



Factores asociados con la respuesta inmunológica en el Lupus cutáneo

Marcel Marcano ¹.
Andrea C. Monagas ².
Anggie M. Rodríguez ³.
Antonio J. Ruotolo ⁴.
José Rafael Terán ⁵.
Diana C. Urbaneja ⁶.

¹Médico-Cirujano - Médico-Microbiólogo marcelmarcano@yahoo.com

²Estudiante III año de medicina andreamonagas@hotmail.com

³Estudiante III año de medicina anggiebai@hotmail.com

⁴Estudiante III año de medicina rgaj69@yahoo.com

⁵Estudiante III año de medicina joser_terant@hotmail.com

⁶Estudiante III año de medicina diana_u3000@hotmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) es una enfermedad de origen autoinmune caracterizada por la aparición de autoanticuerpos antinucleares, que causan lesiones a nivel cutáneo, siendo las mas comunes y conocidas eritema y rash malar ("en alas de mariposa"). Actualmente no se conoce una causa particular implicada en la aparición de la enfermedad, no obstante se sabe que el componente genético juega papel muy importante, ya que condiciona el inicio de la noxa, asociado a diferentes factores extrínsecos e intrínsecos al paciente. Se conocen diversos factores implicados en el desarrollo del LEC, entre los que se pueden mencionar las radiaciones ultravioletas (UVA y UVB), sustancias químicas (tintes), infecciones, fármacos (antihipertensivos, quimioterápicos), tabaquismo, dieta, estrés, factores hormonales, entre muchos otros. En común todos estos factores promueven la activación de la respuesta inmunitaria, con la consecuente

liberación de citoquinas inflamatorias, que son las principales responsables del daño tisular presente en el LEC. Clínicamente el lupus eritematoso cutáneo ha sido clasificado según la severidad de las lesiones en: Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC), Lupus Eritematoso Cutáneo Sub-agudo (LECSA), Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA), siendo el primero de estos el polo más benigno de la enfermedad y el último el más maligno. El objetivo de esta revisión es actualizar conceptos e intentar clarificar la participación de diferentes factores externos en conjunción con el factor genético y otros intrínsecos al paciente en la aparición y evolución de la respuesta inmunológica que lleva al desarrollo del LEC.

PALABRAS CLAVE: Lupus cutáneo, Inmunología, factores asociados.

IMMUNE RESPONSE IN THE CUTANEOUS ERYTHEMATOSUS LUPUS AND ITS RELATED FACTORS. IMPORTANCE POINTS.

SUMMARY

Cutaneous Erythematosus Lupus (LEC, in spanish language) is an autoimmune disease characterized by nuclear auto-antibodies related to cutaneous manifestations as erythema and facial rash "in butterfly wings". Actually doesn't exist any particular cause related with the onset of the diseases, but the genetic basis are strongly associated with the debut of the LEC, associated with several extrinsic and intrinsic factors to the patient. Several factors are implicated in the development of the LEC, among it ultraviolet radiations (UVA and UVB), chemical substances (hair colorants), infections, drugs (antineoplastic, diuretics), smoking habit, diet, stress, hormonal factors, between others. These factors promotes the activation of the immune response with the releases of pro-inflammatory cytokines, that are the principal responsables of the tissue damage. The clinical classification of the LEC basis in the severity of the cutaneous lesions presents three items: Chronic Cutaneous Erythematosus Lupus (LECC), Sub-acute Cutaneous Erythematosus Lupus (LECSA) and Acute Cutaneous Erythematosus Lupus (LECA), where LECC it's the most benign and LECA has the worse prognosis. Our objective is the actualization of concepts and the clarification of the paper of several extrinsic factors in addition to the genetic factor in the debut and evolution of the immune response in the development of the LEC.

KEY WORDS: Cutaneous lupus, Immunology, associated factors.

INTRODUCCIÓN

El hombre, en el transcurso de su evolución, ha padecido una amplia variedad de enfermedades a las cuales, en un principio, se le adjudicó su origen exclusivamente a factores ambientales. Tiempo después, gracias a la profundización e introducción de los estudios biológicos y genéticos, respectivamente, se ha permitido establecer que estas patologías son consecuencia de la interacción de los dos elementos mencionados anteriormente.

En esta oportunidad, nosotros, estudiantes de Medicina y centrados en el componente inmunológico de las enfermedades, consideramos el estudio del **Lupus Eritematoso**, en su **variante cutánea**, por el hecho de ser una enfermedad autoinmune importante por diversas razones:

La primera de ellas radica en el hecho de ser una patología cuyas manifestaciones clínicas varían desde localizadas y leves, hasta sistémicas y fatales, por lo cual se hace importante en el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas.

En segundo lugar, resulta interesante conocer cómo nuestro sistema inmunitario (que en condiciones normales se encarga de defender al organismo de la invasión de agentes extraños), es capaz de atentar contra el propio individuo, llegando a causar, en condiciones extremas, la muerte.

Asimismo, esta enfermedad presenta una razón de aparición hombre/mujer alrededor de 5 a 1, lo que nos sugiere que en ello podrían estar implicados factores hormonales esenciales y que no se pueden aislar del sexo femenino.

Por otra parte, debido a la importancia de esta enfermedad, existen numerosas consultas dedicadas a evaluar esta entidad clínica a nivel hospitalario, en nuestro país destaca la Consulta de Lupus del Instituto de Biomedicina donde convergen profesionales de diferentes áreas de la Medicina para asegurar una evaluación integral de los pacientes que allí acuden, siendo uno de los centros pioneros del estudio de dicha patología en el país.

Por todas estas razones, hemos dedicado el presente trabajo a la recopilación de aquellos aspectos básicos en el conocimiento del lupus eritematoso cutáneo (LEC), basándonos en los espectros inmunológicos, clínicos y ciertas consideraciones terapéuticas, áreas muy importantes y necesarias dentro del contexto médico.

El hombre, en el transcurso de su evolución, ha padecido una amplia variedad de enfermedades a las cuales, en un principio, se le adjudicó su origen exclusivamente a factores ambientales. Tiempo después, gracias a la profundización e introducción de los estudios biológicos y genéticos, respectivamente, se ha permitido establecer que estas patologías son consecuencia de la interacción de los dos elementos mencionados anteriormente.

En esta oportunidad, nosotros, estudiantes de Medicina y centrados en el componente inmunológico de las enfermedades, consideramos el estudio del Lupus Eritematoso, en su variante cutánea, por el hecho de ser una enfermedad autoinmune importante por diversas razones:

La primera de ellas radica en el hecho de ser una patología cuyas manifestaciones clínicas varían desde localizadas y leves, hasta sistémicas y fatales, por lo cual se hace importante en el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas.

En segundo lugar, resulta interesante conocer cómo nuestro sistema inmunitario (que en condiciones normales se encarga de defender al organismo de la invasión de agentes extraños), es capaz de atentar contra el propio individuo, llegando a causar, en condiciones extremas, la muerte.

Asimismo, esta enfermedad presenta una razón de aparición hombre/mujer alrededor de 5 a 1, lo que nos sugiere que en ello podrían estar implicados factores hormonales esenciales y que no se pueden aislar del sexo femenino.

Por otra parte, debido a la importancia de esta enfermedad, existen numerosas consultas dedicadas a evaluar esta entidad clínica a nivel hospitalario, en nuestro país destaca la Consulta de Lupus del Instituto de Biomedicina donde convergen profesionales de diferentes áreas de la Medicina para asegurar una evaluación integral de los pacientes que allí acuden, siendo uno de los centros pioneros del estudio de dicha patología en el país.

Por todas estas razones, hemos dedicado el presente trabajo a la recopilación de aquellos aspectos básicos en el conocimiento del lupus eritematoso cutáneo (LEC), basándonos en los espectros inmunológicos, clínicos y ciertas consideraciones terapéuticas, áreas muy importantes y necesarias dentro del contexto médico.

ANTECEDENTES

El lupus es una enfermedad cutánea reconocida desde hace aproximadamente siete siglos. Aunque se cree que 400 años A.C. ya había sido descrita por Hipócrates, se sabe que en 1833 fue Biett Laurent quien hizo la primera descripción de la misma, calificándola como un "eritema

centrífugo". En 1851, Pierre Alphée Cazenave le adjudica a esta enfermedad el término lupus (del latín lupus que significa lobo), debido a la semejanza del aspecto cutáneo de la enfermedad con los rasguños provocados por lobos.

En 1856 Ferdinand Von Hebra describe el eritema malar o en alas de mariposa. Seguidamente, y posteriormente su pupilo, Isidor Neumann, en 1863, arroja datos sobre el aspecto microscópico de la enfermedad. Luego, en 1872, Moritz Kaposi descubre la variante sistémica y subdivide el lupus en las formas discoidea y sistémica. Siete años después, en 1879, Hutchinson refiere la presencia de fotosensibilidad e introduce la comparación entre rash en alas de murciélago y rash malar.

En 1925, Jean Louis Brocq describió el lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA), con el término de "eritema centrifugum" (el término eritema se usa debido al color rojo de las erupciones cutáneas). Se caracteriza por lesiones simétricas, no cicatricial, que afecta a las mejillas, nariz, orejas, muslos, tronco superior y áreas extensoras de los brazos, sobre todo en áreas fotosensibles.

Nueve años después, Paul O' Leary divide a los pacientes con Lupus Eritematoso Crónico (LECC ó LED) en dos grupos: Lesiones confinadas a la cabeza y Lupus Eritematoso Crónico diseminado. Dubois - Edmund es uno de los primeros en emplear el término "espectro", manifestando que esta enfermedad representa un continuo, extendiéndose desde una forma local y benigna (LECD), hasta el otro polo, diseminado y maligno (LES). William Osler reconoce la naturaleza vascular de la enfermedad, describiéndola como "eritema exudativo multiforme".

