

## PATICULARITĂȚI DE EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC ÎNTR-UN CAZ DE LUPUS ERITEMATOS DISCOID

ALEXANDRA OPRÎȘAN\*, FLORICA STĂNICEANU\*, SABINA ZURAC\*, CLAUDIU SOCOLIUC\*\*

București

### Rezumat

Lupusul eritematos este o boală autoimună, plurigenică și multifactorială, ce cuprinde un spectru larg de manifestări, de la afectare limitată la piele (lupus eritematos cutanat) la afectare multiorganică în cadrul bolii sistemice LES. Lupusul eritematos discoid LED este cea mai frecventă formă de lupus eritematos cutanat cronic caracterizată clinic prin leziuni eritemato-scuamoase, bine delimitate, ce evoluează cu atrofie centrală și se vindecă cu cicatrici. Se descriu două forme de LED: localizat, cu leziuni limitate la extremitatea cefalică, și diseminat cu leziuni deasupra și sub nivelul segmentului cervical. Manifestările sistemice sunt rare, reprezentate în principal de artralgiile. Afectiunea este mai frecventă la femei, în special la grupa de vârstă 30-40 ani. Etiologia este încă necunoscută, în patogenia bolii fiind incriminați factori genetici, factori de mediu, dintre care expunerea la radiațiile ultraviolete este cel mai important.

**Caz clinic:** Pacientă în vârstă de 50 ani, cunoscută cu LED formă localizată de la vârsta de 37 ani, se prezintă pentru apariția de leziuni eritemato-scuamoase localizate pe decolteu, torace posterior, suprafețele de extensie ale membrilor. Examenul histopatologic și imunofluorescența directă IFD efectuate din biopsie cutanată confirmă diagnosticul de lupus eritematos cutanat. Probele imunologice arată titruri pozitive crescute, pentru anticorpii antinucleari ANA și anti ADNc. Terapia a constat în aplicarea de corticoid local și administrarea sistemică de clorochină, pacienta fiind sfătuită să respecte măsurile de fotoprotecție.

**Concluzie:** Pacientă diagnosticată inițial cu LED localizat prezintă după 13 ani de la debut manifestări cutanate de LED diseminat și modificări serologice sugestive pentru implicare sistemică.

**Cuvinte cheie:** lupus eritematos discoid, boală autoimună, autoanticorpi, imunofluorescență directă IFD.

### Summary

Lupus erythematosus is a plurigenic and multifactorial, autoimmune disorder with a broad-spectrum manifestations, from skin-disease (cutaneous lupus erythematosus CLE) to systemic disease (systemic lupus erythematosus ) SLE. The most common form of chronic LE is discoid lupus erythematosus DLE with plaques erythematous covered by scale, well demarcated, which expand leaving depressed central scarring. DLE lesions that occur only on the head or neck are referred to as „localized DLE”. DLE lesions occurring both above and below the neck are referred to as „generalized DLE”. Systemic involvement is rare and the most frequent symptom is arthralgia. DLE is more common in women than in men, and occurs mostly in the third to fourth decade of life. The etiopathogeny of the disease is still unknown. Genetic associations have been reported in chronic LE including DLE, and environmental factors are incriminated, especially UV.

**Clinical case:** A 50-year old woman patient who was diagnosed with DLE at the age of 37, was admitted in hospital for new erythematoskeratotic lesions that occurred on the sun-exposed areas: V area of the neck, upper back, extensor aspects of the arms. The histological exam and IFD exam confirm the diagnoses of CLE. Elevated levels of ANA and anti ADNc antibodies have been detected in the serum. The patient was treated with local corticosteroids and antimalarial therapy (cloroquina), and she was advised to avoid direct sun-exposure and to use sunscreens.

**Conclusion:** Female patient who has been diagnosed at age of 37 with DLE, after 13 years of inactivity of the disease, is diagnosed with generalized DLE and serological changes of systemic disease.

**Key words:** discoid lupus erythematosus, auto-immune disease, autoantibodies, direct immunofluorescence DIF.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 245-249

\* U.M.F. „Carol Davila” București.

\*\* Serviciul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina București.

## Introducere

Conform clasificării lui Gilliam leziunile cutanate ce pot fi întâlnite la pacienții cu lupus se împart în specifice și nespecifice. În categoria manifestărilor cutanate specifice (lupus eritematos cutanat) sunt incluse trei forme clinice: lupus cutanat acut, subacut și cronic, ultima având mai multe subtipuri: lupus discoid, lupus discoid verucos/hipertrofic, lupus profund/paniculita lupică, lupus mucos, lupus tumidus, lupus pernio/chilblain lupus (1).

