

Manifestaciones Específicas del Lupus Cutáneo

Cristián Vera K.
Dermatólogo
Profesor Asistente Adjunto
Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con compromiso multisistémico. La piel es el segundo órgano más afectado. Las lesiones del lupus cutáneo pueden ser clasificadas en específicas y no específicas, dependiendo de la presencia de dermatitis de interfase. Las lesiones específicas pueden ser divididas en tres categorías –crónico, subagudo u agudo– basados en la morfología, duración de las lesiones y la histopatología. Las lesiones cutáneas pueden producir considerable morbilidad y resultar en lesiones dolorosas, alopecia, desfiguración, etc. Este trabajo describe las lesiones específicas del lupus cutáneo, de modo de facilitar el diagnóstico clínico.

Palabras clave: Lupus, manifestaciones, piel.

Specific manifestations of cutaneous lupus

Summary

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with multiorgan involvement. The skin is the second most commonly affected organ. Cutaneous lupus erythematosus may be classified in specific and not specific lesions, according to the presence of interphase dermatitis. Specific skin lesions are subdivided into three categories –chronic, subacute and acute cutaneous lupus– based on clinical morphology, average duration of skin lesions and routine histopathologic examination.

Lupus skin lesions can produce considerable morbidity resulting from painful skin lesions, alopecia, disfigurement, etc. This paper describes specific skin manifestations of cutaneous lupus, in order to facilitate clinical diagnosis.

Key words: Lupus, manifestations, skin.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cutánea es la segunda manifestación clínica más frecuente después de las artralgias, ocurriendo en el 70%-80% de los pacientes, y es la primera manifestación en el 23%-28% de ellos.⁽¹⁾

El lupus cutáneo tiene muchas morfologías clínicas, haciendo que su diagnóstico sea muchas veces difícil de realizar. Dadas las implicancias de su diagnóstico y la necesidad frecuente de uso de terapias sistémicas, es de gran ayuda realizar una biopsia de piel confirmatoria. Una biopsia con inmunofluorescencia directa (IFD) no es siempre necesaria si la patología es diagnóstica, ya que existen casos de falsos positivos, particularmente en áreas fotoexpuestas.⁽²⁾ Por ende, la IFD es de gran ayuda cuando la biopsia cutánea no se diagnostica y existe sospecha de LEC.

Las lesiones cutáneas de lupus eritematoso pueden ser divididas en específicas y no específicas, dependiendo si presentan dermatitis de interfase a la histología o no.⁽³⁾

Las lesiones específicas de piel incluyen al Lupus cutáneo crónico (LCC), Lupus cutáneo subagudo (LCSA) y Lupus cutáneo agudo (LCA). El lupus cutáneo crónico típicamente incluye a lupus cutáneo localizado, generalizado, hipertrófico, paniculitis lúpica y el lupus tímido.

Los pacientes con cualquiera de estas lesiones específicas de Lupus cutáneo pueden cumplir criterios para Lupus eritematoso sistémico (LES), y pueden presentar más de un subtipo de lesiones específicas.

La probabilidad de cumplir criterios para LES varía con cada tipo de LCC, en donde el lupus discoide localizado tiene un 5% de probabilidad de cumplir criterios para LES, el lupus discoide generalizado un 20%, y el LES es visto rara vez en pacientes con paniculitis lúpica o lupus tímido. Aunque el 50% de los pacientes con LCSA tienen LES, sólo un 10%-15% tendrán una forma severa de LES que comprometa órganos.⁽⁴⁻⁷⁾ Muchos de los pacientes son diagnosticados como LES sólo por sus hallazgos cutáneos, lo que ha hecho cuestionar la utilidad de tener cuatro criterios cutáneos para el LES.⁽⁸⁾

Las lesiones no específicas de piel no presentan dermatitis de interfase a la dermatopatología y/o pueden ser vistas en otras enfermedades. Incluyen vasculitis (leucocitoclástica, urticarial y poliarteritis nodosa-like), vasculopatía (lesiones tipo degos, atrofia blanca), telangiectasias periungueales, livedo reticularis, tromboflebitis, fenómeno de Raynaud, alopecia no cicatricial (alopecia areata, efluvio telógeno y el pelo lúpico), esclerodactilia, nódulo

los reumatoídeos, calcicosis cutis, urticaria, úlceras en las piernas, acantosis nigricans, eritema multiforme y liquen plano, entre otras. Las lesiones no específicas cutáneas están más frecuentemente asociadas a LES que las lesiones específicas.^(1,9)

