

ARTÍCULOS ORIGINALES

Manifestaciones histopatológicas del lupus eritematoso cutáneo en pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2003-2008

Histopathological manifestations of cutaneous lupus erythematosus in patients from the Dermatology department at Cayetano Heredia Hospital, 2003-2008

Martín Salomón^{1,2}, Frine Samalvides^{3,4}, José Gordillo⁵, Cynthia Gutierrez⁵

RESUMEN

Las formas cutáneas del lupus eritematoso ocurren dos a tres veces más frecuentemente que en el lupus sistémico, representando una importante subcategoría de esta enfermedad. El lupus cutáneo precisa del estudio clínico e histológico de las lesiones, resaltando la importancia de conocer los hallazgos histopatológico del mismo.

Objetivos: describir y determinar la frecuencia de los hallazgos histopatológicos de lupus eritematoso cutáneo en las biopsias de piel de los pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2003-2008.

Material y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos. Se incluyeron biopsias de piel con diagnóstico histopatológico compatible o definitivo con lupus cutáneo; luego de su revisión al microscopio, se registró la información en una hoja de llenado de datos para su análisis posterior.

Resultados: se observó un total de 93 biopsias de piel. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron: ortoqueratosis (97.8%), infiltrado inflamatorio perivascular superficial (96.8%), perianexial (69.9%) y profundo (62.4%) de tipo moderado a denso (71% en total); incontinencia pigmentaria (74.2%), atrofia epidérmica y degeneración vacuolar en un 72%. En contraste, se observó engrosamiento de la membrana basal sólo en 32.3%, presencia de mucina en 39.8%, así como extravasación de eritrocitos (25.8%) y telangiectasias (22.6%).

Conclusiones: los resultados de este estudio describen los hallazgos histopatológicos más característicos del lupus cutáneo contribuyendo a su mejor conocimiento. Siendo importante considerarlos al estudiar las biopsias de los pacientes con sospecha clínica de enfermedades del tejido conectivo para un diagnóstico más preciso.

Palabras clave: Lupus cutáneo, Histopatología, Dermatología.

SUMMARY

Cutaneous forms of lupus erythematosus occur two to three times more often than in systemic lupus (SLE), representing an important subcategory of this disease. Cutaneous lupus erythematosus precise clinical and histological study of lesions, highlighting the importance of knowing its histopathological findings.

Objective: to describe and to determinate the frequency of histopathological findings in cutaneous lupus erythematosus skin biopsies of patients in the Dermatology department of Hospital Nacional Cayetano Heredia between 2003-2008.

Methods: descriptive, retrospective case series study, we included skin biopsies with presumptive or definitive histopathological diagnosis of cutaneous lupus erythematosus, after review under the microscope, the information obtained was registered in a data sheet for later analysis.

Results: We review a total of 93 skin biopsies. The most frequent histopathological findings were: ortoqueratosis (97.8%), superficial perivascular inflammatory infiltrate (96.8%), periadnexial (69.9%) and deep infiltrate (62.4%), moderate to dense (both by 71%), pigmentary in-

¹ Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

² Profesor auxiliar, Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.

³ Médico asistente del Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

⁴ Profesor asociado, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.

⁵ Médico cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: José Gordillo a lord_merovingio@yahoo.com

tinence (74.2%), epidermal atrophy and vacuolar degeneration by 72%. In contrast, there was thickening of the basement membrane only in 32.3% of patients, presence of mucin in 39.8%, extravasation of erythrocytes (25.8%) and telangiectasias (22.6%).

Conclusions: the results of this study describe the histopathological findings of cutaneous lupus erythematosus which contributes to its best knowledge. Being important to consider them when studying the biopsies of the patients with clinical suspicion of connective tissue diseases for a more accurate diagnosis.

Keywords: Lupus cutaneous, Histopathology, Dermatology.

INTRODUCCIÓN

El compromiso de piel es una manifestación frecuente de la enfermedad lúpica, sus diversas manifestaciones forman parte de un gran espectro de cuadros clínicos desde muy leves, y sólo limitados a piel, hasta aquellos que se presentan como parte del lupus sistémico, siendo el compromiso cutáneo la manifestación más frecuente después del cuadro articular¹.

Las diversas manifestaciones cutáneas del lupus se han ordenado según la clasificación de Gilliam² de acuerdo a sus características histopatológicas en: lesiones específicas (aquellas que muestran cambios histopatológicos típicos) y lesiones no específicas (manifestaciones que pueden ser vistas en otras patologías).

