

Lupus eritematoso infantil

Celia Requena^a, José Pardo^b e Isabel Febrer^b

^aServicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

^bConsortio Hospital General Universitario de Valencia. España.

Resumen.—El lupus eritematoso infantil incluye las distintas variedades de lupus eritematoso del adulto y además una forma exclusiva de la edad pediátrica: el lupus neonatal. Aunque el lupus eritematoso sistémico, subagudo y discoide pediátricos comparten las características esenciales de las formas correspondientes en los adultos, presentan algunas peculiaridades que se detallan en esta revisión.

Entre las diferencias más importantes cabe destacar que en el lupus sistémico infantil es más frecuente encontrar nefropatía, fiebre y linfadenopatías al inicio de la enfermedad que en los adultos, mientras que durante el desarrollo de la enfermedad son más comunes el exantema malar y la corea que en aquéllos. El lupus subagudo es excepcional en la infancia, con sólo 5 casos descritos, por lo que no pueden realizarse valoraciones de conjunto fiables. En cuanto al lupus discoide infantil, el rasgo diferencial más importante es su mayor probabilidad de evolucionar a lupus eritematoso sistémico.

El lupus eritematoso neonatal no tiene contrapartida en el adulto. Se trata de una forma de lupus que afecta al lactante y es debida al paso de autoanticuerpos de la madre al niño a través de la placenta. Evoluciona con manifestaciones cutáneas y/o cardíacas, pero mientras que la afectación cutánea es de muy buen pronóstico, con resolución espontánea al aclararse los anticuerpos maternos de la sangre del niño, la afectación cardíaca suele ser permanente.

Palabras clave: lupus eritematoso, infancia.

INFANTILE LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abstract.—Infantile lupus erythematosus includes the different varieties of adult lupus erythematosus, and also an exclusive pediatric form: neonatal lupus. Although pediatric systemic, subacute and discoid lupus erythematosus share the essential characteristics of the corresponding forms in adults, they present some peculiarities that are discussed in this review.

Prominent among the most significant differences is the fact that in infantile systemic lupus, nephropathy, fever and lymphadenopathies are more frequently found at the onset of the disease than in adults, while during the course of the disease, malar rash and chorea are more common in children than in adults. Subacute lupus is exceptional in childhood, with only 5 cases described, so reliable overall assessments cannot be made. With regard to infantile discoid lupus, its most significant differentiating trait is its greater likelihood of evolving into systemic erythematosus lupus.

Neonatal lupus erythematosus has no adult counterpart. It is a form of lupus that affects infants and is due to antibodies passing from mother to child through the placenta. It presents with skin and/or cardiac manifestations; however, while the skin involvement has a very good prognosis, spontaneously resolving when the maternal antibodies are cleared from the child's blood, the cardiac involvement is usually permanent.

Key words: lupus erythematosus, childhood.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso, con sus distintas variedades de lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso discoide (LED) y lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), puede diagnosticarse también en la edad pediátrica. En los últimos años, las distintas formas de lupus infantil han sido objeto de gran número de revisiones y actualizaciones, y gracias a ellas sabemos que se trata en general de cuadros similares a los del adulto, pero con algunos rasgos diferenciales que se desarrollarán a lo largo de este artículo.

Además de las variedades clásicas de lupus eritematoso, existe una forma de lupus infantil, el lupus eritematoso neonatal (LEN), que es propia y exclusiva

de los niños. Se trata de una enfermedad del lactante debida al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos al niño. Aunque todas las formas de lupus eritematoso infantil han sido fuente de infinidad de publicaciones en los últimos años, probablemente el LEN sea la variedad de lupus pediátrico que más interés ha suscitado, con algunas novedades importantes que se comentarán en este apartado.

A continuación se describen las distintas variedades de lupus eritematoso infantil, tanto las clásicas, como el LEN, atendiendo a los hallazgos clínicos y patológicos. También se revisarán las teorías patogénicas propuestas y se llevará a cabo un repaso de las pautas terapéuticas recomendadas en cada caso.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En los niños la forma más frecuente de lupus eritematoso es el LES. De hecho, hasta una cuarta parte de todos los casos de LES comienza antes de los 16 años,

Correspondencia:

Celia Requena. Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Profesor Beltrán Báguena, 8 y 19. 46009 Valencia. España.

Recibido el 23 de febrero de 2004.

Aceptado el 2 de marzo de 2004.



Fig. 1.—Eritema violáceo en ambas mejillas y facies cushingoide por tratamiento crónico con corticoides orales.



Fig. 2.—Placas arciformes eritematosas en las piernas.

con un pico entre los 10 y los 14. El inicio antes de los 5 años de edad es excepcional¹⁻³, aunque posible (figs. 1 y 2). Igual que en los adultos, afecta con más frecuencia a las niñas, en un proporción mujer:varón de 4-18:1^{1,3,4}.

Las manifestaciones del LES pediátrico, en general, son las mismas que las del adulto, aunque con algunas peculiaridades. Clásicamente se tiende a considerar que el LES infantil tiene peor pronóstico que el del adulto, basándose sobre todo en una mayor frecuencia de afectación renal en el momento del diagnóstico. Pese a ello, parece ser que durante el curso de la enfermedad los porcentajes de afección renal en ambos grupos de edad tienden a equipararse¹. Los marcadores de mal pronóstico con más relevancia en los niños son la presencia de enfermedad neurológica o renal, la corta edad al diagnóstico y/o la existencia de hipertensión arterial⁴.

