

Lesiones en los codos como manifestación peculiar de lupus eritematoso cutáneo.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DOCTORANDO

Dra. Rosa Maria Guinovart Fortuny

DIRECTORA

Dra. Isabel Bielsa Marsol

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

BARCELONA, SETEMBRE 2011



CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

ISABEL BIELSA MARSOL, Doctora en Medicina y Cirurgia, Metgessa adjunta del Servei de Dermatologia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i Professora Titular de Dermatologia per la Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR:

que el treball titulat "*Lesiones en los codos como manifestación peculiar de lupus eritematoso cutáneo*" ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **ROSA MARIA GUINOVART FORTUNY**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Badalona, Setembre de 2011



ÍNDICE

RESUMEN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Epidemiología del lupus eritematoso

1.2.- Clasificación del lupus eritematoso cutáneo

1.2.1.- Lesiones específicas de lupus eritematoso

1.2.2.- Lesiones inespecíficas de lupus eritematoso

1.2.3.- Lesiones cutáneas de difícil clasificación. Lupus eritematoso tímido

1.3.- Dermatitis granulomatosa intersticial

1.4.- Granuloma anular

1.5.- Afectación de los codos en el contexto de lupus eritematoso cutáneo

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- Diseño del estudio

3.2.- Población de estudio

3.3.- Metodología

3.4.- Variables analizadas

3.4.1.- Datos epidemiológicos

3.4.2.- Datos clínicos del lupus eritematoso cutáneo



3.4.3.- Datos clínicos de las lesiones en los codos

3.4.4.- Datos histológicos

4.- RESULTADOS

4.1.- Datos epidemiológicos

4.2.- Hallazgos clínicos

4.2.1.- Sobre el lupus eritematoso acompañante

4.2.2.- Sobre las lesiones en los codos

4.3.- Hallazgos microscópicos

4.3.1.- En la epidermis y unión dermoepidérmica

4.3.2.- En la dermis

4.4.- Datos de laboratorio e implicación sistémica

4.5.- Evolución y tratamiento

5.- DISCUSIÓN

6.- CONCLUSIONES

7.- TABLAS

8.- GRÁFICOS

9.- FIGURAS

10.- BIBLIOGRAFÍA



PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso cutáneo, codos, dermatitis granulomatosa intersticial, granuloma anular.

RESUMEN

Objetivos. Describir las características clínicas y microscópicas de lesiones cutáneas en los codos en el contexto de pacientes diagnosticados de lupus eritematoso (LE), así como su relación con los diferentes subtipos de lupus eritematoso.

Métodos. Se describen siete casos de lupus eritematoso cutáneo (LEC) con lesiones en los codos, recogidos entre el 1998 y el 2010. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de lupus eritematoso realizado gracias a la presencia de otras lesiones localizadas en otras áreas de piel distintas a la de los codos y que cumplían criterios clínicos y microscópicos de LEC.

Resultados. Seis pacientes eran mujeres con una edad media de 33,8 años. Cinco casos estaban afectos de un LE tímido, un caso correspondía a un LEC subagudo y otro a un LEC agudo). Las lesiones localizadas en los codos eran pruriginosas y consistían en pápulas y placas eritematosas con una superficie ligeramente descamativa distribuidas simétricamente en ambos codos. En la microscopía, además de los hallazgos típicos del LEC, observamos otros cambios en la dermis como alteraciones en las propiedades de tinción y la textura de las fibras de colágeno (en cinco casos), un infiltrado intersticial histiocítico (en seis casos), y granulomas de Churg Strauss en un caso.

Conclusiones. Estas lesiones peculiares en los codos deben ser incluidas en el espectro de manifestaciones cutáneas de LE. Su histopatología combina los cambios propios del LEC y de la dermatitis granulomatosa intersticial.



PARAULES CLAU

Lupus eritematós cutani, colzes, dermatitis granulomatosa intersticial, granuloma anular.

RESUM

Objectius. Descriure les característiques clíniques i microscòpiques de lesions cutànies en els colzes en el context de pacients diagnosticats de lupus eritematós (LE), així com la seva relació amb els diferents subtipus de lupus eritematós.

Mètodes. Es descriuen set casos de lupus eritematós cutani (LEC) amb lesions en els colzes, recollits entre el 1998 i el 2010. Tots els pacients tenien un diagnòstic previ de lupus eritematós realitzat gràcies a la presència de lesions localitzades en altres àrees de la pell diferents a les dels colzes i que complien criteris clínics i microscòpics de lupus eritematós cutani.

Resultats. Sis pacients eren dones amb una mitja d'edat de 33,8 anys. Cinc casos estaven afectes d'un LE *tumidus*, un cas corresponia a un LEC subagut i l'altre a un LEC agut. Les lesions localitzades en els colzes eren pruriginoses i consistien en pàpules i plaques eritematoses amb una superfície lleugerament descamativa distribuïdes simètricament en ambdós colzes. En la microscòpia, a més de las característiques típiques de LEC, vam observar altres canvis en la dermis com alteracions en les propietats de tinció i en la textura de les fibres de col·lagen (en cinc casos), un infiltrat intersticial histiocític (en sis casos), i granulomes de Churg Strauss en un cas.

Conclusions. Aquestes peculiars lesions en els colzes haurien de ser incloses en l'espectre de manifestacions cutànies de LE. La seva histopatologia combina els canvis de LEC i de la dermatitis granulomatosa intersticial.



1.- INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune cuyo espectro clínico es amplio y heterogéneo, tanto en lo que hace referencia a la semiología como al pronóstico. Así el término de LE es la designación general para un conjunto heterogéneo de enfermedades relacionadas entre sí por el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad dirigidos predominantemente contra los constituyentes moleculares de los nucleosomas y las ribonucleoproteínas¹.

Es conveniente comprender que el LE incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la afectación leve con muy pocas lesiones en la piel (LEC) hasta los pacientes con riesgo de muerte por las manifestaciones sistémicas del LE como la nefritis, enfermedad del sistema nervioso central o vasculitis. Cuando el LE afecta únicamente la piel el riesgo para la vida del paciente es mínimo, pero no debe olvidarse la morbilidad que las lesiones cutáneas de LE pueden ocasionar por su extensión, cronicidad, riesgo de cicatrices y desfiguramiento de la apariencia física². Por otra parte, la existencia de lesiones de LEC no excluye la posibilidad de que el paciente pueda desarrollar enfermedad sistémica en algún momento de la evolución.

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en 11 criterios ilustrados en la **Tabla 1**, redactados por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del *American College of Rheumatology* (ACR), de los cuales se requieren 4 o más para realizar el diagnóstico de LES.



1.1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL LUPUS ERITEMATOSO

El LE es una enfermedad frecuente con una importante morbilidad y mortalidad. La afectación de la piel es la segunda manifestación clínica más frecuente, después de la inflamación de las articulaciones. Hasta un 45% de los pacientes con LEC experimentan algún grado de impedimento para desarrollar sus actividades profesionales o vocacionales. El LES es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres (8:1). Sin embargo, algunas variantes de LEC tienen una relación mujer-hombre de 3:2, lo cual es mucho menor que en el lupus sistémico.

