

MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

VERONICA SAURIT¹, RICARDO CAMPANA², ALEJANDRO RUIZ LASCANO², CRISTINA DUCASSE², ANA BERTOLI¹, SANTIAGO AGÜERO¹, ALEJANDRO ALVARELLOS¹, FRANCISCO CAEIRO¹

Departamentos de ¹Reumatología y ²Dermatología, Hospital Privado, Córdoba

Resumen El objetivo fue estudiar en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) la prevalencia de las lesiones mucocutáneas. Se incluyeron 77 pacientes. Las lesiones mucocutáneas fueron clasificadas en específicas y no específicas. Se definió el fototipo, exposición solar y fotoprotección. Se relacionaron las lesiones con la serología y la actividad de la enfermedad. Las lesiones específicas encontradas fueron: agudas (67.5%), lupus subagudo (6.3%) y lesiones crónicas (26.0%). Las lesiones no específicas fueron: alopecia difusa (59%), fotosensibilidad (57%), fenómeno de Raynaud (47%), úlceras orales (16%) y livedo reticularis (12%). El fototipo 3 (35%) fue predominante; la exposición a las radiaciones ultravioletas fue moderada en 74%. Sólo 47% utilizaron protectores solares. Los anticuerpos anti-Ro se relacionaron en forma significativa con eritema malar, fotosensibilidad, livedo reticularis y alopecia. Los anticuerpos anti-Sm se relacionaron con fenómeno de Raynaud. Todas estas lesiones se observaron con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad activa. La prevalencia de las manifestaciones mucocutáneas fue ligeramente más elevada a la informada en otras series. Hubo mayor prevalencia de eritema malar, alopecia difusa, fotosensibilidad y livedo reticularis en pacientes con enfermedad activa y anti-Ro (+) y de fenómeno Raynaud con anti-Sm.(+).

Palabras clave: lesiones mucocutáneas, LES

Abstract *Mucocutaneous lesions in patients with systemic lupus erythematosus.* The objective was to analyze the prevalence of mucocutaneous lesions in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). During a 3-year period, we analyzed 77 patients with a diagnosis of SLE. The mucocutaneous lesions were classified into specific and non-specific. We defined skin type, sunlight exposure and photoprotection and correlated these lesions with serology and disease activity. Acute specific lesions were found in 67.5% of the patients, subacute lupus in 6.5% and chronic lesions in 26.0%. The most prevalent non-specific lesions were alopecia (59.7%), photosensitivity (57.1%), Raynaud's syndrome (46.7%), oral ulcerations (15.6%) and livedo reticularis (11.7%). Skin type 3 (35%) and exposure to mild ultraviolet radiation (74%) were seen in the majority of the patients. Appropriate sunlight protection was only used by 47% of the patients. When dermatological lesions and serology were compared, we found a significant association between malar rash, photosensitivity, livedo reticularis and alopecia with the presence of anti-Ro and Raynaud's phenomenon in patients with positive anti-Sm. The presence of malar rash, photosensitivity, Raynaud's phenomenon, diffuse alopecia and livedo reticularis was more frequent among patients with active disease. The prevalence of mucocutaneous manifestations in our population was slightly higher than data reported in other series. The presence of malar rash, diffuse alopecia, photosensitivity and livedo reticularis significantly related with the presence of anti-Ro and Raynaud's phenomenon with anti-Sm. All these lesions were more frequently seen in patients with active disease.

Key words: skin lesions, SLE

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica de etiología desconocida y se caracteriza por la producción de múltiples autoanticuerpos. Su incidencia es variable, con un rango entre 12-50/100 000 habitantes dependiendo de las distin-

tas áreas geográficas. Más frecuente en mujeres (5-9/1) particularmente durante los años reproductivos, con un pico de incidencia entre los 15 y 40 años¹⁻³.

Las manifestaciones cutáneas del LES fueron descritas por primera vez por dermatólogos (Hebra, 1845) quienes demostraron la importancia de estos hallazgos en el diagnóstico de la enfermedad^{3, 4}.

El compromiso cutáneo mucoso en el LES es muy frecuente (71 a 85%) e importante para el diagnóstico, conformando cuatro de los once criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)^{5, 6}.