Al iniciarse el LES infantil es común encontrar afectación articular (artralgias y/o artritis) asociada a un exantema «en alas de mariposa», fiebre y malestar general. No obstante, otras posibles manifestaciones durante el curso de la enfermedad, en orden decreciente, son las renales, neuropsiquiátricas, cardíacas, pulmonares, gastrointestinales y las adenopatías. Entre las alteraciones analíticas se incluyen también en orden decreciente de frecuencia la anemia, la leucopenia y la trombopenia. En más del 90 % de los casos se detectan anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, y en la mitad anti-ADN. Según Font et al¹, en los

niños es más frecuente encontrar nefropatía, fiebre y linfadenopatías al inicio de la enfermedad que en los adultos, y exantema malar y corea durante el desarrollo de ésta.

De las manifestaciones cutáneas específicas del LES, la más frecuente es el exantema malar o exantema «en alas de mariposa» (fig. 3), seguido de lesiones de tipo LED^{3,5}. Dentro de las lesiones cutáneas inespecíficas, las más frecuentes son las úlceras orales y las vasculitis⁵.

En el LES infantil, además de las alteraciones analíticas posibles, ya comentadas, también es frecuente encontrar déficit del complemento^{3,5} que justifican un riesgo incrementado de infecciones. Otras causas de inmunodepresión en el LES infantil son la disfunción de los linfocitos T y B, la presencia de neutropenia o linfopenia, así como el uso de terapia inmunosupresora o la existencia de una anesplenia funcional². De hecho, las infecciones constituyen la primera causa de muerte en el LES pediátrico, seguidas por la enfermedad renal². Los autoanticuerpos más frecuentemente encontrados son los ANA, pero también pueden aparecer los anti-ADN de cadena doble (ADNDs), anti-Sm, anti-Ro, anti-La y anti-U₁RNP. Los anticuerpos antifosfolípido (APL) se asocian también en la edad pediátrica con un riesgo incrementado de trombosis y fenómenos embólicos relacionados, especialmente, con la presencia de anticuerpos anticardiolipina según unos autores⁶, o con la presencia del anticoagulante lúpico, según otros⁷. El síndrome antifosfolípido es raro en



Fig. 3.—Eritema «en alas de mariposa».



Fig. 4.—Lesiones atróficas hiperpigmentadas en mejillas y dorso nasal.

la infancia y sólo de forma excepcional se asocia a una coagulación intravascular diseminada⁸.

El estudio anatomopatológico de las biopsias del LES infantil demuestra los mismos hallazgos que el LES del adulto, es decir, un patrón de dermatitis perivascular superficial y profunda, con infiltrados densos preferentemente linfocitarios, degeneración vacuolar de la capa basal, depósitos dérmicos de mucina y, en lesiones evolucionadas, engrosamiento de la membrana basal.

El tratamiento de las lesiones cutáneas del LES se detalla en los apartados del LED y del LECS. En el tratamiento del LES infantil no debe olvidarse que se trata de una enfermedad multisistémica y que, por tanto, requiere un abordaje multidisciplinario. El control inicial suele conseguirse con corticoides por vía oral, que en muchos casos se utilizan de modo crónico a la mínima dosis posible. Los antipalúdicos (hidroxicloroquina, 5 mg/kg/día) deberían utilizarse de rutina, ya que espacian los brotes⁷. Por otro lado, es esencial utilizar antihipertensivos cuando el paciente lo requiera puesto que a largo plazo es un importante factor de riesgo en la morbimortalidad de estos niños. Según exista afección renal o no y, según los casos, cuando ésta sea resistente a corticoides y/o de curso crónico, deberemos recurrir al uso de inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato o ciclosporina, entre otros. Conviene recordar que el uso de estos tratamientos en niños conlleva un riesgo de alterar el crecimiento y de aumentar las infecciones, así como un potencial oncogénico y de ocasionar infertilidad. No obstante, haciendo un uso racional del arsenal terapéutico, prácticamente todas las opciones de tratamiento del LES se pueden usar también en niños⁹. En los casos con presencia de APL lo más aceptado es la anticoagulación inicial con heparina y posteriormente con warfarina, si existe el antecedente de algún episodio trombótico⁷. Pocas veces hay que asociar aspirina a la warfarina⁶. No es necesario anticoagular a niños con APL sin antecedentes tromboembólicos.

TABLA 1. RESUMEN DE LOS CASOS DE LED INFANTIL PUBLICADOS

| Sexo | Niñas (n = 46) | Niños (n = 30) |
|---------------------------|----------------|----------------|
| Afección | 51 localizada | 25 diseminada |
| Fotosensibilidad (31 N/E) | 26 sí | 19 no |
| Progresión a LES (28 N/V) | 13 sí | 35 no |
| ANA (14 ?) | 26 + | 36 - |

ANA: anticuerpos antinucleares; N/E: no especificado; N/V: no valorable; ?: no realizado y/o especificado.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

El LED es poco frecuente en la infancia; sólo el 2% de todos los LED aparecen antes de los 10 años. Hasta el año 2003 la serie más larga publicada era la de George y Tunnessen¹⁰ con 8 casos descritos, de modo que los trabajos de revisión en este campo se basaban esencialmente en este estudio y en los pocos casos que se habían publicado aisladamente¹¹. En el último año se han publicado dos series de 16 y 27 casos, respectivamente, de LED pediátrico^{12,13}, lo cual, sumado a series más cortas y casos aislados, ha permitido valorar un total de 76 casos publicados¹⁰⁻²⁵ cuyas características se resumen en la tabla 1.

El LED infantil, como el del adulto, se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas típicas en ausencia de afección sistémica. Evoluciona con la aparición de lesiones localizadas o diseminadas (cuando afectan a áreas por encima y por debajo del cuello), a modo de máculas o manchas eritematosas, más o menos recubiertas de escamas adherentes, con tapones foliculares, telangiectasias y atrofia. Las lesiones tienden a curar dejando cicatriz con áreas de atrofia, hiper o hipopigmentación y telangiectasias^{20,26} (fig. 4). Las lesiones del LED infantil asientan sobre todo en la cabeza, pero pueden afectar también al cuello, al tórax y a las extremidades superiores. Se ha descrito una

forma excepcional en la que el LED infantil se manifestó con lesiones arciformes plantares²². El curso de la enfermedad es crónico¹⁰.