1.2.- CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Una de las manifestaciones más visibles y frecuentes del LE son las que aparecen como consecuencia de la afectación cutánea. El lupus eritematoso en la piel puede ser responsable de la aparición de un gran número de lesiones con una clínica y una microscopía muy variada. A la hora de clasificarlas, existe el acuerdo general de distinguir dos grandes grupos^{3,4}: 1) las lesiones cutáneas específicas, que incluiría todas aquellas lesiones que traducen desde el punto de vista microscópico una dermatitis de la interfase como cambio más prominente⁵, y 2) las lesiones cutáneas inespecíficas en las que no es posible ver esta dermatitis de la interfase. Las primeras permiten por ellas mismas el diagnóstico de la enfermedad, mientras que las segundas no, ya que no son exclusivas del LE y pueden verse en el contexto de otras enfermedades autoinmunes. Dado que existen algunas manifestaciones cutáneas cuya inclusión en alguno de los dos grupos anteriores no está aún bien definida, proponemos un tercer grupo de lesiones cutáneas de difícil clasificación dónde se encuentran el lupus eritematoso tímido (LET) y la perniosis lúpica⁶ (**Tabla 2**).



1.2.1.- Lesiones específicas de LE

Las lesiones específicas de LE clásicamente^{7,8} se han dividido en 3 tipos: lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) y el lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC). Todos ellos muestran las características histopatológicas típicas del LEC. Es importante distinguir entre los subtipos de enfermedad cutánea específica del LE porque cada uno de ellos refleja un determinado patrón de actividad sistémica de la enfermedad.

El **LECA (Figura 1)** corresponde al rash malar o eritema en alas de mariposa que consiste en máculas y placas eritematosas, confluentes, a veces acompañadas de edema, distribuidas de forma bilateral y simétrica en las mejillas y el dorso de la nariz. Es característico que los surcos nasolabiales estén respetados. En ocasiones, esta erupción puede ser más extensa, afectando otras áreas de la cara como el mentón y la frente, o inclusive el tronco y las extremidades en forma de una erupción exantemática o morbiliforme generalizada. En cualquier caso, son lesiones de aparición aguda, en numerosas ocasiones fotoinducidas, y de evolución fugaz ya que suelen resolverse en pocas semanas sin dejar la más mínima cicatriz, en especial, si se instaura el tratamiento adecuado de la enfermedad sistémica, la cual está presente casi siempre cuando aparecen este tipo de lesiones cutáneas. En la microscopía pueden observarse los cambios propios de las lesiones cutáneas específicas de LE pero suelen ser más sutiles y, a veces, de difícil interpretación.

El **LECS (Figura 2)** se caracteriza por lesiones máculo-papulosas eritematosas, que afectan a la parte superior del tórax, el escote, la espalda, el cuello, la zona de extensión de los brazos, los antebrazos, el dorso de las manos respetando los nudillos, y la cara. Estas lesiones son recurrentes y habitualmente desencadenadas por la exposición al sol. Una vez iniciadas las lesiones pueden



adquirir una morfología anular (LECS-anular) o bien formar pápulas o placas descamativas (LECS-papuloescamoso). Los pacientes con LECS presentan manifestaciones sistémicas que permiten el diagnóstico de LES en un 50% de los casos⁹, pero sólo en un porcentaje inferior del 10% la afectación sistémica comporta un pronóstico grave. En la mayor parte de las ocasiones, las complicaciones sistémicas se limitan al sistema músculo-esquelético (artralgias, artritis, tenosinovitis, etc). El 70% de los pacientes con LECS presentan anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-LA/SSB y entre el 15 y el 20% pueden desarrollar en algún momento también lesiones de LECA o LECC.

EL **LECC (Figura 3)** se define por un grupo de lesiones de carácter crónico y con tendencia a dejar algún tipo de cicatriz cuando curan. La variante más común de LECC es el lupus eritematoso discoide (LED). Otras formas de LECC menos frecuentes son la variante hipertrófica o verrugosa y el LE profundo o paniculitis lúpica. El LED se caracteriza por pápulas o placas bien delimitadas, muchas veces redondeadas, eritematosas, cubiertas por una descamación adherida, de intensidad variable; en ocasiones, es posible observar los tapones córneos formados por pequeños cúmulos de queratina en el interior del ostium folicular. Estas lesiones siguen una evolución tórpida dejando en su zona central áreas de despigmentación, telangiectasias y atrofia o cicatriz. En la microscopía destaca una degeneración vacuolar de la capa basal, cierto grado de atrofia de la epidermis y un infiltrado compuesto por linfocitos, dispuesto de manera parcheada alrededor de los vasos y los anejos. Las lesiones se encuentran con mayor frecuencia en la cara, el cuero cabelludo, las orejas, el área en V del cuello y en las superficies de extensión de los brazos. La luz solar puede exacerbar las lesiones o, incluso, en algunos pacientes inducir las. La distinción entre el LED localizado (lesiones limitadas únicamente al polo



cefálico) y LED generalizadas (lesiones extensas que pueden afectar cualquier zona del tegumento) tiene interés desde el momento en que difieren en cuanto a su comportamiento clínico y pronóstico. En la forma localizada es muy infrecuente que el paciente desarrolle manifestaciones sistémicas de la enfermedad, habitualmente no tienen anticuerpos antinucleares (ANA), y en más de la mitad de los casos es posible que la enfermedad remita. Por lo contrario, en la forma generalizada menos del 10% de los pacientes llegarán a tener enfermedad inactiva, es más frecuente que afecte a los varones y hasta en el 30% pueden presentar ANA. El riesgo de complicaciones sistémicas es mayor en el LED generalizado, si bien el porcentaje global de pacientes con LED que pueden desarrollar signos inequívocos de enfermedad sistémica no supera el 5%⁹. Las lesiones de LED pueden asentar en el cuero cabelludo u otras zonas pilosas dejando una alopecia cicatricial. Casi un 25% de los pacientes con LES desarrolla lesiones de LED en algún momento del curso de su enfermedad.

1.2.2.- Lesiones cutáneas inespecíficas de LE

Un gran número de lesiones cutáneas que se encuentran en pacientes con LE no son específicas de esta enfermedad (**Tabla 2**), o sea que también se presentan en pacientes que no tienen LE y no comparten las características histológicas de la enfermedad específica de la piel. Son lesiones muy polimorfas y que no permiten por sí solas establecer el diagnóstico de LE. Estas manifestaciones se encuentran habitualmente en el contexto de un LES o con un riesgo significativo de padecerlo. En pacientes con LES es bastante frecuente la presencia de lesiones vasculares, en especial el fenómeno de Raynaud, la livedo reticularis, el eritema palmar y las telangiectasias periungueales. También puede aparecer púrpura, pápulas urticariales o ulceraciones. La alopecia no cicatricial puede presentarse también en pacientes con afectación sistémica, en forma de efluvio telógeno o afectando al pelo de la periferia



del cuero cabelludo, donde se vuelve más fino y se rompe fácilmente (“pelo lúpico” o “lupus hair”). La esclerodactilia, la calcinosis y los nódulos reumatoideos pueden verse también en pacientes con LE. Otros hallazgos que se han descrito son la eritemalgia, la mucinosis papulonodular y la anetodermia.