Una clasificación muy interesante fue la realizada por James N. William, quien basado en el punto de vista clínico e inmunológico, sugiere por primera vez un subtipo peculiar de lupus eritematoso: el Lupus Eritematoso Subagudo. Por último, Sontheimer, Guillian y colaboradores, en 1979, proponen la existencia de los 3 tipos de lesiones cutáneas específicas del Lupus Eritematoso Cutáneo en Crónico, Agudo y Subagudo (1 y 2).

Definiciones de interés

Inmunidad: Este término hace referencia a la capacidad de responder a sustancias extrañas (microorganismos, moléculas, etc.) lo que en el ser humano se traduce en protección contra la enfermedad habitualmente infecciosa mediada por un conjunto de moléculas, células y tejidos; que reciben el nombre de Sistema Inmunitario (3).

Autoinmunidad: Estado del sistema inmunitario adaptativo caracterizado por la respuesta a los antígenos (Ags) propios, que se producen cuando fracasan los mecanismos de autotolerancia (característica principal del sistema inmune por medio de la cual se liquidan o inactivan los linfocitos autorreactivos)(3).

Lupus Eritematoso (LE): Es una enfermedad autoinmune no organoespecífica es decir que puede dañar múltiples órganos, siendo la piel uno de los más afectados. En las formas benignas, la enfermedad puede estar limitada a las manifestaciones cutáneas, mientras que en las formas severas -con o sin manifestaciones cutáneas- predomina la afectación sistémica (4).

Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC): Es una entidad subclínica del LE definida como enfermedad inflamatoria, heterogénea, crónica, recidivante, de naturaleza autoinmune con potencialidad de afectación cutánea que presenta patrones característicos como el eritema malar o en alas de mariposa, entre otros. Este tipo de Lupus ha sido a su vez dividido en tres subtipos clínicos:

- LECC: lupus eritematoso cutáneo crónico
- LECS o LECSA: lupus eritematoso cutáneo subagudo
- LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo (5)

Hipersensibilidad: Respuesta exacerbada y descontrolada del sistema inmune contra antígenos (extraños o propios) que genera manifestaciones clínicas cuya severidad en muchos casos puede conducir a la muerte (6). Actualmente este tipo de respuesta es clasificada según los elementos del sistema inmune participantes, en:

- Hipersensibilidad Inmediata: tipo de reacción inmunitaria responsable de las enfermedades alérgicas y dependiente de IgE aunada a la estimulación mediada por antígenos de los basófilos y los mastocitos tisulares, estas células liberan mediadores que provocan aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso visceral y bronquial e inflamación local (6).
- Hipersensibilidad retardada: reacción inmunitaria en la que la inflamación y la activación de macrófagos dependiente de células T causa lesión tisular. Generalmente acompaña a la inmunidad protectora contra microorganismos (6).

Respuesta Th1: Es un patrón de respuesta de linfocitos T cuya función principal está relacionada con la defensa mediada por fagocitos, frente a infecciones de ubicación intracelular (virus, micobacterias y parásitos) las cuales a través de diversos mecanismos (activación de las células NK éstas producen IFN- γ que activa macrófagos ó estimulación intracelular directa) provocan la secreción de IL-12 por parte de los macrófagos. Esta citoquina se une a sus receptores en la membrana de las células T no diferenciadas estimuladas por antígenos y activan la molécula STAT4 que provoca la diferenciación de estas células en la sub-población Th1. dicha sub-población secreta IFN- γ que estimula: la actividad microbicida de los fagocitos, la producción de anticuerpos (Acs) IgG opzonizantes fijadores de componentes del complemento y la proliferación y diferenciación de células T CD8+ (junto con la acción de la IL-2) que podrán contribuir a la eliminación de las células infectadas (6).

Respuesta Th2: Este patrón de respuesta se desencadena frente a helmintos y alérgenos ambientales, está caracterizada por la producción de IL-4, por parte de los linfocitos T estimulados no diferenciados, que activa la molécula STAT-6 en su interior y produce la diferenciación hacia células Th2, las cuales secretan IL-4, IL-13 e IL-10 citocinas responsables de antagonizar y regular la respuesta tipo Th1 (6).

Epidemiología

El lupus eritematoso es una enfermedad de distribución mundial, afectando principalmente a la raza negra y en menos incidencia a las razas de origen caucásicas, hispánicas, asiáticas e indígenas. Se presenta con alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva, afectando a una por cada mil mujeres jóvenes (20-40 años). También se puede evidenciar en niños y

adolescentes, pero es poco frecuente. La relación entre mujeres y hombres es de 9:1, aunque hay autores que afirman que la relación puede ser de 5:1.

Estudios realizados en Estados Unidos reportan que cada año se presentan más de 16.000 nuevos casos de esta enfermedad. En la actualidad se estime que existen entre 500.000 y un millón y medio de casos diagnosticados de lupus en Norteamérica (5,7).

En nuestro país no contamos con estadísticas oficiales acerca de la incidencia o prevalencia de la enfermedad, pero los datos aportados por la Consulta de Lupus del Instituto de Biomedicina nos aproximan a un número cercano a 800 ? 1000 pacientes atendidos al año, lo cual es una cifra considerable para una consulta especializada y que requiere un equipo médico multidisciplinario (Inmunólogos, Dermatólogos, Internistas, Microbiólogos), debido a la complejidad del espectro de la patología; y considerando las limitaciones económicas, espaciales y temporales que determinan las particularidades de esta especial consulta.

Etiología

Actualmente no se ha establecido la existencia de un agente particular desencadenante de la enfermedad. Sin embargo, se sabe que diferentes factores predisponen la aparición de esta patología, dentro de los cuales es importante mencionar: trastornos de los mecanismos de inmunoregulación, base genética del individuo, influencia hormonal y factores exógenos (rayos ultravioleta, consumo de drogas e infecciones por virus y bacterias).

Es por lo anterior que se dice que la causa real de la enfermedad lúpica permanece incierta, a pesar de conocerse con certeza factores asociados a ella, pero no la forma en que interactúan para originarla, y más aún, no conocemos en la actualidad la génesis de la enfermedad en ausencia de factores a los cuales se le pueda atribuir el desarrollo de la noxa, continuando dentro de la denominación idiopática la verdadera causalidad de esta entidad clínica.

No debe olvidarse la concepción de la multifactorialidad en la génesis de la enfermedad, donde se plantea que un paciente con una susceptibilidad genética determinada va a desarrollar la enfermedad al ser sometido o contactar con factores exógenos (ambientales) precipitantes.

Clasificación del lupus eritematoso cutáneo

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC): Se caracteriza por presentar en su fase inicial desde el punto de vista cutáneo pápulas o máculo-placas eritematosas, recubiertas en su superficie por escamas adherentes, de bordes bien definidos; que en su proceso repetitivo y persistente de inflamación con curación van dejando cicatrices con hiperpigmentación que pueden llegar a producir gran deformidad cutánea.

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS o LECSA): Inicialmente las lesiones se caracterizan por presentar pápulas escamosas que evolucionan hacia placas de aspecto psoriasiforme con una marcada distribución fotoexpuesta, curando sin dejar cicatriz.

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA): Estas lesiones pueden presentarse de dos formas, una localizada de placas eritematosas con o sin descamación en su superficie y la otra

generalizada de erupción exantemática, morbiliforme, o en rash máculo papular distribuido en extremidades superiores, tórax y cara con una localización fotosensible.

Respuestas inmunitarias

El estudio de diferentes inmunofenotipos de componentes celulares en infiltrados dérmicos de distintos pacientes con LEC muestra predominio de linfocitos T CD4+ y CD8+ y alta relación CD4+/ CD8+; solo unos pocos monocitos y macrófagos están presentes, y células B son raras. Existe incremento de la expresión de HLA-DR en queratinocitos, células endoteliales, macrófagos y linfocitos, unido a la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, indica la existencia de una activación local inflamatoria. Las principales células CD8+ fueron encontradas en la membrana basolateral y representa el mayor mecanismo en la patogénesis del LEC.

Lupus eritematoso sistémico (LES) y lupus eritematoso cutáneo (LEC). Diferencias

La mayoría de los médicos consideran ambos tipos de lupus como dos enfermedades completamente distintas; algunos tienden a clasificarlas como variantes de una misma enfermedad. La importancia de hacer diferencia entre estas dos entidades radica en sus diversos aspectos anatomopatológicos y clínicos, que las hacen similares y complejas para su identificación. Las principales diferencias halladas se presentan de manera didáctica en el siguiente cuadro resumen:

Lupus eritematoso sistémico (LES)	Lupus eritematoso cutáneo (LEC)
Enfermedad generalizada. Más incapacitante.	Compromiso principalmente cutáneo con pronóstico benigno
Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en alto porcentaje de la población	Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en bajo porcentaje de los pacientes
Sensibilidad a los rayos ultravioleta	Aún más fotosensibilidad a los rayos ultravioleta

Cuadro 1. Diferencias entre el lupus eritematoso sistémico y cutáneo.
ANA: antinuclear antibodies.

EL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO COMO ENTIDAD CLÍNICA PARTICULAR

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad inflamatoria crónica de base autoinmune cuyo principal hallazgo son autoanticuerpos y alteraciones de la inmunidad celular, que en conjunto afectan componentes tisulares normales sin especificidad de órgano. Asimismo, se caracteriza por el desarrollo de una gran variedad de manifestaciones recidivantes, localizadas y sistémicas (8), siendo la piel uno de los órganos afectados con mayor frecuencia (70-85%).

De acuerdo al tipo de tejido involucrado, los pacientes con lupus se incluyen dentro de dos grandes formas clínicas: la primera de ellas, el Lupus Eritematoso Cutáneo, ocasiona lesiones a nivel de la piel; y la segunda el Lupus Eritematoso Sistémico, que afecta a diversos órganos, y

puede presentarse en muchos de los casos como consecuencia de una complicación de la variante cutánea.

