



Lupus eritematoso cutáneo: estudio clínico e inmunológico

Mauricio Adolfo Vera Recabarren

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL
UNIVERSITAT DE BARCELONA

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO: ESTUDIO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO

MAURICIO ADOLFO VERA RECABARREN

TESIS DOCTORAL
UNIVERSITAT DE BARCELONA

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO: ESTUDIO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO

MAURICIO ADOLFO VERA RECABARREN

UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MALALTIES AUTOINMUNES

LUPUS ERITEMATOSO CUTÀNEO: ESTUDIO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO

Memoria presentada por Mauricio Adolfo Vera Recabarren para aspirar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona, bajo la dirección de la Doctora Carmen Herrero Mateu, Profesora Titular de Dermatología de la Universitat de Barcelona y ex Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona, y del Doctor Ricard Cervera Segura, Profesor Asociado de Medicina y Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

Barcelona, julio de 2013

La Doctora Carmen Herrero Mateu, Profesora Titular de Dermatología de la Facultad de Medicina-Hospital Clínic de la Universitat de Barcelona y el Doctor Ricard Cervera Segura, Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina-Hospital Clínic de la Universitat de Barcelona.

HACEN CONSTAR: Que Don Mauricio Adolfo Vera Recabarren ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado “Lupus eritematoso cutáneo: estudio clínico e inmunológico” para aspirar al grado de Doctor en Medicina y que dicho trabajo está en condiciones de ser defendido por el aspirante a partir del día de la fecha.

Lo que hacemos constar a los efectos oportunos en Barcelona a 05 de julio de 2013.

Dra. C. Herrero

Dr. R. Cervera

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es el fruto de muchos años de trabajo y esfuerzo, en los que he aprendido bastante, no sólo en el ámbito científico sino también en el personal. Este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo y la colaboración de muchas personas. En primer lugar deseo agradecer a Dios, quien me dio la oportunidad de venir a este hermoso país a formarme como dermatólogo y me sustentó en todo el período de residencia.

A mi esposa Jessie y a mi hija Mirnita por acompañarme a España, dejando la comodidad del país y la familia paterna, apoyándome en todo y sacrificando el bienestar temporal en pos de un ideal. Sin el esfuerzo y el sacrificio de ellas, no habría sido posible mi formación como dermatólogo.

A mis hijos Mauricio y Juan Carlos, a quienes les dediqué menos tiempo para poder redactar esta tesis doctoral.

Al Ministerio de Salud de Chile que me envió a España a realizar la residencia de Dermatología y me dio los medios económicos durante 4 años, lo que me permitió llevar a feliz término mis estudios.

A mis padres, quienes me prestaron dinero para financiar los estudios del Doctorado. Siempre me apoyaron en mis actividades académicas y me transmitieron con paciencia la importancia de la constancia y del trabajo bien hecho. Gracias por vuestro ánimo y apoyo incondicional.

A mis suegros, Verónica y Carlos, quienes me apoyaron incondicionalmente en la aventura de ir a un país desconocido a formarme como especialista. Ellos fueron aval ante el Ministerio de Salud de Chile para obtener la beca que me permitió viajar a España a especializarme, con el posterior compromiso de mi persona de retornar al país a devolver con trabajo lo invertido por el Ministerio.

A la Dra. Carmen Herrero por darme la oportunidad de iniciar este proyecto, por su inestimable ayuda y apoyo durante la residencia. Por su enseñanza de las enfermedades autoinmunes y por facilitarme sus pacientes, esfuerzo de muchos años de arduo trabajo, muchos de ellos están incluidos en esta tesis doctoral. Deseo también agradecer a la Dra. Herrero su gran calidad humana y bondad, por haberme facilitado su despacho en numerosas oportunidades, para que pudiera trabajar y estudiar los pacientes con lupus. Para mí ella es un gran ejemplo de profesionalismo, tacto y sabiduría. Por seguir dirigiendo mi tesis, estando ya jubilada y por el gran apoyo recibido cuando vine a inscribir mi tesis doctoral. Le estaré siempre muy agradecido.

Al Dr. Ricard Cervera, por sus sabios consejos y guía en la redacción de esta tesis doctoral. Por toda la ayuda brindada en el período previo a la presentación de esta tesis. Quiero recordar también al Dr. Ingelmo quien me dirigió en el segundo año de investigación del doctorado.

Al Dr. Juan Ferrando, por apoyarme desde el primer día y ser un guía en los estudios de la especialidad. Fue un verdadero tutor de residentes. Le estoy muy agradecido por sus enseñanzas, diariamente utilizo sus fórmulas magistrales y muchos pacientes en Chile se han visto beneficiados del conocimiento entregado por él a mi persona de forma tan desinteresada.

A la Dra. Mercè Alsina, quien me acompañó en todos los años de residencia. Le agradezco por sus sabios consejos, su ponderación y sabiduría. Con una simple conversación me hacía entender lo bien o equivocado que podía estar.

Al grupo de melanoma, en especial a la Dras. Susana Puig, Rosa Martí y Teresa Castell por darme la oportunidad de iniciar mis investigaciones en dermatología y por el gran apoyo hacia mi persona en los primeros años de residencia.

Al Dr. Mario García Carrasco, le agradezco su interés en que finalizara mi tesis doctoral. Me introdujo en el mundo de la medicina interna y en la forma de investigar de

las enfermedades autoinmunes. Sus sabios consejos, mails y llamados telefónicos desde el extranjero me incentivó, no estando ya en el Hospital Clínic, a finalizar esta tesis.

Al Dr. Gerardo Moreno, que con su experiencia y sabios consejos me motivó a publicar los estudios realizados. Mi estancia en la Clínica Teknon, donde roté con él fue fundamental en la finalización de esta tesis doctoral.

A los integrantes del Servicio de Dermatología del Hospital Clínic, ya sean médicos, enfermeros, auxiliares clínicos, técnicos de laboratorio, etc, que han intervenido directa o indirectamente en los trabajos de esta tesis. Les agradezco por su colaboración y enseñanza.

A la Sra. Aida, secretaria del Doctorado en Medicina por su inestimable ayuda en el proceso de matrícula e inscripción de esta tesis doctoral.

Al Sr. Juan Ramón Soto, del laboratorio Saval de Chile por su apoyo en la recolección del material bibliográfico de esta tesis.

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral se estructura siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales como un compendio de publicaciones, aprobada por la Divisió de Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona en octubre de 1999 y asumida con modificaciones mínimas por la Comissió de Doctorat de la Facultat de Medicina el 19 de abril de 2006.

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral pertenecen a una misma línea de investigación. Los resultados obtenidos gracias a la realización de estos estudios, han aportado información relevante y novedosa sobre el tema en estudio y han sido recogidos en 2 artículos originales, publicados en revistas de amplia difusión internacional.

**PUBLICACIONES INTERNACIONALES QUE COMPONEN EL CUERPO
DOCTRINAL DE ESTA TESIS DOCTORAL**

PUBLICACIONES

1. “Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients”.

M.A Vera-Recabarren, M. García-Carrasco, M. Ramos-Casals, C. Herrero.

Br J Dermatol 2010;162:91-101.

Factor de impacto: 4,351

2. “Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender”.

M.A. Vera-Recabarren, M. García-Carrasco, M. Ramos-Casals, C. Herrero.

Clin Exp Dermatol 2010;35:729-35.

Factor de impacto: 1,267

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Lupus eritematoso cutáneo: Clínica y clasificación	2
1.1.1 Lesiones cutáneas específicas	4
1.1.2 Lesiones cutáneas inespecíficas	8
1.2. Etiopatogenia de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso	11
1.2.1. Herencia de genes susceptibles	11
1.2.2. Pérdida de la tolerancia e inducción de la autoinmunidad	13
1.2.3. Expansión y maduración de las respuestas autoinmunes	15
1.2.4. Inducción de enfermedad y daño de tejidos que resulta de varios mecanismos efectores autoinmunes	16
1.3. Características del lupus eritematoso cutáneo según el género	17
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	22
3. OBJETIVOS	24
4. INVESTIGACIONES REALIZADAS, MÉTODOS Y RESULTADOS	26
4. 1. ESTUDIO I. Análisis comparativo del lupus eritematoso cutáneo subagudo y del lupus eritematoso cutáneo crónico: estudio clínico e inmunológico de 270 pacientes Br J Dermatol 2010;162:91-101	28

4.1.1	Material y métodos del Estudio I.	29
4.1.2	Comentario del Estudio I.	30
4. 2.	ESTUDIO II. Lupus eritematoso cutáneo: estudio clínico e inmunológico de 308 pacientes estratificados según género Clin Exp Dermatol 2010;35:729-35	43
4.2.1.	Material y métodos del Estudio II.	44
4.2.2.	Comentario del Estudio II.	45
5.	DISCUSIÓN GENERAL	54
6.	CONCLUSIONES	64
7.	BIBLIOGRAFÍA	69

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA TESIS DOCTORAL

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AID: Inducción de la activación de la deaminasa

ANA: Anticuerpos antinucleares

HLA: Antígeno leucocítico humano

LE: Lupus eritematoso

LEC: Lupus eritematoso cutáneo

LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo

LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico

LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo

LED: Lupus eritematoso discoide

LES: Lupus eritematoso sistémico

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

TNF: Factor de necrosis tumoral

UVB: Ultravioleta tipo B

VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO: CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad crónica y autoinmune que resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales y hormonales. Se caracteriza por un espectro de formas clínicas variables con una evolución que va desde la forma cutánea localizada hasta la forma sistémica que puede poner en peligro la vida del paciente (Provost, 1994; Kalunian, 1997). El compromiso cutáneo ocurre en el 70% a 85% de todos los pacientes con LE. Las manifestaciones cutáneas del LE pueden clasificarse como específicas o inespecíficas. Las características clínicas de las lesiones cutáneas específicas permiten clasificar al LE cutáneo (LEC) en tres formas clínicas: LE cutáneo agudo (LECA), LE cutáneo subagudo (LECS) y LE cutáneo crónico (LECC) (Gilliam and Sontheimer, 1981) (Tabla 1). El LECA se caracteriza por presentar una erupción macular, eritematosa y confluyente de la cara en forma de alas de mariposa, muy bien delimitada y con una fina descamación. El LECS se caracteriza por lesiones psoriasiformes y/o anulares en áreas fotoexpuestas y que no dejan cicatriz ni atrofia. En cambio, el LECC en forma general, se caracteriza por eritema, telangiectasias, atrofia y resolución con formación de cicatriz.

Tabla 1. Clasificación revisada de las lesiones cutáneas asociadas al lupus eritematoso

I. Alteraciones cutáneas específicas de lupus eritematoso (LE)

A. Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)

- a) LECA localizado (exantema malar, eritema en vespertilio)
- b) LECA generalizado (exantema lúpico maculopapular, exantema malar, dermatitis lúpica fotosensible)

B. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

- a) LECS anular
- b) LECS papuloescamoso

C. Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)

- a) LE discoide clásico (LED)
 - 1. LED localizado
 - 2. LED generalizado
- b) LED hipertrófico/verrugoso
- c) Lupus profundo
- d) LED mucoso
 - 1. LED bucal
 - 2. LED de la conjuntiva
- e) Lupus edematoso (placa urticante de LE)
- f) LE pernio (lupus pernio)
- g) LED liquenoide (superposición de LE y liquen plano)

II. Alteraciones cutáneas inespecíficas del LE

En este tipo entran desde la vasculitis necrotizante y urticante a la livedo reticular, el fenómeno de Raynaud, la mucinosis dérmica y las lesiones ampollosas en el LE

(Gilliam and Sontheimer, 1981)

1.1.1 LESIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS

La manifestación más frecuente del LECA es la erupción malar o eritema en vespertilio, que consiste en máculas o pápulas discretamente eritematosas, confluentes, acompañadas, a veces, de edema y descamación, que aparecen posterior a la exposición solar, de predominio facial y distribución malar. Lo característico de este tipo de lesiones es que curan sin dejar cicatriz en horas, días o pocas semanas (Gilliam JN and Sontheimer RD, 1981). El LECA también puede ser generalizado, en este caso, ocurre una erupción eritematosa y maculopapular en el escote, espalda, extremidades superiores, dorso de manos y dedos. Esta erupción generalizada puede durar pocos días o algunas semanas y cuando cura puede dejar una discreta hiperpigmentación (Gilliam JN and Sontheimer RD, 1981). La luz solar puede exacerbar el cuadro cerca del 36% de los casos. El LECA está fuertemente ligado al lupus eritematoso sistémico (LES). Algunos síntomas y características clínicas del LES son fiebre, artritis, enfermedades del sistema nervioso central, renales, cardíacas y pulmonares.

La forma más común de LECC es el LE discoide (LED), que se caracteriza por eritema, telangiectasias, atrofia y resolución con formación de cicatrices atróficas, hipo o hiperpigmentadas, que pueden persistir durante muchos años. Estas lesiones son de

carácter persistente, con escasa tendencia a la curación. Las lesiones con frecuencia se presentan en áreas fotoexpuestas tales como cara, orejas, cuello y escote. En el cuero cabelludo, las lesiones pueden dejar una alopecia de tipo cicatricial. El LED puede ser localizado o generalizado. En el LED localizado, las lesiones se limitan a la cabeza y cuello, en el LED generalizado, éstas afectan también al tronco y extremidades (Callen JP, 1985; Callen JP, 1988). Esta distinción es significativa del punto de vista clínico, debido a que la enfermedad diseminada se asocia frecuentemente a anomalías del laboratorio y al compromiso sistémico (Cardinali et al., 2000).

El LECS es una entidad, que fue descrita por primera vez por Sontheimer (Sontheimer et al., 1979), como un subtipo distinto de LEC separado de las lesiones de LE cicatriciales y crónicas y que se caracterizaba por lesiones psoriasiformes y/o anulares en áreas fotoexpuestas, compromiso sistémico moderado o ausente, presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA circulantes (Parodi et al., 2000) y frecuentemente asociado a la presencia del antígeno linfocítico humano (HLA)-DR3 (Sontheimer et al., 1982). Las lesiones anulares han sido descritas en el 17% al 97% (Cardinali et al., 2000; Herrero et al., 1988; Sontheimer, 1989; Callen et al., 1986; David-Bajar et al., 1992) y las lesiones papuloescamosas en el 15% al 59% de los pacientes con LECS (Cardinali et al., 2000; Herrero et al., 1988; Callen et al., 1986; Chlebus et al., 1998). El LECS tiene una predilección por las mujeres jóvenes,

con un pico de inicio de la enfermedad en la cuarta década. Las lesiones del LECS son más bien de carácter transitorio, son muy fotosensibles y aparecen en áreas fotoexpuestas de la cara, cuello, escote, hombros, espalda, extremidades superiores y, a veces en extremidades inferiores.

Las lesiones cutáneas de LECS pueden asociarse con erupciones propias del LECC o del LECA (Sontheimer, 1993). En la literatura se describe (Chlebus et al., 1998) que menos del 20% de los pacientes con LECS tienen lesiones discoideas. La presencia de lesiones cutáneas tanto discoideas como de LECS podría llevar a la presencia o posible desarrollo del LES (Callen, 1985).

Al diagnosticar el LEC, hay que considerar que aun las lesiones iniciales de LED son induradas y pueden diferenciarse de las lesiones de LECS, que habitualmente no presentan induración. Los pacientes con LECC pueden tener lesiones en zonas fotoexpuestas, por lo que en una fase inicial podría confundirse con el LECS. Sin embargo, la evolución de las lesiones y la aparición o no de cicatriz permite el diagnóstico diferencial. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA es un marcador de LECS, pero estos anticuerpos pueden hallarse en pacientes con LECC o LECA. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico y clasificación se basa solo en criterios clínicos (David-Bajar et al., 1992).

Diferentes estudios (Sontheimer et al., 1979; David-Bajar et al., 1992) han encontrado que el examen histológico de las lesiones de la piel muestran un infiltrado superficial y poco denso en el LECS y un infiltrado más profundo y denso en el LED. Además, es inusual para las lesiones de LECS tener escamas hiperqueratósicas adherentes o tapones foliculares (Callen et al., 1986; Ng et al., 2000). Los estudios de inmunofluorescencia respaldan la naturaleza distintiva en que los patrones de la inmunofluorescencia directa en el LECS es bastante diferente de la observada en el LED. Por ejemplo, un patrón epidérmico particulado de tinción en el LECS, que es opuesto al patrón de unión dermoepidérmica particulada en el LED (David-Bajar et al., 1992).

Las lesiones del LECS pueden manifestarse en otras enfermedades donde el anticuerpo anti-Ro/SSA se presenta, tales como el Síndrome de Sjôgren, la artritis reumatoide y el lupus neonatal. Otras enfermedades que pueden presentar lesiones de LECS son la tiroiditis autoinmune, el angioedema hereditario y el síndrome poliglandular autoinmune tipo II (Black et al., 2002; Sontheimer , 2005).

1.1.2 LESIONES CUTÁNEAS INESPECÍFICAS

La identificación de lesiones inespecíficas, pero relacionadas con la enfermedad, es muy importante en el LE porque esta presencia implica compromiso sistémico (Cardinali et al., 2000; Yell et al., 1996). Las lesiones cutáneas no específicas son aquellas que están relacionadas al proceso subyacente del LE, pero que no son específicas para el LE, ya que las mismas lesiones pueden encontrarse en otras enfermedades autoinmunes (Sontheimer et al., 1979; Parodi et al., 2000). Las lesiones inespecíficas más frecuentes en el LE son las lesiones vasculares, en particular la vasculitis leucocitoclástica, tromboflebitis y la lívedo reticular (Parodi et al., 2000). Es bien sabido que algunos pacientes que sufren de LE desarrollan manifestaciones extracutáneas durante el curso de su enfermedad, específicamente, hasta el 5% de los pacientes con LED y 30 % de los pacientes con LECS muestran compromiso sistémico (Chlebus et al., 1998; Parodi and Rebora, 1997; Wenzel et al., 2002). Los pacientes con LECA en particular, pueden desarrollar uno o más tipos de lesiones inespecíficas del LE (Sontheimer RD, 1989). Se ha observado que los pacientes con LECS que desarrollan lesiones de LECA o una forma inespecífica de LE podrían tener un mayor riesgo de desarrollar un LES (Sontheimer, 2005). En la literatura (Tebbe, 1997), se ha observado que los factores de riesgo más importantes en señalar la transición desde el LEC al LES son los niveles altos de ANA (> 1:320) y la presencia de

artralgias. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con LECS gozan de un buen pronóstico en el transcurso de su enfermedad, sugiriendo que sólo cerca del 10% al 15% de los pacientes con LECS está en riesgo de desarrollar las características más graves del LES (Tabla 2) que pueden poner en riesgo la vida del paciente (Sontheimer, 2005).