1. 2. 3.- Lesiones cutáneas de difícil clasificación. Lupus eritematoso túmido

El término LET fue acuñado en la literatura por primera vez en 1930 por Gougerot y Burnier¹⁰ cuando describieron a cinco pacientes que desarrollaron unas lesiones eritematosas, infiltradas, lisas, sin descamación ni otro cambio en la superficie. Desde aquel momento en la literatura aparecieron pequeñas series de pacientes con LET, pero no fue hasta 1977 en la clasificación de Gilliam⁸ que el LET aparecía dentro de LECC. En los últimos años se han realizado múltiples estudios para intentar perfilar las características clínicas, histológicas, fotobiológicas y evolutivas de este subtipo de LEC y en las propuestas de clasificaciones recientes (como la de Düsseldorf del 2004- **Tabla 3**) el LET aparece como una entidad separada del LECC dentro de un subgrupo que se denominaría LEC intermitente ya que no comparte completamente las características clínicas del LECC.

A diferencia con lo que ocurre con las otras formas de LEC, el LET aparece prácticamente en la misma proporción en hombres y en mujeres, incluso en algunas series con un leve predominio masculino¹¹. En la clínica las lesiones de LET aparecen como pápulas o placas eritematosas, con tendencia a formar anillos o lesiones arciformes, de características urticariales con una superficie lisa, y poco componente epidérmico, donde los tapones foliculares se hallan completamente ausentes^{12,13} (**Figura 4**). Las lesiones habitualmente afectan las áreas fotoexpuestas y en un



estudio reciente de Schmitt et al¹⁴ las lesiones se localizan habitualmente en la cara (79%), en el escote (50%), en la parte alta de la espalda (50%) y en los brazos (46%). Habitualmente las lesiones curan sin dejar cicatriz o alteraciones de la pigmentación. La fotoprovocación¹⁵ consigue inducir lesiones hasta en un 70% de los pacientes, siendo la variante de LEC más fotosensible si se compara con el LECC (aparecen lesiones en el 41%¹⁵ de los pacientes) o el LECS (aparecen en el 62%¹⁴-63%¹⁵).

En la microscopía se observa un infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial de predominio linfocitario en la dermis y el depósito intersticial de mucina¹⁴. Los cambios en la unión dermoepidérmica, sobre todo en forma de vacuolización de la capa basal, suelen estar ausentes o son focales y de poca intensidad¹⁶. Si se considera su relación con la enfermedad sistémica, estos pacientes no suelen desarrollar un LES y casi siempre la determinación de ANA en sangre periférica resulta negativa.

1.3.- DERMATITIS GRANULOMATOSA INTERSTICIAL

La dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) es una entidad infrecuente descrita por Ackerman et al en 1993¹⁷. Los autores describieron una paciente con artritis y unas lesiones cutáneas en forma de bandas eritematosas lineales en el tronco. Sin embargo, numerosas publicaciones posteriores han puesto en evidencia la gran variabilidad clínica de la DGI. Puede expresarse en forma de placas inflamatorias, urticariales, anulares, erupciones eritematosas^{18,19} o lesiones tipo eritema crónico migrans o morfea inflamatoria²⁰. La gran variabilidad clínica con que se presenta dificulta su diagnóstico y es posible que su frecuencia sea mayor de lo que la literatura refleja. En términos generales, se trata de una inflamación granulomatosa de la piel en



el contexto de una enfermedad sistémica con capacidad de producir inmunocomplejos²¹. La relevancia de la DGI viene dada por su asociación casi constante a una enfermedad sistémica, siendo la más frecuente la artritis reumatoide. No obstante, en los últimos años se ha asociado a otros procesos autoinmunes como el LES, el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Churg-Strauss, la tiroiditis autoinmune y el vitíligo. Otras causas que se han relacionado con esta entidad son los fármacos (como los antagonistas de los canales del calcio, los beta-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los hipolipemiantes), diversas neoplasias²², la silicosis pulmonar²³ o la leucemia promielocítica aguda²⁴, entre otras.

Como ya se ha comentado, la DGI presenta una gran variabilidad clínica. Es patognomónico, la observación de unas bandas subcutáneas lineales o cuerdas cutáneas asociadas a artritis. Estas lesiones asientan normalmente en las caras laterales del tronco y son infiltradas al tacto, del color de la piel o eritemato-violáceas, y asintomáticas. Sin embargo, ésta sería la presentación clínica más infrecuente. La erupción en forma de pápulas del color de la piel o eritemato-violáceas es la más frecuente²¹. Estas lesiones no suelen presentar cambios en la superficie cutánea aunque se ha descrito la formación de costras o úlceras. Se localizan de forma más frecuente en las superficies extensoras de las extremidades (**Figura 5**), sobre todo en las superiores, pero también en los dedos, los codos, las caderas, el tórax y la espalda. Probablemente, las placas sean el siguiente tipo de lesión en frecuencia tras las pápulas. Éstas son de color eritemato-violáceo, de bordes bien delimitados, infiltradas al tacto y distribuidas sobre las extremidades, el tronco o el abdomen. Se han descrito también lesiones de tipo urticarial, nódulos y máculas.

En la microscopía de la DGI es característico observar un infiltrado formado por histiocitos en la dermis reticular dispuestos en empalizada o dispersos en el intersticio,



acompañados de un número variable de neutrófilos y eosinófilos²¹. La vasculitis leucocitoclástica puede ser un hallazgo predominante en las lesiones iniciales. La degeneración del colágeno está presente en todos los casos.

En la mayoría de los casos publicados, las lesiones muestran una tendencia a ser persistentes o bien sufrir exacerbaciones y remisiones parciales siguiendo un curso paralelo a la enfermedad de base. Se ha descrito la resolución espontánea de las lesiones aunque ésta es lenta. En caso de responder a algún tratamiento, con frecuencia las lesiones recurren al finalizar el mismo. Los tratamientos para la DGI no están bien definidos, se han descrito casos de mejoría de las lesiones con corticoides tópicos o sistémicos y antiinflamatorios no esteroideos.

1.4.- GRANULOMA ANULAR

El granuloma anular (GA) es una enfermedad cutánea benigna autolimitada, que suele presentarse como placas arciformes o anulares localizadas en las extremidades de los jóvenes²⁵. Las placas pueden presentar el color de la piel normal, o bien ser rosadas o violáceas y, en una exploración más detallada, es posible observar que están formadas de pequeñas pápulas individuales agrupadas. Estas lesiones suelen ser asintomáticas y se limitan en un 60% a las manos y los brazos y en un 20% a las piernas y los pies. El GA es una dermatosis de etiología desconocida que presenta un gran número de variantes clínicas como son las formas localizada, generalizada, subcutánea, perforante, lineal, papular, folicular, pustulosa y la variante macular.