El Lupus Eritematoso Cutáneo representa dentro de esta clasificación el polo benigno de la enfermedad, donde el compromiso es exclusivamente cutáneo y/o de mucosas, además de fotosensibilidad, respetando generalmente otros órganos y vísceras (algunos casos pueden presentar manifestaciones sistémicas difusas). Podemos considerar una forma clínica de LEC localizado, cuando compromete solo cabeza y cuello y un LEC generalizado o diseminado en el caso de que las lesiones sean por debajo del cuello (9).

Las lesiones cutáneas evidenciadas en la enfermedad lúpica han sido divididas en dos grandes grupos, según si sus hallazgos clínico-patológicos e inmunopatológicos son o no propios de dicha enfermedad (8), estos son:

Lesiones Específicas: Son aquellas que poseen histología propia del LE, a saber:

Epidermis atrófica con hiperqueratosis, tapones córneos, degeneración vacuolar de la capa basal e infiltrado mononuclear dérmico perivascular y perianexial con presencia de melanófagos. Sobre la base de las lesiones específicas se hizo la diferenciación de una entidad que presenta además pronóstico y datos analíticos similares al LE: El Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) (10).

Lesiones Inespecíficas: Son aquellas que además de presentarse en la enfermedad lúpica se pueden presentar en otras patologías. Generalmente están presentes en pacientes que han desarrollado la forma sistémica de la enfermedad, las más frecuentes son las de tipo vascular, presentándose en un rango de un 20 a 70% de los pacientes, con un amplio espectro morfológico que varía desde lesiones simples tipo urticarias a púrpuras palpables o a extensas áreas de necrosis con ulceraciones subyacentes. (5) Por ejemplo: vasculopatías, fenómeno de Raynaud, lívido reticularis, eritromegalia, lesiones ampollares, alopecia no cicatricial, úlceras orales, mucinosis cutánea, entre otras.

Etiología

La amplia variedad de manifestaciones clínicas observadas a nivel cutáneo pudieran explicar la naturaleza multifactorial de la enfermedad, admitiéndose la hipótesis de que tanto el LES como el LEC son trastornos de los mecanismos de inmunoregulación, con una fuerte base genética, influencia hormonal y una serie de factores exógenos entre los que se incluyen infecciosos y ambientales. Todos estos se explican a continuación:

Trastornos de los mecanismos de inmunoregulación

Esta respuesta autoinmune desordenada conllevará a una activación de linfocitos B de forma policlonal, evidenciándose por la hipergammaglobulinemia y por la abundante presencia de anticuerpos (Ac). Entre estos, los anticuerpos linfocitotóxicos cumplen un rol en la activación de la inmunidad celular con especificidad para los antígenos (Ag) de superficie de las células T. Estos anticuerpos pueden ser liberados de la superficie de los linfocitos bajo la forma de inmunocomplejos, depositándose en la unión dermo-epidérmica cutánea, en el riñón o en cualquier otro tejido, produciendo activación del complemento y consumo del mismo; por lo tanto hipocomplementemia y la subsiguiente inflamación con destrucción tisular. En ocasiones, no es fácil determinar si la disminución de fracciones del complemento C2 ó C4 es debida a una

ausencia o un déficit genético, o esta se debe a su consumo por la actividad sistémica de la enfermedad.

Por añadidura, parece existir una disminución de la función T supresora y una excesiva actividad de las células T colaboradoras que dejen a las células B fuera de control, produciendo mayor cantidad de autoanticuerpos.

En resumen, existen en los pacientes con LE una marcada alteración tanto de la inmunidad celular como de la humoral.

Base Genética

En humanos se señala que existen genes relacionados con el loci de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR y HLA-DQ clase II.

Gemelos dizigotos poseen una tasa de concordancia similar la de otros miembros de la familia para presentar LE, pero es unas seis a ocho veces mayor que en personas no familiares. Sin embargo, en gemelos monozigóticos, la tasa de concordancia es del 30 al 50%. A pesar de que estos datos sugieren una fuerte influencia genética, el factor ambiental no se debe dejar a un lado.

Estudios recientes han encontrado una fuerte asociación entre una variedad de LE muy fotosensible, el Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS), un anticuerpo relacionado con este y los HLA-B8, DR3, DRW52. El déficit congénito de C2, C3 ó C4 ha sido asociado tanto con LECS como LES y LEC.

Influencia hormonal

La elevada incidencia de LES en el sexo femenino sugiere que las hormonas sexuales jueguen un papel etiopatogénico preponderante, modulando la expresión de autoinmunidad. Esto ha sido comprobado en modelos murinos, en los cuales la administración de andrógenos exógenos, tienden a suprimir la enfermedad, mientras que los estrógenos la exacerban. En humanos de ambos sexos con LES, han sido demostradas alteraciones del metabolismo estrogénico, las cuales presentan una marcada hidroxilación del estradiol con una acentuada actividad estrogénica periférica. Posiblemente, los estrógenos se unen a los linfocitos T supresores, inhibiendo su función permitiendo una mayor producción de anticuerpos por las células B.

Algunos pacientes con LES, tanto hombres como mujeres, poseen niveles anormales de prolactina, una hormona que tiene diversos efectos en la respuesta inmune. Todos estos fenómenos descritos se cumplen igualmente para el LEC.

Factores exógenos

Las enfermedades autoinmunes se desarrollan en un huésped genéticamente susceptible que ha sido expuesto a un agente desencadenante o detonante, probablemente ambiental. La susceptibilidad genética puede residir en la presencia de ciertos genes y/o códigos genéticos para una variedad de enzimas. Este grupo de genes poseerían la habilidad de determinar la duración de la exposición necesaria del huésped a un agente ambiental particular, que sería significativa en determinar cuales individuos desarrollarán una determinada enfermedad clínica.

La observación por microscopía electrónica (ME) de estructuras túbuloreticulares intracitoplasmáticas, parecidas a la de los paramixovirus en células epiteliales y linfocitos de

pacientes con LES y LEC, llevó a una hipótesis, en boga desde hace muchos años, apoyando la etiología viral. Estas estructuras han sido reportadas en otras patologías como dermatomiositis, LE neonatal y en el Síndrome de Sjögren. Posiblemente estas estructuras parecidas a nucleocápsides virales representen alteraciones en el retículo endoplasmático y sea el resultado de un daño celular inespecífico. Incluso es posible reproducirlas in vitro por estimulación excesiva con interferón alfa o beta. Sin embargo, es frecuente en los pacientes con LE la presencia de títulos séricos elevados de anticuerpos contra múltiples virus (predominio IgG) sin necesariamente significar respuesta a infección viral como causalidad (epifenómeno).

La presencia de secuencias retrovirales en el genoma humano y en otras especies a llevado a involucrar a los retrovirus como agentes causales de las enfermedades autoinmunes. Anticuerpos antiretrovirales tipo C de la envoltura glicoproteica han sido detectados de los complejos inmunes de ratones con nefritis lúpica. Un alto porcentaje de pacientes con LES, no infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), contienen anticuerpos circulantes contra la proteína p24 gag de este virus, con reactividad cruzada para el anticuerpo anti-Sm, lo que podría explicar como es que agentes infecciosos pueden desarrollar enfermedades autoinmunes.

Otro posible mecanismo por el cual los antígenos infecciosos pueden producir autoinmunidad es a través de la vía de los superantígenos (Grupo de enterotoxinas y productos de varios microorganismos, que incluyen los mycoplasmas, la enterotoxina del *Staphylococcus aureus* y los antígenos derivados de la proteína M del *Streptococo*) de origen microbiano, capaces de activar a los linfocitos T sin requerir células presentadoras de antígenos, ni moléculas de activación celular.

Las radiaciones ultravioleta de tipo B -UVB- (290 - 320 nm de longitud de onda) han sido clásicamente implicadas en la provocación de lesiones cutáneas de LE en piel aparentemente normal de pacientes con LES, LECA y LECS. Existe mucha controversia sobre si las radiaciones UVA (320 - 400 nm de longitud de onda) pueden también disparar lesiones cutáneas de LE.

Han sido sugeridos múltiples mecanismos patogénicos de las radiaciones UV en la producción de LE, a saber:

- Daño al queratinocito, exponiendo antígenos intracelulares normales como los Ro (SS-A) a la superficie celular. La presencia de apoptosis inducida por la luz UV puede ser uno de los mecanismos responsables.
- En individuos genéticamente susceptibles puede producirse una liberación exagerada de mediadores como son la prostaglandina E, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina 1 (IL -1), las proteasas, los radicales libres de oxígeno y la histamina, en respuesta al fotodaño causado por estas radiaciones. LECS o
- Afección directa de células inmunoreguladoras, como los linfocitos T colaboradores (T helper) que usualmente ayudan a suprimir patrones anormales de inflamación, alterándose su función reguladora fisiológica.

Lupus Eritematoso inducido o exacerbado por drogas

Diversos fármacos son capaces de inducir un síndrome tipo lupus (lupus like), en la mayoría de los casos reversible, una vez reconocido y suspendido el medicamento incriminado. Entre las drogas descritas capaces de inducir un síndrome LE tenemos antihipertensivos, antiarrítmicos,

antibacterianos, antimicóticos, antineoplásicos, por nombrar los grupos más comúnmente relacionados al llamado lupus secundario a drogas o medicamentosos

Las drogas capaces de inducir o exacerbar LE son en su mayoría metabolizadas por acetilación, ocurriendo este fenómeno con mayor frecuencia en pacientes genéticamente caracterizados por ser acetiladores lentos (disposición genética). La hidrazina y sus derivados, como la hidralazina, responsables de inducir LE en pacientes acetiladores lentos se encuentra presente en una gran variedad de compuestos usados en la agricultura y las industrias como intermediarios en la síntesis del plástico (anticorrosivos, gomas, insecticidas, herbicidas, preservativos, textiles, productos fotográficos y farmacéuticos). Las hidrazinas se presentan en forma natural en el humo del tabaco y como producto de algunos hongos como *Penicillium* sp.

