



SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Consenso sobre Lupus Eritematoso Cutáneo. Actualización 2016

COORDINADORES

Oswaldo Stringa - Patricia Troielli

PARTICIPANTES

María Eugenia Abad
Gabriela Bendjuia
José Casas
Gabriel Casas
Desirèe Castelanich
Carla Castro
Gimena Castro Pérez
Javier Consigli
Jella Endre
Mercedes L. Hassan
María Inés Hernández
Clara Hernández Gazcón
Isabel Hidalgo Parra
Cecilia Farrero
Ramón Fernández Bussy
Silvina González
Marcelo Label
Margarita Larralde
Celina Lashak
Bibiana Leroux
Paula Luna
Roxana Manzano
Sabrina Meik
María Inés Muzzio
Tamara Nijamin
Marisol Otero
Cristina Pascutto
Federico Pastore
Beatríz Pinarði
Amanda Ríos
Alejandro Ruíz Lascano
Lilíam Ruíz de Najt
Miriam Saposnik
Roberto Schroh
María Stringa
Matías Stringa
Gabriela Vallone
Rosmery Zambrano

COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

PRESIDENTE

Mirta Fortino

VICE PRESIDENTE

Julio Gil

SECRETARIA GENERAL

Cristina Pascutto

PRO SECRETARIO GENERAL

Ariel Sehtman

SECRETARIA CIENTÍFICA

Graciela Pizzariello

PRO SECRETARIA CIENTÍFICA

Lucila Donatti

TESORERO

Italo Aloise

PRO TESORERO

Miguel A. Mazzini

SECRETARIO DE ACTAS

Marcelo Label

VOCALES TITULARES: Jorge Laffargue, Sonia Rodríguez Saa, Beatriz Gómez, Silvina C. González, Gabriela Álvarez Pérez, Miguel I. Fridmanis. **VOCALES SUPLENTE:** Sergio R. Lombardi, Jorge Turienzo, Marcela Bozzini, Martín Loriente, Matías F. Stringa. **ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN:** *TITULARES*, Mario A. Marini, Manuel F. Giménez, Miguel A.J. Allevato, *SUPLENTE*. Lilian Fossati, Marta La Forgia.

SECCIONES: **Ptes. Bahía Blanca:** Fátima Rénis, **Bonaerense:** Horacio Graffigna, **Chaco:** Alicia Quenardelle, **Comahue:** Pablo Pagano, **Córdoba:** Leandro Perrotat **Corrientes:** Gladys C. Soto, **Jujuy:** Oscar C. Territoriale, **La Plata:** María A. Vereá, **Litoral:** Andrés de la Peña, **Mar del Plata:** Mariana Velocci, **Mendoza:** Lilliam Ruiz, **Misiones:** M. Gabriela González Campos, **Rosario:** Ana G. Molteni, **Salta:** Carolina Ledema, **San Juan:** Carlos González Díaz, **San Luis:** Sandra Ponce, **Sgo. del Estero:** María Florencia Rico, **Tucumán:** Beatriz Gómez.

Temario

1. Definición y clasificación
2. Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico
3. Lupus Eritematosos Cutáneo Subagudo
4. Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo
5. Lupus Ampollar
6. Lupus Neonatal
7. Lupus Infantil
8. Lupus y embarazo
9. Lupus de las mucosas
 - Sistémico
 - Cutáneo
10. Lupus Eritematoso Inducido por Drogas
11. Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo
12. Síndromes de Superposición
13. Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
14. Síndrome antifosfolípido
15. Diagnóstico/Histopatológico
16. Laboratorio
17. Índice actividad – daño en Lupus Eritematoso
18. Tratamiento: medidas generales
19. Tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo y Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo
 - Tópico
 - Sistémico
20. Tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico
21. Aspectos psico-sociales

Abreviaturas

Ac: anticuerpos
ACR: American College Rheumatology
AFL: Anticuerpos Antifosfo Lípidos
Ag: antígenos
ANA: Anticuerpos Antinucleares. (idem FAN)
Anti DNAdc: anticuerpos antiDNA doble cadena cadena
AR: Artritis Reumatoidea
BILAG: British Isles Lupus Activity Assessment Group
CDP: Condrodisplasia punctata
CIE: Contrainmunoelctroforésis
CLASI: Cutaneous Lupus disease Area and Severity Index
CQ: Cloroquina
DH: Dermatitis Herpetiforme
DM: Dermatomiositis
dRVVT: Tiempo de veneno de víbora Russel diluido
EAA: Epidermolisis ampollar
ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
ENA: Antígenos Nucleares Extraíbles
HCQ: Hidroxicloroquina
IFD: Inmunofluorescencia directa
IFI: Inmunofluorescencia indirecta
Igs: Inmunoglobulinas
LA: Lupus ampollar
LAI: Lupus Activity Index
LE: Lupus eritematoso
LEC: Lupus eritematoso cutáneo
LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo
LECCr: Lupus eritematoso cutáneo crónico
LECSA: Lupus eritematoso cutáneo subagudo
LED: Lupus eritematoso discoide
LEID: Lupus eritematoso inducido por drogas
LES: Lupus eritematoso sistémico
LN: Lupus neonatal
LT: Lupus tímido
nSAF: Síndrome antifosfolípido con anticuerpos negativos
PA: Penfigoide ampollar
PCNA: Antígenos nucleares de células en proliferación.
REM: Mucinosi reticular eritematosa
RUV: radiación ultravioleta
SAF: Síndrome Antifosfolípido
Simil NET : Simil Necrosis epidérmica tóxica
SLAM: Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI: SLE Disease Activity Index
SSc: Esclerosis Sistémica
UCDT: Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo
UDE: Unión dermoepidérmica
ZMB: Zona de la membrana basal

Definición

El Lupus eritematoso (LE) es una enfermedad crónica autoinmune inflamatoria multifactorial con afectación multiorgánica, de evolución variable. La piel es uno de los sitios más frecuentemente afectados y suele en ocasiones ser central en el reconocimiento de la enfermedad limitada o parte de una enfermedad sistémica.

Lupus eritematoso cutáneo (LEC)

El LEC comprende un variado espectro de manifestaciones en piel que pueden estar o no, asociadas a la enfermedad sistémica Lupus eritematoso sistémico (LES).

Aproximadamente el 18% de los pacientes con LEC pueden evolucionar a LES.

La enfermedad sistémica, puede ser severa y si bien el diagnóstico precoz y el desarrollo de nuevos tratamientos ha prolongado la sobrevivencia de los pacientes, la tasa de mortalidad continúa siendo del 20% en diferentes poblaciones.

La patogenia del LE es multifactorial, la interacción de factores genéticos y ambientales como infecciones, radiación ultravioleta, tabaquismo, drogas, **(Tabla I)**, la pérdida de la inmunotolerancia asociada a la presencia de anticuerpos patógenos e inmunocomplejos conducen a la injuria celular y tisular presentes en los pacientes con LES y LEC.

También han sido implicados como elementos claves para la iniciación de las lesiones de LEC, la apoptosis de los queratinocitos a través de vías de señalización apoptóticas como p53, TNF α Fas/FasL.

Tabla I. Factores asociados al desarrollo de LE.

Hormonales: embarazo	Inmunológicos
Ambientales: químicos, rayos UV	Virales
Genéticos	Fármacos
	Emocionales

En el LEC, existe asociación genética con la región del HLA, del promotor del TNF α y la región del complemento. El Lupus eritematoso discoide (LED), el tipo más frecuente de LEC, se asocia con HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 y también con HLA-B7, HLA-DR2. Los niveles elevados de INF tipo I inductor de citoquinas inflamatorias y genes tales como *TYK2*, *IRF5* y *CTLA4* se han asociado con mayor susceptibilidad para LES y LED.

Los polimorfismos del *TNF α* determinan la fotosensibilidad en los pacientes con Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) y los polimorfismos en los genes del receptor de TNF α I y II y del gen *C19A* se asocian a bajos niveles de C1q en el suero de estos pacientes.

La deficiencia genética de C1q ha sido identificada también como un factor de riesgo aislado para el desarrollo de LES a edad temprana asociado a compromiso cutáneo y fotosensibilidad, como forma de presentación. Los pacientes con autoanticuerpos Anti-C1q presentan mayor riesgo de nefritis.

La prevalencia de LE en América del Norte y Europa es de 40 x 100.000 habitantes. Siendo para todo tipo de LEC de 73 x 100.000. Existe una incidencia mayor en afroamericanos e hispanicos. Más del 80% de los casos ocurren en mujeres entre los 15 y 44 años. En varones, la prevalencia es mayor en el grupo de 45 a 64 años. Se ha encontrado hasta un 12% de familiares de primer grado afectados de Lupus u otra enfermedad reumática.

Clasificación

La clasificación de LEC se basa en la distinción entre las manifestaciones cutáneas específicas y no específicas.

Las manifestaciones específicas pueden a su vez clasificarse en agudas, subagudas o crónicas según su signo-sintomatología, tiempo de duración, hallazgos serológicos y anatomopatológicos; comprenden las siguientes entidades: Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA), Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECCr). Por sus características peculiares es discutida la inclusión del Lupus tímido (LT) en la clasificación. **Tabla II y Tabla III.**

Tabla II. Clasificación de LEC. Manifestaciones cutáneas específicas de LEC.

1. LECA	2. LECSA	3. LECCr	Otros
1.1 Localizado: Eritema en Alas de mariposa. 1.2 Generalizado: - "dermatitis lúpica fotosensible". Lupus Ampollar (LA) <i>Simil NET</i>	2.1 Anular 2.2 Papuloescamoso 2.3 Formas raras: exantematosa, pitiriasiforme, eritrodermia exfoliativa, eritematofolicular, anular acral. 2.4 Vesicoampollar, anular 2.5 Símil NET	3.1. Discoide (LED) 3.1.1 Localizado 3.1.2 Generalizado 3.2. Hipertrófico o verrugoso 3.3. Tímido (LT) 3.4. Sabañón 3.5. Mucoso 3.6. Lupus eritematoso cutáneo profundo (paniculitis lúpica) 3.7 Lupus liquen 3.8 LEC comedoniano	*Lupus Neonatal (LN) *Lupus eritematoso sistémico infantil (LESI) *Lupus eritematoso por drogas *Otros Síndromes

Tabla III. Clasificación histológica de LEC.

Dermoepidérmico	Dérmico	Hipodérmico
LE Agudo	Lupus tumidus	Paniculitis lúpica
LE Subagudo	Infiltración linfocítica de	REM(mucinosis
LE crónico	Jessner*	eritematosa reticulada)*
Lupus Ampollar		

* formas controvertidas de LEC.

Las manifestaciones cutáneas inespecíficas son más frecuentes en los pacientes con LES y pueden estar asociadas a manifestaciones cutáneas específicas. **(Tabla IV)** Su reconocimiento indica actividad de la enfermedad sistémica. Alrededor del 80% de los pacientes con LES tendrán afectación cutánea a lo largo de su enfermedad y en el 20 % dicho compromiso está presente al momento del diagnóstico.

Tabla IV. Manifestaciones cutáneas inespecíficas en LE.

Alopecia difusa: "peladoide", localizada y no cicatrizal	Gangrena
Telangiectasias periungulares	Púrpura
Hemorragia en astilla	Vasculitis
	Livedo reticular y racemoso

Nuevos Criterios de Clasificación de LES. (Arthritis Rheum. 2012 , 64 (8): 2677-86)

Los nuevos criterios para definir el Lupus eritematoso sistémico establecidos por el Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) en 2012; mejoraron y sustituyeron la clasificación desarrollada por el American College of Rheumatology (ACR) en 1982. Comprenden 17 criterios (11 clínicos y 6 inmunológicos) de los cuáles se han establecido 4 nuevos criterios cutáneas-mucosos: el LECA, LECSA, LECCr, úlceras orales y alopecia no cicatricial. Los nuevos criterios no cutáneos comprenden, complemento bajo, C3, C4, CH50. Prueba de Coombs directa (+) en ausencia de anemia hemolítica y criterios neurológicos (mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal y estado confusional agudo). De acuerdo con SLICC, para el diagnóstico de LES es necesario reunir 4 criterios, que incluyan al menos uno clínico y uno inmunológico o la sola confirmación de diagnóstico histológico de nefritis lúpica en presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNAs confirman el diagnóstico de LES.

Tabla V. Criterios clínicos e inmunológicos utilizados en el sistema de clasificación SLICC 2012.

dentro de la tabla

Criterios clínicos e inmunológicos para el diagnóstico de LES (Clasificación SLICC. 2012) <i>Lupus</i> 2014; 23: 3–9.	
CLÍNICOS	INMUNOLÓGICOS
<p>1.a <i>Lupus cutáneo agudo:</i> Eritema malar lúpico (no cuenta si hay erupción discoide) Lupus ampollar Variante Lúpica de NET Rash maculopapular Lúpico Rash fotosensible Lúpico en la ausencia de DM</p>	<p>1. ANA +</p>
<p>1.b <i>Lupus cutáneo subagudo</i></p>	
<p>2. <i>Lupus cutáneo crónico:</i> Lupus discoide clásico Lupus hipertrófico (verrugoso) Paniculitis lúpica (profundo) Lupus mucoso Lupus eritematoso tumidus Lupus sabañón (lupus chillblain) Superposición lupus discoide/liquen plano (lupus liquen)</p>	<p>2. Ac. anti-DNA de doble cadena + (o mayor 2 veces el rango de referencia en caso de prueba de ELISA)</p>
<p>3. <i>Úlceras orales*</i> (en paladar, boca y lengua) o <i>úlceras nasales*</i>.</p>	<p>3. Anti-Sm +</p>
<p>4. <i>Alopecia no cicatrizal*</i>: adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles.</p>	<p>4. Ac. Antifosfolípidos como: Anticoagulante lúpico +, VDRL falsamente +, Ac. anticardiolipina a título medio o alto (IgA, IgG o IgM), Anti-β 2 glicoproteína I + (IgA, IgG o IgM)</p>
<p>5. <i>Sinovitis:</i> de 2 o más articulaciones, caracterizada por inflamación, derrame o dolor y por lo menos 30 minutos de rigidez matinal</p>	<p>5. <i>Hipocomplementemia:</i> C3, C4 o CH50 bajo</p>
<p>6. <i>Serositis*</i> -Pleurésia típica de más de 1 día, ó Derrame pleural, ó frote pleural -Dolor pericárdico típico durante más de 1 día, ó Derrame pericárdico, ó Frote pericárdico, ó Pericarditis por electrocardiografía</p>	<p>6. <i>Prueba de Coombs directa</i> en ausencia de anemia hemolítica</p>
<p>7. <i>Renal:</i> Relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos</p>	
<p>8. <i>Neurológico:</i> Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple*, mielitis, neuropatía periférica o craneal*, estado confusional agudo*.</p>	
<p>9. <i>Anemia hemolítica</i></p>	
<p>10. <i>Leucopenia*</i>: menor a 4000/mm³ al menos una vez, o linfopenia menor 1000/mm³ al menos una vez.</p>	
<p>11. <i>Trombocitopenia</i> : menor 100000/mm³ al menos una vez*.</p>	
<p>Diagnóstico: 4 criterios (al menos 1 clínico o 1 inmunológico) o Nefritis Lúpica probada por biopsia en presencia de ANA o anti-DNA de doble cadena. Son acumulativos, pueden no ser simultáneos.</p>	
<p>* En ausencia de otras causas SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics; LES= lupus eritematoso sistémico; ANA= anticuerpos antinucleares; ELISA= inmunoensayo enzimático; DM= Dermatomiositis; Ac= anticuerpos.</p>	
<p>Fuente: Adaptada de Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012;64(8):2677–86</p>	

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECCr)

1.1. LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE: (LED) es la forma más frecuente de lupus cutáneo crónico y raramente presenta manifestación sistémica. Puede ocurrir a cualquier edad, con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años, con un predominio mujer/hombre de 2 a 1.

Aproximadamente el 18% de los pacientes pueden evolucionar a un LES, lesiones extendidas y la presencia de criterios mucocutáneos con compromiso sistémico leve aumenta esta probabilidad. El LED puede presentarse en el LES, el LECSA, el Síndrome de superposición y el LE Neonatal.