Lupusul cutanat discoid este forma cea mai frecvent întâlnită de lupus cronic cutanat, caracterizat clinic prin leziuni limitate la nivelul pielii, ce se vindecă cu atrofie cicatricială. Diagnosticul se stabilește în urma examenului clinic corelat cu examenul histopatologic, uneori dublat de examenul imunofluorescenței directe (IFD).

## Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 50 de ani se prezintă pentru apariția de leziuni eritemato-scuamoase localizate la nivelul feței, trunchiului și membrilor superioare după o expunere prelungită la soare în absența măsurilor de fotoprotecție (Fig. 1, Fig. 2). Din istoric rezultă apariția primei leziuni la vârsta de 37 ani, la nivelul zonei malare, cu aspect eritemato-scuamos, asimptomatică. În absența tratamentului leziunea s-a extins și au apărut noi leziuni localizate pe piramida nazală și obraz de partea opusă. Examenul clinic și histopatologic au confirmat diagnosticul de lupus discoid și s-a inițiat tratament cu hidroxiclороchină, pacienta fiind sfătuită să respecte măsurile de protecție UV și să evite expunerea la soare. Sub tratament evoluția este favorabilă cu ameliorarea semnificativă a manifestărilor cutanate și pacienta nu se mai află în observație pentru afecțiunea cutanată o perioadă de 13 ani.

În momentul de față pacienta prezintă leziuni eritemato-scuamoase, de culoare rosie-violacee, infiltrate, în diverse stadii de evoluție, majoritatea fiind surprinse ca având și atrofie centrală; leziunile au dimensiuni variate, de la câțiva milimetri până la 2-3 cm, sunt asimptomatice, localizate pe decolteu, torace postero-superior, suprafețele de extensie ale membrilor superioare;



Fig. 1. LED



Fig. 2. LED

la nivelul extremității cefalice numeroase leziuni eritemato-scuamoase cu atrofie centrală dispuse la nivelul pomeților, obrazilor, piramidei nazale, frunții, bărbiei, pavilionului auricular, unele aflându-se în stadiul de cicatrice depigmentată cu hiperpigmentare periferică.

Examenul clinic general a fost în limite normale iar probele de laborator au fost în limite normale cu excepția unor valori ușor crescute ale enzimelor hepatice (TGO=78 UI/l, TGP=45 UI/l). Investigațiile imunologice relevă anticorpi antinucleari ANA pozitiv (++) (metoda imunofluorescență indirectă), anticorpi anti Ro/SSA negativ (18,56 Eu/ml ELISA), anticorpi anti ADNdc intens pozitiv (852,660UI/ml ELISA), fracțiunile C3,C4 ale complementului în limite normale, anticorpi anti La/SSB negativ, anti Sm negativ, anticardiolipină negativ.

Examenul histopatologic realizat pe fragment cutanat prelevat prin biopsie din plăcă de pe torace posterior arată moderată hiperortokeratoză, cu dopuri keratozice foliculare; atrofie epidermală; moderată degenerescență vacuolară bazală, rari corpi Civatte; membrană bazală moderat îngroșată; moderat infiltrat inflamator limfocitar dermal predominant perivascular și perifolicular.

IFD a evidențiat IgA, IgM, C1q intens pozitiv, granular la joncțiunea dermo-epidermică, IgG intens pozitiv la joncțiune și intrakeratinocitar, C3 negativ (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5).

Terapia administrată a fost locală cu corticoid (furoat de mometazonă Elocom) și sistemică cu hidroxiclorochină Plaquenil. Pacienta nu tolerează însă hidroxiclorochina (greață, vărsături, cefalee) fiind înlocuită cu clorochina care este mai bine tolerată, cu efect favorabil constând în ameliorarea leziunilor deja existente, cu stoparea apariției de noi plăci.

