

Original

Características clínico-epidemiológicas e histológicas de los pacientes con Lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas

Rosalba Riveros¹, Beatriz Di Martino¹, José Manuel Mascaró Galy²

¹ Universidad Nacional de Asunción, Hospital de Clínicas, Cátedra de Dermatología, San Lorenzo, Paraguay
² Hospital Clínic, Departamento de Dermatología, Barcelona, España

RESUMEN

Fecha de envío

27/05/21

Fecha de aprobación

30/05/21

Palabras claves

lupus, lesiones cutáneas, específicas, dermatitis de interfase

Introducción: El lupus eritematoso, enfermedad inmunomediada, inflamatoria, crónica, multisistémica, con toque cutáneo en la mayoría de los casos, pudiendo la afectación cutánea preceder incluso en décadas a la sistémica, o ser un marcador de actividad. La afectación cutánea del lupus se divide en lesiones específicas e inespecíficas, según tengan o no dermatitis de interfase a la histopatología.

Objetivos: General: Describir las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas que acudieron a la Cátedra de Dermatología de FCM-UNA desde enero de 2008 a diciembre de 2018.

Material y método: Diseño: Estudio observacional descriptivo de corte transversal. Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos. Criterios de Inclusión: Pacientes portadores de lupus eritematoso de ambos sexos y cualquier edad que acudieron al Consultorio Externo de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas-UNA desde enero de 2008 a diciembre de 2018, portadores de lesión cutánea asociada a Lupus Eritematoso con confirmación anatómo-patológica. Fuentes de información: Pacientes que acudieron a la Cátedra de Dermatología e Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso.

Resultados: Obtuvimos preponderancia en mujeres (79%) en edad reproductiva (32,7%), procedentes de área urbana (56%), amas de casa (37,7%), con exposición solar (62%), en su mayoría múltiples lesiones (71%), localizadas en rostro (28%), correspondiendo preferentemente a lesiones específicas del lupus (68%), los cuales fueron representados por el lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) en 56% de las lesiones. Dentro de las lesiones inespecíficas fueron mayoría las vasculitis (38%), todos los pacientes recibieron indicación de antipalúdicos y protección solar, manejo multidisciplinario con reumatología y otros departamentos según el caso.

Conclusión: Identificar de manera adecuada éstas lesiones proporciona un dato fundamental para el diagnóstico y el manejo de los pacientes lúpicos, en muchas ocasiones estas manifestaciones cutáneas y/o mucosas pueden revelar actividad sistémica

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
rriveros@med.una.py
(R. Riveros Rivarola)

Clinical-epidemiological and histological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus with cutaneous manifestations.

ABSTRACT

Keywords

lupus, skin lesions, specific, interface dermatitis

Introduction: Lupus erythematosus is an immune-mediated, inflammatory, chronic, multi-systemic disease, with cutaneous involvement in most cases. Cutaneous involvement may

precede systemic involvement by decades, or be a marker of activity. Cutaneous involvement of lupus is divided into specific and nonspecific lesions, depending on whether or not they have interface dermatitis on histopathology.

Objectives: To describe the clinical, epidemiological and histopathological characteristics of patients with lupus erythematosus with cutaneous manifestations who attend the Department of Dermatology of FCM-UNA from January 2008 to December 2018. 2018, regardless of age, patients with SLE associated lesions confirmed by pathology.

Method: Design: Descriptive cross-sectional observational study. Sample: Non-probabilistic of consecutive cases. Inclusion criteria: patients with lupus erythematosus of both sexes and any age who attended the Outpatient Clinic of the Department of Dermatology of the Hospital de Clínicas-UNA from January 2008 to December 2018, with skin lesions associated with lupus erythematosus. to December 2018, carriers of skin lesions associated with Lupus Erythematosus with anatomopathological confirmation. Sources of information: patients who attended the Chair of Dermatology and clinical histories of patients diagnosed with lupus erythematosus.

Results: Patients were predominantly females (79%) of reproductive age (32.7%). Most patients were from urban areas (56%) and housewives (37.7%). Sixty two percent reported sun exposure. Most patients had multiple lesions (71%), and 28% had facial lesions. Lesions were mostly lupus specific (68%), and classified a chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) (56%). Among the nonspecific lesions vasculitis was the most frequent (38%). All patients received antimalarials and sun protection recommendations. Multidisciplinary management with rheumatology and other departments according to the case was frequent.