El 20% de los pacientes con LES presentan signos de LED. Estos pacientes pueden tener mayor riesgo de fotosensibilidad, leucopenia y anticuerpos anti-Smith positivos y menor riesgo de pleuritis y artritis. En pacientes con LEC, el tipo LED no se asocia con la presencia de anticuerpos anti-ADNdc, nefritis lúpica o enfermedad renal terminal.

Las lesiones clínicas del LED se presentan como pápulas y/o placas con eritema, escama y atrofia, predominan en sitios expuestos a la luz solar y en cuero cabelludo, dejando una alopecia cicatrizal. Las placas pueden tener un diámetro de milímetros hasta 10 centímetros o más. Suelen estar cubiertas de una escama adherente con tapones córneos que ocupan el ostium folicular. Las lesiones de LED evolucionan hacia la atrofia cicatrizal tanto en la piel como en el cuero cabelludo. En pacientes de piel de color con fototipos medios y altos determina severas discromías como hipopigmentación central e hiperpigmentación periférica, similar vitiligo.

El compromiso ungueal, hiperqueratosis del lecho e inflamación periungueal es infrecuente, en palmas y plantas se pueden observar lesiones de LED con erosiones y dolor.

Existen otras formas infrecuentes con lesiones similar comedones, acneiformes y lineales siguiendo las líneas de Blaschko.

Lesiones de LED de larga evolución pueden dar lugar al desarrollo, no frecuente, de carcinoma espinocelular.

La cronicidad de las lesiones, y la falta de tratamiento precoz determinar severas secuelas estéticas en los pacientes con LED y un impacto desfavorable en su calidad de vida.

Los diagnósticos diferenciales son: psoriasis, linfocitoma cutis, micosis fungoide, granuloma facial, erupción polimorfa solar y sarcoidosis.

Para descartar afectación sistémica, debe realizarse examen físico y laboratorio. Se pueden hallar ANA positivos a título bajo, factor reumatoideo (FR) positivo y velocidad de

eritrosedimentación elevada en 20% de los pacientes. La disminución del complemento obliga a descartar compromiso renal.

Se reconocen las siguientes formas clínicas de LED, según su extensión:

a) *Localizado*: compromete zonas de exposición solar, cabeza y cuello.

b) *Generalizado*: afecta además otras áreas extrafaciales y puede estar o no comprometida la extremidad cefálica. Puede asociarse a alteraciones hematológicas y/o serológicas, con mayor riesgo de evolución a LES.

1.2 HIPERTRÓFICO/VERRUGOSO: variante rara afecta al 2% de los pacientes con LED.

Se presenta como pápulas únicas o múltiples, cubiertas por una escama queratósica, o placas cubiertas por escamas blanquecinas adherentes "ostráceas", o hiperqueratosis difusa de aspecto granular, blanquecino, símil polvo calcáreo, en cara y superficie de extensión de extremidades. Es un subtipo de LECCr de difícil tratamiento.

El diagnóstico diferencial se establece con el liquen plano hipertrófico, prurigo nodular, verrugas virales, queratoacantomas y carcinomas espinocelular.

1.3 TÚMIDO: Se presenta con placas induradas, eritematosas, ocasionalmente anulares, localizadas en sitios fotoexpuestos: cara, extremidades superiores y tronco.

Se asocia a fotosensibilidad. Las lesiones tienden a aparecer en forma de brotes, puede persistir semanas a meses y en ocasiones involucionan espontáneamente. Pueden coexistir con lesiones de LED o de LES. Las diferencias entre las lesiones del LET de las del LED son la ausencia de escamas tapones foliculares y atrofia; además curan sin dejar cicatriz o hipopigmentación. El diagnóstico diferencial incluye la erupción polimorfa solar, el eritema anular, la mucinosis reticular eritematosa y la infiltración linfocítica de Jessner, entidad controvertida considerada parte de un mismo espectro con el LT, con sutiles diferencias en la localización, mayor densidad de infiltrados celulares inflamatorios como hallazgos histológicos, y clínica de lesiones anulares en dorso.

1.4 LUPUS SABAÑÓN: Se presenta como placas violáceas, símil eritema pernio, distribuidas en áreas acrales, expuestas al frío dedos de manos y pies, plantas, talones, orejas, nariz, rodillas, codos. Hasta el 20% de los pacientes pueden desarrollar LES, especialmente en coexistencia con LED.

1.5 MUCOSO: La mucosas bucal y genital pueden estar afectadas, así como también en la semimucosa labial (signo de Grinspan). Las lesiones mucosas pueden ser difíciles de diferenciar del liquen plano y la leucoplasia. Con menor frecuencia la mucosa nasal y la conjuntiva pueden estar comprometidas.

1.6 PROFUNDO o PANICULITIS LÚPICA: Se presenta con nódulos y placas subcutáneas, a veces con eritema y dolor. Involuciona con cambios atróficos en la dermis

y la hipodermis que causan depresiones características de la piel, pueden ulcerarse en menos del 30% de los casos. Se localiza en zonas proximales de extremidades, glúteos y región deltoidea, tronco, cara y cuero cabelludo; también existen casos en las regiones parotídea y mamaria (mastitis lúpica). Hasta un 30% de los pacientes pueden cumplir criterios de LES, y alrededor del 70% muestran concomitantemente lesiones de LEDC, lo que facilita el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial incluye: la morfea profunda, la fasciitis eosinofílica, el granuloma anular subcutáneo, la vasculitis necrotizante, la paniculitis histiocítica citofágica, la paniculitis asociada a enfermedad pancreática.

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA)

Es un subtipo de lupus eritematoso (LE) definido por características clínicas, serológicas e inmunogenéticas propias. Se caracteriza clínicamente por fotosensibilidad y serológicamente por la presencia del anticuerpo anti Ro.

Los individuos con diagnóstico de LECSA presentan aumento de la expresión del haplotipo HLA-B8, DR3 (HLA-A1, Cw7, B8, TNFAB* a2b3, TNFN*S, C2*C, Bf*s, C4A*Q0, C4B*1, DRB1*0301, DRB3*0101, DQA1*0501, DQB1*0201), actualmente conocido como haplotipo Ancestral 8.1.

Algunos pacientes presentan deficiencia parcial o total de C2 y C4 cuyos genes están codificados en el cromosoma 6. Se ha confirmado que las lesiones cutáneas del LECSA se asocian al polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP) en el gen promotor de TNF- α que codifica la expresión exagerada de TNF- α .

Se observa con mayor frecuencia en mujeres alrededor de la 4ª década de vida. Pero puede verse a edades más tempranas y en ambos sexos.

Se estima que el LECSA es la forma de presentación en el 10-15% de los LE.

Como factores ambientales inductores y/o agravantes de este tipo de LE se han identificado la radiación ultravioleta (RUV) natural o artificial, ciertos fármacos, tabaquismo y el *stress* emocional.

Clínicamente, es una erupción fotosensible, recurrente, superficial, simétrica, no indurada y no cicatrizal. Afecta zonas de piel fotoexpuesta como la cara, los laterales del cuello, la "V" del escote, el dorso, los hombros y la zona extensora de los brazos. A veces respeta la zona centro facial.

Existen 2 variantes clásicas: anular y papuloescamosa. Se han descrito formas vesicoampollar, pitiriasiforme, eritrodérmica, eritema multiforme símil o símil NET.

Las lesiones desaparecen en semanas o meses. Resuelven sin cicatriz y atrofia. Pueden dejar leucodermia y telangiectasias a veces persistentes.

Los pacientes con LECSA pueden tener fatiga, dolores musculares y articulares leves a la erupción cutánea.

Hasta el 20% de los pacientes con LECSA pueden desarrollar manifestaciones cutáneas específicas de LECA (eritema malar “en alas de mariposa”) o LED en algún momento de su evolución. Pueden coexistir en el mismo paciente, manifestaciones cutáneas no específicas; vasculitis leucocitoclásica, fenómeno de Raynaud y livedo reticularis.

El LECSA inducido por drogas es igual en sus manifestaciones clínicas, histopatológicas y serológicas al LECSA clásico. Las drogas más frecuentemente involucradas son captopril, fenitoina, terbinafina, griseofulvina, diltiazem, naproxeno, docetaxel, omeprazol.

Se han reportado casos de LECSA asociados a neoplasias de pulmón, mama, laringe, útero y linfomas. Por lo que se recomienda la búsqueda de neoplasias sólo en pacientes resistentes o refractarios al tratamiento.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con LECSA cumplen criterios de LES.

Solo el 10-15% de los pacientes con LECSA presentan compromiso renal o del sistema nervioso central.

Hasta el 70% de los pacientes presentan títulos elevados de ANA y positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A en un porcentaje similar. La positividad de anticuerpos anti-La/SS-B es ligeramente menor, considerada alrededor del 50%.

Pronóstico: los pacientes con LECSA tienen buen pronóstico, sólo un 10-15% de los pacientes desarrollan nefritis, compromiso del sistema nerviosos central o vasculitis. Si bien no se han identificado indicadores pronósticos de mala evolución, la presencia de la variante papuloescamosa asociada a altos títulos de ANA, leucopenia y ant-DNA_{dc} podría definir un mayor riesgo de desarrollar enfermedad sistémica grave, incluyendo nefritis lúpica.

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA)

Las manifestaciones cutáneas en el LES están presentes en cerca de 75 % de los pacientes durante el curso de la enfermedad, se constituyen en el síntoma más frecuente luego del compromiso articular.

A los criterios cutáneos del LES del American College of Rheumatology (ACR), rash malar, fotosensibilidad, lupus discoide y úlceras orales, se suman hoy los criterios de clasificación del SLICC 2012: a.-Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA) (eritema malar, lupus ampollar, lupus símil NET, rash maculopapular lúpico, fotosensibilidad), Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA) b.-Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECCr) forma clásica o LED, hipertrófica,

paniculitis, mucoso, tumido, sabañón o en superposición c-. Úlceras orales o nasales, d-. Alopecia no cicatrizal.

En 1981 Gilliam y Sontheimer establecieron la clasificación de las manifestaciones cutáneas específicas y no específicas TABLA II y III.

El LECA esta asociado con actividad sistémica en aproximadamente un 50 % de los pacientes con LE. El compromiso cutáneo puede ser localizado o de tipo generalizado.

La forma localizada se caracteriza por la aparición de un rash pápulo eritematoso simétricamente distribuido que se extiende sobre las mejillas y puente nasal en alas de mariposa, pudiendo alcanzar las orejas, extenderse a la frente y el cuello. Respeta el surco nasogeniano y sublabial, puede estar acompañado de una fina descamación o edema. Es fotoinducido y puede producir leve ardor o prurito. Dura de horas a días. No deja cicatriz, aunque hipo o hiperpigmentación puede existir especialmente en pacientes de fototipos altos. Plantea diagnósticos diferenciales con dermatitis seborreica, rosácea, dermatitis de contacto y otras colagenopatías.

La forma generalizada es un rash maculo urticariano o maculo papular que suele llamarse dermatitis fotosensible del lupus debido a su carácter fotoagravado o foto inducido, se extiende por debajo del cuello a la zona del escote, tronco y zona extensora de brazos. Las formas extensas pueden abarcar la totalidad del cuerpo. Se instala rápidamente y dura de horas a días. Plantea diagnóstico diferencial con rash medicamentoso, dermatomiositis, en relación a esta última ambas enfermedades afectan dorso de las manos, pero la dermatomiositis compromete las articulaciones interfalángicas proximales y distales y metacarpofalángicas y el lupus las respeta. También pueden presentar lesiones ampollares como expresión de la intensa inflamación cutánea.

Histopatología: muestra las características de una dermatitis de interfase.

En la epidermis atrofia epidérmica con vacuolización de la capa basal, y engrosamiento de la membrana basal. En la unión dermo-epidérmica además se puede observar la existencia de una dermatitis de interfase con presencia de infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico que borra la unión dermo-epidérmica, afectando los anexos y en dermis depósitos variables de mucina.

La Inmunofluorescencia directa de las lesiones cutáneas suele ser positiva mostrando la presencia de depósitos de IgG, IgM y C3 granulares a nivel de la membrana basal. En pacientes con LES se pueden observar depósitos de inmunoglobulinas en piel aparentemente sana, lo que se conoce como el test de la banda lúpica, que en la actualidad tiene escaso valor diagnóstico.

En pacientes con LE sin historia previa de infecciones o drogas se han descrito casos severos que remedan la necrólisis epidérmica tóxica o pan epidermólisis (simil NET).

Con desprendimiento epidérmico por apoptosis y compromiso de mucosas, desencadenado por exposición a RUV.

Se ha descrito también el síndrome de Rowell, como manifestación cutánea generalizada, de eritema multiforme en pacientes que presentan LECA, LECSA, o LECCr).

Las **manifestaciones cutáneas no específicas** (sin dermatitis de la interfase en la microscopia); son frecuentes en los pacientes con LES y están asociadas con la actividad de la enfermedad:

* **Vasculares:** Vasculitis: leucocitoclástica, como púrpura palpable, urticaria vasculitis, lesiones tipo panarteritis nodosa. Vasculopatía: Atrofia blanca (vasculitis livedoide), lesiones tipo enfermedad de Degos, livedo reticularis, telangiectasias periungueales, tromboflebitis, fenómeno de Raynaud, eritromelalgia.

* **Alopecia:** no cicatrizal, lupus *hair*, efluvio telógeno, alopecia areata.

* **Esclerodactilia, nódulos reumatoideos, calcinosis cutis.**

* **Lesiones ampollares:** el llamado lupus eritematoso ampollar puede remedar la epidermólisis ampollar adquirida, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo eritematoso el penfigoide ampollar y la porfiria cutánea tarda.

* **Urticaria, mucinocis pápulo nodular.**

* **Cutis laxa, anetodermia, elastólisis de la dermis media.**

Dentro de las manifestaciones infrecuentes o raras de lupus: **La dermatitis granulomatosa intersticial (DGI)** entidad que se encuentra aún en proceso de definición, muestra un patrón de respuesta inflamatoria de tipo granulomatoso acompañada de necrobiosis del colágeno, en el contexto de una enfermedad con capacidad de producir inmunocomplejos. Las lesiones son muy heterogéneas. En la descripción inicial se trataba de unas bandas de piel endurecidas tipo «cuerdas» situadas en las caras laterales del tronco. Sin embargo, con posterioridad se han descrito varios tipos de lesiones: pápulas, placas —a veces de morfología anular— y nódulos. La asociación clásica es con la artritis reumatoide se ha descrito en el contexto de otras enfermedades sistémicas como el lupus por diversos fármacos.

Lupus Ampollar (LA)

Las lesiones ampollares pueden presentarse en dos situaciones en los pacientes con LE

1. Mediada por la formación de autoanticuerpos principalmente contra colágeno VII. Las ampollas pueden aparecer sobre piel sana o eritematosa. (LA)
2. Debido a la intensa inflamación y necrosis de los queratinocitos, o por vacuolización de la capa basal, (sin la presencia de Ac anti col VII) en formas agudas o subagudas de LES. Representan el 5% de las manifestaciones cutáneas en el LES. Ocurren sobre piel eritematosa. Puede presentarse con prurito leve.

El LA es una forma infrecuente de LES, causada por autoanticuerpos dirigidos principalmente contra el colágeno tipo VII, localizado en la unión dermoepidérmica.

Afecta principalmente mujeres entre la segunda y cuarta década. Se caracteriza por aparición abrupta de lesiones vésico-ampollares tensas, transitorias, que curan sin dejar cicatriz, asociadas con prurito leve. Predomina en áreas fotoexpuestas (tronco, miembros

superiores, cara con compromiso característico de borde bermellón de los labios, y cuello) aunque puede extenderse a sitios no fotoexpuestos y afectar mucosas.

El LA puede ser la forma de inicio de LES o presentarse durante su evolución. Si bien no siempre predice aumento de la actividad de la enfermedad, se sugiere solicitar ANA, complemento, hemograma, orina completa y eritrosedimentación. Algunos autores sugieren su asociación con nefritis lúpica.