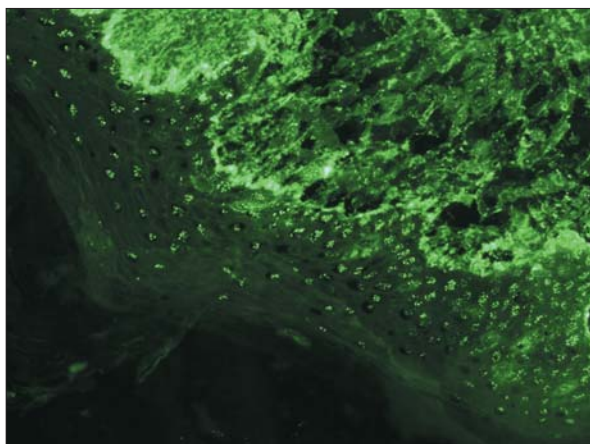


Fig. 3. IFD-IgG

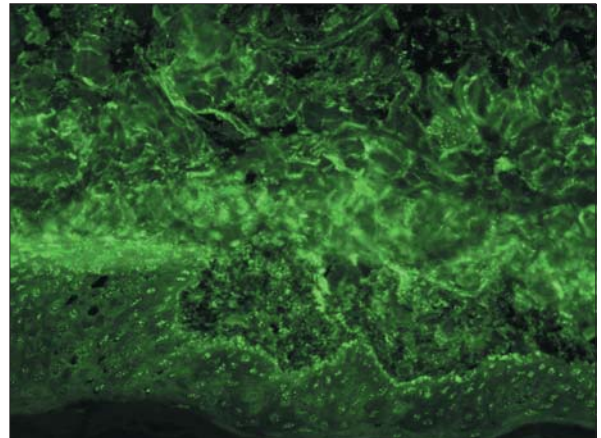


Fig. 4. IFD-IgG

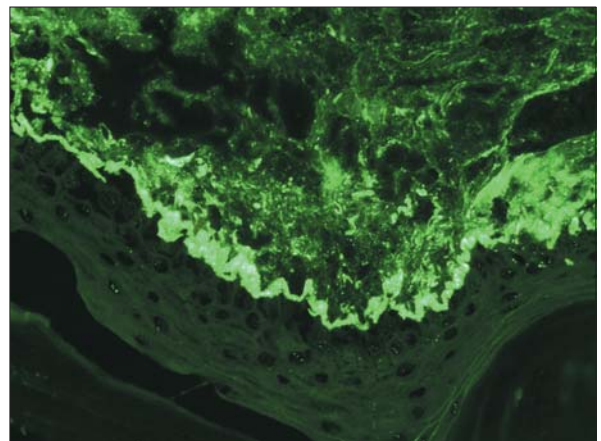


Fig. 5. IFD-IgM

## Discuții

Lupusul eritematos cutanat discoid se manifestă clinic prin plăci roșii-violacee, plane sau ușor elevate, bine delimitate, acoperite de scuame. În evoluție centrul leziunilor devine atrofice, depigmentat, cu periferia hiperpigmentată și vindecarea are loc cu cicatrici permanente, inestetice. Localizările cele mai frecvente sunt pe zonele expuse la soare: față, scalp, pavilion auricular, decolteu, zona de extensie a membrelor superioare. Debutul poate fi unilateral sau bilateral și se deosebesc două forme clinice: localizată și diseminată (2). În forma localizată leziunile sunt limitate la extremitatea cefalică, pe când în forma

diseminată acestea sunt prezente și sub segmentul cefalic așa cum este cazul pacientei noastre. Manifestările sistemice cum ar fi proteinuria sau artralgiile sunt rare, și apar la sub o treime dintre pacienți (3). Doar un mic procent dintre pacienții cu LED prezintă modificări imunologice: ANA la 30-40% dintre pacienți, în titru scăzut, anti Ro/SSA ocazional, anti-cardiolipină la sub 10%, foarte rar anti ADNdc, anti Sm, anti La/SSB (1). Histopatologic se caracterizează prin prezența degenerescentei vacuolare bazale, atrofie epidermică, hiperkeratoză, dopuri keratozice foliculare, infiltrat inflamator limfo-monocitar dispus la joncțiunea dermo-epidermică și în derm predominant perivascular și perianexial (4). Testul benzii lupice TBL este pozitiv în 60-90% din leziunile de LED (5). TBL în pielea indemnă este frecvent negativ atât în pielea expusă cât și neexpusă. Cardinali și co. semnaleză totuși prezența unor depozite imune de IgM și C3 în pielea indemnă a unor pacienți cu LED (6). Fiziopatologia lupusului cutanat nu este pe deplin cunoscută. David Norris propune un model pentru patogenia formelor fotosensibile de lupus: eliberarea de mediatori proinflamatori în derm și epiderm sub acțiunea radiațiilor UV, mediatori ce produc modificări celulare, inclusiv exprimarea autoantigenelor pe suprafața keratinocitelor, și induc molecule de adeziune. Autoanticorpul leagă aceste antigene iar citotoxicitatea keratinocitară este rezultatul acțiunii limfocitelor atrase din circulație, prin mecanism de citotoxicitate mediată prin anticorpi (7). Acest model presupune însă prezența autoanticorpilor cu specificitate pentru autoantigenele expuse. În forme de lupus cutanat cum este cel cronic discoid, autoanticorpul sunt rar decelați în ser și în titruri reduse, motiv pentru care trebuie luat în considerare un alt mecanism, cel mai probabil un mecanism imun celular, local.

