

Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico temprano y correlación con la actividad sistémica

Carlos Jaime Velásquez Franco^{1,2}, Andrés Anaya Prada³, Libia María Rodríguez Padilla⁴,
Francisco Iván Vargas Grajales^{1,2}, Luis Alberto Ramírez Gómez⁵

RESUMEN

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico (LES) son heterogéneas (específicas e inespecíficas). Poco se sabe acerca de la relación entre estas manifestaciones y la actividad clínica e inmunológica de la enfermedad en sus etapas iniciales. Se llevó a cabo un estudio de corte transversal en 34 pacientes con LES temprano. Se encontró una asociación significativa entre alopecia e hipocomplementemia C3 ($p = 0,021$), hipocomplementemia C4 ($p < 0,001$) y anti-Sm ($p = 0,011$); entre eritema malar y anti-Ro ($p = 0,037$) y anti-La ($p = 0,037$); entre fotosensibilidad y anti-RNP ($p = 0,037$). Se observó una tendencia a la asociación entre úlceras orales e hipocomplementemia C4 ($p = 0,064$). No hubo asociación entre las manifestaciones cutáneas y la presencia de anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN), anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, VDRL falso positivo, leucopenia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular o SLEDAI. Se resalta la importancia de la relación entre las manifestaciones cutáneas inespecíficas de LES (alopecia y fotosensibilidad) y la actividad sistémica en pacientes con enfermedad temprana y la clara asociación de estas con hipocomplementemia, un marcador importante de actividad inmunológica.

PALABRAS CLAVE

Alopecia; Complemento C3; Complemento C4; Lupus Eritematoso Cutáneo; Lupus Eritematoso Sistémico

¹ Médico Internista Reumatólogo. Universidad de Antioquia. Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Clínica Universitaria Bolivariana. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. Colombia.

² Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Colombia.

³ Médico Dermatólogo. Profesor de la Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

⁴ Bacterióloga, Magíster en Epidemiología. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética. Sede de Investigaciones Universitarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Médico Internista Reumatólogo. Profesor Titular de la Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carlos Jaime Velásquez Franco; carjaivel@hotmail.com

Recibido: noviembre 10 de 2010

Aceptado: marzo 16 de 2011

SUMMARY

Cutaneous manifestations of early systemic lupus erythematosus and correlation with systemic activity

Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) are heterogeneous (both specific and non-specific). Little is known about the relationship between these manifestations and the clinical and immunological activity of the disease in early stages. We carried out a cross-sectional study in 34 patients with early SLE. We found a significant association between alopecia and hypocomplementemia C3 ($p = 0.021$), hypocomplementemia C4 ($p < 0.001$) and anti-Sm ($p = 0.011$); between malar erythema and anti-Ro ($p = 0.037$) and anti-La ($p = 0.037$); between photosensitivity and anti-RNP ($p = 0.037$). We observed a trend to association between oral ulcers and hypocomplementemia C4 ($p = 0.064$). No association was found between cutaneous manifestations and the presence of anti-ds DNA, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, false-positive VDRL, leucopenia, thrombocytopenia, hypergammaglobulinemia, elevated erythrocyte sedimentation rate or SLEDAI. We highlight the relevance of the relationship between non-specific cutaneous manifestations of early SLE (alopecia and photosensitivity) and the systemic activity of the disease and hypocomplementemia, an important marker of immunological activity.

KEY WORDS

Alopecia; Complement C3; Complement C4; Lupus Erythematosus, Systemic; Lupus Erythematosus, Cutaneous

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida, con afección de varios órganos y sistemas. El compromiso de la piel es una de las manifestaciones más frecuentes y es una parte importante de los criterios clasificatorios de la entidad (1). En la literatura mundial, la frecuencia de las manifestaciones cutáneas del LES oscila entre 55% y 85% (2-7). Desafortunadamente, la afectación

cutánea en esta enfermedad es muy heterogénea, con manifestaciones tanto específicas como inespecíficas, tanto localizadas como generalizadas, hecho que dificulta, de manera importante, su clasificación y estandarización para diferentes propósitos (1). Se ha encontrado asociación entre manifestaciones cutáneas específicas de LES y actividad sistémica de la enfermedad: lupus cutáneo agudo con linfadenopatías, anti-ADN de doble cadena (anti-ds ADN), hipocomplementemia (especialmente C3) y dosis altas de prednisona (8); lupus cutáneo subagudo con compromiso renal, leucopenia, anticuerpos antinucleares (ANA) en títulos altos (mayores de 1: 640) y anti-ds ADN (9); lupus discoide con anemia, leucopenia, VDRL falso positivo, ANA persistentemente elevados, hipergammaglobulinemia y eritrosedimentación (VSG) mayor de 50 mm/hora (10).

