

Efecto del tabaco en lupus eritematoso cutáneo

Dra. María Bibiana Leroux

Caso Clínico:

Paciente femenina de 30 años de edad con diagnóstico de **Lupus eritematoso cutáneo crónico**, confirmado por biopsia de piel, es remitida a nuestra consulta. Presenta dermatosis crónica localizada exclusivamente en mucosa y semimucosa de labio inferior de varios años de evolución que mejora parcialmente con los tratamientos locales (cremas con corticoides y fotoprotección) pero recidiva una y otra vez, a pesar de las medidas instituidas. Fotos A-B. No presenta otras lesiones cutáneas ni signos o síntomas sistémicos.

CLASI: ACTIVIDAD 4— DAÑO 0

Antecedentes: fumadora de 20 cigarrillos diarios desde hace 10 años.

Se propone realizar una nueva biopsia de piel y exámenes clínicos e inmunológicos. La paciente se niega a realizar nueva biopsia de la zona afectada.

Resultados de la analítica:

Anemia

Eritrosedimentación: 1^o hora 18 mm

Anticuerpos antinucleares: positivos 1/320
patrón homogéneo

Proteinograma: leve aumento de inmunoglobulinas.

Resto del examen sin particularidades.

Con estas evidencias se asume como Lupus eritematoso cutáneo crónico resistente al tratamiento con corticoides locales. Se indica hidroxicloroquina 200 mg/día y crema con mometasona local dos veces por día por 30 días. Luego una vez por día por 30 días más y pasa aplicación días alternos. Se indica dejar de fumar.

A las 6 semanas retorna la paciente con lesión sin mejoría clínica. Foto C

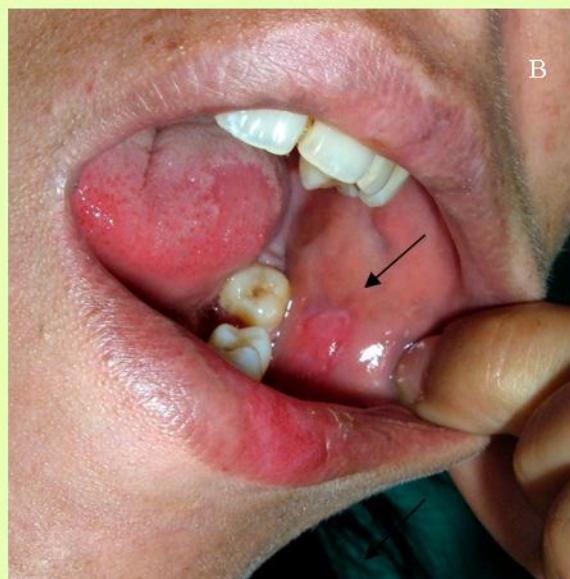
CLASI: ACTIVIDAD 4— DAÑO 0.

La paciente reconoce haber realizado el tratamiento indicado. Sin embargo no ha dejado de fumar, sino por el contrario, relata haber fumado mayor cantidad de cigarrillos por día.

Se deriva a Interconsulta con Psicología.



A



B



C

Luego de 8 meses de terapia psicológica, la paciente logra dejar su tabaquismo y retoma su tratamiento anterior.

A las 12 semanas de haber dejado su hábito y retomado el tratamiento vía oral se observa una franca mejoría de sus lesiones. Foto D. El mismo esquema oral se mantiene, discontiñando la crema con corticoides durante cuatro meses más. Luego la paciente se encuentra libre de lesiones.

En su control anual la paciente continua libre de lesiones y sin tratamiento.



EVIDENCIAS ACTUALES SOBRE EL TABACO

TABACO Y AUTOINMUNIDAD

El tabaco contiene más de 400 ingredientes agregados en su manufactura, además de los cambios constantes que la industria tabacalera promueve en la actualidad. Se ha recomendado realizar monitoreos de los constituyentes del humo del cigarrillo tales como: hidrocarburos aromáticos poli cílicos, nitrosaminas específicas del tabaco, nicotina, componentes orgánicos volátiles, aminas aromáticas y metales. Estas toxinas y los radicales libres pueden interactuar con el DNA causando mutaciones genéticas y activación de genes responsables de enfermedades autoinmunes. El hábito de fumar se ha vinculado al desarrollo de múltiples enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal y cirrosis biliar primaria, entre otras. Los mecanismos patogénicos propuestos son interacciones entre moléculas del tabaco y factores genéticos e inmunológicos como epitope- HLA, factor reumatoide, anticuerpos anti-péptido citrulinado y anti- DNA doble cadena. El humo del cigarrillo ha demostrado estimular la producción de citoquinas pro inflamatorias como TNF alfa, IL1, IL6, IL8 y disminuir los niveles de las citoquinas anti inflamatorias como IL10. 1-2-3-5-6-7-8

