

APECTAREA CUTANATĂ ÎN LUPUSUL ERITEMATOAS SISTEMIC: CLASIFICARE ȘI INSTRUMENTE DE DIAGNOSTIC

Victoria Sadovici-Bobeică – doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”
victoriasadovici@gmail.com

Rezumat

Afecearea cutanată în lupusul eritematos sistemic este prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii și se prezintă prin leziuni lupus-specifice și lupus-non-specifice. Clasificarea actuală Dusseldorf divide lupusul cutanat în patru categorii distincte: lupusul cutanat acut, subacut, cronic și intermitent, în dependență de aspectele clinic, morfopatologic și imunologic. Distincția dintre tipul de afectare cutanată și diagnosticul diferențial rezidă din raționamentul clinic bazat pe rezultatele investigațiilor paraclinice și imunohistopatologice.

Cuvinte-cheie: lupus, afectare cutanată, instrumente clinice

Summary. Cutaneous involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Classification and Diagnosis

Cutaneous involvement, which is detected in 93% of systemic lupus erythematosus patients during the course of the disease, can be manifested as LE-specific or LE-nonspecific lesions. According to Dusseldorf classification, cutaneous lupus is divided in four categories: acute, subacute, chronic and intermittent cutaneous lupus. The distinction between these categories and the differential diagnosis is based on clinical judgment, laboratory results and histological changes of skin biopsy.

Key words: lupus, cutaneous involvement, clinical tools

Резюме. Кожные проявления при системной красной волчанке: классификация и методы диагностики

Кожные проявления в системной красной волчанке присутствуют у 93% пациентов на протяжении эволюции болезни и представлены волчанко-специфическими и неспецифическими поражениями. Последняя классификация Дуссельдорфа подразделяет 4 типа кожных проявлений в системной красной волчанке: острая кожная красная волчанка, подострая, хроническая и интермитентная, в зависимости от клинических аспектов, морфологических и иммунологических. Различие между типами кожных проявлений и дифференциальный диагноз определяют тип клинического мышления, основанного на результатах параклинических и иммунологических исследованиях.

Ключевые слова: волчанка, кожные проявления, клинические методы

Introducere

Lupusul eritematos systemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1]. Datele din literatură despre incidența LES în populația generală variază în funcție de populația studiată: vârstă, sex, rasă, etnie și arie geografică. În Europa, incidența LES este estimată de la 3.3 la 4.8 cazuri per 100,000 persoane per an, concomitent, în SUA au fost raportate date de la 2.0 la 7.6 cazuri per 100,000 persoane per an [2].

În literatura de specialitate recentă, datele despre frecvența implicării cutanate variază în dependență de populația studiată, metodele de categorizare și clasificare a leziunilor cutanate care au fost utilizate, diferența de evoluție și severitate a bolii la diferite grupuri etnice, precum și factorii de mediu, culturali și variabilitate genetică. Concomitent, studiile subliniază variabilitate în ceea ce privește tipul de implicare cutanată la pacienți, manifestările dermatologice variind de la rash malar sau discoid, la rash bulos sau rash lupic vasculitic [3].

Conform rezultatelor studiului multiethnic LUMINA, manifestările cutanate sunt prezente la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii [4] și în 23-28% cazuri reprezintă prima manifestare a maladiei [5]. Intensitatea leziunilor cutanate poate varia de la manifestări ușoare până la modificări ireversibile precum cicatrici extinse, ulceratii cutanate trenante sau alopecie cicatriceală [4]. Cu toate că leziunile cutanate nu influențează direct speranța la viață a bolnavilor lupici, acestea cauzează mutilarea pacientului și, prin urmare, duc la izolare socială, stări depresive, diminuează calitatea vieții și starea de bunăstare generală a pacientului [6].