Según lo reportado hasta el momento, no existe una correlación clara entre manifestaciones cutáneas inespecíficas de LES y la actividad sistémica de la enfermedad. En Colombia se desconoce la frecuencia de estas manifestaciones cutáneas, así como su asociación con otras características clínicas, demográficas y serológicas del LES y si esas manifestaciones cutáneas están relacionadas, de alguna manera, con la magnitud de la actividad sistémica de la enfermedad, determinada por índices objetivos, como el *Índice de Actividad de la Enfermedad en Lupus Eritematoso Sistémico* (SLEDAI, por la sigla en inglés de *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

Otra dificultad que existe es el desconocimiento de cómo se comportan las manifestaciones cutáneas del LES en pacientes con diagnóstico temprano de la enfermedad; los análisis e informes existentes se refieren a estudios retrospectivos; además, en algunas series, se informa que la afectación cutánea en LES puede aparecer hasta 14 años antes de la sistémica (4).

Con base en lo descrito anteriormente, se planteó el presente estudio cuyo objetivo principal fue describir las manifestaciones cutáneas en pacientes con LES temprano y determinar su asociación con características sistémicas y la actividad de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo un estudio de corte transversal en pacientes con diagnóstico temprano (menos de un año) de LES

de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*, ACR), evaluados en la Sección de Reumatología (servicios de Consulta Externa y Hospitalización) del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), de Medellín, entre febrero 1 y diciembre 31 de 2006. Se evaluó la afectación cutánea específica y no específica con base en la clasificación de Gilliam, confirmada esta última por el Servicio de Dermatología por medio de evaluaciones clínica y capilaroscópica. Se determinaron las características demográficas, clínicas, inmunológicas y hematológicas de los pacientes. Se estableció la magnitud de la actividad lúpica mediante el SLEDAI. Se construyó una base de datos en *Access (Microsoft Office 2003)*. Se realizó estadística descriptiva y se aplicaron pruebas de asociación, tales como: prueba exacta de Fisher y Chi-cuadrado de máxima verosimilitud para variables cualitativas y prueba de Mann-Whitney para las cuantitativas. Para correlacionar el número de manifestaciones cutáneas (específicas y no específicas) y el SLEDAI se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico rho de Spearman. Un valor de p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se hicieron en el paquete SPSS (*Statistical Program for Social Science*) versión 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Todos los pacientes diligenciaron antes del estudio un formulario de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes, de los cuales 32 (94,1%) eran mujeres. La edad promedio fue $32,1 \pm 18,5$ años (rango: 10-72 años). El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico fue 6,14 meses (rango: 0-12 meses). Como se muestra en la tabla 1, la presencia de anticuerpos antinucleares fue el criterio más frecuente (n = 32; 94,1%), seguido del compromiso inmunológico (n = 30; 88,2%) y del hematológico (n = 27; 79,4%). Con respecto a los criterios clínicos, los más frecuentes fueron: artritis (n = 26; 76,5%), compromiso renal (n = 20; 58,8%) y sólo un paciente presentó compromiso neurológico.