Recibido: 28-XI-2002

Aceptado: 6-V-2003

Dirección Postal: Dra. Verónica Saurit, Hospital Privado, Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina
FAX (54-351) 468-8865 e-mail: reumatologia@hospitalprivadosa.com.ar

Guilliam en 1977 y Sontheimer en 1984 confeccionaron una clasificación de las lesiones dermatológicas lúpicas basados en su morfología clínica, la duración de las lesiones individuales (agudas, subagudas y crónicas) y su histopatología e inmunopatología (específicas y no específicas)⁴.

Los objetivos de este estudio fueron: a) analizar la frecuencia de las lesiones dermatológicas, fototipo, fotoprotección y exposición solar de pacientes con LES y b) relacionar las lesiones cutáneo mucosas con la serología y actividad de la enfermedad.

Materiales y métodos

Durante un periodo de tres años (noviembre 1995-noviembre 1998) se estudiaron 77 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) que reunían cuatro o más criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁶. Los mismos fueron evaluados por los mismos reumatólogos y dermatólogos mediante una ficha protocolizada en un hospital general.

La población estudiada (caucásica americana, descendientes de españoles, italianos, y en grado mucho menor de la mezcla de los anteriores con aborígenes), pertenece a la zona central de la República Argentina, con un clima templado, una latitud de 31° 25' 16,4" sur y una altitud de 439 metros.

Se clasificaron las lesiones mucocutáneas según Guilliam en específicas y no específicas, evaluándose además otras lesiones mucocutáneas no lúpicas⁴.

Se relacionaron las lesiones específicas e inespecíficas con la actividad de la enfermedad, para lo que se utilizó el índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI)⁷ a todos los pacientes en el momento de la consulta, sin tener en cuenta el compromiso mucocutáneo.

El anticuerpo antinuclear (ANA) fue determinado por inmunofluorescencia usando Hep2 como sustrato (Kallestad); para el anti-ADN se usó *Crithidia luciliae* (INOVA). Los anticuerpos de los antígenos nucleares extractables como RNP, Sm, Ro/SS-A and La/SS-B se determinaron con contra inmunoelectroforesis (INOVA), y los anticuerpos anticardiolipinas IgG (aCL) por ELISA (Genesis).

Se determinó la prevalencia de fotosensibilidad, alopecia, livedo reticularis, lupus subagudo, úlceras orales, eritema malar, lupus discoide y Raynaud en relación a la presencia o no de ADN, ENAs y aCL. También se las relacionó con la actividad de la enfermedad usando el índice (SLEDAI) en todos los pacientes, sin considerar el compromiso mucocutáneo (SLEDAI 0: sin actividad, SLEDAI >0: enfermedad activa)⁷. Se realizaron biopsias de piel sólo a los pacientes que planteaban problemas diagnósticos.

Se clasificaron los tipos de piel de acuerdo con Fitz-patrick⁸, definiéndose como:

Fototipo 1: Piel muy blanca. Eritema post exposición solar sin bronceado posterior, **2:** Piel blanca. Eritema con mínimo bronceado, **3:** Piel blanca. Eritema con bronceado normal, **4:** Piel negra. Sin eritema post exposición.

Exposición solar (radiaciones ultravioletas: RUV). Se evaluó los dos meses antes de la consulta: Sin exposición: exposición mínima tanto laboral como recreativa a las radiaciones ultravioletas. Exposición moderada: exposición a RUV recreativas (fines de semana).

Exposición severa: gran exposición diaria, tanto laboral y/o recreativa.

Fotoprotección: Sí: uso correcto de protectores solares, con factor de protección solar (FPS) >20 acompañado de mé-

todos físicos adecuados. No: uso incorrecto de protectores solares. Sin protección con métodos físicos.

El análisis estadístico se realizó con el programa Epi Info v6. Se utilizó chi cuadrado y test exacto de Fisher con corrección de Yates. Se calculó *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC 95%). Se consideró con significación estadística un $p < 0.05$.

Resultados

Se evaluaron 77 pacientes con diagnóstico de LES, 69 (89%) mujeres y 8 (11%) varones (índice 9/1). La edad promedio fue de 34.2 años (7-80) y el tiempo promedio de enfermedad al inicio del estudio de 5.9 años. El promedio de seguimiento fue de 27.3 meses (1-36).