En la microscopía el GA se caracteriza por una dermatitis granulomatosa con una degeneración focal de las fibras de colágeno y elásticas, depósito de mucina y un



infiltrado linfocitario perivascular e intersticial en la dermis superior y media. Se describen 3 patrones histológicos. El patrón infiltrativo o intersticial es el más habitual, en el que los histiocitos dispersos se introducen entre las fibras de colágeno. La degeneración de éstas resulta mínima, pero entre los haces de colágeno puede manifestarse el depósito de mucina granular, basófilo, mediante las tinciones de azul alcian y hierro coloidal²⁶. El segundo patrón consiste en uno o varios granulomas en empalizada con degeneración central de tejido conjuntivo rodeados de histiocitos y linfocitos. La mucina es muy abundante en el centro del granuloma en empalizada, donde también puede haber fibrina, neutrófilos y polvo nuclear. El último patrón es raro y consiste en nódulos histiocíticos epitelioides que pueden parecerse a la sarcoidosis cutánea.

Es lógico pensar que cada uno de estos patrones microscópicos se correlaciona con un determinado aspecto clínico. Así, se ha observado como la variante clínica macular del granuloma anular²⁷, que se caracteriza clínicamente por máculas redondeadas eritematovioláceas o parduzcas de 5 a 15 cm de diámetro y sin cambios epidérmicos, presenta en la microscopía casi exclusivamente el patrón intersticial con un infiltrado linfocitario intersticial, necrobiosis difusa y depósitos de mucina. Estos hallazgos microscópicos pueden ser muy sutiles en esta variante de granuloma anular.

El GA se ha descrito ocasionalmente asociado a tumores de órganos sólidos, enfermedad de Hodgkin y micosis fungoide granulomatosa²⁸. En estos casos, el patrón clínico resulta atípico, con lesiones dolorosas en localizaciones inusuales que comprenden palmas y plantas. Se han publicado diversos casos apoyando la asociación del GA con la diabetes *mellitus*²⁹ que no se ha demostrado en estudios amplios.



Dada la naturaleza benigna y autolimitada del GA, el tratamiento de elección para la enfermedad localizada asintomática consiste en la observación clínica. Los tratamientos locales de primera línea son los corticoides tópicos o intralesionales.

1.5.- AFECTACIÓN DE LOS CODOS EN EL CONTEXTO DE LEC

La observación de lesiones limitadas a los codos en el contexto de un LEC es infrecuente. En la literatura se recoge³⁰ el caso de una mujer de 50 años, con unas lesiones en los codos que causaban ligero dolor y eran recurrentes en el tiempo de 10 años de evolución. Mejoraban en invierno pero reaparecían en la misma localización en verano. La paciente no presentaba lesiones en otras localizaciones y no había clínica sistémica acompañante. Se trataba de unas pápulas y placas eritematosas levemente descamativas situadas simétricamente en los codos (**Figura 6**). El análisis de sangre se encontraba dentro de la normalidad y el estudio inmunológico resultó negativo. En la microscopía se apreció un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial en la dermis superficial y profunda con depósito intersticial de mucina. La epidermis estaba conservada y presentaba una vacuolización focal de la capa basal. Con estos hallazgos la paciente fue diagnosticada de LET, inició tratamiento con fotoprotección y corticoides tópicos y las lesiones desaparecieron sin evidencia de recurrencia después de 12 meses de seguimiento.



2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aunque las lesiones cutáneas de LE pueden afectar amplias zonas de piel con predominio de aquellas fotoexpuestas, la observación de las mismas limitadas a los codos es un hallazgo inhabitual y la experiencia en la literatura se limita a la descripción de un caso aislado. La oportunidad de observar varios casos con lesiones en los codos en la práctica diaria de los últimos años, nos ha permitido reunirlos y revisar las características clínicas, evolutivas y microscópicas de estas lesiones con el fin de definir las con mayor precisión y conocer su relación con el LE acompañante.



3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo, longitudinal, de tipo retrospectivo.

3.2.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se han incluido aquellos pacientes que afectos de un lupus eritematoso en la piel presentaron lesiones en los codos ya fuera durante el seguimiento de su enfermedad de base o en el momento del diagnóstico. El diagnóstico de LEC se realizó en base a las lesiones cutáneas localizadas en otras áreas de la piel distintas a la de los codos. La mayoría de los pacientes seguían controles en la unidad de enfermedades autoinmunes. El periodo de recopilación incluyó los años comprendidos entre 1992 y 2010. Se excluyeron los pacientes en los que las lesiones en los codos correspondieron por su clínica y/o microscopía a otro proceso como pudiera ser una psoriasis.

3.3.- METODOLOGÍA

De forma retrospectiva se han analizado los datos clínicos y microscópicos de las lesiones localizadas en los codos, así como las características clínicas e inmunológicas del LEC acompañante.



3.4.- VARIABLES ANALIZADAS

3.4.1.- Datos epidemiológicos

- Edad
- Sexo
- Otras enfermedades asociadas
- Parentesco entre las pacientes

3.4.2.- Datos clínicos del LEC

- Tipo de lupus eritematoso cutáneo
- Momento del diagnóstico del lupus eritematoso cutáneo acompañante y curso del mismo
- Afectación sistémica del LE acompañante
- Tratamiento previo realizado para el LEC

3.4.3.- Datos clínicos de las lesiones en los codos

- Momento de aparición de las lesiones
- Morfología de las lesiones
- Evolución de las lesiones
- Tratamiento prescrito



3.4.4.- Datos histológicos

- Las variables microscópicas analizadas fueron: grosor de la epidermis, queratinocitos necróticos, vacuolización de la capa basal, infiltrado inflamatorio en la dermis (composición, distribución e intensidad), presencia o ausencia de mucina y anomalías en las características tintoriales y en la textura del colágeno de la dermis. En un intento de cuantificar cada una de estas variables se siguió el siguiente esquema: leve (+), moderado (++), intenso (+++).
- Cada una de las variables fueron analizadas por dos observadores en conjunto (yo misma e IBM) y contrastadas en una segunda revisión con un tercer observador del Servicio de Anatomía Patológica (MTFF).



4.- RESULTADOS

4.1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Seis (85'7%) de los siete casos eran mujeres y sólo uno era varón. La media de edad de inicio y diagnóstico de las lesiones en los codos fue de 33'8 años (entre 20 y 54 años). Como dato relevante a destacar, tres de las pacientes eran hermanas (casos 2, 3 y 5), dos de ellas mellizas (casos 2 y 3). La media de seguimiento de los pacientes fue de 24 meses (entre 6 y 36 meses).

4.2.- HALLAZGOS CLÍNICOS

4.2.1. Sobre el lupus eritematoso acompañante

Todos los casos tenían un diagnóstico previo de LEC por lesiones localizadas en otras zonas diferentes de los codos, cuyas características clínicas se recogen en la **Tabla 4**. En lo que se refiere al subtipo de LEC (**Gráfico 1**), cinco casos estaban diagnosticados de LET, 1 caso de LECS y otro de LECA. Estas lesiones habían aparecido entre dos y ocho años antes (media 5'5) que las lesiones en los codos, a excepción de los casos 4 y 6 en los que las lesiones que permitieron el diagnóstico de LEC y las lesiones en los codos se presentaron de forma simultánea.