Igualmente, las aminas aromáticas, y entre ellas la procainamida, han sido implicadas de LE en pacientes predispuestos genéticamente. Una gran cantidad de aminas aromáticas se encuentran presentes en la dieta como productos de reducción de los colorantes nitrogenados y las bacterias intestinales. Un claro ejemplo de los efectos adversos de estos colorantes lo tenemos en la tartrazina (amarillo N° 5), colorante azoico presente en gran cantidad de alimentos y drogas, capaz de producir en algunos individuos asma, urticaria, angioedema, rinorrea, púrpura vasculítica alérgica, eosinofilia y hasta reacciones fototóxicas. Muchas aminas aromáticas se encuentran presentes en los tintes para el cabello (parafenilendiaminas). Otros estudios sugieren que el mecanismo en cuestión pudiese ser debido a un efecto tóxico medicamentoso capaz de producir anticuerpos antilinfocíticos o por otros métodos que alteren la función linfocitaria.

Cada vez son más los reportes que aparecen en la literatura asociando la aparición de LEC con la ingesta de diversos medicamentos de amplio uso, como la terbinafina. En la gran mayoría de los casos, estas asociaciones deben ser evaluadas epidemiológicamente en forma crítica, ya que son equivalentes al riesgo normal de desarrollar LEC de cualquier población, calculado en trabajos previos, en alrededor de 100 a 150 mujeres por 100.000 por año.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista histopatológico, resulta a veces imposible diferenciar claramente entre las tres variedades clínicas cutáneas de LE (LECC, LECS y LECA), ya que en todas pudieran presentarse grados variables de hiperqueratosis, degeneración de las células basales, edema dérmico y un infiltrado de células mononucleares alrededor de la unión dermoepidérmica, extendiéndose hasta la dermis. A continuación, presentaremos detalles de cada uno de estos grupos:

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS O LECSA)

Forma de lupus cutáneo, relativamente frecuente, que se observa en pacientes que refieren marcada fotosensibilidad, es más frecuente en mujeres y las lesiones clínicas se desarrollan preferentemente en el área de la "V" del escote, áreas expuestas de extremidades, hombros, porción superior del tórax, espalda y cuello. El eritema puede observarse de igual manera en antebrazos, palmas, articulaciones interfalángicas, regiones periungueales, además de la erupción característica en la punta de los dedos de las manos y las palmas.

Un 50% de los pacientes con esta afección van a cumplir criterios de Lupus Eritematoso Sistémico, pero en general estos pacientes van a tener una enfermedad poco grave, con

marcada afectación articular y fotosensibilidad, pero sin compromiso de la vida generado por su inmunopatología.

Las lesiones clínicas son similares a las del Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC), pero en su evolución no tienen tendencia a dejar cicatriz. Existen dos variedades importantes: la forma anular y la forma psoriasiforme. La forma anular se caracteriza por el desarrollo de placas anulares eritematosas con tendencia a la curación central. La forma psoriasiforme se caracteriza por el desarrollo de placas eritematosas con formación de escamas en su superficie. La erupción puede desaparecer o pueden dar por resultado atrofias, cicatrices, hipo o hiperpigmentación.

A nivel inmunológico, en un 60% de los casos los anticuerpos antinucleares (ANA, por sus siglas en idioma inglés) son positivos, lo mismo que los anticuerpos anti-Ro, anti-dsDNA, anti-U1RNP y anti-Sm (de 10-25%). En muchas ocasiones los pacientes son portadores de HLA-DR3.

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA)

El lupus eritematoso cutáneo agudo es una variante del LE, que se caracteriza por lesiones que no son tan traumáticas como las observadas en otros espectros de la enfermedad.

Las lesiones del lupus eritematoso cutáneo agudo son exacerbadas en la mayoría de los casos debido a la exposición a radiaciones ultravioletas en especial la luz UVB, caracterizándose por un inicio abrupto, respetando áreas no fotoexpuestas (1). Normalmente se encuentran lesiones localizadas, como el caso de placas eritematosas con o sin descamación en su superficie abarcando ambas regiones malares y puente nasal acompañándose en ocasiones por edema dando el clásico signo clínico en forma de mariposa o eritema malar (5). Es importante destacar que este eritema varía de color rosado violáceo tachonado o difuso dejando pigmentación residual (7).

Se puede evidenciar también zonas con rash máculo-papular sobre todo en cara, cuero cabelludo, parte alta del tórax y extensora de los miembros superiores, igualmente es agravado con la exposición prolongada a la luz solar y por consiguiente a los rayos UV (1). La sintomatología que acompaña a este rash es fiebre, abstenia notoria, adinamia y debilidad (7). Suelen haber lesiones sobre el dorso de los dedos, en las falanges y sobre los espacios interfalángicos y telangectasias periungueales (10). Es probable la aparición de sensaciones de prurito o de quemadura, que comúnmente son confundidas con las sensaciones de un día de playa, además de y áreas de hiperpigmentación (7). Algunas veces se presentan artralgias-artritis y afectación multiorgánica, entre la que se destaca afección renal y del sistema nervioso, estos son importantes signos de una derivación de la enfermedad a LES (10).

Hay otros signos que aunque no están presentes en todos los pacientes pueden otorgar criterios diagnósticos, como el caso del la mucinosis pápulo-nodular de Gold, que se define como la aparición de paulas y nódulos infiltrados con mucina, no inflamados que normalmente se encuentran en forma de v en la espalda y cuello, además de las extremidades superiores (1). Es importante destacar que en las lesiones del lupus eritematoso cutáneo agudo aparecen en los periodos de actividad y luego desaparecen en los de inactividad, sin dejar cicatriz y en algunas ocasiones pueden observarse telangectasias. (11).

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC)

También llamado Lupus Eritematoso Discoideo Crónico (LEDC), representa la variante menos sensible a la exposición a los rayos solares presentándose en muchos casos en zonas no

expuestas al sol como: conducto auditivo externo, párpados, mucosas (oral es la más frecuente, pero también se presenta en mucosa nasal, conjuntival y genital), palmas y plantas, no obstante generalmente le encontramos en cara (incluyendo regiones ciliares, pirámide nasal y labios) cuero cabelludo (60% de los pacientes las presenta y poseen un signo característico de alopecia cicatrizal), V del cuello, espalda, cavidad bucal (en forma de erosiones o úlceras poco dolorosas ubicadas en el paladar duro, mucosa gingival y lengua) y superficie extensora de los brazos.

Como se ha visto hasta ahora el LECC se puede presentar en diversas formas y es por ello que ha sido clasificado según su localización en:

- LECC localizado: cuando las lesiones se ubican exclusivamente en cabeza y cuello. En esta variedad menos del 10 % de los pacientes tienen oportunidad de desarrollar LES y más del 50% poseen la enfermedad inactiva a los 5 años de edad.
- LECC generalizado: cuando las lesiones se encuentran por encima y por debajo del cuello, los pacientes con este tipo de lupus tienden a desarrollar tarde o temprano LES.

La típica lesión de LECC es una pápula con tendencia a confluir formando placas eritematosas redondeadas en forma de disco o moneda (de allí su nombre) con escamas adherentes y tapones córneos foliculares, cuyo signo característico es la apariencia en "tachuelas de alfombra" al remover la escama superpuesta. La inflamación y cicatrización continua resulta en hiperpigmentación, hipopigmentación, atrofia y telangectasias. Estas lesiones cutáneas han generado la división del LECC en dos etapas:

- Fase inicial: caracterizada por pápulas o máculo-placas eritematosas de bordes bien definidos, recubiertas en la superficie por placas adherentes, las cuales al desaparecer dejan una cicatriz atrófica residual resultado de la degeneración tisular causada por la respuesta inmunológica descontrolada en las capas de la piel.
- Fase Avanzada: caracterizada por hiperqueratosis concomitante folicular prominente, hiperpigmentación con "signo de tachuelas", frecuentemente en la concha auricular.

Con respecto a la Epidemiología de esta variedad podemos acotar que es más frecuente en sexo femenino con una proporción de 2:1, presentándose raras veces en niños. También es importante destacar que el 2% de los pacientes con LES presentan manifestaciones cutáneas tipo LECC.

Existen aparte de las ya descritas otras formas de LECC, entre las cuales podemos mencionar:

- Lupus hipertrófico ó verrugoso: fue descrito inicialmente por Behcet y su característica principal es que la escama gruesa y adherente propia del LECC se convierte en hiperqueratosis intensa y lesiones verrugosas o incluso carcinomas espinocelulares. Se ubica en las superficies extensoras de los brazos y la parte superior de tronco y cara. Su frecuencia de aparición es en el 2% de los pacientes con LECC (1).
- LECC profundo ó Paniculitis Lúpica: también llamada enfermedad de Kaposi-Irgang se caracteriza por nódulos subcutáneos profundos, firmes de 1-3 cm. de diámetro. Las lesiones son dolorosas con tendencia a la inflamación y cuando espontáneamente se cura deja grandes áreas deprimidas con apariencia lipoatrófica, la piel sobre estos nódulos puede ser normal, mostrar lesiones típicas de LECC ó eritema con poiquilodermia que normalmente pueden preceder o aparecer simultáneamente con las de la paniculitis lúpica. Se ubica en extremidades, cabeza, glúteos, tórax y muslos. Las lesiones tardías muestran calcificación y

cuando están en etapas mantienen una apariencia indurada, pútea parecida a un carcinoma.

