

Vasculitis cutánea en lupus eritematoso sistémico

Estudio prospectivo y controlado para evaluar una prueba diagnóstica de actividad lúpica

José F. Restrepo, Josefina Montaña, Renato Guzmán, Antonio Iglesias

Estudiamos 42 pacientes con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que dividimos en cuatro grupos para valorar la actividad clínica del LES: grupo I, 13 pacientes con vasculitis clínica e histológicamente; grupo II, 13 pacientes con piel normal clínica e histológicamente; grupo III, 13 pacientes con clínica normal e histología compatible con el diagnóstico de LES y grupo IV, 3 pacientes con clínica de vasculitis e histología normal.

El grupo I tuvo mayor actividad lúpica ($p < 0.001$) al compararlo con los grupos II y III. Entre los grupos II y III no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.25$). La sensibilidad de los hallazgos clínicos de vasculitis fue del 100% y la especificidad del 81%, al compararla con el patrón de oro que es la biopsia de piel.

INTRODUCCION

Las vasculitis se consideran un proceso clínico-patológico caracterizado por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos y tejidos adyacentes. Dentro de la gama de las vasculitis, virtualmente cualquier tipo y tamaño de vaso en cualquier sistema de órganos puede ser comprometido. La mayoría de las vasculitis se asocian directa o indirectamente con mecanismos inmunopatogénicos (1).

A las vasculitis cutáneas también se les ha denominado vasculitis alérgica, de hipersensibilidad, leucocitoclástica o simplemente vasculitis de pequeños vasos. De acuerdo con el tipo de células más predominantes involucradas en el proceso, se les ha dividido en neutrofílica (leucocitoclástica), linfocítica, eosinofílica y granulomatosa. La neutrofílica se asocia usualmente a hipocomplementemia (1,2).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que puede afectar la piel, articulaciones, riñones, pulmones, sistema nervioso, membranas serosas o cualquier otro órgano del cuerpo. Es el prototipo de las enfermedades autoinmunes y resulta de un defecto en la inmunorregulación. El curso clínico se caracteriza por períodos de remisiones y exacerbaciones. Los factores genéticos, ambientales y hormonales están involucrados en su patogénesis (3, 7).

La actividad clínica en LES está pobremente o inadecuadamente definida y no hay consenso con respecto a qué significa actividad (8) o cómo puede ser ésta evaluada. Esto puede reflejar la gran cantidad de parámetros clínicos y paraclínicos que se han propuesto para valorar la actividad lúpica (9, 10).

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) Demostrar que la presencia de vasculitis cutánea es un marcador clínico de actividad lúpica. 2) Establecer la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la vasculitis diagnosticada clínicamente al compararla con el patrón de oro ("gold standard") que es la biopsia (11).

Dr. José Félix Restrepo Suárez: Médico Internista y Reumatólogo; Dra. Josefina Montaña T.: Médica Dermatóloga; Dr. Renato Guzmán M.: Médico Internista y Reumatólogo; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Asistente Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue de tipo prospectivo y controlado. Se realizó en cuarenta y dos pacientes, con el diagnóstico de LES, que reunían un mínimo de cuatro criterios del American College of Rheumatology (ACR), antigua ARA, establecidos en 1982 (12) que consultaron el servicio de consulta externa u hospitalización del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos así:

Grupo I

Pacientes con cambios vasculíticos tanto clínica como histológicamente.

Grupo II

Pacientes con piel y faneras clínica e histológicamente normales.

Grupo III

Pacientes con piel clínicamente normal e histológicamente compatible con el diagnóstico de LES.

Grupo IV

Pacientes con clínica sugestiva de vasculitis cutánea e histología normal.

Para el diagnóstico histopatológico de vasculitis se tuvieron en cuenta los siguientes criterios (13):

1. Alteraciones degenerativas de vénulas capilares: a) Alteraciones endoteliales; b) Degeneración fibrinoide de la pared; c) Extravasación de glóbulos rojos.