Los pacientes diagnosticados de LET habían desarrollado las típicas lesiones eritematosas, infiltradas, de aspecto urticarial, sin descamación ni otros cambios en la superficie, principalmente en las zonas fotoexpuestas (**Figura 7**), aunque también pudimos observar lesiones en las extremidades inferiores tal y como está descrito en la literatura¹⁴.



La paciente diagnosticada de LECS (caso 3) presentaba lesiones eritematosas de morfología anular principalmente en la espalda.

La paciente diagnosticada de LECA (caso 7) había presentado las típicas lesiones en alas de mariposa en la cara en el momento del diagnóstico de LES, pero durante al evolución del mismo había presentado algunas lesiones tipo LECS en la espalda.

4.2.2. Sobre las lesiones en los codos

Las características clínicas de las lesiones en los codos se resumen en la **Tabla 5**. El prurito fue un síntoma constante en todos los casos. Algunos pacientes referían que las lesiones aparecían o empeoraban tras la exposición solar. En todos los casos, las lesiones de los codos eran en forma de pápulas y placas eritematosas con escasa descamación. Las lesiones afectaban a ambos codos de manera simétrica en todos los pacientes (**Figura 8**).

Con la excepción del caso 4 y caso 6 en el que las lesiones de los codos se expresaron de manera simultánea a las lesiones de LE tímido en la cara, en el resto de los casos la afectación de los codos se observó de forma aislada, sin lesiones de LEC en otras localizaciones en ese momento.

4.3.- HALLAZGOS MICROSCÓPICOS (Tabla 6 y Gráfico 2).

4.3.1.- En la epidermis y unión dermoepidérmica

En la epidermis no se observaron anomalías con la excepción una atrofia leve en 3 casos. En todos los casos se observó vacuolización de la capa basal; en 6 este cambio fue focal y leve (**Figura 9**) y en uno fue intenso (caso 7).



4.3.2.- En la dermis

En todas las biopsias se halló un infiltrado perivascular compuesto principalmente por linfocitos (**Figura 10**), que presentaba un grado variable de intensidad desde moderado a intenso. Como dato a destacar en 3 de los casos este infiltrado formaba un verdadero manguito alrededor de los vasos (caso 1, 2, 5) (**Figura 11**). En tres casos este infiltrado también se distribuía alrededor de los anejos (caso 3, 6, 7). En todas las biopsias se observó un depósito variable de mucina en el intersticio y alrededor de los anejos.

En 5 casos (excepto casos 4 y 5) llamó la atención la presencia cambios en la tinción y en la textura habitual del colágeno de la dermis. Además, en 6 biopsias (excepto caso 5) se observó un infiltrado intersticial difuso formado por histiocitos (**Figura 12**) y eosinófilos en uno de los casos (caso 3). En el caso 7 se apreció un foco de infiltrado granulomatoso alrededor de un colágeno basófilo degenerado (granuloma de Churg-Strauss).

4.4.- DATOS DE LABORATORIO E IMPLICACIÓN SISTÉMICA.

Únicamente en 2 casos (caso 3 y 7), pudimos observar alteraciones en la analítica general en forma de leucopenia, anemia y plaquetopenia, con unos ANAs positivos en el estudio de autoinmunidad. En el caso 3 unos ANAs de 1/640 y en el caso 7 unos ANAs (1/2560) con unos anti-Sm y anti-RNP positivos. Estas 2 pacientes presentaban otras manifestaciones sistémicas (la paciente 3 presentaba artritis, anemia, plaquetopenia y la paciente 4 presentaba artritis, alopecia, astenia y leucopenia), por lo que cumplían los criterios de LES expuestos en la **Tabla 1**. Como otro dato a destacar la paciente 7 había tenido un hijo con un LE neonatal.



4.5.- EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO (Gráfico 3)

En general, las lesiones en los codos respondieron mal al tratamiento tópico con corticoides. En tres casos se decidió iniciar tratamiento con antipalúdicos dado el intenso prurito y la persistencia de las lesiones. Las lesiones mejoraron o incluso curaron sin dejar cicatriz con el tratamiento, pero hubo una rápida recidiva tras dejar el tratamiento oral.



5.- DISCUSIÓN

La afectación de los codos como única manifestación cutánea de un brote de LEC es muy infrecuente. En la literatura se recoge el caso de una mujer de 50 años con una historia de lesiones recurrentes limitadas a los codos en forma de pápulas y placas simétricas con escasa descamación superficial; aparecían sobre todo durante el verano, no había implicación sistémica y el estudio autoinmunitario fue negativo³⁰. Los cambios microscópicos fueron compatibles con un lupus eritematoso de tipo tímido y las lesiones se resolvieron con la aplicación tópica de corticoides y fotoprotección, sin recurrencia tras 12 meses de seguimiento.

Los casos recogidos en este estudio presentaron una clínica totalmente superponible al caso anterior: unas pápulas y placas eritematosas, de superficie lisa y escasa descamación que asentaban en ambos codos de una manera perfectamente simétrica. A diferencia del caso descrito en la literatura, en nuestros pacientes coexistían o habían desarrollado con anterioridad otras lesiones cutáneas fuera del área de los codos, con clínica y microscopía típicas de LEC. En 5 casos la clínica de LEC era de tipo tímido, en 1 caso de tipo subagudo y otro agudo. Sin embargo, en la mayoría de ellos en el momento de desarrollar las lesiones en los codos, ésta era la única manifestación cutánea de la enfermedad.

Si atendemos a la afectación sistémica, 2 de los pacientes cumplían criterios de LES, con artritis, alteraciones hematológicas y una de ellas con un hijo con LE neonatal. Así pues, parece que este tipo de lesiones en los codos no solo aparecen en pacientes con un lupus eritematoso exclusivamente cutáneo, como fue el caso inicialmente descrito en la literatura, sino que también puede aparecer en pacientes con un lupus eritematoso con más implicación sistémica.



En la microscopía de las lesiones de los codos, se observaron los hallazgos propios del LEC, como son el infiltrado compuesto por linfocitos alrededor de los vasos y también de los anejos, el daño vacuolar focal y los depósitos de mucina en la dermis. Sin embargo, nos llamó la atención la presencia, además, de unos cambios sutiles en las características tintoriales y en la textura del colágeno de la dermis en la mayoría de los casos, junto a un infiltrado intersticial disperso formado sobre todo por histiocitos, y en un caso formando un verdadero granuloma de Churg-Strauss. Estos hallazgos no son propios del LE y su presencia obliga a plantearse la posibilidad de que estas lesiones de los codos pudieran tratarse de una dermatitis granulomatosa intersticial o un granuloma anular.

Creemos que el granuloma anular puede descartarse por varios motivos. En primer lugar, el granuloma anular no se recoge entre el amplio espectro de lesiones cutáneas inespecíficas que se pueden asociar a un LE. En segundo lugar, cuando los cambios microscópicos de granuloma anular son tan sutiles como los que se observaron en nuestros casos, la clínica de este proceso suele ser en forma de máculas eritemato-violáceas de localización diversa²⁷ y no en forma de pápulas limitadas a los codos como en los pacientes descritos. Finalmente, los hallazgos microscópicos propios del LE que sí estuvieron presentes en todos los casos estudiados, no se observan habitualmente en el granuloma anular.