2. LOS SUBTIPOS DE LUPUS CUTÁNEO ERITEMATOSO

En 1981 Gilliam y Sontheimer categorizaron las lesiones específicas de Lupus cutáneo en tres grupos basados en la longitud del tiempo en que los síntomas típicamente se presentan: a) Lupus cutáneo crónico (LCC), que incluye el lupus discoide (LD), lupus profundo, y más recientemente el lupus tímido; b) Lupus cutáneo subagudo (LCSA), con sus formas anular y psoriasiforme, y c) Lupus cutáneo agudo (LCA), que incluye el rash malar (mariposa lúpica) y el lupus cutáneo agudo generalizado.⁽³⁾

Todas estas formas de Lupus cutáneo pueden ocurrir de manera simultánea y a veces compartir características clínicas, pero para efectos didácticos serán descritas en forma separada. Como los diferentes subtipos tienen asociaciones distintas con enfermedad sistémica, es importante clasificar las lesiones de la piel a un subtipo determinado.

2. A) LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO

Lupus discoide

El lupus discoide (LD) es una dermatosis crónica, atrófica, cicatricial y fotosensible que usualmente compromete al folículo piloso. El LD es la forma más frecuente de LCC, siendo más frecuente en mujeres (mujeres-hombres: 3:2) con un peak de incidencia entre la segunda y cuarta década de vida, y en la raza afroamericana.⁽¹⁰⁾

Las lesiones primarias son placas eritematosas bien definidas, con descamación leve a moderada, y que varían entre algunos milímetros a 15 cm (Figura 1). En la medida que las lesiones progresan, las escamas toman una coloración blanco-grisácea, se engruesan y se hacen adherentes a la piel, acumulándose en la apertura de los folículos pilosos (taponamiento folicular). Cuando la escama se levanta, los pacientes se quejan de dolor, y proyecciones cónicas pueden verse en la base, dando el signo de la alfombra. Las lesiones se pueden expandir lentamente en forma centrífuga, con una inflamación activa e hiperpigmentación en la periferia, dejando una cicatriz atrófica, telangiectasias e hipopigmentación al centro. Las cicatrices y/o atrofia están presentes en la mitad de los pacientes, y esta característica las separa de las lesiones de LCSA. Las lesiones de LD pueden presentar respuesta isomórfica (fenómeno de Koebner), lo que significa que las lesiones

pueden aparecer después de trauma local (grataje, golpes, etc.).⁽¹¹⁾

El LD puede ser limitado a la cabeza o cuello (LD localizado) u ocurrir por arriba y debajo del cuello (LD generalizado). Las lesiones ocurren típicamente en la cara, cuero cabelludo, orejas, en escote y en las áreas extensoras de los brazos. El LD usualmente no compromete los pliegues nasogenianos, y cuando compromete las orejas incluye la concha (Figura 2). El LD induce alopecia cicatricial irreversible en un tercio de los pacientes.⁽¹²⁾

Aun cuando las úlceras orales son más frecuentes en los pacientes con LES, 24% de los pacientes con LD tienen compromiso mucoso.⁽¹³⁾ Las lesiones orales discoideas se presentan como una úlcera o área eritematosa bien delimitada o una placa atrófica irregular con estrías queratósicas radiales y telangiectasias (Figura 3). Las lesiones mucosas discoideas afectan primariamente la mucosa no queratinizada (paladar blando, labial, mejillas y los procesos alveolares hasta la gingiva). Las lesiones orales pueden compartir características clínicas e histológicas con el liquen plano.⁽¹⁴⁾ El LD de los labios típicamente compromete el bermellón (Figura 4).

Las lesiones palmoplantares de LD son poco frecuentes y carecen de características clínicas de LD, dada la ausencia de folículos pilosos en las palmas y plantas. La mayoría de ellas tienen compromiso periungueal que lleva a una onicodistrofia.