El diagnóstico puede ser dificultoso debido a la histología y clínica similares al penfigoide ampollar, enfermedad lineal por IgA, epidermólisis ampollar adquirida, y dermatitis herpetiforme. La correlación de la clínica, histología y los estudios inmunológicos, sumado a la presencia de criterios para LES son facilitadores del diagnóstico.

Camisa y Sharma describieron en 1983 criterios para el LA: 1. Criterios de ARA para LES; 2. Lesiones vesicoampollares; 3. Histopatología: compatible con dermatitis herpetiforme. (DH) 4. Inmunofluorescencia Indirecta: (IFI) positiva o negativa para autoanticuerpos en zona de membrana basal (ZMB). 5: Inmunofluorescencia directa: (IFD) positiva en ZMB. Los criterios de Clasificación de la ACR de 1997, revalidados por el SLICC en el 2012, incluyeron al LA como variante de las manifestaciones de lupus cutáneo agudo (LECA).

La histología es muy similar a la dermatitis herpetiforme con predominio de neutrófilos en dermis superficial con microabscesos en la papila dérmica. La ampolla subepidérmica coexiste con edema dérmico e infiltrado inflamatorio perivascular en dermis superficial y media. Pueden observarse grandes depósitos de mucina en dermis reticular.

Inmunología: presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el dominio no colágeno tipo 1 y 2 (NC1 y NC2) del colágeno tipo VII (componente de las fibras de anclaje de la membrana basal, que permite la interacción entre colágeno IV, laminina -5, y fibronectina, para mantener la adhesión entre lamina densa, lamina lúcida y queratinocitos). La IFD muestra depósitos continuos con patrón lineal y/o granular de IgG, IgA, IgM, y complemento, en la unión dermoepidérmica, tanto de las lesiones como de piel sana. Este hallazgo es similar en la epidermólisis ampollar adquirida (EAA) pero difiere de la DH ya que esta última presenta patrón de IgA en la papila dérmica. IFD con la técnica de *salt Split* muestra positividad del lado dérmico de la ampolla ("piso"). La IFI puede ser positiva o negativa. Estudios de mayor complejidad como ELISA, *immunoblotting* e inmunoelectromicroscopía permiten detectar con mayor sensibilidad anticuerpos circulantes.

Tratamiento: rápida respuesta con dapsona dosis de 50 y 100 mg/día hasta 200mg/día. Para aquellos pacientes resistentes a dapsona, se debe evaluar agregar corticoides y/o inmunosupresores, acorde al tipo de compromiso sistémico. Para casos no

respondedores, trabajos recientes han demostrado la eficacia con rituximab (1000 mg, 2 dosis cada 15 días) con buena respuesta.

Lupus Neonatal (LN)

El LN es una enfermedad muy rara, mediada por anticuerpos antiSSA/Ro, antiSSB/La y menos frecuentemente anti U1RNP. Afecta entre el 1% y el 2% de los niños nacidos de madres con estos anticuerpos. La mayoría de las manifestaciones se resuelven por completo al desaparecer los anticuerpos maternos, con excepción del compromiso cardiaco que puede persistir en el tiempo.

Afecta alrededor de 1 en 12.500 a 20.000 nacimientos vivos. Es la causa más frecuente de bloqueo cardiaco congénito.

La fisiopatogenia del LN sería secundaria al paso transplacentario de anticuerpos maternos. Otros factores implicados como alelos de HLA específicos, DQB1 * 02, DRB1 * 03, polimorfismo en la región promotora del gen para el factor de necrosis tumoral alfa y factores en el útero pueden jugar un papel dado que hay discordancia de compromiso en los gemelos idénticos.

Las manifestaciones cutáneas están presentes desde el nacimiento aunque pueden aparecer en la sexta semana de vida. Las lesiones más comunes son máculas y pápulas eritematosas, arciformes, policíclicas o anulares con atrofia central leve, localizadas principalmente en el cuero cabelludo y el área periorbitaria dando un aspecto de "ojos de búho". La histología es similar a la del LECSA.

También pueden presentar lesiones de aspecto urticariano, atróficas, ampollas, telangiectasias, púrpura, lesiones tipo eritema multiforme, erosiones generalizadas y cutis marmorata y telangiectasica congénita símil. Se ha reportado ulceración de la mucosa. Las lesiones tienden a agravarse con la exposición al sol o la fototerapia. Pueden aparecer en áreas no expuestas.

La mayoría de las lesiones tienden a resolver totalmente, en paralelo al descenso de los anticuerpos maternos, en 6 a 9 meses. La involución espontanea sin cicatriz requiere medidas de fotoprotección y en circunstancias especiales pueden ser considerados los esteroides tópicos.

El bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) es la manifestación más grave del LN. Se desarrolla intraútero durante la semana 18 a 24 y no presenta regresión espontánea. El desarrollo de una enfermedad miocárdica más difusa puede manifestarse como: dilatación ventricular, hipertrofia miocárdica o endocardiofibroelastoidosis. Alteraciones de la conducción como disfunción sinusal transitoria y persistente, intervalo QT largo,

taquicardia y aleteo auricular o cardiopatía congénita estructural que incluye ductus arterioso persistente, defectos septales y anomalías en las válvulas auriculoventriculares han sido reportadas en 16-42% de los pacientes. La mayoría de los niños con BAVC requerirán estimulación cardíaca permanente antes de la adultez.

La mayor parte de las manifestaciones extra cardíacas son transitorias y resuelven al desaparecer los anticuerpos maternos de la circulación del niño.

El compromiso hepático ,hepatomegalia, hepatitis, hiperbilirrubinemia o falla hepática, cursa con alteración de las enzimas hepáticas.

La afectación hematológica cpuede deberse a trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y/o neutropenia. Suelen aparecer en el 10% de los pacientes y rara vez originan sangrado o sepsis.

Hidrocefalia y macrocefalia se han descrito en pacientes con LN y se ha reportado disfunción neuropsiquiátrica.

La condrodisplasia punctata (CDP) o calcificación punteada del cartílago se ha descrito en varios pacientes con anticuerpos maternos anti U1RNP. Estos pacientes pueden presentar únicamente CDP o también desarrollar manifestaciones cutáneas o hematológicas. No se ha reportado ningún paciente con CDP y hallazgos cardíacos hasta la fecha.

No existen criterios diagnósticos establecidos. El diagnóstico de LN se confirma ante un recién nacido con uno o más de los hallazgos clínicos, cutáneos, cardíacos, hematológicos, hepáticos, óseos, etc y anticuerpos anti SSA / Ro positivo, SSB / La o Anti U1RNP en el paciente y en su madre.

Todos los pacientes con LN deben ser evaluados con electrocardiograma, ecocardiograma, hemograma y hepatograma.

El riesgo de un segundo hijo con LN es de 17-36%, por lo tanto, embarazos posteriores deben ser controlados estrictamente.

Las mujeres embarazadas con síntomas de enfermedades autoinmunes deben someterse durante el primer trimestre a la detección de anticuerpos SSA / Ro y SSB/ La. Si se encuentran positivos, debe ser supervisado con ecocardiograma semanalmente entre las semanas 16 a 26 y cada dos semanas entre las semanas 26 y 32 del embarazo.

Todo neonato con bloqueo cardíaco completo detectado entre la semana 18 y 24 de la gestación o presente en el nacimiento debe ser altamente considerado para *screening* de LN. El seguimiento a largo plazo del recién nacido es fundamental ya que presentan mayor riesgo de desarrollo de otras enfermedades autoinmunes durante su infancia, como

artritis reumatoide juvenil, tiroiditis de Hashimoto, psoriasis e iritis, diabetes y síndrome nefrótico.

Lupus Infantil (LI)

Alrededor del 10 -20% de los pacientes con LE inician en la edad pediátrica entre los 12 y 16 años con una incidencia de 0,36-0,9 por 100.000 habitantes por año. Se observa una predominancia en el género femenino. Antes de la pubertad la relación mujer varón es de 3:1 aumentando a 9:1 luego de la pubertad.

El LECCr es el tipo de lupus más frecuente también en niños, en los que se han reportado LED, paniculitis lúpica, lupus pernicio o sabañón, lupus hipertrófico y lupus tímido. Menos del 3% de los pacientes presentan LED antes de los 10 años. Hay escasos estudios que evalúen la historia natural de los pacientes con LED. En un estudio de seguimiento de 40 pacientes 38% desarrollaron LES a 5 años con un riesgo mayor durante el primer año posterior al diagnóstico y a diferencia del lupus de inicio en adultos, la extensión de las lesiones cutáneas no mostró ser un factor de riesgo. El 89% de los niños con LED en el contexto de LES presentaban solo manifestaciones mucocutáneas y alteraciones de laboratorio, sin otro compromiso de órgano noble, lo que demuestra que los pacientes con lesiones discoides tendrían una enfermedad más leve.

El LECSA es extremadamente infrecuente en niños y tiene características similares a las de los adultos, aunque todos los niños estudiados en la literatura presentaban anticuerpos antiRo/ anti SSA positivos.

Si bien el LES es muy similar en su inicio al del adulto, su mayor diferencia suele estar en su evolución que es más agresiva, con daño de órgano blanco más precoz, y presentando un índice de mayor severidad.

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes cumplen con 4 de los 11 criterios del American College Rheumatology (ARC).

Los signos comunes de la enfermedad incluyen astenia, pérdida de peso, fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.

Hasta un 90% de los pacientes pediátricos presentan manifestaciones dermatológicas clínicamente similares a las de los adultos: fotosensibilidad, rash malar y rash discoideo.

Los casos que debutan en la edad pediátrica suelen experimentar con mayor frecuencia compromiso renal, neurológico y hematológico. Las diferencias entre el LES de inicio en adultos y en niños se muestra en la Tabla VI.

Tabla VI: Lupus eritematoso sistémico: Diferencias en pacientes con inicio en la infancia y en la adultez

Características clínicas	Inicio en infancia	Inicio en adultez
Fiebre	20-67%	43-55%
Linfadenopatía	6-36%	0-1%
Rash malar	22-79%	35-59%
Rash discoide	0-19%	2-29%
Ulceras orales	9-49%	13-40%
Fotosensibilidad	23-53%	20-57%
Artritis	22-88%	67-94%
Nefropatía	67-82%	33-53%
Pericarditis	16-16%	13-33%
Pleuritis	4-48%	6-33%
Enfermedad neuropsiquiátrica	15-95%	33-60%
Leucopenia	46-64%	41-57%
Trombocitopenia	25-37%	6-25%
Anemia hemolítica	10-76%	3-13%

La mayoría de los estudios respecto a la evolución muestran que la remisión a largo plazo es rara, por lo que los niños afectados suelen tener mayor daño secundario a la actividad lúpica y por los tratamientos que los adultos. La edad temprana de inicio es un factor pronóstico de severidad del daño.

El tratamiento del lupus pediátrico es similar al de los adultos. La fotoprotección es fundamental como prevención. Los inhibidores de calcineurina han demostrado ser efectivos para las lesiones cutáneas, especialmente en las lesiones faciales. Los corticoides tópicos siguen siendo una alternativa, pero deben ser usados por cortos períodos de tiempo. La hidroxicloroquina es bien tolerada y de uso seguro en niños. El metotrexato es efectivo para mejorar lesiones cutáneas. (Ver tratamiento)

Lupus y Embarazo

El lupus eritematoso puede asociarse a diversas complicaciones tanto maternas como fetales por lo que deben ser considerados embarazos de alto riesgo.

El tipo y frecuencia de las complicaciones se puede reducir cuando el embarazo es planeado, la enfermedad se encuentra sin actividad y pueden utilizarse para su manejo medicamentos de riesgo mínimo.

Planificar el embarazo reduce los riesgos para la mamá y el bebé.

El embarazo está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave, enfermedad pulmonar restrictiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica (creatinina mayor a 2,8 mg/dl), antecedentes de pre-eclampsia grave, síndrome de HELLP (microangiopatía asociada a anemia, alteración de enzimas hepáticas y trombocitopenia), evento vascular cerebral y recaída grave de la enfermedad en los últimos 6 meses.

En las pacientes con LES se aconseja el embarazo con una remisión de la enfermedad de por lo menos 6 meses y que no hayan recibido fármacos teratogénicos durante ese periodo. TABLA 1

Las mujeres con LES y embarazo tienen una mayor tasa de recaída de la enfermedad (entre 58-65%) en comparación con mujeres no embarazadas. Esta aumentado el riesgo de eventos tromboticos, infecciones graves y trombocitopenia. En la nefropatía lúpica preexistente aumenta la actividad de la enfermedad renal.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de actividad durante el embarazo son las mucocutáneas (25-90%), de ahí la importancia del control estricto de la piel y mucosas en estas pacientes y el rol del dermatólogo en el manejo de la enfermedad. Otras manifestaciones reportadas con frecuencia son: hematológicas (10-40%), articulares (20%) y renales (2-30%).

La frecuencia de preeclampsia en pacientes con LES es del 7.6% y de eclampsia del 0.8%. Aumentan el riesgo de desarrollar estas complicaciones la edad mayor de 35 años, primigestas, y el antecedente de nefritis lúpica, preeclampsia, síndrome la hipertensión arterial previa, Síndrome HELLP, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y LES activo.

Se recomienda solicitar determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos, anti DNAdc y anticuerpos anti-SSA/ro y anti-SSB/La en toda embarazada con manifestaciones lúpicas.

En la embarazada con LES existe el riesgo de un aumento de la morbilidad fetal y del parto pre-término, con una frecuencia de abortos espontáneos del 14% y de muerte fetal del 12%.

La actividad clínica de la enfermedad asociada a hipocomplementemia, títulos elevados de anti-DNAdc, síndrome antifosfolipídico, trombocitopenia e hipertensión arterial (HTA) se asocian a pérdida fetal, aborto y parto pre-término.

La frecuencia de retraso del crecimiento intrauterino en embarazos de mujeres lúpicas es del 35% y puede alcanzar el 46% en pacientes con nefritis.

El riesgo de lupus neonatal con bloqueo cardíaco en niños con madres portadoras de anticuerpos anti-Ro/anti-La es del 2 al 5%

La tasa de mortalidad del lupus cardíaco neonatal es del 20%.

En mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, se deben realizar ecocardiogramas fetales semanales desde la semana 16 a la 26 de gestación.

La dexametasona no ha demostrado revertir el bloqueo cardíaco congénito (BCC) de tercer grado, pero sí ha demostrado ser de utilidad en los BCC de segundo y de primer grado.

El uso de la hidroxicloroquina durante el embarazo en mujeres con LES con anti-Ro y anti-La positivos puede disminuir el riesgo de desarrollar lupus cardíaco neonatal.

El embarazo de una paciente con LE es considerado de alto riesgo y debe ser controlado por equipo médico de especialistas

Los medicamentos considerados de menor riesgo para el tratamiento durante el embarazo en pacientes con Lupus son:

Hidroxicloroquina: Disminuye el riesgo de exacerbaciones pero no influye en el desenlace fetal. Su suspensión durante el embarazo aumenta el riesgo de recaída de la enfermedad. Se recomienda su uso.

Corticoides: el uso de prednisona a dosis bajas no previene recaídas de la enfermedad, dosis de más de 20mg/día son útiles, pero pueden aumentar el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia. Se recomienda el uso de corticoides en pacientes embarazadas para tratar la actividad moderada a grave.

AINEs: naproxeno, ibuprofeno e indometacina pueden ser utilizados para controlar las manifestaciones articulares. Se debe evitar el uso en el tercer trimestre por riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

Azatioprina: Se recomienda continuar su indicación en las pacientes que ya la recibían con antelación al embarazo y rotar a esta medicación a pacientes con enfermedad moderada a grave que estuvieran recibiendo otros inmunosupresores contraindicados durante el embarazo.

Gamma globulina intravenosa: es seguro y efectivo, representa una opción de tratamiento en el embarazo.

Las drogas contraindicadas en embarazo y lupus son metotrexato y leflunomida.

El uso de micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida sólo deben reservarse para los casos graves que pongan en riesgo la vida de la madre, por el alto índice de aborto y efecto teratogénico.