Desde un punto de vista clínico las lesiones específicas del lupus cutáneo se pueden clasificar en: lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), subagudo (LECSA) y crónico (LECC)³. El LECA se presenta clínicamente de forma localizada o generalizada, ambas como parte de una enfermedad sistémica (lupus eritematoso sistémico). En el LECSA, los pacientes presentan dos variantes morfológicas, la forma papuloescamosa y la anular. La afectación sistémica es poco frecuente y se produce en no más del 10% de pacientes³. En el caso de LECC, el más frecuente es el lupus eritematoso discoide (LED). Las lesiones características son placas descamativas con centro atrófico, contorno eritematoso y marcado taponamiento folicular. Otras formas crónicas incluyen al LE hipertrófico, tímido y palmo-plantar, lupus discoide oral y paniculitis lúpica.

Los rasgos histopatológicos de estas tres formas clínicas se correlacionan con las características histológicas típicas de lupus, aunque muestran considerable sobreposición y su distinción es difícil. El cambio histológico típico que se encuentra en el lupus cutáneo es un infiltrado inflamatorio perivascular superficial, perianexial y en la unión dermoepidérmica (dermatitis de interfase), constituido por linfocitos y algunos plasmocitos. Además se pueden observar degeneración vacuolar con atrofia epidérmica y mucinosis pronunciada a nivel de la dermis. La dermatitis de interfase suele presentarse en las formas agudas, aunque la densidad del infiltrado y el compromiso anexial es menor, con hiperqueratosis y taponamiento folicular menos

pronunciados. El engrosamiento de la membrana basal suele ser mayor, si la lesión tiende a la cronicidad. En el lupus profundo se encuentra una infiltración de el tejido celular subcutáneo por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, los linfocitos pueden ser tan abundantes que llegan a formar folículos linfoides, en algunos casos es posible observar la presencia de eosinófilos, se encuentra además necrosis grasa depósitos de fibrina y zonas de vasculitis⁴.

Otros cambios cutáneos asociados con lupus eritematoso, no específicos de la enfermedad⁴, incluyen a las vasculopatías (livedo reticularis, telangiectasias y vasculitis), la alopecia y las lesiones ampollares (ej.: lupus ampollar).

Existen pocos reportes a nivel nacional⁵⁻⁷ y latinoamericano^{8,9} acerca de las manifestaciones del LEC. Por esta razón el objetivo del presente trabajo fue describir y determinar la frecuencia de los hallazgos histopatológicos de lupus eritematoso cutáneo en las biopsias de piel de los pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, durante el periodo 2003-2008.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de tipo serie de casos, en el que se revisaron las biopsias de piel con diagnóstico de LEC de los pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, en el periodo 2003-2008.

Para la recolección de datos, se revisaron los informes histopatológicos de dichas biopsias, escogiendo aquellos que correspondían a láminas con diagnóstico histopatológico categórico o compatible con LEC (cualquier variedad) y/o que incluyeran algún tipo de lupus cutáneo en la sospecha clínica establecida en el informe, así como las láminas con sospecha clínica de LEC (cualquier variedad), y que histopatológicamente no poseían diferencia marcada con otra patología similar. Se excluyeron los informes correspondientes a láminas con sospecha clínica de LEC (cualquier variedad) que histopatológicamente alejasen la posibilidad de lupus, y las biopsias particulares o provenientes de otras instituciones.

Se procedió a revisar las láminas por observación directa al microscopio óptico por un dermatólogo. Se utilizó una hoja de llenado de datos para consignar los diferentes hallazgos histopatológicos. Los datos obtenidos fueron tabulados en una base de datos en el programa MS Excel 2007 para Windows y procesados para la elaboración de los resultados.