En la histopatología de esta enfermedad es característica la hiperqueratosis con taponamiento folicular, adelgazamiento y aplanamiento del estrato de Malpighi, degeneración hidrópica de las células basales con incontinencia pigmenti e infiltrado linfocitario denso en dermis superior y profunda distribuido en forma de parches en la vecindad de las glándulas pilosebáceas y folículos pilosos. En este infiltrado es frecuente encontrar predominio de linfocitos TCD4+ específicamente los portadores del receptor $\gamma - \delta$ (que se han asociado con formación del infiltrado inflamatorio y reparación tisular en respuesta a proteínas de estrés o choque térmico), queratinocitos con ausente expresión de HLA-DR, disminución de la cantidad de células de Langerhans. Siendo estos signos reveladores de un déficit de la respuesta inmunitaria específicamente a nivel del proceso de presentación antigénica.

Cuando se hace la evaluación a nivel de laboratorio de los pacientes con LECC generalmente se obtienen los siguientes resultados:

- 30 - 40% de los pacientes presentan ANA (antinuclear antibodies) a títulos bajos.
- Menos del 10 % de los pacientes con diagnóstico de LECC tienen títulos significativos de ANA.
- Poco % tienen test biológico para sífilis (VDRL) con resultado falso positivo.
- El factor reumatoideo de estos pacientes es positivo.
- Existe disminución del complemento sérico y discreto aumento de las gammaglobulinas.
- Usualmente los auto-anticuerpos Ro/SS-A y La/SS-B están ausentes (1,2).

En el LECC las típicas lesiones son tan características que hacen el diagnóstico, sin embargo hay algunas dermatosis que producen placas eritematosas en cara que en oportunidades pueden generar confusión en el diagnóstico de LECC entre las cuales se pueden considerar: psoriasis, erupción polimorfa a la luz, pueden asemejarse a las lesiones de la fase temprana de LECC con la diferencia de que éstas no presentan atrofia, hiperqueratosis folicular y telangectasias, en el caso de psoriasis su histología no muestra confusión, pero la erupción polimorfa a la luz muestra histológicamente degeneración hidrópica de las células de la capa basal al igual que LECC aunque el infiltrado linfocitario dérmico es predominantemente perivascular mientras que en el LECC es perivascular y perianexial. También debe diferenciarse LECC de la tiña facial la cual presenta un borde elevado eritematoso con curación central pero la atrofia central y el taponamiento folicular descartan el diagnóstico. El epiteloma basocelular superficial o esclerosante puede simular LECC por su borde elevado con telangectasias. Además debe hacerse diagnóstico diferencial con liquen plano, ya que en ambos casos puede haber degeneración hidrópica de la capa de las células basales, pero las manifestaciones clínicas permiten el diagnóstico. El infiltrado dérmico debe diferenciarse del que acompaña a otras patologías: linfoma linfocítico, linfocitoma cutáneo, erupción polimorfa a la luz, infiltración linfocítica de Jessner. En el LECC el infiltrado tiende a localizarse alrededor de las estructuras pilosebáceas con degeneración de las células basales de los folículos pilosos en algunas oportunidades. La paniculitis lúpica compromete primariamente la dermis reticular profunda y el tejido celular subcutáneo; los pequeños vasos de la dermis profunda y la parte fibrosa del septum del tejido subcutáneo pueden ser obliterados por la esclerosis, en algunos casos no hay alteraciones epidérmicas ni dérmicas, en otros casos adicionalmente a la paniculitis, los cambios

histológicos del LECC son encontrados en dermis y epidermis al igual que en la unión dermoepidérmica.

TRATAMIENTO: BREVES CONSIDERACIONES GENERALES

Aunque no hay una cura definitiva para el Lupus, en la mayoría de las personas un tratamiento efectivo puede minimizar los síntomas de esta enfermedad, reducir la inflamación y mantener normales las funciones corporales del individuo. Los medicamentos prescritos para las personas con lupus dependen de que órgano este involucrado y de la severidad de daño ocasionada en dicho órgano. Comúnmente los medicamentos prescritos incluyen:

Drogas anti-inflamatorias: como aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tipo ibuprofeno.

Acetaminofen: un analgésico usado principalmente para combatir el dolor, de utilidad cada vez menor en la farmacopea del lupus.

Corticoesteroides: los corticoesteroides sintetizados, como la Prednisona, son usados para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunológico. Son uno de los pilares de la terapéutica de las dos grandes formas de presentación del lupus (sistémico y cutáneo), pero presentan serios efectos adversos dosis y tiempo dependientes.

Antimaláricos ó antipalúdicos: Son sustancias derivadas de la corteza de la chichona, poseen una alta afinidad tisular y excreción muy lenta, ejercen su efecto terapéutico a través de la fotoprotección y la inmunomodulación, tienen un período de latencia antes de ejercer su efecto de aproximadamente 4-6 semanas. Ejemplo de este tipo de fármacos es el Plaquinol® (sulfato de hidroxiclороquina) y Aralen® (fosfato de cloroquina). El primero de ellos posee menos efectos secundarios pero a su vez menos efectividad, es difícil de conseguir en Venezuela debido a que no es distribuido por el estado y por lo tanto es menos usado (1). Se emplean combinados con los esteroides, vigilando siempre sus efectos adversos oftalmológicos.

Drogas inmunomoduladoras: estas drogas, entre las cuales se puede nombrar el Imuran® y Cytoxan®, actúan de manera similar que los corticoesteroides, suprimiendo la inflamación y el sistema inmunológico. Son bien conocidas sus propiedades favorables y necesarias en los casos que requieren transplantes de órganos.

Drogas biológicas: estas drogas incluyen agentes que bloquean la producción de anticuerpos y sustancias específicas (infiximad y etarnecept). Se están empleando con buena receptividad en muchos pacientes con formas graves de la enfermedad, aunque los resultados son controversiales por enfrentarnos a una enfermedad de etiología multifactorial.

Medicamentos para el control de manifestaciones álgicas: Entre ellos se incluyen el uso de vitaminas del Complejo B y de Gabapentina (Neurontin®) para los pacientes con alteraciones neurológicas asociadas a dolor crónico en tórax.

Las personas con lupus pueden hacer ajustes en sus estilos de vida, ya que esto los puede ayudar a combatir la enfermedad. Medidas preventivas pueden reducir el riesgo de padecer las lesiones, entre ellas mencionaremos:

- Evitar el exceso de exposición al sol ó usar lociones protectoras para el sol pueden prevenir la aparición de lesiones cutáneas como erupciones, etc. Recordarle siempre al paciente que "el sol es su peor enemigo", ya que la fotoexposición no sólo exacerba lesiones cutáneas, también tiene efecto sistémico al incrementar los síntomas en el LES.
- Ejercicios regulares ayudan a prevenir la fatiga y la debilidad muscular.
- Mantener un estilo de vida saludable, reducir el estrés, consumir una dieta balanceada y dejar de fumar.

Las terapias alternativas (homeopatía, aromaterapia, visualizaciones, entre otras) son altamente discutibles por no presentar evidencias científicas concluyentes en cuanto a sus efectos benéficos sobre la evolución de la enfermedad, aunque no deben excluirse definitivamente, pues su efecto sobre la psiquis del paciente tiende a ser favorable y mejorar la calidad de vida de estas personas. Es necesario individualizar cada paciente lúpico en aras de combinar las terapias clásicas y alternativas, aprovechando los conocimientos actuales que nos brinda la psiconeuroinmunología.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN EL LUPUS CUTÁNEO

Diversos factores influyen la evolución de las manifestaciones clínicas del lupus y el curso o espectro que toma la enfermedad. Mencionaremos brevemente los aspectos más relevantes de los factores que con mayor frecuencia se relacionan con el desarrollo de la patología a nivel inmunológico, enfatizando en su mecanismo de acción.

Radiaciones ultravioleta

Las radiaciones ultravioleta (UV) se relacionan estrechamente con la presentación de las manifestaciones clínicas a nivel cutáneo, en la piel esto se evidencia con lesiones de fotosensibilidad en más del 75% de los pacientes con LES y en la casi totalidad de los pacientes con lupus confinado a la piel. Las características y efectos biológicos de las radiaciones ultravioleta a nivel cutáneo son bien conocidos y se relacionan directamente con su longitud de onda. Presentamos los más resaltantes en el cuadro resumen número 2:

Características	UVB	UVA
Penetración	Epidermis	Dermis
Absorción por moléculas	DNA, melanina, aminoácidos	Melanina
Daño directo DNA	Aumentado	Menor
Producción radicales libres	Menor	Aumentada
Efecto epidérmico	Adelgaza estrato córneo, apoptosis intermedia, liberación citocinas queratinocitos	Apoptosis intermedia
Células Langerhans	Inactivación, migración	Menor
Endotelio	Daño vasos dermis papilar	Daño vasos dérmicos

Cuadro 2. Características y efectos biológicos de las radiaciones UV a nivel cutáneo.

