

Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos

José M.^a Martín^a, Dolores Ramón^a, Carlos Monteagudo^b, Beatriz Llombart^a, Andrés Castelló^b, Inmaculada Molina^a, Laura García^a y Esperanza Jordá^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

Resumen.—Una mujer de 46 años, sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, desarrolló una erupción cutánea clínica e histológicamente indicativa de un lupus eritematoso cutáneo subagudo. El exantema coincidió con la administración reciente de tetrazepam, aunque también tomaba de forma prolongada anticonceptivos orales. Los estudios de autoinmunidad mostraron una elevación de anticuerpos antinucleares, antihistonas y anti-Ro. La retirada de la medicación se acompañó de una rápida mejoría clínica y de los parámetros de laboratorio, sin que presentara otros brotes con posterioridad, lo que permitió el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos.

Palabras clave: lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus inducido por fármacos, anticonceptivos orales, tetrazepam.

DRUG INDUCED SUBACUTE CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abstract.—A 46-year-old woman, with no history of autoimmune disease, developed a skin eruption clinically and histologically suggestive of subacute cutaneous lupus erythematosus. The rash coincided with the recent administration of tetrazepam, although oral contraceptives had also been taken over a prolonged period of time. The autoimmune studies showed elevated levels of antinuclear, anti-histone and anti-Ro antibodies. The withdrawal of the medication was accompanied by rapid clinical improvement and improvement in laboratory parameters, with no later outbreaks, which enabled the diagnosis of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus to be made.

Key words: subacute cutaneous lupus erythematosus, drug-induced lupus, oral contraceptive, tetrazepam.

INTRODUCCIÓN

Existen diversos medicamentos que se han relacionado con el desarrollo de manifestaciones clínicas e inmunológicas similares a las del lupus eritematoso sistémico (LES)¹. Se han descrito dos situaciones aparentemente distintas dentro del concepto de lupus eritematoso inducido por fármacos². Por un lado, el síndrome similar al lupus (*lupus-like*), una entidad que raramente presenta manifestaciones cutáneas y que característicamente cursa con anticuerpos antihistona en sangre periférica, y por otro lado, el lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) inducido, en el que las manifestaciones cutáneas son la norma, en forma de un eritema difuso fotodistribuido o como lesiones semejantes a las del LECS, característicamente con anticuerpos anti-Ro en sangre periférica. Presentamos un caso de LECS probablemente inducido por tetrazepam.

Correspondencia:

José M.^a Martín. Servicio de Dermatología.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
jmMart@eresmas.com

Recibido el 1 de julio de 2003.

Aceptado el 25 de noviembre de 2003.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 46 años de edad, con antecedentes de infección pasada por el virus de la hepatitis B (VHB), dislipemia y trastornos menstruales, consultó por una erupción discretamente pruriginosa de 2 semanas de evolución que se inició en el cuello y en la parte alta de la espalda, para extenderse con posterioridad al escote y a la cara. Se trataba de lesiones con morfología redondeada, de tamaños variables, eritematoedematosas, con tendencia a confluir formando placas. Los elementos individuales tenían una porción periférica eritematosa mientras que la central tenía un tinte pardusco-grisáceo (fig. 1). No existía afectación de las extremidades inferiores ni de la porción distal de las superiores. La paciente no presentaba fiebre ni síntomas sistémicos asociados y la exploración por aparatos no mostró hallazgos significativos. Refería que estaba en tratamiento con un anticonceptivo (estradiol-norgestrel) desde hacía 1 año, que le habían administrado para regular sus ciclos menstruales, y con tetrazepam, coincidiendo con el inicio de la erupción, que le fue administrado por una contractura cervical.

Se tomó una biopsia cutánea, se solicitó una analítica general con estudio de autoinmunidad, se retiró toda la medicación y se instauró tratamiento con 30 mg/día de prednisona, con mejoría progresiva



Fig. 1.—Lesiones anulares eritematoedematosas con tendencia a confluir localizadas en el escote.