En mujeres embarazadas con LES, si no existen contraindicaciones, se recomienda el uso de dosis bajas de aspirina para reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia.

Se recomienda la vigilancia médica estrecha ya que el riesgo de recaída de LES es alto durante el embarazo y el puerperio.

La paciente embarazada no debe abandonar el tratamiento médico.

Tabla VII: contraindicaciones de embarazo en mujeres con LES.

Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica > 50 mmHg o sintomática)
Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)
Insuficiencia cardíaca
Falla renal crónica (Cr > 2.8 mg/dl)
Pre-eclampsia grave o HELLP
Ictus en los 6 meses previos
Brote lúpico grave en 6 meses previos

Lupus sistémico y afectación de mucosas

La afectación de la mucosa bucal se encuentra en un 15 a 40 % de los pacientes y en ocasiones inicia el cuadro. La actividad de las lesiones orales suele relacionarse con actividad sistémica. El compromiso oral puede resolver espontáneamente, pero suele persistir durante meses o años.

Aspectos clínicos

Labios: eritema y costras en borde labial y alrededores.

Mucosa yugal y lengua: lesiones aftoides símil estomatitis aftosa recurrente; elementos necróticos cubiertos de pseudomembranas; telangiectasias; erosiones en parches tipo “panal de abeja” con islotes mucosos sanos.

Paladar: al comienzo se pueden observar elementos pequeños eritematosos y purpúricos, con erosiones herpetiformes rodeadas de halo rojizo. Estos dos signos son de gran valor diagnóstico al comienzo de la enfermedad.

Encías: gingivitis descamativa, enantema, dolor, ardor, descamación; abarcan 5 mm de extensión desde encía marginal, tanto por vestibular, como por lingual y palatina, gingivorragia.

Glándulas salivales: inflamación, sobre todo las parótidas; xerostomía.

Lupus cutáneo y afectación de mucosas

Se encuentran aproximadamente en un 15 a 25% de los pacientes. Corresponden a lesiones de tipo crónico, en su mayoría asintomáticas, más frecuente en raza negra, y rara vez la lesión en mucosa oral representa la única manifestación cutáneo-mucosa.

Se describen formas tipo discoide y vesico ampollares asociadas a LECSA con afectación de labios.

La literatura reporta escasos casos de carcinoma espinocelular en paladar y en labio en pacientes con patología de larga evolución.

Aspectos clínicos

Labio inferior: en una primera etapa, el labio manifiesta eritema y telangiectasias; en una segunda, aparecen escamas adheridas que sangran al querer desprenderlas (queilitis descamativa); en la tercera etapa, se instalan fisuras, atrofia y zonas cicatrizales. Se puede encontrar el signo de Grinspan o signo de invasión cutánea: avance de lesiones semimucosas hacia la piel del labio en forma neta con límite preciso.

Labio superior: se pueden comprometer sectores pequeños por continuidad de lesiones cutáneas, contrariamente a lo que ocurre en el labio inferior, en donde las lesiones semimucosas avanzan sobre la piel.

Mucosa yugal: las lesiones son cambiantes de un día para el otro, siendo de valor diagnóstico clínico. La mayoría de las veces se encuentran en la zona media yugal y generalmente son unilaterales, redondeadas u ovals con centro rojo, atrófico cicatrizal, algo deprimido y con un halo blanquecino radiado. En otros casos las lesiones toman aspecto liquenoide o leucoplasiforme.

Lengua: áreas depapiladas con centro rojo-violáceo, indurado, con borde blanquecino, parches leucoplasiformes de consistencia esclerosa sobre el dorso lingual.

Paladar: lesiones rojizas, ovals, deprimidas, leucoplasiformes; lesiones blancas, con halo eritematoso y erosiones pequeñas en su centro; lesiones pigmentadas, sobre todo en raza negra.

Encías: gingivitis descamativa.

Diagnóstico diferencial:

Liquen plano, leucoplasia, liquen escleroso y atrófico, queilitis exfoliativa.

Lupus eritematoso inducido por drogas (LEID)

Se define como una entidad caracterizada por manifestaciones clínicas y hallazgos séricos, inmunopatológicos similares a aquellos del lupus idiopático pero temporariamente relacionadas a la exposición continua a un fármaco y que resuelven al ser éste discontinuado. Generalmente no hay historia familiar de enfermedades autoinmunes y los anticuerpos son negativos previamente al uso de la droga que desencadena el cuadro. Similar al lupus idiopático el LEID puede ser subdividido en lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso subagudo y lupus eritematoso crónico cutáneo. Actualmente los casos de lupus inducido por drogas comprenden alrededor del 10% de todos los casos de lupus y han sido implicados más de 80 fármacos como desencadenantes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del LEID sistémico incluyen fotosensibilidad, púrpura, eritema nodoso, lesiones urticarianas y vasculitis necrotizante, no se hallan en cambio, las lesiones típicas de su forma autoinmune como son: el *rash malar*, las lesiones discoides, úlceras orales, alopecia ni fenómeno de Raynaud. Dentro de los síntomas sistémicos la fiebre y la artralgia están presentes en el 90% de los pacientes, y las mialgias, pérdida de peso y fatiga en la mitad de los casos. La pericarditis y pleuresía son raras y la afectación renal y del sistema nervioso central están ausentes. Los hallazgos clásicos de laboratorio incluyen la presencia de anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo y anticuerpos antihistonas; estos últimos se consideran el marcador de LEID y desaparecen progresivamente al discontinuar el fármaco desencadenante. Las drogas habitualmente implicadas son hidralazina, procainamida, isoniacida, metildopa, clorpromazina, quinidina y minociclina.

En el LEID subagudo o LECSA por drogas las manifestaciones cutáneas son muy similares a su forma idiopática: hay una marcada fotosensibilidad y las zonas más afectadas son la cara, tercio superior de pecho y espalda, cuello y miembros superiores. Las lesiones cutáneas son anulares o policíclicas, eritematosas o papuloescamosas, aunque no es raro que se presenten lesiones ampollares o en diana similar eritema multiforme, y que sean generalizadas comprometiendo los miembros inferiores. No son comunes las manifestaciones sistémicas como la artritis, la serositis ni la afección de órganos internos. La histopatología revela paraqueratosis epidérmica, degeneración vacuolar de la membrana basal con infiltración linfocitaria superficial de distribución perivascular y perianexial. La inmunofluorescencia directa es negativa. En esta forma también están presentes los anticuerpos antinucleares pero no los antihistonas, en cambio los anticuerpos anti Ro/SSA son de hallazgo frecuente. Los fármacos más comúnmente implicados son los bloqueantes cálcicos, los inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina, diuréticos tiazídicos, terbinafina, beta bloqueantes, bloqueantes de la bomba de protones como lansoprazol y pantoprazol, leflunomida, los recientemente descritos bloqueantes del FNTa, los nuevos inhibidores multikinasa pazopanib, sorafenib y sunitinib. Otras drogas del nuevo arsenal terapéutico que pueden desencadenar LECSA son bevacizumab y paclitaxel. El LEID subagudo ha pasado a ser la forma más frecuente de presentación del LEID inducido por drogas.

El LEID crónico cutáneo ha sido escasamente reportado en la literatura y se ha involucrado al fluorouracilo y a los bloqueantes de TNF alfa como desencadenantes. Las lesiones clínicamente son similares a su contraparte idiopática pero también se han hallado lesiones tipo lupus tímido. Los anticuerpos antinucleares se reportan en los dos tercios de los casos.

Si bien el mecanismo fisiopatogénico del LEID no está aclarado se supone que hay varios mecanismos implicados; uno de los más aceptados es la posible unión del fármaco o sus metabolitos a proteínas (haptenos) generando una molécula extraña y disparando así una reacción inmune contra el hapteno y autoantígenos por similitud molecular. El tiempo desde la introducción del fármaco hasta la aparición de las primeras manifestaciones en cualquiera de sus formas varía entre las 4 y las 20 semanas, aunque en algunos casos ha llevado más de un año.

El manejo de estos pacientes en general, consiste principalmente en la eliminación de la medicación implicada lo que genera habitualmente una desaparición progresiva de lesiones y síntomas en algunas semanas. En casos severos o cuando la regresión es lenta se puede usar corticoides o antimaláricos sistémicos y corticoides tópicos.

Tabla VIII: Fármacos más comúnmente implicados en LEID

LEID sistémico	LEID subagudo	LEID cutáneo
Hidralazina	Bloqueantes cálcicos	Fluorouracilo (uraciltegafur)
Procainamida	β bloqueantes	Bloqueantes FNT α
Isoniacida	Inhibidores ECA	
Metildopa	Lansoprazol, Omeprazol,	
Clorpromazina	Esomeprazol	
Quinidina	Diltiazem	
Minociclina	Verapamil	
Propiltiouracilo	Cinarazina	
Sulfazalasina	Psoraleno (Puva)	
	Piroxicam	
	Espironolactona	
	Pantoprazol	
	AINEs	
	Diuréticos tiazídicos	
	Bloqueantes FNT α	
	Terbinafina	
	Griseofulvina	
	Gliburida	
	D-Penicilamina	
	Bupropion	
	Leflunomida	
	Tetrazepam	
	Interferon B y Alfa	
	Pazopanib	
	Gemcitabine	

Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (UCTD-*del inglés undifferentiated connective tissue disease*) son pacientes cuyas manifestaciones sugieren una enfermedad del tejido conectivo, pero no alcanzan los criterios para definirla.

Estos pacientes pueden dentro de los 5 años:

1- Permanecer como UCTD (65,4%) y de estos involucionará un 12.3%.

2- Evolucionar en el 34.5% a diferentes enfermedades, Lupus Eritematoso (LE), Esclerosis sistémica (SSc), Enfermedad mixta del Tejido conectivo (EMTC), Síndrome de Sjögren(SS), Dermatomiositis/Polimiositis (DM/PM), Artritis Reumatoide (AR).

Síndrome de superposición

La superposición de una segunda enfermedad autoinmune reumática o no, es común en pacientes con LE. Se reporta que puede alcanzar hasta un 15%, según las series.

Los pacientes con LES y AR en forma conjunta, se han denominado 'rhupus', y se describen sus características propias.

El LES se relaciona estrechamente con el SS primario y frecuentemente coexisten; en estos casos el LES presenta rasgos más leves.

Otras superposiciones son la DM/PM, SSc o síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

El seguimiento de los pacientes indica que la superposición no es estática y el diagnóstico puede variar con la evolución.

Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la superposición de por lo menos dos enfermedades autoinmunes sistémicas, incluyendo LES, SSc, DM/PM y AR.

Afecta a mujeres en mayor proporción.

La presencia de anticuerpos contra el auto antígeno U1 pequeña ribonucleoproteína nuclear (U1RNP) se considera el marcador serológico de esta entidad.

Los pacientes pueden expresar múltiples y diversos síntomas. Los más frecuentes son: poliartritis, fenómeno de Raynaud, edema de dedos y mano, esclerodactilia, enfermedad pulmonar intersticial y alteración de la motilidad esofágica. Sin embargo los síntomas que pueden expresar estos pacientes son múltiples y diversos. Las manifestaciones cutáneas dependen de la expresión de las enfermedades autoinmunes presente.

No existe un consenso entre los distintos autores sobre la clasificación, y criterios diagnósticos de la enfermedad.

Los anticuerpos U1 RNP se encuentran entre un 75-90% de los pacientes con EMTC.

Se pueden encontrar otros anticuerpos asociados a las distintas manifestaciones clínicas.

Un tercio de los pacientes tiene pronóstico favorable y respuesta satisfactoria al tratamiento con corticoides. La hipertensión arterial pulmonar es una complicación grave de la EMTC, y constituye su causa más frecuente de muerte. El 20-50% de los pacientes inicialmente diagnosticados como EMTC seguidos por un periodo de 5 a 10 años pueden evolucionar a otra enfermedad del tejido conectivo.

Al igual que otras colagenopatías, los pacientes con EMTC deben ser evaluados y medicados por un equipo de salud interdisciplinario.

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Se diagnostica a través de los siguientes criterios

a). Criterios clínicos:

- Trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos en un órgano, confirmada por imágenes, doppler o histopatología, con excepción de trombosis venosa superficial.
- Muerte fetal inexplicable de más de 10 semanas de gestación.
- Uno o más nacimientos prematuros antes de la semana 34 de gestación, por preclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria severa,
- Tres o más abortos consecutivos espontáneos antes de la semana 10 de gestación, excluidas otras causas.

b) Criterios de laboratorio:

- Presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en títulos moderados o altos, o anticoagulante lúpico positivo en dos o más ocasiones con intervalo de doce semanas.

De acuerdo a las declaraciones del consenso de 2006,⁴ y su publicación por Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)». *J. Thromb. Haemost.* 4 (2): 295-306 se establece que resulta conveniente, para propósitos de investigación, clasificar al SAFL en una de las siguientes categorías:

- I: más de un criterio de laboratorio presente en cualquier combinación.
- IIa: presencia sólo de anticoagulante lúpico
- IIb: presencia sólo de anticardiolipinas IgG y/o IgM a títulos medios o altos.
- IIc: presencia sólo de anti- β 2 glicoproteína I IgG y/o IgM en títulos mayores al percentilo 99.

Manifestaciones cutáneas: livedo reticular, ulceraciones crónicas, úlceras y atrofia blanca (tipo vasculitis livedoide), áreas de necrosis extendida, lesiones aspecto “kaposiforme” clínico e histopatológico, hemorragias en astilla, anetodermia, púrpura y síndrome de Raynaud.

Manifestaciones sistémicas:

Hematológicas: plaquetopenia, anemia hemolítica. *Oftalmológica:* amaurosis fugaz, neuropatía óptica, trombosis de la arteria o vena retiniana. *ORL:* perforación del *septum* nasal. *Osteo-articular:* necrosis avascular. *Gastrointestinal:* síndrome de Bud Chiari

(trombosis de venas pequeñas hepáticas), trombosis mesentérica, infarto esplénico, pancreático, enfermedad de Addison. *Renal*: nefropatía, infarto glomerular, infarto renal, trombosis de la arteria o vena renal. *Cardíaco*: retrombosis de *by pass* coronario, infarto, trombo intracardíaco, disfunción valvular, valvulopatía con vegetaciones. pseudoinfecciosas. *Pulmonar*: hipertensión pulmonar, embolismo, microtrombosis, alveolitis fibrosante, Síndrome de *distress* respiratorio, trombosis de la arteria pulmonar. *Neurológicas*: migraña, *stroke*, accidente cerebrovascular transitorio, epilepsia, demencia, corea, encefalopatía aguda, amnesia transitoria, trombosis venosa cerebral, ataxia cerebelar, mielopatía transversa.

Trombosis de la vena subclavia, yugular, de venas superficiales, y arteriales.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se presenta en el 1% de los SAF se debe a múltiples trombosis microvasculares simultáneas o en un corto período de tiempo que afectan riñón, pulmón, cerebro, corazón e hígado.

La mortalidad es del 50% y la mayoría de los casos debido a falla cardiorrespiratoria.

El Síndrome SAF puede ser:

a) *Primario*

b) *Secundario*: asociado a:

- Enfermedad autoinmune (LES, esclerodermia, artritis reumatoide, periarteritis nudosa).
- Tumores sólidos, linfomas, infecciones crónicas, lepra, virósicas, HIV.
- Drogas (no producen trombosis y no suelen tener el anticuerpo anti glicoproteína 1Beta 2 anti Beta2GP1 positivas).

Las manifestaciones son similares en el síndrome primario y secundario.

El SAF en el LES puede estar presente entre 15-30% de los casos y se asocia a valvulopatía cardíaca con mayor frecuencia que en el SAF primario. Es responsable del 20% de los accidentes cerebrovasculares en jóvenes menores de 40 años.

Existen pacientes con SAF sin anticuerpos antifosfolipídicos demostrables que son motivo de estudio (*Síndrome antifosfolípido con anticuerpos negativos* (n-SAF))

Tratamiento: Se utilizan la aspirina, heparina y antagonistas de la vitamina K.

