

## Lupus eritematoso cutáneo inducido por simvastatina. A propósito de un caso.

Alexis Lara, Elda Giansante, Evangelia Kouri, Elizabeth Ball

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. E-mail: alex77\_ve@yahoo.com

### Resumen:

Las estatinas son fármacos de amplia prescripción en la población adulta. Desde su introducción en el mercado, han sido descritos variados efectos secundarios, entre ellos, algunos casos de lupus eritematoso sistémico y cutáneo. Presentamos un paciente de 48 años quien recibiendo simvastatina desarrolló cuadro clínico, histopatológico e inmunorreumatológico cónsono con Lupus cutáneo. Se discuten diferentes aspectos de la afección.

Palabras clave: lupus eritematoso cutáneo, simvastatina.

### Cutaneous lupus due to simvastatine

#### Abstracts

Statins are drugs widely prescribed for adult populations. Since they introduced in the market various undesirable side-effects have been described, among them some cases of systemic and cutaneous lupus erythematosus. We present a 48-years old patient who while receiving simvastatine developed a clinical, histopathological and immunorreumatological disease similar to cutaneous lupus. Various aspects of the disease are discussed.

Key word: cutaneous lupus erythematosus, simvastatine

### Introducción

Las reacciones farmacológicas pueden tener un amplio espectro clínico de presentación dentro de la dermatología<sup>1</sup>. Las estatinas son fármacos de amplia prescripción en la población adulta debido a sus implicaciones en el tratamiento de la hipercolesterolemia y sus efectos en la morbilidad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares y metabólicas<sup>2</sup>. Desde su introducción en el mercado, han sido descritos variados efectos secundarios, entre ellos, algunos casos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Cutáneo (LEC)<sup>2,3</sup>. Es importante considerar que esta patología puede ser indistinguible clínicamente del LE por autoinmunidad primaria e incluso tener los mismos hallazgos histopatológicos y de laboratorio<sup>1-5</sup>.

### Caso Clínico

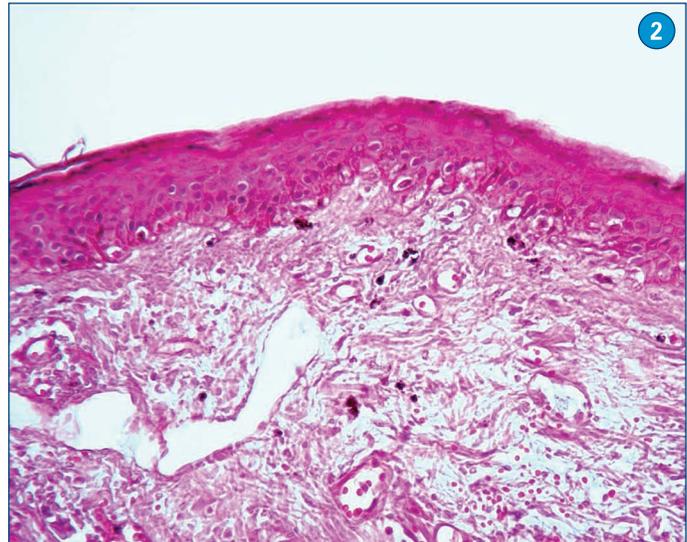
Paciente masculino de 48 años de edad, natural de Caripe, Estado. Monagas y procedente de la localidad, con antecedente de hiperlipidemia mixta en control con ingesta de simvastatina 20 mg / día durante 4 semanas

posterior a lo cual presenta pápulas y placas eritematosas ligeramente pruriginosas de 2 semanas de evolución en áreas fotoexpuestas de cara, tronco y miembros superiores, por lo cual consulta. El paciente niega otros patológicos incluyendo alergia a medicamentos. Niega antecedentes familiares patológicos relevantes.

Al examen físico: piel fototipo IV, turgor y elasticidad acorde a edad. Se observan múltiples y profusas pápulas eritematosas aplanadas así como placas eritematosas anulares con hipopigmentación central y fina descamación blanquecina en cara, miembros superiores, tórax anterior y posterior. No se evidenciaron lesiones en mucosas o afección ungueal (Foto 1).

Se solicitan exámenes de laboratorio incluyendo pruebas inmuno-reumatológicas y la realización de biopsia de piel. Los exámenes de laboratorio general (hematología completa, pruebas de coagulación y química sanguínea) fueron normales. Las pruebas inmuno-reumatológicas dieron como resultado ANA

3+ patrón homogéneo, antiDNA positivo, anti-Histona positivo, anti-Sm negativo, anti-Ro negativo, anti-La negativo, complemento normal.



La biopsia de piel demuestra a menor aumento un adelgazamiento epidérmico, con vacuolización focal de la membrana basal y un infiltrado de células mononucleares que se extiende en dermis superficial y media. A mayor detalle se observan queratinocitos necróticos aislados, extravasación de eritrocitos, depósitos de mucina en dermis papilar y media, y que el infiltrado está compuesto por linfocitos que se distribuyen de forma perivascular e intersticial rodeando incluso los anexos dérmicos (Foto2).

La correlación de los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos permiten concluir el caso como Lupus Eritematoso Inducido por Fármacos (LEIF), en este caso por simvastatina.