Desde la revisión de George y Tunnessen se consideraba que en los niños no hay preferencia de sexo en el LED, pero con los casos revisados hasta 2003, la proporción es algo mayor en las niñas que en los niños, con una relación de 3 a 2 (tabla 1). Por otro lado, la prevalencia de fotosensibilidad era considerada menos frecuente en la edad pediátrica que en los adultos, que la padecen en el 60 %. Con la revisión de todos los casos publicados actualmente podemos decir que los porcentajes son similares (un 58 % de los casos de LED infantil).

El estudio de autoanticuerpos demuestra un porcentaje de ANA positivos en torno al 42 % de los casos de LED infantil en la mayoría de los grupos^{10,25}, aunque llama la atención la elevada proporción de ANA positivos en el grupo de Ruiz Maldonado (63 %)¹³.

En cuanto al porcentaje de casos que progresan a LES, los datos actuales no contradicen a los previos, es decir, parece que el LED infantil tiene mayor probabilidad de evolucionar a LES que el del adulto. Mientras que los pacientes adultos con LED progresan a LES en un 6-10 % de los casos, en los niños esta progresión se observa en un 27 % de los casos publicados. Para valorar este parámetro, de los 76 casos publicados se excluyen aquellos en los que no se especificaba el tiempo de seguimiento y aquellos en los que este periodo era menor a 2 años. Parece que todos los que progresan a LES lo hacen a edades tempranas, lo que sugiere además una asociación entre el LED infantil y el LES infantil¹⁰. Por otro lado, en adultos, la presencia de lesiones de lupus discoide se considera un signo de buen pronóstico²⁷, mientras que en los niños no parece proteger del desarrollo de formas graves de LES^{10,18}. Además, rasgos que en los adultos se han relacionado con mayor probabilidad de progresión a LES como las lesiones diseminadas, la larga evolución, o la falta de respuesta al tratamiento no parecen tener este valor predictivo en los niños¹³. Por la imposibilidad de prever los casos que evolucionarán a LES y el elevado porcentaje de progresión, se recomiendan controles periódicos como mínimo semestrales de estos niños, incluyendo estudio de la función renal y hepática, así como estudio de autoanticuerpos.

Dentro de las formas de lupus eritematoso cutáneo crónico, además del LED, también se ha descrito en niños el lupus profundo o paniculitis lúpica, aunque es muy poco frecuente^{24,28-30}. Se trata de placas eritematosas y/o nódulos subcutáneos localizados preferentemente en la cara, las nalgas, los brazos o los muslos, que curan dejando depresiones residuales. Puede asociar lesiones suprayacentes de lupus discoide. Histológicamente, aparece una paniculitis predominantemente lobulillar, con o sin rasgos epidérmicos de LED³¹.

El hallazgo histológico más constante en el LED infantil es la degeneración vacuolar de la capa basal^{13,32}. Además suelen encontrarse otras alteraciones epidérmicas, como hiperqueratosis, tapones foliculares o atrofia epidérmica¹³. En la dermis se aprecia un denso infiltrado linfocitario perivascular y perianexial, así como edema endotelial y melanófagos^{13,32}. La inmunofluorescencia es positiva en la mayoría de los casos (aproximadamente un 80 %) y, como en los adultos, presenta depósitos variables de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y C3 en la membrana basal.

El tratamiento del LED debe emplearse para controlar la actividad de la enfermedad y para prevenir la cicatrización residual. La fotoprotección es esencial, de modo que debe evitarse la exposición solar excesiva, así como prescribirse un filtro solar que preferiblemente será de un factor de protección solar igual o superior a 30. La aplicación de una crema de corticoides potentes (de los grupos III o IV), o bien el uso de corticoides intralesionales, pueden servir para controlar o incluso aclarar completamente las lesiones²³. En casos que progresen de forma importante pese a los corticoides tópicos, y en formas extensas, pueden utilizarse antipalúdicos o dapsona. La hidroxicloroquina en dosis de 4 a 6 mg/kg/día se considera segura^{10,19,23}. Si se utiliza cloroquina, la dosis máxima es 4,4 mg/kg/día³¹. El uso de estos fármacos requiere de un control oftalmológico periódico, así como de la realización de hemograma y bioquímica básica cada 4 o 6 meses. En el caso de utilizar dapsona, ésta debe prescribirse a dosis de 50 mg al día^{12,33}, y es importante hacer una determinación previa de los niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, así como hemogramas periódicos para prevenir o detectar, respectivamente, el desarrollo de una metahemoglobinemia. También se ha utilizado talidomida en 8 casos de LED pediátrico¹³.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO LINEAL

El lupus eritematoso cutáneo lineal es una forma de lupus similar al discoide, pero sus lesiones se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko. De esta forma de lupus se han descrito 6 casos infantiles³³⁻³⁷. Algunos autores consideran esta entidad como una forma de LED con distribución lineal; sin embargo, de acuerdo con Abe et al³³, esta forma de lupus es diferente de la discoide por la configuración lineal de las lesiones y porque ninguno de los casos descritos evoluciona a LES. El lupus eritematoso cutáneo lineal asienta preferentemente en la cara y el cuello, puede asociar ANA positivos^{33,34} y raramente se asocia a fotosensibilidad³⁵. Estos casos de lupus eritematoso parecen representar formas mosaico de la enfermedad, de modo que las áreas afectadas derivarían de clones de células anómalas distribuidas siguiendo las líneas de desarrollo embriológico de la piel^{38,39}. Los hallazgos de los

TABLA 2. CASOS PEDIÁTRICOS PUBLICADOS DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO LINEAL SIGUIENDO LAS LÍNEAS DE BLASCHKO

| Casos | Sexo | Edad (años) | Localización | Asociaciones | IFD | Tratamiento |
|-----------------------------|------|-------------|---------------|--------------|-----|-------------------|
| Abe et al ³³ | M | 4 | Cara | ANA (+) | + | Dapsona |
| Abe et al ³³ | M | 14 | Cara y cuello | | - | Dapsona |
| Green y Baker ³⁴ | V | 8 | Cara y pecho | ANA (+) | NR | Corticoide tópico |
| Choi et al ³⁵ | M | 6 | Nariz | | NR | Hidroxicloroquina |
| Requena et al ³⁶ | V | 3 | Cara y cuello | | NR | Corticoide tópico |
| Lee et al ³⁷ | V | 4 | Cara | | + | Hidroxicloroquina |

ANA: anticuerpos antinucleares; NR: no realizada; IFD: inmunofluorescencia directa.