Sesenta y ocho pacientes (93%) presentaron lesiones mucocutáneas durante el curso del estudio. Por anamnesis y/o examen físico se constató que en 42 (62%) pacientes estas lesiones constituyeron el primer signo de la enfermedad.

Con respecto a la historia familiar, 9 (11.7%) pacientes tenían antecedentes de LES o LED; 6 de ellos (7.7%) tenían familiares de 1^{er} grado y 3 (3.8%) de 2^o grado.

Veintisiete pacientes (35%) presentaron fototipo tipo 3, 23 (30%) fototipo 2, 14 (18%) eran de fototipo 4, 7 (9%) fototipo 5, 6 (8%) fototipo 1 y ningún paciente tenía fototipo 4.

La exposición a radiaciones UV fue moderada en 57 (74%) pacientes, en 19 (26%) no tenían exposición y en 1 (1.3%) la exposición fue severa. No usaban fotoprotección 41 (53%) pacientes.

Las lesiones específicas agudas fueron observadas en 52 (67.5%) pacientes, 12 de ellos presentaron eritema malar y en otras zonas expuestas en forma simultánea. El eritema malar solo, se presentó en 47 (61.0%) pacientes. Las lesiones subagudas de tipo psoriasisiforme en 3 (3.8%) pacientes y tipo anular en 2 (2.6%). Las lesiones específicas crónicas fueron vistas en 20 (26%) pacientes; del tipo discoide en 15 (19.4%) de ellos, seguido por el lupus sabañón en 3 (4%) y la paniculitis lúpica en 2 (2.5%).

Las lesiones no específicas que se presentaron con mayor frecuencia fueron: fotosensibilidad en 44 pacientes (57%) y alopecia difusa en 46 (59%). Las lesiones vasculares fueron observadas en 65 pacientes (84.4%) con predominio del fenómeno de Raynaud en 36 (46.7%), livedo reticularis en 9 (11.7%) y lesiones de vasculitis en 5 (6.5%). El compromiso de la mucosa oral fue vista en 15 pacientes (20%), con un predominio de las úlceras orales en 12 (16%).

Las lesiones mucocutáneas no lúpicas fueron divididas en infecciosas (virales, micóticas y bacterianas) y no infecciosas. En el primer grupo se destacó la presencia de herpes zoster en 11 (14%) pacientes. El compromiso micótico predominante estuvo dado por tiña pedis y onicomiosis; un paciente presentó una dermatoficia generalizada por *Microsporum canis*. En el grupo de las

lesiones no infecciosas, se presentaron un paciente con psoriasis, uno con eritrodermia por barbitúricos y otro con eccema generalizado.

Los 77 pacientes eran ANA (+), de los cuales, 53 (68.8%) tenían ADN (+).

A 65 pacientes (89%) se les realizó ENA. 34/65 (52.3%) fueron positivos; de los cuales 14 (21.5%) tenían anti-Ro/SS-A, 10(15%) anti-RNP, 6(9%) anti-Sm, 4(6%) anti-La/SS-B. Se realizó a 41/77 pacientes (56%) estudio de anticardiolipina IgG, de los cuales 28(68%) fueron positivos.

Se relacionaron las lesiones específicas (agudas, subagudas y crónicas) e inespecíficas con autoanticuerpos. No se observó relación significativa con la presencia de anti-DNA y anti-La (SS-B). Se encontró mayor prevalencia de eritema malar (p = 0.019), fotosensibilidad (p = 0.042), livedo reticularis (p = 0.034) y alopecia (p = 0.05) en pacientes con anti- Ro (SS-A). Se observó una mayor prevalencia de Raynaud (p = 0.005) en pacientes con anti-Sm.

Al relacionar la actividad de la enfermedad (SLEDAI extra piel) con la presencia de lesiones cutáneas (específicas y no específicas) (Tabla 1) se observó que el rash malar se relacionó significativamente con la actividad de la enfermedad (p = 0.0000001), al igual que la presencia de fotosensibilidad (p = 0.0002), fenómeno de Raynaud (p = 0.0027), alopecia difusa (p = 0.008) y livedo reticularis (p = 0.048).