Respecto a la dermatitis granulomatosa intersticial es un diagnóstico a considerar ya que es un trastorno reactivo que puede verse en el contexto de diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas el LE. Este proceso puede presentarse con una clínica y localización similar a la de los casos presentados, así como puede traducir, desde el punto de vista microscópico, algunos de los cambios en el colágeno y la dermis intersticial de las biopsias estudiadas. Estos hallazgos, que en esencia



consistieron en cambios en la tinción y la textura habitual del colágeno y un infiltrado intersticial formado fundamentalmente por histiocitos, fueron especialmente evidentes en los pacientes con más implicación sistémica de LE. Sin embargo, y aunque este diagnóstico no puede descartarse de una forma categórica, la presencia de una dermatitis de la interfase, el depósito de mucina así como el infiltrado linfocítico perivascular son hallazgos impropios de la dermatitis intersticial granulomatosa y sí típicos del LEC.

En conclusión, nos parece de interés destacar la presencia de lesiones cutáneas de LE en los codos, localización poco habitual, como única expresión de esta enfermedad en la piel, con el fin de considerar esta posibilidad en el diagnóstico diferencial con otros procesos que como la psoriasis, el granuloma anular, la dermatitis granulomatosa intersticial o la dermatomiositis, se localizan de forma característica en los codos. Por otra parte podríamos plantearnos si estas lesiones tan peculiares, que se pueden ver en el contexto de varios subtipos de LEC, serían lesiones específicas de lupus eritematoso o bien es un patrón de respuesta reactiva parecida a la dermatitis granulomatosa intersticial en la que, por otra parte, la afectación de los codos no es infrecuente.



6.- CONCLUSIONES

- a. El lupus eritematoso puede expresarse en la piel mediante lesiones limitadas a los codos.
- b. Estas lesiones consisten en pápulas y placas eritematosas, pruriginosas que asientan de forma simétrica en los codos.
- c. Pueden observarse de forma aislada o simultánea a otras lesiones cutáneas específicas de LE, de diferentes subtipos (LET, LECS o LECA), siendo más frecuente el LET.
- d. En la microscopia de estas lesiones, se observan cambios propios del LEC combinados con otros sugestivos de dermatitis granulomatosa intersticial.
- e. Pueden verse en pacientes con enfermedad lúpica limitada a la piel y en pacientes que, además, presentan enfermedad sistémica.
- f. Precisan en ocasiones tratamiento oral con antipalúdicos, si bien tienen tendencia a la recidiva tras suspenderlo.



7.- TABLAS

TABLA 1. Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según la *American College of Rheumatology (ACR)*

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3 o más cilindros celulares.
8. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/mm^3$) o linfopenia: ($< 1.500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolípidicos (AFL).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.
Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES



TABLA 2: Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso

<p>Lesiones cutáneas ESPECÍFICAS (lupus eritematoso cutáneo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) <ul style="list-style-type: none"> a. Lupus eritematoso discoide localizado b. Lupus eritematoso discoide generalizado c. Lupus eritematoso hipertrófico o verrucoso d. Paniculitis lúpica - Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) <ul style="list-style-type: none"> a. Anular b. Papuloescamoso - Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)
<p>Lesiones cutáneas INESPECÍFICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasculares <ul style="list-style-type: none"> a. Vasculitis leucocitoclástica <ul style="list-style-type: none"> 1. Púrpura palpable 2. Urticaria b. Vasculopatía <ul style="list-style-type: none"> 1. Atrofia blanca (vasculitis livedoide) 2. Lesiones tipo enfermedad de Degos c. Livedo reticularis d. Tromboflebitis e. Fenómeno de Raynaud f. Eritemalgia - Lesiones ampollares <ul style="list-style-type: none"> a. LES bulloso b. Enfermedad ampollar primaria asociada (penfigoide, epidermólisis ampollar adquirida, porfiria cutánea tarda) - Cutis laxa o anetodermia - Mucinosi papular de Gold - Pustulosis amicrobiana de las flexuras
<p>Lesiones cutáneas de difícil clasificación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus eritematoso tímido (LET) y perniois lúpica



TABLA 3. Clasificación de Düsseldorf de lupus eritematoso cutáneo (2004)

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)
Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)
Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) <ul style="list-style-type: none">• Lupus eritematoso discoide• Paniculitis lúpica• Perniosis lúpica
Lupus eritematoso cutáneo intermitente <ul style="list-style-type: none">• Lupus eritematoso tímido (LET)

**TABLA 4.** Características clínicas del lupus eritematoso cutáneo acompañante

Nº	Edad/Sexo	Localización de las lesiones	Variante de LEC	Afectación sistémica	Alteraciones inmunológicas	Tratamiento
1	45/M	Cara, brazos y cuello	LET	no	ANA -	Cloroquina y CT
2	22/M	Cara, cuello y piernas	LET	no	ANA -	Cloroquina y CT
3	20/M	Brazos, cuello y piernas	LECS	Artritis, anemia y plaquetopenia.	ANA 1/640	Cloroquina y CT
4	33/H	Zona malar, pabellones auriculares y codos.	LET	no	ANA -	Cloroquina y CT
5	32/M	Muslos, rodillas, codos, manos.	LET	no	ANA -	CT
6	53/M	Cara y codos	LET	no	ANA -	CT
7	31/F	Cara y espalda	LECA	Artritis, leucopenia, alopecia, astenia y LEN	ANA 1/2560 antiSM + antiU1RNP +	CT, hidroxicloroquina

Nº: Número de paciente, **M:** mujer, **H:** hombre, **LET:** lupus eritematoso túbido, **LECS:** lupus eritematoso cutáneo subagudo, **LECA:** lupus eritematoso cutáneo agudo, **LEN:** Lupus eritematoso neonatal, **ANA:** anticuerpos antinucleares, **CT:** Corticoides tópicos.

**TABLA 5.** Características clínicas de las lesiones en los codos

Nº	Edad / Sexo	Características clínicas	Momento de aparición	Tratamiento
1	45/M	Pápulas eritematosas con descamación superficial.	4 años después del diagnóstico del LEC	CT
2	22/M	Pápulas y placas eritematosas confluentes y simétricas	8 años después del diagnóstico del LEC	Antipalúdicos
3	20/M	Pápulas eritematosas hiperqueratóticas simétricas en ambos codos	2 años después del diagnóstico del LEC	Antipalúdicos
4	33/H	Pápulas eritematosas simétricas con leve descamación superficial	En el momento del diagnóstico del LEC	Antipalúdicos.
5	32/M	Pápulas eritematosas levemente infiltradas en los codos	7 años después del diagnóstico del LEC	CT
6	53/M	Pápulas eritematosas descamativas y simétricas	En el momento del diagnóstico	CT
7	31/F	Pápulas eritematosas descamativas y simétricas	2 años después del diagnóstico del LEC	CT

Nº: Número de paciente, **M:** mujer, **H:** hombre, **CT:** corticoides tópicos.



TABLA 6. Características histológicas de las lesiones en los codos. Estudio de las biopsias en hematoxilina-eosina.