Tabla 1. Criterios diagnósticos en 34 pacientes con LES

Criterio diagnóstico	n (%)
Anticuerpos antinucleares	32 (94,1)
Compromiso inmunológico	30 (88,2)
Compromiso hematológico	27 (79,4)
Artritis	26 (76,5)
Compromiso renal	20 (58,8)
Fotosensibilidad	16 (47,1)
Serositis	15 (44,1)
Úlceras orales	15 (44,1)
Eritema malar	7 (20,6)
Lesiones discoides	3 (8,8)
Compromiso neurológico	1 (2,9)

En 28 pacientes (82,4%) había hipocomplementemia y en 23 (67,6%) estaban bajos los niveles séricos de las fracciones del complemento C3 y C4. Además se observó una alta frecuencia de positividad para anticuerpos anti-ds ADN (n = 22; 64,7%). Todos estos son marcadores directos de actividad de la enfermedad. En cuanto a la presencia de anticuerpos anti ENA (por la sigla en inglés de *extractable nuclear antigens*) los pacientes presentaron con mayor frecuencia anticuerpos anti-ribonucleoproteína (RNP) y anti-Sm; un porcentaje menor presentó positividad para anticuerpos anticardiolipinas IgM e IgG (35,3% y 23,6%, respectivamente). Seis pacientes (17,6%) fueron positivos para anticoagulante lúpico y solo tres (8,8%) tenían VDRL falso positivo. Se documentó leucopenia en 11 pacientes (32,4%) y trombocitopenia en 6 (17,6%). También fueron frecuentes el aumento de la velocidad de sedimentación globular (n = 19; 55,9%) y la hipergammaglobulinemia (n = 17; 50%).

Con respecto a la actividad global del LES, el promedio del SLEDAI fue $19,91 \pm 9,03$ (rango: 4-39). En 17 pacientes (50%) la actividad era muy alta, en 10 (29,4%) era alta, en seis (17,6%) era moderada y en uno 1 (3%) era leve.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas específicas más frecuentes fueron las úlceras orales (n = 15; 44,1%)

y el eritema malar (n = 7; 20,6%); con frecuencias menores se hallaron lupus cutáneo subagudo (8,8%), lesiones discoides (8,8%) y lesiones subcutáneas (2,9%). En cuanto a las inespecíficas, predominaron la alopecia (n = 21; 61,8%), la fotosensibilidad (n = 16; 47,1%) y el fenómeno de Raynaud (n = 11; 32,4%); con menor frecuencia se hallaron vasculitis (11,8%), úlceras en miembros inferiores (5,9%), livedo reticularis (2,9%), lupus ampolloso (2,9%), liquen plano (2,9%) y acantosis nigricans (2,9%).

Cuando se analizaron globalmente las diferentes manifestaciones cutáneas, 16 pacientes (47,1%) presentaron ambos tipos de lesiones (específicas e inespecíficas), 14 (41,2%) tenían solo lesiones inespecíficas y cuatro (11,8%) presentaron solamente lesiones específicas. Con respecto al número de lesiones cutáneas, 12 individuos (35,3%) presentaban solo una, cuatro (11,8%) tenían dos y 18 pacientes (52,9%) tenían tres o más.

Asociación entre manifestaciones cutáneas y actividad sistémica

Con el fin de determinar si algunas de las manifestaciones cutáneas específicas e inespecíficas de LES pudieran asociarse con manifestaciones clínicas, inmunológicas y serológicas de actividad de la enfermedad, se hizo el análisis agrupando dichas manifestaciones según su especificidad y en forma individual, seleccionando las más frecuentes.

No se encontró asociación entre las distintas manifestaciones cutáneas y las afectaciones articular,

de serosas, renal y del SNC (datos no mostrados). En cuanto a la asociación de las manifestaciones cutáneas con marcadores serológicos de actividad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que tenían alopecia y los que no la presentaban con respecto a los niveles séricos de C3 y C4 y la presencia de anti-Sm; la hipocomplementemia C3 y C4 fue más frecuente en los pacientes alopécicos comparados con el grupo sin esta manifestación (p = 0,021 y p < 0,001, respectivamente). De igual manera, los anticuerpos anti-Sm fueron más frecuentes en el grupo de individuos con alopecia (p = 0,011) (tabla 2).

Por otra parte, se encontró una tendencia a la asociación entre la presencia de úlceras orales e hipocomplementemia C4 (p = 0,064) y se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de manifestaciones cutáneas, como eritema malar, y la de anticuerpos específicos anti-Ro (p = 0,037) y anti-La (p = 0,037). Además, se encontró asociación significativa entre la presencia de fotosensibilidad y anti-RNP (p = 0,037).

No se encontró ninguna asociación entre las manifestaciones cutáneas y la presencia de anti-ds ADN, anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM, anticoagulante lúpico o VDRL falso positivo.