6 casos de lupus eritematoso cutáneo lineal infantil siguiendo las líneas de Blaschko publicados se resumen en la tabla 2.

El diagnóstico diferencial se plantea sobre todo con el líquen estriado, pero en el lupus lineal las lesiones no tienen por qué ser papulosas, y además son más persistentes que en el líquen estriado. Desde el punto de vista histopatológico, la presencia de degeneración vacuolar de la capa basal, el engrosamiento de la membrana basal, el depósito de mucina y los tapones córneos orientan el diagnóstico hacia lupus eritematoso, mientras que la acantosis con paraqueratosis y espongirosis focal, los queratinocitos necróticos y el infiltrado liquenoide orientan a líquen estriado.

Además del lupus eritematoso «discoide» lineal también se han descrito otras formas de lupus eritematoso lineales en la edad pediátrica, como el LES ampolloso lineal⁴⁰, el lupus eritematoso profundo lineal^{41,42} y una forma de esclerodermia lineal asociada a lupus discoide⁴³.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO

El LECS constituye una forma especial de lupus eritematoso descrita por Sontheimer et al⁴⁴ en 1979 y que representa el 7-27 % de los pacientes con lupus⁴⁵. Hasta la fecha sólo se han descrito 5 casos de LECS infantil⁴⁶⁻⁵⁰, sin que existan diferencias significativas con el cuadro clínico del adulto⁵¹. Probablemente estos datos no reflejen la incidencia real y el LECS sea un proceso infradiagnosticado en la etapa infantil⁵⁰. El lupus neonatal comparte con el LECS características similares como la fotosensibilidad, la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y su carácter no cicatrizal⁵². Esto, unido a la semejanza clínica en muchas lesiones, hace pensar en un mecanismo patogénico común⁵³.

El LECS se define por la existencia de una erupción de morfología y distribución características, con leve o ninguna afectación sistémica, y la presencia de anticuerpos anti-Ro circulantes⁵⁴. Las lesiones cutáneas pueden adoptar un patrón psoriasiforme y/o anu-

lar-policíclico, y afectan áreas fotoexpuestas como la cara, el cuello, el escote, los hombros o la cara extensora de los brazos. Raramente se extienden por debajo de la cintura, y respetan de manera característica nudillos, axilas y caras laterales del tronco. Las lesiones curan dejando hipopigmentaciones postinflamatorias transitorias, aunque en ocasiones pueden quedar telangiectasias persistentes. A diferencia del LED las lesiones no dejan cicatriz. El cuadro evoluciona a brotes, normalmente en relación con exposiciones solares. Este fenómeno puede reproducirse tras la exposición a una radiación ultravioleta B en un 71 % de los pacientes, mientras que en el LES esto sólo ocurre en el 20 % de los casos⁵⁴. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes incluyen la alopecia no cicatrizal, úlceras mucosas dolorosas, *livedo reticularis*, telangiectasias periungueales y faciales, fenómeno de Raynaud, vasculitis, lupus discoide y esclerosis⁴⁴.

La afectación sistémica es mucho menos importante que en el LES. Las artralgias y artritis están presentes entre el 50 y el 75 % de los casos^{44,54}. Las mialgias y la fiebre o malestar son menos frecuentes. La existencia de afección renal, neurológica o de vasculitis sistémica varía según los distintos trabajos entre un 2,5 y un 50 %, pero siempre de forma mucho menos agresiva que en el LES, lo que es especialmente cierto en el caso de la afectación renal⁵⁴. Existe serositis en un 4 % de los casos. A pesar de la leve semiología sistémica, más del 50 % de los casos cumplen por lo menos cuatro criterios de la American Rheumatism Association (ARA) para el diagnóstico de LES, lo que ha llevado en muchos casos a cierta confusión nosológica en su diferenciación. En la tabla 3 pueden compararse los parámetros en los que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el LECS y el LES.

Las diferencias histológicas del LECS con respecto al LED son más cuantitativas que cualitativas. Los hallazgos más constantes son la degeneración hidrópica de la capa basal y la existencia de un infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial de células mononucleares en la dermis^{44,54,55}. Otros fenómenos como los tapones foliculares y la hiperqueratosis son menos

TABLA 3. DIFERENCIAS ENTRE EL LECS Y EL LES

| | LECS (n = 79) | LES (n = 58) |
|-----------------------------|---------------|--------------|
| Serositis (%) | 4 | 17 |
| Afección renal (%) | 2,5 | 48 |
| Artralgia/artritis (%) | 47 | 88 |
| Anti-ADNs (%) | 1,2 | 34 |
| Anti-U ₁ RNP (%) | 1,2 | 17 |
| Anti-Sm (%) | 3,5 | 10 |
| Fotorreproducción (%) | 71 | 21 |

LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo; LES: lupus eritematoso sistémico.
De Chelbus et al⁵⁴.