La inmunosupresión no es efectiva para prevenir las complicaciones tromboembólicas.

Se debe considerar cada caso individualmente, con un equipo multidisciplinario de hematólogo, neurólogo, dermatólogo y obstetra.

Diagnóstico/Histopatológico

Lupus eritematoso discoide (LED): Las lesiones recientes presentan un infiltrado a predominio neutrofílico de distribución perivascular superficial y en la unión dermoepidérmica (UDE). Los neutrófilos se extienden hacia el intersticio y la profundidad (dermis reticular).

En etapas posteriores predominan linfocitos a nivel perivascular superficial y en la UDE, asociados a alteraciones vacuolares a dicho nivel, e incremento de mucinas en la dermis reticular.

Las lesiones totalmente establecidas se caracterizan por presentar hiperqueratosis, dilatación infundibular con taponamiento córneo y atrofia epidérmica y pilosebácea, con borramiento de crestas interpapilares, degeneración hidrópica de la capa basal y engrosamiento de la zona de la membrana basal (ZMB) que se hace más evidente con la técnica de PAS.

Un hallazgo característico en esta etapa es el aspecto escamoso de los queratinocitos basales, pierden su configuración columnar (escamatización). La dermis adventicial (papilar y perifolicular) pueden presentar incontinencia de pigmento y cuerpos apoptóticos (en menor proporción que en el liquen plano) y algunas telangiectasias. El infiltrado es linfocitario perivascular superficial, profundo y perianexial y en dermis reticular es evidente el aumento de mucopolisacáridos.

La toma de biopsia debe llegar hasta la hipodermis.

Las lesiones de larga evolución son pobres en infiltrados, predominando la atrofia epidérmica y la esclerosis de la dermis papilar junto con marcado engrosamiento de la ZMB, tanto epidérmica como infundibular y de los conductos ecrinos.

En las regiones con numerosos folículos pilosos, como el cuero cabelludo, existe marcado taponamiento folicular y eventual pérdida completa de la estructura pilosebácea con reemplazo de la misma por una banda colágena vertical (alopecia cicatrizal). En resumen, el común denominador de todas las formas clinicopatológicas de lupus eritematoso cutáneo es la presencia de infiltrados linfocitarios y depósitos de mucina.

Diagnósticos diferenciales:

- (1) Liquen plano: se observa destrucción de las capas basales sin engrosamiento de la membrana basal y ausencia de mucinosis dérmica reticular.
- (2) Enfermedad injerto versus huésped: ausencia de engrosamiento de membranas basales como así también de mucinosis dérmica reticular.
- (3) Dermatitis polimorfa solar: Generalmente sin cambios en la interfase dermoepidérmica.

Lupus eritematoso verrugoso: Subtipo de LED. Las lesiones clínicas pueden mostrar dos aspectos: semejantes al liquen plano hipertrófico y al queratoacantoma. En la histología se observa una importante hiperqueratosis, hipergranulosis e irregular acantopapilomatosis, sumado al daño de la UDE y al resto de los hallazgos descriptos anteriormente.

Lupus eritematoso túmido: (Gougerot y Burnier, 1931) En esta variedad predomina el incremento de mucina en dermis reticular y los infiltrados linfocitarios perianexiales, sin los cambios epidérmicos y superficiales descriptos. Aunque debatido, hay bastante consenso en considerar la infiltración linfocítica de la piel de Jessner-Kanof, como forma de lupus eritematoso tumidus, más que una entidad autónoma.

Probablemente la Mucinosis Eritematosa Reticulada (REM) sea una expresión de lupus eritematoso, análoga a la forma tumida. El eritema, aspecto reticulado de la piel y mucinosis son rasgos comunes del lupus eritematoso. Asimismo la REM es exacerbada por la luz ultravioleta y responde favorablemente a los antimaláricos, rasgos también en común con el LED.-

Lupus eritematoso liquenoide (lupus-liquen): Subtipo de LED. Se describen dos variedades: (1) Atrófica: pápulas y placas, con bordes activos, escamosas, en áreas acrales. (2) Verrugosa: indistinguible del LE hipertrófico o verrugoso. El infiltrado liquenoide es similar al liquen plano al que se agrega engrosamiento de la membrana basal dermoepidérmica y/o perifolicular.

Lupus sabañón: Se trata de lesiones papulonodulares en regiones acrales, predominantemente en dedos, cuya histología exhibe densos infiltrados linfocitarios perivasculares, acompañados con frecuencia de vasculitis linfocitaria. A estos hallazgos se suman los rasgos comunes epidérmicos y dérmicos del LED.

Lupus eritematoso comedónico: Raro subtipo de LED. Se trata de lesiones comedónicas en la cara que en el estudio histológico muestra aspectos de LED asociados a dilatación comedónica de infundíbulos pilosebáceos.

Laboratorio

Inmunofluorescencia

De escaso valor clínico diagnóstico. En el LED tiene utilidad para algunos casos difíciles donde se plantean diagnósticos diferenciales (liquen, liquen pilar, rosácea etc) o con fines académicos.

Manejo del material de biopsia de piel para IFD: para traslado incluir en un frasco con solución fisiológica fría (0 a 4 C°), en un recipiente con material aislante (telgopor) con

hielo común. Debe llegar al laboratorio dentro de las 48 hrs. Pueden mantenerse congeladas a -70°C, el tiempo no ha sido estipulado pero luego se dificulta su corte en criostato.

Inmunofluorescencia directa (IFD)

También conocida como *test de la banda lúpica*. Detecta depósitos de inmunocomplejos con o sin complemento en la zona de la membrana basal (ZMB) o dermo-epidérmica, con distintos patrones, el más frecuente es granular. En ocasiones pueden observarse depósitos de Igs en las paredes vasculares (vasculitis). Existen otras enfermedades donde también se hallan depósitos de Igs en la zona de la membrana basal, como en la porfiria cutánea tarda, el penfigoide ampollar (PA) y la epidermólisis ampollar adquirida (EAA).

La inmunofluorescencia indirecta (IFI)

se realiza con suero del paciente y permite detectar anticuerpos circulantes. Se emplean distintos sustratos antigénicos de acuerdo al Ac que deseamos detectar.

Estudios de función renal

Se recomienda uremia, creatininemia, proteinuria de 24hs,

Laboratorio hematológico e inmunológico en forma seriada para evaluar el seguimiento de los pacientes.

Glóbulos rojos

La mayoría de los pacientes con LES cursan con anemias, pudiendo ser manifestación de agravamiento ya sea por inflamación o uremia, pérdida de sangre, hemólisis o una combinación de ellas. La causa más frecuente es por la inflamación crónica que se produce.

Existe hipofeferremia con niveles normales de transferrina, disminución de sideroblastos en médula ósea con celularidad normal y depósitos normales de hierro.

La anemia hemolítica autoinmune se produce en el 40% de los casos de LES como un fenómeno transitorio, recurrente o persistente, pudiendo ser en el 5-10% la manifestación inicial de la enfermedad.

Se investiga y se diagnostica a través de la prueba de Coombs directa.

Glóbulos blancos

La leucopenia (<4000) es un hallazgo frecuente en el LES (50-60%), pero también puede verse en el LEC diseminado y en la paniculitis lúpica.

Se puede presentar con neutropenia y linfopenia (<1500) que involucran células de tipo T y B, en la fase activa de la enfermedad, siendo un elemento importante para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunes.

Plaquetas

Un elevado número de pacientes cursa con plaquetopenia leve y un 10% de los pacientes pueden tener un descenso marcado ($<100.000 /\text{mm}^3$) con manifestaciones clínicas como púrpura o hemorragias

Velocidad de eritrosedimentación

Evalúa la actividad de la enfermedad, cualquier proceso inflamatorio, infeccioso, neoplasia, enfermedad renal severa y/o embarazo agregado puede modificarla.

Evaluación renal

La Proteinuria $> 0,5 \text{ g}/24\text{hs}$ se halla en el 50% de los casos y se comporta como el primer signo de nefropatía en más del 30% de los casos.

La presencia de sedimento urinario patológico (hematuria, cilindruria) se encuentran en menor frecuencia y constituye un reflejo de la actividad de la enfermedad.

Tanto la hematuria como la piuria marcan actividad de la enfermedad con o sin afección renal.

A nivel periférico puede hallarse niveles elevados de creatinina plasmática que indican inflamación renal, siendo este parámetro más útil que la medición de la urea que se puede ver alterada por la ingesta de corticoides, estado nutricional, hemorragia gastrointestinal o deshidratación.

Laboratorio inmunológico (colagenograma)

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Cuando se realiza la determinación de los ANA se detectan anticuerpos dirigidos contra el núcleo y también contra elementos no nucleares, incluyendo componentes de la envoltura nuclear, aparato del huso mitótico, citoplasma, otras organelas citoplasmáticas y membranas celulares. La evaluación de los resultados debe ser cuidadosa y desarrollarse en el contexto de la clínica pues algunos anticuerpos (Ac) no son específicos de colagenopatías y pueden presentarse en personas normales o con otras patologías.

Se sabe que su presencia precede en varios años la enfermedad y el aumento de sus niveles se correlaciona con aparición de la enfermedad.

Técnicas para las pruebas serológicas

Las técnicas que se emplean en la práctica para la detección de autoanticuerpos son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la técnica de ELISA. Son métodos muy sensibles cuando se realizan sobre tejidos humanos. La gran mayoría de los autoanticuerpos no son específicos, pues se encuentran presentes en otras patologías autoinmunes del tejido conectivo, como el hallazgo de ANA a bajos títulos en el 5% de personas normales menores de 50 años, 40% en ancianos mayores de 50 años, en el 25% de familiares de

pacientes con LES y asociado a enfermedades infecciosas como lepra, mononucleosis, endocarditis, hepatitis y a fármacos. Los títulos significativos son los que se encuentran por encima de 1/160. La inmunodifusión radial es más específica pero menos sensible.

Para la técnica de IF se emplean distintos sustratos antigénicos de acuerdo al Ac que deseamos detectar. Se prefiere por su mayor sensibilidad y especificidad los cultivos de células humanas como el de carcinoma epitelial en monocapa (Hep-2) o Hep-2000. Empleando estos sustratos los anticuerpos antinucleares detectados por IFI están presentes en 95% de los casos de lupus eritematoso sistémico.

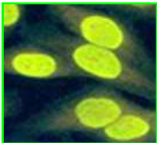
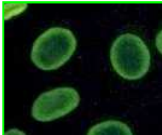
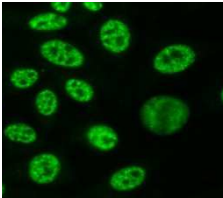
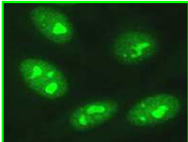
La importancia de usar células Hep-2 como sustrato se fundamenta principalmente en que tienen un núcleo más grande de lo normal con gran cantidad de antígenos nucleares (v. g. más de 46 cromosomas, más de 3 nucléolos, abundantes ribonucleoproteínas, etc.) y citoplásmicos (v. g. mitocondrias, lisosomas, ribosomas, etc.) lo que permite hacer una fácil detección e identificación de los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos presentes en los sueros de los pacientes con enfermedades autoinmunes. Además, por ser una línea celular muy activa, se pueden observar todas las fases del ciclo celular en los cultivos, con lo que se facilita la identificación de antígenos presentes solo en las fases de división, como los centrómeros o aquellos conocidos como proliferating cell nuclear antigens (PCNA)

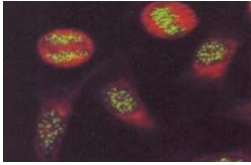
La detección de ANA mediante IFI utilizando como sustrato células Hep-2 es útil como prueba de detección inicial. Para confirmar la exacta identidad del Ag resulta necesario realizar pruebas más específicas que además son más sensibles, como el ELISA. El título de los ANA-Hep-2 indica la cantidad de Acs presente en el suero, es un parámetro relevante pero limitado, para discriminar entre los individuos sanos donde los ANA-positivos son un epifenómeno y pacientes con enfermedades autoinmunes donde son una evidencia de su enfermedad.

Se considera un título de 1/160 como punto de corte más aceptable para discriminar entre aquellos sueros de sujetos supuestamente sanos de los posibles patológicos, aunque es muy importante considerar también el patrón de ANA sobre células Hep-2 y no sólo el título para discriminar entre individuos sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Los títulos significativos son los que se encuentran por encima de 1/160. La técnica de IF no determina identidad antigénica, no sabemos exactamente cuál es el blanco del autoanticuerpo, aunque lo deducimos por su imagen y localización (patrón). Para determinar la identidad exacta debemos recurrir a otras técnicas como la inmunodifusión radial, el *western blot* y otras que son más específicas.

¿Los ANA pueden ser negativos en un paciente con LES?: Actualmente un muy pequeño grupo de pacientes (2-5 %) con actividad y sin tratamiento pueden ser ANA (-). Estos usualmente tienen anticuerpos contra Ag nuclear SSA (RO). Un porcentaje mayor de pacientes con LES (15%) pueden volverse ANA (-) luego del tratamiento o cuando su enfermedad se vuelve inactiva. Un grupo de pacientes con compromiso renal terminal pueden volverse ANA (-) al perder sus proteínas por riñón.

Existen medicamentos que pueden inducir que ANA se convierta en positivo.

Cuadro 4: clasificación acorde a las imágenes que se observan en la técnica de de inmunofluorescencia indirecta (ANA) Material: SUERO. El paciente debe concurrir en ayunas o enviar el suero (1ml) o sangre (5ml), sin anticoagulantes, dentro de las 6 hrs. de obtenida la muestra. El suero puede conservarse a -30 °C hasta 2 semanas previas al envío.		
Patrones básicos	Blanco antigénico	ENFERMEDAD RELACIONADA
HOMOGÉNEO  Es el patrón más frecuente e inespecífico.	- ADNds - Histonas - Nucleosomas / cromatina	LES (95%). LES por DROGAS: (minociclina). Esclerosis sistémica (40%). Hepatitis autoinmune. Poliartritis reumatoide.
PERIFÉRICO (anillo) 	-ADN - Láminas - Proteínas del poro nuclear	LES HEPATITIS AUTOINMUNES, AR, POLIMIOSITIS, S. SJÖGREN.
MOTEADO (RNP) 	SnRNP Ro/La Topoisomerasa 1 (Scl-70)	LES, EMTC LECSA, LECSA x drogas: terbinafina, griseofulvina. LE neonatal SJÖGREN, ESCL. Sistémica Dermatomiositis
NUCLEOLAR 	ARN polimerasa Fibrilarina 1 (U3RNP) Antitopoisomerasa I (Scl-70)	Pm/Scl. Sind. de superposición, Esclerosis Sistémica (30%), AR.

<p>CENTROMÉRICO</p>  <p>Moteado nuclear, placa metafisiaria +</p>	<p>CENP-B (el Ag se confirma por inmunoprecipitacion).</p>	<p>ESCLEROSIS SISTÉMICA LIMITADA</p>
--	---	--------------------------------------

Antihistonas

Son anticuerpos que reconocen epítopes de proteínas presentes en la cromatina (histonas). Se lo relaciona con el lupus por drogas en el 90% (procainamida, penicilamina, alendronato, isonizida, y metildopa).

La positividad para anti-histonas desnaturalizadas (libres de DNA) son inespecíficas, y pueden aparecer en otros cuadros autoinmunes como AR, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria, enfermedades neurológicas como el Alzheimer e infecciosas, incluyendo el HIV.

Acs anti ADN: en pacientes con LES se pueden encontrar autoanticuerpos contra el ADN, ya sea de cadena simple (antiADNs) y doble (anti ADNdc).

El anticuerpo anti ADNs tiene bajo valor diagnóstico pues su hallazgo es inespecífico y frecuente en población que no presenta LES.

Anticuerpo Anti-ADN dc o nativo:

Anticuerpos dirigidos contra epítopes ubicados en la estructura del ADN, que se pueden determinar por IFI, radioinmunoensayo o ELISA. Su hallazgo es específico de LES, se detectan en un 70% de los pacientes, su negatividad no descarta la enfermedad. La presencia de ac anti ADNdc suele asociarse con depósitos en la zona de la membrana basal epidérmica (test de la banda lúpica) en piel clínicamente sana, niveles bajos de complemento sérico, enfermedad renal y pronóstico severo.