Implicarea cutanată în LES reprezintă, ca și pondere a implicărilor sistemice, a doua manifestare a bolii după implicarea renală [7], cu toate acestea, mecanismele etiopatogenetice ale leziunilor tegumentare nu sunt pe deplin elucidate. Mecanismele etiopatogenice ale lupusului cutanat reprezintă o interacțiune complexă dintre diverși factori [8]. Studiile realizate în ultimele două decenii relevă că razele ultraviolete (UV), celulele imune, citochinele și depozitele de imunoglobuline au un rol primordial în instalarea și

perpetuarea mecanismelor inflamatorii și lezionale la nivel tegumentar [9].

Clasificarea leziunilor cutanate la pacienții cu LES

Leziunile cutanate la pacienții cu LES sunt polimorfe și variază în intensitate, se instalează la diverse etape ale bolii, de aceea, pe parcursul a mai multor decenii, a fost dificil de a elabora o clasificare ce ar fi unanim acceptată. Prima clasificare a afectării cutanate, ce a fost acceptată de Colegiul American de Dermatologie a fost clasificarea Gilliam și Sontheimer, propusă în 1977 și revăzută în 1981 și 1982 [10]. Conform acestei clasificări, leziunile cutanate se divizează în Lupus-specifice (LE-specifice) și LE-non-specifice, conform tabloului morfopatologic. Leziunile LE-specifice se divizează în acute, subacute și cronice (tab. 1) [11].

Tabelul 1

Clasificarea modificată a leziunilor cutanate LE-specifice, Gilliam și Sontheimer

LE-specifice	
Lupus eritematos cutanat acut	➤ LEC localizat: rash malar, rash în fluture (90-95%) ➤ LEC generalizat (morbiliform) (5-10%) ➤ Nercoliza toxica epidermala – like (foarte rar)
Lupus eritematos cutanat subacut	➤ Anular (42%) ➤ Papuloscuamos, psoriasiform (39%) ➤ Vesiculobulos anular ➤ Nercoliza toxica epidermala – like (foarte rar)
Lupus eritematos cutanat cronic	➤ Discoid (80-85%), discoid localizat (70%) sau generalizat (30%) ➤ Hipertrofic/verucos ➤ Profund/panicula ➤ Tumidus/papulomucinos ➤ Mucos (oral, nasal, conjunctival, genital) ➤ Lupus cutanat cretaceu ➤ Lupus discoid lichenoid

Leziunile LE-non-specifice sunt regăsite atât la pacienții cu LES, precum și în cadrul altor maladii sistemice ca artrita reumatoidă, sclerodermia, sindromul Sjogren etc. (tab. 2) [11].

Tabelul 2

**Clasificarea modificată a leziunilor cutanate
LE-non-specifice, Gilliam și Sontheimer**

LE-non-specifice	
Patologie cutanată vasculară	➤ Vasculita (leucocitoclastică, periarterita nodoasă-like) ➤ Vasculopatie (leziuni maladii Degos-like, atrofie albă secundară) ➤ Teleangiectazie periunghială ➤ Livedo reticularis ➤ Tromboflebită ➤ Fenomenul Raunaud ➤ Eritromelalgia
Alopecie non-cicatriceală	➤ Telogen effluvium ➤ Alopecie areată
Sclerodactilia	➤ Deseori asociată cu artrita reumatoidă și sclerodermia
Noduli reumatoizi	➤ Deseori asociați cu artrita reumatoidă și sclerodermia
Calcinosis cutis	
Leziuni buloase Le-non-specifice	
Urticarie	
Mucinoza papulo-nodulară	
Cutis laxa/anetodermă	
Acantosis nigricans	
Eritema multiformă	
Ulcer a membrilor inferioare	
Lichen planus	
Fotosensibilitate	
Cretaceu	

Pe parcursul următoarelor decenii au fost efectuate mai multe tentative de a simplifica clasificarea Gilliam și Sontheimer, mai mult decât atât a fost necesară delimitarea formei de lupus timidus și lupus bulos ca entități aparte. Astfel, în 2003, a fost propusă clasificarea Dusseldorf (tab. 3) [10].