Tabla 2. Criterios de la ACR revisados para la clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES)

1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o sobreelevado, sobre los pómulos, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Exantema discoide	Manchas eritematosas sobreelevadas, con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; en las lesiones más antiguas puede producirse una cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad	Exantemas como resultado de una reacción inusual a la luz del sol, según anamnesis u observación del médico.
4. Ulceras bucales	Ulceras bucales o nasofaríngeas, por lo general indoloras, observadas por un médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad con la palpación, hinchazón o derrame.
6. Serositis	a. Pleuritis: antecedentes convincentes de dolor pleurítico o roces auscultados por un médico, o signos de derrame pleural o b. Pericarditis: confirmada por ECG o roces o signos de derrame pericárdico.
7. Alteraciones renales	a. Proteinuria persistente: 0,5 g/día o > 3 + si no se establece la cuantificación, o
8. Trastornos neurológicos	a. Convulsiones: en ausencia de fármacos causales o de alteraciones metabólicas conocidas, ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico, o b. Psicosis: en ausencia de fármacos causales o de alteraciones metabólicas conocidas, ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
9. Trastornos hematológicos	a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis o b. Leucopenia: < 4.000/ μ L en dos o más ocasiones, o c. Linfopenia: < 1.500/ μ L en dos o más ocasiones, o d. Trombocitopenia: < 100.000/ μ L en ausencia de fármacos causales.
10. Trastornos inmunológicos	a. Anti-ADN: valor anormal de anticuerpos anti-ADN nativo o b. Anti-Sm: presencia de anticuerpo anti antígeno nuclear Sm o c. Hallazgo de anticuerpos lipídicos basándose en 1. Un nivel anormal en suero de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, 2. Una prueba de anticoagulante lúpico positiva con un método estándar o 3. Una prueba serológica falsa positiva para sífilis conocida desde 6 meses antes por lo menos y confirmada por prueba de inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> negativa, o por prueba de absorción de anticuerpo fluorescente negativa.
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia de un análisis equivalente, en cualquier momento y en ausencia de fármacos conocidos por su asociación con el síndrome del lupus inducidos por medicamentos.

(Sontheimer RD et al., 1979; Hochberg M, 1997)

1.2 ETIOPATOGENIA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS

ERITEMATOSO

La patogenia de las lesiones cutáneas del LE es compleja y probablemente multifactorial, en la que interaccionan factores genéticos y factores adquiridos. Ha sido bien estudiada en el LECS.

La etiopatogenia de las lesiones del LECS resultarían de 4 estados secuenciales (Sontheimer, 2005):

1.2.1 HERENCIA DE GENES SUSCEPTIBLES

La predisposición genética es probablemente el mayor factor de riesgo en el LES. Los genes o el loci para el LES están mayormente localizados en el brazo largo del cromosoma 1 (Michel et al., 2001). El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se ubicaría en 6p21.3. La mayoría de los desórdenes autoinmunes están asociados con ciertos subtipos del antígeno leucocítico humano (HLA). El LECA se manifiesta habitualmente en el contexto del LES y ambos están asociados al HLA-DR2 y al HLA-DR3 (McCauliffe, 2001). El LECS se asocia al HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw52, HLA-DQ1 y al HLA-DQ2 (Werth et al., 1997). La clase III de la región del MHC incluye genes de los componentes del complemento. Algunos pacientes con LECS tienen deficiencia parcial o total del C2 y C4 (Callen et al.,

1987; Levy et al., 1979; Meyer et al., 1985; Provost et al., 1983). Estos genes se localizan en la región HLA del cromosoma 6. Los factores de necrosis tumoral (TNF)- α y β están codificados por los genes de clase III del MHC y la forma del -308 A del promotor del TNF - α tendría una incidencia aumentada en pacientes con LECS y LES (Werth et al., 1999; Werth et al., 2000; Millard et al., 2001).

Se ha observado que la radiación ultravioleta (UV) tipo B activa la forma del -308 A del promotor del TNF- α en forma significativa sugiriendo un rol importante del TNF- α en las formas fotosensibles del LE (Werth et al., 2000).

Algunos pacientes con LECS tienen una deficiencia de C1q (Racila et al., 2003). Las deficiencias genéticas en C1q, C3 y C5 también se han asociado con LED y la panculitis lúpica (Meyer et al., 1985; Asghar et al., 1991; Nousari et al., 1999; Tappainer et al., 1982).

Los genes de la proteína del Heat shock (Hsp 70) están localizados dentro de la región de la clase III del MHC. Se ha observado que una expresión aumentada de esta proteína incrementaría la unión de anticuerpos anti-Ro (SSA) a los queratinocitos, exacerbando el LEC (Furukawa et al., 1993; Ghoreishi et al., 1993).

1.2.2 PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA E INDUCCIÓN DE LA AUTOINMUNIDAD

Varios factores ambientales pueden inducir o exacerbar las lesiones del LECS. Tanto la luz natural como las formas artificiales de radiación ultravioleta pueden precipitar el LECS. Diversos estudios de fotoinducción (Kuhn et al., 2001; Sanders et al, 2003) muestran que el espectro de acción incluye tanto longitudes de onda UVB como de UVA.

Se ha observado que el 63% al 100% de los pacientes con LECS, el 70% de los pacientes con LES y el 64% de los pacientes con LED tienen reacción patológica a la fotoprovocación cuando son expuestos a la luz UVA y UVB (Hansan T et al., 1997).

El tabaquismo ha sido implicado como una factor desencadenante del LEC y LES (Costenbader et al., 2004).

La deficiencia en los componentes del complemento podría causar fracaso en la limpieza de los complejos inmunes y en las células apoptóticas (Millard and McGregor, 2001; Davies et al., 1994). El incremento en el número de las células apoptóticas, tanto causado por un incremento en la formación como en la

disminución de la limpieza de estas células, estaría causando un aumento en el estímulo inmunológico que incluye un incremento en la formación de anticuerpos anti-Ro (SSA) (Meyer et al., 1985; Provost et al., 1983; Lipsker et al., 2000).

El C1q se une directa y específicamente a los queratinocitos apoptóticos (Korb and Ahearn, 1997). Esto podría jugar un rol en la limpieza de las células apoptóticas. Sin embargo, si existiera una deficiencia en el C1q, esto podría desencadenar un LES (Ogden et al., 2001). Estos pacientes tienden a desarrollar el LES a tempranas edades y no se observa la predominancia femenina característica.

El rol del TNF- α en la apoptosis de los queratinocitos y en la exposición de los antígenos translocados intracelulares e intranucleares en el sistema inmune, es un mecanismo relevante en la inducción del LECS (Patel and Werth, 2002). La apoptosis se asocia a un incremento en la expresión del p53 y en la proliferación celular de los antígenos nucleares celulares (Pablos et al., 1999). Durante el proceso apoptótico y a través de las modificaciones oxidativas, los autoantígenos podrían alterarse y esto podría resultar en epítopes inmunocrípticos que proporcionarían un desafío a la tolerancia inmunológica (Casciola-Rosen et al., 1994).

1.2.3 EXPANSIÓN Y MADURACIÓN DE LAS RESPUESTAS AUTOINMUNES

Aproximadamente, el 70% de los pacientes con LECS tiene niveles anormales de ANA. De la misma forma, estos pacientes manifiestan un porcentaje similar de anticuerpos anti-Ro-SSA. En menor frecuencia, los pacientes con LECS presentan anticuerpos anti-La/SSB. La literatura (Hansan et al., 1997; Ioannides et al., 2000) muestra que la presencia de los anticuerpos Ro/SSA y La/SSB están asociados a la fotosensibilidad. La irradiación de los queratinocitos humanos con luz ultravioleta (UV) tipo B induce la apoptosis de los queratinocitos, resultando en la translocación de los antígenos nucleares (SSA/Ro, SSB/La, snRNP y Sm) a la membrana celular (Casciola-Rosen and Rosen, 1997). La producción de autoanticuerpos es tiempo dependiente después de la exposición a la luz UV. Los anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y anti-U1RNP aparecen 20 a 24 horas después de la irradiación de queratinocitos por luz UV tipo B tanto en vivo como in vitro (Furukawa et al., 1999).

La deficiencia parcial del C1q podría exacerbar el impacto biológico en la formación de los complejos autoinmunes, debido a que el C1q solubiliza y previene la precipitación inmune de los complejos autoinmunes.

1.2.4. INDUCCIÓN DE ENFERMEDAD Y DAÑO DE TEJIDOS QUE RESULTA DE VARIOS MECANISMOS EFECTORES AUTOINMUNES

Se piensa que posterior a la exposición de luz UV, se producen citocinas por las células. En ese sentido, se ha observado que el LED se ha asociado con citocinas del tipo I, que se caracterizan por la expresión de IL-2 e interferón gamma (Toro et al., 2000). Además podría ocurrir un aumento transitorio de las uniones de los anticuerpos a la superficie, haciendo que el queratinocito sean más sensible al ataque por el complemento o a la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos (Lee and Farris, 1999).

1.3. CARACTERÍSTICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SEGÚN EL GÉNERO

Numerosos estudios realizados sobre el LES (Miller et al., 1983; Kaufman et al., 1989; Viguier et al., 2001; Sthoeger et al., 1987; Font et al., 1993; Ward and Studenski, 1990) han tratado de identificar diferencias de género en pacientes con LE, pero pocos trabajos han identificado estas diferencias en el LEC.

El compromiso de los estrógenos en la patogénesis de las mujeres con LES ha sido sugerido gracias a la población afectada. Las mujeres premenopáusicas tienen mayores niveles de estrógenos y también una mayor incidencia de LES (9:1) al compararlos a los varones (Lockshin, 2006). Estos índices disminuyen a 5:1 después de la menopausia (Cervera et al., 2009).

El metabolismo de los estrógenos y andrógenos podría ser anormal en los pacientes con LE. Algunos estudios (Lehmann et al., 1990) han mostrado que el estradiol es capaz de inducir o aumentar la translocación de los antígenos Ro y La. La expresión de estos antígenos intracelulares en las membranas celulares podría incrementar la antigenicidad de las células, resultando en la formación de anticuerpos específicos que permitirían la unión entre anticuerpos y antígenos, y

posteriormente permitir la respuesta efectora (citotoxicidad celular mediada y dependiente de anticuerpos). Otro estudio (Bachmann et al., 1990) objetivó que la luz UV causa la translocación nuclear y citoplasmática de los antígenos Ro y La hacia la membrana plasmática de los queratinocitos.

El estrógeno regula la expresión de los genes por la traslocación de los receptores de los genes α y β hacia el núcleo. Allí ellos inducen la transcripción al unirse a los elementos de respuesta estrógenica de los genes target (Young NA, 2013). El locus ZAS3 codifica una molécula que señala, transcribe y que además regula las respuestas inflamatorias. El ZAS3 puede jugar un papel importante en la regulación del sistema inmune. El estrógeno E2 estimula la expresión del ZAS3 tanto en vivo como in vitro en tejidos linfoides y celulares. También el estrógeno E2 induce la formación del Complejo $ER\alpha$ dentro del locus ZAS3 (Young NA, 2013). El ZAS3 está sobreexpresada en forma significativa en los pacientes con LES tanto a nivel proteico como de RNAm en las células mononucleares sanguíneas. La expresión del ZAS3 es directamente regulada por los estrógenos y el ZAS3 está sobreexpresada en el LE (Young NA, 2013). La inducción del ZAS3 por los estrógenos requiere $ER\alpha$ y no $IFN\alpha$. Esto indica que la estimulación del ZAS3 por los E2/ $ER\alpha$ ocurre independientemente de la regulación del $IFN\alpha$.

Un problema fundamental en el LES serían los defectos en la señalización de los linfocitos T periféricos que lleva a una reducción en la activación-inducción de la muerte celular, la persistencia de los linfocitos T autoreactivos y la producción anormal de citocinas. Se ha observado (Ward JM et al., 2013) que el estradiol altera la transducción de los pasos de los linfocitos T en el LES. La calreticulina es una proteína multifuncional que es central en la homeostasis del calcio y en la integridad de las proteínas. La calreticulina influye en el procesamiento de los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase I, la apoptosis y en el aclaramiento de los restos apoptóticos de los linfocitos T. El estradiol regula la calreticulina fuertemente en los linfocitos T normales. Sin embargo, esta regulación es anormal en los linfocitos T en el LES. Esto puede ser debido a una regulación alterada de los genes de la calreticulina por los receptores estrogénicos. La calreticulina funcionaría como un adyuvante endógeno y promotor de la inflamación a través de su actividad de unión (Ward JM et al., 2013).

Las hormonas sexuales también influyen en la tolerancia inmune. Como la apoptosis normalmente funciona a través de la tolerancia o eliminación, los linfocitos autoreactivos pueden no ser eliminados por este mecanismo. Entonces, estos linfocitos reactivos se mantienen en los pacientes con una predisposición a la autoinmunidad. Una de las llaves reguladoras en el desarrollo de los linfocitos B es

la inducción de la activación de la deaminasa (AID). Los mecanismos moleculares en la deaminación de la citocina inducen una maduración en la afinidad de la inmunoglobulina y en el cambio en la clase del anticuerpo. Los estrógenos tanto en forma directa como indirecta activan la expresión de la AID, que en sí pueden llevar a la hiperestimulación inmune (Incorvaia E, 2013). Las vías regulatorias pueden ser directas cuando los receptores estrogénicos se unen al promotor de la AID, o indirectas vía activación de los factores transcripcionales que aumentan la expresión de la AID. Otros estímulos externos importantes, tales como los virus Epstein Barr, en conjunto con los estrógenos pueden añadir otra capa de regulación durante la progresión de las enfermedades autoinmunes. Los últimos estudios han sugerido que la AID juega un papel importante en la tolerancia inmune y en la eliminación actual de los autoanticuerpos (Incorvaia E, 2013).

La evidencia reportada de que los hombres con el Síndrome de Klinefelter (XXY) desarrollan LE en la misma proporción que las mujeres, sugiere que un segundo cromosoma X contribuye para estos efectos. Sin embargo, este segundo cromosoma X normalmente se inactiva. En este sentido, la metilación del DNA contribuye a silenciar uno de los cromosomas X en las mujeres, lo que favorece el desarrollo de la autoinmunidad en el LE. Esto sugiere que la demetilación de los genes del X inactivo podría predisponer a las mujeres a desarrollar LE, debido a una sobreexpresión de genes

autoinmunes del X inactivo (Hewagama A et al.; 2013). Estos genes son el CD40LG, CXCR3, OGT, miR-98, Let-7f-2*, miR 188-3p, miR-421 y miR-503 (Hewagama A et al.; 2013).

La metilación del DNA es particularmente importante en la regulación de la expresión génica de los linfocitos T y de las funciones efectoras. Los agentes exógenos que inhiben la metilación del DNA, activan genes inmunes específicos tales como perforina, INF- γ y KIR, convirtiendo los antígenos normales específicos ayudadores de los linfocitos T CD4 + en linfocitos autoreactivos, citotóxicos y proinflamatorios que son suficientes para causar una autoinmunidad tipo LE en modelos animales (Hegawama A et al., 2013). Se han observado cambios idénticos en la metilación del DNA y en la expresión génica en un subtipo de linfocitos T CD4 + autoreactivos, citotóxicos y proinflamatorios en pacientes con LE activo, sugiriendo que la metilación disminuida del DNA de los linfocitos T contribuye al LE humano, y que el grado de demetilación del DNA de los linfocitos T y de la sobreexpresión está directamente relacionada a la gravedad de la enfermedad (Javierre BM and Richardson B, 2011; Hegawama A et al., 2013; Richardson B, 2007).

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Existen diferencias en la expresión del LECS con respecto al LECC en la distribución y tipo de lesiones, manifestaciones sistémicas y en los hallazgos inmunológicos.

2. Existen diferencias en la expresión del lupus eritematoso cutáneo dependiendo del sexo del paciente tanto en el tipo de lesiones, manifestaciones sistémicas, como en los hallazgos inmunológicos.

3. OBJETIVOS

1. Analizar y comparar la prevalencia y las características de las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas del lupus cutáneo subagudo (LECS) y del lupus cutáneo crónico (LECC) en una población amplia de pacientes.
2. Analizar y comparar la prevalencia y las características de las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas de una amplia población de pacientes con lupus eritematoso cutáneo según el género.

4. INVESTIGACIONES REALIZADAS, MÉTODOS Y RESULTADOS

La descripción de los pacientes así como de la metodología utilizada en los estudios realizados para el logro de los objetivos planteados anteriormente, se encuentran detalladamente expuestos en la sección de “Material y Métodos” de cada uno de dos artículos que constituyen el cuerpo doctrinal de la presente Tesis Doctoral.

Dichos artículos se incluyen a continuación tal como han sido publicados en la literatura científica (páginas 32 a 42 y 47 a 53).

ESTUDIO I

“Análisis comparativo del lupus eritematoso cutáneo subagudo y del lupus eritematoso cutáneo crónico: estudio clínico e inmunológico de 270 pacientes”.

“Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients”.

M.A Vera-Recabarren, M. García-Carrasco, M. Ramos-Casals, C. Herrero.

Br J Dermatol 2010;162:91-101.

(Páginas 32 a 42)

MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO I

Se evaluaron 270 pacientes caucásicos consecutivos con LEC (112 con LECS y 158 con LECC) entre enero de 1985 y diciembre de 2000 en los Servicios de Dermatología y de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de la Universidad de Barcelona. El estudio fue retrospectivo. Las fichas clínicas de todos los pacientes fueron revisadas en detalle de acuerdo a un protocolo que incluía información clínica y serológica de los pacientes. Todas las características clínicas tales como: fenómeno de Raynaud, artritis, artralgiás, serositis, nefropatía, xeroftalmia, xerostomía y LES fueron revisadas en detalle. La distinción entre LECS y LECC se realizó sólo en base a los hallazgos cutáneos clínicos, sin referencia a los hallazgos histológicos o serológicos. El criterio histológico utilizado para LE fue el propuesto por Bangert et al. Se realizaron estudios de inmunofluorescencia directa en los pacientes. El diagnóstico de LES se basó en el cumplimiento de al menos 4 o más criterios de la ACR. Se utilizaron los Test de X², el t de Student, U de Mann-whitney para los análisis estadísticos. Para la significancia estadística se tomó un valor de $P < 0,05$.

COMENTARIO DEL ESTUDIO I

La posibilidad del estudio de las características clínicas e inmunológicas de un amplio número de pacientes (270) afectados LE, todos ellos con lesiones en la piel y con manifestación cutánea predominante (LEC), que consultan inicialmente a una clínica dermatológica, ha permitido describir la expresión de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Así se ha comprobado que, en relación a las características de las lesiones cutáneas, los pacientes con LECS presentaron una mayor prevalencia de lesiones de morfología anular y papuloescamosa, fenómeno de Raynaud, úlceras de las membranas mucosas, erupción malar, fotosensibilidad, vasculitis y menor frecuencia de lesiones de tipo discoide y de alopecia que los pacientes con LECC.

En cuanto a las manifestaciones sistémicas, los pacientes con LECS tuvieron una mayor prevalencia de artralgias ($p < 0,001$), xeroftalmia ($p = 0,045$), artritis ($p < 0,001$), nefropatía ($p = 0,003$) y, por tanto, cumplimiento de criterios de LES ($p < 0,001$) que los pacientes con LECC. Los pacientes con LECS también presentaron una mayor frecuencia de alteraciones de laboratorio, tanto generales como inmunológicos, que los pacientes con LECC.

