

**COMORBILIDADES EN EL LUPUS
ERITEMATOSO CUTÁNEO: ESTUDIO DE
UNA SERIE DE CASOS.**



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTORA: DONNA ZHAN CHEN

TUTORA: DRA. ROSA GIMÉNEZ GARCÍA

RESUMEN

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una patología crónica y autoinmune que se caracteriza por presentar lesiones a nivel de la piel y mucosas. Recientemente se han publicado estudios en los que se sugiere que el LEC puede estar relacionado con un riesgo incrementado de padecer enfermedades sistémicas, autoinmunes y cáncer. Con el fin de comprobar esta relación hemos realizado un estudio epidemiológico entre un grupo de pacientes diagnosticados de lupus eritematoso cutáneo en una consulta de dermatología pertenecientes Área Oeste de Valladolid.

Respecto al hábito tabáquico de los pacientes, dentro de los 30 estudiados un 76,7% de los casos estudiados eran o habían sido fumadores en algún momento de su vida.

Se encontró que de los 30 sujetos 8 habían sido diagnosticadas de otra enfermedad autoinmune diferente al LEC (26,7%). Siendo las enfermedades tiroideas autoinmunes las más prevalentes con un 13,3%.

También se observó que un 53,3% de los pacientes tenía algún factor de riesgo para el desarrollo de un síndrome metabólico (diabetes tipo 2, hipertensión arterial y/o dislipemia).

Un fenómeno a destacar fue el número de eventos trombóticos entre nuestros pacientes a estudio. Con un 10% de los sujetos habiendo padecido al menos un episodio trombosis venosa profunda.

Entre las comorbilidades estudiadas, la que nos llevó a la realización de este estudio fue la prevalencia de neoplasias entre los pacientes con lupus eritematoso cutáneo.

Se observó que un 26,7% de la muestra de estudio había padecido una lesión premaligna o cáncer. El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) fue en el que más se observó el incremento del riesgo respecto a la población general, con un 10% de la muestra padeciendo algún tipo de CCNM.

En conclusión, los pacientes con lupus eritematoso cutáneo parecen tener mayor riesgo de padecer algunas patología sistémicas, autoinmunes y neoplasias. Por lo que es importante tener presentes estas relaciones a la hora del diagnóstico y el seguimiento de esta enfermedad. Además, es importante concienciar al paciente recomendándole abandono de hábito tabáquico, adecuada protección solar y un estilo de vida saludable.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
<u>1.1 Lupus eritematoso cutáneo agudo</u>	2
<u>1.2 Lupus eritematoso cutáneo subagudo</u>	2
<u>1.3 Lupus eritematoso inducido por fármacos</u>	2
<u>1.4 Lupus eritematoso cutáneo crónico</u>	3
<u>1.5 Factores de riesgo: tabaco</u>	4
<u>1.6 Comorbilidades</u>	4
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIALES Y METODOS	5
4. RESULTADOS	6
5. DISCUSIÓN	11
6. CONCLUSIONES	16
7. BIBLIOGRAFIA	17

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que existe un daño crónico que, en ocasiones, puede afectar a cualquier órgano o sistema. Esta enfermedad es más prevalente en mujeres de edad fértil, siendo más frecuente y agresiva en la raza afroamericana. (1)

La etiopatogenia del lupus es multifactorial y no muy bien conocida, pero si se han reconocidos varios factores que aumentan la predisposición a padecerla. Uno de los principales es la genética, se ha relacionado una mayor incidencia en personas portadoras de haplotipos HLA- DR2, DR3 y B8. Como factores desencadenantes de la enfermedad encontramos factores como los estrógenos, al activar y aumentar la supervivencia de los linfocitos, infecciones (virus de Epstein-Barr) y el tabaquismo. Sin embargo, el de mayor importancia es la radiación ultravioleta. En los pacientes con LE la fotosensibilidad provoca que ante la radiación ultravioleta se produzca una apoptosis de las células cutáneas, liberándose componentes que se comportan como autoantígenos. (1,2)

La clínica, el grado de afectación, la evolución y el pronóstico de esta enfermedad son extremadamente heterogéneos. Dentro de este amplio espectro se encuentra una variante de la forma sistémica, el lupus eritematoso cutáneo. Caracterizado por lesiones a nivel de la piel y mucosas. En los pacientes que padecen lupus cutáneo puede coexistir la presencia de lupus eritematoso sistémico, ya que alrededor de un 80% presentan manifestaciones cutáneas en algún momento de la enfermedad. (2)

Las lesiones cutáneas se dividen según la existencia o no de alteración a nivel de la unión dermoepidérmica, conocida como dermatitis de interfase. La presencia de esta en la biopsia caracteriza a las lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso, que permiten por sí mismas el diagnóstico de la enfermedad. Mientras que las lesiones a nivel de la piel sin dermatitis de interfase pueden aparecer en otras enfermedades autoinmunes, por lo que no son específicas.

Esta división esta recogida en la clasificación de Gilliam y Sontheimer (3) (Anexo 1), donde se hacen subgrupos de las dos principales categorías. El propósito es poder agrupar a los pacientes con el fin de conocer mejor la posible evolución de la enfermedad, complicaciones y el tratamiento más adecuado. (2,4)

En la categoría de lesiones cutáneas específicas encontramos tres subgrupos: el lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), el lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) y el lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA).

1.1 Lupus eritematoso cutáneo agudo

Este subtipo de lupus cutáneo se suele asociar con la actividad de la enfermedad sistémica. La lesión típica del LECA es el eritema en alas de mariposa, que se localiza de forma bilateral en ambas mejillas y el puente de la nariz. En ocasiones este hallazgo puede ser la primera manifestación del LES, apareciendo los síntomas sistémicos meses más tarde.