Fig. 5.—Placas anulares eritematodescamativas en tronco.

frecuentes que en el LED. La inmunofluorescencia directa pone de manifiesto depósitos de IgG, IgM o IgA y de componentes del complemento en la unión dermoepidérmica de piel lesional en un 60 % de los casos. El hallazgo de moléculas de IgG con un patrón moteado en los queratinocitos refleja la presencia de anticuerpos anti-Ro circulantes⁵⁶.

Los ANA son positivos en un 70 % de los casos. Los más característicos son, sin embargo, los anticuerpos anti-Ro, presentes en el 60 % de los pacientes. Mucho menos frecuentes son los anticuerpos ADNds, el factor reumatoide y los anticuerpos antimúsculo liso⁴⁵. Se han encontrado un déficit de factores del complemento en 2 de los 5 casos publicados de LECS infantil, lo que obliga a descartar una deficiencia del complemento en estos pacientes. Las alteraciones descritas incluyen el déficit homocigoto de C2⁴⁷ y niveles disminuidos de C4⁵⁰. Otros hallazgos frecuentes son la leucopenia, la trombocitopenia y el aumento de la velocidad de sedimentación globular.

La fotoprotección y la corticoterapia tópica son la base del tratamiento, aunque en ocasiones se necesitan ciclos orales de corticoides. En los casos más graves o refractarios pueden añadirse antipalúdicos, a veces asociados a los corticoides. Sólo se precisan otros

inmunosupresores o dosis altas de corticoides de manera excepcional.

LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL

El LEN es una enfermedad rara del recién nacido que evoluciona con afectación cutánea, cardíaca o ambas. En ocasiones asocia alteraciones hepáticas y/o hematológicas que no suelen tener repercusión clínica⁵⁷. Se relaciona con la existencia de autoanticuerpos maternos circulantes en la sangre del niño, esencialmente anticuerpos anti-Ro⁵⁸. Se calcula que afecta a uno de cada 12.000 a 20.000 nacidos vivos^{57,59}. A pesar de su rareza, es la dermatosis más frecuente de las adquiridas por vía transplacentaria y mediadas por anticuerpos⁵⁹. Aunque la enfermedad cutánea es de buen pronóstico, con resolución espontánea hacia el séptimo mes de vida, las alteraciones cardíacas, representadas casi siempre por un bloqueo cardíaco completo, suelen ser permanentes. A pesar de lo mucho que se ha publicado en los últimos años acerca de esta entidad, muchas veces pasa inadvertida o se confunde con otros cuadros, de forma que está infra-diagnosticada.

McCustion y Schoch, en 1954, fueron los primeros en sospechar que un caso de LEN observado por ellos podía deberse al paso de «algún factor» materno al niño⁶⁰, pero hasta 1980 no se asoció con los anticuerpos anti-Ro⁶¹. El LEN afecta con más frecuencia a las niñas que a los niños en una proporción de 3:1⁵⁷. Evoluciona con manifestaciones cutáneas en un 50 % de los casos y cardíacas en otro 50 %; sólo en un 10 % de los casos coexisten síntomas cutáneos y cardíacos. Las lesiones cutáneas aparecen generalmente en las primeras semanas de vida, pero pueden estar presentes ya al nacimiento^{57,62}. No es raro que se manifiesten tras una exposición solar o tras la fototerapia para el tratamiento de una ictericia neonatal⁶³. Estas lesiones cutáneas suelen ser manchas o placas eritematosas de configuración anular, con o sin descamación, que recuerdan al LECS (fig. 5). Para algunos autores el LEN es una forma pediátrica de éste. También se han descrito otras variedades de afectación cutánea, con lesiones que recuerdan al LED⁶⁴, telangiectasias⁶⁵⁻⁶⁷, púrpura (que suele reflejar una trombopenia asociada) y lesiones que simulan un eritema exudativo multiforme, o incluso un vitiligo, sobre todo en casos evolucionados^{68,69}. Existen formas atípicas en las que sólo la histología y/o los anticuerpos orientarán al diagnóstico^{62,70-72}. Aunque las lesiones pueden aparecer en cualquier localización, la cara y el cuero cabelludo son las zonas afectadas con más frecuencia, probablemente por ser las áreas más fotoexpuestas^{57,58,63,64}. La presencia de un eritema periocular a modo de máscara es muy típica y puede ser clave para sospechar el diagnóstico^{58,73} (fig. 6). Las lesiones cutáneas tienden a resolverse de manera espontánea

antes del año de vida, coincidiendo aproximadamente con el aclaramiento de los anticuerpos maternos de la sangre del niño. A veces deja hipopigmentación o hiperpigmentación y telangiectasias residuales que suelen curar en meses o años. Raramente deja también atrofia. La histopatología del LEN muestra como rasgos más constantes la degeneración vacuolar de la capa basal, el edema dérmico y el infiltrado linfocítico⁷⁴. La inmunofluorescencia es negativa en la mitad de los casos y en la otra mitad se encuentran depósitos de complemento y de IgG y/o IgM en la zona de la membrana basal⁷⁴.