Finalmente, no se encontró asociación entre las manifestaciones cutáneas y los marcadores hematológicos (leucopenia y trombocitopenia), los reactantes de fase aguda (VSG) y los hallazgos de la electroforesis de proteínas (hipergammaglobulinemia).

Tabla 2. Correlación entre alopecia e hipocomplementemia C3, C4 y anti-Sm positivo en pacientes con LES temprano

		Con alopecia		p
		Sí	No	
Hipocomplementemia C3	Sí	20	8	0,021
	No	1	5	
Hipocomplementemia C4	Sí	19	4	< 0,001
	No	9	2	
Anti-Sm	Sí	11	1	0,011
	No	10	12	

Asociación entre las manifestaciones cutáneas y el SLEDAI

Cuando se analizó la relación entre las manifestaciones cutáneas más frecuentes y el índice de actividad SLEDAI, se encontró que los pacientes alopécicos presentaban niveles más elevados del SLEDAI ($22,95 \pm 8,87$; rango: 8-39) en comparación con los pacientes sin ella ($15 \pm 7,13$; rango: 4-26; $p = 0,010$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores del SLEDAI al comparar los individuos con fotosensibilidad, úlceras orales, eritema malar y fenómeno de Raynaud con los pacientes que no tenían estas manifestaciones. Además, no se encontró correlación entre el número de manifestaciones cutáneas (específicas y no específicas) y el índice de actividad SLEDAI ($p = 0,339$).

DISCUSIÓN

Las manifestaciones cutáneas son frecuentes (entre el 55% y el 85%) en los pacientes con LES y son parte importante de los criterios clasificatorios de la enfermedad; es así como cuatro de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) se refieren a manifestaciones mucocutáneas (1).

Existen pocos estudios que exploren la relación entre las manifestaciones cutáneas y la actividad sistémica; además son de carácter retrospectivo. La particularidad del presente estudio es la descripción de las manifestaciones cutáneas y su correlación con la actividad sistémica en un grupo de pacientes con lupus temprano (evolución menor de un año de los síntomas y signos) analizados en forma prospectiva.

En pocos estudios se ha analizado el concepto de lupus temprano y su relación con la afectación orgánica. En primer término, el concepto de lupus temprano no está claramente definido. Vilar y colaboradores (11) definen lupus de comienzo reciente como el diagnosticado entre dos y tres años luego del inicio de los síntomas; Rivest (12) lo define como el LES diagnosticado entre tres y siete años. En el presente estudio, como ya se ha mencionado, se definió, como tiempo, un año. Con respecto a la relación con el compromiso orgánico, Vilar y colaboradores (11) encontraron que la piel fue el sistema más afectado ($n = 54$; 11%); la manifestación más frecuente fue la

alopecia cicatricial crónica ($n = 4$; 7,4%). Rivest y colaboradores (12) encontraron compromiso de la piel en el 12,5% en su serie de 200 pacientes, antecedido por las afectaciones neuropsiquiátrica, musculoesquelética y renal, en un promedio de 3,8 años. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el presente estudio, en el que los 34 pacientes tenían manifestaciones cutáneas en el primer año con alopecia en 21 (61,8%).

En nuestra serie, las manifestaciones cutáneas individuales más frecuentes fueron la alopecia (61,8%), seguida por la fotosensibilidad (47,1%) y las úlceras orales (44,1%), en contraste con lo observado por Vitali y colaboradores (13), quienes informaron como manifestaciones cutáneas más frecuentes: eritema malar (40%), alopecia (24,1%) y úlceras orales (18,6%).

Una de las debilidades encontradas en el estudio de Vitali y colaboradores (13) fue la heterogeneidad en las definiciones de las diferentes manifestaciones mucocutáneas, aspecto que tiene nuestro estudio como fortaleza, ya que se utilizó un instrumento de criterios de clasificación (Gilliam) suficientemente validado y que se basa en la especificidad clínica e histológica de las diferentes lesiones cutáneas; de esta manera se garantizó la adecuada identificación de los diferentes tipos de lesiones.

En nuestro estudio no se observaron asociaciones significativas entre las diferentes manifestaciones cutáneas y las características clínicas de actividad del LES, acorde con lo reportado por Wysenbeek y colaboradores (14).