Existe una variante del LECA rara que es generalizada, que también va en relación con la activación de la enfermedad sistémica. En estos casos se trata de una erupción eritematosa pruriginosa y simétrica en áreas fotoexpuestas, que pueden llegar a afectar manos y pies con respeto de los nudillos. (2,4)

1.2 Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Las lesiones del LECS comienzan como placas eritematosas que pueden evolucionar a una forma psoriasiforme (LECS papuloescamoso) o a placas anulares que acaban confluyendo en un patrón policíclico (LECS anular).

Estas lesiones se suelen distribuir sobretodo en áreas fotoexpuestas como hombros, brazos, cuello y parte superior del tronco, respetando normalmente la cara. Al desaparecer las lesiones se suele presenciar una zona de despigmentación residual, pero a diferencia del lupus eritematoso crónico no suele dejar cicatriz.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con lupus eritematoso subagudo cumple criterios para lupus eritematoso sistémico (LES), cursando este con síntomas más leves como artritis y mialgias en este tipo de pacientes. (1,5)

1.3 Lupus eritematoso inducido por fármacos

El lupus eritematoso inducido por fármacos es una entidad que se caracteriza por presentar manifestaciones de lupus eritematoso sistémico o cutáneo debido a la exposición prolongada a un fármaco y que desaparecen al retirarlo. Dentro de los medicamentos que más frecuentemente se han asociado a esta enfermedad se encuentran la hidralazina y la procainamida, aunque la lista de fármacos inductores de lupus es muy amplia (Anexo 1). Respecto a la forma de presentación cutánea de lupus inducido por fármacos se han reportado casos que se manifiestan en forma de lupus cutáneo subagudo y lupus cutáneo crónico. Las lesiones que presentan estos pacientes tienen la misma morfología que el lupus cutáneo que mimetizan,

manifestando también fotosensibilidad. En el lupus inducido por fármacos no se observa afectación órganos, siendo su tratamiento principal la retirada del medicamento causante. (6,7)

1.4 Lupus eritematoso cutáneo crónico

Dentro del lupus eritematosos sistémico crónico se hallan diferentes entidades clínicas, siendo la más frecuente el lupus eritematoso discoide (LED).

Esta a su vez se divide en localizado, si solo afecta a cabeza y cuello, o generalizado, cuando además se afectan otras partes del cuerpo. Se caracteriza por placas, normalmente de forma redondeada, con una escama gruesa adherida, hiperpigmentación en la periferia, tapones córneos y atrofia central. Al sanar estas lesiones dejan cicatriz y despigmentación, provocando en el cuero cabelludo alopecia cicatricial irreversible. Al parecer un gran porcentaje de estos pacientes presenta fotosensibilidad por lo que las lesiones exacerban con la fotoexposición. Solo se ha descrito la progresión a lupus sistémico en un 5-10% de los pacientes, siendo sobretodo aquellos que presentaban la forma generalizada del lupus discoide. (4,5)

Otra forma clínica incluida en esta categoría sería el **lupus eritematoso hipertrófico**, entidad que se caracteriza por la presencia de lesiones parecidas a verrugas junto a lesiones del lupus discoide. Se debe hacer diagnóstico diferencial con el carcinoma escamocelular por la semejanza en el aspecto. (8)

La **paniculitis lúpica** es una forma rara de presentación del LECC caracterizada por nódulos indurados que pueden aparecer sobre cuero cabelludo, cara, brazos, mamas, tórax, muslos y glúteos. Se pueden asociar con lesiones discoides características del LED. Los nódulos que aparecen en las mamas tienen semejanza clínica con un carcinoma, por lo que es importante el estudio de estos para el diagnóstico diferencial. (9)

El **lupus eritematoso tumidus** clásicamente se ha categorizado como una manifestación cutánea específica, pero carece de dermatitis de interfase por lo que existe debate respecto a su clasificación dentro de este grupo de manifestaciones. Se caracteriza por presentar placas violáceas y urticariformes con distribución en las áreas fotoexpuestas. Estas lesiones pueden tomar forma anular. (10)

Otra forma poco frecuente de presentación del LECC es el **lupus eritematoso perniótico** (LE chilblain), en el que se presentan síntomas característicos de la perniosis junto con manifestaciones de lupus cutáneo o sistémico. Las lesiones son nódulos o placas violáceas de consistencia blanda, que aparecen en zonas acras precipitadas por la exposición al frío. (11)

El síndrome de sobreposición del lupus eritematoso cutáneo y el liquen plano se representa por la aparición hallazgos clínicos, histopatológicos y/o de inmunofluorescencia de ambas entidades en un mismo paciente. Las lesiones suelen ser placas atróficas violáceas que afectan a las extremidades, sobretodo a la palma y planta. (12)

1.5 Factores de riesgo: tabaco

Dentro de la patogénesis del lupus eritematoso parece ser que los factores ambientales juegan un papel importante. Uno de los factores que se ha estudiado como posible factor de riesgo de esta enfermedad es el tabaco.

Varios estudios han demostrado un alta asociación entre el tabaquismo y las formas cutáneas del lupus eritematoso, especialmente en la variante discoide y el tumidus. (13)

1.6 Comorbilidades

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que puede afectar a diversos órganos, presentado los paciente mayor riesgo de padecer ciertas patologías. En un estudio de casos controles se observó un aumento de la comorbilidad en neoplasias, enfermedades cardiovasculares, genitourinarias, endocrinas, gastrointestinales, hepáticas, pulmonares, musculoesqueléticas y neurológicas en pacientes que padecían lupus eritematoso sistémico. Suponiendo una mayor mortalidad para el enfermo. (14)

En el caso de las formas de lupus eritematoso cutáneo (LEC) la probabilidad de padecer dichas patologías también se incrementa, siendo más frecuente en pacientes con LEC **eventos trombóticos venosos** y tromboembolismos pulmonares (15). Y al igual que en la forma sistémica, también se ha encontrado un aumento del riesgo de padecer **enfermedades cardiovasculares** (16).

En estudios recientes se ha observado que la prevalencia **de síndrome metabólico** en los pacientes con lupus cutáneo es mayor respecto a la población general, lo que se traduce en una mayor probabilidad de padecer dislipemia o diabetes tipo II en este tipo de pacientes (17).