Valorando las diferencias entre LECC localizado y el LECC generalizado, se ha demostrado que los pacientes con LECC generalizado mostraron una mayor prevalencia de fotosensibilidad ($p < 0,001$), paniculitis ($p = 0,009$) y criterios de LES ($p = 0,003$), en relación con el LECC localizado.

Es de destacar que en los pacientes con debut cutáneo de la enfermedad, tanto LECS como LECC, la asociación a alguno de los siguientes signos: fotosensibilidad, artralgias o artritis, proteinuria y/o hematuria y xeroftalmia, es indicativa del posible desarrollo de enfermedad sistémica. De todos modos, remarcamos que ninguno de los pacientes con LECC, ni localizado ni generalizado, presentaron afección renal específica de LE.

La presencia de títulos elevados de ANA, anti-dsDNA y anti-RNP son las alteraciones inmunológicas que realmente nos alertan de la posible presencia o desarrollo de LES en estos pacientes. En este estudio se ha observado una mayor frecuencia de nefropatía en pacientes que presentaban anticuerpos anti-La positivos en relación con los pacientes en los que no se detectaba este anticuerpo (29% vs 8%). Es también a destacar la evidencia de que el fenómeno de Raynaud está altamente relacionado con la presencia de anticuerpos anti-RNP (57% vs 7%).

Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients

M.A. Vera-Recabarren, M. García-Carrasco,*† M. Ramos-Casals* and C. Herrero

Departments of Dermatology and *Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain

†Systemic Autoimmune Diseases Research Unit, HGR #36, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

Summary

Correspondence

Mariacó Vera-Recabarren.

E-mail: mvera@uclv.es

Accepted for publication

3 August 2009

Key words

chronic cutaneous lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus

Conflicts of interest

None declared.

DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09472.x

Background Lupus erythematosus (LE) is a chronic, autoimmune disease resulting from an interaction of genetic, environmental and hormonal factors and characterized by a spectrum of clinical forms with variable evolution from a localized cutaneous form to a life-threatening systemic form.

Objective To analyse and compare the prevalence and characteristics of the main clinical and immunological manifestations of subacute cutaneous LE (SCLE) and chronic CLE (CCLE).

Methods A total of 270 patients with CLE (112 patients with SCLE and 158 patients with CCLE) were studied retrospectively. The clinical and serological characteristics of all the patients were collected in a chart review.

Results The patients with SCLE had a higher prevalence of annular and papulosquamous lesions, Raynaud phenomenon, mucous membrane ulcers, malar rashes, photosensitivity, vasculitis and a lower frequency of discoid lesions and alopecia compared with patients with CCLE. Patients with SCLE had a higher prevalence of arthralgias ($P < 0.001$), xerophthalmia ($P = 0.045$), arthritis ($P < 0.001$), nephropathy ($P = 0.003$) and systemic LE (SLE) ($P < 0.001$) compared with patients with CCLE. Patients with SCLE also had a higher frequency of laboratory and serological abnormalities than patients with CCLE. Generalized discoid LE (DLE) was associated with a higher prevalence of photosensitivity ($P < 0.001$), panniculitis ($P = 0.009$) and SLE ($P = 0.003$) than localized DLE. In patients with SCLE and those with CCLE, photosensitivity, arthralgias, arthritis, nephropathy and xerophthalmia were associated with SLE. In patients with SCLE, significant correlations existed between clinical and immunological data.

Conclusions In our series, differences in the expression of CCLE and SCLE were found with respect to the distribution and type of lesions, systemic features and immunological findings.

Lupus erythematosus (LE) is a chronic, autoimmune disease resulting from an interaction of genetic, environmental and hormonal factors and characterized by a spectrum of clinical forms with a variable evolution from a localized cutaneous form to a life-threatening systemic form.^{1,2} Skin involvement occurs in 70–85% of all patients with LE; cutaneous manifestations of LE can be classified as specific or nonspecific. Specific skin lesions of cutaneous LE (CLE) are classified as acute CLE (ACLE), subacute CLE (SCLE) and chronic CLE (CCLE),³ according to the clinical characteristics of the lesions. The most common form of CCLE is discoid LE (DLE), which is characterized by erythema, telangiectasias, atrophy and resolution with scar

formation. DLE may be localized or generalized; this distinction appears to be clinically meaningful as the widespread disease is frequently associated with laboratory abnormalities and systemic involvement.⁴ SCLE is an entity, which was first described by Sontheimer *et al.*⁵ in 1979, as a distinct subset of CLE separate from chronic scarring LE lesions and characterized by psoriasiform and/or annular lesions in sun-exposed areas, absent or mild systemic involvement, presence of circulating anti-Ro/SSA antibodies,⁶ and frequently associated with the presence of human lymphocyte antigen (HLA)-DR3.⁷ Annular lesions have been reported in 17–97%^{4,8–11} and papulosquamous lesions in 15–59% of patients with SCLE.^{4,8,10,12} SCLE has a predilection

© 2009 The Authors

Journal Compilation © 2009 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology 2010 162, pp91–101

91

for young female subjects, with a peak age of onset in the fourth decade. The SCLÉ skin lesions may be associated with malar eruptions or DLE lesions.¹³ Chlebus *et al.*¹² reported that fewer than 20% of patients with SCLÉ had DLE skin lesions. The presence of overlapping cutaneous features of DLE and SCLÉ may point towards the presence or possible development of systemic LE (SLE).¹⁴

In diagnosing CLE, we have to consider that even early lesions of DLE are indurated, and can be contrasted with SCLÉ lesions, which usually lack induration. Patients with the generalized form of DLE may have photodistributed lesions, and this might be confused with SCLÉ on the basis of lesion distribution. Also, patients with DLE with anti-Ro/SSA antibodies may be mistaken for patients with SCLÉ because some clinicians use the presence of anti-Ro/SSA antibodies to establish a diagnosis of SCLÉ or to exclude a diagnosis of DLE.¹¹ Different studies^{5,11} have found that the histological examination of lesional skin shows a relatively sparse, superficial infiltrate in SCLÉ and a denser, deeper infiltrate in DLE. Also, it is unusual for the SCLÉ skin lesions to have adherent hyperkeratotic scales or follicular plugging.^{10,15} Immunofluorescence studies support the distinctive nature of SCLÉ in that the pattern of direct immunofluorescence in SCLÉ is quite different from that seen in DLE, i.e. a particulate epidermal pattern of staining in SCLÉ as opposed to the particulate dermal-epidermal junction in DLE.¹¹

The identification of nonspecific, but disease-related skin lesions, is very important in LE because the presence implies systemic involvement.^{4,16} LE-nonspecific skin lesions are those that are related to the underlying LE process, but are not specific for LE, as the same lesions can be encountered in other autoimmune diseases.^{5,6} The most common nonspecific skin lesions in LE are vascular lesions, and in particular leucocytoclastic vasculitis, thrombophlebitis and livedo reticularis.⁶ It is well known that some patients suffering from CLE develop extracutaneous manifestations during the course of their disease; specifically, up to 5% of patients with DLE and up to 30% of patients with SCLÉ show systemic involvement.^{12,17,18}

The aim of the current study was to analyse and compare the prevalence and characteristics of the main clinical and immunological manifestations in 112 patients with SCLÉ and 158 patients with CLE.

Patients and methods

A total of 270 consecutive Caucasian patients with CLE (112 with SCLÉ and 158 with CLE) who were evaluated between January 1985 and December 2000 in the Department of Dermatology and Systemic Autoimmune Diseases Unit of the Hospital Clinic of Barcelona were studied retrospectively. Written informed consent was obtained from the patients. The medical records of all the patients were reviewed in detail according to a predefined chart review, which included inpatient data, records of clinic visits and records from referring institutions. The recorded clinical and serological characteristics of the patients included: (i) type of CLE; (ii) age at disease onset, defined as the initial manifestation clearly attributable to CLE;

(iii) age at diagnosis; (iv) age at protocol, defined as the age when the patient entered the chart review; and (v) immunological features [antinuclear antibodies (ANA), anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm and antiribonucleoprotein (RNP) antibodies]. All the clinical findings (e.g. Raynaud phenomenon, arthritis, arthralgias, serositis, nephropathy, xerophthalmia, xerostomia and SLE) were routinely recorded. The distinction between SCLÉ and CLE was made solely on the basis of the cutaneous clinical findings, without reference to histological or serological findings. The cutaneous features of SCLÉ were classified as an annular variant (annular, erythematous, scaly lesions on sun-exposed areas, which regressed without scarring or atrophy) or a papulosquamous type (discrete erythematous scaly papules mainly located on the face and dorsum of the hands, which healed without scarring or atrophy). The lesions were characterized as either the annular variant or the papulosquamous type based on the major type of involvement present. In general, the cutaneous features of discoid lesions were characterized by erythema, telangiectasias, atrophy and resolution with scar formation.

All the patients were evaluated and followed by one of the authors (C.H.), who determined the subtype of CLE for the current study. In classifying the skin disease, criteria reported by Gilliam and Sontheimer³ were used. Any type of LE-specific cutaneous lesion was assessed according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE.^{5,19,20} The diagnosis of SLE was based on fulfilment of four or more of the ACR criteria.¹⁹ The clinical manifestations evaluated in this protocol were defined according to the American Rheumatism Association glossary.²¹ Standard laboratory definitions were used for the study.^{4,8,16,19,22,23} ANA were detected by indirect immunofluorescence using Hep-2 as a substrate [ANA (+) $\geq 1/80$]. Antidouble-stranded (ds) DNA antibodies (normal 0–25 U mL⁻¹) were detected by Farr's ammonium sulphate precipitation technique^{8,16} and indirect immunofluorescence with *Critidia luciliae* as a substrate. Precipitating antibodies to extractable nuclear antigens (ENA), including Ro/SS-A, La/SS-B, U1-snRNP and Sm, were detected by counter-immunoelectrophoresis using calf and rabbit thymus and human spleen extracts. Rheumatoid factor was detected by the latex test and the Waaler-Rose technique.⁸ Complement factors C3 (normal 50–125 mg dL⁻¹) and C4 (normal 19–40 mg dL⁻¹) were detected by a radial immunodiffusion assay and CH50 was determined by the haemolytic technique.⁸ Biopsy specimens for the histological assessment of skin lesions were fixed in formalin, embedded in paraffin and stained with haematoxylin-eosin and Alcian periodic acid-Schiff stain. The histological criteria for LE proposed by Bangert *et al.*²⁴ were used for histological analysis. A direct immunofluorescence examination was performed in sun-exposed lesional and non-lesional skin.

Statistical analysis

Conventional χ^2 and Fisher's exact tests were used for analysing qualitative differences. The Student *t* and Mann-Whitney

U tests were used to compare the median. A value of $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. Results of the analysis of continuous variables are presented as the mean \pm standard deviation. The statistical analysis was performed using the SPSS/PC programs (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

Results

Patient characteristics

Of the 158 patients with CCLE, 98 (62%) were female and 60 (38%) were male (F:M ratio, 1.6 : 1). The mean age at the onset of symptoms attributable to CCLE was 41.3 ± 14.7 years (range 11–88), and the mean age at the time of diagnosis was 43.6 ± 15.0 years (range 11–91). The mean age at protocol entry was 44.1 ± 14.9 years (range 17–91), and the evolution of the disease before protocol entry was a mean of 2.8 ± 4.3 years (range 0–21). Of the 112 patients with SCLE, 77 (69%) were female and 35 (31%) were male (F:M ratio, 2.2 : 1). The mean age at the onset of symptoms attributable to SCLE was 42.0 ± 17.8 years (range 0.5–84), and the mean age at diagnosis was 43.6 ± 17.9 years (range 0.5–84). The mean age at protocol entry was 44.0 ± 17.7 years (range 0.5–84), and the evolution of the disease before protocol entry was a mean of 2.0 ± 3.2 years (range 0–20). No significant differences existed between CCLE and SCLE with respect to the mean age at the onset and diagnosis of symptoms, at protocol entry and the evolution of the disease before protocol entry.

The most frequent cutaneous manifestations in patients with CCLE were discoid lesions (98%). Four (2%) patients with CCLE had nondiscoid lesions. Of these patients, three had lupus pernio and one had panniculitis. Of the 154 patients with discoid lesions, localized discoid lesions were the most common type, present in 93 (60%) cases, while the generalized form was present in 61 (40%) patients. Generalized cutaneous involvement was defined by the presence of lesions above and below the neck. CCLE lesions were primarily distributed on the head (89%) and trunk (33%). Photosensitivity (35%) and alopecia (25%) were also frequent manifestations in patients with CCLE. Noncutaneous manifestations were infrequent in patients with CCLE. Ten (6%) patients with CCLE had SLE at the time of diagnosis of CLE. Of the 10 patients with CCLE and SLE, seven had discoid lesions alone, one had discoid and mucous membrane lesions, one had discoid lesions and panniculitis and one only had panniculitis.

Eighty of 112 (71%) patients with SCLE presented with the papulosquamous type, while 54 of 112 (48%) patients had the annular-polycyclic form. No significant differences were found between the papulosquamous and annular types in the patients with SCLE. SCLE lesions were primarily distributed in sun-exposed areas, such as the upper back and chest, and the dorsal surface of the arms, hands and lateral neck. Photosensitivity characterized 69% of these patients. DLE lesions occurred in 17 (15%) of the patients with SCLE. The most frequent noncutaneous manifestations in patients with SCLE were arthralgias (36%) and arthritis (20%). Forty-six (41%) of the

patients with SCLE had SLE at the diagnosis of CLE. Patients with SCLE had a higher prevalence of SLE (41% vs. 6%, $P < 0.001$) compared with patients with CCLE. The main cutaneous and noncutaneous manifestations of the disease of the patients are summarized in Table 1.

In our series, patients with SCLE had a higher frequency of neoplasms (6% vs. 2%) (mammary, gastric, lung, prostate and squamous carcinomas) compared with patients with CCLE (basocellular and prostate carcinomas and Hodgkin disease). Nevertheless, no significant differences existed between patients with SCLE and CCLE. The age of the patients with neoplasia was higher than those without (63.1 ± 16.8 years vs. 39.1 ± 16.0 years, respectively, $P < 0.001$). Thus, this would suggest that advanced age is a risk factor for malignancy in these settings.

Differences according to the distribution and type of lesions

Patients with SCLE had a higher prevalence of lesions on the trunk ($P < 0.001$), arms ($P < 0.001$), hands ($P < 0.001$) and lower limbs ($P < 0.001$) compared with patients with CCLE. Patients with SCLE also had a higher frequency of annular ($P < 0.001$) and papulosquamous ($P < 0.001$) lesions, Raynaud phenomenon ($P = 0.031$), mucous membrane ulcers ($P = 0.004$), malar rash ($P < 0.001$), photosensitivity ($P < 0.001$) and vasculitis ($P = 0.004$), and a lower frequency of discoid lesions ($P < 0.001$) and alopecia ($P = 0.007$) compared with patients with CCLE.

Differences according to the systemic features

Patients with SCLE had a higher prevalence of arthralgias ($P < 0.001$), xerophthalmia ($P < 0.045$), arthritis ($P < 0.001$) and nephropathy ($P = 0.003$) compared with patients with CCLE.

Differences according to the laboratory and immunological findings

Patients with SCLE had a higher prevalence of anaemia ($P = 0.021$), leukopenia ($P = 0.001$), lymphopenia ($P = 0.008$), thrombocytopenia ($P = 0.045$), proteinuria ($P = 0.001$), rheumatoid factor ($P = 0.007$), elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($P < 0.001$), ANA ($P < 0.001$), anti-DNA ($P = 0.001$), anti-Ro ($P < 0.001$), anti-La ($P < 0.001$), anti-RNP ($P = 0.036$) and anti-Sm ($P = 0.021$) antibodies, and decreased C3 ($P = 0.018$) and C4 ($P = 0.001$) levels compared with patients with CCLE. The laboratory and immunological findings of our patients are summarized in Table 2.

Differences according to the type of lesions, systemic features and laboratory findings in patients with chronic cutaneous lupus erythematosus

Patients with generalized DLE had a higher prevalence of photosensitivity ($P < 0.001$), panniculitis (8.2% vs. 0%, $P = 0.003$), anaemia ($P = 0.003$) and anti-DNA ($P = 0.030$)

Table 1 Comparative dermatological features in 112 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) and 158 with chronic CLE (CCLE)

	SCLE (n = 112) n (%)	CCLE (n = 158) n (%)	P-value	l-DLE (n = 93) n (%)	g-DLE (n = 61) n (%)	P-value
Site						
Head	90 (80.4)	140 (88.6)	NS			
Trunk	86 (76.8)	52 (32.9)	< 0.001			
Arms	76 (67.9)	26 (16.5)	< 0.001			
Hands	37 (33.0)	21 (13.3)	< 0.001			
Lower limbs	39 (34.8)	9 (5.7)	< 0.001			
Type of lesion						
Annular lesions	54 (48.2)	2 (1.3)	< 0.001	0 (0)	2 (3.3)	NS
Papulosquamous lesions	80 (71.4)	10 (6.3)	< 0.001	4 (4.3)	6 (9.8)	NS
Discoid lesions	17 (15.2)	154 (97.5)	< 0.001			
Malar rash	25 (22.3)	7 (4.4)	< 0.001	4 (4.3)	3 (4.9)	NS
Raynaud phenomenon	9 (8.0)	3 (1.9)	0.031	3 (3.2)	0 (0)	NS
Photosensitivity	77 (68.8)	56 (35.4)	< 0.001	22 (23.7)	33 (54.1)	< 0.001
Mucous membrane ulcers	11 (9.8)	3 (1.9)	0.004	2 (2.2)	1 (1.6)	NS
Alopecia	13 (11.6)	39 (24.7)	0.007	25 (26.9)	14 (23.0)	NS
Vasculitis	11 (9.8)	3 (1.9)	0.004	0 (0)	3 (4.9)	NS
Periungual telangiectasia	5 (4.5)	5 (3.2)	NS	2 (2.2)	1 (1.6)	NS
Livedo reticularis	2 (1.8)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
Chilblain lupus	9 (8.0)	9 (5.7)	NS	4 (4.3)	2 (3.3)	NS
Systemic features						
Arthralgias	40 (35.7)	12 (7.6)	< 0.001	5 (5.4)	5 (8.2)	NS
Arthritis	22 (19.6)	7 (4.4)	< 0.001	3 (3.2)	3 (4.9)	NS
Xerostomia	6 (5.4)	2 (1.3)	NS	2 (2.2)	0 (0)	NS
Xerophthalmia	11 (9.8)	6 (3.8)	0.045	4 (4.3)	1 (1.6)	NS
Nephropathy	10 (8.9)	2 (1.3)	0.003	1 (1.1)	1 (1.6)	NS
Serositis	6 (5.4)	1 (0.6)	NS	0 (0)	1 (1.6)	NS

NS, not significant; l-DLE, localized discoid LE; g-DLE, generalized DLE.

antibodies compared with patients with localized DLE. Patients with generalized DLE also had a higher frequency of SLE (13.1% vs. 1.1%, $P = 0.003$) compared with patients with localized DLE. The main clinical manifestations of generalized and localized DLE are summarized in Table 1 and the laboratory and immunological findings are summarized in Table 2.