Nº	Daño focal de la capa basal	Infiltrado perivascular linfocitario	Infiltrado perianexial linfocitario	Depósito intestinal de mucina	Infiltrado histiocitario difuso en el intesticio	Alteración en la manera de teñirse y en la textura del colágeno
1	+	+++ formando manguitos	-	+	+++	++
2	+	+++ formando manguitos	-	+	++	++
3	+	+++	++	+	+++, abundantes eosinófilos	++
4	+	++	-	++	+	-
5	+	++ formando maguitos	-	++	-	-
6	+	++	++	+	++	+
7	+++	++	++	++	+	++, granulomas tipo Churg-Strauss

Nº: número de paciente, -: ausente, +:leve, ++: moderado, +++: intenso



8.- GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Subtipo de LEC diagnosticado en los pacientes.



GRÁFICO 2. Hallazgos microscópicos en las biopsias de las lesiones en los codos.

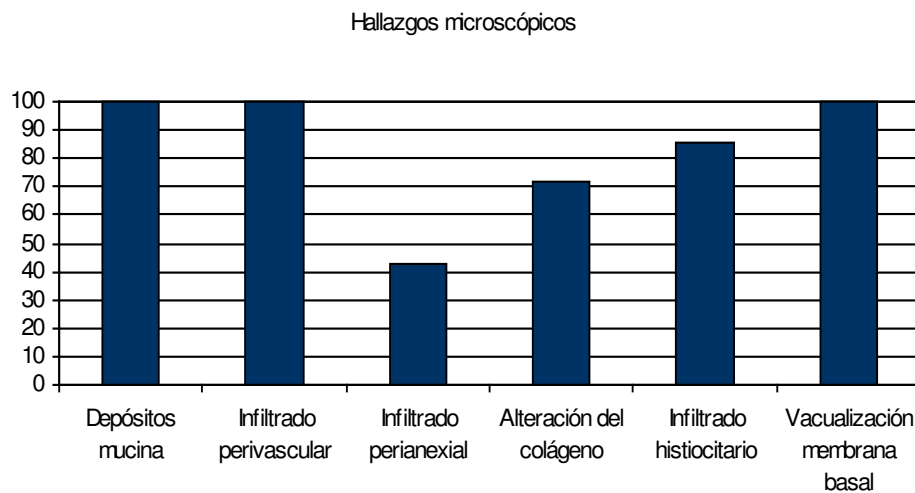
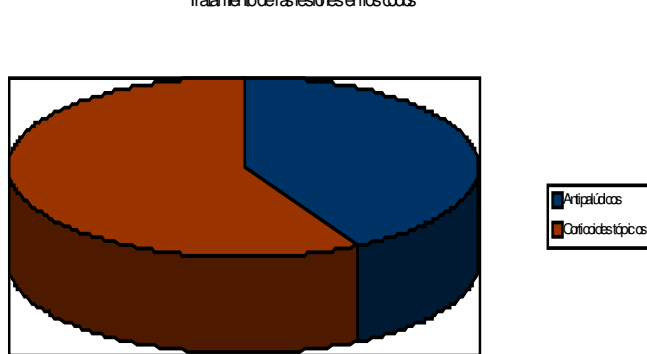


GRÁFICO 3. Tratamiento utilizado para tratamiento de las lesiones en los codos.





9.- FIGURAS

FIGURA 1. Lupus eritematoso cutáneo agudo. Máculas y placas eritematosas bilaterales en las mejillas.

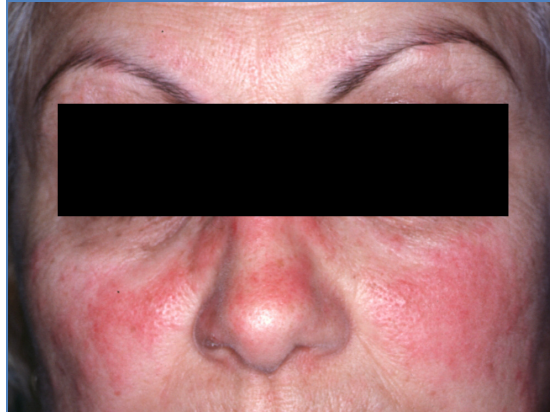


FIGURA 2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo. Lesiones maculo-papulosas eritematosas y anulares que asientan en la parte anterior del tórax.





FIGURA 3. Lupus eritematoso cutáneo crónico. Placas eritematosas cubiertas por una descamación adherida.



FIGURA 4. Lupus eritematoso túbido. Placas eritematosas de características urticariales en el lateral del cuello.





FIGURA 5. Dermatitis granulomatosa intersticial. Pápulas, placas y máculas en las zonas extensoras de las extremidades superiores²¹



FIGURA 6. Lesiones en los codos en forma de pápulas eritematosas simétricas, caso descrito en la literatura³⁰





FIGURA 7. Lupus eritematoso túbido (caso 6), lesiones eritematosas de características urticariales en la zona frontal y supralabial.



FIGURA 8. Lesiones en los codos. Características clínicas. Pápulas y placas eritematosas levemente descamativas distribuidas simétricamente en los codos: a) Caso 2, b) Caso 3, c) Caso 4, d) Caso 6.





FIGURA 9. Lesiones en los codos. Microscopía. Vacuolización focal de la membrana basal. (H/Ex20)

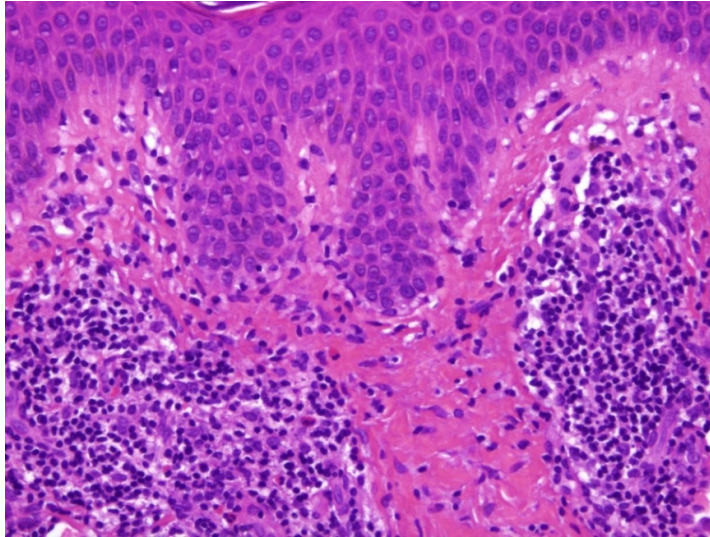


FIGURA 10. Lesiones en los codos. Microscopía. Infiltrado linfocitario moderado perivascular. (H/Ex4)

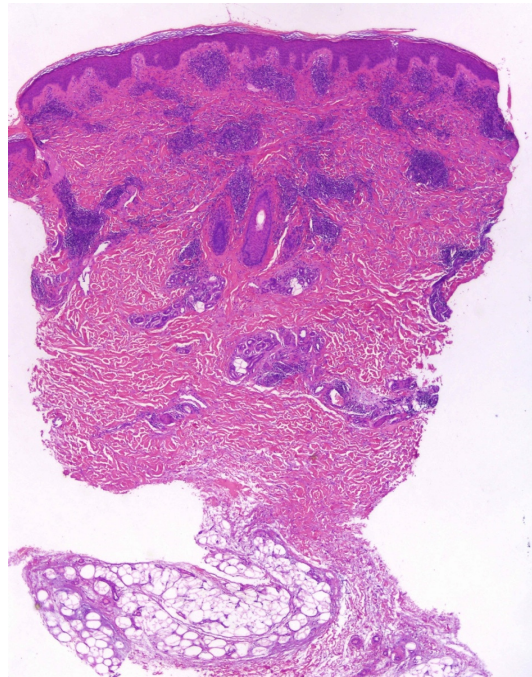




FIGURA 11. Lesiones en los codos. Microscopía. Infiltrado perivascular linfocitario bien delimitado adquiriendo una morfología de “manguito” alrededor de los vasos (H/Ex10).

