

## MANIFESTACIONES BUCALES DEL LUPUS ERITEMATOSO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

*Recibido para arbitraje: 06/02/2006*

*Aceptado para publicación: 05/04/2006*

López-Labady, J\*; Moret, Y\*\*; Villarroel Dorrego M\*\*\*; Mata de Henning, M\*\*\*\*.

\* Profesora Agregado de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UCV, MSc en Medicina Estomatológica.

\*\* Profesora Asociado de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UCV, MSc en Medicina Estomatológica. Miembro de la comisión de postgrado de la UCV.

\*\*\* Profesora Agregado de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UCV, MSc en Medicina Estomatológica.

\*\*\*\* Profesora Asociado jubilada de Facultad de Odontología de la UCV, directora de postgrado de la Facultad de Odontología de la UGMA.

### Resumen:

El Lupus Eritematoso (LE) es una enfermedad crónica autoinmune que afecta el tejido conectivo y tiene predilección por mujeres en edad reproductiva. Aunque manifiesta un amplio espectro de lesiones, se ha clasificado dependiendo de las características clínicas en dos formas: sistémica (LES) y cutánea (LEC). Las lesiones bucales pueden manifestarse en ambos tipos de la enfermedad de hecho la aparición de úlceras constituye hoy en día un criterio diagnóstico del LES. Son diversas las expresiones mucosas en esta entidad y conocer sus características clínicas, histopatológicas e inmunohistológicas es vital para definir la conducta a seguir y a la vez para diferenciarlas de otras entidades como el Liquen Plano bucal, que representa su principal diagnóstico diferencial.

**Palabras claves:** Lupus Eritematoso, autoinmune, úlcera, lesiones bucales.

### Abstract:

Lupus Erythematosus (LE) is a chronic autoimmune disease which involves connective tissue. It has a female predilection during the reproductive period. Although LE manifestations are diverse, the disease has been classified into two forms: systemic (SLE) and cutaneous (CLE). Oral lesions may appear in both forms of the disease and ulcers are considered nowadays a diagnostic criteria of SLE. There are a broad spectrum of mucous manifestations and the clinical, histopathological and immunopathological characteristics are vital to define the treatment, as well as, to differentiate LE with other diseases as oral Lichen Planus, the most important differential diagnosis.

**Key words:** Lupus Erythematosus, autoimmune, ulcer, oral lesions

### Introducción y etiología:

El Lupus Eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune, del tejido conectivo, multifactorial, crónica y de causa desconocida (1). Dependiendo de sus características clínicas se puede ubicar en un espectro de enfermedad que va desde un polo cutáneo a un polo sistémico (2). El cutáneo se limita a piel y mucosa (bucal, nasal, genital y conjuntiva), mientras que el sistémico posee un potencial de afección muco-cutánea y sistémica que involucran múltiples órganos como el sistema nervioso central, renal, músculo-esquelético y cardiovascular (3,4). A lo largo de todo el espectro se pueden encontrar diferentes tipos de lesiones en las mucosas (4,5).

El LE es considera como una enfermedad prototipo en el humano, mediada por complejos inmunes patogénicos, en donde se producen espontáneamente anticuerpos que reaccionan con una variedad de constituyentes celulares y extracelulares como el ADN, nucleoproteínas, componentes citoplasmáticos, antígenos de superficie celular y componentes de la matriz. Estas inmunoglobulinas participan en la formación de depósitos inmunes iniciando una respuesta inflamatoria que causa con frecuencia la muerte celular y alteración en el funcionamiento de ciertos órganos (1).

La etiología exacta es desconocida, sin embargo existen factores que pueden favorecer su aparición o que están involucrados en su patogénesis, como alteraciones genéticas, las cuales han quedado establecidas a través de estudios familiares (6). Factores inmunológicos, evidentes por la hiperactividad celular y humoral (7). También están los factores ambientales, como las radiaciones ultravioleta, que pueden desencadenar lesiones cutáneas, sistémicas o activar la enfermedad a través de mecanismos que transforman el ADN en un inmunógeno (8); y los factores infecciosos, especialmente Citomegalovirus (CMV)

y Epstein-Barr (VEB), capaces de generar cambios clínicos y alteraciones inmunológicas parecidas a las del LE (5,9,10). Se han descrito factores hormonales, especialmente estrogénicos por el predominio en mujeres, que aparentemente modulan la enfermedad, favoreciendo la formación de autoanticuerpos y deprimiendo la inmunidad celular (11).