Differences according to the presence of systemic lupus erythematosus

Fifty-six (21%) of 270 patients with CLE had SLE (46 patients with SCLE and 10 patients with CCLE). Patients with SCLE who presented with SLE had a higher prevalence of lesions on the lower limbs ($P = 0.016$) and increased alopecia ($P = 0.029$), Raynaud phenomenon ($P = 0.003$), mucous membrane ulcers ($P < 0.001$), photosensitivity ($P = 0.027$), vasculitis ($P = 0.001$), arthralgias ($P < 0.001$), arthritis ($P < 0.001$), nephropathy ($P < 0.001$), xerostomia ($P = 0.004$), and xerophthalmia ($P = 0.048$). These patients also had a higher frequency of anaemia ($P < 0.001$), leukopenia ($P < 0.001$), lymphopenia ($P < 0.001$), proteinuria ($P = 0.001$), haematuria ($P = 0.017$), elevated ESR ($P < 0.001$), ANA ($P < 0.001$), anti-DNA

($P < 0.001$), anti-Ro ($P = 0.009$), anti-RNP ($P = 0.004$) and anti-Sm antibodies ($P = 0.010$) and rheumatoid factor ($P < 0.001$), and low C3 ($P = 0.008$) and CH50 levels ($P = 0.040$) compared with patients with SCLE without SLE.

Patients with CCLE who presented with SLE had a higher prevalence of lesions on the trunk ($P = 0.012$), arms ($P = 0.012$) and lower limbs ($P = 0.013$), and increased photosensitivity ($P = 0.004$), arthralgias ($P = 0.003$), arthritis ($P = 0.003$) and xerophthalmia ($P = 0.047$). These patients also had a higher frequency of leucopenia ($P = 0.044$), lymphopenia ($P < 0.001$), ANA ($P < 0.001$), anti-DNA ($P = 0.003$) and anti-Ro antibodies ($P = 0.003$) compared with patients with CCLE without SLE. The clinical and laboratory findings are summarized in Tables 3 and 4, respectively.

Special associations between clinical and immunological findings in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus

Fifty-three of 101 (52%) patients with SCLE had positive ANA antibodies. ANA-positive patients had a higher prevalence of arthralgias (51% vs. 21%, $P = 0.002$), arthritis (34% vs. 8%,

Table 2 Comparative laboratory values in 112 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) and 158 with chronic CLE (CCLE)

	SCLE (n = 112) n (%)	CCLE (n = 158) n (%)	P-value	l-DLE (n = 93) n (%)	g-DLE (n = 61) n (%)	P-value
General laboratory findings						
Anaemia	13/103 (12.6)	6/135 (4.4)	0.021	0/79 (0)	6/52 (11.5)	0.003
Leukopenia	25/105 (23.8)	12/137 (8.8)	0.001	5/79 (6.3)	5/54 (9.3)	NS
Lymphopenia	43/105 (41.0)	34/137 (24.8)	0.008	18/79 (22.8)	14/54 (25.9)	NS
Thrombocytopenia	6/105 (5.7)	1/137 (0.7)	0.045	1/79 (1.3)	0/54 (0)	NS
Proteinuria	12/97 (12.4)	2/128 (1.6)	0.001	1/74 (1.4)	1/50 (2.0)	NS
Haematuria	5/97 (5.2)	2/128 (1.6)	NS	1/74 (1.4)	1/50 (2.0)	NS
ESR	45/100 (45)	24/127 (18.9)	< 0.001	15/73 (20.5)	9/51 (17.6)	NS
Rheumatoid factor	15/84 (17.9)	6/108 (5.6)	0.007	3/62 (4.8)	3/43 (7.0)	NS
Immunological findings						
ANA	53/101 (52.5)	23/135 (17.0)	< 0.001	12/77 (15.6)	10/54 (18.5)	NS
Anti-dsDNA	16/93 (17.2)	5/129 (3.9)	0.001	0/72 (0)	4/53 (7.5)	0.030
Anti-Ro/SS-A (+)	39/92 (42.4)	5/134 (3.7)	< 0.001	1/75 (1.3)	4/55 (7.3)	NS
Anti-La/SS-B (+)	14/91 (15.4)	0/134 (0)	< 0.001	0/75 (0)	0/55 (0)	NS
Anti-RNP	7/90 (7.8)	2/126 (1.6)	0.036	0/70 (0)	2/52 (3.8)	NS
Anti-Sm	6/89 (6.7)	1/126 (0.8)	0.021	0/71 (0)	1/51 (2.0)	NS
Low C3	16/94 (17.0)	9/130 (6.9)	0.018	3/75 (4.0)	6/51 (11.8)	NS
Low C4	19/94 (20.2)	7/130 (5.4)	0.001	3/75 (4.0)	4/51 (7.8)	NS
Low CH50	20/94 (21.3)	17/129 (13.2)	NS	10/75 (13.3)	6/50 (12.0)	NS

NS, not significant; l-DLE, localized discoid LE; g-DLE, generalized DLE; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibodies; ds, double-stranded.

P = 0.002), nephropathy (19% vs. 0%, P = 0.001), xerostomia (11% vs. 0%, P = 0.018), SLE (76% vs. 10%, P < 0.001), vasculitis (19% vs. 2%, P = 0.007), mucous membrane ulcers (19% vs. 0%, P = 0.001) and Raynaud phenomenon (13% vs. 0%, P = 0.009) compared with ANA-negative patients. Sixteen of 93 (17%) patients with SCLE had positive anti-DNA antibodies. Anti-DNA-positive patients had a higher frequency of arthralgias (81% vs. 30%, P < 0.001), arthritis (44% vs. 20%, P = 0.044), vasculitis (31% vs. 8%, P = 0.020), mucous membrane ulcers (31% vs. 6%, P = 0.012) and SLE (88% vs. 38%, P < 0.001) compared with anti-DNA-negative patients. Thirty-nine of 92 patients (42%) with SCLE had positive anti-Ro antibodies. Anti-Ro-positive patients had a higher prevalence of arthralgias (49% vs. 28%, P = 0.046), nephropathy (23% vs. 2%, P = 0.002) and SLE (62% vs. 34%, P = 0.009) compared with anti-Ro-negative patients. Fourteen of 91 (15%) patients with SCLE had positive anti-La antibodies. Anti-La-positive patients had a higher frequency of nephropathy (29% vs. 8%, P = 0.044) compared with anti-La-negative patients. Six of 89 (7%) patients with SCLE had positive anti-Sm antibodies. Anti-Sm-positive patients had a higher prevalence of mucous membrane ulcers (67% vs. 7%, P = 0.001), Raynaud phenomenon (50% vs. 4%, P = 0.003) and SLE (100% vs. 45%, P = 0.010) compared with anti-Sm-negative patients. Seven of 90 (8%) patients with SCLE had positive anti-RNP antibodies. Anti-RNP-positive patients had a higher prevalence of mucous membrane ulcers, Raynaud phenomenon (57% vs. 7%, P < 0.001) and SLE (100% vs. 43%, P = 0.004) compared with anti-RNP-negative patients.

Discussion

In our series, differences in the expression of CCLE and SCLE existed with respect to the distribution and the type of lesions, the systemic features and the immunological findings. Our results confirm that SCLE should be recognized as a separate LE subset. SCLE and CCLE differed in their course and prognosis. Patients with SCLE had a higher prevalence of cutaneous lesions on the body and a higher frequency of annular and papulosquamous lesions, Raynaud phenomenon, mucous membrane ulcers, malar rash, photosensitivity and vasculitis, and a lower frequency of discoid lesions and alopecia than patients with CCLE. Patients with generalized DLE had a higher prevalence of photosensitivity, panniculitis and SLE than patients with localized DLE. Ng *et al.*¹⁵ observed that patients with generalized DLE were more likely to develop SLE than those with localized disease. Our findings are in keeping with such observations. Others have reported^{14,25,26} that the progression from localized to generalized DLE appears to be a warning sign preceding the development of SLE. Parodi *et al.*²⁷ measured the activity of the disease (using the Systemic Lupus Activity Measure) in 176 patients with CLE and concluded that sooner or later some patients with CLE develop very active disease, that antimalarials cannot prevent such an evolution, and that photosensitivity, alopecia, oral ulcers and Raynaud phenomenon may herald a worse prognosis. In our patients with SCLE, mucous membrane ulcers were associated with ANA, anti-DNA, anti-Sm and anti-RNP antibodies; xerostomia was associated only with ANA.

Table 3 Clinical findings that were significantly associated with systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with cutaneous LE (CLE)

	SCLE with SLE (n = 46), n (%)	SCLE without SLE (n = 66), n (%)	P-value	CACLE with SLE (n = 10), n (%)	CACLE without SLE (n = 148), n (%)	P-value
Site						
Head	39 (84.8)	51 (77.3)	NS	8 (80.0)	132 (89.2)	NS
Trunk	35 (76.1)	51 (77.3)	NS	7 (70.0)	43 (29.1)	0.012
Arms	31 (67.4)	45 (68.2)	NS	5 (50)	21 (14.2)	0.012
Hands	16 (34.8)	21 (31.8)	NS	2 (20.0)	19 (12.8)	NS
Lower limbs	22 (47.8)	17 (25.8)	0.016	3 (30.0)	6 (4.1)	0.013
Type of lesion						
Annular lesions	21 (45.7)	33 (50.0)	NS	1 (10.0)	1 (0.7)	NS
Papulosquamous lesions	34 (73.9)	46 (69.7)	NS	1 (10.0)	9 (6.1)	NS
Discoid lesions	7 (15.2)	10 (15.2)	NS	9 (90.0)	143 (96.6)	NS
Malar rash	14 (30.4)	11 (16.7)	NS	2 (20.0)	5 (3.4)	NS
Raynaud phenomenon	8 (17.4)	1 (1.5)	0.003	0 (0)	3 (2.0)	NS
Photosensitivity	37 (80.4)	40 (60.6)	0.027	8 (80.0)	48 (32.4)	0.004
Mucous membrane ulcers	11 (23.9)	0 (0)	< 0.001	1 (10.0)	2 (1.4)	NS
Alopecia	9 (19.6)	4 (6.1)	0.029	2 (20.0)	37 (25.0)	NS
Vasculitis	10 (21.7)	1 (1.5)	0.001	1 (10.0)	2 (1.4)	NS
Periungual telangiectasia	4 (8.7)	1 (1.5)	NS	0 (0)	5 (3.4)	NS
Livedo reticularis	0 (0)	2 (3.0)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
Chilblain lupus	4 (8.7)	5 (7.6)	NS	0 (0)	9 (6.1)	NS
Systemic features						
Arthralgias	28 (60.9)	12 (18.2)	< 0.001	4 (40.0)	8 (5.4)	0.003
Arthritis	21 (45.7)	1 (1.5)	< 0.001	4 (40.0)	3 (2.0)	0.003
Xerostomia	6 (13.0)	0 (0)	0.004	0 (0)	2 (1.4)	NS
Xerophthalmia	8 (17.4)	3 (4.5)	0.048	2 (20.0)	4 (2.7)	0.047
Nephropathy	10 (21.7)	0 (0)	< 0.001	0 (0)	2 (1.4)	NS
Serositis	2 (4.3)	0 (0)	NS	1 (10.0)	0 (0)	NS

NS, not significant; SCLE, subcutaneous CLE; CACLE, chronic CLE

The identification of nonspecific, but disease-related skin lesions, is important because their presence implies systemic disease^{4,22,28} and they are often useful indicators of systemic disease activity. Cardinali *et al.*⁴ detected LE-nonspecific skin lesions in patients with SLE, and usually in the active phases of the disease. We detected LE-nonspecific skin lesions not only in patients with SLE, but also in patients with CLE without SLE (Table 1). In addition, vasculitis was associated with ANA and anti-DNA antibodies and Raynaud phenomenon was associated with ANA, anti-Sm and anti-RNP antibodies.

Extracutaneous manifestations of patients with SCLE are usually mild. Joint complaints are the most frequent extracutaneous manifestations in patients with SCLE.⁵ Such patients usually have a relatively benign form of SLE marked by musculoskeletal symptoms and a low incidence of nephritis and severe CNS disease.^{9,12,29} The usual life-threatening complications of SLE are rare in patients with SCLE.⁵ Our findings are in keeping with such observations. In our patients with SCLE, the most frequent noncutaneous manifestations were arthralgias and arthritis. Noncutaneous manifestations were infrequent in our patients with CACLE. These results are in agreement with the literature.⁵ Sontheimer *et al.*⁵ found that pleuritis and Raynaud phenomenon were more frequent in patients with SCLE than those with CACLE. Ng *et al.*¹⁵ found

that patients with SCLE had a higher prevalence of SLE than patients with CACLE. In our series, patients with SCLE had a higher prevalence of arthralgias, xerophthalmia, arthritis, nephropathy and SLE than patients with CACLE. Tebbe *et al.*³⁰ studied 245 patients with CLE and 51 with SLE and concluded that patients showing signs of nephropathy, presence of arthralgias and elevated ANA titres should be carefully monitored because they may be at risk of developing SLE involvement. In our series, photosensitivity, arthralgias, arthritis, nephropathy and xerophthalmia were associated with SLE both in patients with SCLE and those with CACLE. In patients with SCLE, alopecia, Raynaud phenomenon, mucous membrane ulcers, vasculitis and xerostomia were also associated with SLE. Arthralgias were associated with ANA, anti-DNA and anti-Ro antibodies, arthritis was associated with ANA and anti-DNA antibodies and nephropathy was associated with ANA and anti-Ro and anti-La antibodies.

Various authors^{14,25,26} have suggested that the nature of LE is nonstatic, as evidenced by the progression of a patient's disease through the spectrum of LE. Patients do not drift into a relatively fixed position within the LE spectrum. The group of patients who progress from cutaneous disease to SLE tend to have symptoms and/or persistent laboratory abnormalities, including arthritis, persistently active widespread cutaneous

Table 4 Laboratory parameters that were significantly associated with systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with cutaneous LE (CLE)

	SACLE with SLE (n = 46), n (%)	SACLE without SLE (n = 66), n (%)	P-value	CACLE with SLE (n = 10), n (%)	CACLE without SLE (n = 148), n (%)	P-value
General laboratory findings						
Anaemia	12/43 (27.9)	1/60 (1.7)	< 0.001	2/10 (20.0)	4/125 (3.2)	NS
Leukopenia	19/45 (42.2)	6/60 (10.0)	< 0.001	3/10 (30.0)	9/127 (7.1)	0.044
Lymphopenia	35/45 (77.8)	8/60 (13.3)	< 0.001	9/10 (90.0)	25/127 (19.7)	< 0.001
Thrombocytopenia	2/45 (4.4)	4/60 (6.7)	NS	0/10 (0)	1/127 (0.8)	NS
Proteinuria	11/44 (25.0)	1/53 (1.9)	0.001	0/10 (0)	2/118 (1.7)	NS
Haematuria	5/44 (11.4)	0/53 (0)	0.017	0/10 (0)	2/118 (1.7)	NS
ESR	32/44 (72.7)	13/56 (23.2)	< 0.001	4/9 (44.4)	20/118 (16.9)	NS
Rheumatoid factor	15/40 (37.5)	0/44 (0)	< 0.001	2/8 (25.0)	4/100 (4.0)	NS
Immunological findings						
ANA	40/45 (88.9)	13/56 (23.2)	< 0.001	7/10 (70.0)	16/125 (12.8)	< 0.001
Anti-dsDNA	14/43 (32.6)	2/50 (4.0)	< 0.001	3/10 (30.0)	2/119 (1.7)	0.003
Anti-Ro/SS-A (+)	24/42 (57.1)	15/50 (30.0)	< 0.001	3/10 (30.0)	2/124 (1.6)	0.003
Anti-La/SS-B (+)	9/41 (22.0)	5/50 (10.0)	NS	0/10 (0)	0/124 (0)	NS
Anti-RNP	7/43 (16.3)	0/47 (0)	0.004	1/10 (10.0)	1/116 (0.9)	NS
Anti-Sm	6/43 (14.0)	0/46 (0)	0.010	1/9 (11.1)	0/117 (0)	NS
Low C3	12/42 (28.6)	4/52 (7.7)	0.008	1/10 (10.0)	8/120 (6.7)	NS
Low C4	12/42 (28.6)	7/52 (13.5)	NS	0/10 (0)	7/120 (5.8)	NS
Low CH50	13/42 (31.0)	7/52 (13.5)	0.040	3/10 (30.0)	14/119 (11.8)	NS

NS, not significant; SACLE, subcutaneous CLE; CACLE, chronic CLE; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibodies; ds, double-stranded.

disease, a persistently elevated ESR, a persistently positive ANA and/or the presence of anaemia.¹⁴ In our study, SLE was associated with ANA, anti-DNA, anti-Ro, anti-Sm and anti-RNP antibodies.

SACLE lesions can be induced by several drugs.^{31–33} We excluded from our report a female patient aged 74 years who was medicated with lansoprazole and nicardipine, and presented with annular lesions on the trunk, arms and lower limbs. She also had lymphopenia, an ANA titre of 1/160 and positive anti-Ro and anti-La antibodies. SACLE has also been associated with porphyria cutanea tarda,³⁴ Sweet syndrome,³⁵ complement abnormalities^{36–39} and with malignancies, such as lung and mammary carcinomas,^{6,33,40} Hodgkin disease⁴¹ and malignant melanoma.⁴² We observed malignancies in patients with SACLE and CACLE but no significant differences existed between patients with SACLE and CACLE. Also, the advanced age of our patients with neoplasia was a risk factor for malignancy in these settings.

In our report, patients with SACLE had a higher prevalence of laboratory and immunological abnormalities than patients with CACLE. Different authors^{5,20,25} found that laboratory abnormalities were substantially more common in patients with generalized skin disease than in patients with localized skin disease. Callen²⁵ found that abnormal laboratory findings were uncommon in patients with CACLE. An elevated ESR occurred in patients with both localized and generalized disease but was more common in the latter. Others have concluded that an elevated ESR is present more frequently in patients with SACLE.⁵ Leukopenia occurs in patients with DLE as a manifestation of SLE and it also occurs in a small number of patients

with DLE. Lymphopenia in patients with CLE is a high-sensitivity but low-specificity marker of systemic involvement.¹⁸ We found that abnormal laboratory findings were uncommon in patients with CACLE, especially compared with patients with SACLE. Nevertheless, lymphopenia (25%) was more common in our patients with CACLE than in other reports.¹² When we analysed our patients with CACLE, we found that generalized DLE was associated with anaemia and anti-DNA antibodies.