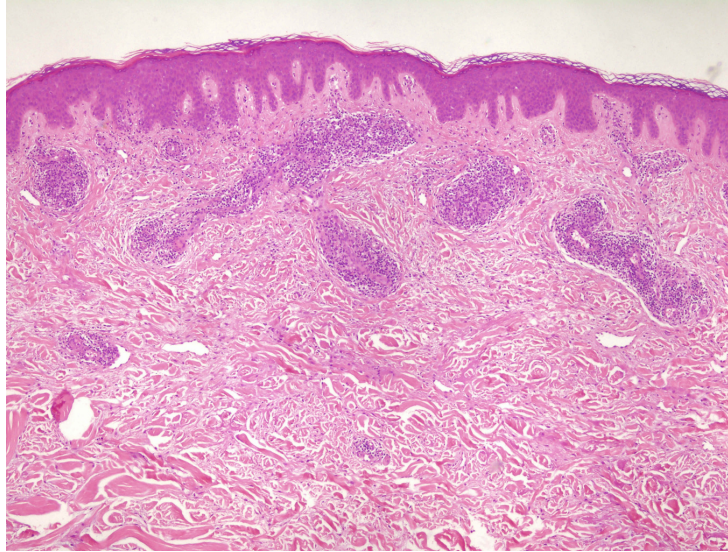
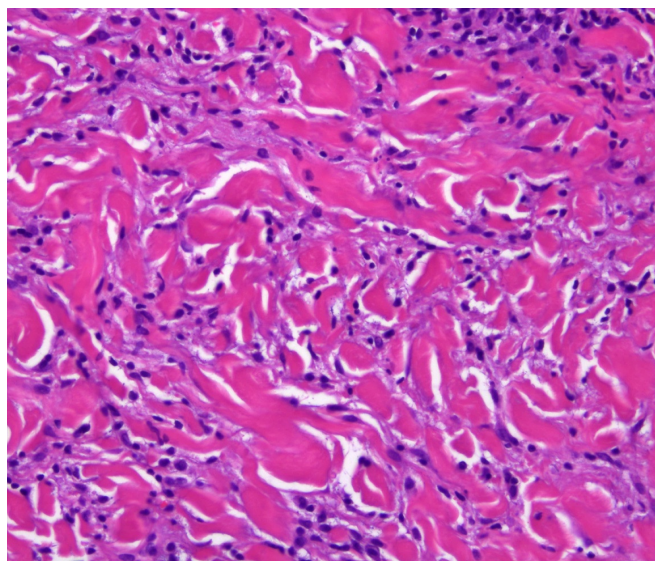


FIGURA 12. Lesiones en los codos. Microscopía. Infiltrado histiocitario intersticial con alteraciones en las propiedades en la manera de teñirse del colágeno. (H/Ex40).





10.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Wensel J, Zahn S, Tüting T. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: common and different features in distinct subsets. *Lupus*. 2010;19:1020-1028.
- ² Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22(2):121-4.
- ³ Lee AL. Lupus erythematosus. En: *Rheumatologic diseases*. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; vol.1, p:561-74.
- ⁴ Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365-81.
- ⁵ Bielsa I, Herrero C, Collado A, Cobos A, Palou J, Mascaró JM. Histopathologic findings in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1994;130(1):54-8.
- ⁶ Khamashta M, Vilardell M. Lupus eritematoso cutáneo. 8ª edición, capítulo 10, página 115-127.
- ⁷ Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus-A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6: 84-95.
- ⁸ Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(4):471-5.
- ⁹ Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):91-101. Epub 2009 Sep 28.
- ¹⁰ Gougerot H, Burnier R. Lupus érythémateux « tumidus ». *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1930;37:1291-2.
- ¹¹ Teixeira M, Ferreira M, Alves R et al. Lupus erythematosus tumidus: an underestimated entity. *Lupus*. 2006; 15:296–300.
- ¹² Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(4):369-72.
- ¹³ Kuhn A, Bein D, Bonsmann G. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):441-8.
- ¹⁴ Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):64-73.
- ¹⁵ Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):86-95.



-
- ¹⁶ Vieira V, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Martínez W, Fonseca E. Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. *Int J Dermatol.* 2006;45(5):512-7.
- ¹⁷ Ackerman AB, Guo Y, Vitale P, Vossaert K. Clues to Diagnosis in Dermatopathology, Vol. 3. Chicago: ASCP Press, 1993:309-12.
- ¹⁸ Verneuil L, Domp Martin A, Comoz F et al. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: a disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:286-91.
- ¹⁹ Schreckenberg C, Asch P-H, Sibilla J et al. Dermate granulomateuse interstitielle et polyarthrite rhumatoïde paraneoplasiques revelatrices d'un cancer du poumon. *Ann Dermatol Venereol.* 1998;125:585-8.
- ²⁰ Long D, Thiboutot DM, Majeski JT et al. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:957-61.
- ²¹ Rodríguez-Caruncho C, Bielsa I. Dermatitis granulomatosa intersticial. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010;11:64-9.
- ²² Schreckenberg C, Asch P-H, Sibilla J et al. Dermate granulomateuse interstitielle et polyarthrite rhumatoïde paraneoplasiques revelatrices d'un cancer du poumon. *Ann dermatol Venereol.* 1998;125:585-8.
- ²³ Kroesen S, et al. Arthritis and interstitial granulomatous dermatitis (Ackerman syndrome) with pulmonary silicosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:334.
- ²⁴ Swing D C, et al. Interstitial granulomatous dermatitis secondary to acute promyelocytic leukemia. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:197.
- ²⁵ Muhlbauer JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:217-30.
- ²⁶ Umbert P, Winkelmann RK. Histologic, ultrastructural, and histochemical studies of granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 1977;113:1681-6.
- ²⁷ Sàbat M, Bielsa I, Ribera M, Mangas C, Fernández-Chico N, Ferrándiz C. Granuloma anular macular. Estudio de cinco casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94(8):00.
- ²⁸ Barksdale SK, Perniciaro C, Halling KC, Stricker JG. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:42-8.
- ²⁹ Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology.* 1996;193:364-8.
- ³⁰ Di Cesare A, Fagnoli MC, Lozzi GP, Peris K. Symmetric distribution of lupus erythematosus tumidus on the elbows. *Eur J Dermatol.* 2006 Jul-Aug;16(4):450-1.