Discusión

Múltiples trabajos en todo el mundo han mostrado como las diferencias étnicas y el medio ambiente podrían modificar de alguna manera la expresión clínica y serológica del LES⁹⁻¹⁰.

La realización de este estudio fue motivada por la necesidad de evaluar las características de las manifestaciones mucocutáneas de los pacientes con LES en nuestra población, la cual está compuesta por pacientes en su mayoría de raza blanca, y observar si existía una relación entre la actividad de la enfermedad y las manifestaciones en piel.

La edad promedio de nuestros pacientes, la relación mujer / varón, la duración media de la enfermedad y el porcentaje de familiares de 1º y 2º grado con LES o LED no difieren sustancialmente con lo publicado por otras grandes series¹¹⁻¹⁶.

La prevalencia de manifestaciones mucocutáneas en nuestra población fue del 93%, cifra algo mayor que la publicada en otros trabajos (55-85%)^{3,5,11,12}. El 62% de los pacientes presentaron afección mucocutánea en el inicio de la enfermedad, lo cual fue superior a lo observado en informes previos^{5,11,12}. Se observó que no usaban protectores solares en forma adecuada el 53% de los pacientes, dato que pone de manifiesto la necesidad de insistir, a través de la educación, sobre una correcta protección solar.

TABLA 1.– Relación entre enfermedad activa (SLEDAI extra piel) y manifestaciones cutáneas

Lesiones	Enfermedad activa N = 45	Sin enfermedad activa N = 32	OR	IC 95%	P
Específicas					
Agudas					
Eritema malar , nº (%)	41 (91.1)	6 (18.75)	24.42	9.86-28.31	0.0000001
Eritema otras áreas, nº (%)	13 (28.8)	4 (12.5)	2.84	0.74-11.79	0.1527217
Subagudas	4 (8.8)	1 (3.12)	3.02	0.29-74.75	0.3031509
Crónicas					
Discoide, nº (%)	10 (22.2)	5 (15.6)	1.54	0.42-5.95	0.6683444
Paniculitis, nº (%)	2 (4.4)	0 (0)	ND	-	0.3383459
Sabañón, nº (%)	3 (6.6)	0 (0)	ND	-	0.1939850
No específicas					
Fotosensibilidad, nº (%)	34 (75.5)	10 (31.25)	6.8	2.23-21.46	0.0002747
Alopecia difusa, nº (%)	33 (73.33)	13 (40.62)	4.02	1.38-11.94	0.0080864
Fenómeno de Raynaud, nº (%)	28 (62.22)	8 (25)	4.94	1.64-15.35	0.0027496
Compromiso mucoso, nº (%)	12 (26.66)	3 (9.37)	3.52	0.80-17.54	0.1104545
Livedo reticularis, nº (%)	8 (17.77)	1 (3.12)	6.70	0.77-150.75	0.0482503

Las lesiones específicas agudas, tuvieron una incidencia del 61%, comparable a otras publicaciones¹⁰⁻¹². El eritema malar se relacionó con la presencia de anti-Ro (+) y se presentó con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad activa.

No se encontraron diferencias marcadas con otros autores referidas a la presentación de las lesiones subagudas (6.5%), aunque en el grupo argentino de la serie de Gladel¹⁸ se observó una menor prevalencia (3.3%). Hubo un leve predominio del tipo psoriasiforme en nuestros pacientes. La mayoría de los estudios han hallado una incidencia del 60 al 80% aproximadamente del anti-Ro en pacientes con lupus cutáneo subagudo¹⁹⁻²⁵. En nuestra población estas lesiones se encontraron con mayor frecuencia en pacientes Ro (+) y con antifosfolípidos (+), aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Estas lesiones no se correlacionaron con la actividad de la enfermedad.

De las lesiones crónicas, el lupus discoide fue la más frecuentemente encontrada (19.4%). Dubois *et al*¹³ informaron cifras similares en sus series (14-29%). Esta lesión no se relacionó con la serología ni con la actividad de la enfermedad. El lupus sabañón, manifestación muy poco frecuente en la casuística mundial, representó el 4% en nuestro estudio. Aunque lo publicado por Yell *et al* fue muy superior (20.5%). La paniculitis lúpica representó el 2.5%, coincidente con otros autores (2-3%)¹⁵.