In our series, both in patients with SACLE and those with CACLE, leukopenia, lymphopenia, ANA, anti-DNA and anti-Ro antibodies, were associated with SLE. All of the remaining laboratory parameters, with the exception of thrombocytopenia and anti-La antibodies, were associated with SLE in patients with SACLE. ANA are the most often detected autoantibodies in patients with LE. Some reports^{5,20,25,43,44} have shown that ANA are more frequently detected in patients with SACLE, especially in patients with annular and papulosquamous lesions, compared with patients with CACLE. Raised ANA titres occurred more often in patients with generalized DLE. Ng *et al.*¹⁵ found that ANA titres generally correlated with the risk of development of SLE. In our study, we found an association between ANA and arthralgias, arthritis, nephropathy, xerostomia, SLE, vasculitis, mucous membrane ulcers and Raynaud phenomenon. Anti-dsDNA antibodies, in particular of the IgG isotype, are usually considered a marker of SLE and often correlate with disease activity.^{45,46} Forger *et al.*⁴⁷ found a significant association between the IgM isotype and cutaneous involvement and between the IgG isotype and lupus nephritis. Cervera *et al.*⁴⁸ found that a high anti-dsDNA titre was associated with a higher prevalence of nephropathy, haemolytic

Table 5 Clinical and laboratory findings in our 270 patients and other series

Site	Our series, 2009 (n = 270)		Millard <i>et al.</i> , ⁵ 1979 (n = 27)		Callen <i>et al.</i> , ¹⁶ 1982 (n = 62)		Callen <i>et al.</i> , ¹⁰ 1986 (n = 49)		Chlebous <i>et al.</i> , ¹² 1998 (n = 143)		Ng <i>et al.</i> , ¹⁵ 2000 (n = 186)		Cardinali <i>et al.</i> , ⁴ 2000 (n = 135)		Pavodi <i>et al.</i> , ⁶ 2000 (n = 58)		Black <i>et al.</i> , ²⁹ 2002 (n = 100)	
	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE	SACLE	CCLE
Head	80.4	88.6		87.5														
Trunk	76.8	32.9		55.3														
Arms	67.9	16.5																
Hands	33.0	13.3																
Lower limbs	34.8	5.7																
Type of lesion																		
Annular	48.2	1.3																
Papulosquamous	71.4	6.3																
Discoid	15.2	96.2	1.9		34.8	16.5	20.5		36		72.5							
Malar rash	22.3	4.4							45									
Raynaud phenomenon	8.0	1.9	7	3.7	6.1	2.5	4.3											
Photosensitivity	68.8	35.4	5.2	8.7	85.8	7.0	2.0		36		78		70					86
Ulcers	9.8	1.9	3.7	3.6	2.4	2.3	3.6		18									
Alopecia	11.6	2.7	5.9		2.4	2.0												
Vasculitis	9.8	1.9	1.1		12.2													
Periungual telangiectasia	4.5	3.2			5.1								14.1					
Livedo reticularis	1.8	0	2.2															
Chilblain lupus	8.0	5.7	2.2															
Systemic features																		
Arthralgias	35.7	7.6		0 ^b	42.6 ^b	4.7 ^b	38 ^b											
Anthritis	19.6	4.4	7.4 ^b															
Xerostomia	5.4	1.3																
Xerophthalmia	9.8	3.8																
SLE	41.1	6.3	4.8	6.5	5.1	5.8	10.0	6.3	13.7		53.3		14.1	82.1	100	30		63.2
Nephropathy	8.9	1.3	1.1		18.8	2.5	4.8											
Serositis	5.4	0.6	7		12.1	4	1.7											
Laboratory findings																		
Anaemia	12.6	4.4	1.5	2.7	1.49													
Leukopenia	23.8	8.8	1.9	1.2	1.7	4.9	5.7	5.2										
Lymphopenia	41.0	24.8					2.4	2.2										
Thrombocytopenia	5.7	0.7	3.3		1.49	1.3	3.0											
Proteinuria	12.4	1.6																
Haematuria	5.2	1.6																
ESR	45	18.9	5.9	1.9	6													
Rheumatoid factor	17.9	5.6	1.3															

Table 5 Continued

Immunological findings	Our series, 2009 (n = 270)		Millard <i>et al.</i> , ⁵ 1979 (n = 92)		Callen <i>et al.</i> , ¹⁰ 1982 (n = 62)		Chikhus <i>et al.</i> , ¹¹ 1998 (n = 143)		Ng <i>et al.</i> , ¹⁵ 2000 (n = 186)		Parodi <i>et al.</i> , ⁶ 2000 (n = 58)		Black <i>et al.</i> , ²⁹ 2002 (n = 100)	
	SACLE (n = 112)	CACLE (n = 158)	SACLE (n = 27)	CACLE (n = 65)	SACLE (n = 30)	CACLE (n = 32)	SACLE (n = 143)	CACLE (n = 0)	SACLE (n = 186)	CACLE (n = 0)	SACLE (n = 58)	CACLE (n = 0)	SACLE (n = 100)	CACLE (n = 0)
ANA	52.5	17.0	63	24/49	72	98	88	25	85	72	68	9.6	68	9.6
Anti-dsDNA	17.2	3.9	37	1.2	34	34	5.7	1	5	5	5.3	45.8	5.3	45.8
Anti-Ro/SS-A (+)	42.4	3.7	28.5	70 ^a	69 ^a	57.1	0	0	0	0	49	4.2	49	4.2
Anti-La/SS-B (+)	15.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-RNP	7.8	1.6	1.2	1.2	1.7	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-Sm	6.7	0.8	3.5	3.5	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Low C3	17.0	6.9	22 ^d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Low C4	20.2	5.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Low CH50	21.3	13.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data are percentages. ^aRo and La; ^barthralgias and arthritis; ^chaematological disorders; ^dlow C3 or low CH50. SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus; CACLE, chronic CLE; SLE, systemic LE; AQUE, acute CLE; ESR erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibodies; ds, double-stranded.

anaemia and fever. In contrast, patients with high titres of these antibodies had a lower prevalence of thrombosis and sicca syndrome. In our study, we found an association between anti-DNA antibodies and arthralgias, arthritis, vasculitis, mucous membrane ulcers and SLE. Anti-Ro (SS-A) antibodies are recognized as a characteristic marker of SLE⁷ despite their absence in some typical cases. However, these antibodies are not disease-specific and are also present in Sjögren syndrome,^{49,50} SLE,⁵¹ neonatal LE,^{51,52} drug-induced lupus-like syndrome⁵³ and homozygous C2 and C4 deficiency.⁵⁴ Bielsa *et al.*²⁰ found that annular lesions are frequently associated with positive anti-Ro and anti-La antibodies. In our series, anti-Ro and anti-La antibodies were found in patients with SCLE, but only infrequently detected in patients with CACLE. We found an association between anti-Ro antibodies and arthralgias, nephropathy and SLE. In reports involving SLE,⁵⁵ anti-La (SS-B) antibodies have been associated with malar rashes, subacute cutaneous lesions, photosensitivity, arthritis, serositis, thrombosis and Sjögren syndrome. In our study, we found an association between anti-La antibodies and nephropathy.

RNP antibodies have been found in patients with mixed connective tissue disease and in SLE.⁵⁶⁻⁵⁹ In contrast to the findings of Bielsa *et al.*,²⁰ our patients with CACLE had anti-RNP and anti-Sm antibodies, but very infrequently. We found an association between anti-RNP antibodies and mucous membrane ulcers, Raynaud phenomenon and SLE. Winn *et al.*⁶⁰ studied the clinical features of patients with SLE with antibodies to the Sm antigen and concluded that this serological marker identifies a clinical subset of patients with SLE with milder central nervous system and renal disease. Other investigators have suggested that patients with SLE with this antibody have an increased frequency of skin (vasculitis) disease.^{61,62} In our study, we found an association between anti-Sm antibodies and mucous membrane ulcers, Raynaud phenomenon and SLE.

Complement level abnormalities are rare in patients with CACLE, but not in those with SLE.²⁵⁻⁶² The patients with SLE who have abnormal complement levels tend to have a greater frequency of renal disease, vasculitic lesions and abnormalities of their antibody systems.¹⁴ Our patients with SCLE had a higher prevalence of low C3 and C4 levels compared with patients with CACLE.

Our study is the largest series of comparative analyses involving patients with CLE. We not only compared SCLE with CACLE, we also studied the affected patients according to the presence of SLE, and patients with CACLE were differentiated as having localized or generalized DLE. There are very good, similar reports that have been published previously in the literature^{4,5,10,15,25} (Table 5). However, we demonstrated special associations between clinical and immunological findings in patients with SCLE. Other reports have attempted to demonstrate this association in the past with less success. Nevertheless, we have to consider that our study had some limitations. Firstly, it was a retrospective study. Also, we should address the possibility that some of our patients with CLE referred to

our hospital-based dermatology group might have been more severely affected or more resistant to treatment than those managed in office-based practices in the Barcelona area.

To summarize, differences in the expression of CCLE and SCLE were found with respect to the distribution and the type of lesions, the systemic features and immunological findings. Our results confirm that SCLE should be recognized as a separate LE subset. SCLE and CCLE differed in their course and prognosis, and our series supports the theory that SCLE is closer to SLE than DLE. Our data suggest that patients with SCLE are characterized by a higher prevalence of cutaneous lesions on the body, systemic features and more frequent laboratory and serological abnormalities than those with CCLE. In both patients with SCLE and those with CCLE, photosensitivity, arthralgias, arthritis, nephropathy and xerophthalmia were associated with SLE. In addition, in patients with SCLE, alopecia, Raynaud phenomenon, mucous membrane ulcers, vasculitis and xerostomia were also associated with SLE. Also in patients with SCLE, significant correlations were found between clinical and immunological data. Generalized DLE was associated with a higher prevalence of photosensitivity, panniculitis and SLE than localized DLE.

The different results in the literature concerning the observation of the various cutaneous manifestations of LE might be due to the different approaches for the evaluation of the diseases by rheumatologists and dermatologists. The clinical features of follicular plugging, scarring and telangiectasia observed in DLE, but not in SCLE, suggest a different pathogenesis. The histopathological picture, albeit controversial, also suggests a different pathogenesis between discoid and SCLE lesions.^{1,11} The explanation of this apparent variability in the clinical expression of SCLE and CCLE with respect to the clinical, laboratory and immunological pattern is not clear. More studies will be necessary to determine the pathogenesis of the different subgroups of this disease.

References

- Provost TT. The relationship between discoid and systemic erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; **130**:1308–10.
- Kalunian KC. Definition, classification, activity, and damage indices. In: *Dabois' Lupus Erythematosus* (Wallace DJ, Hahn BD, eds), 5th edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997; 5.
- Gilliam JO, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; **4**:471–5.
- Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E *et al*. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus – the Italian experience. *Lupus* 2000; **9**:417–23.
- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; **115**:1409–15.
- Parodi A, Caproni M, Cardinali C *et al*. Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2000; **200**:6–10.
- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M *et al*. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982; **97**:664–71.
- Herrero C, Bielsa I, Font J *et al*. Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinicopathologic findings in thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1988; **19**:1057–62.
- Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989; **73**:1073–90.
- Callen JP, Kulick KB, Stelzer G, Fowler JF. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, and immunogenetic studies of forty-nine patients seen in a nonreferral setting. *J Am Acad Dermatol* 1986; **15**:1227–37.
- David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD *et al*. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1992; **99**:251–7.
- Chlebuz E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**:405–12.
- Sontheimer RD. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. In: *Dabois' Lupus Erythematosus* (Walker DJ, Hahn BH, eds). Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 285–301.
- Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. Clinical and laboratory findings in seventeen patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; **12**:278–88.
- Ng P, Tan SH, Koh ET, Tan T. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in a tertiary referral centre in Singapore. *Australas J Dermatol* 2000; **41**:229–33.
- Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; **135**:355–62.
- Parodi A, Rebora A. ARA and EADV criteria for classification of systemic lupus erythematosus in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 1997; **194**:217–20.
- Wenzel J, Bauer R, Uerlich M *et al*. The value of lymphocytopenia as a marker of systemic involvement in cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002; **146**:869–71.
- Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; **40**:1725.
- Bielsa I, Herrero C, Ercilla G *et al*. Immunogenetic findings in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**:251–7.
- American Rheumatism Association Glossary Committee. Signs and symptoms. In: *Dictionary of Rheumatic Diseases*, Vol. 1. Atlanta, GA: American Rheumatism Association, 1982; 1–80.
- Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM *et al*. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; **64**:285–95.
- Lee LA, Roberts CM, Frank MB *et al*. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; **130**:1262–8.
- Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1984; **120**:332–7.
- Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol* 1982; **118**:412–16.
- Millard LG, Rowell NR. Abnormal laboratory test results and their relationship to prognosis in discoid lupus erythematosus: a long-term follow-up study of 92 patients. *Arch Dermatol* 1979; **115**:1055–8.
- Parodi A, Massone C, Cacciapuoti M *et al*. Measuring the activity of the disease in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2000; **142**:457–60.

- 28 Font J, Pallarès L, Cervera R *et al.* Lupus eritematoso sistémico: estudio clínico e inmunológico de 300 pacientes. *Med Clin* 1993; **100**:601–5.
- 29 Black DR, Hornung CA, Schneider PD, Callen JP. Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002; **138**:1175–8.
- 30 Tebbe B, Mansmann U, Wollina U *et al.* Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study of 296 patients. *Acta Derm Venereol* 1997; **77**:305–8.
- 31 Gange KW, Levene GM. A distinctive eruption in patients receiving oxprenolol. *Clin Exp Dermatol* 1979; **4**:87–97.
- 32 Parodi A, Romagnoli M, Rebora A. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like eruption caused by hydrochlorothiazide. *Phoedermatol* 1989; **6**:100–2.
- 33 Brenner S, Golan H, Gat A, Bialy-Golan A. Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: report of a case associated with cancer of the lung. *Dermatology* 1997; **194**:172–4.
- 34 Саник РВ, Дэвис ЛС. Coexistence of subacute cutaneous lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda: a case report (comment). *Cutis* 1997; **59**:216E.
- 35 Goette DK. Sweet's syndrome in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1985; **121**:789–91.
- 36 Callen JP, Hodge SJ, Kulick KB. Subacute cutaneous lupus erythematosus in multiple members of a family with C2 deficiency. *Arch Dermatol* 1987; **123**:66–70.
- 37 Van Hess CL, Boom BW, Vermeer BJ, Daha MR. Subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with inherited deficiency of the third component [letter]. *Arch Dermatol* 1992; **128**:700–1.
- 38 Petri M, Watson R, Winkelstein JA, Mclean RH. Clinical expression of systemic lupus erythematosus in patients with C4 a deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1993; **72**:236–44.
- 39 Gudat W, Bork K. Hereditary angioedema associated with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologia* 1989; **129**:211–13.
- 40 Schewach-Millet M, Shapiro D, Ziv R. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988; **19**:406–8.
- 41 Castanet J, Taillan B, Lacour JP *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol* 1995; **14**:692–4.
- 42 Modly C, Wood C, Horn T. Metastatic malignant melanoma arising from a common blue nevus in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologia* 1989; **128**:171–5.
- 43 Le Bozec P, Le Guyadec B, Crickx B *et al.* Place du lupus érythémateux chronique au sein de la maladie lupique. Etude rétrospective de 136 patients. *Presse Méd* 1994; **23**:1598–602.
- 44 Prystowsky SD, Herndon JH, Gilliam JN. Chronic cutaneous lupus erythematosus (DLE): a clinical and laboratory investigation of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 1975; **55**:183–91.
- 45 Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* 1984; **11**:175–81.
- 46 Parodi A, Drosera M, Bardieri LB *et al.* Antidouble-stranded DNA isotypes in lupus erythematosus patients with prevalent cutaneous presentation. *Br J Dermatol* 2002; **147**:754–6.
- 47 Forger F, Matthias T, Oppermann M *et al.* Clinical significance of anti-dsDNA antibody isotypes: IgG/IgM ratio of anti-dsDNA antibodies as a prognostic marker for lupus nephritis. *Lupus* 2004; **13**:36–44.
- 48 Cervera R, Khamashta MA, Font J *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993; **72**:112–24.
- 49 Alsbaugh MA, Takal N, Tan EM. Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1976; **19**:216–22.
- 50 Ramos M, Cervera R, Garcia-Carrasco M *et al.* Síndrome de Sjögren primario: estudio clínico e inmunológico de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997; **108**:652–7.
- 51 Scopellitis E, Brundo JJ, Alsbaugh MA. Anti-SSA antibody and other antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; **23**:287–93.
- 52 Jenkins RE, Kurwa AR, Atherton DJ, Black MM. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 1994; **23**:287–93.
- 53 Reed BR, Huff JC, Jones SK *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med* 1985; **103**:49–51.
- 54 Reichlin M. Clinical and immunological significance of antibodies to Ro and La in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**:767–72.
- 55 Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005; **38**:55–63.
- 56 Sharp GC, Irvin WS, Tan E *et al.* Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; **52**:148–59.
- 57 Gilliam JN, Prystowsky SD. Mixed connective tissue disease syndrome. *Arch Dermatol* 1977; **113**:583–7.
- 58 Gilliam JN, Prystowsky SD. Conversion of discoid lupus erythematosus to mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1977; **4**:165–9.
- 59 Reichlin M. Problems of differentiating SLE and mixed connective tissue disease. *N Engl J Med* 1976; **295**:1194–5.
- 60 Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA *et al.* Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm antigen. *Arthritis Rheum* 1979; **22**:1334–7.
- 61 Powers R, Akizuki M, Boehm-Truitt MJ *et al.* Substantial purification of the Sm antigen and association of high titer antibody to Sm with a clinical subset of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1977; **20**:131 (abstr).
- 62 Winfield JB, Brunner CM, Kotter D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978; **21**:289 (abstr).

ESTUDIO II

“Lupus eritematoso cutáneo: estudio clínico e inmunológico de 308 pacientes estratificados según género”.

“Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender”.

M.A. Vera-Recabarren, M. García-Carrasco, M. Ramos-Casals, C. Herrero.

Clin Exp Dermatol 2010;35:729-35

(Páginas 47 a 53)

MATERIAL Y MÉTODOS DEL ESTUDIO II

Se evaluaron 308 pacientes caucásicos consecutivos con LEC (103 hombres y 205 mujeres) entre enero de 1985 y diciembre de 2000 en los Servicios de Dermatología y de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de la Universidad de Barcelona. El estudio fue retrospectivo. Las fichas clínicas de todos los pacientes fueron revisadas en detalle de acuerdo a un protocolo que incluía información clínica y serológica de los pacientes. Todas las características clínicas tales como: fenómeno de Raynaud, artritis, artralgiás, serositis, nefropatía, xeroftalmia, xerostomía y LES fueron revisadas en detalle. El diagnóstico se basó en los hallazgos clínicos cutáneos y en la confirmación histológica. El criterio histológico utilizado para LE fue el propuesto por Bangert et al. Se realizaron estudios de inmunofluorescencia directa en los pacientes. El diagnóstico de LES se basó en el cumplimiento de al menos 4 o más criterios de la ACR. En los análisis estadísticos, se utilizaron los Test de X², t de Student y U de Mann-whitney. Para la significancia estadística se utilizó un valor de $P < 0,01$.