Conclusion: Adequately identifying these lesions provides fundamental data for the diagnosis and management of lupus patients; on many occasions these cutaneous and/or mucosal manifestations may reveal systemic activity.

Corresponding author
Email:
rriveros@med.una.py
(R. Riveros Rivarola)

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad que afecta a diversos órganos, por lo que presenta diferentes manifestaciones clínicas e inmunológicas. A través de los años, debido a un mayor conocimiento de la patogenia, así como del pronóstico, y los nuevos fármacos, incluyendo los biológicos, se ha modificado la morbi-mortalidad de esta enfermedad¹.

Las personas portadoras de LES presentan frecuentemente lesiones cutáneas, y/o mucosas; algunas de estas forman parte de los criterios diagnósticos de LES (Exantema malar, Lupus Discoide, Fotosensibilidad y Úlceras orales) según los criterios de Colegio Americano de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology) 1982 y del modificado de 1997; y de los nuevos criterios de clasificación del LES del grupo Internacional de Clínicas Colaboradoras del Lupus Sistémico (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) que revisaron y validaron los criterios del ACR, que además incluyen al Lupus Cutáneo Subagudo, todas las formas de Lupus Cutáneo Crónico y la Alopecia. Esas manifestaciones cutáneo-mucosas del

lupus eritematoso se clasifican en específicas; aquellas con histología característica de lupus eritematoso, que es la dermatitis de interfase, o bien pueden ser inespecíficas, sin dermatitis de interfase, es decir sin daño de la membrana basal a la anatomía patológica¹⁻²². (Figuras 1 y 2)

Las lesiones cutáneas específicas del LES pueden a su vez subdividirse en: agudas, subagudas y crónicas. Mientras que las lesiones cutáneas inespecíficas abarcan una gran cantidad de lesiones que se clasifican según presenten o no daño vascular²³⁻²⁷.

Identificar de manera adecuada éstas lesiones, permite obtener un dato fundamental para el diagnóstico y el manejo de los pacientes lúpicos, en muchas ocasiones esas manifestaciones cutáneas y/o mucosas pueden revelar actividad sistémica^{1,5,23,26}. Este trabajo tiene como propósito determinar las características clínicas e histológicas de las lesiones en piel de los pacientes lúpicos que acudieron a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA), reconocer el comportamiento del lupus cutáneo

en esta población, a fin de realizar precozmente el diagnóstico, y/o considerarlas como signo de actividad, esto permitirá instaurar el tratamiento oportuno.

OBJETIVOS

General: Describir las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas que acudieron a la Cátedra de Dermatología de FCM-UNA desde enero de 2008 a diciembre de 2018. Objetivos Específicos: 1. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de la población estudiada. 2. Describir las características de las lesiones cutáneas identificadas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. 3. Describir los hallazgos histopatológicos en cada una de las lesiones cutáneas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. 4. Relacionar el hallazgo histopatológico con las lesiones halladas.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio observacional descriptivo de corte transversal. Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos. Población: pacientes portadores de lupus eritematoso, de ambos sexos y de cualquier edad que acudieron a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas-UNA por lesiones cutáneas en el período de tiempo establecido de enero de 2008 a diciembre de 2018. Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso de ambos sexos y cualquier edad, portadores de lesión cutánea asociada a Lupus Eritematoso con confirmación anatómo-patológica. Criterios de Exclusión: Pacientes portadores de lupus eritematoso con otro tipo lesiones cutáneas que no corresponden a lesiones específicas o inespecíficas del lupus eritematoso o sin confirmación anatómo-patológica.

Fuente de información: Pacientes portadores de LES y lesiones cutáneas que acudieron a consultar a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas-UNA. Para relevar los datos existentes se procedió a la revisión de historias clínicas del archivo del Servicio.

RESULTADOS

Se reclutaron 61 pacientes con lupus eritematoso que reunieron los criterios de inclusión para este estudio; se constató predominio del sexo femenino con 48 mujeres (79%). El rango etario registrado fue de 4 meses a 74 años, con un promedio de 40,36 (\pm 16,64) años,



Figura 1 Múltiples placas eritematodescamativas, con bordes hiperpigmentados, centro atrófico en espalda y hombros correspondiente a LED generalizado. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.