TABACO Y LUPUS ERITEMATOSO

Se han realizados distintos estudios para aportar evidencia a esta relación en pacientes con lupus eritematoso. En 2001, Ghaussy reúne 125 pacientes, y concluye que tanto fumadores como ex fumadores previos al diagnóstico de LE tiene riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad comparado con el grupo de no fumadores. 9 En 2006, Freemer 8 estudia la relación entre el hábito de fumar y la presencia de DNA de doble cadena, para lo cual diseña un trabajo en base a tres grupos:

- a. Personas que nunca han fumado,
- b. Antiguos fumadores que hace por lo menos un año que no fuman y
- c. Fumadores habituales.

Sus resultados indican que el grupo de fumadores habituales tiene mayor riesgo de seropositividad para DNA de doble cadena. Dentro de las hipótesis presentadas para explicar sus hallazgos, se plantea que el daño del DNA en fumadores conduce a la formación de autoanticuerpos anti- DNA de doble cadena y puede tener influencia en el desarrollo de LES.

En el mismo año, Majka realiza una revisión de estudios anteriores, donde se analiza la problemática descripta recomendando a los fumadores que padecen LES que cesen de fumar.¹⁰ Durante el año 2009, se han publicado estudios realizados en poblaciones de diverso origen. El estudio multicéntrico de casos y controles realizado en Francia incluye 108 pacientes con LE y 216 controles. Del grupo de pacientes con LE, el 73.1% fumaba comparado con 49.5% de los controles. La mayoría de los fumadores (91%) había comenzado con su hábito con anterioridad a las primeras manifestaciones de su enfermedad. Se evaluó el tiempo de latencia entre el comienzo del hábito y el diagnóstico de la enfermedad en 14.1 años.¹¹ El trabajo observacional de autores canadienses, -12- presenta como objetivo evaluar la relación entre el tabaquismo y el daño cutáneo en LES. Incluyen dentro de sus variables la presencia de alopecia cicatrizal, dato que es de gran interés para los dermatólogos. Dentro de las hipótesis, relacionan el tabaco con la alopecia. El tabaco causaría efectos deletéreos tanto agudos como crónicos en la dermis, en la microcirculación cutánea adyacente a la papila pilosa y en el DNA del folículo piloso. Además, la exposición al tabaco causaría un desbalance en el sistema proteasa- antiproteasa que regula el ciclo de crecimiento del pelo y promueve un exceso de citotoquinas pro-inflamatorias que pueden causar inflamación folicular y fibrosis. Por otra parte, el tabaco altera la homeostasis del tejido elástico y las colagenas, mediante la expresión alterada de la metaloproteinasa 1. Se hace mención a la interacción (ya conocida) entre los antimarialarios -utilizados para el manejo del daño cutáneo, entre otros- y el cigarrillo. Ellos concluyen que los fumadores habituales parecen tener mayor actividad, además de mayor daño cutáneo y cicatrizal. Una investigación realizada en Japón -13- analiza la interacción entre el genotipo y el hábito de fumar. Sería posible que el humo del cigarrillo actuara exacerbando la hipoxia tisular o mediante toxinas generadas por necrosis celular al exponer抗genos intracelulares, esto llevaría a alteraciones en el clearance del sistema inmune precipitando las manifestaciones clínicas de LES en individuos genéticamente predispuestos.

Los eventos tromboticos son más frecuentes y severos en pacientes con LE - asociado o no a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos- comparado con la población general. Dentro de las medidas de prevención en estos pacientes se prioriza el cese del hábito de fumar.¹⁴

INTERACCION ENTRE EL TABACO Y LOS ANTIMALARICOS

Los agentes antimarialarios fueron usados inicialmente para Lupus en 1894 cuando Payne trató un caso de Lupus discoide con quinina. Actualmente hay evidencias que sugieren que la hidroxicloroquina es una medicación esencial en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), debido a que es un fármaco muy seguro con escasa toxicidad, bien tolerado y económico. No solamente mejora las lesiones en piel y la función articular sino que controla la actividad de la enfermedad, las remisiones a largo plazo y aumenta la supervivencia. Los antimarialarios mejoran además síntomas como la fatiga, fiebre, cefalea, pleuritis e inflamación pericárdica. Tiene un efecto positivo en el metabolismo glucémico y lipídico, protegiendo al paciente lúpico de eventos vasculares y trombóticos; además facilita además el efecto de otros agentes como los corticosteroides. Desde hace más de una década se ha observado que el hábito de fumar interfiere con la eficacia de la terapia con antimarialarios en el lupus eritematoso. En la literatura se mencionan experiencias tanto con Lupus eritematoso cutáneo como sistémico.