#### **Epidemiología:**

La predilección por el género femenino en edad reproductiva ha quedado bien establecida a través de múltiples estudios realizados en diferentes tipos de poblaciones y el comportamiento es similar para aquellos pacientes con manifestaciones bucales de la enfermedad (7,12,13,14,15,16). Para algunos autores la relación mujer hombre es de 4:1 (15) y para aquellos con afectación de los tejidos blandos bucales puede ser incluso de una proporción mayor (17,18). La edad de inicio de la enfermedad puede variar de los 2 a los 90 años (15), sin embargo las décadas más afectadas son de la tercera a la quinta (5,12,17,19).

La frecuencia de afectación de la mucosa bucal por esta enfermedad se ubica entre un 20 y 25% de los casos para los pacientes con el tipo cutáneo de la enfermedad, (1,4,19,20,21,22) y el 50% para aquellos con el tipo sistémico (5,12,17).

#### **Características clínicas:**

Las lesiones bucales en el LE suelen ser asintomáticas, razón por la que generalmente pasan desapercibidas, de aquí la importancia del examen clínico bucal sistematizado y de rutina para estos pacientes<sup>1</sup>. Cuando refieren sintomatología dolorosa generalmente está asociada a trauma por el cepillado (3).

Cuando están presentes las lesiones bucales, independientemente del tipo de la enfermedad, éstas tienen características similares desde el punto de vista clínico. Se pueden presentar como una erosión de la mucosa (ver figura N°1), placas de superficie descamativa o fisuras con tendencia hemorrágica (ver figura N°2), ulceraciones (ver figura N°3), ulceraciones o erosión dentro de placas o estrías blancas irradiadas (llamadas comúnmente lesiones discoideas) (ver figura N°4) y máculas eritematosas extensas que pueden o no estar acompañadas de áreas ulcerativas o erosionadas (ver figura N°5) (4,14,18, 23,24,25) y en un mismo paciente podríamos encontrar expresión de todas ellas o combinaciones (18).

El tamaño de las lesiones es variable, las úlceras por ejemplo pueden ir desde una pequeña erosión superficial hasta un área francamente ulcerada, larga y grande (26).

Las diferentes formas clínicas parecieran tener predilección por zonas anatómicas, así por ejemplo las placas descamativas se desarrollan regularmente en la semimucosa labial, las lesiones discoideas o erosiones asociadas a ulceración en los carrillos y las máculas o placas eritematosas asociadas o no a ulceración o erosión en el paladar duro (18,27).

Durante los episodios sistémicos agudos pueden verse eritemas, petequias, ulceraciones dolorosas y hemorragia gingival (7,19,28). Inclusive Louis y Fernández en 2001 (1), anexan un tipo de gingivitis marginal, como manifestación de la enfermedad, que Ulrich y col. en 2000 (29), también coinciden en que tiene relación con actividad de la enfermedad ya que pacientes inmunocomprometidos bien controlados no tienen desbalances significativos de las estructuras periodontales.

Algunos pacientes podrían mostrar lesiones asociadas a hiperpigmentación lo que pudiera tener explicación en el uso de antimaláricos (medicamento de uso frecuente en pacientes con lesiones en piel) ya que su consumo prolongado puede inducir pigmentaciones reversibles tanto en piel como en mucosa (30).

La literatura reporta importantes reportes sobre Carcinoma de Células Escamosas en labio, que se desarrollan a partir de lesiones tipo discoideas, especialmente cuando se localizan en el borde bermejo o semimucosa (9).

Existen lesiones discoideas bucales descritas por algunos autores como atípicas, debido a que no poseen el aspecto clásico de estrías blanquecinas irradiadas de un centro atrófico o ulcerativo y lo interesante de este hecho es que son justamente estas lesiones las que tienen mayor tendencia a ser mal diagnosticadas como LP (31).



Fig 1. Lesiones erosivas en paladar



Fig 2. Placas descamativas en labios



Fig 3. Lesión ulcerativa



Fig 4. Lesión discoide en carrillo



Fig 5. Lesión macular eritematosa

#### Características histopatológicas:

Existen discrepancias en la literatura en referencia al criterio diagnóstico para LE bucal desde el punto de vista histopatológico, y esto se basa en que comparten características microscópicas con sus principales diagnósticos diferenciales que son LP, Leucoplasia y estomatitis aftosa. Sin embargo, para algunos autores la histopatología de lesiones bucales de LE es lo suficientemente característica como para llegar a un diagnóstico definitivo y además, representa un procedimiento quirúrgico simple, con mínimas molestias post operatorias (3,17,23).