COMENTARIO DEL ESTUDIO II

Se ha podido realizar una valoración de las diferencias en las características clínicas e inmunológicas del LE según el género en un amplio grupo que comprende 308 pacientes con enfermedad cutánea predominante. De entrada, la enfermedad en su conjunto es más frecuente en mujeres en una razón de 2:1. La frecuencia de los diversos tipos de LEC es similar en ambos sexos, siendo el grupo más frecuente el LECC (58,3% en varones y 47,8% en mujeres), seguido del LECS (34% en varones y 37,6% en mujeres). El LECA, siempre asociado a enfermedad sistémica, es el subtipo de enfermedad menos observado en este grupo de pacientes (7,8% en varones y 14,6% en mujeres), sin embargo su frecuencia en mujeres es mucho más elevada que en varones, confirmando el dato ya conocido del predominio de LES en el sexo femenino.

De acuerdo con esta observación, el fenómeno de Raynaud ($p < 0,01$), la perniosis ($p = 0,005$), la presencia de artralgias ($p = 0,001$) y, en definitiva, el cumplimiento de criterios de LES ($p < 0,001$) fue más prevalente en el sexo femenino. También se ha comprobado la tendencia a un aumento en VSG ($p < 0,005$), ANA ($p < 0,001$) y a una disminución en los niveles de C3 ($p < 0,001$), C4 ($p < 0,01$) y CH50 ($p < 0,01$) en mujeres.

En cuanto a manifestaciones clínicas destacamos que el fenómeno de Raynaud y la perniosis lúpica son signos casi exclusivos del género femenino. Los signos y síntomas de fotosensibilidad son más frecuentes en los pacientes con datos de afección sistémica que en los pacientes con enfermedad cutánea aislada, siendo esta diferencia mayor en varones.

Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender

M. A. Vera-Recabarren, M. García-Carrasco,*† M. Ramos-Casals* and C. Herrero

Department of Dermatology and *Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, University of Barcelona, Catalonia, Spain; and †Systemic Autoimmune Diseases Research Unit, Mexican Social Insurance Institute, Puebla, México

doi:10.1111/15.1365-2230.2009.03764.x

Summary

Background. Numerous studies involving systemic lupus erythematosus (SLE) have attempted to identify gender differences in patients with lupus erythematosus (LE). However, few reports on cutaneous lupus erythematosus (CLE) have identified gender differences.

Aim. To analyse and compare the prevalence and characteristics of the main clinical and immunological features of male and female patients with CLE.

Methods. The medical records of 103 (33.4%) male and 205 (66.6%) female patients with CLE who were treated as inpatients or outpatients between January 1985 and December 2000 were retrospectively studied. All patients were reviewed in detail stratified by a predefined protocol.

Results. Female patients had a higher prevalence of Raynaud's phenomenon ($P < 0.01$), chilblain lupus ($P = 0.005$), arthralgias ($P = 0.001$) and SLE ($P < 0.01$). Female patients were also more likely to have an increased erythrocyte sedimentation rate ($P < 0.005$), higher levels of antinuclear antibodies ($P < 0.001$) and decreased levels of C3 ($P < 0.001$), C4 ($P < 0.01$) and CH50 ($P < 0.01$). There was a higher prevalence of clinical and laboratory abnormalities in female patients who had both SLE and CLE than in male patients with both conditions.

Conclusions. In our series, differences in the expression of CLE existed between male and female patients with respect to the type of lesions, systemic features, and immunological findings.

Introduction

Lupus erythematosus (LE) is a chronic autoimmune disease resulting from the interplay of genetic, environmental and hormonal elements. It is characterized by a spectrum of clinical forms with variable evolution, ranging from a localized cutaneous form to a life-threatening systemic form.¹ Skin involvement occurs in 70–85% of all patients with LE. The cutaneous features

of LE can be classified as specific or nonspecific. The specific skin lesions of cutaneous lupus erythematosus (CLE) are classified as acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE), subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) and chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE),² based on the clinical characteristics of the lesions. The commonest form of CCLE is discoid LE (DLE), which is characterized by erythema, telangiectasias, atrophy and resolution with scar formation.

SCLE is a condition described by Sontheimer *et al.*³ in 1979 as a distinct subset of CLE, distinguishable from chronic scarring LE lesions. It is characterized by psoriasiform and/or annular lesions in sun-exposed areas, absent or mild systemic involvement, and presence of circulating anti-Ro/SSA antibodies,⁴ and is

Correspondence: Dr Mauricio Vera-Recabarren, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain
E-mail: mavera@aedv.es

Conflict of interest: none declared.

Accepted for publication 12 October 2009

often associated with the presence of human lymphocyte antigen (HLA)-DR3.

LE-nonspecific skin lesions are lesions that are in some way related to the underlying LE process, but are not specific for LE as the same lesions can be encountered in other autoimmune diseases.^{4,5} The identification of nonspecific but disease-related skin lesions is very important in LE, as their presence implies systemic involvement.⁵ The commonest nonspecific skin lesions in LE are vascular lesions and in particular, leucocytoclastic vasculitis, thrombophlebitis and livedo reticularis.⁵ It is well known that some patients with CLE develop extracutaneous features during the course of disease, and up to 5% of patients with discoid LE and up to 30% of patients with SCLÉ have systemic involvement.⁶ However, most patients with SCLÉ enjoy a good prognosis over their disease course, suggesting that only around 10–15% of patients with SCLÉ are at risk for potentially life-threatening features of SLE.⁷

Numerous SLE studies^{8–13} have tried to identify gender differences in patients with LE, but few reports have identified gender differences in CLE. The aim of this study was to analyse and compare the prevalence and characteristics of the main clinical and immunological features between the genders.

Methods

Written informed consent was obtained from the patients before they underwent biopsies. Ethics approval was not required because it was a retrospective study.

In total, 308 patients with CLE treated as either inpatients or outpatients between January 1985 and December 2000 in the Department of Dermatology and Systemic Autoimmune Diseases Unit of the Hospital Clinic of Barcelona were retrospectively studied. There were 103 male patients (33.4%; mean \pm SD 44.9 \pm 16.5 years, range 0.5–84) and 205 (66.6%) female patients (age 40.9 \pm 16.9 years, range 14–91). The male : female ratio was 2 : 1.

The medical records of all patients were reviewed in detail stratified by a predefined protocol, which included inpatient data, records of interval clinic visits and records from referring institutions. The clinical and serological characteristics of all patients were collected on a printed study form, which included : (i) type of CLE; (ii) age at disease onset, defined as the initial feature clearly attributable to CLE; (iii) age at diagnosis; (iv) age at study entry; and (v) immunological features [antinuclear antibodies (ANA) and anti-double-stranded (ds)DNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm and anti-RNP antibodies] at study entry. All clinical findings [e.g.

Raynaud's phenomenon (RP), arthritis, arthralgias, serositis, nephropathy, xerophthalmia and xerostomia] were routinely recorded. The diagnosis was based on cutaneous clinical findings and histological confirmation. All patients were seen and followed by one of the authors (CH), who evaluated and determined the subtype of CLE for this study. In classifying the skin disease, criteria reported by Sontheimer and Gilliam were used.³ Any type of LE-specific cutaneous lesions was considered to be one of the American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE.^{5,14,15} The diagnosis of SLE was based on fulfilment of ≥ 4 of the ACR criteria.¹⁴ The clinical features were defined and stratified, by the American Rheumatism Association Glossary Committee.¹⁶

Laboratory investigations

Standard laboratory definitions were used for this study.^{5,16–18} Antinuclear antibodies (ANA) were detected by indirect immunofluorescence using Hep-2 as substrate (positive ANA at $\geq 1 : 80$). Anti-dsDNA antibodies (normal 0–25 U/mL) were detected by Farr's ammonium sulfate precipitation technique¹⁷ and indirect immunofluorescence with *Crithidia luciliae* as substrate. Precipitating antibodies to extractable nuclear antigens (ENA), including Ro/SS-A, La/SS-B, U1-snRNP and Sm, were detected by counterimmunoelectrophoresis using calf and rabbit thymus and human spleen extracts. Rheumatoid factor was detected by the latex test and Waaler–Rose technique.^{17,18} C3 (normal 50–125 mg/dL) and C4 (normal 19–40 mg/dL) were detected by radial immunodiffusion assay and CH50 by the haemolytic technique.¹⁷ Biopsy specimens for histology of skin lesions were fixed in formalin, embedded in paraffin wax, and stained with haematoxylin and eosin and with alcian periodic-acid-Schiff stain. The histological criteria for LE proposed by Bangert *et al.*¹⁹ were used for histological analysis. Direct immunofluorescence was performed on both lesional and nonlesional skin from both sun exposed and nonexposed sites.

Statistical analysis

Conventional χ^2 and Fisher exact tests were used for analysing qualitative differences. The Student *t*-test and the Mann–Whitney *U*-test were used to compare the median. *P* < 0.01 was considered significant. Results of the analysis of continuous variables are indicated as mean \pm SD. Statistical analysis was performed using the SPSS/PC programs (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Results

Patient characteristics

Mean age at the onset of symptoms attributable to CLE was 38.84 ± 16.7 years (range 11–77) for female patients and 42.3 ± 16.5 years (range 0.5–84) for male patients. Mean age at diagnosis was 40.5 ± 17.0 years (range 11–91) and 44.3 ± 16.6 years (range 0.5–84), respectively. The disease had been present 2.1 ± 3.6 years (range 0–20) and 2.6 ± 4.1 years (range 0–21), respectively, before study entry. None of these differences was significant.

Of the 103 male patients with CLE, 8 (7.8%) had ACLE, 35 (34.0%) had SCLE and 60 (58.3%) had CCLE. Of the 205 female patients with CLE, 30 (14.6%) had ACLE, 77 (37.6%) had SCLE and 98 (47.8%) had CCLE.

The most common cutaneous features in both female and male patients with CLE were discoid lesions (54.6% and 64.1%, respectively) and photosensitivity (52.2% and 51.5%). Arthralgias (29.3%) and SLE (31.7%) were common in female patients, but not in male patients with CLE.

The main clinical and laboratory findings of the disease in the study patients are summarized in Table 1.

Differences stratified by the type of lesions, systemic features, and laboratory and immunological findings

Female patients with CLE had a higher prevalence of RP ($P < 0.01$), chilblain lupus ($P = 0.005$), arthralgias ($P = 0.001$) and SLE ($P = 0.008$) compared with men.

Female patients with CLE also had had a higher prevalence of increased ESR ($P < 0.01$) and ANA ($P < 0.001$) and decreased C3 ($P < 0.001$), C4 ($P < 0.01$) and CH50 ($P < 0.01$) levels compared with male patients.

Differences in male patients stratified by the presence of SLE

In total, 18 (17.5%) of 103 male patients with CLE had SLE at the time of diagnosis of CLE. The mean age of this group at disease onset was 45.2 ± 19.4 years (range 10–84 years), compared with 41.6 ± 15.8 years in patients without SLE (NS). The mean age at diagnosis in the SLE group was 46.7 ± 20.0 years (range 10–84 years), compared with 43.8 ± 15.9 years in the non-SLE group (NS).

The main clinical features of SLE in male patients with CLE are summarized in Table 2. Male patients with SLE had a higher prevalence of cutaneous lesions on the

hands ($P < 0.01$) and legs ($P < 0.01$), a higher prevalence of papulosquamous lesions ($P < 0.01$), mucous membrane ulcers ($P < 0.001$), photosensitivity ($P < 0.001$), malar rash ($P < 0.01$), vasculitis ($P = 0.001$), serositis ($P < 0.01$), arthralgias ($P < 0.001$) and arthritis ($P < 0.001$), and a lower frequency of discoid lesions ($P < 0.001$) compared with male patients without SLE ($n = 85$). Male patients with SLE also had a higher prevalence of lymphopenia ($P < 0.001$), increased ESR ($P < 0.01$), rheumatoid factor ($P < 0.01$), ANA ($P < 0.001$), anti-dsDNA ($P < 0.01$) and anti-Ro ($P = 0.001$) antibodies, and decreased C4 ($P < 0.01$) levels compared with patients without SLE.

Differences in female patients stratified by the presence of SLE

Of 140 female patients with CLE, 65 (46.4%) also had SLE at the time of diagnosis of CLE. The mean age of this group at disease onset was 37.4 ± 1.7 years (range 13–82) compared with 39.5 ± 16.2 years in patients without SLE (NS). The mean age at diagnosis in the SLE group was 38.4 ± 18.0 years (range 13–83 years), compared with 41.6 ± 16.4 years in the non-SLE group (NS).

The main clinical features of SLE in female patients with CLE are summarized in Table 2. Female patients with SLE had a higher prevalence of cutaneous lesions on the trunk ($P = 0.001$), arms ($P < 0.001$) and legs ($P < 0.001$), a higher prevalence of annular ($P < 0.01$) and papulosquamous lesions ($P = 0.001$), malar rash ($P < 0.001$), RP ($P < 0.01$), photosensitivity ($P < 0.001$), mucous membrane ulcers ($P < 0.001$), vasculitis ($P < 0.001$), arthralgias ($P < 0.001$), arthritis ($P < 0.001$), xerostomia ($P < 0.01$), xerophthalmia ($P < 0.001$), nephropathy ($P < 0.001$) and serositis ($P < 0.01$), and a lower frequency of discoid lesions ($P < 0.001$) compared with female patients without SLE ($n = 140$). Female patients with SLE also had a higher prevalence of anaemia ($P < 0.001$), leucopenia ($P < 0.001$), lymphopenia ($P < 0.001$), proteinuria ($P < 0.001$), haematuria ($P < 0.01$), increased ESR ($P < 0.001$), rheumatoid factor ($P < 0.001$), ANA ($P < 0.001$), anti-dsDNA ($P < 0.001$), anti-Ro ($P < 0.001$), anti-RNP ($P < 0.001$) and anti-Sm ($P < 0.001$) antibodies, and decreased C3 ($P < 0.001$), C4 ($P = 0.001$) and CH50 ($P < 0.001$) levels compared with patients without SLE.

Discussion

In our series, differences in the expression between male and female patients existed with respect to the type of

Characteristics	Patients, n (%)		P
	Female (n = 205)	Male (n = 103)	
Site			
Head	184 (89.8)	84 (81.6)	NS
Trunk	97 (47.3)	56 (54.4)	NS
Arms	83 (40.5)	30 (29.1)	NS
Hands	54 (26.3)	15 (14.6)	NS
Legs	37 (18.0)	17 (16.5)	NS
Type of lesion			
Annular lesions	36 (17.6)	22 (21.4)	NS
Papulosquamous lesions	71 (34.6)	29 (28.2)	NS
Discoid lesions	112 (54.6)	66 (64.1)	NS
Malar rash	55 (26.8)	15 (14.6)	NS
RP	14 (6.8)	0 (0)	< 0.005
Photosensitivity	107 (52.2)	53 (51.5)	NS
MMU	17 (8.3)	7 (6.8)	NS
Alopecia	43 (21.0)	18 (17.5)	NS
Vasculitis	19 (9.3)	4 (3.9)	NS
Periungual telangiectasia	12 (5.9)	2 (1.9)	NS
Livedo reticularis	5 (2.4)	1 (1.0)	NS
Chilblain lupus	19 (9.3)	1 (1.0)	0.005
Systemic features			
Arthralgias	60 (29.3)	12 (11.7)	0.001
Arthritis	33 (16.1)	9 (8.7)	NS
Xerostomia	10 (4.9)	1 (1.0)	NS
Xerophthalmia	20 (9.8)	2 (1.9)	NS
SLE	65 (31.7)	18 (17.5)	0.008
Nephropathy	17 (8.3)	4 (3.9)	NS
Serositis	4 (2.0)	3 (2.9)	NS
General laboratory findings			
Anaemia	21/186 (11.3)	6/87 (6.9)	NS
Leucopenia	38/188 (31.2)	8/89 (9.0)	NS
Lymphopenia	70/188 (37.2)	22/89 (24.7)	NS
Thrombocytopenia	6/189 (3.2)	5/89 (5.6)	NS
Proteinuria	17/176 (9.7)	3/81 (3.7)	NS
Haematuria	8/175 (4.6)	3/81 (3.7)	NS
ESR	69/177 (39.0)	17/81 (21.0)	0.005
Rheumatoid factor	19/151 (12.6)	8/70 (11.4)	NS
Immunological findings			
ANA	84/184 (45.7)	23/135 (17.0)	<0.001
Anti-dsDNA	29/175 (16.6)	5/129 (3.9)	NS
Anti-Ro/SS-A (+)	35/174 (20.1)	5/134 (3.7)	NS
Anti-La/SS-B (+)	12/171 (7.0)	0/134 (0)	NS
Anti-RNP	16/172 (9.3)	2/126 (1.6)	NS
Anti-Sm	12/170 (7.1)	1/126 (0.8)	NS
Low C3	33/172 (19.2)	9/130 (6.9)	<0.001
Low C4	35/172 (20.3)	7/130 (5.4)	0.002
Low CH50	42/171 (24.6)	17/129 (13.2)	0.007

ANA, antinuclear antibody; ds, double-stranded; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMU, mucous membrane ulcers; NS, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus.

lesions, the systemic features, and the laboratory and immunological findings. Numerous SLE studies⁸⁻¹³ but few CLE reports have attempted to identify gender differences.

Some people are genetically predisposed to LE. Under the influence of multiple genes, often triggered by

environmental challenges and strongly influenced by gender, they may develop several different clinical syndromes that fulfil the diagnostic criteria for SLE or CLE. In SLE reports,^{8,10,12} alopecia, chilblain lupus, arthralgias, arthritis and malar rash have been shown to be associated with female gender. Other SLE

Table 1 Comparative dermatological features in 308 patients with cutaneous lupus erythematosus stratified by gender.

Table 2 Comparative dermatological features in 308 patients with cutaneous lupus erythematosus stratified by presence of SLE.