Se expresan casi exclusivamente en pacientes de LES por lo cual se consideran anticuerpos marcadores de enfermedad, acompañan la actividad y presencia de nefritis. Altos títulos se asocian a compromiso orgánico grave (riñón- SNC). La enfermedad renal en LES está mediada por inmunocomplejos ADN-antiADN, como lo sugiere las cifras de complemento que descienden durante los períodos de glomerulonefritis activa.

Se recomienda el monitoreo periódico de estos hallazgos inmunológicos

Cuando en el suero del paciente hay Acs anti-ADNdc en la técnica de IF sobre células Hep-2 se suele observar un patrón periférico.

Se pueden demostrar también por la técnica de ELISA.

Detección de anticuerpos anti-DNA_{dc} con la técnica de IF con *Crithidia luciliae* como sustrato: El ensayo se fundamenta en el reconocimiento de los anticuerpos del suero del paciente que reaccionan contra el DNA_{dc} de la mitocondria gigante (cinetoplasto) del parásito *Crithidia luciliae*. La prueba solo se considera positiva cuando “fluoresce” el cinetoplasto independientemente de la tinción en el núcleo, debido a que en el núcleo puede existir reactividad contra otros componentes (histonas), lo que da resultados falsos positivos. La técnica es altamente específica, pero poco sensible, por lo que es conveniente en ciertos casos confirmar los resultados con otras pruebas más sensibles como el ELISA.

Anticuerpos del sistema ENA: (antígenos extraíbles del núcleo) sensibles a ribonucleasa.

Anti-Sm (Smith) familia de ribonucleoproteínas su hallazgo es altamente específico de lupus sistémico (especificidad superior al 90%) pero tiene baja sensibilidad (se lo detecta en hasta el 30% de los casos). Algunos autores sugieren que el Sm detectado a través de *immunoblotting* o contra inmuno electroforesis (CIE), podría estar asociado a mayor prevalencia de enfermedad renal. Una vez detectado no es necesario repetir el estudio pues permanece generalmente estático durante el curso de la enfermedad (expresión persistente).

Anti U1-nRNP (uridine-rich nuclear ribonucleoprotein) ARN nuclear pequeño rico en ácido uridílico.

Están dirigidos contra epítomos existentes en una fosfoproteína de 68 kd que solo se encuentra en la RNP y que contiene ARN nuclear pequeño rico en ácido uridílico.

Presente en 30% de los pacientes con LES y en todos los que presentan criterios para enfermedad mixta del tejido conectivo (Se acompaña de FAN en altos títulos). Producen un patrón moteado en la inmunofluorescencia indirecta.

Se identifican por contra inmuno electroforesis, inmunodifusión, hemoaglutinación y ELISA.

Anti-Ro/SS-A y Anti-La/SS-B (ribonucleoproteínas: proteínas asociadas a pequeños segmentos de ARN rico en uracilo también conocidos como hY1, hY2, hY3, hY4 y hY5, por “human heterogeneous” ARN)

En LE el anti-Ro se detecta con una frecuencia elevada (30 a 60% por ELISA). Aparece como marcador serológico de LECSA, presentándose en el 70% de los mismos, y del lupus neonatal (70-80%). En este podría tener un rol patogénico ya que se lo ha encontrado en el nodo de His pudiendo provocar el bloqueo cardíaco. Clínicamente se asocia con fotosensibilidad, lesiones del LECSA, vasculitis (púrpura palpable) y alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia y trombocitopenia). Está presente

además en el síndrome de Sjögren primario (70-100%) y en la superposición Sjögren/LES y Sjögren/esclerodermia. También se detecta en el 90% de los casos de deficiencias de C2 y C4.

El método más sensible y específico para detectarlos es por ELISA. Si se realiza técnica de IF pero usando como sustrato células Hep-2000 transfectadas con Ssa/Ro se observa un patrón moteado nuclear y nucleolar.

Anti-La/SSB rara vez se observa en ausencia de anti-Ro y se ve en 10% de los pacientes con LES (es más frecuente en Sjögren). Cuando aparece junto al anti Ro sería protector de la enfermedad renal.

Ambos se pueden detectar por inmunoprecipitación, contraelectroforesis, inmunodifusión, *immunoblotting* y ELISA.

Otros Anticuerpos y complemento

Anti Ribosomal P

Está dirigido contra las fosfoproteínas de la subunidad 60 del ribosoma (proteína P0, P1 y P2) presentes en 15% de pacientes con LES. Su asociación con afección neuropsiquiátrica ha sido motivo de controversias. Se lo ha vinculado también con compromiso hepático y renal y se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

El método más específico para detectarlos es el *immunoblotting*, pero generalmente en la práctica se emplea el ELISA y en la IFI dan un patrón citoplasmático.

Anti PCNA:

Son anticuerpos contra antígenos nucleares de células en proliferación-ciclinas.

Es específico de LES y se encuentra en 5-10% de los pacientes, no hay conclusiones sobre su correlación con alguna manifestación clínica en particular.

Anticuerpos anti Cq1

Por la técnica de ELISA se detecta en más de 40% de los pacientes con LES, el 60% de los pacientes positivos para este marcador presentan nefropatía activa.

Por lo que ha sido propuesto como marcador de enfermedad renal como el anti-DNA ds a altos títulos.

ANCAs

Es frecuente la positividad para anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo de tipo perinucleares (ANCAp) sobretodo en presencia de vasculitis secundaria.

Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

Para la detección de los ANCA, la IFI se utiliza también como prueba de tamizado inicial. En ella se pueden observar 3 patrones de tinción: el citoplásmico o cANCA, el perinuclear o pANCA y el atípico o xANCA

Para identificar anticuerpos detectados por la técnica de inmunofluorescencia que se emplea como tamizaje se usan otras técnicas confirmatorias de la reactividad como el ELISA o la electroinmunotransferencia.

Crioglobulinas

Pueden ser detectadas en aproximadamente 15-25% de los pacientes con LES (su tipo se determina por electroforesis en gel de agarosa e inmunofijación). En esta patología la crioglobulinemia mixta policlonal tipo III es la más frecuente, y en 80% se detecta IgMp-IgGp. Más de un 65% de esos pacientes tienen un criocrito inferior al 1% con precipitación lenta. Los pacientes con criocritos más elevados suelen presentar mayor incidencia de vasculitis cutánea por depósito de inmunocomplejos y con menos frecuencia por oclusión vascular, hipocomplementemia, factor reumatoideo positivo y positividad para antígenos de hepatitis.

Anticuerpos antifosfolipídicos.

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) son considerados como un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos predominantemente contra fosfolípidos de carga negativa, incluyendo la cardiolipina, el anticoagulante lúpico, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico. Si bien difieren en su comportamiento biológico y en su especificidad antigénica, son capaces de producir fundamentalmente trombosis.

La positividad de los anticuerpos no siempre se relaciona a eventos trombóticos. Cuando esto sucede hablamos de síndrome de anticuerpos antifosfolipidos, (VER SAF)

En alrededor de 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico se detecta positividad para uno o más de estos anticuerpos. Pero sólo 1/3 de estos pacientes tendrá manifestaciones clínicas de síndrome anti-fosfolípidos.

Los anticuerpos anticardiolipinas se determinan semicuantitativamente por la técnica de ELISA. Son altamente sensibles pero poco específicas de la enfermedad. Incluso puede haber falsa positividad para ACA IgM en caso de hipergammaglobulinemias (ej. Síndrome de Sjögren).

La determinación de anticoagulante lúpico consiste en una serie de pruebas coagulométricas Su positividad correlaciona significativamente con eventos trombóticos.

Pruebas coagulométricas:

1. dRVVT (tiempo de veneno de víbora Russel diluido): es la prueba más sensible y específica de síndrome antifosfolipídico, pero puede alterarse en déficits acentuados de factores V ó X. Es útil durante el embarazo.

2. KPTT: pueden haber falsos positivos o falsos negativos, es de menor sensibilidad que las 2 siguientes, y puede alterarse por déficits en factores de la coagulación y en el embarazo.

3. KCT (kaolin clotting time): Es muy sensible, pero se afecta por disminución del factor VII.

Test para sífilis (VDRL, Wasserman) con resultado falsamente positivo.

Complemento sérico- Complejos circulantes

El complemento puede estar disminuido por:

1.- Menor producción debido a déficit hereditario o enfermedad hepática (recordar que es sintetizado en hígado).

2.- Mayor consumo debido a activación del complemento. La causa más frecuente es el aumento de complejos inmunes circulantes (CIC) que activan la vía clásica de la cascada del complemento.

Se puede dar el caso de un paciente con aumento de consumo de complemento debido a CIC con niveles de complemento normales. Esto puede deberse a que el nivel detectado representa el balance entre el consumo y la producción. Los componentes del complemento son reactantes en fase aguda y por lo tanto aumentan su producción por el hígado en pacientes con cuadros agudos. Si se quiere medir la actividad de la vía clásica, así como las deficiencias del complemento, los tres componentes (C2-C3-C4) y Ch50 deben ser tenidos en cuenta. Ch50 es un buen parámetro para deficiencia de complemento. Si el nivel de algunos de los componentes del complemento es muy bajo, puede ser déficit hereditario.

En LES se ha planteado que la hipocomplementemia es un valor sensible para medir actividad clínica. La activación episódica y descontrolada de las proteínas del complemento es un rasgo característico de LES por ser la patología autoinmune caracterizada por la producción de CIC. La exacerbación de la enfermedad se acompaña de disminución de los valores de C3, C4, entre otros, asociados a la elevación en plasma de subproductos de complemento biológicamente activos.

La investigación de CIC es de cierto interés en el seguimiento de pacientes con LES. La unión a C1q es el método más frecuentemente utilizado para cuantificar CIC. Sin embargo la interpretación de estos hallazgos en el contexto clínico debe ser revaluada.

Los anticuerpos que se pueden solicitar en Buenos Aires son:

- Ac. antinucleares: por IFI- sustrato Hep-2.
- Ac. anti DNA nativo: Crithidia Lucilliae.

- Ac. anti Sm/Rnp/Ro/La: por IDR (Inmunodifusión radial), por ELISA y en ocasiones especiales, por DOTs /BLOTT.
- Ac. anti ribosomal -p, anti PCNA: raros de ver pero igual se pueden detectar en Hep-2 y se confirman por ELISA.
- Ac. anticardiolipinas: por ELISA.
- Anticoagulante lúpico: por pruebas coagulométricas.
- Ac. Anti-B2glicoproteína1: por ELISA.

Índices de actividad y daño en LE

La evaluación de la actividad de la enfermedad y el daño irreversible en pacientes con LE es de vital importancia para el seguimiento y pronóstico del paciente.

Desde la década del 80 se han desarrollado y validado distintos índices para medir la actividad y daño en LE y permite analizar las diferencias entre grupos poblacionales y la respuesta a nuevas terapéuticas.

Los más utilizados en LES son: Lupus Activity Index (LAI), British Isles Lupus Activity Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) y SLE Disease Activity Index (SLEDAI)

Según el tipo de información que proporcionan estos índices se los divide en dos grupos:

1-actividad global de la enfermedad (ECLA, SLAM, SLEDAI, LAI).

2-actividad órgano específica (BILAG) y el Cutaneous Lupus disease Area and Severity Index (CLASI)

El SLEDAI es un índice global, numérico con parámetros clínicos y bioquímicos que establece una correlación de índice/daño.

Evalúa los síntomas presente hasta un máximo de 10 días antes del examen, 24 ítems clínicos y de laboratorio (incluyendo pruebas inmunológicas) con un puntaje individual entre 1-8, y un score final de 105 puntos. Los sistemas evaluados son 9: neurológico músculo-esquelético, renal, mucocutáneo, general, cardíaco, respiratorio, vascular y hematológico. Según el puntaje obtenido se definen distintas categorías: 0= sin actividad, 1-5= leve actividad, 6-10= moderada actividad, 11-19= alta actividad, > 20= muy alta actividad.

La ventaja de este índice es el pequeño número de ítems y su fácil puntuación. La falta de medición de gravedad reduce su sensibilidad y utilidad para evaluar actividad en el tiempo.

Puede indicar remisión, predecir pronóstico pero, como no evalúa afectación y daño cutáneo su modificación posterior dio lugar al SLEDAI 2000 (2K)

El SLEDAI2000 (2K) agrega la evaluación de erupción cutánea, lesiones de las membranas, alopecia y proteinuria.

El BILAG considera la actividad en ocho órganos y sistemas: general, mucocutáneo, neurológico, músculo-esquelético, cardiovascular, respiratorio, renal y hematológico. No incluye test inmunológicos, solamente un laboratorio básico (hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas y análisis de orina). A cada uno de los ocho sistemas se le asigna una puntuación en orden alfabético: A (muy activo), B (actividad intermedia), C (actividad mínima o enfermedad estable), D (enfermedad inactiva) y E (enfermedad nunca activa). Además, puede asignarse un valor numérico a cada letra, y así se obtiene un puntaje global, que varía entre 0 y 72 (un score de 9 representa una reactivación).

Las desventajas de este índice son su puntuación compleja y variable a través de los distintos sistemas. Algunos de los ítems, como biopsia de pulmón, son raramente recolectados, lo que ocasiona un gran pérdida de datos. Sin embargo es un instrumento global que incluye la mayoría de los signos y síntomas que se pueden ver en LES. Este índice posee una sensibilidad del 87% y una especificidad del 99%.

El SLICC/ACR Damage Index (SDI) permite establecer el grado de daño tisular desde el inicio de la enfermedad, presente al menos en los seis meses anteriores y debido al lupus, a enfermedades asociadas intercurrentes o por el tratamiento. Se evalúan 12 órganos o sistemas: ocular, neuro-psiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal, músculo esquelético, piel, endócrino (diabetes), gonadal, y neoplasias, con un score máximo de 46 puntos.. No está relacionado con el grado de actividad, aunque sí puede estarlo con la actividad acumulada. Permite establecer protocolos de tratamiento entre diferentes pacientes. Este índice tiene valor predictivo de mortalidad.

Otros índices de daño son: Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ), and Brief Index of Lupus Damage (BILD).

El CLASI (Cutaneous Lupus disease Area and Severity Index) es un índice reumato/dermatológico con valor predictivo de daño y morbilidad a través del examen de la piel.

La actividad se evalúa por el eritema, costras descamación, atrofia/cicatriz, paniculitis, pigmentación, alteraciones mucosas, alopecia y el daño por la atrofia/ cicatriz, pigmentación y alopecia cicatrizal.

Su aplicación e interpretación es fácil.

Correlaciona extensión ó área de superficie cutánea comprometida con actividad lúpica.

Permite seguimiento y monitoreo del tratamiento, la disminución del 20% del índice o de 4 puntos en el CLASI representa un criterio específico para clasificar a un paciente como respondedor.

La correlación del CLASI con los índices de actividad y daño en LES demuestra de manera significativa el impacto negativo del compromiso cutáneo en la calidad de vida del paciente.

Tratamiento

La afectación cutánea del LE puede generar un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

El dermatólogo debe tener como objetivo no solo el tratamiento de las lesiones activas del LEC, sino la *prevención de nuevas lesiones*, evitar la *progresión de las mismas* y lograr una *mejoría* del aspecto cutáneo.

Como en toda enfermedad crónica para lograr este objetivo es necesario la información y educación del paciente y su entorno familiar.

a) Medidas generales

1.-Fotoprotección. Radiación ultravioleta:

Es importante advertir a los pacientes que la exposición a la luz solar sin protección puede inducir a nuevas lesiones. El lupus cutáneo e incluso las manifestaciones sistémicas pueden ser inducidas o exacerbadas por distintas longitudes de onda UVA y UVB e incluso por UVA I en forma aislada.