Tabelul 3

Clasificarea Dusseldorf a leziunilor cutanate

Lupus eritematos cutanat acut
Lupus eritematos cutanat subacut
Lupus eritematos cutanat cronic ➤ Discoid (hipertrofic/verucos și teleangiectoid) ➤ Profund ➤ Cretaceu
Lupus eritematos cutanat intermitent ➤ Lupus timidus
Leziuni buloase în cadrul lupusului ➤ LE-specifice ➤ LE-non-specifice ➤ Leziuni buloase primare asociate lupusului

Diversele manifestări cutanate în cadrul lupusului cutanat se pot regăsi în cadrul patologiei sistemice LES (fig. 1) [12].

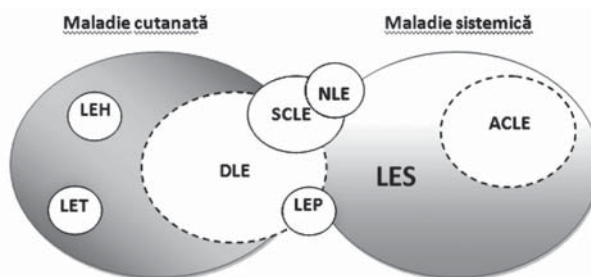


Fig. 1. Ilustrare schematică a subtipurilor de lupus eritematos cutanat și relația acestora cu lupusul eritematos sistemic

Notă: LEH- LE hipertrophic, LET – LE timidus, DLE – discoid LE, SCLE – LE subacut, LEP – LE profundus, NLE – LE neonatal, ACLE- LE cutanat acut, LES - lupus eritematos sistemic.

Manifestările clinice și instrumente de diagnostic

Lupusul eritematos cutanat acut (ACLE)

ACLE se prezintă, de regulă, prin clasicul rash malar sau rash în formă de fluture, întalarea leziunii precedând de multe ori apariția simptomelor LES. Lupusul cutanat acut debutează cu macule și papule mici, simetrice, discret eritematoase în regiunea medială a feței și este deseori asociat cu ulcerări ale mucoaselor nasale și/sau bucale.

ACLE generalizat este mai puțin frecvent și instalarea acestuia coincide cu exacerbarea patologiei sistemice, manifestându-se prin leziuni maculo-papuloase simetrice, generalizate cu predilecție în zonele expuse la razele UV [4,13].

Lupusul eritematos subacut (SCLE)

Manifestările cutanate subacute în cadrul SCLE se prezintă prin distribuție simetrică în zonele expuse la razele solare, prin erupții maculo-papuloase solzoase, papuloscuamoase sau discoide. În aproximativ 50% cazuri de atestă leziuni anulare/policiclice, în timp ce celelalte cazuri se manifestă prin leziuni papuloscuamoase psoriaziforme; mai rar aceste două forme coexistă [13].

Lupusul eritematos cutanat cronic (CCLE)

CCLE include 3 forme: forma discoidă, profundă sau paniculita și forma cretacee. Forma discoidă localizată (față, urechi, scalp) este cea mai frecventă, fiind atestată până în 80% vs forma generalizată – 20% cazuri. Formele diseminate ale lupusului cutanat discoid cu implicarea trunchiului sunt asociate cu un risc major de progresare spre SLE [14]. Leziunile discoide sunt primar regăsite în zonele expuse la razele UV, mai rar afectează regiunile palmo-plantare și plicile inghinale. În cazul în care lupusul discoid se localizează la nivelul scalpului, acesta poate progresa spre alopecie cicatriceală. Forma profundă sau paniculita este rară și se prezintă prin noduli sau plăci dure conducând la lipoatrofie. Forma cretacee este manifestată de plăci

eritematoase, dureroase cu apariție în zonele expuse la temperaturi scăzute (degete de la mâini și de la picioare preponderent) și pot evolua spre ulceratii [13].