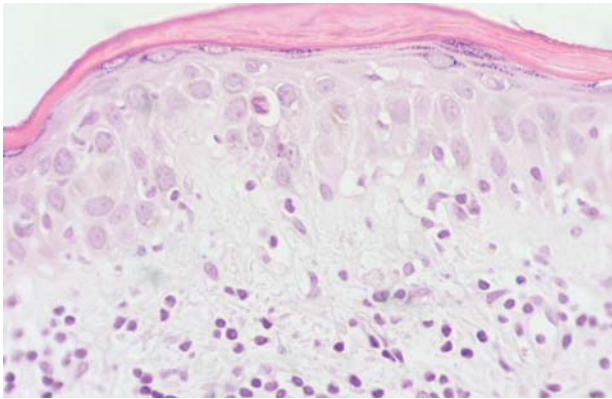


Fig. 2.—A mayor aumento se aprecia una dermatitis de interfase con queratinocitos apoptóticos dispersos. (Hematoxilina-eosina, $\times 400$.)

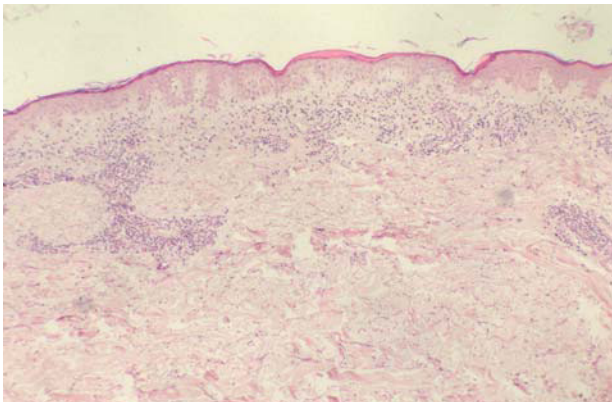


Fig. 3.—A bajo aumento se aprecian infiltrados inflamatorios dérmicos superficiales perivasculares y perianexiales. (Hematoxilina-eosina, $\times 63$.)

de la sintomatología. La biopsia cutánea mostró una epidermis con áreas atróficas y un componente inflamatorio mononuclear linfocitario de interfase con presencia de queratinocitos apoptóticos (cuerpos coloides) en el estrato basal y, en forma ocasional, en estratos más altos (fig. 2). Se apreciaron infiltrados

similares a nivel perivascular y perianexial, predominantemente en dermis superficial (fig. 3). Existía fibrosis de algunas papilas dérmicas y presencia de mucina en la dermis reticular. El estudio de inmunofluorescencia directa no detectó depósitos de inmunoglobulinas ni complemento.

El hemograma tan sólo evidenció una leucopenia ($4.000/\mu\text{l}$), a expensas de los linfocitos ($1.400/\mu\text{l}$), y trombopenia ($139.000/\mu\text{l}$). En la bioquímica sanguínea había un aumento de transaminasas (GOT, 81 mU/ml ; GPT, 55 mU/ml) y GGT (695 mU/ml). La coagulación y los valores de complemento fueron normales.

Respecto al estudio de autoinmunidad, los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos a títulos bajos (15 U), con anticuerpos anti-Ro y antihistonas positivos. Los anticuerpos anti-ADN-ds, anti-ADN-ss, anti-Sm y anti-La resultaron negativos.

Al cabo de un mes, la erupción se encontraba en fase de resolución, apreciándose tan sólo una fina descamación superficial. Tras mes y medio, los parámetros de laboratorio se habían normalizado por completo, incluidas las transaminasas, sin que se determinara ninguna hepatopatía que justificara el aumento previo de éstas. La nueva determinación de marcadores de autoinmunidad mostró unos ANA aún elevados a títulos de 12 U, al igual que los anti-Ro, mientras que los antihistona se habían negativizado. El resto de autoanticuerpos no se modificaron en relación al control previo.

DISCUSIÓN

El desarrollo de una erupción cutánea clínica e histológicamente indicativa de un lupus eritematoso cutáneo subagudo en una paciente sin antecedente de conectivopatía, la exposición previa a medicamentos, la elevación de ANA, antihistona y anti-Ro, y la rápida mejoría clínica con disminución progresiva de los ANA y los marcadores serológicos tras la supresión de los fármacos, permitieron el diagnóstico de LECS inducido por fármacos.