Modificado de: Wallace D, Dubois EL. Lupus Erythematosus. Sixth Edition. Lippincott Williams and Wilkins Publisher. 2002:551-71. (12)

La formación de dímeros de timidina y la liberación de autoantígenos, se relacionan con la iniciación de fenómenos de apoptosis. Las radiaciones ultravioletas tipo B (UVB) inducen la producción de anticuerpos contra los componentes nucleares, dando un patrón de respuesta Th2, donde la activación de receptores de membrana (Fas y Fas ligando), la liberación de TNF- α , y su unión con el receptor p53, además de la activación de la vía de las caspasas ante el daño al DNA, generan una respuesta de autoinmunidad que tiende a permanecer en el tiempo (cronicidad), más aún si persiste el fotodaño por una continua exposición a las radiaciones solares sin protección adecuada. Las radiaciones ultravioleta tipo A (UVA) se relacionan con una respuesta tipo Th1; donde los fenómenos de apoptosis cobran especial importancia, en la presentación más favorable que se observa en ciertos tipos de lupus cutáneo. La acción de las radiaciones ultravioleta sobre las células cutáneas se presenta en el cuadro siguiente:

Células	UVB	UVA
Queratinocito	IL-1, TNF α , GM-CSF, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- α PGE2, PGF2 α	IL-8, IL-10, IL-12, PGE2, PGF2 α
Mastocito	TNF α , LTC4, LTD4, PGD, Histamina	
Célula endotelial	TNF α , PCI2	PCI2
Célula Langerhans		IL-12

Cuadro 3. Efecto estimulador inmunológico de radiaciones UV en células cutáneas.

Modificado de: Wallace D, Dubois EL. Lupus Erythematosus. Sixth Edition. Lippincott Williams and Wilkins Publisher. 2002:551-71. (12)

Estas respuestas son influenciadas por la diferente longitud de onda y la penetración que tienen estas radiaciones a nivel de las diferentes capas de la piel (UVB penetran hasta epidermis y UVA hasta dermis) (12). El mecanismo de expresión de antígenos nucleares y traslocación de los antígenos citoplasmáticos (Ro por ejemplo), en los queratinocitos, genera la respuesta de anticuerpos específicos (anticuerpos anti Ro), los cuales se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de las lesiones cutáneas (13). A continuación presentamos un diagrama resumen de la acción de las radiaciones ultravioleta:

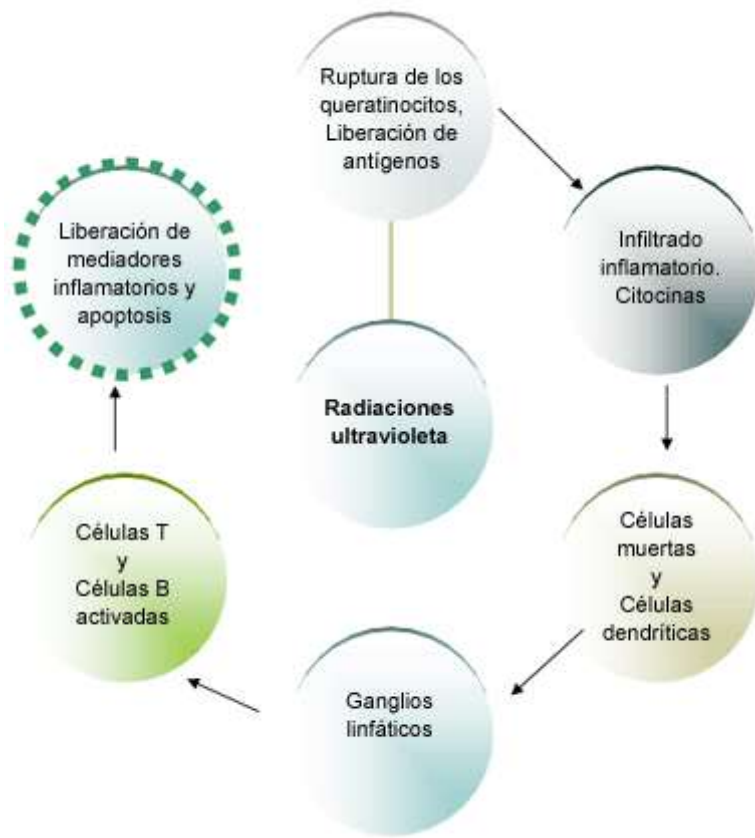


Diagrama 1. Efecto de las radiaciones ultravioleta sobre los queratinocitos y sus consecuencias.

Infecciones

Las infecciones son factores que modifican el curso de la enfermedad lúpica, siendo las más estudiadas las causadas por virus, no siendo menospreciables las debidas a bacterias, ya que en la actualidad ellas son foco de grandes estudios. Entre los virus que con mayor frecuencia se relacionan con exacerbaciones de las manifestaciones cutáneas del lupus tenemos los herpes virus (Varicella zoster, Epstein Barr y Citomegalovirus), virus de la hepatitis C, parvovirus B19 y virus de la rubéola. El mecanismo propuesto para la acción inmunológica de los agentes infecciosos como exacerbantes del lupus, se cree que es debido a una reacción cruzada por la similitud entre el antígeno Sm (Ag Sm) y la proteína p24 gag de los virus, y el antígeno Ro (Ag Ro) con proteínas de nucleocápside viral, y es por ello que los fenómenos de autoinmunidad se manifiestan en infecciones que tienden a la cronicidad. A continuación presentamos un diagrama resumen de estos mecanismos:

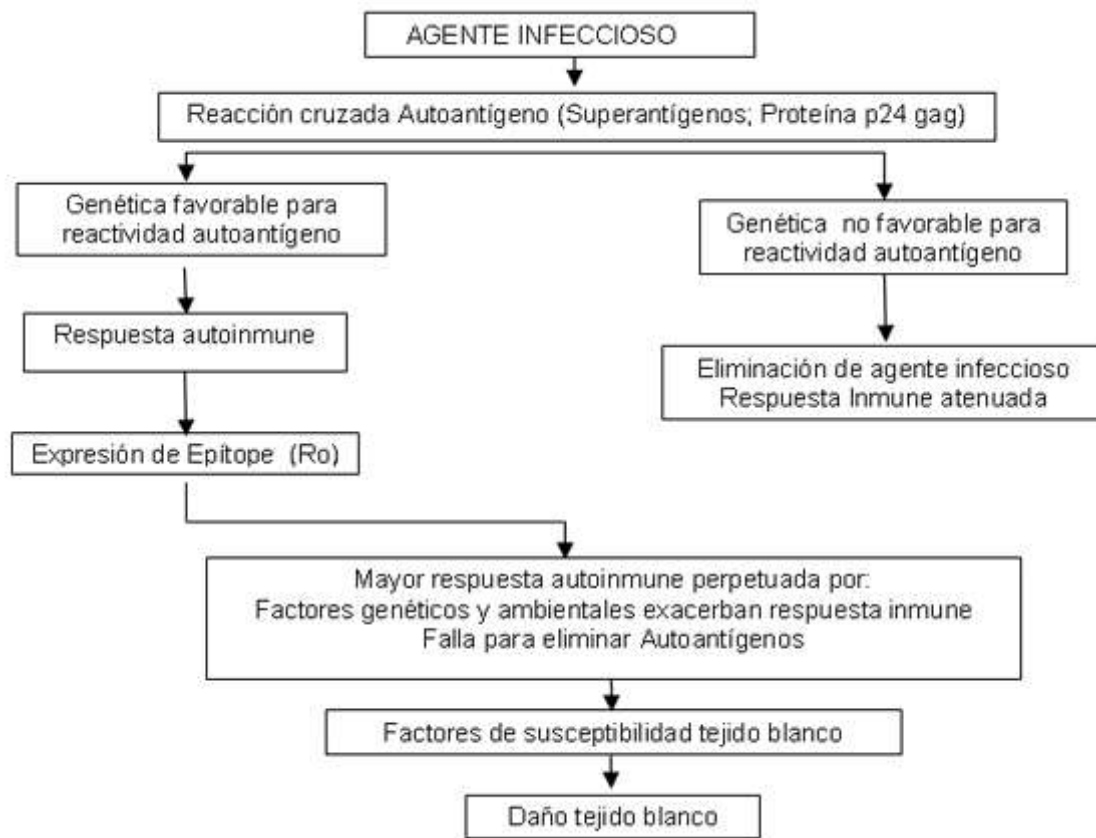


Diagrama 2. Papel de las infecciones en el desarrollo de lupus cutáneo.

Las infecciones crónicas tienden a asociarse con una respuesta inmunológica de tipo Th2, donde la persistencia de los agentes causales se podría relacionar a un estímulo nocivo permanente a nivel cutáneo, condicionando efectos más deletéreos de los que se observan en la historia natural de la patología lúpica. En lo concerniente a las infecciones agudas virales o bacterianas, estas estimulan fenómenos de actividad de la enfermedad lúpica subyacente, los cuales revierten en su mayoría al erradicarse la infección. En las infecciones parasitarias la respuesta inmunológica ante la cronicidad no afecta mayormente las manifestaciones del lupus cutáneo, con la excepción de los pacientes que presentan un conocido terreno atópico y responden exacerbando sus manifestaciones cutáneas en respuesta a eosinofilia y aumento de inmunoglobulina E (IgE), ameritando control sintomático y terapéutica patógeno-específica.

En la actualidad el centro del estudio de los fenómenos de autoinmunidad en el lupus en relación a las infecciones y su diferente grado de agresividad y exacerbación de la respuesta inmunológica se centra en el papel de ciertos determinantes de patogenicidad principalmente a nivel bacteriano, conocidos como superantígenos, siendo muy bien estudiados y caracterizados en los bacilos entéricos gramnegativos y especialmente entre los microorganismos grampositivos en uno de los principales patógenos humanos, *Staphylococcus aureus*, cuyo peptidoglicano, toxinas de shock tóxico y enterotoxinas tienen la capacidad de activar a los macrófagos y linfocitos de forma directa (sin requerir células presentadoras de antígenos, ni moléculas de activación celular), lo cual genera la producción de citocinas y activación de las cascadas del complemento y la coagulación con grandes incrementos de interleucinas (IL) 1,2 y de TNF- α . Todo lo anterior se expresa como fenómenos pirogénicos, inflamatorios y caquetizantes que se verifican en los períodos de actividad del lupus, asociados a infecciones.