El paciente recibe esteroides tópicos (furoato de mometasona 0.1%), fotoprotección y la suspensión del uso de simvastatina con lo que el cuadro clínico se resuelve en su totalidad en 4 semanas de evolución.

### Discusión

La incidencia global de LEIF no ha sido bien estimada todavía<sup>3,5</sup>. No obstante, algunos autores estiman que en Norteamérica, hasta un 10% del total de casos de LES pudiesen tratarse de formas inducidas por drogas<sup>5</sup>. Se describe usualmente en pacientes entre 50 y 70 años, y no existe diferencia en la incidencia relacionada al sexo del paciente afectado. El LEIF puede ser una manifestación que aparece semanas, meses e incluso años de exposición al fármaco desencadenante<sup>1,5</sup>. La lista de medicamentos implicados es amplia, y abarca un espectro de drogas utilizadas para diferentes patologías, tales como antihipertensivos, antibióticos o anticonvulsivos<sup>1,5,6</sup>.

La patogenia del LEIF aun no está bien establecida: se plantea que debe existir una susceptibilidad genética para desarrollar este trastorno, sin que necesariamente exista una condición autoinmunitaria primaria de base. Además, puede deberse a un trastorno en el metabolismo de la molécula desencadenante que genere mimetismo antigénico con reactividad de los linfocitos ante estos metabolitos<sup>6</sup>. Las drogas que se metabolizan por acetilación (como hidralazina y procainamida) y que son más bien manejadas por metabolismo oxidativo, tienen mayor probabilidad de producir LEIF<sup>5,7</sup>. Es por eso, que los pacientes ancianos son más susceptibles a desarrollar esta patología, en vista de ser usualmente polimedicados y además tener un enlentecimiento en la tasa de metabolismo hepático por acetilación<sup>1,6,7</sup>.

Usualmente las formas de LES desencadenadas o exacerbadas por fármacos desarrollan los síntomas en

cuestión de días, mientras que los síntomas de LEIF suelen aparecer más tardíamente<sup>3,6,7</sup>. Esta observación sugiere que existen mecanismos similares entre LE primario y LEIF pero con diferencias operacionales específicas en la aparición y el mantenimiento de la autoinmunidad, considerando que los síntomas del LEIF desaparecen rápidamente al suspender el medicamento causante, y que esta conducta representa uno de los pilares claves para el diagnóstico<sup>1,3,5,6,7</sup>.

Existen consideraciones para el diagnóstico presuntivo de LEIF<sup>5,6</sup>:

- Paciente sin diagnóstico previo de LE
- Uso de un fármaco 3 semanas hasta 2 años antes de la aparición de los síntomas
- Presencia de autoanticuerpos
- Mejoría clínica rápida y normalización mas bien lenta (semanas a meses) de los títulos de autoanticuerpos al suspender el fármaco implicado

Siempre se ha considerado que la presencia del autoanticuerpo tipo anti-histona, es un marcador altamente sensible y específico para el LEIF. No obstante, es necesario recalcar que hasta un 50% de los pacientes con LES pueden tener esta prueba positiva. Se ha sugerido que en los pacientes con LEIF, la positividad de antiDNA es rara y que los valores de complemento están dentro de límites normales, contrario a lo observado en los pacientes con LES en actividad<sup>4,8</sup>.

Pocos casos de LE por simvastatina han sido reportados a lo largo de los años, con formas de presentación variable y un amplio espectro clínico de

afección por sistemas<sup>3,9-12</sup>. Este tipo de LEIF suele afectar sólo piel y articulaciones, aunque se han descrito casos de LEIF por otros fármacos con afección renal, hematológica y del sistema nervioso central (SNC)<sup>3,4-6</sup>. En general, los pacientes con LEIF que desarrollan afección renal o del SNC suelen tener mal pronóstico<sup>3,6,7</sup>, sin embargo, algunos autores plantean que estos casos pudiesen corresponder a formas primarias de LE que aparecieron abruptamente con la ingesta del fármaco como desencadenante<sup>1,2,6,7,13</sup>.

## Referencias

1. Sharma V, Sethuraman G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview. *J Postgrad Med* 1996; 42: 15-22
2. Noel B, Panizzon R. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatol* 2004; 208: 276-7
3. Noel B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 17-24
4. Lamont D, Lai M. Systemic Lupus Erythematosus. 2006. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic564.htm>
5. Kauffman C, Fredeking A. Lupus Erythematosus, Drug-induced. 2007. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/DERM/topic107.htm>
6. Pramatarov K. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 367-77
7. Rubin R. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005; 209: 135-47
8. Shen G, Shoenfeld Y, Peter J. Anti-DNA, antihistone, and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16: 321-34
9. Hanson J, Bossingham D. Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Lancet* 1998; 352: 114
10. Bannwarth B, Miremont G, Papapietro P. Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1667-8
11. Khosla M, Butman A, Hammer D. Simvastatin-induced Lupus Erythematosus. *South Med J* 1998; 91: 873-74
12. Ahmad A, Fletcher M, Roy T. Simvastatin-induced lupus-like syndrome. *Tenn Med* 2000; 93: 21-2 [abstract]
13. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006; 15: 757-761