El incremento del padecimiento de una **enfermedad autoinmune** coexistente al lupus eritematoso ha sido ampliamente estudiado en la forma sistémica. Sin embargo, la variante cutánea cuenta con pocos estudios realizados sobre esta relación. En ellos se sugiere un incremento del riesgo de sufrir otras enfermedades

autoinmunes, especialmente las relacionadas con enfermedades autoinmunes tiroideas. (18)

Respecto al incremento de la prevalencia de **neoplasias** en este grupo de pacientes, una posible explicación para este evento es la alteración del sistema inmune como causa para la autoinmunidad y el cáncer. Esto se puede observar en diversas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES), que han demostrado un aumento de la incidencia de cáncer, sobretodo de extirpe linfohematopoyética. (19)

Recientemente se han publicado dos estudios que han relacionado el lupus eritematoso cutáneo con distintos tipos de cánceres, como el carcinoma de células escamosas , linfomas, cáncer bucal... (19,20)

Nos ha parecido interesante estudiar las comorbilidades que se asocian al lupus cutáneo , incluyendo enfermedades sistémicas, autoinmunes y neoplasias, a través de este análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con esta patología atendidos en nuestro área sanitaria.

2. OBJETIVOS

- Revisión y puesta al día de las comorbilidades en pacientes con lupus eritematoso cutáneo
- Estudiar las características clínico-epidemiológicas de un grupo de pacientes con lupus eritematoso cutáneo atendidos en nuestro área sanitaria (Área de Salud Valladolid Oeste).
- Estudiar el índice de tabaquismo en estos pacientes ya que se ha relacionado como factor de riesgo de esta enfermedad.
- Determinar las posible asociación a enfermedades autoinmunes.
- Determinar la posible asociación a riesgo de trombosis.
- Determinar la posible asociación a síndrome metabólico.
- Determinar la posible asociación a neoplasias.

3. MATERIALES Y METODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos. A través de las historias clínicas hemos obtenido la información de los pacientes que fueron diagnosticados de lupus eritematoso cutáneo en una consulta de la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre noviembre de 1990 y Marzo de 2019

Los criterios de inclusión de nuestro estudio han sido edad superior a 18 años, clínica compatible, más de un año de seguimiento desde el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo, una biopsia de una lesión confirmatoria de lupus eritematoso cutáneo subagudo o crónico, sin criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico, consiguiendo finalmente una muestra de 30 sujetos .

Las variables a estudiar en nuestros pacientes fueron la edad de diagnóstico, género, variante de lupus eritematoso cutáneo, localizaciones de las lesiones, hábito tabáquico, posibles medicamentos inductores, comorbilidades con posible relación con LEC y neoplasias.

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste ha aprobado la realización de este estudio.

4. RESULTADOS

Entre los 30 pacientes pertenecientes al estudio 20 eran mujeres y 10 hombres. La edad media de diagnóstico del grupo fue de 49,8 años, siendo en mujeres 44,1 años y en hombres 56,3 años.

Los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo crónico fueron 24, mientras que los que cumplían criterios diagnósticos de subagudo fueron 6. Dentro de los 24 pacientes con LECC, 21 fueron clasificados como lupus eritematoso discoide (localizado o generalizado), 1 al de paniculitis y 2 al de perniosis lúpica.

En cuanto a las localizaciones de las lesiones en el momento del diagnóstico 13 pacientes presentaron lesiones en la cara, es decir un 43% de los participantes de este estudio. De ellos 11 fueron diagnosticados de lupus eritematoso cutáneo crónico (45% de los pacientes diagnosticados de LECC) y 1 de lupus cutáneo subagudo (16,6% de los pacientes diagnosticados de LECS).

Con lesiones iniciales en espalda hubo 3 pacientes, ambos con diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo crónico (12,5% de los diagnósticos de LECC). En localización de escote o tórax hubo 8 pacientes, de los cuales 5 padecían lupus cutáneo crónico (un 20,8% del total de LECC) y 3 lupus cutáneo subagudo (un 50% del total de LECS). En extremidades superiores hubo 4 pacientes, de los cuales 2 fueron

clasificados como lupus eritematoso cutáneo crónico (8,3% de los LECC) y otros 2 como lupus cutáneo subagudo (33,3% de los LECS). Aquellos con lesiones iniciales en manos fueron 3, todos ellos con diagnóstico de LECC (12,5% del total de pacientes con LECC), siendo importante destacar que este caso dos de los pacientes fueron clasificados en la variante de perniosis lúpica (100% de los diagnosticados de perniosis lúpica).

Entre aquellos que presentaron afectación del cuero cabelludo en el momento del diagnóstico fueron 6, perteneciendo al diagnóstico de LECC 5 (20,8% de los pacientes con LECC) y 1 al de LECS (16,6% de los pacientes con LECS). Solo hubo un paciente con lesión inicial en la oreja que pertenecía al grupo de pacientes con LECC. (Tabla 2)

Localización	Nº de pacientes	Pacientes con LECC	% del total de LECC	Pacientes con LECS	% del total de LECS
Cara	13	11	45%	1	16,6%
Espalda	3	3	12,5%		
Escote /tórax	8	5	20,8%	3	50%
Extremidades superiores	4	2	8,3%	2	33,3%
Manos	3	3	12,5%		
Cuero cabelludo	6	5	20,8%	1	16,6%
Oreja	1	1	4,16%		

Tabla 2: localizaciones de las lesiones en el diagnóstico inicial y clasificación según diagnóstico.

Respecto al hábito tabáquico de los pacientes, dentro de los 30 estudiados 18 eran fumadores, 5 exfumadores y 7 no fumadores. Es decir, que un 76,7% de los casos estudiados eran o habían sido fumadores en algún momento de su vida.