En la mitad de los casos el LEN se manifiesta con afectación cardíaca, que marca el pronóstico, y que casi siempre consiste en un bloqueo cardíaco completo congénito⁵⁷. El bloqueo puede detectarse precozmente en el feto⁵⁷ y, a diferencia de las lesiones cutáneas, no se resuelve. Aunque en la mitad de los casos es bien tolerado, los casos restantes requieren la implantación de un marcapasos permanente. De éstos, un 10 % no responden al implante y mueren por fallo cardíaco. Otras formas de afectación cardíaca como la persistencia del conducto arterioso, miocarditis o fibroelastosis endocárdica son más raras. De los pacientes que tienen enfermedad cardíaca sólo el 10 % tienen lesiones cutáneas. Otras alteraciones frecuentes en el lupus eritematoso neonatal son las hepáticas e incluyen hepatomegalia, hepatitis y colestasis, casi siempre transitorias y sin repercusión clínica. También son frecuentes las alteraciones del hemograma, sobre todo la trombopenia, aunque también se pueden encontrar anemia y leucopenia, casi siempre de buen pronóstico. La afectación sintomática de otros órganos como el sistema nervioso central, pulmones y el tracto gastrointestinal es excepcional^{67,75}. Prendiville et al⁷⁶ realizaron tomografía computarizada de modo sistemático a todos los niños con LEN y encontraron alteraciones en 9 de 10 casos estudiados. Las alteraciones detectadas incluyeron atenuación de la sustancia blanca cerebral, calcificaciones de los ganglios basales y ventriculomegalias. Así mismo encontraron anomalías en la ecografía cerebral de 6 de 10 pacientes estudiados. Estas anomalías fueron quistes subependimales y sustancia blanca y vasos lenticulostrados ecogénicos. Pese a estos hallazgos no se demostró repercusión clínica, salvo un caso de macrocefalia.

La etiopatogenia del LEN es muy controvertida. El factor patogénico más claro es la presencia de anticuerpos anti-Ro maternos, de clase IgG, en la circulación del niño. Estos anticuerpos se encuentran en más del 95 % de los casos y su aclaramiento del suero del lactante coincide con la resolución de las lesiones cutáneas y la normalización de los parámetros analíticos alterados. Además, experimentos en animales han logrado reproducir lesiones cutáneas y cardíacas del LEN tras la administración de anticuerpos anti-Ro⁷⁵. No obstante, la presencia de anticuerpos anti-Ro no es suficiente para producir la enfermedad, ya que sólo



Fig. 6.—Eritema periorcular de bordes policíclicos y descamativos.

un 1-2 % de las mujeres con estos anticuerpos tendrán hijos afectados⁵⁷ y no todos sus hijos con anticuerpos anti-Ro desarrollarán un LEN, incluso con discordancias entre gemelos^{77,78}. También se encuentran anticuerpos anti-La en el 50 % de los casos y pocas veces anti-U₁RNP, casi siempre asociados a anti-Ro. El papel patogénico de éstos no está tan claro, pero en cualquier caso, hay pacientes en los que sólo se encuentran anticuerpos anti-La⁷⁹ o anti-U₁RNP⁸⁰ sin anti-Ro. Los pacientes en los que sólo se encuentran anti-U₁RNP parecen tener mejor pronóstico que los anti-Ro y/o anti-La positivos⁷⁹. En ocasiones es preciso realizar varias determinaciones para demostrar la presencia de los autoanticuerpos en el niño enfermo. Si la sospecha clínica es elevada y la determinación de anticuerpos anti-Ro es negativa, puede recurrirse a técnicas de inmunoprecipitación de proteínas y ARN para confirmar el diagnóstico⁸¹. Aunque el perfil de autoanticuerpos en la madre y el hijo no siempre es el mismo, los autoanticuerpos que se encuentren en el niño siempre se encontrarán en la madre, pues es de ella de quien proceden.

Los estudios del HLA han demostrado que las madres de estos niños tienen mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad (HLA)-B8, DR3 y DQ2^{57,82}. Algunos autores creen que determinados HLA maternos se correlacionan con la evolución del LEN⁸³, pero no se ha conseguido demostrar en niños con LEN un HLA asociado con mayor frecuencia que otros⁸⁴. Se cree que factores como el sexo o la radiación ultravioleta pueden influir también en la expresión del LEN. Es bien conocido que la erupción puede iniciarse o agravarse tras una exposición solar. De hecho, la luz ultravioleta induce la translocación de antígenos SSA/Ro, SSB/La, U₁RNP y Sm a la membrana plasmática⁸⁵. Pese a todo, la exposición solar no es fundamental para la manifestación de la enfermedad, como demuestra el hecho de que algunos niños nacen con lesiones y éstas aparecen también en piel no fotoexpuesta. En cuanto al sexo las niñas padecen LEN tres veces más que los niños y se ha de-

mostrado que los estrógenos incrementan la expresión de los antígenos SSA/Ro y SSA/La en la superficie de los queratinocitos.

En el tratamiento del LEN es fundamental la fotoprotección. Pueden asociarse corticoides tópicos de baja potencia⁸⁶. Para las telangiectasias persistentes puede utilizarse el láser de colorante pulsado⁶⁶. El uso de corticoides orales se reserva para casos de grave afectación cardíaca, hepática o hematológica, pero la indicación por estas dos últimas causas es rara. De los casos con bloqueo cardíaco completo, la mitad requiere el implante de un marcapasos permanente.

