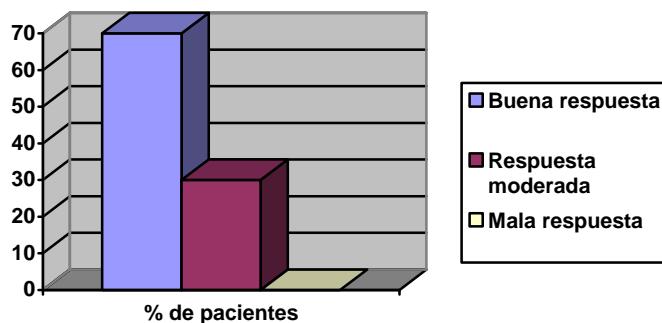


**Figura 7.** Evolución de los tratamientos con antipalúdicos instaurados (a) y respuesta a los mismos (b)

a)



b)



**Figura 8.** Paciente con lesiones de LET fotoinducidas por UVB mediante el estudio de fotoprovocación. Las lesiones presentes en la zona de UVA+UVB son atribuibles al UVB. El eritema de base no se considera lesión específica, si no que sólo lo son las lesiones palpables.