De las lesiones lúpicas no específicas, la fotosensibilidad se presentó en un 57% de los pacientes, no difiriendo de lo encontrado por Yell *et al*¹² (63%) y por Worrall *et al*¹⁷ (48%), pero sí con Dubois y Tuffanelli¹³ (32.7%). El eritema fotosensible en asociación con anti Ro, fue descrito por primera vez por Madison *et al*²⁶ y confirmado por Mond *et al* y por Lee y David²⁷, donde establecieron que el anti-RO al depositarse en la piel probablemente tenga implicancia en el daño de la misma. Coincidiendo con lo expresado anteriormente, en nuestra población se encontró asociación entre fotosensibilidad, presencia de anti-Ro y actividad de la enfermedad.

La incidencia de alopecia no cicatrizal fue del 59%. Yell *et al*¹² encontró en un 40% dichas lesiones y Dubois¹³ en un 21.3%. Esta lesión fue relacionada con la actividad de la enfermedad y fue más prevalente en pacientes Ro y Sm positivos.

A pesar que las lesiones como fotosensibilidad, alopecia, livedo reticularis y fenómeno de Raynaud son consideradas como no específicas por William, en nuestra serie se presentaron con elevada frecuencia y se relacionaron en forma significativa con la serología y la actividad de la enfermedad.

El compromiso mucoso fue del 20%, algo menor a lo publicado por Yell *et al*¹² (35%), Grigor *et al* (34%)¹⁴ y Worrall *et al*¹⁷(36%), y algo mayor que lo publicado por Estes y Cristian¹⁵ (7%) y Dubois y Tuffanelli¹³ (9.1%). Aunque estas lesiones fueron más frecuentes en pacientes

con enfermedad activa, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

Las lesiones vasculares fueron muy prevalentes en nuestra población, siendo el fenómeno de Raynaud la más frecuente. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de Raynaud con anti-Sm y en pacientes con actividad de la enfermedad. Hallazgos similares fueron reportados por Grinpenberg *et al*²⁹. En otras series la presencia de anti-RNP se asoció con Fenómeno de Raynaud en pacientes lúpicos y en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo. El valor clínico de estas asociaciones es incierto.

La presencia de anti-RNP parece relacionarse con la mayor incidencia de fenómeno de Raynaud en pacientes lúpicos y en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo²⁸. Grinpenberg *et al*²⁹ describieron también la asociación entre el fenómeno de Raynaud con la presencia de anti-Sm, lo que coincide con lo observado entre nuestros pacientes. Esta alteración fue más frecuente entre los pacientes activos.

La presencia de livedo reticularis se asoció con la actividad de la enfermedad y con la presencia de anti-Ro (+). Se ha descrito que la presencia de la misma y de otras lesiones en piel secundaria a trombosis son cuadros reconocidos del síndrome antifosfolípido³⁰⁻³², con un riesgo relativo de tener esta lesión de 23 veces cuando se tiene cardiolípidinas elevadas³³. En nuestro estudio, esta lesión fue más frecuente en el grupo con anticardiolípidinas (+) sin ser un hallazgo estadísticamente significativo.

El bajo registro de afecciones mucocutáneas no lúpicas bacterianas pudo deberse a que dichas lesiones fueran tratadas por sus médicos de cabecera en su lugar de origen.

La presencia en unos pocos pacientes de lesiones cutáneas no relacionadas a lupus, como psoriasis vulgar, eccema generalizado, eritrodermia por drogas y de una dermatoficia extendida, plantearon interesantes problemas de diagnóstico diferencial y requirieron de la consulta al especialista y la utilización de métodos complementarios para aclarar su diagnóstico definitivo.

En conclusión, en este estudio se observó que la prevalencia de las manifestaciones mucocutáneas de los pacientes con LES fue ligeramente superior a la publicada en otras series. Hubo un alto porcentaje de pacientes que no usaban protección solar. Hubo mayor prevalencia de eritema malar, alopecia difusa, fotosensibilidad y livedo reticularis en pacientes con enfermedad activa y anti-Ro (+).

Bibliografía

1. Dafna D Gladman & Murray B Urowitz. Systemic lupus erythematosus, clinical features. *In*: Klippel J, Dieppe P. Textbook of Rheumatology, London: Mosby-Year Book, 1994, section 6.2, p 1-20.