La historia natural es variable, sin embargo; en la mayoría de los casos el componente inflamatorio de LD se resolverá sin terapia. Los pacientes no tienden a desarrollar evidencias clínicas o serológicas de LES. El LD se encuentra en cualquier momento entre un 15%-30% de los pacientes con LES, y un 5%-10% de los pacientes con LD progresarán a LES.^(15,16) Los pacientes con LD localizado tienen una probabilidad de remisión del 50% aproximado; en cambio, el LD generalizado se inactiva sólo en el 10% de los casos. El LD generalizado y el LD asociado a títulos altos de anticuerpos tienen mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad sistémica.⁽¹⁵⁾ Los pacientes con LD localizado, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica y lupus tímido son más propensos a tener sólo enfermedad cutánea.⁽¹⁷⁾ Aquellos pacientes con LD que progresan a enfermedad sistémica tienden a tener baja actividad de la enfermedad medida en escalas de actividad.⁽¹⁸⁾

Los fumadores tienen mayor riesgo de desarrollar LD que los no fumadores. Cuando se compara a los pacientes con LD fumadores versus los no fumadores, los fumadores tienen un compromiso cutáneo más extenso en comparación a los no fumadores.⁽¹⁹⁾ El lupus cutáneo inducido por drogas es poco frecuente, y usualmente está asociado a agentes fluorouracilos.⁽²⁰⁾

Lupus eritematoso hipertrófico (verrucoso)

Ésta es una forma poco frecuente de LEC, en la cual los cambios hipertróficos vistos en el LD son predominantes. Se presenta como placas ovales o redondas asociado a tumores elevados hiperqueratósicos y con descamación, principalmente en áreas fotoexpuestas.⁽²¹⁾

Paniculitis lúpica (lupus profundo)

La paniculitis lúpica (PL) afecta la grasa subcutánea. La presentación típica es de uno o dos nódulos o placas induradas que afectan los brazos, cara, glúteos, tórax y, menos frecuente, abdomen, espalda y cuello. La PL generalizada ha sido descrita en pacientes con déficit de C2-C4⁽²²⁾ y en pacientes con síndrome de antifosfolípidos.⁽²³⁾ Las lesiones pueden ser dolorosas. La piel por sobre las lesiones puede ser normal, presentar eritema, atrofia o ulceración.⁽²⁴⁾ Las lesiones curan con atrofia y cicatriz (Figura 5). Algunos pacientes tienen antecedentes de trauma local, y existen casos en que las lesiones aparecieron o se exacerbaron después de la vacunación contra la hepatitis B⁽²⁵⁾ o con el tratamiento con interferón- β .⁽²⁶⁾ Existe una variante poco común de PL llamada mastitis lúpica, que consiste en nódulos bien circunscritos unilateral o bilaterales, que comúnmente se confunden a la mamografía con carcinoma.⁽²⁷⁾

La PL puede ocurrir sola, antes o después de la aparición de LED o LES. El 70% de los pacientes con PL tienen un LED asociado, comúnmente sobre las lesiones de PL.⁽²⁸⁾ Las lesiones tienden a resolverse de manera espontánea y seguir un curso crónico caracterizado por períodos de remisión y exacerbación con un promedio de seis años. La desfiguración permanente es común.

Lupus tímido

El lupus tímido (LT) son pápulas urticariformes únicas o múltiples de 2 a 4 cm de diámetro, o nódulos o placas de color eritemato-violáceo de configuración anular o redondeada, en áreas fotoexpuestas como la cara, cuello, tronco superior, brazos (Figura 6). A diferencia de otras formas de lupus cutáneo se tiene una relación hombre-mujer de 1:1. La característica clínica principal es la ausencia de compromiso epidérmico y lo infiltrado de sus lesiones.⁽²⁹⁾ La principal diferencia entre el LT y otras formas de lupus cutáneo crónico es la ausencia de cicatriz, hiperqueratosis y atrofia. En contraste con la urticaria clásica, las lesiones son no pruriginosas y duran más 24-48 horas. El LT en general comienza en verano dada la exposición solar. La fotosensibilidad es una característica importante en estos pacientes, y en algunas series, el 70% de los pacientes presentaron fotosensibilidad comprobada por fototest.⁽³⁰⁾

Las lesiones no específicas son poco comunes en pacientes con LT, y sólo muy pocos son clasificados como LES, lo que indica que el LT es una variante de lupus cutáneo de curso benigno.⁽³⁰⁾ Las secuelas cutáneas son significativamente menores que en pacientes con LED y LCSA.^(31, 32)