En cuanto a medicamentos que estuvieran tomando los sujetos de estudio que pudieran provocar un lupus eritematoso inducido por fármacos, 5 tomaban IECAS (16,7 %), 1 anticonceptivos (3,3%), 4 estatinas (13,3%) , 1 hidroclorotiazida (3,3%), 2 metformina (6,7%) y 1 litio (3,3%)

En el estudio de comorbilidades con posible relación al LEC nos centramos en aquellas en las que existieran estudios previos.

Una de ellas fue el padecimiento de enfermedades autoinmunes concomitantes. De los 30 sujetos 8 habían sido diagnosticadas de **otra enfermedad autoinmune diferente del LEC (26,7%)**. Las enfermedades tiroideas autoinmunes (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto) fueron las más prevalentes con 4 de los 30 participantes del estudio presentado patología de este órgano (13,3%). Otro tipo de patología autoinmune que encontramos fue a un : paciente diagnosticado de artritis reumatoide (3,3%), a otro de colitis ulcerosa (3,3%), un paciente con síndrome de Sjögren(3,3%), un paciente con gastritis crónica (3,3%) y por último a un paciente con esclerodermia limitada (3,3%)

También se observó la prevalencia de **dislipemia** entre nuestros pacientes, siendo de 10 sujetos de los 30 estudiados (33,3%). En cuanto a la **diabetes mellitus tipo 2**, 3 nuestros casos padecían esta patología (10%). De los 30 pacientes 10 presentaban **hipertensión arterial** (33,3%) y 3 habían tenido algún episodio de **trombosis venosa profunda** (10%). (Figura 1)

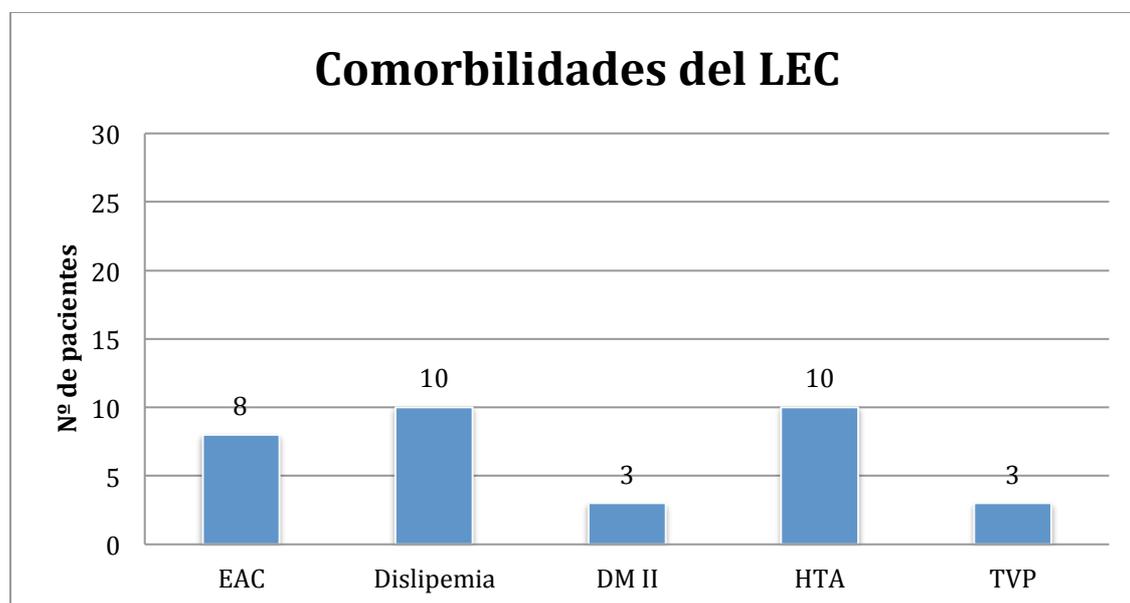


Figura 1: Gráfico de número de pacientes con LEC que padecen enfermedades autoinmunes concomitantes (EAC), dislipemia, diabetes mellitus tipo II (DM II), hipertensión arterial (HTA) o trombosis venosa profunda (TVP).

Uno de los motivos por las que decidimos realizar este estudio de series de casos fue el alto porcentaje de pacientes diagnosticados con LEC que padecían neoplasias.

Dentro de nuestro grupo de estudio encontramos un total de 8 pacientes (**26,7% del total de la muestra**) con 13 **neoplasias**, ya que alguno de ellos han llegado a padecer más de una. Un adenoma tubular, un adenoma vellosa y un adenoma tubulovelloso de colon. También una mujer con cáncer de mama y dos hombres con cáncer de próstata. Como tumores cutáneos encontramos un tumor basocelular nodular, un epitelioma basocelular en pabellón auricular y punta nasal y un carcinoma epidermoide en labio. Otras neoplasias que observamos en nuestra muestra fueron: un cáncer de páncreas, un cáncer de pulmón y un adenocarcinoma endometriode. (Figura 2)