Las sub-variantes cutáneas incluidas en las referencias son: crónico, sub-agudo, e incluso formas menos frecuentes como lupus tumidus. 15-16-17-18-19

Moghadam-Kia -20- diseña un estudio prospectivo que analiza la severidad de la enfermedad en los sub-grupos de pacientes con LE cutáneo y su respuesta al tratamiento. Para la evaluación de los pacientes se utiliza CLASI – Índice de severidad y actividad de la enfermedad en LE cutáneo- y SLEDAI – Índice de actividad en LES- En sus resultados consignan un grupo de paciente considerado refractario a las terapias convencionales; esto significa que sus lesiones cutáneas permanecían activas a pesar del tratamiento instituido. Las características del grupo refractario fueron: gran predominio femenino, mayor cantidad de LE discoide generalizado y significativa mayor proporción de fumadores.

El mecanismo por el cual, el fumar interfiere con la eficacia de drogas antimaláricas es desconocido. Se cree que inhibiría el efecto de los antimaláricos bloqueando su acumulación dentro de los lisosomas, y además aumentaría su eliminación por inducción de la enzima citocromo P450. 19-17 No existe evidencia médica sobre el impacto del cese del hábito en fumadores con lupus eritematoso cutáneo. Sin embargo, Jeffrey Callen ha visto en su práctica que los pacientes que disminuyen drásticamente o cesan su hábito, responden mejor a los tratamientos. 21

CONCLUSION

El caso planteado es real, pero constituye un arquetipo. Seguramente muchos de los dermatólogos recuerdan casos similares que les hayan tocado en suerte. Espero sus comentarios. Es importante advertir a los pacientes con LE que no deben fumar debido a que su hábito podría estar relacionado con la patogenia, la cronicidad de sus lesiones y la refractariedad al tratamiento con antimaláricos.

Bibliografía

1. Baker RR. An overview of the effects of tobacco ingredients on smoke chemistry and toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2004;42 Suppl:S53-83.
2. Stellman SD. Monitoring the tobacco use epidemic II: The agent: Current and emerging tobacco products. *Prev Med*. 2009 Jan;48(1 Suppl):S1-5.
3. Klareskog L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jan;19(0):49-54.
4. Hardy C.J. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1998;57: 451-455
5. Costenbader KH. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006;15(10):737-45.
6. de Carvalho JF. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009 Jun 1;501-9.
7. Arnsen Y. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010 May;34(3):J258-65.
8. Freeman MM. Association of smoking with dsDNA auto antibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006 May; 65(5): 581-584.
9. Ghauzy ND. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2449-53.
10. Majka DS. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 May; 65(5): 561-563
11. Boeckler P. Association of cigarette smoking but not alcohol consumption with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009 Sep;145(9):1012-6.
12. Turchin I. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2691-3.
13. KIYOHARA C. Cigarette Smoking, STAT4 and TNRSF1B Polymorphisms, and Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. *J Rheumatol* 2009;36:2195-203;
14. Burgos PI. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: risk and protection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Dec;7(12):1541-9.
15. Rahman P.. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1716-9.
16. Wozniacka A.. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus*. 2002;11(2):71-91.
17. Jewell ML. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jun;42(6):983-7.
18. Landet D.. Effect of smoking on the effectiveness of antimalarial drugs for cutaneous lesions of patients with lupus: assessment in a prospective study. *Rev Med Interne*. 2004 Nov;25(10):786-91.
19. Kreuter A.. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009 Mar;145(3):244-8.
20. Moghadam-Kia S.. Cross-sectional Analysis of a Collaborative Web-Based Database for Lupus Erythematosus-Associated Skin Lesions Prospective Enrollment of 114 Patients. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):255-260.
21. Callen JP.. Clinically Relevant Information About Cutaneous Lupus Erythematosus ARCH DERMATOL/VOL 145 (NO. 3), MAR 2009 316-319