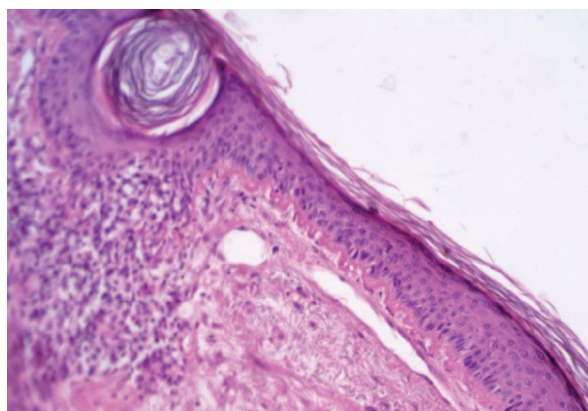


Figura 2 Erupción liquenoide con atrofia epidérmica infiltrado superficial y profundo compatible con LECC. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018 Fuente: archivo fotográfico de la Prof. Dra. Beatriz Di Martino.

un tercio de los pacientes pertenecían al rango de 26-40 años (33%); cabe resaltar que 46 mujeres (95% del total de mujeres), se situaban en el rango de 10 y 55 años, destacando la prevalencia en edad fértil.

La mayoría de los pacientes provenían del área urbana (Departamento Central), 34 casos (56%).

Con respecto a la ocupación, fueron las más frecuentes: dedicación a quehaceres domésticos (QHD) 23 pacientes (37,7%), seguidos por los jornaleros/agricultores 15 casos (24,6%). Considerando al lupus como una enfermedad fotosensible, se dividieron en categorías las profesiones, según estén o no expuestas al sol; así se constató una predominancia de trabajos foto-expuestos.

De los 61 pacientes, 37 (60,7%) presentaban compromiso cutáneo exclusivo sin otras manifestaciones sistémicas. Al examen físico, se encontró que la mayoría, 43 pacientes (71%) poseían múltiples lesiones.

Con respecto al tiempo de evolución, consultaron antes de los 6 meses 36 pacientes (59%), con un promedio de $8,47 \pm 4,82$ meses. El síntoma principal de las lesiones cutáneas fue prurito, 27 casos (44%).

Al observar que la mayoría de los pacientes reclutados presentaba más de una lesión, se contabilizaron un total de 165 lesiones elementales dermatológicas, predominando las pápulas y placas en 113 (68%) casos; de estas 165 lesiones elementales dermatológicas 46 (28%) estaban ubicadas en zonas foto-expuestas.

Se realizó estudio anatómo patológico a los 61 pacientes de este estudio, como la mayoría presentaba más de una lesión, en algunos casos se tomaron más de una muestra de biopsia, en general con técnica de sacabocado, arrojando un total de 74 resultados anatómo patológicos. Se constató predominio de las lesiones cutáneas específicas en 50 informes (68%), seguidas de las lesiones cutáneas inespecíficas en 21 (28%), y sólo en 3 casos (4%) se hallaron lesiones cutáneas de difícil clasificación.

De las 50 lesiones cutáneas específicas correspondieron en su mayoría a Lupus Cutáneo Crónico (LECC) 28 lesiones (56%), dentro de este grupo de LECC, las lesiones fueron localizadas en 15 casos (54%) y 13 lesiones (46%) fueron generalizadas. En estos pacientes predominaron las lesiones múltiples, todas en zonas foto-expuestas, la mayoría del sexo femenino y los que procedían de zonas rurales, promedio de 39,7 años.

En los 13 casos de Lupus Cutáneo Agudo (LECA) (26% del total de muestras) la edad promedio fue de 40 años, con múltiples lesiones, localizadas en áreas foto-expuestas, todas mujeres, que trabajan con mucha exposición solar y procedentes de áreas urbanas.

En las 9 lesiones de LECSA (18% del total de biopsias), promedio de edad 43,03, todas con múltiples lesiones en zonas foto-expuestas, predominio en mujeres, de zona urbana, con trabajos que requieren mucha foto-exposición.