Characteristic	Males, n (%)			Female patients, n (%)		
	SLE (n = 18)	Non-SLE (n = 85)	P	SLE (n = 65)	Non-SLE (n = 140)	P
Site						
Head	16 (88.9)	68 (80.0)	NS	58 (89.2)	126 (90.0)	NS
Trunk	14 (77.8)	42 (49.4)	NS	42 (64.6)	55 (39.3)	0.001
Arms	9 (50.0)	21 (24.7)	NS	38 (58.5)	45 (32.1)	< 0.001
Hands	7 (38.9)	8 (9.4)	0.004	21 (32.3)	33 (23.6)	NS
Legs	8 (44.4)	9 (10.6)	0.002	23 (35.4)	14 (10.0)	< 0.001
Type of lesion						
Annular	5 (27.8)	17 (20.0)	NS	19 (29.2)	17 (12.1)	0.003
Papulosquamous	10 (55.6)	19 (22.4)	0.005	33 (50.8)	38 (27.1)	0.001
Discoid	5 (27.8)	61 (71.8)	< 0.001	17 (26.2)	95 (67.9)	< 0.001
Malar rash	7 (38.9)	8 (9.4)	0.004	36 (55.4)	19 (13.6)	< 0.001
RP	0 (0)	0 (0)	NS	10 (15.4)	4 (2.9)	0.002
Photosensitivity	17 (94.4)	36 (42.4)	< 0.001	48 (73.8)	59 (42.1)	< 0.001
MMU	7 (38.9)	0 (0)	< 0.001	15 (23.1)	2 (1.4)	< 0.001
Alopecia	4 (22.2)	14 (16.5)	NS	15 (23.1)	28 (20.0)	NS
Vasculitis	4 (22.2)	0 (0)	0.001	16 (24.6)	3 (2.1)	< 0.001
Periungual telangiectasia	2 (11.1)	0 (0)	NS	6 (9.2)	6 (4.3)	NS
Livedo reticularis	1 (5.6)	0 (0)	NS	2 (3.1)	3 (2.1)	NS
Chilblain lupus	2 (5.6)	0 (0)	NS	5 (7.7)	14 (10.0)	NS
Systemic features						
Arthralgias	9 (50.0)	3 (3.5)	< 0.001	42 (64.6)	18 (12.9)	< 0.001
Arthritis	8 (44.4)	1 (1.2)	< 0.001	30 (46.2)	3 (2.1)	< 0.001
Xerostomia	1 (5.6)	0 (0)	NS	8 (12.3)	2 (1.4)	0.002
Xerophthalmia	1 (5.6)	0 (0)	NS	14 (21.5)	6 (4.3)	< 0.001
Nephropathy	3 (16.7)	1 (1.2)	NS	15 (23.1)	2 (1.4)	< 0.001
Serositis	3 (16.7)	0 (0)	0.005	4 (6.2)	0 (0)	0.009
General Laboratory findings						
Anaemia	4/18 (22.2)	2/69 (2.9)	NS	17/61 (27.9)	4/125 (3.2)	< 0.001
Leucopenia	4/18 (22.2)	4/71 (5.6)	NS	27/63 (42.9)	11/125 (8.8)	< 0.001
Lymphopenia	14/18 (77.8)	8/71 (11.3)	< 0.001	45/63 (71.4)	25/125 (20.0)	< 0.001
Thrombocytopenia	3/18 (16.7)	2/71 (2.8)	NS	3/64 (4.7)	3/125 (2.4)	NS
Proteinuria	2/18 (11.1)	1/63 (1.6)	NS	15/61 (24.6)	2/115 (1.7)	< 0.001
Haematuria	2/18 (11.1)	1/63 (1.6)	NS	7/60 (11.7)	1/115 (0.9)	0.003
ESR	9/18 (50.0)	8/63 (12.7)	0.002	40/59 (67.8)	29/118 (24.6)	< 0.001
Rheumatoid factor	6/17 (35.3)	2/53 (3.8)	0.002	17/55 (30.9)	2/96 (2.1)	< 0.001
Immunological findings						
ANA	13/18 (72.2)	7/69 (10.1)	< 0.001	60/64 (93.8)	24/120 (20.0)	< 0.001
Anti-dsDNA	4/18 (22.2)	1/62 (1.6)	0.008	25/61 (41.0)	4/114 (3.5)	< 0.001
Anti-Ro/SS-A (+)	7/18 (38.9)	4/65 (6.2)	0.001	21/57 (36.8)	14/117 (12.0)	< 0.001
Anti-La/SS-B (+)	1/18 (5.6)	1/65 (1.5)	NS	8/55 (14.5)	4/116 (3.4)	NS
Anti-RNP	2/18 (11.1)	1/58 (1.7)	NS	15/59 (25.4)	1/113 (0.9)	< 0.001
Anti-Sm	3/17 (17.6)	0/58 (0)	NS	11/59 (18.6)	1/111 (0.9)	< 0.001
Low C3	1/17 (5.9)	0/63 (0)	NS	21/56 (37.5)	12/116 (10.3)	< 0.001
Low C4	4/17 (23.5)	0/63 (0)	0.002	20/56 (35.7)	15/116 (12.9)	0.001
Low CH50	4/17 (23.5)	4/63 (6.3)	NS	24/56 (42.9)	18/115 (15.7)	< 0.001

ANA, antinuclear antibody; ds, double-stranded; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMU, mucous membrane ulcers; NS, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus.

studies,^{8,9,11} have found an association with nephropathy, pleuritis, vasculitis and hepatomegaly in male patients. However, there is conflicting evidence about the association with gender in thrombocytopenia,^{8,9,11} and neurological involvement.^{8,11,13} These discrepancies may be explained by the different methods used in

the diagnosis of the clinical features, or may reflect racial or ethnic differences.

Regrettably, it is difficult to compare our findings with other CLE reports about the differences between male and female patients because this important topic is under-reported. In our series, discoid lesions and

photosensitivity were common in both male and female patients. Arthralgias (29.3%) and SLE (31.7%) were common in female but not in male patients. There was a higher prevalence of RP, chilblain lupus, arthralgias and SLE in female than in male patients. Female gender is clearly a susceptibility factor, as the prevalence of SLE in female patients of childbearing years is 7–9 times that of male patients, whereas the female : male ratio is 3 : 1 in both premenopausal and postmenopausal years.

Metabolism of oestrogenic and androgenic hormones may be abnormal in patients with lupus. Some studies have found that oestradiol is able to induce or to increase the translocation of Ro and La antigens.²⁰ In this way, the expression of these intracellular antigens on the cell membrane could increase the antigenicity of the cells, resulting in specific antibody formation to allow the union between antibodies and antigens, and therefore to allow the effector response (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Other reports have found that ultraviolet light causes the nuclear and cytoplasmic translocation of Ro and La towards the plasma membrane of the keratinocytes.²¹

Sex hormones also influence immune tolerance. As apoptosis normally functions through tolerance or elimination, autoreactive lymphocytes may not be eliminated by this mechanism. Thus, these reactive lymphocytes are maintained in patients with a predisposition to autoimmunity.

In SLE reports, chilblains and RP occur more often in female patients. Chilblain is a localized inflammatory lesion of the skin resulting from an abnormal response to cold. Pernio most commonly occurs in young female patients, but may occur in older people or in children.²² Chilblain LE is a subtype of LE characterized by erythematous lesions induced by cold, damp climates. A subset of patients affected by chilblain LE eventually develops features of SLE. Franceschini *et al.*^{22,23} suggested that chilblain LE is associated with anti-Ro antibodies. Viguier *et al.*,¹⁰ in a comparative analysis of patients with idiopathic chilblains and patients with chilblains associated with LE, found that female gender and persistence of lesions outside the cold seasons were significantly associated with chilblain LE.

RP affects most patients who have mixed connective tissue diseases and it often represents the initial feature of the disease. RP is the cutaneous symptom of a systemic vasculopathy that is characterized by intimal fibrosis and blood vessel obliteration that often leads to visceral involvement, particularly pulmonary hypertension.²⁴ Viguier *et al.*¹⁰ found that chilblain LE is associated with RP, arthralgias and SLE. All these

clinical findings are more common in female patients, as we found in our study.

Differences related to the presence of SLE in men and female patients with CLE

Few studies have reported particular features in men with SLE. In our series, we found that in patients who also had CLE that there was a higher prevalence of SLE in females than in males. We also found differences between both groups when they were analysed separately. However, both male and female patients with SLE had common features. In both male and female patients with CLE who also had SLE, there was a higher prevalence of lesions on the legs, and there was a higher incidence of papulosquamous lesions, malar rash, photosensitivity, mucous membrane ulcers, vasculitis, arthralgias, arthritis and serositis. However, female patients were more likely to have skin lesions on the trunk and arms, and they had a higher prevalence of annular lesions, RP, xerostomia, xerophthalmia and nephropathy. There were also common laboratory abnormalities in both male and female patients, such as a higher prevalence of lymphopenia, increased ESR, presence of rheumatoid factor, ANA, anti-dsDNA and anti-Ro antibodies and a low C4 level. Female patients had a higher frequency of anaemia, leucopenia, proteinuria, haematuria, anti-RNP and anti-Sm antibodies, and low C3 and low CH50 levels.

Several features were more common in patients with SLE. Many of these characteristics are actually used as criteria for the diagnosis of SLE. However, other features not included in these criteria were also more prevalent in patients with SLE. As we found in our series, there are differences related to the presence of SLE between men and female patients with CLE. Female patients have a higher prevalence of clinical and laboratory abnormalities, thus female patients with CLE should be carefully monitored because they may be at risk of developing SLE. This difference is very important, particularly with regard to therapy and prognostic outcome in female patients with CLE.

Conclusion

Differences in the expression of CLE between male and female patients were found with respect to the type of lesions, the systemic features and the immunological findings. Arthralgias and SLE were common in female but not in male patients. Our data suggest that female patients with CLE have a higher prevalence of RP, chilblain LE, arthralgias and SLE. Female patients are

also more likely to have increased ESR, higher ANA and low complement levels. There are also differences related to the presence of SLE between male and female patients with CLE, with females having a higher prevalence of clinical and laboratory abnormalities. The explanation of this apparent variability in the clinical expression of CLE between male and female patients with respect to the clinical, laboratory and immunological pattern is not clear, but it probably related to the interplay of hormonal and genetic elements. More studies will be necessary to determine the pathogenesis of the different subgroups of this disease.

References

- Kalunian KC. Definition, classification, activity, and damage indices. In: *Dubois' Lupus Erythematosus* (Wallace DJ, Hahn BD, eds). Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; pp. 19–29.
- Gilliam JO, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; **4**: 471–5.
- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 1409–15.
- Parodi A, Caproni M, Cardinali C *et al.* Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2000; **200**: 6–10.
- Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E *et al.* The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus – the Italian experience. *Lupus* 2000; **9**: 417–23.
- Chlebun E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**: 405–12.
- 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**: 253–63.
- Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983; **62**: 327–34.
- Kaufman LD, Gómez-Reino JJ, Henick MN, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989; **18**: 189–97.
- Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B *et al.* Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine* 2001; **80**: 180–8.
- Stoeger ZM, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1987; **5**: 233–40.
- Font J, Pallarés L, Cervera R *et al.* Lupus eritematoso sistémico: estudio clínico e inmunológico de 300 pacientes. *Med Clin* 1993; **100**: 601–5.
- Ward M, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990; **17**: 220–4.
- Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 1725.
- Bielsa I, Herrero C, Ercilla G *et al.* Immunogenetic findings in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**: 251–7.
- American Rheumatism Association Glossary Committee. Signs and symptoms. *Dictionary Rheum Dis* 1982; **1**:1–80.
- Herrero C, Bielsa I, Font J *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinicopathologic findings in thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1988; **19**: 1057–62.
- Lee LA, Roberts CM, Frank MB *et al.* The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 1262–8.
- Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1984; **120**: 332–7.
- Lehmann P, Holde E, Kind P *et al.* Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**: 181–7.
- Bachmann M, Chang S, Slor H *et al.* Shuttling of the autoantigen La between nucleus and cell surface after UV irradiation of human keratinocytes. *Exp Cell Res* 1990; **9**: 171–80.
- Franceschini F, Calzavara-Pinton P, Valsecchi L *et al.* Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Adv Exp Med Biol* 1999; **455**: 167–71.
- Franceschini F, Calzavara-Pinton P, Quinzanini M *et al.* Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus* 1999; **8**: 215–19.
- Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; **31**: 465–81.

5. DISCUSIÓN GENERAL

Reiteramos aquí la importancia de haber tenido la posibilidad de analizar las características clínicas e inmunológicas de un amplio número de pacientes (270) afectos LE, todos ellos con lesiones en la piel y con manifestaciones cutáneas predominantes (LEC), que consultan inicialmente a una clínica dermatológica. Este estudio ha permitido describir la expresión de la enfermedad en este grupo de pacientes. Algunas de las evidencias aquí comprobadas son ya conocidas, pero hasta ahora no habían sido claramente estudiadas las características de las manifestaciones sistémicas y de las alteraciones inmunológicas que son más frecuentes en este grupo de pacientes cuya primera o principal manifestación es cutánea.

El estudio I confirma que el LECS, por sus características clínicas e inmunológicas, puede ser reconocido como subtipo de LE. El LECS difiere del LECC tanto en el curso como en el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con LECS tienen una mayor prevalencia de lesiones cutáneas en el cuerpo y una mayor frecuencia de lesiones anulares y papuloescamosas, fenómeno de Raynaud, úlceras de las membranas mucosas, erupción malar, fotosensibilidad y vasculitis y una menor frecuencia de lesiones discoideas y alopecia con respecto a los pacientes con LECC. En el grupo de pacientes con LECS, se observó que las úlceras de membranas mucosas estaban asociadas con los ANA y anticuerpos anti-DNA, anti-Sm y anti-RNP.

La identificación de lesiones inespecíficas del LE es importante porque puede implicar la presencia de enfermedad sistémica. En el estudio I, observamos lesiones inespecíficas tanto en los pacientes con LES como en los pacientes con LECS sin LES. Sin embargo, las lesiones inespecíficas están claramente asociadas a alteraciones inmunológicas, lo cual indica un mayor riesgo de desarrollar un LES. En ese sentido, encontramos una clara asociación entre vasculitis y anticuerpos ANA y anti-DNA. El fenómeno de Raynaud se asoció a los ANA y a los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP. Las manifestaciones extracutáneas de los pacientes con LECS son habitualmente moderadas. Estos pacientes frecuentemente tienen una forma benigna de LES que está marcada por síntomas musculoesqueléticos y articulares, con una baja incidencia de nefritis o de afección del sistema nervioso central (Sontheimer, 1989; Chlebus et al., 1998; Black et al., 2002). En ese sentido, las complicaciones de alto riesgo son raras en el LECS. Así, hemos comprobado que, en los pacientes con LECS, las manifestaciones sistémicas más frecuentes son articulares. En cambio, las manifestaciones sistémicas en los pacientes con LECC son infrecuentes.

Los pacientes con enfermedad cutánea que muestren además algunos de los siguientes signos: artralgias, alteraciones del sedimento urinario o títulos elevados de ANA, deberían ser monitorizados de forma cuidadosa porque ellos podrían tener un mayor riesgo de desarrollar un LES (Tebbe et al., 1997). En el estudio I, se ha

demostrado que la fotosensibilidad, las artralgias, la artritis y las alteraciones en el sedimento urinario son los datos clínicos que contribuyen al diagnóstico de LES, tanto en pacientes con LECS como en los pacientes con LECC. En los pacientes con LECS, se observó además que la alopecia, el fenómeno de Raynaud, las úlceras de membranas mucosas, la vasculitis y la xerostomía se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes que cumplen criterios de LES. De forma específica, las artralgias se asociaron a los ANA y a los anticuerpos anti-DNA y anti-Ro. La artritis estaba asociada a los ANA y a los anticuerpos anti-DNA. Las alteraciones en el sedimento urinario se asociaron a los ANA y a los anticuerpos anti-Ro y anti-La.

La naturaleza del LE no es estática, es dinámica. En muchas ocasiones las características de la enfermedad no permanecen fijas en una misma posición dentro del espectro del LE. Los pacientes que progresan desde la enfermedad cutánea a la sistémica tienden a tener síntomas y/o anormalidades del laboratorio que son persistentes. Esto incluiría la persistencia de artritis, enfermedad cutánea diseminada, VSG elevada, ANA positivos y/o la presencia de anemia (Callen, 1985). En el estudio I, se observó la asociación entre el LES y los ANA, los anticuerpos anti-DNA, anti-Ro, anti-Sm y anti-RNP.

Los pacientes con LECS tuvieron una mayor prevalencia de anormalidades tanto en el laboratorio general como en el inmunológico, con respecto a los pacientes con LECC.

En el LECC, diferentes estudios han mostrado que las anormalidades en los exámenes de laboratorio eran más comunes en pacientes con lesiones cutáneas generalizadas que en los que tenían lesiones más bien localizadas (Bielsa et al., 1991; Callen, 1982). En el estudio I, encontramos que el LECC generalizado estaba asociado a anemia y a los anticuerpos anti-DNA. En el mismo estudio, observamos en los pacientes con LECS y LECC, que la leucopenia, linfopenia, ANA y los anticuerpos anti-DNA y anti-Ro son marcadores de la presencia de LES.

Los ANA son los anticuerpos más detectados en los pacientes con LE, a menudo asociados al desarrollo de LES (Ng P et al., 2000). En el estudio I, se comprobó la asociación entre los ANA y las artralgias, artritis, alteraciones del sedimento urinario, xerostomía, LES, vasculitis, úlceras de membranas mucosas y el fenómeno de Raynaud.

Los anticuerpos anti-DNA son generalmente considerados marcadores del LES y a menudo se correlacionan con la actividad de la enfermedad (Catoggio et al., 1984; Parodi A et al., 2002). También se han encontrado asociaciones con el compromiso cutáneo, nefropatía, anemia hemolítica y fiebre (Cervera et al., 1993; Forger et al., 2004). En el estudio I, se demuestra una asociación entre los anticuerpos anti-DNA y las artralgias, artritis, vasculitis, úlceras de las membranas mucosas y el LES.

Los anticuerpos anti-Ro son marcadores característicos del LECS (Sontheimer, 1982), aunque también se pueden presentar en otras patologías pero con menor frecuencia. En este estudio, se objetivó que los anticuerpos anti-Ro y anti-La estaban presentes en pacientes con LECS, pero infrecuentemente en pacientes con LECC. Además se encontró una asociación entre los anticuerpos anti-Ro y la presencia de artralgias y alteraciones en el sedimento urinario. En un estudio (Franceschini and Cavazzana; 2005) se observó que los anticuerpos anti-La estaban asociados a la erupción malar, lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, artritis, serositis, trombosis y síndrome de Sjôgren. En el presente estudio se objetivó además una asociación entre los anticuerpos anti-La y las alteraciones en el sedimento urinario.

Los anticuerpos anti-RNP han sido encontrados en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y en LES (Sharp et al., 1972; Gilliam and Prystowsky; 1977). En el presente estudio, se observó una asociación entre los anticuerpos anti-RNP y la presencia de úlceras de las membranas mucosas, fenómeno de Raynaud y LES.

Los anticuerpos anti-Sm han sido asociados a vasculitis, enfermedad renal y afección del SNC (Winn and Wolfe, 1979; Winfield et al., 1978). En el estudio I, se comprobó la asociación entre los anticuerpos anti-Sm y las úlceras de las membranas mucosas, fenómeno de Raynaud y LES.

Las anomalías del complemento son raras en los pacientes con LECC. Sin embargo, éstas se presentan en los pacientes con LES. El estudio I permitió objetivar también que los pacientes con LECS tuvieron una mayor prevalencia de disminución de los factores de complemento C3 y C4 con respecto a los pacientes con LECC.

En resumen, el estudio I es uno de los estudios comparativos de LEC que incluyen un mayor número de pacientes. En este trabajo no solo se compara el LECS con el LECC, sino que también se valora la presencia de LES. También se distinguen las características del LECC localizado y del LECC generalizado. El estudio ha permitido demostrar asociaciones especiales entre las características clínicas e inmunológicas en los pacientes con LECS. Con todo ello se confirma que el LECS puede ser reconocido como un subtipo específico de LE, con características clínicas e inmunológicas propias. El LECS y el LECC difieren claramente en el curso evolutivo y en su pronóstico. En este sentido, el LECS tiene mayor riesgo de cumplir criterios de diagnóstico de LES que el LECC. Tanto en los pacientes con LECS como en los con LECC, la fotosensibilidad, las artralgias, la artritis, las alteraciones en el sedimento urinario y la xeroftalmia fueron los datos clínicos que más frecuentemente se asociaron al desarrollo de LES. De la misma forma, la alopecia, el fenómeno de Raynaud, las úlceras de las membranas mucosas, la vasculitis y la xerostomía fueron los datos clínicos que se asociaron al LES en los pacientes con LECC. El LECC generalizado se asoció

a una mayor prevalencia de fotosensibilidad, paniculitis y LES que el LECC localizado.