Dentro del concepto de lupus eritematoso inducido por fármacos se han descrito dos situaciones aparentemente diferentes². Por un lado, el lupus eritematoso inducido por fármacos (del inglés *drug-induced lupus erythematosus*) o síndrome similar al lupus (*lupus-like*), en el que predomina la sintomatología musculoesquelética asociada a pleuropericarditis y síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y anorexia, se identifican anticuerpos antihistona en sangre periférica, y los anticuerpos anti-ADN, anti-Sm, anti-Ro y anti-La son negativos. En este contexto las lesiones cutáneas son infrecuentes y se han descrito como inespecíficas¹. Por otro lado, se ha descrito el llamado LECS inducido por fármacos, en el que los pacientes desarrollan un cuadro con una

clínica, microscopia y cambios inmunológicos (presencia de anticuerpos anti-Ro) indistinguible del LECS idiopático²⁻⁴. Los fármacos que con más frecuencia se han asociado a una u otra situación son también distintos. En el síndrome semejante a lupus, la procainamida y la hidralacina son los relacionados con mayor consistencia¹, mientras que en el LECS inducido predominan los antihipertensivos, especialmente tiazidas, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antifúngicos sistémicos, fundamentalmente griseofulvina y terbinafina⁴.

Recientemente se han descrito algunos casos de LECS inducido por terbinafina en los que se identificaron en sangre periférica, además de anticuerpos anti-Ro, anticuerpos antihistona, los cuales desaparecieron tras suspender el fármaco, a diferencia de los anticuerpos anti-Ro, que se mantuvieron^{5,6}. En el presente caso se ha observado algo similar. Este hecho permitiría plantear la posibilidad de que, al igual que ocurre en el clásico lupus eritematoso inducido por fármacos, la erupción cutánea en el LECS inducido puede hallarse ligada también a la presencia de los anticuerpos antihistona, en lugar de mantener la idea de que el perfil de anticuerpos desencadenado en ambas situaciones es distinto. A pesar de ello, el hecho de que en la mayoría de casos descritos de LECS inducidos por fármacos los anticuerpos antihistona sean negativos y los anti-Ro sean siempre positivos iría en contra de esta hipótesis. En cualquier caso, podrían existir formas solapadas de ambas entidades o considerar estas dos variantes aparentemente diferentes, como dos polos dentro de la misma enfermedad. En el caso descrito se detecta, además de la erupción en la piel, una alteración de la función hepática, en principio atribuible al fármaco, y que con cierta frecuencia se observa en el contexto de un síndrome similar al lupus inducido por fármacos y menos en la situación de un LECS inducido¹. Este dato también apoyaría la idea de que ambos patrones de lupus eritematoso inducido no sean tan distintos como en apariencia se ha descrito.

En relación a los fármacos que tomaba la paciente, el tetrazepam es una benzodiazepina utilizada comúnmente como relajante muscular, que se ha relacionado con diversas manifestaciones cutáneas, fundamentalmente con la aparición de exantemas maculopapulosos⁷, eritema multiforme⁸, síndrome de

Stevens-Johnson⁹ y erupciones fotocondicionadas^{10,11}, sin que haya constancia hasta la fecha de lupus inducido. El corto período de latencia iría en contra de su relación con el desarrollo del cuadro, aunque la coincidencia del proceso con la introducción del fármaco hace sospechar que haya podido actuar como inductor de éste. Existen descripciones en la literatura especializada de exantemas inducidos por tetrazepam en los que la relación causal pudo ponerse de manifiesto mediante pruebas epicutáneas en las que se parchó la benzodiazepina, aunque la paciente se negó a que éstas se le practicaran⁷. Por el contrario, los anticonceptivos orales son uno de los medicamentos que se han relacionado de forma más consistente con el desarrollo de síndrome similar al lupus aunque no se han asociado hasta la fecha con LECS inducido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pramatarov KD. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998;16:367-77.
2. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:315-6.
3. Reed BR, Huff JC, Jones SK, Orton PW, Lee LA, Norris DA. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:49-51.
4. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:45-9.
5. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Ständer S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:925-31.
6. Holmes S, Kemmett D. Exacerbation of systemic lupus erythematosus induced by terbinafine. *Br J Dermatol* 1993;139:1133.
7. Ghislain PD, Roussel S, Bouffieux B, Delescluse J. Exanthème induit par le tétrazepam (Myolastan®), avec tests épicutanés positifs: Deux cas. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:1094-6.
8. Rodríguez M, Ortiz J, Del Río R, Iglesias L. Erythema multiforme by tetrazepam. *Med Clin (Barc)* 2000;115:359.
9. Sánchez I, García-Abujeta JL, Fernández L, Rodríguez F, Quinones D, Duque S, et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-7.
10. Schwedler S, Mempel M, Schmidt T, Abeck D, Ring J. Phototoxicity to tetrazepam. A new adverse reaction. *Dermatology* 1998;197:193-4.
11. Quinones D, Sánchez I, Alonso S, García-Abujeta JL, Fernández L, Rodríguez F, et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998;39:84.