2. Presencia de leucocitoclasia (polvo nuclear).

3. Infiltrado de polimorfonucleares o mononucleares.

Se consideró la biopsia compatible con lupus eritematoso si estaban presentes los siguientes parámetro (14):

a. Dermatitis perivascular superficial y profunda.

b. Degeneración vacuolar focal de la capa basal.

c. Atrofia epidérmica y de anexos.

d. Infiltrado inflamatorio perianexial.

e. Otros: depósitos de mucina en la dermis e hiperqueratosis en cuña.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban otras enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoidea, esclerosis sistémica progresiva, dermatopolimiositis, artropatías seronegativas o síndrome de superposición. El estudio se realizó entre agosto de 1989 y marzo de 1992. Al ingresar a cada uno de los pacientes se les realizó historia clínica y examen físico completo, que se consignó en el anexo 1. Se tuvo en consideración si los parámetros clínicos se presentaron al comienzo o durante la evolución del LES. Se les practicó estudios de laboratorio a la mayoría que comprendieron cuadro hemático completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento de plaquetas, tiempos de coagulación, prueba de hemólisis (Coombs), glicemia, BUN, creatinina, parcial de orina con estudio del sedimento urinario, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas, electrocardiograma (EKG), ecocardiograma, radiología simple de tórax, anticuerpos antinucleares totales (ANA), anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (anti ENA) Sm. RNP. SS-A, SS-B; anticuerpo contra el DNA nativo (anti DNAn); complemento (fracciones C3 y C4), VDRL y biopsia de piel. Estos paraclínicos se realizaron concomitantemente con la evaluación clínica de la actividad y la toma de la biopsia cutánea.

Los estudios propuestos se realizaron en los laboratorios clínicos especiales de cada unidad por métodos convencionales. La biopsia de piel se tomó de zona no expuesta a la luz solar (espalda o glúteo) en el grupo control (II) y en zonas de compromiso vasculítico en aquellos pacientes que la presentaban (Grupo I).

Se consideraron para el análisis trece pacientes con piel normal y estudios histológicos compatibles con LES. Estos pacientes formaban parte de otro trabajo nuestro. A ellos se les había tomado la biopsia para determinar la presencia de banda lúpica y establecer si ésta se correlacionaba con el pronóstico como se ha establecido en otros estudios (15).

Se hicieron estudios histopatológicos con hematoxilina eosina.

Los estudios inmunológicos se realizaron en el laboratorio clínico de la unidad de reumatología.

Se utilizó la técnica de inmunofluorescencia indirecta para detectar los autoanticuerpos con el test "Quantafluor Fluorescent Autoantibody" de laboratorios Kallestad. Para la determinación de ANA, se utilizó un sustrato antigénico con línea celular epitelial Hep-2; los anti DNAn se procesaron teniendo como sustrato el hemoflagelado *Crithidia luciliae*. Los anti ENA y la cuantificación del complemento sérico se determinaron por la técnica de doble inmunodifusión radial.

Para la clasificación de actividad lúpica consideramos el sistema propuesto por Liang y colaboradores (10), modificado por nosotros. Teniendo en cuenta observaciones clínicas previas consideramos los valores de diluciones de anticuerpos antinucleares y niveles de complemento como indicadores de actividad y severidad de acuerdo con el siguiente puntaje:

1 Punto: ANA de 160 a 1.280, C3 de 36 a 50, C4 de 12 a 20.

2 Puntos: ANA de 2.560 a 5.120, C3 de 18 a 35, C4 de 6 a 11.

3 Puntos: ANA de 10.240 a 20.480, C3 de 0 a 17, C4 de 0 a 5.

Se consideró compromiso sistémico cuando estaban involucrados dos o más sistemas orgánicos.

Se realizó entonces un análisis comparativo entre los grupos I y II y I y III para establecer si los pacientes del grupo I tenían mayor índice de actividad lúpica, utilizando el "Randomization test" del paquete estadístico Epistat True. Se obtuvo el valor de la sensibilidad, especificidad, y valor predictivo para los hallazgos clínicos de vasculitis comparados con los valores de la biopsia (Patrón de oro) (11).

RESULTADOS

En el período comprendido entre agosto de 1989 y marzo de 1992 consultaron 106 pacientes con diagnóstico de LES, según los criterios de la ACR (12) de los cuales se estudiaron 42 que se dividieron para el análisis en cuatro grupos así:

Grupo I: 13 pacientes con vasculitis por clínica y patología.