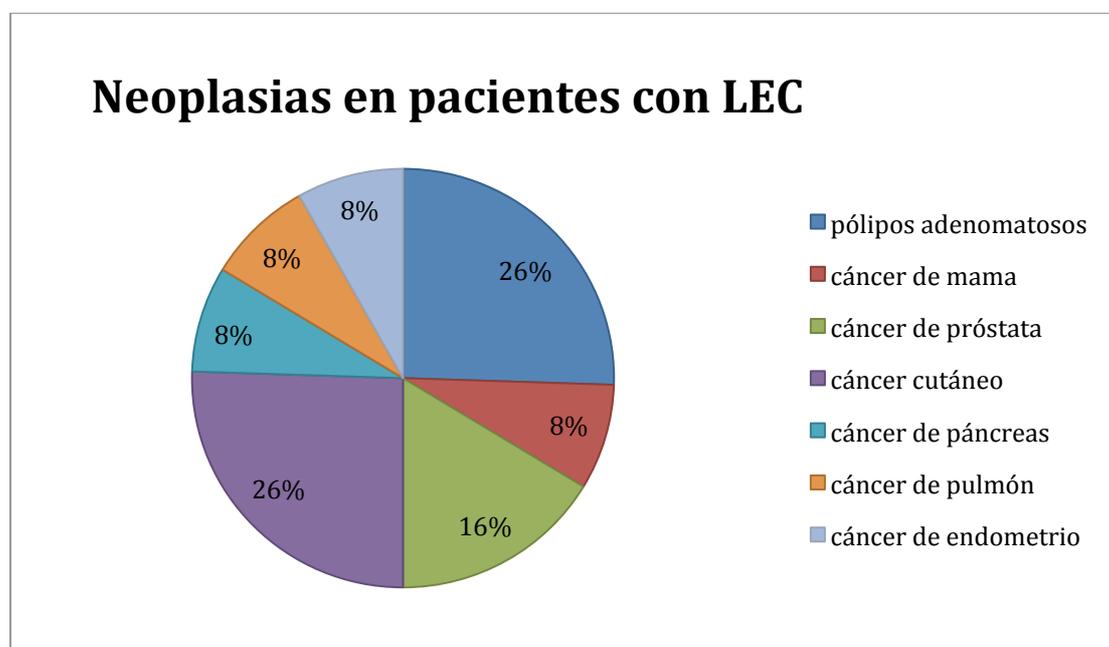


Figura 2: clasificación de los pacientes con LEC según el tipo histológico de su neoplasia.

El tabaco supone un factor de riesgo tanto para el padecimiento de ciertos tipos de neoplasias como para el lupus cutáneo crónico. Respecto a nuestra muestra un **76,6% de los pacientes eran fumadores o lo habían sido**, por lo que a la hora de relacionar la prevalencia de cáncer en nuestro grupo de pacientes con LEC el tabaquismo puede actuar como factor de confusión.

De las 13 neoplasias encontradas en el estudio 7 (53,8%) pertenecían al grupo de fumadores o exfumadores, estas fueron padecidas por 5 pacientes: uno con cáncer

de próstata, uno con cáncer de pulmón y pólipo adenomatoso, otro con cáncer epidermoide de labio y páncreas, una con cáncer de mama y uno con un pólipo adenomatoso . Es decir, que de los 23 paciente con LEC y fumadores 5 padecieron algún tipo de neoplasia, lo que se traduce en un 21,7% de este grupo.

Mientras que el grupo de no fumadores se observaron la presencia de 6 neoplasias (46,2% del total de neoplasias) en 3 pacientes : una con adenocarcinoma endometriode, otro con dos carcinomas basocelulares en años distintos y uno con cáncer de próstata, carcinoma basocelular y un pólipo adenomatoso. Con lo que concluimos que de los 7 pacientes no fumadores con LEC de nuestra muestra un 42,9% han sido diagnosticado de alguna neoplasia. (Tabla 3) (Figura 3)

En ambos grupos todos lo pacientes con neoplasia estaban clasificados dentro de la categoría de lupus cutáneo crónico menos uno, el paciente con cáncer de próstata, epiteloma basocelular, pólipo adenomatoso y no fumador que padecía lupus cutáneo subagudo.

	No neoplasia	Neoplasia	Total
Fumador / exfumador	18	5	23
No fumador	4	3	7
Total pacientes	22	8	30

Tabla 3: clasificación de pacientes según habito tabáquico y padecimiento de neoplasias.

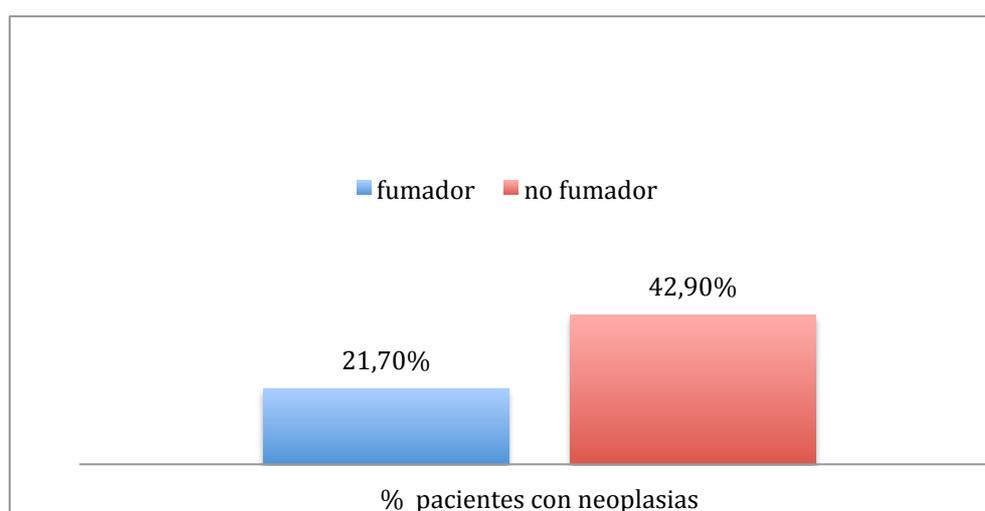


Figura 3: proporción de pacientes con LEC diagnosticados de neoplasia en fumadores y en no fumadores.

5. DISCUSIÓN

Según estudios se estima que el lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad con predominancia en el **género femenino (3:1)**, siendo la **edad media** de diagnóstico entre los 40-50 años. (21, 22) En nuestra muestra se puede observar la mayor proporción de mujeres aunque con un ratio 2:1 y una edad media de 49,8 años, siendo menor en mujeres con 44,1 años.

Una de las posibles explicaciones que se han dado para esta mayor prevalencia en el género femenino es el papel de los estrógenos, ya que esta patología se observa fundamentalmente en mujeres premenopaúsicas (2).