Lupus perniótico

El lupus perniótico es una forma poco frecuente de lupus cutáneo crónico.⁽³³⁾ Existe una forma familiar autosómica dominante que se presenta en niños⁽³⁴⁾ y una forma esporádica que se presenta en mujeres en edad media. Los primeros síntomas típicamente ocurren con el frío, pero no remiten completamente con el calor. Se presenta como pápulas o nódulos eritematosos en los dedos de manos y pies, cara y orejas. En un comienzo puede ser pruriginoso, pero luego se hace doloroso. Cuando las lesiones se localizan en las plantas se puede desarrollar una necrosis rápidamente. Se puede presentar en forma concomitante con LED u otras formas de lupus cutáneo. El 50% de los pacientes con lupus perniótico presentan LED, y en el 34% de los pacientes las lesiones persisten más allá del invierno.⁽³⁵⁾

2. B) LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO

El lupus cutáneo subagudo (LCSA) es una forma de lupus cutánea fotosensible que no deja cicatriz y que se asocia a anticuerpos anti-Ro. Puede ocurrir en pacientes con LES, ser inducida por drogas, o puede estar asociada a otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, o a déficit de complemento. Usualmente se presenta en mujeres en su cuarta década de vida, como una enfermedad pápulo-escamosa o anular no cicatricial que compromete principalmente áreas fotoexpuestas. Existen dos formas clínicas: la anular o policíclica y la variante psoriasiforme o pápulo-escamosa (Figura 7). La forma anular tiene mayor compromiso dérmico, se distribuye en forma centrípeta y a veces adquiere una configuración urticarial; en cambio, la forma psoriasiforme tiene compromiso epidérmico y una distribución centrífuga.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con LCSA cumplirán cuatro criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR) para LES, casi siempre acompañados de síntomas músculo-esqueléticos, tales como artralgias y artritis.

Lupus neonatal

En el lupus neonatal los hallazgos son transitorios y clínicamente se presenta como un LCSA. Lo más frecuente es encontrar una placa eritemato-violácea alrededor de los ojos y con leve descamación, lo que se conoce



Figura 1. Lupus discoide facial.



Figura 4. Compromiso del bermellón en paciente con lupus discoide.



Figura 2. Compromiso de concha en paciente con lupus discoide.



Figura 5. Cicatrices atróficas en brazos de paciente con lupus profundo.

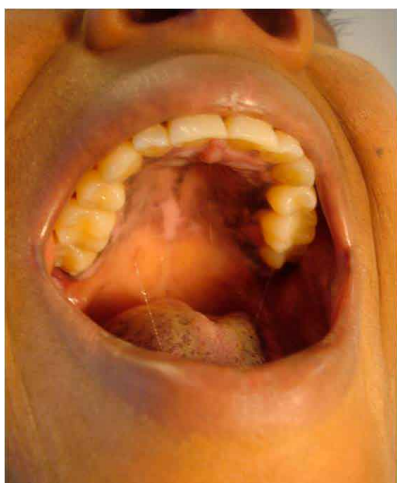


Figura 3. Lupus discoide en mucosa oral.



Figura 6. Placa urticarial en brazo de paciente con lupus tímido.

como máscara de ojos u ojos de búho.⁽³⁶⁾ Esta erupción está asociada a la presencia de anti-Ro materno, y se ha descrito su inicio o exacerbación por la exposición solar.

Síndrome de Rowell

Es una entidad poco frecuente caracterizada por la coexistencia de una forma de lupus cutáneo y lesiones tipo eritema multiforme (lesiones anulares con compromiso mucoso o sin él). No está claro si es una entidad única o si es una forma de LCSA. Existen ciertos hallazgos comunes, dentro de los que destacan: lesiones tipo eritema multiforme, presencia de ANA moteado, anti-Ro y un factor reumatoideo.⁽³⁷⁾ Es considerado una reacción de hipersensibilidad tipo IV a ciertas infecciones, medicamentos y otros factores gatillantes.⁽³⁸⁾

LCSA inducido por drogas

El lupus cutáneo inducido por drogas es un síndrome relacionado a la exposición continua de alguna droga (desde meses hasta décadas) y que se resuelve al discontinuar la droga.⁽³⁹⁾ Ha sido asociado a un gran número de fármacos, dentro de los que destacan la hidroclorotiazida, bloqueadores del canal del calcio, terbinafina, inhibidores en la enzima convertidora de la angiotensina, estatinas, interferón, inhibidores de la bomba de protones y la capcitabina.^(40, 41)