Grupo II: 13 pacientes con clínica y patología normal.

Grupo III: 13 pacientes con biopsia compatible.

Grupo IV: Tres pacientes con clínica sugestiva de vasculitis con biopsia normal.

Los pacientes del grupo I fueron 10 mujeres y tres hombres con edad promedio de 33 años (rango 21-53 años). La vasculitis cutánea se manifestó clínicamente como eritema palmoplantar en siete, infartos dérmicos en uno, púrpura palpable en uno, infartos dérmicos más púrpura palpable en uno, y desde el punto de vista histopatológico observamos en siete pacientes con vasculitis leucocitoclástica, cinco con vasculitis linfomonocítica y en uno vasculitis mixta. (Tabla 1). Los sistemas más comprometidos fueron el cutáneo, articular, cardiovascular y renal con actividad importante en cada uno de ellos; la YSG estuvo elevada con promedio de 47 mm/h (rango: 14-123 mm/h) al igual que los títulos de anticuerpos antinucleares que se encontraron a títulos de 2.560 o mayores en nueve pacientes (69%). Hubo hipocomplementemia de

Tabla 1. Grupo I.

Pacientes con vasculitis por clínica e histología		
PTE	Hallazgos clínicos	Tipo de vasculitis
1	Púrpura palpable	Linfomonocítica
2	Eritema palmoplantar	Linfomonocítica
3	Infartos dérmicos	Mixta
4	Infartos dérmicos más púrpura palpable	Leucocitoclástica
5	Paniculitis abdominal	Leucocitoclástica
6	Eritema palmoplantar	Leucocitoclástica
7	Fascitis necrotizante	Leucocitoclástica
8	Urticaria	Leucocitoclástica
9	Eritema palmar, tapón córneo, queratosis	Linfomonocítica
10	Eritema plantar	Linfomonocítica
11	Eritema palmoplantar	Leucocitoclástica
12	Eritema palmar	Leucocitoclástica
13	Eritema palmar	Linfomonocítica

C3 en 8 (62%) y de C4 en 12 (92%). La depuración de creatinina estuvo por debajo de 60 ml/minuto en siete pacientes (53%).

Los pacientes del grupo II fueron todas mujeres con edad promedio de 29.6 años (rango 16-49 años). La biopsia se tomó de piel clínicamente sana y la histopatología fue normal.

Los sistemas comprometidos fueron similares a los del grupo I, pero con mucha menor severidad. La VSG se encontró en promedio de 27 mm/h (rango 20-45 mm/h). El C3 se observó disminuido en dos pacientes (15%) y el C4 en siete (55%). La depuración de creatinina estuvo por debajo del 60 ml/minuto en dos (15%). Los anticuerpos antinucleares a títulos de 2.560 o mayores se encontraron en seis pacientes (46%).

El grupo III quedó conformado igualmente por 13 pacientes (12 mujeres, 1 hombre) con edad promedio de 33.4 años (rango 20-53 años). En todos la piel era clínicamente sana pero compatible con el diagnóstico de LES.

En este grupo también se observó compromiso de menos sistemas y con menor severidad que los del grupo I, pero semejante al grupo II. El promedio de la VSG fue de 28 mm/h (rango 8-57 mm/h). El C3 se observó disminuido en un paciente (7.6%) y el C4 en cinco (38%). Tres pacientes (23%) tuvieron depuración de creatinina por de-

bajo de 60 ml/min y los títulos de ANA de 2.560 o mayores se observaron en cinco pacientes (38%) (Tabla 2).

El grupo IV quedó integrado por tres pacientes, todas mujeres con edad promedio de 20.6 años (rango 18-24 años) quienes tenían piel con lesiones sugestivas de vasculitis así: púrpura palpable (1); eritema palmar (1); infartos dérmicos más púrpura palpable (1). La histología fue normal.