Respecto a **la localización de las lesiones** según el subtipo de LEC que padece el paciente, en el lupus cutáneo crónico suelen encontrarse predominantemente en cabeza y cuello. Mientras que en el subagudo suelen distribuirse por cuello, escote, parte superior del tronco y los brazos. (1,5)

Las lesiones que presentaban nuestros pacientes con LECC se encontraban principalmente en cara (45%), cuero cabelludo (20,8%) y tórax/ escote (20,8%). Y los diagnosticados con LECS tenían predominio en tórax/ escote (50%) y miembros superiores (33,3%). Correspondiendo con la información recopilada en literatura internacional.

Dentro de los factores que implicados en la patogénesis del lupus cutáneo se ha estudiado el **tabaquismo**, realizándose estudios en los que se observa un mayor porcentaje de fumadores entre los pacientes diagnosticados de LEC que en la población general (12), además de una peor respuesta al tratamiento con antimaláricos. (23)

En nuestro estudio la proporción de fumadores y exfumadores era de un 76,7 %, dato que corrobora la alta prevalencia de tabaquismo en este grupo de la población.

En cuanto a la toma de fármacos que puedan inducir un lupus cutáneo, en nuestro grupo los más frecuentemente relacionados fueron los IECAS (16,7%)

En la literatura se han reportado casos tanto de lupus eritematoso sistémico (LES) como lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) producido por la toma de IECAS. Pudiendo aparecer los síntomas incluso años después del inicio del tratamiento, y mejorando los síntomas normalmente con la retirada del medicamento.

En el caso del LECS inducido por fármacos los anticuerpos pueden permanecer positivos a pesar de la desaparición de los síntomas. (24)

El tratamiento con IECAS induce lesiones fotosensibles de tipo escamoso, anular y con características psoriasiformes, muy similares a las que aparecen el LECS (25).

Por lo que a la hora del diagnóstico es importante tener en cuenta que el origen del lupus cutáneo pueda ser un fármaco que estaba tomando nuestro paciente

Como enfermedad autoinmune las comorbilidades que pueden llegar a padecer los pacientes con esta patología han sido poco estudiadas, a diferencia de la forma sistémica de esta enfermedad. Siendo uno de los principales objetivos de este trabajo el estudio de posibles relaciones entre diferentes enfermedades sistémicas y el LEC.

En un estudio reciente se ha podido observar un aumento de enfermedades autoinmunes en pacientes que padecían LEC, un 17,8% de los sujetos tenían al menos una patología autoinmune coexistente con LEC. Dentro de las más prevalentes se encontraron las enfermedades de tiroides autoinmunes (enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto) con un 4,7%, el síndrome de Sjögren (3,1%), la artritis reumatoide (2,3%) y alopecia areata (2,3%). (18)

La prevalencia en nuestra muestra de estudio de **enfermedad autoinmune** fue de un 26,7%, un porcentaje muy por encima del de la población general (4,5%) (26). Las más frecuentes fueron las enfermedades tiroideas autoinmunes (13,3%), una cifra superior en la observada en el estudio anterior. Esto puede ser debido a la diferencia en el número de pacientes estudiados y a la eliminación de casos de hipotiroidismo por parte del estudio por estar mal documentados. (18) Otras patologías autoinmunes observadas fueron: artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome Sjögren, gastritis crónica y esclerodermia, todas con una prevalencia del 3,3% en nuestra muestra.

Una de las patologías que ha sido relacionadas con el lupus eritematoso sistémico ha sido el **síndrome metabólico**, en cuanto a la variante cutánea solo hemos encontrado un estudio de casos-controles donde se estudia esta relación. En él se observa un mayor porcentaje de síndrome metabólico en los pacientes con LEC (48,3%) que en el grupo control (24,4%). (17)

El síndrome metabólico esta compuesto por una serie de factores de riesgo que incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes y accidentes cerebrovasculares. Algunos de estos factores son: triglicéridos elevados o medicamento hipolipemiantes, tensión arterial elevada o en tratamiento antihipertensivo y glucosa en sangre elevada o con antidiabéticos.

En nuestro estudio 16 pacientes padecían **dislipemia, hipertensión arterial o diabetes** mellitus tipo II (53,3%) , siendo diabéticos un 10% de la muestra, hipertensos un 33,3% y con dislipemia un 33,3%.

En el estudio publicado de casos-controles el único dato significativo de entre los mencionados fue la mayor prevalencia de dislipemia en los pacientes con LEC, un 43,3% frente a un 22% del grupo control. (17) El porcentaje de sujetos con dislipemia de nuestra muestra no se aleja demasiado del de estudio, por lo que es posible que exista una relación entre el padecimiento de dislipemia y el LEC. Sin embargo, el resto de datos al ser no significativos no podemos comparar la prevalencia de hipertensión ni diabetes. Tampoco podemos comprar el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico, ya que aunque nuestros sujetos cumplen algunos de los criterios para ello nos faltan parámetros como el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura entre otros para poder diagnosticarlos de síndrome metabólico

Uno de los eventos que hemos observado en nuestra muestra de estudio es la alta prevalencia de episodios de **trombosis venosa profunda** (TVP), en concreto un 10% de los pacientes. Según un estudio de cohortes danés que se realizó con un total de 3234 pacientes diagnosticados de lupus eritematoso cutáneo, el riesgo de padecer un evento de TVP es mayor en pacientes con LEC respecto a la población general (incidencia por 1000 personas-año 3,06 frente a 1,2 de la población general). (15)

Estos datos podrían justificar el elevado porcentaje de eventos trombóticos en nuestra muestra, pero debemos tener en cuenta que carecemos de variables que podrían justificar o favorecer el evento trombótico como el peso, la dieta, fármacos... Entre estos factores se encuentra el tabaco, que en nuestro caso 2 de los 3 pacientes con evento trombótico eran fumadores o lo habían sido. Habiendo por lo tanto una prevalencia del 8,7% de trombosis venosa profunda en el grupo de fumadores/ exfumadores y del 14,3 % en el de no fumadores.