Dentro de las lesiones cutáneas inespecíficas se obtuvieron 21 muestras; predominando las Vasculitis 8 (38%), Paniculitis 6 (29%), lesiones Esclerodermiformes/Morfeiformes 4 (19%), en 1 caso cada uno (5% cada uno) de Pioderma Gangrenoso (Dermatitis Neutrofílica), Urticaria, Atrofia Blanca.

Lesiones cutáneas de difícil clasificación se encontraron en 3 pacientes, en 2 casos (67%) con lesiones histológicas de lupus pernicio, ambas mujeres, en edad

fértil, procedentes de medio urbano, con profesiones no foto-expuestas, estas lesiones fueron desencadenadas por el frío, una de ellas en nariz y la otra en dedos de las manos; y un resultado (33%) correspondió a lupus tímido, también en persona del sexo femenino, en edad fértil, de área urbana, con trabajo no foto-expuesto y localizada en rostro.

En la analítica laboratorial cabe resaltar que, de los 61 pacientes incluidos en el estudio, 28 de ellos (45%) tenían resultados de ANA, 24 (86%) fueron positivos. Por otra parte, 20 pacientes del total (33%) portaban resultados de Ac Anti DNA, siendo positivos en 10 de los mismos (50%); 13 individuos del total (21,3%) contaban con resultados de Ac Anti Ro, positivo en 10 casos (80%). Considerando los casos con Ac Anti Ro positivos y el tipo de lesión se determinó esta distribución: LECC (3 casos), LECSA (3 casos), Paniculitis (2 pacientes), LECA (1 paciente), y Urticaria (1 persona). Por último, 9 pacientes del total contaban con dosaje de Ac Anti LA (15%), pero sólo 3 (33,3%) fueron positivos, con esta distribución en un caso cada uno: LECSA, LECC, Urticaria. Los 33 pacientes restantes del estudio no contaban con ningún resultado al momento de la consulta y muchas de estas personas no volvieron a control, por lo que se tiene esta limitación en la información de los datos laboratoriales.

Todos los pacientes recibieron la indicación de una foto protección adecuada, además de medidas de cuidados generales de la piel, seguimiento de su medicación de base, se agregaron antipalúdicos (Hidroxicloroquina), a aquellos que no estaban tratados con esa medicación; y en los casos con indicación acorde a la lesión se agregaron corticoesteroides tópicos; todos los pacientes fueron remitidos para manejo en conjunto con reumatología.

DISCUSIÓN

Coincidente con los datos proveídos por la literatura y otros trabajos, se ha encontrado en este estudio predominio del sexo femenino, en su mayoría con dedicación a labores domésticas, con edad promedio de $40,36 \pm 16,64$ años, siendo el rango etario de mayor afectación de 26 a 40 años, en concordancia con otros trabajos epidemiológicos realizados en nuestro país (2014) y en Colombia; además de los datos de una cohorte europea y la literatura en general, donde enfatizan en el predominio de lupus eritematoso en mujeres y en edad reproductiva^{1,13,23,29-35}.

La mayoría de los pacientes de este estudio son procedentes de áreas urbanas (capital y alrededores),

probablemente esto se deba a la accesibilidad de este servicio de dermatología, este dato también coincide con la casuística anterior realizada en nuestro país, así como en otros reportes realizados en Latinoamérica, sin embargo, este dato no se contempló en publicaciones de estudios europeos y norteamericanos. A pesar de que la mayoría procedía del medio urbano, en nuestro estudio resultó estadísticamente significativa la relación entre procedencia rural y lesiones específicas de lupus eritematoso cutáneo de tipo crónico, posiblemente relacionado al trabajo bajo exposición solar^{13,14,30,36}.

Los pacientes reclutados para este trabajo, consultaron por las lesiones que aparecieron en piel en su mayoría con menos de meses de evolución, dato muy positivo, pues permite realizar de forma temprana el diagnóstico de la enfermedad, y por consiguiente instaurar tratamiento y mejorar el pronóstico; es de suma importancia el seguimiento a largo plazo, una vez diagnosticada la enfermedad cutánea, pues existen informes y análisis de otros estudios retrospectivos que refieren que la afectación cutánea puede preceder al LES, incluso hasta 14 años antes de las manifestaciones sistémicas^{31,32,37,38}.