Las lesiones cutáneas aparecen en promedio a las 7,27 semanas desde que se introduce la droga, y mejoran entre las 6 y 12 semanas de discontinuación de la misma.⁽⁴²⁾

2 C) LUPUS CUTÁNEO AGUDO

El lupus cutáneo agudo (LCA) corresponde a lesiones cutáneas en el contexto de una enfermedad sistémica activa. Puede tener una distribución localizada o generalizada, o presentarse en una forma severa aguda.

1) LCA localizado: también conocido como mariposa lúpica o rash malar, comúnmente es la primera manifestación de un LES, precediendo a veces por semanas o meses la enfermedad sistémica. Es un rash eritematoso asociado con edema sobre las prominencias malares que se extiende sobre la nariz (Figura 8). Se confunde a veces con quemadura solar, y típicamente respeta los pliegues nasogenianos. En un comienzo pueden aparecer máculas eritematosas que luego se hacen papulares y confluyen, y que se pueden asociar a edema severo, descamación, erosiones y costras. Esta forma de LCA está muy asociada a fotosensibilidad, y siempre ocurre en pacientes con enfermedad sistémica activa.



Figura 7. Placa eritemato-descamativa en espalda de paciente con lupus cutáneo subagudo variedad psoriasiforme.

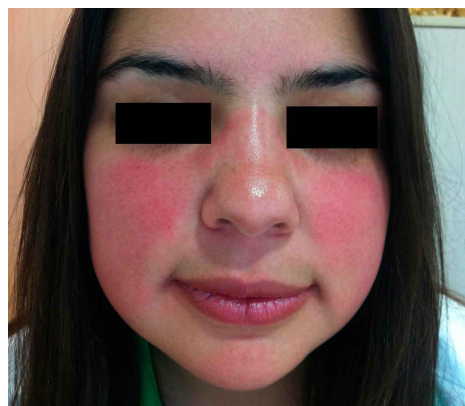


Figura 8. Mariposa lúpica que respeta pliegue nasogeniano.



Figura 9. Placas eritematosas que afectan las superficies interfalángicas, pero no comprometen los nudillos en paciente con lupus cutáneo agudo.

2) LCA generalizado: también llamado rash máculo-papular, es una manifestación poco frecuente de pacientes con LES: ocurre sólo en el 5%-10% de los pacientes con LES.⁽¹⁾ Se presenta como una erupción morbiliforme o exantematoso, que consiste en múltiples máculas eritematosas y pápulas que se extienden de manera simétrica en todo el cuerpo, afectando incluso las superficies palmares y plantares y el dorso de las manos. Típicamente afecta las superficies interfalángicas, pero no compromete los nudillos (Figura 9). Las lesiones son mayores en las áreas fotoexpuestas. Se puede presentar en forma simultánea con el rash malar, y comúnmente deja hiperpigmentación postinflamatoria.

3) LCA Necrosis Epidérmico-Tóxica-like (LCA NET-Like): El lupus y otros estados de activación inmune (enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de injerto contra huésped, cáncer, VIH) tienen un mayor riesgo de desarrollar una reacción adversa a medicamentos, dentro de las que destacan la Necrosis epidérmico-tóxica.⁽⁴³⁾ Existen múltiples reportes de LCA NET-Like con una progresión inusual de semanas a meses, ausencia de compromiso sistémico y de consumo de medicamentos.⁽⁴⁴⁾ Usualmente los pacientes con LCA NET-Like tienen historia previa de LES, anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo y anti-Ro positivos.⁽⁴⁴⁾ Muchos creen que esta forma de LCA es un signo de compromiso sistémico, y que el desprendimiento cutáneo sería por un aumento de la extensión de la dermatitis de interfase.

3. CONCLUSIÓN

La importancia de una correcta evaluación dermatológica para el diagnóstico y tratamiento del lupus es conocida. Existen múltiples presentaciones clínicas de lesiones específicas en la piel, y su reconocimiento permite determinar la probabilidad de desarrollar una enfermedad sistémica. Para cada forma de lupus cutáneo hay un diagnóstico diferencial, y muchas veces la biopsia de piel puede ayudar a excluir aquellas enfermedades que simulan un lupus eritematoso cutáneo (LEC), y por ende lograr un adecuado diagnóstico y tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus. The Italian experience. *Lupus* 2000; 9:417-423.
2. Fabre VC, Lear S, Reichlin M, Hodge SJ, Callen JP. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1991; 127:1006.
3. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:471.

4. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: A decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989; 73:1073.
5. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 2005; 4:253-263.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
7. Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1007-13.
8. Albrecht JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner M, Fivenson D, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for SLE. *Lupus* 2004; 13:839-49.
9. Zecevic RD, Vojvodic D, Ristic B, Pavlovic MD, Stefanovic D, Karadaglic D. Skin lesions. An indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus?. *Lupus* 2001; 10:364-367.
10. Petri M. Lupus in Baltimore: Evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2005; 14:970-973.
11. Ueki H. Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmunity Rev* 2005; 4:219-223.
12. Wilson CL, Burge SM, Dean D, Dawber RP. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1992; 126:307-314.
13. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989; 121:727-741.
14. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez, G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: Clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:456-461.
15. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol* 1982; 118:412-416.
16. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, Orfanos CE. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol* 1997; 77:305-308.
17. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity Rev* 2005; 4:296-302.
18. Parodi A, Massone C, Cacciapuoti M, Aragone MG, Bondavalli P, Cattarini G, et al. Measuring the activity of the disease in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2000; 142:457.
19. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology* 2005; 211:118-122.
20. Yoshimasu T, Hiroi A, Uede K, Furukawa F. Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). *Eur J Dermatol* 2001; 11:54-57.
21. Perniciaro C, Randle HW, Perry HO. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1995; 21:255-257.
22. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Provost TT. Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:362-364.
23. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Tausk FA. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with interferon beta-1* [letter]. *Lancet* 1998; 352:1825.
24. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26:453-463.
25. Choffray A, Piquier L, Bachelez H. Exacerbation of lupus panniculitis following anti-hepatitis-B vaccination. *Dermatology* 2007; 215:152-154.
26. Gono T, Matsuda M, Shimojima Y, Kaneko K, Murata H, Ikeda S. Lupus erythematosus profundus (lupus panniculitis) induced by interferon-beta in a multiple sclerosis patient. *J Clin Neurosci* 2007; 14:997-1000.

27. Fernandez-Torres R, Sacristan F, Del Pozo J, Martinez W, Albaina L, Mazaira M, et al. Lupus mastitis, a mimicker of erysipelatoïdes breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:1074-1076.
28. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus panniculitis (profundus). *Arch Dermatol* 1971; 103:231-242.
29. Kuhn A, Bein D, Bonsmann G. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmunity Rev* 2009; 8:441-448.
30. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus. A neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: Report of 40 cases. *Arch Dermatol* 2000; 136:1033-1041.
31. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 162:64-73.
32. Moghadam-Kia S, Chilek K, Gaines E, Costner M, Rose ME, Okawa J, et al. Cross-sectional analysis of a collaborative Web-based database for lupus erythematosus-associated skin lesions: Prospective enrollment of 114 patients. *Arch Dermatol* 2009; 145:255-260.
33. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, et al., Chilblain lupus erythematosus. A review of literature. *Clin Rheumatol* 2008; 27:949-954.
34. Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K, et al. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 811-815.
35. Bouaziz JD, Barete S, Le Pelletier F, Amoura Z, Piette JC, Frances C. Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus* 2007; 16:163-167.
36. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009; 301:107-110.
37. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagne E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol* 2000; 142:343-346.
38. Kacalak-Rzepka A, Kiedrowicz M, Bielecka-Grzela S, Ratajczak-Stefanska V, Maleszka R, Mikulska D. Rowell's syndrome in the course of treatment with sodium valproate: A case report and review of the literature data. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:702-704.
39. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009; 301:99-105.
40. Floristan U, Feltes RA, Sendagorta E, Feito-Rodriguez M, Ramirez-Marin P, Vidaurrazaga C, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:328-329.
41. Marzano A, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: An update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009; 18:935-940.
42. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003; 139:45-49.
43. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, Naldi L, Bastuji-Garin S, Correia O, et al., An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1099-1108.
44. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): A case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus* 2004; 13:941-950.