En cuanto a la prevalencia de **cáncer** en los pacientes que padecen **LEC** se ha realizado dos estudios de casos-controles. (19,20)

Esta relación es estudiada ya que en varias enfermedades donde se observa una inflamación crónica se ha demostrado un aumento del número de neoplasias, como en el caso de LES. Aunque el mecanismo no es del todo conocido, es interesante investigar esta posibilidad entre los pacientes con LEC para su manejo a largo plazo. Dentro de lo cánceres en los que se ha visto un incremento de incidencia entre los

pacientes con LES se encuentran principalmente los linfomas no Hodgkin, leucemia, cáncer de vulva, pulmón, tiroides y hepáticos. (27,28) Sin embargo, entre nuestra muestra de estudio algunos de estos cánceres no estaban presentes. Mientras que por ejemplo el de pulmón ha tenido una prevalencia del 3,3%, que es inferior a la estimada por la SEOM (sociedad española de oncología médica) en la población general de España (3,7%). (29) De modo que lo más probable es que no exista relación entre el LEC y el cáncer de pulmón.

En nuestra muestra se observa que el mayor porcentaje de neoplasias corresponde a las pertenecientes a pólipos adenomatosos, cáncer de etiología cutánea y cáncer de próstata. Con respecto a los pólipos adenomatosos al ser lesiones premalignas no tenemos estudios para una posible comparación, pero se ha observado que la prevalencia de estos es de alrededor de un 25% en estudios con colonoscopia.(30) Por lo tanto, podemos asumir que el 10% de nuestros pacientes que presentan estas lesiones no estén relacionadas con el padecimiento de LEC.

En cuanto al cáncer de próstata ningún estudio ha puesto en manifiesto la existencia de una relación entre en cáncer de próstata y el padecimiento de LEC. La prevalencia en la población masculina de España en 2018 fue de un 25,8% (29), porcentaje incluso superior al de nuestro estudio (20% de los hombres). Por lo que probablemente el padecimiento de cáncer de próstata entre nuestro paciente no esté relacionado con el LEC.

Según el estudio sueco , tras el estudio de 3663 pacientes llegaron a la conclusión que los pacientes con LEC tenían un riesgo incrementado de padecer cáncer bucal, linfomas, cáncer respiratorio y cáncer cutáneo no melanoma. (20)

Teniendo los pacientes de su estudio un cociente de riesgo para el **cáncer cutáneo no melanoma** (CCNM) de 5,2 durante el primer año. Es decir alrededor de 5 veces más de riesgo de desarrollar un CCNM que la población general. (20)

En la literatura se han reportado varios casos de CCNM que se han desarrollado sobre lesiones de LEC, principalmente carcinomas de células escamosas en pacientes con lupus discoide. (31,32,33)

En nuestro estudio se puede observar que tres pacientes con CCNM lo que supone un 10% de la muestra, padeciendo uno de ellos dos CCNM con una latencia de 9 años. Al intentar buscar datos para comparar este porcentaje la única prevalencia que hemos podido encontrar ha sido la estimada en Australia en 2002 que fue de un 2% para CCNM. (34) Teniendo en cuenta que Australia es uno de los países con

más incidencia de CCNM, las cifras de nuestro estudio apuntan a que el riesgo en los sujetos con LEC de sufrir un CCNM está aumentado respecto a la población. Sin embargo, un estudio de cohortes realizado sobre 155 pacientes con LEC sugiere que no existe asociación con ningún tipo cáncer.(19) Por lo que se necesita más investigación respecto a este aspecto de la enfermedad.

En lo referido a las limitaciones del estudio hemos de resaltar el tamaño de la muestra y la carencia de datos clínicos sobre algunos pacientes, debido a la no informatización de algunos documentos. Por lo que variables que pueden influir en las comorbilidades estudiadas pueden no haber sido recopiladas.

Al tratarse de un estudio retrospectivo sería interesante diseñar un estudio de cohorte prospectivo con la incorporación de un grupo control comparativo.

6. CONCLUSIONES

- Existen pocos estudios publicados sobre la comorbilidad en pacientes con lupus eritematoso cutáneo
- La revisión de la literatura internacional parece ser que los pacientes con LEC tienen una mayor susceptibilidad para padecer enfermedades autoinmunes, sistémicas y neoplasias.
- En nuestra experiencia se ha visto un aumento de enfermedades autoinmunes entre los pacientes con LEC. Por lo que en el seguimiento de estos pacientes es importante tener en cuenta la posible coexistencia de enfermedad autoinmune en general, y enfermedad tiroidea en particular.
- Se ha comprobado un incremento de riesgo de dislipemia entre los pacientes con LEC en nuestro medio, que es importante detectar precozmente ya que es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Haciendo hincapié en la importancia de un buen control nutricional y una vida activa desde el principio del diagnóstico de LEC para disminuir el riesgo de padecer dislipemia.
- Un elevado porcentaje de nuestra muestra ha tenido episodios de trombosis venosa profunda. Es importante tener presente este riesgo incrementado entre los pacientes con LEC, de manera que podamos detectar precozmente una TVP a la aparición de sintomatología sugerente.
- En cuanto a las neoplasias, el dato más relevante de nuestro estudio ha sido el relacionado con el cáncer cutáneo no melanoma. Se ha visto un importante aumento de la prevalencia del CCNM entre los sujetos con LEC. De modo que recomendamos un estrecho seguimiento de dicha patología en estos pacientes y aconsejar una correcta protección solar.
- El hábito tabáquico se encuentra incrementado entre las personas con LEC. Por ello debemos animar al paciente a que deje de fumar y lleve un estilo de vida saludable.