Al examen físico de las lesiones elementales cutáneas, se encontró que en mayor porcentaje de pacientes presentaban múltiples lesiones, las cuales, en su mayoría eran pápulas y placas eritemato descamativas características o placas alopecicas, distribuidas sobre todo en zonas foto-expuestas; con asociación estadísticamente significativa con respecto a las lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso en este estudio; esto coincide con otros datos expuestos en la literatura; es bien conocido el hecho de que el sol es un factor determinante en su patogenia. Estas lesiones se acompañaban de prurito como síntoma principal, lo que va acorde a lo citado en otros estudios similares^{2,25,31,33,35,37}.

Se buscó en este estudio la relación de las lesiones cutáneas en los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas específicas e inespecíficas del LE, a todos los pacientes incluidos se les había realizado estudio anatómo patológico, la mitad correspondían a lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso, es decir las que presentan dermatitis de interfase; predominantemente LECC, seguidas de LES y LECSA en ese orden dentro de las específicas; seguidas de las inespecíficas, y en menor medida de las difícil clasificación; cabe resaltar de que, a pesar de la importancia de la histopatología a la hora de diagnosticar y clasificar el lupus eritematoso cutáneo, existen muy pocos trabajos al respecto, sin embargo, un tra-

bajo realizado por el servicio de dermatología del Hospital Cayetano Heredia de Perú entre los años 2003 y 2008, donde si bien no se realizó una diferenciación de lesiones específicas o inespecíficas o de difícil clasificación, describieron los diversos hallazgos histopatológicos de las lesiones en piel en pacientes lúpicos, pudiendo perfectamente transpolarlos a nuestro estudio; de ese modo coincide con los hallazgos de mayor proporción de lupus discoide, seguidos de LECA y por último de LECSA, como en este trabajo; pero con respecto a las lesiones cutáneas inespecíficas o las de difícil clasificación del lupus eritematoso, ellos encontraron en igual medida al LECA lesiones de paniculitis perniosis lúpica, seguidas del lupus túmido, incluso en mayor proporción que el LECSA, y por último lupus ampollar en igual cantidad que el LECSA^{24,25,39,40}.

El manejo de los pacientes con lupus eritematoso siempre debe realizarse de manera multidisciplinaria con el departamento de reumatología, medicina interna y otros departamentos según amerite el caso, sin embargo, cabe resaltar que existe dificultad en el manejo y seguimiento de nuestros pacientes, pues muchos de ellos ya no acuden a los controles perdiéndose el seguimiento. Sin embargo, estos datos son comparables con otros estudios previos de nuestro país y de nuestro continente, a diferencia de lo reportado en Europa donde los pacientes acuden con más regularidad a los controles, donde además cuentan con más tecnología y medios para el tratamiento^{13,30,32,35,41}.

CONCLUSIÓN

1. Las lesiones cutáneas son más frecuente en mujeres (79%), con una media de la edad de 40,36±16,64 años.
2. Las lesiones cutáneas más frecuentes fueron las placas eritemato descamativas y/o alopecicas (68,5%), en zonas foto-expuestas (48%), múltiples (71%).
3. El hallazgo histopatológico de las lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso es la dermatitis de interfase vacuolar con infiltrado inflamatorio superficial y profundo perifolicular. En tanto que en las inespecíficas son más diversas, destacando la vasculitis aguda neutrofílica leucocitoclástica.
4. Las lesiones cutáneas específicas (68%) fueron predominantes, a su vez dentro de éstas las lesiones de LECC (56%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during