Se recomienda evitar la exposición solar, las superficies que reflejan la luz como arena, agua y nieve. Protegerse con ropa, sombrero de ala ancha y anteojos, polarizar los vidrios, usar cosméticos con poder de camuflaje, seleccionar pantallas solares de amplio espectro para UVA y UVB, con FPS 50. Aplicar 20 minutos antes de la exposición en cantidad apropiada (2 mg/cm², cuatro veces lo aplicado habitualmente) y reaplicar cada 2 horas y después del baño.

La asociación más efectiva es octocrileno para UVB asociado a Mexoryl SX, XL (UVA II), Parsol 1789 (UVA I) y dióxido de titanio, que permite el bloqueo de todo el espectro UV y de luz visible. Desaconsejar actividades laborales con fotoexposición intensa como techista, jardinero, etc.

Restringir la exposición a fuentes artificiales de luz UV: computadoras, televisores, tubos fluorescentes, fotocopiadoras, etc. La exposición prolongada a lámparas de interior con emisión fluorescente de baja energía puede generar daño acumulativo.

A pesar de estar demostrada la efectividad de la fotoprotección en el control del lupus, su aplicación rigurosa adecuada es difícil de lograr en la práctica en la mayoría de los pacientes.

2.- El tabaco. Se relaciona con un peor pronóstico en el LEC y en el Lupus Tumidus, agrava la enfermedad y disminuye la actividad terapéutica de la hidroxicloroquina. Se debe desaconsejar el tabaquismo, el cigarrillo exacerba en forma directa la actividad del lupus e interfiere con el efecto de los antipalúdicos de síntesis. La nicotina reduce la efectividad de los antimaláricos al alterar su metabolismo hepático.

3.- Actividad física. En los períodos de actividad de la enfermedad es aconsejable el reposo, con restricción de la actividad física y reiniciar el ejercicio en forma moderada.

4.- Dieta. Debe ser balanceada, rica en proteínas, vitaminas E, A, C, selenio, aceite de pescado, calcio y vitamina D.

5.- Medicamentos y suplementos. Se debe controlar el nivel sérico de la 25-hidroxivitamina D, debido a la restricción en la exposición solar y se aconseja el suplemento con 400 UI de vitamina D 3, o colecalciferol.

6.- Maquillaje correctivo y reparación estética: Aconsejar medidas de camuflaje como el maquillaje correctivo terapéutico en pacientes con lesiones desfigurantes o el uso de peluca en alopecias cicatrízales difusas. El microtransplante capilar, injerto de grasa autóloga o dermoabrasiones pueden realizarse en áreas no inflamadas si la enfermedad está controlada.

-Traumas o cirugías pueden activar el lupus, por lo que medidas de este tipo para mejorar el aspecto estético deberán realizarse con precaución, aconsejando el uso de esteroides en el período perioperatorio. Está contraindicada la aplicación de rellenos dermocosméticos.

7- Cuidados y manejo del stress: Algunos pacientes son muy sensibles al frío especialmente los que presentan fenómeno de Raynaud, siendo el frío uno de los factores desencadenantes de Raynaud. Proteger manos, orejas e incluso la nariz. Se debe usar guantes, gorros y bufandas.

En los períodos de actividad de la enfermedad es aconsejable el reposo, con restricción de la actividad física. Reiniciar el ejercicio en forma moderada, con caminatas, natación u otra actividad en forma progresiva. El ejercicio regular previene la debilidad y la fatiga muscular.

La indicación de anticonceptivos, reemplazo hormonal o uso de dispositivos hormonales deberá ser evaluada por el médico tratante teniendo en cuenta la evidencia conocida de

los riesgos de su indicación en cada paciente en particular. La utilización de DIU puede aumentar el riesgo de infecciones y hemorragias.

Se aconseja evitar el embarazo en los períodos de actividad del lupus.

El trabajo interdisciplinario a través de un abordaje psicoterapéutico podrá facilitar al paciente la integración de su cuerpo con sus vivencias y afectos, permitiendo al médico estrategias terapéuticas con mayores probabilidades de éxito.

b) Tratamiento del LEC

Tratamiento Tópico

Corticoides tópicos: Se sugiere comenzar con corticoides de alta potencia para luego a medida que mejoran descender a media y baja potencia (dipropionato de betametasona 0,05%, mometasona). Se recomienda no utilizar más de 60 gr por día, por compromiso del eje hipotálamo - hipofisiario. Los corticoides intralesionales (triamcinolona, 5-10mg/ml) pueden ser utilizados en el tratamiento de lesiones crónicas hiperqueratósicas en el cuero cabelludo.

Inhibidores de la calcineurina: son útiles para tratar áreas del rostro, como párpados y zonas intertriginosas. En el LED puede tener menos eficacia debido a la hiperqueratosis y a la baja penetración.

Están disponibles en ungüento y crema, tacrolimus 0,03 y 0,1% y pimecrolimus* al 1%(*no disponible en la actualidad)

No se han encontrado diferencias significativas en términos de eficacia terapéutica entre el pimecrolimus 1% y el valerato de betametasona al 0,1% en crema en el tratamiento de LED facial ni entre el tacrolimus 0,1% pomada y el propionato de clobetasol 0,05%.

Retinoides tópicos: la tretinoína al 0.025 % y 0.05 % y el tazaroteno tópico, pueden tener mejor efecto terapéutico en las lesiones hiperqueratósicas.

Terapia física

Se debe evaluar el riesgo/ beneficio del láser, la crioterapia y la dermoabrasión, evitar en períodos de actividad del LEC.

Luz Pulsada: puede dar muy buenos resultados. Se postula que destruyen la microvasculatura cutánea mediante la fototermólisis selectiva, modulando así el proceso inflamatorio conduciendo a la regresión de las lesiones

Tratamiento Sistémico

Primera línea de tratamiento del LEC y LECSA.

Antimaláricos: son el tratamiento de base del LE, la Cloroquina (CQ), e Hidroxicloroquina (HCQ) están disponibles en el país, no así la Quinacrina.

La HCQ es el fármaco de elección. Se considera más seguro que la cloroquina, con menor incidencia de retinopatía.

La dosis inicial es de 6,5 mg/kg/día en dosis divididas, (200 mg 2 veces al día) y se observa respuesta en 2 a 3 meses. Si la respuesta permanece insuficiente después de 4 a 6 semanas, se puede sustituir la HCQ por CQ 4 mg/kg/día (100 a 200 mg/día).

Una vez que se obtiene respuesta, se debe reducir la dosis de HCQ a la mitad (200 mg/día). Se recomienda el tratamiento durante 1 a 2 años para suprimir la actividad del LEC.

Se ha establecido que el tratamiento con HCQ demora e inhibe la progresión a LES.

Aunque la HCQ es una droga categoría C, los estudios apoyan su seguridad en el embarazo y no se recomienda su suspensión. Los efectos adversos dependen de la dosis máxima diaria por kilo de peso y no de la dosis acumulada.

Debido a la posibilidad de retinopatía de la CQ e HCQ, se debe realizar en pacientes el control oftalmológico previo, cada 6 meses para CQ y cada 12 meses para HCQ luego de 5 años de uso continuo (fondo de ojo, test de campo visual y pruebas de visión cromática). Se considera pacientes de riesgo los que presentan edad mayor de 60 años, tratamientos con antimaláricos previos prolongados, dosis acumuladas mayores de 1000 g de HCQ y 460 g para CQ o pacientes con altas dosis mayores de 250 mg/día para CQ y 400 mg/día para HCQ, hepatopatía, obesidad e insuficiencia renal.

Los efectos secundarios son xerosis, erupciones exantemáticas, urticaria, hiperpigmentación azul-gris de la piel, toxicidad ocular, molestias gastrointestinales, miopatía, cardiomiopatía.

Corticoides sistémicos deben indicarse por cursos cortos en pacientes con LEC grave para reducir la inflamación ya que otras terapias pueden requerir tiempo para el inicio de la acción. En tales casos, las dosis de prednisona es de 0,5 a 1,0 mg / kg / día. Disminuyendo en dos a cuatro semanas, siendo este mismo esquema para el LECSA.

Talidomida se considera de 2º línea de tratamiento del LEC y LECSA. La dosis habitual de inicio es de 50 -100mg, se deben mantener dosis bajas por períodos prolongados por el riesgo de recaída al discontinuar el tratamiento recaída. Ha demostrado mejorar la alopecia y la artritis. Sus efectos colaterales más importantes son la teratogenicidad, la neuropatía sensitiva generalmente reversible y la motora. Los pacientes pueden presentar durante el tratamiento somnolencia, constipación y trombofilia.

Lenalidomida, un análogo de la talidomida, recientemente se ha investigado como una alternativa potencial con menos efectos adversos

Retinoides sistémicos son fármacos de segunda línea para el LEC, particularmente verrucoso e hiperqueratósico. Se utilizan Acitretin o Isotretinoína a una dosis de 0,2-1,0 mg/kg/día. Pueden presentar alta frecuencia de efectos colaterales y recaída al suspender el tratamiento.

Metotrexato (MTX) inmunosupresor, se indica como tratamiento combinado a los con antimaláricos en los pacientes que no responden a estos agentes. Se utiliza a dosis de 7,5 a 25 mg semanales.

Dapsona. Inmunomodulador de elección para el Lupus ampollar resulta útil en el LE profundo y algunos casos de LED inflamatorio. La dosis es de 25 a 150mg/día (máximo 200 mg/día). Los posibles efectos adversos son hemólisis y metahemoglobinemia. Se debe descartar la deficiencia de 6-fosfato deshidrogenasa previamente a su uso.

Micofenolato Mofetil eficaz en el tratamiento de todos los subtipos LEC y en el LECSA. Se utilizan dosis entre 1 y 3 mg por día y la respuesta se observa entre 1 y 2 meses de tratamiento

Inmunoglobulina IV humana se utiliza en pacientes refractarios a los tratamientos habituales, en diferentes formas clínicas de LEC.

Rituximab: existe escasa evidencia acerca de su uso en LEC y LECSA.

No se aconseja el uso de la **Azatioprina, Ciclofosfamida y ciclosporina** por su pobre eficacia en el tratamiento y altos efectos indeseables.

Otras terapias biológicas y experimentales

En LEC, terapias experimentales como el Ac anti CD4, interferón alfa y leflunomida, así como terapias biológicas como Etanercept, Adalimumab, Efalizumab, Rituximab y Belilumab se han aplicado sólo en casos individuales. Fotoféresis extracorpórea.

C) Tratamiento del LES

Actualmente no existe ningún tratamiento etiológico para el LES por ser una enfermedad multifactorial y de mecanismo etiopatogénico complejo.

Tampoco puede establecerse una guía terapéutica general por que su gravedad depende de los órganos afectados y de la intensidad de tal afectación y por presentar un curso variable. Por otra parte, algunos pacientes presentan remisiones espontáneas y otros muestran una evolución tan benigna que apenas requieren tratamiento.

A pesar que la mortalidad del LES es del 20% a los 5 años, el pronóstico del lupus ha cambiado de forma muy favorable debido a un mejor diagnóstico y pautas más adecuadas en el manejo de los diversos fármacos que se describen a continuación:

Aines: Se utilizan por períodos limitados para el tratamiento sintomático de manifestaciones musculoesqueléticas, fiebre y serositis leves. Se deben monitorear los efectos adversos digestivos, cardiovasculares, las enzimas hepáticas y la función renal.

En los pacientes con LES hay mayor riesgo de meningitis asépticas por ibuprofeno.

Antipalúdicos: Son 4-aminoquinolinas, que interfieren en la función endosomal, inhibiendo el procesamiento y presentación de autoantígenos, la producción de citoquinas, la función de los TRLs y la producción de IFN. Los utilizados en nuestro país son la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ). Reducen el colesterol, la glucemia, la resistencia a la insulina, y mejoran la densidad ósea. Tienen efecto antiplaquetario. Son útiles para los síntomas constitucionales, la enfermedad cutánea, la osteoarticular y la serositis. Prolongan la remisión, disminuyen las recaídas, la actividad de la enfermedad, los requerimientos de corticoides y mejoran la sobrevida.

El efecto más serio e irreversible es la retinopatía, que es más frecuente:

- a) con CQ que con HCQ.
- b) con dosis mayores de 250 mg/día para CQ y 400 mg/día para HCQ.
- c) con dosis acumuladas mayores de 1000 g de HCQ y 460 g para CQ.
- d) en pacientes obesos, mayores de 60 años, con afectación hepática o renal.

Se sugiere un control oftalmológico cada 6 meses para CQ y cada 12 meses para HCQ) luego de 5 años de uso continuo).

Dosis: cloroquina: 3,5 mg/Kg/día. hidroxiclороquina: 6,5 mg/Kg/día.

Corticoides: Considerados como la base del tratamiento, para los brotes agudos de la enfermedad.

Para la afectación orgánica grave o alta actividad del LES se pueden utilizar hasta 1 mg/kg/día. Cuando se necesiten dosis superiores a 60 mg/día, los pacientes deberán recibir pulsos I.V. de metilprednisolona (20-30 mg /kg, máximo 1g /día, en 3 días).

En el largo plazo sus efectos adversos limitan su uso, por lo que se recomiendan dosis de mantenimiento de 5 a 7,5 mg/día de prednisona (o equivalente) y discontinuar en plazos breves, considerar la asociación con drogas inmunosupresoras como ahorradores de corticoides.

Se debe evaluar la indicación protectores gástricos como omeprazol o similares, calcio y vitamina D.

Ciclofosfamida: Agente alquilante que se utiliza en afectación orgánica grave, especialmente en casos de vasculitis cerebral, nefritis lúpica clase III y IV o hemorragia alveolar. El esquema habitual es de 750 mg/m²/mes en infusión I.V. por 6 meses.

Su uso está limitado por la toxicidad, ya que puede ocasionar cistitis hemorrágica, mielosupresión, aumento del riesgo de neoplasias, de infecciones oportunistas, e infertilidad (la cual se asocia a la dosis y la edad). Para mantenimiento se prefieren inmunosupresores con mejor perfil de seguridad, como la azatioprina o micofenolato mofetil.

Azatioprina: Análogo de las purinas, inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.

Útil en las manifestaciones mucocutáneas, articulares, en serositis y en nefritis lúpica moderada (después de inducción con ciclofosfamida). Mantiene las remisiones y reduce dosis de corticoides. Puede presentar como efectos adversos: supresión de médula ósea, intolerancia gástrica, hepática, pancreatitis e hipersensibilidad.

. Dosis: 2-3 mg/Kg/día.

Mofetil micofenolato: Potente inhibidor de la proliferación linfocitaria por acción sobre la inosina 5-fosfato deshidrogenasa. Presenta una eficacia similar a la ciclofosfamida y un perfil de toxicidad más favorable en pacientes con nefropatía lúpica y en formas graves o refractarias de la enfermedad; se recomienda tanto en el tratamiento de inducción como en la etapa de mantenimiento en combinación con glucocorticoides.

Dosis inicial recomendada de 1g/día, aumentando progresivamente hasta 2,5 g/día; la dosis de mantenimiento recomendada es de hasta 2 g/día. Los efectos adversos más habituales son los gastrointestinales. Se han reportado leucopenia, infecciones oportunistas y aplasia medular.

Metotrexato: Agente antifolato, antiinflamatorio e inhibidor de la función de los neutrófilos. Es efectivo en la enfermedad cutánea, osteoarticular y como ahorrador de corticoides. Reduce poco la actividad de la enfermedad.

Presenta como efectos adversos: estomatitis, supresión de la médula ósea, hepatitis, alopecia, neumonitis y fibrosis pulmonar.

Dosis: 7,5- 25 mg /semana

Belimumab: Único biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de LES. Es un anticuerpo monoclonal humano, que se une específicamente con el factor estimulante de las células B, denominado BAFF o BLYS. Se indica en LES para mayores de 18 años con enfermedad activa (ANA+, Ac antiDNAdc+ e hipocomplementemia), junto a terapia estándar (corticoides, AINES, antipalúdicos, metotrexato, azatioprina, mofetil

micofenolato), en ausencia de nefritis lúpica severa o lupus del SNC severo. Útil también en afectación cutánea, artritis, vasculitis cutánea, serositis y trombocitopenia refractarias al tratamiento.