Al parecer el LEC puede tener una conexión con el un aumento de comorbilidades, aunque la patogénesis no es bien conocida. De manera que estudios con un mayor número de sujetos y grupos controles serían necesarios para la investigación de esta relación.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Cutaneous lupus erythematosus, a multidimensional entity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(6):764–72.
2. Sánchez Tenorio L, Eraso Bravo R. Lupus eritematoso y la piel. *Piel* 2017;32(2):80–91.
3. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;97(5):664–71.
4. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: a personal approach to management. *Australas J Dermatol* 2006;47(1):13–27.
5. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):391–404.
6. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(3):361–78.
7. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(1):18–30.
8. Kulkarni S, Kar S, Madke B, Krishnan A, Prasad K. A rare presentation of verrucous/hypertrophic lupus erythematosus: A variant of cutaneous LE. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(1):87–8.
9. González-Cruz C, Aparicio Español G, Ferrer Fàbrega B, Cabezas Calderón V, Giner Pichel M, García-Patos Briones V. Lupus panniculitis: Clinicopathological features of a series of 12 patients. *Med Clin (Barc)* 2018;151(11):444–9.
10. Saleh D, Crane JS. Tumid Lupus Erythematosus [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cited 2018 Dec 8].

11. Patel S, Hardo F. Chilblain lupus erythematosus. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
12. Lospinoso DJ, Fernelius C, Edhegard KD, Finger DR, Arora NS. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: successful treatment with acitretin. *Lupus* 2013;22(8):851–4.
13. Böckle BC, Sepp NT. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients. *Lupus* 2015;24(7):669–74.
14. Kuo C-F, Chou I-J, Rees F, et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 19.
15. Ahlehoff O, Wu JJ, Raunsø J, et al. Cutaneous lupus erythematosus and the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. *Lupus* 2017;26(13):1435–9.
16. Hesselvig JH, Ahlehoff O, Dreyer L, Gislason G, Kofoed K. Cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus are associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *Lupus* 2017;26(1):48–53.
17. Akarsu S, Ozbagcivan O, Semiz F, Aktan S. High Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Discoid Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional, Case-Control Study. *J Immunol Res*. 2017;2017:3972706
18. Kunzler E, Hynan LS, Chong BF. Autoimmune Diseases in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol* 2018;154(6):712–6.
19. Singh AG, Crowson CS, Singh S, et al. Cancer risk in cutaneous lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(11):2009–13.

20. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: a Swedish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1053–9.
21. Avilés Izquierdo JA, Cano Martínez N, Lázaro Ochaita P. Características epidemiológicas de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(1):69–73.
22. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011;164(6):1335–41.
23. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, et al. 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(3):571–9.
24. Ranugha PSS, Betkerur JB. Antihypertensives in dermatology Part II - Cutaneous adverse reactions to antihypertensives. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(2):137.
25. Zammit ML. Photosensitivity : light, sun and pharmacy. *J Malta Coll Pharm Pract.* 2010;(16):12-7.
26. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):754–65.
27. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013;42:130–5.
28. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(3):373–96.

29. Las cifras del cáncer en España 2019 | Día Mundial del Cáncer 2019 [Internet]. [cited 2019 May 22];Available from: <https://seom.org/dmccancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2019/>
30. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F. Epidemiology of colorectal polyps. *Tech Coloproctol* 2004;8 Suppl 2:s243–7.
31. Grover S, Murthy P, Rajagopal R, Jalpota Y, Sudha K. Discoid Lupus Erythematosus leading to Squamous Cell Carcinoma. *Med J Armed Forces India* 2007;63(2):184–5.
32. Flower C, Gaskin D, Bhamjee S, Bynoe Z. High-risk variants of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with discoid lupus erythematosus: a case series. *Lupus* 2013;22(7):736–9.
33. Bhat MR, Hulmani M, Dandakeri S, Kambil SM, Gatti R. Disseminated Discoid Lupus Erythematosus Leading to Squamous Cell Carcinoma. *Indian J Dermatol* 2012;57(2):158–61.
34. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol* 2015;56(4):258–67

ANEXO 1

Tabla 1: Basada en la clasificación de Gilliam y Sontheimer (3)

Lesiones histológicamente específicas de lupus eritematoso (LE)	Manifestaciones inespecíficas pero asociadas a LE
LE cutáneo agudo (LECA):	Enfermedad cutánea vascular
Localizado	Vasculitis o vasculopatía
Generalizado	Alopecia (no cicatricial)
Tipo necrólisis epidérmica tóxica	Esclerodactilia
	Nódulos reumatoides
LE cutáneo subagudo (LECS):	Calcinosis cutis
Anular	Lesiones ampollosas no específicas de LE
Papuloescamoso	Mucinosis pápulonodular
Patrón mixto	Anetoderma/cutis laxa/elastolisis de la dermis media
LE cutáneo crónico (LECC):	Acantosis nigricans (resistencia a la insulina tipo B)
LE discoide clásico: a) localizado,	Eritema multiforme (síndrome de Rowell)
b) generalizado	
LE hipertrófico (verrucoso)	
LE profundo (paniculitis lúpica)	
LE con afección a mucosa	
LE túmido	
LE chilblain (perniosis lúpica)	
Sobreposición de LE y liquen plano	

Tabla 1: Basada en la clasificación de Gilliam y Sontheimer (3)

ANEXO 2

Fármacos descritos como posibles inductores de lupus eritematoso inducido por fármacos. (7)

Fármacos
Griseofulvina
Terbinafina
Antagonistas de los canales del calcio (Diltiazem, verapamilo, nifedipino, nitrendipino)
Betabloqueantes(Oxprenolol,acebutolol)
Diuréticos (Hidroclorotiazida, Espironolactona)
Quimioterápicos (Docetaxel)
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
5-Fluorouracilo, capecitabina
Omeprazol, lansoprazol, ranitidina
Fenitoína, oxcarbamazepina
Hidroxicloroquina
Etanercept, infliximab, efalizumab, INF-, leflunomida
Pravastatina, simvastatina
Naproxeno, piroxicam
Antidepresivos
Bupropión
Antidiabéticos Sulfonilurea (gliburida)
Procainamida Benzodiazepinas
Tetrazepam, lormetazepam
Ticlopidina
Tamoxifeno
D-Penicilamina, insecticida