Lupusul cutanat intermitent (ICLE)

Clasificarea Dusselhof a lupusului cutanat a notat o formă particulară, numită lupus tumidus, ca și entitate separată. Clinic, această formă se manifestă prin plăci indurate, suculente, de tip urticarian, unice sau multiple, de culoare roșie-violacee, cu localizare în regiuniile expuse razelor UV (față, decolteu, umeri și mâini). Totodată, lupus tumidus rar afectează trunchiul și axilele. Cele mai importante aspecte ale lupusului tumidus sunt aspectul edematos și absența leziunilor epidermale clinic vizibile. Asocierea lupusului tumidus cu formele sistemice ale maladiei este extrem de rară, în literatura medicală fiind descrise cazuri unice [15].

Instrumente de diagnostic

Diagnosticul de afectare cutanată lupică este complex și rezidă din acuzele, anamneza și examenul clinic al pacientului raportate la rezultatele testelor specifice. Analiza histologică a biopsatului cutanat permite confirmarea diagnosticului și stabilirea tipului de afectare cutanată. În cazuri particulare, se recurge la analiza prin imunofluorescență a biopsatului cutanat.

Concomitent, analiza și interpretarea rezultatelor testelor specifice se va efectua în concordanță cu tabloul clinic și cu rezultatele investigațiilor imunologice, efectuate la toți pacienții cu leziuni cutanate suspecte de lupus. Tabelul 4 reflectă testele de laborator indicate pacienților cu lupus cutanat pentru confirmarea diagnosticului și pentru efectuarea diagnosticului diferențial [5].

Tabelul 4

Testele de laborator indicate la pacienții cu lupus cutanat

Teste generale	Teste speciale
VSH	ANA
PCR	Fracțiile complementului C3 și C4
Enzimele hepatice (ALT, AST, GGTP, FA)	Anticorpii antifosfolipidici
Testele funcționale renale	Imunoglobulinele serice
Analiza generală a urinei	Factorul reumatoid
	TSH, anticorpii tiroidieni
	VDRL
	RFG
	Proteinuria în 24 ore

Analiza histologică

Tabloul histopatologic se remarcă prin leziuni tipice pentru afectarea cutanată lupică:

- infiltrații superficiale și profunde prerivascular și periadnexiale de tip limfocitar;
- infiltrație limfocitară a joncțiunii dermoepidermale, numită și dermatită de interfață;

- degenerarea vacuolară a joncțiunii dermoepidermale, prezența keratinocitelor necrotice în straturile profunde ale epidermului și subțierea membranei bazale;

- orto și parahipercheratoză, atrofie epidermală prezente doar în formele de lupus cutanat discoid.

Analiza histologică se interpretează în contextul tabloului clinic și a rezultatelor investigațiilor serologice, astfel încât permite stabilirea tipului de afectare cutanată și condiționează strategia terapeutică ulterioară [16,17].

Imunofluorescența directă

Imunofluorescența directă, efectuată în biopsatul cutanat a pacienților cu lupus tegumentar, detectează depozitele de imunoglobuline IgG, IgM, mai rar IgA, precum și fracțiile complementului C3 la nivelul joncțiunii dermoepidermale. Metoda de diagnostic se mai numește „Lupus band test” (LBD).

LBT este pozitiv în aproximativ 70%-80% din probele de piele non-lezionale expuse la soare obținute de la pacienții cu LES și în aproximativ 55% din cazuri din probele non-lezionale ce nu au fost expuse la razele UV. La pacienții cu lupus cutanat fără afectare sistemică, imunofluorescența directă este, de asemenea, pozitivă.

LBT ajută la diferențierea lupusului cutanat de alte afecțiuni ale pielii similare și poate fi, de asemenea, util pentru diagnosticul LES cu afectare cutanată non specifică. Concomitent, rezultatul pozitiv al LBT poate servi drept instrument de pronostic.

Trebuie subliniat că LBT este o procedură de laborator care trebuie să fie întotdeauna interpretată în conformitate cu datele clinice și alți parametri serologici și imunopatologici (tab. 5) [17,18].