Se comparó el grupo I con el II y el I con el III con respecto al índice de actividad, encontrándose una mayor actividad lúpica estadísticamente significativa en el grupo I con relación al II ($p<0.001$) y al III ($p<0.001$) entre los grupos II y III no se encontraron diferencias en el grado de actividad lúpica ($p=0.25$).

La sensibilidad de los hallazgos clínicos de vasculitis fue de 100% y la especificidad del 81.2%, con un valor predictivo positivo de 81.2%.

DISCUSION

La vasculitis cutánea se ha descrito en el LES manifestada clínicamente como púrpura palpable (16), ulceraciones periungueales y digitales, *livedo reticularis*, lesiones semejantes al eritema multiforme y urticaria entre otras (17, 18, 19).

En los criterios propuestos por Liang y colaboradores (20), en el parámetro de "tegumentos", se

Tabla 2. Hallazgos clínicos y paraclínicos en tres grupos.

Grupos	Edad (Años)		Actividad Lúpica*		VSG (mm/hora)		Hemoglobina (Gramos/%)		Depuración Creatinina menor de 60 (mL/min.)		C3 Bajo (Menor de 50 uG/mL)		C4 Bajo (Menor de 20 uG/mL)		ANA 2.560 o mayor	
	Pr.	Rango.	Pr.	Rango.	Pr.	Rango.	Pr.	Rango.	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%	No. Casos	%
I	33.0	21-53	20.4*	10-27	48	14-123	11.06	7.8-13.7	7	53	8	62	12	92	9	69
II	29.6	16-49	11.60	6-23	27	20-45	13.7	11.3-16.8	2	15	2	15	7	55	6	46
III	33.4	20-53	9.15	6-16	28	8-57	13.8	11.6-16.3	3	23	1	7.6	5	38	5	38

Pr: Promedio
*: $P<0.001$

incluye la vasculitis como indicador de actividad y considera a ésta como la presencia indistinta de vasculitis leucocitoclástica, urticaria, púrpura palpable, livedo reticularis, úlcera o paniculitis. Sin embargo, no siempre esos criterios clínicos están indicando la presencia de vasculitis por histopatología, como lo demostramos en el presente estudio. Por ello quisimos estudiar si la vasculitis cutánea documentada por histopatología, considerándola como variable independiente, podría ser de utilidad en el diagnóstico de actividad lúpica. La actividad del lupus como se sabe está pobremente definida y se han ideado alrededor de 60 sistemas para valorarla (10) sin que ninguno de ellos sea plenamente confiable. En este estudio, para valorar la actividad de la enfermedad, nos seguimos por Liang y colaboradores (20) pero considerando las vasculitis independientemente.

Tomamos 13 pacientes con vasculitis clínica e histopatológicamente (grupo I) y lo comparamos con 13 pacientes con piel clínica e histológicamente normal (grupo II) encontrando significativamente mayor actividad lúpica en el grupo de vasculitis ($p < 0.001$). Esto resalta la importancia de este criterio clínico y patológico cuando estamos frente a un paciente lúpico considerando si su enfermedad esta activa o en remisión. También comparamos el grupo I con 13 pacientes con piel clínicamente sana pero en quienes la biopsia era compatible con el diagnóstico de LES (grupo III). encontrando mayor actividad en el primer grupo ($p < 0.001$), lo que demuestra que el hallazgo histopatológico de compatibilidad no agrega mucho desde el punto de vista pronóstico. Entre los grupos II y III no hubo diferencias significativas respecto a la actividad ($p = 0.25$).

La vasculitis cutánea definida clínicamente tuvo una sensibilidad del 100%, pero la especificidad fue sólo del 81.2% y el valor predictivo positivo del 81.2% en nuestro estudio, al compararlo con la histopatología.

En un estudio previo (21) habíamos informado una sensibilidad del 100%, con especificidad del 78% y valor predictivo positivo del 78%. Al ampliar al muestra, se aumentó ligeramente la especificidad y el valor predictivo; no obstante.

seguimos considerando que siempre que observemos una lesión en piel sugestiva de vasculitis debe realizarse biopsia para corroborar el diagnóstico. Este procedimiento continúa siendo de obligatoria realización en la valoración de un paciente lúpico, siempre que se tenga disponibilidad del mismo.