Es necesario seguir a estos niños a largo plazo, pues parece que tienen un riesgo incrementado de desarrollar alguna enfermedad autoinmune durante la infancia⁸⁷. Además de controlar a los niños conviene vigilar también a sus madres, que aunque en el momento del diagnóstico suelen estar asintomáticas, tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad del tejido conjuntivo. Por otro lado, conviene advertirlas de que el riesgo de tener hijos afectados en futuros embarazos es del 25 %, y de que haber tenido un hijo con afectación sólo cutánea no excluye la posibilidad de tener otros con afectación cardíaca. Como método de diagnóstico precoz del bloqueo cardíaco en el feto se recomienda realizar ecocardiografías seriadas a partir de la decimosexta semana de gestación en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos⁸⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Font J, Cervera R, Espinosa G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57:456-9.
- White PH. Pediatric systemic lupus erythematosus and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:119-27.
- Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-5.
- Marini R, Costallat LT. Young age at onset, renal involvement and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:303-9.
- Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1998;15:342-6.
- Seaman DE, Londino AV, Kwok CK, Medsger TA, Manzi S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995;96:1040-5.
- Silverman E. What's new in the treatment of pediatric SLE. *J Rheumatol* 1996;23:1657-60.
- Falcini F, Taccetti G, Ermini M, Trapani S, Matucci M. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:389-92.
- Escutia B, Febrer I. ¿Son útiles los inmunosupresores en el tratamiento de alteraciones dermatológicas de la infancia? *Piel* 1999;14:59-62.
- George PM, Tunnessen WW. Childhood discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1993;129:613-7.
- Requena C, Febrer I. Lupus eritematoso infantil. *Piel* 2001;16:85-91.
- Cherif F, Mebazaa A, Mokni M, El Euch D, Azaiz MI, Dari AB. Childhood discoid lupus erythematosus: A tunisian retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol* 2003;20:295-8.
- Moisés-Alfaro C, Berrón-Pérez R, Carrasco-Daza D, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Discoid lupus erythematosus in children: Clinical, histopathologic, and follow-up features in 27 cases. *Pediatr Dermatol* 2003;20:103-7.
- Winkelmann RK. Chronic discoid lupus erythematosus in children. *JAMA* 1968;205:85-8.
- Winkelmann RK. Chronic discoid lupus in children. *JAMA* 1968;206:2319.
- Barton LL, Johnson CR. Discoid lupus erythematosus and X-linked chronic granulomatous disease. *Pediatr Dermatol* 1986;3:376-9.
- Brestein D, Rodríguez JM, Minkin W, Rabhan NB. Familial lupus erythematosus. *JAMA* 1977;238:2294-6.
- Cohen PR. Childhood discoid lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1994;11:83.
- McMullen EA, Armstrong KDB, Bingham EA, Walsh MY. Childhood discoid lupus erythematosus: A report of two cases. *Pediatr Dermatol* 1998;15:439-42.
- Green JJ, Baker DJ. Linear childhood discoid lupus erythematosus following the lines of Blaschko: A case report with review of the linear manifestations of lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1999;16:128-33.
- Magaña M, Vázquez R. Discoid lupus erythematosus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2000;17:241-2.
- Evans-Ramsey T, Frieden IJ. Arcuate plantar plaques as the initial sign of chronic cutaneous lupus in a child. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 5):270-1.
- Van Gysel DV, De Waard-Van der Speck FB, Oranje AP. Childhood discoid lupus erythematosus: Report of five new cases and review of the literatura. *JEADV* 2002;16:143-7.
- Wimmershoff MB, Hohenleutner U, Landthaler M. Discoid lupus erythematosus and lupus profundus in childhood: A report of two cases. *Pediatr Dermatol* 2003;20:140-5.
- Chaves AJ, Rodríguez A, Pérez A, Mazuecos J, Camacho F. Lupus eritematoso discoide crónico en la infancia. Presentación de dos casos. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:31-3.
- Arnold HL, Odom RB, James WD. Enfermedades del tejido conjuntivo. En: Andrews, editor. *Tratado de Dermatología*. Tratado de Dermatología. 4.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; p. 167-93.
- Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:278-88.
- Tada J, Arata J, Katayama H. Linear lupus erythematosus profundus in a child. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:871-4.
- Fox JN, Klapman MH, Rowe L. Lupus profundus in children: Treatment with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:839-44.
- Hidalgo Y, Gómez S, Raya C, Soler T, Pérez N. Lupus eritematoso profundo en la infancia. En: XL Reunión de la