2. Schur P,H. Clinical Features of SLE. *In: Kelley W, Harris E, Shaun R, Clement B. Textbook of Rheumatology, Philadelphia Saunders, 1993, p 1017-42.*
3. Kenneth C, K. Definition, Classification, Activity and damage indices. *In: Wallace DJ, Bevrá H. Dubois' Lupus Erythematosus, Baltimore Williams & Wilkins, 1997; p 19-29.*
4. Sontheimer M.D. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 85-95.
5. Battagliotti C, Gentiletti A, Pons Estel B. LES: aspectos clínicos-criterios diagnósticos. *In: Lupus Eritematoso Sistémico, G. B Editores Asociados, Argentina 1998, 93-106.*
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
7. Bombardier C, Gladman D, Murray B, *et al.* Derivation of the SLEDAI, disease activities index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
8. Pathak M, Fitzpatrick B. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis and skin cancer with sun-protective agents. *In: Fitzpatrick B. Textbook of Dermatology in General Medicine, New York Mcgraw: 1993; 137: 1689-716.*
9. Ballou SP, Khan MA Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age. *Arthritis Rheum* 1982; 1: 55-60.
10. Al-Mekaimi A. Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based Rheumatology clinic in Kuwait. *Lupus* 1997; 6: 668-74.
11. HM Al- Attia and YH Al Ahamed. Mucocutaneous disease in Arabs with SLE. *Lupus* 1998; 7: 535-9.
12. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135: 355-62.
13. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of SLE. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-11.
14. Grigor R, Edmonds J, Lewkonja R *et al.* Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 121-8.
15. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-95.
16. Lee P, Urowitz MB, Bookman AAM, *et al.* Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infection, aseptic necrosis and prognosis. *Q J Med* 1977; 46: 1-32.
17. Worrall JG, Snaith ML. A reumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *Q J Med* 1990; 74: 319-30.
18. Pons Estel.B, Cardiel Rios, Alarcón Segovia D *et al.* SLE in Latin America: "Hispanics" are not a homogeneous group. A multinational cohort using Arthros 2.0 database. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S 105 (435).
19. Sontheimer RD. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus: a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1982; 97: 664-71.
20. Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus clinical, serologic immunogenetic and therapeutic consideration in 72 patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1007-13.
21. Hymes SR, Russell TJ, Jordon RE. The anti-RO antibody system. *Int J Dermatol* 1981; 25: 1-7.
22. Provost TT. Detection of anti RO (SS-A) antibodies by gel double diffusion and a sandwich ELISA in systemic and subacute cutaneous lupus erythematosus and Sjögren Syndrome. *J Autoimmun* 1991; 4: 87-96.
23. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus: a review of clinic-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64: 285-95.
24. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Medic NA* 1989; 73: 1073-90.
25. McCauliffe DP. Cutaneous diseases in adults associated with anti RO/SS-A autoantibody production. *Lupus* 1997; 6: 158-66.
26. Maddison. Antibodies to nuclear ribonucleoprotein. *J Reumatol* 1978; 5: 407-11.
27. Lee LA, David KM. Cutaneous lupus erythematosus. *Curr Probl Dermatol* 1989; 5: 407-11.
28. Takeda Y, Wang GS. Enzyme linked immunosorbent assay using isolated small nuclear ribonucleoprotein polypeptides as antigens to investigate the clinical significance of autoantibodies to these polypeptides. *Clin Immuno Immunopathol* 1989; 50: 213-30.
29. Gripenberg M, Teppo AM, Friman C. Antibodies to Sm and SS-A demonstrated by enzyme immunoassay. *Rheumatol Int* 1991; 11: 209-13.
30. Alarcon Segovia D. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-65.
31. Weinstein C, Miller MH. Livedo reticularis associated with increased titers of cardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987; 123: 596-600.
32. Asherson RA, Mayou SC, Merry P, *et al.* The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 1989; 120: 215-21.
33. Englert HJ, Loizou S, Hughes GRV. Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: a case control study. *Am J Med* 1989; 87: 408-10.

Too much rest is rust.

Descansar demasiado es oxidarse

Sir Walter Scott (1771-1832)