Existen numerosos estudios sobre el LES que han tratado de identificar diferencias en las características de la enfermedad según el género (Miller, 1983; Kaufman et al., 1989; Viguier et al., 2001; Sthoeger et al., 1987; Font et al., 1993; Ward and Studenski, 1990), sin embargo este dato ha sido poco estudiado en el LEC. Se ha observado que algunas personas están genéticamente predispuestas a desarrollar un LE. Bajo la influencia de algunos genes, además de cambios ambientales, estos pacientes pueden desarrollar varios síndromes clínicos que cumplen los criterios diagnósticos para LES o LEC, variables según el género. En algunos estudios sobre LES (Miller, 1983; Viguier et al., 2001; Font et al., 1993), la alopecia, perniosis, artralgias, artritis y la erupción malar han sido asociadas al género femenino. Al género masculino, han sido asociados la nefropatía, pleuritis, vasculitis y la hepatomegalia (Miller et al., 1983; Kaufman et al., 1989; Sthoeger et al., 1987). En los estudios realizados sobre LEC, lamentablemente estas diferencias no han sido remarcadas, lo que dificulta la comparación de los datos obtenidos en este estudio con los de otros estudios sobre LEC.

En el estudio II, las lesiones discoideas y la fotosensibilidad son frecuentes tanto en hombres como en mujeres. Las artralgias, el fenómeno de Raynaud, la perniosis y el LES fueron más prevalentes en mujeres que en hombres. En ese sentido, el género femenino es claramente un factor de susceptibilidad ya que la prevalencia del LES

en las mujeres en edad de procrear es 5 a 9 veces mayor que en los hombres.

En este estudio, se observó que los pacientes que tenían LEC y LES presentaban una mayor prevalencia de lesiones cutáneas en las piernas, lesiones papuloescamosas, eritema en vespertilio, fotosensibilidad, úlceras en las membranas mucosas, vasculitis, artralgias, artritis y serositis. Sin embargo, en el género femenino se objetivó además una mayor prevalencia de lesiones en tronco y brazos, lesiones anulares, fenómeno de Raynaud, xerostomía, xeroftalmia y alteraciones en el sedimento urinario con respecto a los hombres. También se comprobó que los pacientes que tenían LEC y LES se caracterizaban por presentar una mayor prevalencia de linfopenia, aumento de VSG, factor reumatoideo, ANA, anticuerpos anti-DNA y anti-Ro y un bajo nivel de C4. En el género femenino, se objetivó además una mayor prevalencia de anemia, leucopenia, proteinuria, hematuria, anticuerpos anti-RNP y anti-Sm y bajos niveles de C3 y CH50, con respecto a los hombres.

Como se ha visto en este estudio, existen varias características clínicas que son más frecuentes en los pacientes con LEC que además tienen un LES. Muchas de estas características forman parte de los criterios clasificatorios del LES. Sin embargo, hay otras características clínicas que no se incluyen en el diagnóstico del LES que también son frecuentes en este tipo de pacientes. Un ejemplo de ello es el fenómeno de Raynaud

y la perniosis lúpica, que son casi exclusivas de las mujeres.

En general, las mujeres tienen una mayor prevalencia de anormalidades clínicas y del laboratorio general e inmunológico. En este sentido, las mujeres con LEC deberían ser cuidadosamente monitorizadas porque ellas tienen un mayor riesgo de desarrollar un LES. Esta diferencia es muy importante, particularmente en relación a la terapia y pronóstico futuro de las pacientes con LEC.

6. CONCLUSIONES

Estudio I.

1. En relación con la afección cutánea, los pacientes con LECS tienen una mayor prevalencia de lesiones en el cuerpo, lesiones de morfología anular y papuloescamosa, fenómeno de Raynaud, úlceras de las membranas mucosas, eritema malar, fotosensibilidad y vasculitis y una menor frecuencia de lesiones de tipo discoide y alopecia que los pacientes con LECC.

2. En relación con la afección sistémica, los pacientes con LECS tienen una mayor prevalencia de artralgias, artritis, xeroftalmia y alteraciones del sedimento urinario que los pacientes con LECC.

3. Los pacientes con LECS tienen una mayor prevalencia de anomalías de laboratorio general e inmunológico que los pacientes con LECC.

4. En los pacientes con LECS, las úlceras de las membranas mucosas se asocian a ANA, anti-dsDNA, anti-Sm y anti-RNP; la xerostomía se asocia a ANA; la presencia de artralgias se asocia a ANA, anti-dsDNA y anti-Ro; la artritis se asocia a ANA y anti-dsDNA; las alteraciones del sedimento urinario se asocian a ANA, anti-Ro y anti-La.

5. En los pacientes con LEC, la presencia de vasculitis se asocia a ANA y anti-dsDNA; el fenómeno de Raynaud se asocia a ANA, anti-Sm y anti-RNP.

6. Los pacientes con LECC generalizado tienen una mayor prevalencia de fotosensibilidad, paniculitis, anemia y anticuerpos anti-DNA que los pacientes con LECC localizado.

7. Debe sospecharse un elevado riesgo de desarrollar enfermedad sistémica en aquellos pacientes con LEC que presenten alguno de los siguientes signos: fotosensibilidad, alopecia, vasculitis, úlceras de las membranas mucosas, xerostomía, artralgias, artritis, alteraciones en el sedimento urinario, xeroftalmia, leucopenia, linfopenia, ANA, anti-dsDNA y anti-Ro.

8. Este grupo de pacientes debe seguir una monitorización estricta ya que, aunque no cumplan cuatro o más criterios para el diagnóstico de LES en el momento del debut de la enfermedad, la afección sistémica puede desarrollarse en algún momento del curso evolutivo de la misma.

Estudio II.

1. La relación de LE de predominio cutáneo (LEC) entre mujeres y hombres es de 2:1, muy diferente de esta relación en el LES (9:1-5:1). Ello indica que el LEC tiene mayor prevalencia en hombres que el LES.

2. La frecuencia de los diversos tipos de LEC es similar en ambos sexos, siendo el grupo más frecuente el LECC (58,3% en varones y 47,8% en mujeres), seguido del LECS (34% en varones y 37,6% en mujeres).

3. El LECA, siempre asociado a enfermedad sistémica, es el subtipo de enfermedad menos observado en este grupo de pacientes (7,8% en varones y 14,6% en mujeres), sin embargo su frecuencia en mujeres es mucho más elevada que en varones confirmando el dato ya conocido del predominio de LES en el sexo femenino.

4. De acuerdo con ello, en esta serie se encuentra que las mujeres tienen una mayor prevalencia de fenómeno de Raynaud, perniosis, artralgias, ANA, disminución de C3, C4 y CH50, con respecto a los hombres.

5. En cuanto a manifestaciones clínicas destacamos que el fenómeno de Raynaud, la presencia de telangectasias periungueales y la perniosis lúpica son signos casi exclusivos del género femenino.

6. La presencia de xeroftalmia y xerostomía, como manifestaciones clínicas del síndrome de Sjôgren, se ha encontrado exclusivamente en el sexo femenino.

7. Los signos y síntomas de fotosensibilidad son más frecuentes en los pacientes con datos de afección sistémica que en los pacientes con enfermedad cutánea aislada, siendo esta diferencia mayor en varones.

8. Las mujeres con LEC deberían ser cuidadosamente monitorizadas porque ellas podrían tener un mayor riesgo de desarrollar un LES y un síndrome de Sjôgren.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Asghar SS, Venneker GT, van Meegen M, Meinardi MM, Hulsmans RF, de Waal LP. Hereditary deficiency of C5 in association with discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:376-8.
- Bachmann M, Chang S, Slor H, Kukulies J, Muller WE. Shuttling of the autoantigen La between nucleus and cell surface after UV irradiation of human keratinocytes. *Exp Cell Res* 1990;9:171-80.
- Bielsa I, Herrero C, Ercilla G, Collado A, Font J, Ingelmo M, Mascaró JM. Immunogenetic findings in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:251-7.
- Black DR, Hornung CA, Schneider PD, Callen JP. Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002;138:1175-8.
- Callen JP. Discoid lupus erythematosus-variants and clinical associations. *Clin Dermatol* 1985;3:49-57.
- Callen JP. Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus. The relationship of these lesions to systemic disease. *Rheum Dis Clin North America* 1988;14:79-97.
- Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus . Clinical and Laboratory findings in seventeen patients. *J am Acad Dermatol* 1985;12:278-88.
- Callen JP, Hodge SJ, Kulick KB, Stelzer G, Buchino JJ. Subacute cutaneous lupus erythematosus in multiple members of a family with C2 deficiency. *Arch Dermatol* 1987;123:66-70.
- Callen JP, Kulick K, Stelzer G, Fowler JF. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, and immunogenetic studies of forty-nine patients seen in a nonreferral setting. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 1227-37.
- Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus- the Italian experience. *Lupus* 2000;9:17-23.

- Casciola-Rosen La, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-30.
- Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production of LE. *Lupus* 1997;6:175-80.
- Cattogio IJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* 1984;11:175-81.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, et al. Systemic lupus erythematosus clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993;72:112-24.
- Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869-74.
- Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:405-12.
- Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, Karlson EW. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:849-57.
- David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1992;99:251-7.
- Davies KA, Schifferli JA, Walport MJ. Complement deficiency and immune complex disease.

Springer Semin Immunopath 1994;15:397-416.

- Font J, Pallarés L, Cervera R, Vivancos J, López-Soto A, Herrero C, Darnell A, Torras A, Mirapeix E, Del Olmo JA. Lupus eritematoso sistémico: estudio clínico e inmunológico de 300 pacientes. Med Clin 1993; 100:601-5.

- Forger F, Matthias T, Oppermann M, Becker H, Helmke K. Clinical significance of antidsDNA antibody isotypes: IgG/IgM ratio of antids DNA antibodies as a prognostic marker for lupus nephritis. Lupus 2004;13:36-44.

- Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. Autoimmunity 2005;38:55-63.

- Furukawa F, Ikai K, Matsuyoshi N, Shimizu K, Imamura S. Relationship between heat shock protein induction and the binding of antibodies to the extractable nuclear antigens on cultured human keratinocytes. J Invest Dermatol 1993;101:191-5.

- Furukawa F, Itoh T, Wakita H, Yagi H, Tokura Y, Norris DA, Takigawa M. Keratinocytes from patients with lupuserythematosus show enhanced cytotoxicity to ultraviolet radiation and to antibody-mediated cytotoxicity. Clin Exp Immunol 1999;118:164-70.

- Ghoreishi M, Katayama I, Yokozeki H, Nishioka K. Analysis of 70 KD heat shock protein (HSP 70) expression in the lesional skin of lupus erythematosus (LE) and LE related diseases. J Dermatol 1993;20:400-5.

- Gilliam JN, Prystowsky SD. Mixed connective tissue disease syndrome. Arch Dermatol 1977;4:165-9.

- Gilliam JN, Sontheimer RD. Clinically and immunologically defined subsets of lupus erythematosus. En: Fleischmajer R, de. Progress in diseases of the skin. Grune 8 Stratton Inc. New York 1984; cap 9, pp147.

- Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus . J Am Acad Dermatol 1981;4:471-5.

- Hansan T, Nyberg F, Stephansson E, Puska P, Hakkinen M, Sarna S, Ros AM, Ranki A. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol* 1997;136:699-705.
- Herrero C, Bielsa I, Font J, Luzano F, Ercilla G, Lecha M, Ingelmo M, Mascaro JM. Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinicopathologic findings in thirteen cases. *J am Acad Dermatol* 1988;19:1057-62.
- Hewagama A, Gorelik G, Patel D, Liyanarachchi P, Joseph McCune W, Somers E, Gonzalez-Rivera T, The Michigan Lupus Cohort, Strickland F, Richardson B. Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus. *J Autoimmun* 2013;41:60-71.
- Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the clasificacion of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Incorvaia E, Sicouri L, Petersen-Mahrt SK, Schmitz KM. Hormones and AID: balancing immunity and autoimmunity. *Autoimmunity* 2013;46:128-37.
- Ioannides D, Golden B, Buyon J, Bystryn JC. Expression of SS-A/Ro and SS-B/La antigens in skin biopsy specimens of patients with photosensitive forms of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2000;136:340-6.
- Javierre BM, Richardson B. A new epigenetic challenge: systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 2011;711:117-36.
- Kalunian KC. Definition, classification, activity, and damage indices. In: Dubois' Lupus Erytematosus (Wallace DJ, Hahn BD, eds), 5 the edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997; 5.
- Kaufman LD, Gómez-Reino JJ, Henick MN, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:189-97.

- Korb LC, Ahearn JM. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes; complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *J Immunol* 1997;158:4525-8.
- Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, Lehmann P. Phototesting in lupus erythematosus: a 15 year experience. *J Am Acad* 2001;45:86-95.
- Lee LA, Farris AD. Photosensitivity diseases: cutaneous lupus erythematosus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4:73-8.
- Lehmann P, Holzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:181-7.
- Levy SB, Pinnell SR, Meadows L. Hereditary C2 deficiency associated with cutaneous lupus erythematosus: clinical laboratory, and genetic studies. *Arch Dermatol* 1979;155:57-61.
- Lipsker DM, SchreckenberG-Gilliot C, Uring-Lambert B, Meyer A, Hartmann D, Grosshans EM, Hauptmann G. Lupus erythematosus associated with genetically determined deficiency of the second component of the complement. *Arch Dermatol* 2000;136:1508-14.
- Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus* 2006;15:753-6.
- McCauliffe DP. Cutaneous lupus erythematosus. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:14-26.
- Meyer O, Hauptmann G, Tappeiner G, Ochs HD, Mascart-Lemone F. Genetic deficiency of C4, C2, or C1q and lupus syndromes. Association with anti-Ro (SS/A) antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985;62:678-84.
- Michel M, Johanet C, Meyer O, Francès C, Wittke F, Michel C, Arfi S, Tournier-Lasserre E, Piette JC; Group for Research on Autoimmune Disorders (GRAID). Familial lupus erythematosus: clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:153-8.

- Millard TP, Kondcatis E, Cox A, Wilson AG, Grabczynska SA, Carey BS, Lewis CM, Khamashta MA, Duffgw, Hughes GR, Hawk JL, Vaughan RM, McGregor JM. A candidate gene analysis of three related photosensitivity disorders cutaneous lupus erythematosus, polymorphic light eruption and actinic prurigo. *Br J Dermatol* 2001;145:229-36.
- Millard TP, McGregor JM. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:184-91.
- Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:327-34.
- Ng P, Tan SH, Koh ET, Tan T. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in a tertiary referral centre inb Singapore. *Australas J Dermatol* 2000;41:229-33.
- 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;41:362-4.
- Ogden CA, deCathelineau A, Hoffman PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, Henson PM. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropin ocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med* 2001;194:781-95.
- Pablos JL, Santiago B, Galindo M, Carreira PE, Ballestin C, Gómez-Reino JJ. Keratinocyte apoptosis and p53 expression in cutaneous lupus and dermatomyositis. *J Pathol* 1999;188:63-8.
- Parodi A, Caproni M, Cardinali C, Bernacchi E, Fuligni A, De Panfilis G, Zone C, Papini M, Veller FC, Vaccaro M, Fabbri P. Clinical histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2000;200:6-10.
- Parodi A, Rebora A. ARA and EADV criteria for classication of systemic lupus erythematosus in patients with subcutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 1997;194:217-20.
- Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002;20:373-85.
- Provost TT. The relationship between discoid and systemic erythematosus. *Arch Dermatol*

994;130:1308-10.

- Provost TT, Arnett FC, Reichlin M. Homozygous C2 deficiency, lupus erythematosus, and anti-Ro (SSA) antibodies. *Arthritis Rheum* 1983;26:1279-82.
- Racila DM, Sontheimer CJ, Sheffield A, Wisnieski JJ, Racila E, Sontheimer RD. Homozygous single nucleotide polymorphism of the complement C1QA gene is associated with decreased levels of C1q in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:124-32.
- Richardson B. Primer: epigenetics of autoimmunity. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:521-7.
- Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol* 2003;149:131-7.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan E, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148-59.
- Sontheimer RD. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. In: Dubois' s *Lupus Erythematosus* (Walker DJ, Halam BH, eds). Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:285-301.
- Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade' s perspective. *Med Clin North Am* 1989;73:1073-90.
- 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;4:253-63.
- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M et al. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;97:664-71.
- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous

- marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979;115:1409-15.
- Sthoeger ZM, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:233-40.
 - Tappainer G, Hintner H, Scholz S, Albert E, Linert J, Wolff K. Systemic lupus erythematosus in hereditary deficiency of the Fourth complement. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:66-79.
 - Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mblyohere A, Arensmeier M, Orfanos CE. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement: a multicenter study on 296 patients. *Acta derm venereol* 1997;77:305-8.
 - Toro JR, Finlay D, Dou X, Zheng SC, LeBoit PE, Connolly MK. Detection of type I cytokines in discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2000;136:1497-501.
 - Viguier M, Piquier L, Cavelier-Balloy B, de la Salmonière P, Cordoliani F, Flaqueul B, Morel P, Dubertret L, Bachelez H. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine* 2001;80:180-8.
 - Ward JM, Rider V, Abdou NI, Kimler B. Estradiol differentially regulates calreticulin: a potential link with abnormal T cell function in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2013;0:1-14.
 - Ward M, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990; 17:220-4.
 - Wenzel J, Bauer R, Uerlich M, Bieber T, Baehm I. The value of lymphocytopenia as a marker of systemic involvement in cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002;146:869-71.
 - Werth VP, Dutz JP, Sontheimer RD. Pathogenetic mechanisms and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:400-9.
 - Werth V, Sullivan KE. Strong association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) with a photosensitive form of cutaneous lupus erythematosus (abstract). *Arthritis Rheum*

1999;42:S105.

- Werth VP, Zhang W, Dortzbach K, Sullivan K. Association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus erythematosus and distinct photoregulation of transcription. *J Invest Dermatol* 2000;115:726-30.
- Winfield JB, Brunner CM, Kotter D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978;21:289 (abstr).
- Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA, Fristoe FH, Kingsland L, Sharp GC. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm antigen. *Arthritis Rheum* 1979;22:1334-7.
- Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996;135:355-62.
- Young NA, Friedman AK, Kaffenberger B, Rajaram MV, Birmingham DJ, Rovin BH, Hebert LA, Schlesinger LS, Wu LC, Jarjour WN. Novel estrogen target gene ZAS3 is overexpressed in systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol* 2013;54:23-31.