En 1975, Lever y Schaumburg-Lever (32) propusieron cinco cambios histológicos para el diagnóstico del LE cutáneo, los cuales fueron utilizados por muchos patólogos para diagnosticar LE bucal, hasta 1978 que la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone cinco criterios histopatológicos específicos para mucosa bucal, los cuales fueron: hiperortoqueratosis con tapones queratóticos, atrofia de los mamelones epiteliales, degeneración por licuefacción de la capa basal, infiltrado de linfocitos en forma de banda en la lámina propia y depósitos PAS positivos yuxtaepiteliales que semejaran un engrosamiento de la membrana basal (33).

Posteriormente, Schiodt en 1984 (34), estudia 52 criterios histopatológicos. El análisis estadístico, lo condujo a la combinación de varios parámetros y sobre la base de estos, llegó a la definición de cinco criterios denominados "criterios diagnósticos de Schiodt" muy utilizados en la actualidad, los cuales son: hiperqueratosis con placas queratóticas (ver figura N°6), atrofia del estrato espinoso (ver figura N°7), infiltrado inflamatorio profundo (ver figura N°8), edema en la lámina propia (ver figura N°9) y depósitos yuxtaepiteliales PAS positivos, de espesor más o menos continuo (ver figura N°10).

La degeneración colágena severa vista en el LE, es más evidente en el corion profundo y este se aprecia con frecuencia como áreas de material ligeramente teñido, homogéneo y de apariencia hialina, pero se hace más evidente, teñida con PAS AZUL DE ALCIAN, técnica para demostrar depósitos de mucopolisacáridos y ácidos sulfatados (23).

En los casos donde existen dudas para el diagnóstico histológico debido a la similitud con el LP, se debe examinar cuidadosamente el corion más profundo, donde el infiltrado perivascular, es característico de LE y no de LP (23).

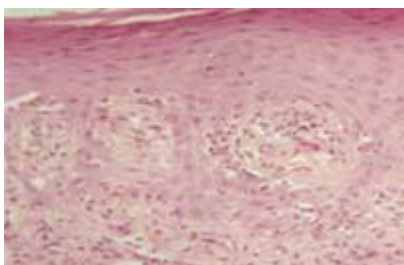


Fig 6. Hiperqueratosis

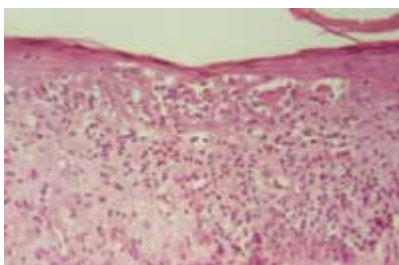


Fig 7. Atrofia del estrato espinoso

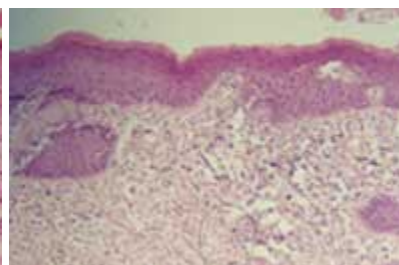


Fig 8. Infiltrado inflam. prof.

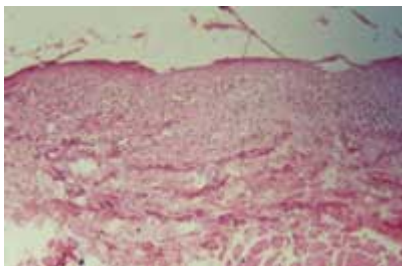


Fig 9. Edema en la lámina propia

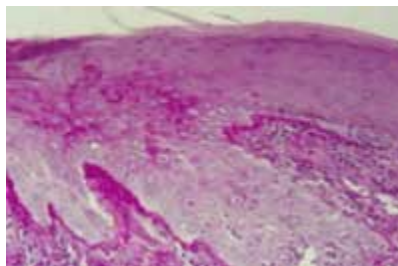


Fig 10. Depósitos PAS (+)

**Características inmunopatológicas:**

La Inmunofluorescencia directa (IFD) es considerada uno de los avances diagnósticos más importantes dentro de las enfermedades del tejido conectivo<sup>35</sup>. Este estudio consiste en revelar la presencia de inmunoglobulinas, componentes del complemento y otras sustancias proteicas dentro de los tejidos afectados (36). Siempre debe ser usada en conjunción con el estudio histopatológico ya que la combinación de estos dos métodos rinde los mejores resultados diagnósticos, sobre todo considerando el hecho de que en muchos casos resulta difícil llegar al mismo tanto clínica como histopatológicamente (4).