- Sección Astur-Cántabro-Castellano-Leonesa de la Academia Española de Dermatología. Gijón, 1999.
31. Caputo R, Gelmetti C, Annessi G. Lupus erythematosus. En: *Pediatric dermatology and dermatopathology, a text and atlas*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; p. 243-68.
 32. George PM, Hood AF, Rest EB. Histopathology and immunofluorescence of discoid lupus erythematosus in children. *Pediatr Dermatol* 1996;13:269-73.
 33. Abe M, Ishikawa O, Miyachi Y. Linear cutaneous lupus erythematosus following the lines of Blaschko. *Br J Dermatol* 1998;139:307-10.
 34. Green JJ, Baker DJ. Linear childhood discoid lupus erythematosus following the lines of Blaschko: A case report with review of the linear manifestations of lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1999;16:128-33.
 35. Choi JC, Chang SE, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. A linear erythema on the nose of a Korean girl. *J Dermatol* 2001;28:106-7.
 36. Requena C, Torrelo A, De Prada I, Zambrano A. Linear childhood cutaneous lupus erythematosus following Blaschko lines. *J EADV* 2002;16:618-20.
 37. Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Linear cutaneous lupus erythematosus in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2001;18:396-99.
 38. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:157-90.
 39. Happle R. Mosaicism in human skin: Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol* 1993;129: 1460-70.
 40. Roholt NS, Lapiere JC, Wang JI, Bernstein LJ, Woodley DT, Eramo LR. Localized linear bullous eruption of systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol* 1995;12:138-44.
 41. Tada J, Arata J, Katayama H. Linear lupus erythematosus profundus in a child. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:871-4.
 42. Nagai Y, Ishikawa O, Hattori T, Ogawa T. Linear lupus erythematosus profundus on the scalp following the lines of Blaschko. *Eur J Dermatol* 2003;13:294-6.
 43. Umberto P, Winkelmann RK. Concurrent localized scleroderma and discoid lupus erythematosus. Cutaneous «mixed» or «overlap» syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114: 1473-8.
 44. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1979;115: 1409-15.
 45. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: A decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989;73: 1073-90.
 46. Siamopoulou-Mauridou A, Stefanou D, Drosos AA. Subacute cutaneous lupus erythematosus in childhood. *Clin Rheumatol* 1989;8:533-7.
 47. Buckley D, Barnes L. Childhood subacute cutaneous lupus erythematosus associated with homozygous complement 2 deficiency. *Pediatr Dermatol* 1995;12:327-30.
 48. 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.
 49. Ciconte A, Mills AE, Shipley A, Marks R. Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting in a child. *Australas J Dermatol* 2002;43:62-4.
 50. Amato L, Coronella G, Berti S, Moretti S, Fabbri P. Subacute cutaneous lupus erythematosus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2003;20:31-4.
 51. Caputo R, Gelmetti C, Annessi G. Lupus erythematosus. En: *Pediatric dermatology and dermatopathology, a text and atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; p. 243-68.
 52. Crespi HG. Lupus eritematoso en la infancia. *Dermatol Argent* 1998;4:95-103.
 53. Lee LA, Weston WL. Lupus erythematosus in childhood. *Dermatol Clin* 1986;4:151-60.
 54. Chlebus E, Wolska H, Blaszyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: Diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:504-12.
 55. Hood AF, Farmer ER. Histopathology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1985;3:36-48.
 56. Nieboer C, Tak-Diamand Z, Vanleeuwen-Wallau HE. Dust-like particles: A specific direct immunofluorescence pattern in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1988;118:725-34.
 57. Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993;100:9-13.
 58. Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:675-81.
 59. Cabrera HN, Kaminsky A, Baschiera W, Rubinson R. Lupus eritematoso neonatal. *Dermatol Argent* 1997;3:141-4.
 60. McCuiston CH, Schoch EP. Possible discoid lupus erythematosus in a newborn infant: Report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother. *Arch Dermatol* 1954;70:782-5.
 61. Franco HL, Weston WL, Tan EM, Peebles C, Forstot SL, Kohler PF. Association of antibodies to sicca syndrome antigens in newborns with lupus erythematosus and their mothers. *Clin Res* 1980;28:134A.
 62. Crowley E, Frieden IJ. Neonatal lupus erythematosus: An unusual congenital presentation with cutaneous atrophy, erosions, alopecia, and pancytopenia. *Pediatr Dermatol* 1998;15:38-42.
 63. Hogan PA. Neonatal lupus erythematosus. *Australas J Dermatol* 1995;36:39-40.
 64. Kaneko F, Tanji O, Hasegawa T, Ohto H, Yamazaki K. Neonatal lupus erythematosus in Japan. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:397-403.
 65. Fonseca E. Lesiones vasculares en el lupus eritematoso neonatal. *Piel* 1997;12:115-7.
 66. Thornton CM, Eichenfield LF, Shinall EA, et al. Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:19-25.
 67. Bourke JF, Burns DA. Neonatal lupus erythematosus with persistent telangiectasia and spastic paraparesis. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:271-3.
 68. Jenkins RE, Kurwa AR, Atherton DJ, Black MM. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:409-11.
 69. Requena C, Navarro M, Sánchez JL, Febrer I, Aliaga A. Lupus eritematoso neonatal. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:215-9.
 70. Puig L, Moreno A, Alomar A, Moragas JM. Erythema gyratum atrophicans transiens neonatale: A variant of cutaneous

- neous neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1988;5:112-6.
71. Scheker LE, Kasteler JS, Callen JP. Neonatal lupus erythematosus mimicking Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dermatol* 2003;20:164-6.
 72. Kupfer-Bessaguet I, Guillet G, Mairesse H, Leroy JP, Misery L, Sassolas B. Lupus néonatal: Éruption papulo-érythémateuse diffuse. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:627-30.
 73. Marcos M, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Lupus eritematoso neonatal. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:135-8.
 74. Maynard B, Leiferman KM, Peters MS. Neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Cutan Pathol* 1991;18:333-8.
 75. Fonseca E. Avances en el conocimiento del lupus eritematoso neonatal. En: España A, Quintanilla E, editores. *Fisiopatología de las enfermedades cutáneas II*. Montreireina, 1999; p. 255-67.
 76. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, Au S, Sargent MA. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2003;20:60-7.
 77. Watson RM, Scheel JN, Petri M, et al. Neonatal lupus erythematosus. Report of serological and immunogenetic studies in twins discordant for congenital heart block. *Br J Dermatol* 1994;130:342-8.
 78. Batard ML, Sainte-Marie D, Clity E, Belhabri S, Cotellon P, Pradinaud R. Lupus érythémateux néonatal cutané: Expression discordante chez des jumelles monozygotes. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:814-7.
 79. Neidenbach PJ, Sahn EE. La(SS-B)-positive neonatal lupus erythematosus: Report of a case with unusual features. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:848-52.
 80. Solomon BA, Laude TA, Shalita AR. Neonatal lupus erythematosus: Discordant disease expression of U1RNP-positive antibodies in fraternal twins. Is this a subset of neonatal lupus erythematosus or a new distinct syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1995;32:858-62.
 81. Aparicio G, García-Patos V, Castells A. Lupus eritematoso neonatal. *Piel* 2002;17:353-9.
 82. Miyagawa S, Shinohara K, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: Analysis of HLA class alleles in mothers and siblings from seven Japanese families. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:186-90.
 83. Miyagawa S, Shinohara K, Kidoguchi K, et al. Neonatal lupus erythematosus: HLA-DR and -DQ distributions are different among the groups of anti-Ro/SSA-positive mothers with different neonatal outcomes. *J Invest Dermatol* 1997;108:881-5.
 84. Shimosegawa M, Akasaka T, Matsuta M. Neonatal lupus erythematosus occurring in identical twins. *J Dermatol* 1997;24:578-82.
 85. Jones SK. The effects of hormonal and other stimuli on cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes *in vitro*: Their possible role in the induction of cutaneous lupus lesions. *Br J Dermatol* 1992;126:554-60.
 86. Bechelli M, Hideko M, Sanches MA, Tiraboschi F. Neonatal lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1996;35:42-4.
 87. Martin V, Lee LA, Askanase AD, Katholi M, Buyon JP. Long-term follow up of children with neonatal lupus and the unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002;46:2377-83.
 88. Brucato A, Cimaz R, Stramba-Badiale M. Neonatal lupus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:279-99.