Particularitățile cazului prezentat de noi constau în: 1) modalitatea de evoluție a bolii: apariția de leziuni noi după o perioadă de mai bine de 10 ani de la debutul bolii, pe zone inițial neafectate, trecerea de la forma localizată la cea diseminată, 2) prezența autoanticorpilor ANA și anti ADNdc în titruri crescute, 3) aspectul IFD, cu prezența imunoreactanților atât la nivelul

joncțiunii dermo-epidermice cât și intra-keratinocitar. În 1988 Nieboer și co, descriu un model „dust like particle” al depozitelor de IgG, localizate peri și intrakeratinocitar la nivelul keratinocitelor bazale, și în regiunea sub-epidermică, în 30% dintre biopsiile de lupus cutanat subacut, sugerând că acest model este specific pentru forma subacută de lupus cutanat și că prezența sa nu se corelează cu prezența anticorpilor anti Ro/SSA în ser (8). Patru ani mai târziu Baleski și co. descriu același model de imunofluorescență în lupusul subacut, considerând ca mecanism legarea anticorpilor anti Ro/SSA sau anti La/SSB de antigenele nucleare și citoplasmice (9). În cazul nostru imunofluorescența directă a evidențiat prezența imunoglobulinelor G intrakeratinocitar, la o pacientă diagnosticată cu lupus eritematos cronic discoid diseminat (clinic și histopatologic) în absența anticorpilor anti Ro/SSA și anti La/SSB. Autorii unui studiu mai recent pe 4374 biopsii cutanate examinate IFD nu consideră acest model, ca fiind specific pentru lupusul subacut și nu relevă nici o asocieră semnificativă cu anticorpul anti Ro/SSA, care au fost pozitivi la doar 36% dintre pacienți (10).

## Concluzie

LED este o afecțiune cronică cu evoluție lent progresivă în lipsa tratamentului, cu remisiune spontană rară, cu posibilitatea reapariției leziunilor după un interval variabil de timp, în cazul prezentat de noi, după 13 ani. Prezența anticorpilor ANA și în mod particular anti ADNdc, care este neobișnuită în LED, în absența manifestărilor sistemice, ridică problema prognosticului acestei paciente în condițiile în care este cunoscut faptul că un procent de 5-10% dintre pacienții cu LED dezvoltă boală sistemică, riscul fiind mai crescut în cazurile de LED diseminat. IFD confirmă diagnosticul de lupus cutanat ca metodă de investigație suplimentară, alături de examenul clinic și histopatologic, fără a avea însă specificitate absolută în lupus (TBL este pozitiv și în alte afecțiuni inflamatorii cutanate) și fără a putea diferenția între formele clinice de lupus cutanat.

Intrat în redacție: 18.09.2008

## Bibliografie

1. Sontheimer R.D., McCauliffe D.P. – Lupus-specific skin disease (Cutaneous LE). Dubois' Lupus Erythematosus. Ed. Lippincott Williams&Wilkins. 7<sup>th</sup> ed. 2007: 576-620.
2. Costner M.I., Sontheimer R.D. – Lupus Erythematosus. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. McGraw Hill. 7<sup>th</sup> ed. 2008. vol. II: 1515-1535.
3. Tebbe B., Mansmann U., Wollina U., și co. – Markers of cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol.* 1997; 77: 305-308.
4. Jaworsky C. – Connective tissue diseases. Lever's Histopathology of the Skin. Ed. Lippincott-Raven. 8<sup>th</sup> ed. 1997: 253-270.
5. Meurer M. – Immunopathology of cutaneous lupus erythematosus. Cutaneous Lupus Erythematosus. Edited by A. Kuhn, P. Lehmann, T. Ruzicka. Ed. Springer. 2005; 305-310.
6. Cardinali C., Caproni M., Fabbri P. – The composition of the lupus band test (LBT) on the sun-protected non-lesional (SPNL) skin in patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE). *Lupus.* 1999; 8: 755-760.
7. Norris D.A. – Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *Invest J Dermatol.* 1993; 100: 56-68.
8. Nieboer C., Tak-Diemand Z, VanLeeuwen-Wallau A.G. – Dust-like particles: a specific direct immunofluorescence pattern in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1988; 118: 725-734.
9. Baleski J.E., Kumar V., Forman A.B., și co. – A characteristic cutaneous direct immunofluorescent pattern associated with Ro/SSA antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 194-198.
10. Lipsker D., Dicesare M.P., Cribier D., și co. – The significance of dust like particle pattern of immunofluorescence. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 1039-1042.

Adresa de corespondență: Dr. Alexandra Opreșan  
Spitalul Clinic Colentina  
Tel.: 0040-21-317.23.54/5334  
Fax: 0040-21-316.55.12