La IFD en el LE, busca poner de manifiesto inmunoglobulinas y complemento a través de una banda fluorescente granular continua o discontinua en la zona de la membrana basal llamada "Lupus Band Test" (LBT) (ver figura N°11), la cual puede observarse en piel y mucosa bucal lesionada o que tengan una apariencia sana (7,18,19,26,35).

Las inmunoglobulinas G y M más factor C3 del complemento, son los depósitos inmunes más frecuente en las lesiones bucales de LE, inclusive cuando la enfermedad se vuelve inactiva estos pueden persistir por más tiempo que otros inmunorreactivos en la zona de la membrana basal (35). Es vital para el diagnóstico, que la IFD de lesiones bucales sospechosas de LE muestre resultados positivos y reviste mayor importancia aun por el hecho de que estos depósitos rara vez se observan en LP (4%) y Leucoplasia (3%) (4).

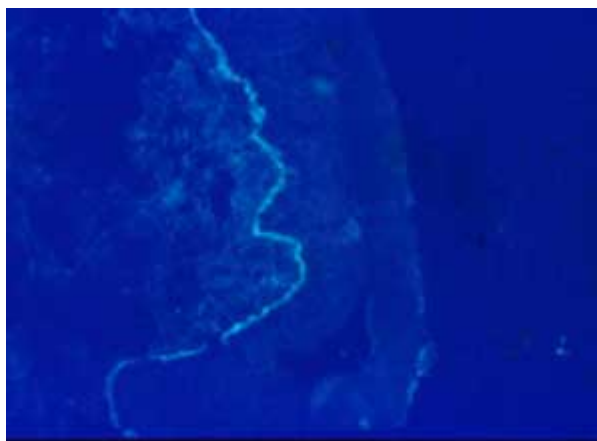


Fig 11. LBT de lesión bucal de LE

**Conclusiones:**

- El LE es una enfermedad autoinmune con repercusión en la cavidad bucal, que se presenta más frecuentemente en el sexo femenino, entre la tercera, cuarta y quinta década de la vida.
- Las lesiones bucales del LE pueden presentarse como primera manifestación de la enfermedad, suelen ser asintomáticas y su presencia es un criterio importante para el diagnóstico.
- El LE en sus dos variantes puede manifestarse en la mucosa bucal, como úlceras asociadas a estrías blancas, máculas eritematosas, erosión y placas descamativas o fisuras en los labios pudiendo coexistir diferentes tipos de estas lesiones en un paciente.

- Las localizaciones anatómicas de la cavidad bucal más frecuentemente afectadas por el LE bucal son paladar, semimucosa labial y carrillos.
- La inmunofluorescencia directa representa un elemento de ayuda para establecer el diagnóstico en cuanto a las manifestaciones bucales del LE, y su patrón consiste en una banda granular fluorescente en la zona de la membrana basal.
- Histopatológicamente existen características claves o de gran importancia para establecer el diagnóstico de las lesiones bucales de LE, y a su vez permiten diferenciarlas del LP bucal, el cual representa su principal diagnóstico diferencial tanto clínica como histopatológicamente, como son: la acantosis, la degeneración de la capa basal, el engrosamiento de la membrana basal y el infiltrado inflamatorio del tipo linfo-histiocitario distribuido perivascularmente.