Se puede concluir que la vasculitis cutánea documentada por histopatología es un marcador de actividad lúpica y que los hallazgos clínicos de vasculitis son muy sensibles y poseen alta especificidad.

SUMMARY

Forty two patients with diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) were studied through valuation of the clinical activity of the disease, in four groups: group I, 13 patients with clinical and histological proven vasculitis; group II, 13 patients with clinical and histological normal skin; group III, 13 patients without clinical signs but with histological suspected SLE; and group IV, 3 patients with clinical signs of vasculitis and normal histological findings.

Group I had more lupic activity ($p < 0.001$) as compared with groups II and III. No significant differences were found ($p = 0.25$) in groups II and III. There was a sensitivity of 100% for clinical findings of vasculitis with a specificity of 81 %, when compared with the gold standard which is skin biopsy.

REFERENCIAS

1. **Fauci AS.** Haynes BF, Katz A. The spectrum of vasculitis. Clinical, pathology, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 660-67.
2. **Lie JT.** and members and consultants of the American College of Rheumatology. Subcommittee on classification of vasculitis. Illustrated histopathology classification criteria for selected vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1074-87.
3. **Schur P.** Clinical features of S. L. E. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CG (eds). *Textbook of Rheumatology*. Third edition. Philadelphia: WB Saunders; 1989; 1021-37.
4. **Asherson R, Hughes G.** Systemic lupus erythematosus. Clinical feature. In: Schumacher R (eds) *Primer on the rheumatic diseases*. Ninth edition. Atlanta: Arthritis Foundation; 1988: 100-106.
5. **Molina J.** Lupus Eritematoso Sistémico. En: Vélez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W (eds). *Fundamentos de Medicina. Reumatología Tercera edición*. Medellín: CIB; 1988; 249-78.
6. **Tan EM.** Systemic Lupus Erythematosus. Immunologic Aspects. In: McCarty D (ed) *Arthritis and allied conditions*. Eleventh edition. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989; 1049-54.

7. **Decker JL, Steinberg AD, Reinertsen JL, Plotz PH, Ballow JE, Klippel JH.** Systemic lupus erythematosus. Evolving concepts. *Ann Intern Med* 1979;587-604.
8. **Albert DA, Hadler NM, Rothfield NF.** Survival in SLE. *JAMA* 1978; **239**: 1741-42.
9. **Liang MH, Stern S, Esdaile JM.** Toward an operational definition of SLE activity for clinical research. *Clin Rheum Dis* 1988; **14**: 57-66.
10. **Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM.** Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 817-825.
11. McMaster University Health Sciences Center. How to read a clinical Journal (II). To learn about a diagnostic test. *CMA Journal* 1981;**124**:703-710.
12. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus 1982; **25**: 1271-77.
13. **Ackerman B.** Diagnosis by histopathologic patterns. In: Ackerman B (ed). *Histologic Diagnosis of Inflammatory skin diseases. A method by pattern analysis.* Philadelphia Lea and Febiger 1978: 157.
14. **Ackerman B.** Vasculitis. In: Ackerman B (ed). *Histologic Diagnosis of Inflammatory skin diseases. A method by pattern analysis.* Philadelphia: Lea and Febiger: 1978: 333.
15. **Weigand DA.** Cutaneous immunofluorescence. *Med Clin North Am* 1989; **73**: 1263-1274.
16. **Gibson LE, Daniel SU WP.** Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; **16**: 309-24.
17. **Synkowski Dr, Provost TT.** Cutaneous vasculitis in the LE patient. *Clin Dermatol* 1985; **3**: 88-95.
18. **Callen JP.** Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; **14**: 79-97.
19. **Mathews CNA, Saihin EM, Warin RP.** Urticaria-like lesions associated with systemic lupus erythematosus: response to dapsone. *Br J Rheumatol* 1978; **99**: 455-457.
20. **Liang M, Socher SA, Larson MG, Schur PH.** Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus: *Arthritis Rheum* 1989;**32**: 1107-18.
21. **Restrepo JF, Montaña J, Peña M.** Vasculitis cutánea en lupus eritematoso sistémico. *Nuntius* 1992; **2**: 44-54.