Fármacos

Los agentes terapéuticos de diferentes clases se han asociado como inductores de respuestas inmunológicas y productores de fenómenos que simulan autoinmunidad. Diferentes clases de medicamentos (antihipertensivos, antimicóticos, antimicrobianos, anticonvulsivantes, antineoplásicos) se relacionan con aparición secundaria de lupus tanto sistémico como cutáneo, los más frecuentemente implicados se listan a continuación: Hidroclorotiazida, Griseofulvina, Terbinafina, Minociclina, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Bloqueantes de canales de calcio, Atenolol, Fenitoína, Hidralazina, Procainamida, D-Penicilamina, Isoniacida, Cocaína, Clorpromazina, Etarnecept, Docetaxel, Interferón. Los primeros casos de lupus like se reportaron en pacientes hipertensos arteriales en quienes se combinaron los diuréticos de asa con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mejorando las manifestaciones cutáneas una vez que era suspendido o cambiado el tratamiento. Similar situación se ha observado en el tratamiento de la tuberculosis sintomática, y más evidente ha sido en su profilaxis con la monoterapia con la hidrazida del ácido nicotínico (isoniacida -INH-), ameritando su cambio por otros antimicobacterianos, con la subsiguiente mejoría sin lesiones residuales a nivel cutáneo.

El ejemplo más estudiado en la actualidad para explicar la inducción de lupus por ingesta medicamentosa se presenta con un antineoplásico empleado en el tratamiento del cáncer de mama (Docetaxel), cuyo efecto inductor de apoptosis se cree que contribuye a la liberación de nucleosomas, los cuales se constituyen en antígenos (autoantígenos) para desencadenar autoinmunidad en el lupus eritematoso cutáneo subagudo (14). Similares efectos se han descrito para otros medicamentos de esta clase, pero la prueba experimental de ellos no ha sido reproducible ni verificable de manera fidedigna.

Las reacciones mediadas por inmunoglobulina E y liberación exagerada de histamina se pueden observar frecuentemente en los pacientes que presentan manifestaciones de lupus like, y uno de los pilares de la terapéutica es emplear inhibidores de la liberación de histamina, antagonistas de los receptores de histamina tipo 1 y 2, además de utilizarse en casos graves los corticoesteroides como medidas extremas ante la presencia de episodios de angioedema que comprometan la vida del paciente.

Tabaquismo

La asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de lupus se ha estudiado desde hace muchos años, pero en la década de los años noventa se presentaron tres estudios importantes, donde uno era contrario a esta asociación (Reidenberg y colaboradores, 1993) y los otros dos (Nagata y colaboradores, 1995; Hardy y colaboradores, 1998) respaldan dicha relación apoyándose en el consumo elevado superior a 20 paquetes/año y su asociación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad lúpica; siendo este consumo tabáquico elevado igualmente factor de riesgo para enfermedad isquémica cardíaca.

Bien conocidos son los efectos del tabaco sobre las células de la mucosa respiratoria a nivel funcional y su elevado potencial oncogénico, su acción inhibidora sobre la producción de factor de crecimiento epitelial (asociada a alteraciones gástricas), su efecto nocivo sobre los niveles de inmunoglobulina A secretoria (IgAs), todos los cuales contribuyen a condicionar infecciones y cambios dañinos en las mucosas, los cuales se asocian directa e indirectamente con la presencia de diferentes enfermedades, de las cuales no escapa el lupus.

Los mecanismos propuestos para la inducción de lupus son basados en la cantidad de compuestos nocivos que se presentan en el humo (compuestos bencénicos, monóxido de carbono), los cuales se asocian con mutaciones del DNA, activación de oncogenes y protooncogenes (unión en calidad de promotores a los sitios iniciales del oncogén celular), aumento de la mitogénesis en los linfocitos (T y B), aumento en la expresión factor tisular de monocitos, producción de diferentes factores inmunomoduladores y alteraciones en la irrigación sanguínea por la vasoconstricción, asociado con las manifestaciones vasculíticas y principalmente con fenómeno de Raynaud (15).

El efecto del tabaco en la producción del lupus cutáneo parece ser directamente proporcional a un elevado consumo, ya que cabe destacar que los efectos del mismo son acumulativos a nivel celular y se requiere un período mayor a los diez años de suspensión del hábito para lograr una eliminación de la mayor parte de sus toxinas.

Dieta

Ciertos componentes de la dieta se han relacionado con una mejoría de las manifestaciones cutáneas, entre lo que destacan la vitamina C, la cual por su efecto antioxidante impide la acción nociva de los radicales libres sobre las membranas celulares. Asimismo, juega un papel importante como inmunomodulador, actuando sobre los mediadores inflamatorios, inhibiendo su acción y mejorando los síntomas de la enfermedad. Igualmente la vitamina E es bien conocida como un potente antioxidante, y en la actualidad se preconiza su consumo junto a la vitamina C y oligoelementos como el zinc.

La acumulación persistente del aminoácido homocisteína, lesiona las células endoteliales, induciendo la formación de aterosclerosis prematura de la aorta y sus ramas, las arterias periféricas y las arterias cerebrales (16). Debido a la predisposición de los pacientes con LE a presentar fenómenos de vasculitis, no se recomienda que éstos ingieran cantidades elevadas del mismo, más aún en aquellos pacientes con enfermedad sistémica y asociación de síndrome antifosfolípido, pues el estado protrombótico se ve potenciado.

Se ha establecido una relación no causal entre el consumo de alfalfa con la aparición de las lesiones cutáneas debido a la presencia del aminoácido L-canavalina, por lo cual se recomienda omitir su consumo en quienes tienen un diagnóstico de enfermedad lúpica (17).

El consumo de ácidos grasos no se ha relacionado de manera directa con la producción y evolución del lupus cutáneo, sin embargo y en aras de disminuir los fenómenos de aterosclerosis asociados a isquemia y daño a la microcirculación, se recomienda consumir preferiblemente los de tipo poliinsaturado.

Los alimentos con abundantes sustancias preservativas (enlatados, embutidos), son considerados como no deseables en la dieta del paciente lúpico, ya que ellos pueden exacerbar fenómenos alérgicos y condicionar empeoramiento de la enfermedad cutánea y sistémica. Lo anterior es válido para el consumo de refrescos de cola y alimentos ahumados.

Estrés

Uno de los factores que ha cobrado más importancia en estos tiempos en cuanto a la etiología de las enfermedades es el estrés. Su efecto como inmunosupresor ha sido muy discutido y comprobado en el área de la psiconeuroinmunología, siendo actualmente uno de los blancos de la psicoterapia para pacientes con enfermedades crónicas como es el caso del LE. En este

sentido se ha comprobado el efecto del estrés como exacerbante de las manifestaciones cutáneas, principalmente la alopecia y el prurito.

La angustia persistente aumenta la actividad de la enfermedad lúpica favoreciendo el daño a órganos blanco. La generación de dolor constante, entorpece la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, aunado esto al ascenso de la morbilidad por causa de la inmunopatía (18).

La depresión puede condicionar el aumento de actividad del lupus, aunque los mecanismos por los cuales se produce este empeoramiento no se conocen en su totalidad, se ha observado beneficio en aquellos pacientes en quienes se ha instrumentado medicación antidepresiva o intervención familiar y personal positiva.

Sustancias químicas

Dentro de las sustancias químicas más estudiadas se encuentran las empleadas en estética, como es el caso de los tintes para el cabello. Clásicamente se han descrito como agentes asociados a la producción de lupus, pero con la salvedad de que deben ser empleados por largos períodos de tiempo (mayores a 6 años) y con una composición química especial que incluya dentro de sus componentes a ciertos agentes implicados en fenómenos relacionados con respuestas alérgicas (parafenilendiamina).

Es de hacer mención que la respuesta a estos compuestos depende de la idiosincrasia del paciente, pues pueden ser promotores de reacciones inmunológicas como las observadas en alopecia areata. Su efecto en el paciente lúpico no ha sido bien definido, pero es costumbre entre algunos especialistas la indicación de abstención del uso de dichos compuestos durante tiempos prolongados o el consejo de realizar la rotación de los mismos para evitar la sensibilización a ellos (19).

Las prótesis mamarias de silicón han sido relacionadas en la década de los noventa con diferentes enfermedades del tejido conectivo (LES, esclerodermia, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, dermatomiositis), pero los últimos meta análisis han revelado que no existe asociación estadísticamente significativa entre los implantes mamarios empleados anteriormente (silicón) y los que se emplean en la actualidad (solución salina), con el desarrollo de la enfermedad del tejido conectivo (20). Es de destacar que muchos de estos meta análisis han sido financiados por la industria farmacéutica y de la estética.

En la consulta diaria se les aconseja a las pacientes abstenerse de la colocación de cualquier tipo de dispositivo protésico estético, procedimientos invasores (lipoescultura) o de otra índole (mesoterapia), no sólo por los problemas referidos a ellas mismas, sino por las complicaciones que se presentan durante la cicatrización y el post-operatorio debido a los condicionantes inherentes a la terapia de la enfermedad lúpica y a los epifenómenos que la acompañan y aún no han sido bien esclarecidos.

Una de las complicaciones más temidas en aquellas pacientes que se realizan injertos autólogos o heterólogos de colágeno o biopolímeros es la paniculitis lúpica, la cual se produce por una reacción inflamatoria a nivel del tejido adiposo, aparentemente secundaria a la liberación de mediadores inflamatorios, secundaria a traumatismos o en respuesta a la presencia de cuerpos extraños, y que característicamente presenta el "fenómeno del reflejo" (fenómeno de Koebner), donde una vez que se establece la lesión inicial, aparecen lesiones en otros sitios diferentes que son víctimas de injurias (traumatismos). No existe nueva generación de tejido grado en los sitios

afectados, por lo cual se piensa que existe una base autoinmunitaria no esclarecida que evita la presencia de adipocitos a ese nivel.