**Bibliografía:**

1. Louis PJ, Fernández R. Review of systemic lupus erythematosus. *Oral surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 91(5):512-516.
2. Johansson-Stephansson E, Koskimies S, Partanen J, Kariniemi A. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 1989; 125: 791-796.
3. Karjalainen TK, Tomich CE. A histopathologic study of oral mucosal lupus erythematosus. *Oral surg* 1989; 67: 547-54.
4. Orteu CH, Buchanan JAG, Huychinson I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed?. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1219-1223.
5. Mesa M, Kelner R, Pecoraro F, Deasy M. Oral discoid lupus erythematosus. *J Periodontol* 1979; 50: 90-93.
6. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, et al. A model for diseases heterogeneity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32:826-836.
7. Pérez Alfonso R, Giansante E. Lupus Eritematoso Cutáneo. En: Rondon Lugo AJ. *Dermatología*. Caracas: Reinaldo Godoy Editor; 1995.
8. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135: 355-362
9. Handlers JP, Abrams AM, Aberle AM, Auyong T, Melrose RJ. Squamous cell carcinoma of the lip developing in discoid lupus erythematosus. *Oral surg* 1985; 60: 382-386.
10. Trapani S, Ermini M, Falcini F. Human Parvovirus B19 Infection: Its Relationship With Systemic Lupus Erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28: 319-325.
11. Noguera A. *Lupus Eritematoso Sistémico*. 1era ed. Mérida: Consejo de Publicaciones Universidad de Los Andes; 1994.
12. Shafer WG, Levy BM. *Tratado de Patología bucal*. 2da ed. México (DF): Interamericana; 1986.
13. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal Correlaciones clínicopatológicas*. 3era ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
14. Schiodt M, Halberg P, Hentzer B. A clinical study of 32 patients with oral discoid lupus erythematosus. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 85-94.
15. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Inmunología básica y clínica*. 8va ed. México (DF): Manual

- Moderno; 1996.
16. Bonaccorso A, Tripi TR. Lesioni orali nel lupus eritematoso sistemico. Nota II. *Minerva Stomatol* 1998; 47: 33-36.
  17. López J, Mata de Henning M, González N, Pérez-Alfonzo R, Oliver M, Ulrich M. Manifestaciones bucales del lupus eritematoso. Correlación clínica, histopatológica e inmunológica en una muestra de la población venezolana: Tesis de maestría, Facultad de Odontología de la UCV, 2000.
  18. Jonsson R, Heyden G, Westberg G, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumathol* 1984; 11:38-42.
  19. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in Systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989; 121: 727-741.
  20. Archard HO, Stanley HR. Oral Manifestations of chronic Discoid Lupus Erythematosus. *Oral Surg* 1963; 16:696.
  21. Andreasen JO. Oral manifestations in discoid and systemic lupus erythematosus. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 295-310.
  22. Edwards MB, Gayford MB. Oral LE three cases demonstrating three variants. *Oral Surg* 1971; 31:332
  23. Shklar G, Meyer I. The histopathology and histochemistry of Dermatologic lesions in the mouth. *Oral Surg* 1961; 14: 1069-1084.
  24. Giunta JL. *Patología Bucal*. 3era ed. México (DF): Interamericana Mc Graw-Hill; 1991.
  25. Jorizzo JL, Goldsmith SM, Wise CM. Oral lesions in systemic lupus erythematosus. Do ulcerative lesions represent a necrotizing vasculitis *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:389-94.
  26. Urman J, Lowenstein M, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 58-61.
  27. Roundtree J, Weigand DY, Burgdorf W. Lupus erythematosus with oral and perianal mucous membrane involvement. *Arch Dermatol* 1982; 118: 55-56.
  28. Bonaccorso A, Tripi TR. Lesioni orali nel lupus eritematoso sistemico. Nota I: aspetti etiopatogenetici del lupus eritematoso. *Minerva Stomatol* 1998; 47:27-31.
  29. Ulrich M, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse-losler B, Weingart D, Ulrich J. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 2000;29:153-8.
  30. Departamento de dermatología, Universidad de Pensilvania. Tratamiento actual del lupus eritematoso cutáneo. *Dermatology Online Journal* 7: (1):2  
<http://dermatology.cdlib.org/DOJvol7num1/transactions/lupus/werth-esp.html>
  31. Schiodt M. Oral discoid lupus erythematosus. II. Skin lesions and systemic lupus erythematosus in sixty-six patients with 6-year follow-up. *Oral Surg* 1984; 57: 177-180.
  32. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 2 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1975
  33. WHO Collaborating centre for oral precancerous lesions: Definition of leukoplakia and related

lesions: An aid to studies on oral precancer. Oral surg 1978; 46: 518-539

34. Schiodt M. Oral discoid lupus erythematosus. III. A histopathologic study of sixty-six patients. Oral Surg 1984; 57: 281-293.
35. Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, Ullman S. Deposits of immunoglobulins, complement and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia. Oral Surg 1981; 51: 603-608.
36. Daniels TE, Quadra-white C. Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: A diagnostic analysis of 130 cases. Oral surg 1981; 51(1):38-47.