- a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003; 82(5): 299-308.
2. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-86.
 3. Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ, Bloch DA. Analysis of the 1982 ARA lupus criteria data set by recursive partitioning methodology: new insights into the relative merit of individual criteria. *J Rheumatol* 1988; 15(10):1493-8.
 4. Piette JC. Updating the American College of Rheumatology criteria for systemic lupus erythematosus: comment on the letter by Hochberg. *Arthritis Rheum* 1998;41(4):751.
 5. Sánchez-Schmidt JM, Pujol-Vallverdú RM. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. *Semin Fund Esp Reumatol* 2006;7(1): 12-26.
 6. Kuhn A, Wenzel J, Weyd H. Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47(2): 148-62.
 7. Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Systemic Lupus Erythematosus: A Companion to Rheumatology. Elsevier Health Sciences 2007. 602 p.
 8. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(12): 2545-50.
 9. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004;13(11): 829-37.
 10. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2011; 377(9767): 721-31.
 11. Zhang Q, Liang Y, Yuan H, Li S, Wang J-B, Li X-M, et al. Integrated analysis of lncRNA, miRNA and mRNA expression profiling in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Med Sci AMS* 2019; 15(4): 872-9.
 12. Shvedova A, Yanamala N, Kisin E, Khailullin T, Birch M, Fatkhutdinova L. Integrated Analysis of Dysregulated ncRNA and mRNA Expression Profiles in Humans Exposed to Carbon Nanotubes. *PLoS ONE* 2016;11(3): 1-32.
 13. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus* 2016; 25(8): 850-6.
 14. Vázquez MA, Rojas E, Losanto J, Bauman K, Acosta ME, Avila G, et al. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes de la cohorte Lupus Paraguay (2013-2014). *Mem Inst Investig En Cienc Salud* 2019; 17(1):69-74.
 15. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(2):144-50.
 16. Furst DE, Clarke AE, Fernandes AW, Bancroft T, Greth W, Iorga SR. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus* 2013; 22(1): 99-105.
 17. Housey M, DeGuire P, Lyon-Callo S, Wang L, Marder W, McCune WJ, et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among Arab and Chaldean Americans in southeastern Michigan: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. *Am J Public Health* 2015;105(5):74-79.
 18. Hermansen M-LF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016; 43(7):1335-9.
 19. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, Winkelmayer WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2669-76.
 20. Adinolfi A, Valentini E, Calabresi E, Tesei G, Signorini V, Barsotti S, et al. One year in review 2016: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4): 569-74.
 21. Moroni G, Quaglini S, Radice A, Trezzi B, Raffiotta F, Messa P, et al. The Value of a Panel of Autoantibodies for Predicting the Activity of Lupus Nephritis at Time of Renal Biopsy. *J Immunol Res* 2015; 2015: 1-9.
 22. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? *Reumatol Clin* 2016; 12(5): 274-81.
 23. Hersh AO, Arkin LM, Prahald S. Immunogenetics of cutaneous lupus erythematosus. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28(4): 470-5.
 24. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009; 145(3): 249-53.
 25. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6(2): 84-95.
 26. Bielsa Marsol I, Rodríguez Caruncho C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *Inmunología* 2010; 29(3): 100-10.
 27. Bijl M, Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CGM. Inflammatory clearance of apoptotic cells after UVB challenge. *Autoimmunity* 2007; 40(4): 244-8.
 28. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Müller A, Lauceviciute I, Rieker J, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1504-16.
 29. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1518-26.
 30. Sanchez E, Nadig A, Richardson BC, Freedman BI, Kaufman KM, Kelly JA, et al. Phenotypic associations of genetic susceptibility loci in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1752-7.
 31. Cui YX, Fu CW, Jiang F, Ye LX, Meng W. Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus* 2015; 24(12): 1308-17.
 32. Di Martino B. Dermatitis de interfase por drogas de las formas leves a las severas. Una visión dermatopatológica. *Our Dermatol Online* 2012; 3(1): 10-16.
 33. Dickey BZ, Holland KE, Drolet BA, Galbraith SS, Lyon VB, Siegel DH, et al. Demographic and clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus at a paediatric dermatology referral centre. *Br J Dermatol* 2013; 169(2): 428-33.
 34. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(2): 315-6.
 35. Bielsa I, Herrero C, Font J, Mascaró JM. Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(6): 1265-7.
 36. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 27-32.
 37. Redissi A, Litaïem N. Lupus Pernio. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536968/>
 38. Proaño López NE, Arévalo Ordóñez IM. Elementos que reumatólogos y dermatólogos deberían conocer sobre el lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Reumatol* 2016; 18(2): 150-4.
 39. Reyes MV, Vanaclocha Sebastián F. Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo resistente. *Semin Fund Esp Reumatol* 2012;13(3):77-84.
 40. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheuma-tol* 2012; 39(4): 759-69.
 41. Puig, Ruíz de Morales J, Dauden E, Andreu J, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública* 2019; 93(1): 1-19.