Factor genético

La presencia de lupus en familias fue descrita inicialmente a principios del siglo veinte por Seguiria (1903), al observar 2 pares de hermanas que presentaban LEC. En los años sesenta, Steagall (1962) describe la presencia de LEC en gemelos, y Burch (1968) observa una mayor incidencia de lesiones discoideas en parientes de 1º grado, siendo repetida su observación por Lawrence en 1987 (21).

Los genes que codifican para interleucina 10 (IL-10) y para el antígeno Ro se ubican en el brazo largo del cromosoma 1, en el locus 1q31, por lo que las alteraciones a este nivel se relacionan con el desarrollo de lupus. Se han estudiado numerosos genes implicados en la respuesta de anticuerpos contra al antígeno Ro, los cuales se presentan en el cuadro 4 debido a su importancia potencial en la génesis de la patología lúpica, prestándose especial interés en los productos para los que codifican.

Grupo	Gen	Locus
Citocinas	IL-1, IL-10	2q131q31
Receptores de citocinas	FcγRII, TCR Cβ1, Cβ2	1q237q35
Moléculas de adhesión	ICAM-1, E selectina	19p133p13, 21q23-25
Enzimas antioxidantes	GST-M1	1p13
Genes apoptosis	Fas	10q24.1
Retrovirus humanos endógenos	HRES-1	1q42

Cuadro 4. Genes asociados con la respuesta contra el antígeno Ro.
Modificado de: Osmola A, Namysl J, Jagodzinski PP, Prokop J. Genetic background of cutaneous forms of lupus erythematosus: update on current evidence. J Appl Genet 2004;45(1):77-86. (21)

En el LECA se ha observado la presencia de HLA-DR2 y HLA-DR3, lo cual permite hablar de una asociación familiar, junto al hallazgo de la concordancia en gemelos.

La importancia del componente genético en el LECSA, viene apoyada en la presencia constante de HLA - B8, DR3, DRW52, DQ2 y DRW6.

En el LECC, llamado "polo benigno" del lupus cutáneo, se presentan HLA-B7, HLA-B8, CW7, DR2, DR3, DQW1 y DQA1, lo cual nos demuestra que la genética se imbrica en el desarrollo del lupus, principalmente como factor determinante, pero no suficiente para la génesis de la enfermedad, requiriendo el concurso de una multifactorialidad para que ocurra la patología.

Es por todo lo anterior que se hace necesario indagar acerca de la presencia de antecedentes familiares de lupus cuando nos enfrentamos a un paciente en quien sospechemos la enfermedad.

Factor hormonal

En la forma sistémica del lupus eritematoso, se observa elevación de los niveles de estrógenos

con disminución de la DHEA, testosterona y progesterona. Se piensa que este hiperestrogenismo sea secundario a la presencia de citocinas pro inflamatorias (IL6, IL1, TNF- α), con estimulación de la aromatasa y el subsiguiente aumento en la conversión de andrógenos a estrógenos (22).

Se ha logrado relacionar un elevado nivel de estradiol con incremento de la expresión de CD40 ligando y con activación de linfocitos T en LES (23).

Los elevados niveles de prolactina se han asociado a actividad de la enfermedad, y se ha planteado el uso terapéutico de bromocriptina en casos seleccionados y demostrados (24).

Inmunidad humoral

- Complemento: Las deficiencias asociadas de factores específicos de la cascada del complemento, como C1 inhibidor C1Q, C2 y C4, se correlaciona con el desarrollo de LECC. Si se trata de un déficit conjunto de C2 y C4 se ha relacionado con la génesis de LES y LECSA (25).

Son bien conocidos en la actualidad los déficits de factores del complemento y su relación porcentual con el desarrollo de LES. La deficiencia de C1q, C1r, C1s, C4I, esta asociada casi invariablemente a la aparición de LES; los déficits específicos se asocian en diversos grados a la enfermedad, a saber, C1q (93%), C4 (75%), C1r y C1s (57%) y C2 (10%) (26).

- Factor de necrosis tumoral α : Induce translocación de los antígenos Ro y La; además de inducir la expresión de moléculas de adhesión.
- Interferon γ : Actúa como inductor de la apoptosis de queratinocitos.
- Interleucina 1: Citocina con potente actividad pro inflamatoria. Presenta dos fracciones:
 - IL-1 α : relacionada con los queratinocitos: asociada a alopecia y lesiones focales inflamatorias.
 - IL-1 β : relacionada con los monocitos, macrófagos, células dendríticas.
- Interleucina 10: Citocina promotora de la activación de linfocitos B. Estimula la expresión de anticuerpos anti Ro.
- Oxido nítrico: Conocida sustancia vasodilatadora que promueve apoptosis y eventos proinflamatorios. Es un potente inductor de la acumulación de linfocitos T CD4+ y CD8+. Vinculado a la expresión de moléculas de adhesión (ICAM y VCAM). Relacionado con acumulación de proteína p53 (efecto apoptótico).

CONCLUSIONES

El Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) es una enfermedad de base autoinmune, cuya patogenia se inicia por la interacción entre la susceptibilidad genética del individuo y la exposición de éste con los factores desencadenantes.

Estos dos elementos, los cuales deben ser considerados en conjunto, al actuar sobre las células cutáneas (principalmente queratinocitos) exponen autoantígenos, como son las proteínas Ro, Sm y dsDNA, induciendo la formación de autoanticuerpos y, por ende, complejos inmunes, los cuales al depositarse en el tejido cutáneo activan diversas vías inmunológicas (cascada del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos -ADCC-, liberación de citoquinas, entre otras).

Las diversas respuestas inmunológicas determinan el amplio aspecto clínico de la enfermedad, el cual es importante correlacionarlo con las posibles asociaciones etiológicas que la desencadenan.

Normalmente el individuo se encuentra expuesto a los diversos factores desencadenantes, determinando su alta frecuencia, lo que hace de esta enfermedad un importante problema de salud pública.

Los estrógenos representan el factor hormonal que conlleva a la alta frecuencia en el sexo femenino.

Si con este trabajo de investigación logramos transmitir una pequeña porción del conocimiento útil que hemos adquirido, podremos sentir el orgullo de la labor bien cumplida.

REFERENCIAS

1. Pérez Alfonso R, Giansante E. Lupus eritematoso cutáneo. En: Rondón Lugo A, editor. Dermatología Rondón Lugo vol II. 1era ed. Cap 107. Caracas; Reinaldo Godoy Editor; 1995. p. 993-1018.
2. Giansante E., Pérez Alfonso R., Muriel E., Camejo O. Oral Mucosal Lesions in Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical, Histopathological and Immunopathological Study. Lupus 1998;7(1),21.
3. Abbas AK. Inmunología Celular y Molecular . Edit. Mc GRAW-HILL, 4 ed. 2002. p 3.
4. <http://www.uv.es/derma/Clindex/CLLECL/lupus.html>
5. Pérez Alfonso R, Giansante E. Lupus eritematoso cutáneo Espectro clínico, inmunológico y terapéutico. En: Rondón Lugo A, editor. Temas dermatológicos: Pautas diagnósticas y terapéuticas. 1era ed. Caracas; Tipografía Olympia; 2001. p. 185-204.
6. Mora de Orta S, Corado JA. Inmunología actual. 1era ed. Valencia, Venezuela; Alfa impresores; 2003.
7. www.odontologia-online.com/casos/part/Ist/Ist05/Ist05.html
8. www.uv.es/derma/clindex/CLLE/CL.lupus.html
9. Correa JA. Relación entre lupus eritematoso sistémico y discoide. En: <http://www.monografias.com/trabajos12/semlupus/semlupus.shtml>
10. Seminario IX. Colagenosis, manifestaciones cutáneas de enfermedades internas y dermatosis paraneoplásicas En: www.UDL.es/usuarios/dermatol/DermatoAsignaturaWeb/CDROOM99/sem9/temas/Dcha.html
11. <http://escuela.med.puc.cl/paginas/alumnos/quinto/temasquinto/medicina/45marquez.html>
12. Wallace, D. Dubois EL. Lupus Erythematosus. Sixth Edition. Lippincott Williams and Wilkins published, 2002:551-71.
13. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. Am J Med 2000;108(6):487-95.
14. Chen Met, Crowson AN, Woofter M, Luca MB, Magro CM; Docetaxel induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. Rheumatol 2004;31:818-20

15. Ghaussy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR.. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus. A case control study. J. Rheumatol 2001;28(2):449-53.
16. Berkow R, Fletcher AJ, editores. El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica. 9na ed. Barcelona, España: Grupo Editorial Oceano; 1994.
17. Minami Y, Sasaki T, Arai Y, Kurisu Y, Hisamichi S. Diet and systemic lupus erythematosus: a 4 year prospective study of Japanese patients. J Rheumatol 2003;30(4):747-54.
18. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28(3):525-32.
19. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Smoking and use of hair treatment in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28:2653-6
20. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. N Engl J Med 2000;342(11):781-90.
21. Osmola A, Namysl J, Jagodzinski PP, Prokop J. Genetic background of cutaneous forms of lupus erythematosus: update on current evidence. J Appl Genet 2004;45(1):77-86.
22. Weidler C, Harle P, Schedel J, Schmidt M, Scholmerich J, Straub RH. Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have increased renal excretion of mitogenic estrogens in relation to endogenous antiestrogens. J Rheumatol 2004;31(3):489-94.
23. Rider V. Estrogens increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28:2.646-9.
24. Vera-Lastra O, Mendez C, Jara LJ, Cisneros M, Medina G, Ariza R, et al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. J Rheumatol 2003;30(10):2140-6.
25. Werth V. Current treatment of cutaneous lupus erythematosus. Dermatol Online J 2001;7(1):2.
26. Walport MJ. Complement. First of two parts .N Engl J Med 2001;344(14):1058-66.