La incidencia de los efectos adversos es baja. Los más importantes por su gravedad son las reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad, infecciones oportunistas y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Dosis: 10 mg/Kg/día I.V. los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días.

Rituximab: Anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno CD20. A pesar de los resultados desalentadores en importantes estudios randomizados controlados y multicéntricos, se han acumulado numerosos reportes que avalan su uso en la enfermedad grave y refractaria (en anemia hemolítica, trombocitopenia graves, nefritis y psicosis) Las dosis en LES no está definida; en los ensayos clínicos se administró 1 g los días 1 y 15, repitiendo cada 24 semanas. Los efectos adversos más relevantes son reacciones por infusión graves, infecciones oportunistas y leucoencefalopatía multifocal progresiva –muy poco frecuente pero grave.

Aspectos psicosociales

El LE es una enfermedad autoinmune de curso crónico que requiere de un tratamiento y seguimiento a largo plazo.

El estado de salud de los pacientes con LE debe ser evaluado considerando los eventos bio-psico-sociales que definen la calidad de vida y que se generan por la enfermedad y/o tratamiento.

Esto involucra aspectos fisiológicos como sintomatología general, compromiso orgánico, discapacidad funcional, alteraciones del sueño, respuesta sexual. Aspectos emocionales, como sentimientos de tristeza, miedo, inseguridad o frustración y aspectos sociales como repercusión de la enfermedad sobre la situación laboral y económica. En niños se debe considerar la situación escolar, relaciones familiares, amistades y actividades del ocio.

El diagnóstico y soporte psicoterapéutico resulta importante en estos pacientes con patologías inflamatorias y autoinmunes crónicas

La consulta conjunta con un especialista del área psiquiátrica y/o psicológica, nos permitirá detectar comorbilidad entre lupus y patología psíquica, que contribuye al desencadenamiento, recurrencia de actividad de la enfermedad y falta de adhesión al tratamiento por negación de la relación síntoma – estado emocional.

Los factores que deben ser evaluados; son la personalidad de base del paciente, (rol de víctima, baja tolerancia a la frustración, comodidad/ resignación, pérdida de autoestima y

aislamiento) y su cuadro psicopatológico, la interacción del paciente con su medio laboral, social y con su familia (las pérdidas de seres queridos por muerte, separación, divorcios, menopausia, pérdidas de bienes). - características del esquema corporal del paciente, y la relación con las lesiones, compromiso de enfermedad sistémica o asociadas que lo afectan además de su situación socioeconómica.

El manejo de la enfermedad no es solamente llegar a un diagnóstico y establecer las estrategias terapéuticas, es también estar atento a las conductas y a los sentimientos manifestados por el enfermo, indicando la conveniencia del tratamiento psicológico para dar un marco de contención y promover una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

Definición y clasificación

- Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2006; 15: 308–318.
- Berbert ALCV, Mantese SA. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. *An Bras Dermatol*. 2005; 80: 119-31 en Pereira J, Filho M, Luna Peixoto R, Gomes Martins L, *et ál.* Pereira AKF, Andrade Medeiros Freire E. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014; 89:118-125.
- Pereira J, Filho M, Luna Peixoto R, Gomes Martins L, *et ál.* Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014; 89: 118-125.
- Kunz M, König IR, Schillert A, Kruppa J, *et ál.* Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for cutaneous lupus erythematosus. *Experimental Dermatology*. 2015; 24: 510–515.
- Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso. Primera Edición. Sociedad Argentina de Dermatología. Buenos Aires, Argentina. 2006.
- Danchenko N, Satia JA and Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006; 15: 308–318.
- Grönhagen C, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: an update. *Indian Dermatol Online J*. 2014; 5: 7-13.
- Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Cont Educ Fam Phys*. 1977; 6: 37- 40 en Pereira J, Filho M, Luna Peixoto R, Gomes Martins L, *et ál.* Pereira AKF, Andrade Medeiros Freire E. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014; 89:118-25.
- Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 4:471-475.
- Kuhn A, Rondinone R, Doria A, Shoenfeld Y. 1st International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus Düsseldorf, Germany, September 1-5, 2004. *Autoimmun Rev*. 2005; 4: 66-78.
- Lipsker D. The need to revisit the nosology of cutaneous lupus erythematosus: The current terminology and morphologic classification of cutaneous LE: difficult, incomplete and not always applicable. *Lupus*. 2010; 19: 1047.

- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, *et ál.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-2686.
- Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, *et ál.* Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J of Dermatol* 2010; 162: 64–73.
- Derulle-Khazaal R, Segard M, Cottencin-Charriere AC, Carotte-Lefebvre I, *et ál.* Chronic lupus erythematosus presenting as acneiform lesions. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129: 883–885.

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECCr)

- Wieczoreck I, Propert K, Okawa J, Werth V. Systemic Symptoms in the Progression of Cutaneous Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol* 2014;150:291-296.
- Merola JF, Prystowsky SD, Iversen C, Gomez-Puerta JA, *et ál.* Association of discoid lupus erythematosus with other clinical manifestations among patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:19-24.
- Pramatarov K.D. Chronic cutaneous lupus erythematosus - Clinical spectrum. *Clinics in Dermatology.* 2004;22:113–120.
- Cozzani E, Christana K, Rongioletti F, Rebora A, *et ál.* Lupus erythematosus tumidus: clinical, histopathological and serological aspects and therapy response of 21 patients. *Eur J Dermatol.* 2010;20:797-801.
- Rodriguez-Caruncho C, Bielsa I, Fernández-Figueras MT, Roca J., *et ál.* Lupus erythematosus tumidus: a clinical and histological study of 25 cases. *Lupus* 2015 24: 751-755.
- Rémy-Leroux V, Leonard F, Lambert D, Wechsler J, *et ál.* Comparison of histopathologicclinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:217-223.
- Daldon PE, Macedo de Souza E, Cintra ML (2003) Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases. *J Cutan Pathol* 30:443–438.
- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010;19:1050-1070.

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA)

- Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25 year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological and genetic findings. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 253-263.
- Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19; 1107-1111.
- Gantzer A, Regnio S, Cosnes A, Ortonner N, *et ál.* Lupus cutane subaigu et cancer: deux cas et revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:409-417.
- Vera-Recabarren MA, García Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J of Dermatol* 2010; 162: 91-101.
- De Souza A, Ali shaw T, Strober BE, Franks AG. Successful treatment of subacute lupus erythematosus with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011;147:896-898.

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA)

- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010;19:1050-1070.
- Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:391-404.
- Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2014;48-49:14-19.
- Ziemer M, Milkova L, Kunz M. Lupus erythematosus. Part II: clinical picture, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:285-301.
- Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J ClinDermatol.* 2009;10:365-381.

Lupus Ampollar (LA)

- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS *et ál.* Derivation and validation of the Systemic Lupus. International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677–2686.
- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. 2010; 19:1050–1070.
- Piette EW, Werth VP. Dapsone in the management of autoimmune bullous diseases. *Dermatol Clin*. 2011; 29:561–564.
- Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous Systemic Lupus Erythematosus: A review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15:517–524.
- Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan L. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32:364-375.

Lupus Neonatal (LN)

- Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:115-121.
- Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal Lupus Syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:267-285.
- Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:107-110.
- Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22:125-128.
- Shanske AL, Bernstein L, Herzog R. Chondrodysplasia punctata and maternal autoimmune disease: a new case and review of the literature. *Pediatrics*. 2007;120:e436-441.

Lupus Infantil

- Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev*. 2012 ;33: 62–73.
- Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 ;27:351–362.

- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, *et ál.* Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58:556–562.
- Arkin LM, Ansell L, Rademaker A, Curran ML, *et ál.* The natural history of pediatric-onset discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:628–633.
- Berry T, Walsh E, Berry R, DeSantis E, *et ál.* Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting in childhood: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2016;31:368–372.
- Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital-Durand D, *et ál.* Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2009;48:779–784.
- Sawhney S. Childhood Lupus - Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2016;83:146–155.
- Arkin LM, Ansell L, Rademaker A, Curran ML, *et ál.* The natural history of pediatric-onset discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;72:628–633.

Lupus y embarazo

- Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, *et ál.* Clowse State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2015;14: 376–386.
- Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp* 2012;12:491-498.
- Jara LJ, Medina G, Cruz Dominguez P, Navarro C, *et ál.* Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res* 2014;60:184–192.
- Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, *et ál.* Clinical practice guidelines for the management of pregnancy in women with autoimmune rheumatic diseases of the Mexican College of Rheumatology. Part I. *Reumatol Clin* 2015;11:295-304.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:e1–6.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus.* 2008;17:416–420.

- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:672–678.
- Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, et ál. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1996;35:133–138.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, et ál. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10:401–404.
- Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:227–235.
- Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus.* 2010;19:1665–1673.

Lupus sistémico y su afectación en mucosas

- Grinspan D. Tomo III. Cap. XXXV Colagenosis o conectivosis: Enfermedades del colágeno. Pág. 2309-42. En *Semiología, Patología, Clínica y Terapéutica de la Mucosa Bucal.* Ed. Mundi. 1976.
- Khatibi M, Shakoopour AH, Jahromi ZM et ál. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012; 21:1312-1315.
- Kranti K, Seshan H, Juliet J. Discoid lupus erythematosus involving gingiva. *J Indian Periodontol.* 2012; 16:126-128.
- Jayakumar ND, Jaiganesh R, Padmalatha O et ál. Systemic lupus erythematosus. *Indian J Dent Res.* 2006; 17:91-93.
- Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, et ál. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol.* 2008; 18:376-381.
- Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, et ál. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015; 13:1.
- Molomo EM, Bouckaert M, Khammissa RA et ál. Discoid lupus erythematosus-related squamous cell carcinoma of the lip in a HIV-seropositive black male. *J Cancer Res Ther.* 2015; 11:1036.
- Grimaldo-Carjeyschi M, López-Labady J, Villaroel-Dorrego M. Squamous cell carcinoma on the palate in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature. *Lupus.* 201; 20:519-522.

Lupus eritematoso inducido por drogas (LEID)

- Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: un update on its dermatological aspects. *Lupus* 2009; 18: 935 – 940.
- Dalle Vedove C, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301: 99 – 105.
- Chang C, Gershwin ME. Drug induced lupus erythematosus. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34:357 – 374.
- Casado-Verrier B, Perez-Santos S, Delgado-Mucientes C, Beato-Merino M. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by the multikinase inhibitor pazopanib. *Br J of Dermatol* 2014; 171: 1559-1560.
- Rubin R. Drug induced lupus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14: 361- 378.

Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)

- Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, *et ál.* Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:313-320.
- Bodolay E, Szegedi G. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Orv Hetil* 2009 ;150:867-872.
- Valentini G. Autoimmune undifferentiated connective tissue disease at risk for systemic sclerosis (SSc) (so far referred to as very early/early SSc or pre-SSc). *Autoimmun Rev.* 2015;14:210-213.

Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y Síndrome de superposición

- Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2:e000084.

- Tani Ch, Carli L, Vagnani S, Talarico R, *et ál.* The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease . J Autoimmun 2014; 48-49: 46e49
- Mosca M. Mixed Connective Tissue Diseases: New Aspects of Clinical Picture, Prognosis and Pathogenesis IMAJ 2014; 16: 725–726
- Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, *et ál.* Clinical Course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. J Rheumatol 2013;40: 1134-1142.

Síndrome antifosfolípido (SAF)

- Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D., *et ál.* Certeza clínica para diagnóstico de Síndrome AP en LES: evaluación de 23 combinaciones posibles de especificidades de anticuerpos antifosfolípidos. J Thromb Haemost. 2012;10:2512-2518.
- Rodríguez García JL, Bertolaccini ML. Cuadrado MJ y Sanna G. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). Ann Rheum Dis. 2012 ;71:242-244.
- Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC., *et ál.* The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. Autoimmun Rev. 2015 ;14:401-414.
- Zpecker C. Antiphospholipid syndrome. Z Rheumatol. 2015;74:191-198.

Diagnóstico - histopatología:

- David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD. Clinical, histologic and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1992;99:251.
- Jerdan MS, Hood AF, Moore GW. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. Arch Dermatol 1990;126:52.
- Akasu R, Kahn HJ, From L. Lymphocyte markers on formalin-fixed tissue in Jessner's lymphocytic infiltrate and lupus erythematosus. J Cutan Pathol 1992;19:59.
- Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. J Am Acad Dermatol 2003;48:901-908.

- Park HS, Choi JW, Kim BK. Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2010;32:24-30.
- Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001;28:235.

Laboratorio

- Robles Marhuenda, Ramos-Casals M. Significado clínico de los anticuerpos antinucleares. *JANO* 2005; 1578: 85-90.
- Hernández Ramírez D, Cabiedes J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. *Reumatol Clin* 2010; 6:173-177.
- Alarcón Torres I, González Rodríguez C, Jiménez Jiménez J, Fernández Suárez A. Actualización en el manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Documentos de la SEQC* 2014: 73-84.
- Cabiedes J, Núñez Álvarez C. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin* 2010, 6: 224-230.

Índices de actividad y daño en Lupus Eritematoso

- Ramsey-Goldman R, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus measures: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC/ACR-DI; SDI). *Arthritis Care Res.* 2003;49: S225–233.
- Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19: 685–708
- Isabel Castrejón, Iñigo Rúa-Figueroa, María Piedad Rosario, Loreto Carmona. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura *Reumatol Clin.* 2014;10:309–320.

Tratamiento

- Herzinger T, Plewig G, Rocken M. Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3045-3046.

- Kreuter A, Lehmann P. Relevant new insights into the effects of photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol.* 2014; 23:712-713.
- Klein RS, Sayre RM, Dowdy JC, Werth VP. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009;8:320-824.
- Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, *et ál.* EUSCLE coauthors, Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol.* 2014;171:571-579.
- Schultz HY¹, Dutz JP, Furukawa F, Goodfield MJ *et ál* From pathogenesis, epidemiology, and genetics to definitions, diagnosis, and treatments of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis: a report from the 3rd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE) 2013. *J Invest Dermatol.* 2015;135:7-12.
- Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27: 391-404.
- Bockle BC, Sepp NT. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients *Lupus* 2015; 24: 669–674
- Reyes M.V, Vanaclocha F, Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo resistente. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología Vol. 13. Núm. 03. Julio 2012.*
- Kuhn A., Ochsendorf F., Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus *Lupus* 2010; 19: 1125–1136.
- Pinto-Almeida T, Sanches M, Alves R, Señores M. Vesico-bullous subacute cutaneous lupus erythematosus – An uncommon entity successfully treated with dapsona and hydroxychloroquine. *Dermat Online J* 2013; 18:13.
- Lis-S'wie_t A., Brzezina L., Widuchowska M., Kucharz E. Subacute cutaneous lupus erythematosus in the course of rheumatoid arthritis: a relationship with TNF- α antagonists and rituximab therapy?. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013; 35: 443–446
- Yildirim-Toruner C and Diamond B. Current and novel therapeutics in treatment of SLE. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127: 303–314.
- Dall'Era M and Chakravarty E .Treatment of mild, moderate, and severe Lupus Erythematosus: Focus on New therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:308–316.

- Maidhof W and Hilar O. Lupus: an overview of the disease and management options P&T .2012;37: 240-246.
- Murphy G, Lisnevskiaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. Lancet 2013;382: 809–818.
- Xiong W and Lahita R G. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol; 2014;10, 97–107.
- Bernal CB, Zamora LD, Navarra SV. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. 2015;18:146-153.

Aspectos psicosociales

- Klein R, Moghadam-Kia S, Taylor L, Coley C, *et ál.* Quality of life in cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 2011;64:849-858.
- Batalla I., García-Doval G., Peón C., de la Torre A. Quality-of-Life Study of Cutaneous Lupus Erythematosus Actas Dermosifiliogr. 2013;104:800-806.
- Jolly M, Pickard AS, Mikolaitis RA, Cornejo J, *et ál.* Body image in patients with systemic lupus erythematosus. Int J Behav Med. 2012;19:157-164.
- Ariza K, Isaza P, Gaviria AM, Quiceno JM, *et ál.* Calidad de vida relacionada con la salud, factores psicológicos y fisiopatológicos en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico .Terapia psicológica 2010; 1: 27- 36