Tabelul 5

Raportul dintre manifestările clinice și rezultatele imunofluorescenței în dependență de tipul afectării cutanate

	LES	SCLE	DLE
Caracter lezional			
Coajă	Fină, ușor detașabilă	Fină, ușor detașabilă	Groasă, aderentă
Atrofie foliculară	Absentă	Absentă	Prezentă
Fotodistribuție	Prezentă	Marcată	Prezentă
Cicatrizare	Absentă	Absentă	Prezentă
Atrofie	Absentă	Absentă	Prezentă
Dispigmentare	Ușoară	Ușoară	Marcată
Teleangiectazie	Prezentă	Prezentă	Prezentă
>= criterii ACR pentru LES (incidență)	100%	40%	10%
LBT pozitiv			
Țesut lezional	>90%	60%	90%
Țesut non lezional	Maladie activă 90% Maladie inactivă 30%	30%	0-10%

Concluzii

Manifestările cutanate sunt prezente la 93% dintre pacienții cu LES pe parcursul evoluției bolii și în 23-28% cazuri reprezintă prima manifestare a maladiei.

Clasificarea contemporană Dusseldorf permite divizarea afectării tegumentare lupus specifice în 4 subtipuri: lupusul cutanat acut, subacut, cronic și intermitent.

Diagnosticul leziunilor cutanate lupice este complex, având 3 piloni: tabloul clinic, investigațiile generale și speciale de laborator și biopsia cutanată prin analiză histologică și/sau imunofluorescență directă.

Bibliografie

1. Mazur M, *Lupusul eritematos sistemic*. Chișinău: Prut intentational, 2011. 10 p.
2. Jimenes S, Cervera R, Ingelmo M, Font J., *The epidemiology of cutaneous lupus erythematosus*. In: Kuhn A, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p 45-52.
3. Kumar A, Ghosh A., *Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center*. Indian J Dermatol. 2009; 54(2): 132–136.
4. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Gonzalez L, et al., *Possible Protective Effect of Hydroxychloroquine on Retarding the Occurrence of Integument Damage in Lupus: Data from LUMINA, a Multiethnic Cohort*. Arthritis Care Res. Mar 2010;62 (3):393-400.
5. Kuhn A, Landmann A., *The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus*. Journal of Autoimmunity 2014;48-49:14-19.
6. Hale ED, Treharne GJ, Norton Y, Lyons AC et al., *'Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2006;15(8):532-40.
7. Kuhn A, Ruyicka T., *Classification of Cutaneous Lupus*. In: *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Heidelberg: Springer;2004. P 53-58.
8. Achtman J, Werth V., *Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus*. Arthritis Research & Therapy 2015, 17:182.
9. Deng G, Tsokos G., *Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE*. Nature Reviews Rheumatology(2015)doi:10.1038/nrrheum.2015.106.Published online04 August 2015.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al., *Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients*. Medicine. 1993;72:113–24.
11. Giulliam JN, Sontheimer RD., *Skin manifestations of SLE*. Clin rheum Dis. 1982;8:207-218.
12. Gronhagen CM, Nyberg F., *Cutaneous lupus erythematosus: An update*. Indian Dermatol Online J. 2014;5(1):7-13.
13. Kuhn A, Lehmann P, Ruyicka T., *Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus*. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruyicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Heidelberg: Springer;2004. P 59-92.
14. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U et al., *Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement*. A multicenter study on 296 patients. ActaDermVenerol 1997;77:305-308.
15. Kuhn A, Bein D, Bonsmann G., *The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus*. Autoimm Rev 2009;8:441-8.
16. Crowson AN, Magro C., *The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review*. J CutanPathol. 2001 Jan; 28(1):1-23.
17. Crowson AN, Magro CM., *Cutaneous histopathology of lupus erythematosus*. Diagn Histo-pathol. 2009;15:157–185.
18. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R., *The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2011;7:27-32.