Ninguno de los estudios que se encontraron en la búsqueda bibliográfica reportó asociación entre manifestaciones cutáneas inespecíficas y marcadores serológicos de actividad, como hipocomplementemia C3 y C4; sin embargo, en el presente estudio se encontró, claramente, asociación entre alopecia e hipocomplementemia C3 y C4 y entre fotosensibilidad y la presencia de anti-RNP.

Con respecto a la asociación entre las manifestaciones cutáneas y el SLEDAI, se la encontró con la alopecia (manifestación inespecífica de LES) con valores más altos de este índice, hallazgo que concuerda con lo informado por Zečević y colaboradores (15); pero, a diferencia de los resultados reportados en este mismo estudio, no se encontró correlación entre el número de manifestaciones cutáneas de LES y el índice de actividad SLEDAI; la razón de esta discrepancia parece ser el mayor número de pacientes del estudio de Zečević comparado con el del presente estudio (66 frente a 34).

y el uso de una prueba estadística diferente (t de student frente a Mann-Whitney). También debe aclararse que puede existir colinearidad en la asociación encontrada entre alopecia y valores promedio más altos del SLEDAI, ya que uno de los parámetros de este último es la presencia de alopecia, que da un valor de dos puntos en este índice; sin embargo, esta es la única correlación que podría alterarse en los resultados. Además, la literatura encontrada correlaciona las manifestaciones cutáneas con el SLEDAI sin hacer ninguna modificación que excluya las alteraciones mucocutáneas del índice de actividad; por otra parte, esto no es posible desde el punto de vista metodológico, ya que no existen modificaciones validadas del SLEDAI que excluyan el compromiso cutáneo.

Otra de las particularidades del presente estudio fue el examen dermatológico hecho por expertos, lo que permite un reconocimiento y diferenciación adecuados de los diferentes tipos de lesiones, hecho que contribuye a un enfoque diagnóstico más preciso.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, hasta ahora se ha incluido un pequeño número de pacientes, hecho que limita la obtención de resultados con mayor significancia estadística. En segundo lugar, se insiste en que este es un informe de resultados parciales, ya que se pretende hacer un seguimiento a largo plazo de estos pacientes que permita determinar la influencia de las manifestaciones cutáneas en el desarrollo posterior de actividad sistémica.

En conclusión, aunque se requiere la confirmación posterior, los pacientes con lesiones cutáneas inespecíficas de LES y diagnóstico temprano tuvieron mayor actividad sistémica, determinada por marcadores serológicos y de actividad objetivada por el índice SLEDAI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sontheimer RD, McCauliffe DP. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 573-620.
2. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. computer analysis of 520 cases. *JAMA*. 1964 Oct 12;190:104-11.
3. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine*. 1971 Mar;50(2):85-95.
4. Lee P, Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Smythe HA, Gordon DA, et al. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Q J Med*. 1977 Jan;46(181):1-32.
5. Grigor R, Edmonds J, Lewkonia R, Bresnihan B, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis*. 1978 Apr;37(2):121-8.
6. Rothfield N, Marino C. Studies of repeat skin biopsies of nonlesional skin in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):624-30.
7. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Aug;21(1):55-64.
8. Cohen MR, Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1665-9.
9. Pramatarov KD. Chronic cutaneous lupus erythematosus--clinical spectrum. *Clin Dermatol*. 2004;22(2):113-20.
10. Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. *Dermatology*. 1995 Jan;190(4):277-83.
11. Vilar MJP, Bezerra ELM, Sato EI. Skin is the most frequently damaged system in recent-onset systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Clin Rheumatol*. 2005 Aug;24(4):377-80.
12. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):680-4.
13. Vitali C, Doria A, Tincani A, Fabbri P, Balestrieri G, Galeazzi M, et al. International survey on the management of patients with SLE. I. General data on the participating centers and the results of a questionnaire regarding mucocutaneous involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14 Suppl 1:S17-22.
14. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jun;51(6):717-9.
15. Zecević RD, Vojvodić D, Ristić B, Pavlović MD, Stefanović D, Karadaglić D. Skin lesions--an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2001 Jan;10(5):364-7.