RESULTADOS

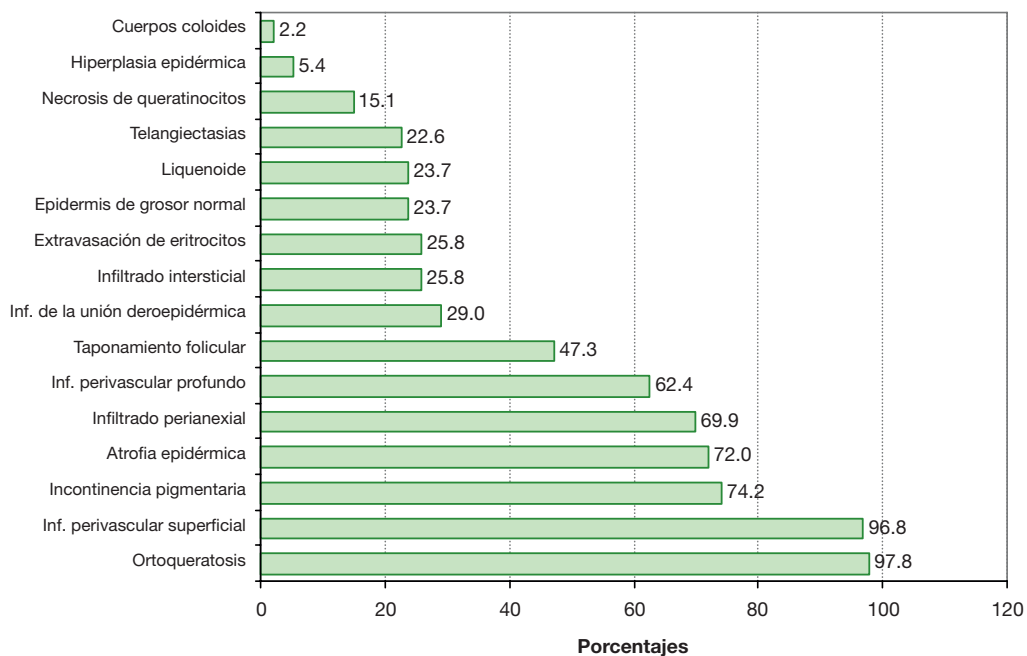
Se detectó un total de 133 biopsias de piel con el diagnóstico de lupus cutáneo, de los cuales 103 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados. No se encontraron 10 láminas histológicas, revisándose finalmente 93 láminas.

En general dentro de los hallazgos histopatológicos encontrados en el estudio tenemos, a nivel dermoepidérmico, ortoqueratosis (97.8%), incontinencia pigmentaria (74.2%), atrofia epidérmica (72%), con infiltrado inflamatorio moderado (51.6%) a denso (19.4%) de tipo perivascular superficial (96.8%), perianexial (69.9%), perivascular profundo (62.4%), a lo largo de la unión dermoepidérmica (29.0%), intersticial (25.8%) y liquenoide (23.7%), además de taponamiento folicular (52.7%), degeneración vacuolar focal (44%) y difusa (28%). El engrosamiento de la membrana basal no fue evidente en el 67.7% de los casos. Hubo extravasación de eritrocitos en un 25.8% y presencia discreta de mucina en 23.7%, un 22.6% presentaba telangiectasias, 15.1% necrosis de queratinocitos y paraqueratosis en parches en un 14% (**Gráfico 1 y Tabla I**).

Tabla I. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos de lupus cutáneo.

| Hallazgos | n | % |
|---|----|-----|
| Paraqueratosis | | |
| Ausente | 15 | 79% |
| En parches | 4 | 21% |
| Continua | 0 | 0% |
| Degeneración vacuolar | | |
| No evidente | 3 | 16% |
| Focal | 10 | 53% |
| Difusa | 6 | 32% |
| Engrosamiento de la membrana basal | | |
| No evidente | 12 | 63% |
| Discreto | 7 | 37% |
| Marcado | 0 | 0% |
| Infiltrado Inflamatorio | | |
| Discreto | 7 | 37% |
| Moderado | 10 | 53% |
| Denso | 2 | 11% |
| Presencia de mucina | | |
| No evidente | 13 | 68% |
| Discreta | 2 | 11% |
| Abundante | 4 | 21% |

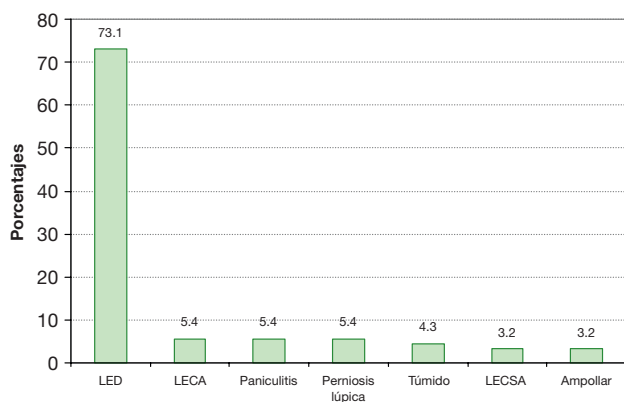
Gráfico 1. Frecuencia de hallazgos histopatológicos en el lupus cutáneo.



Con respecto a los tipos celulares encontramos la presencia predominante de linfocitos en los 93 casos revisados (100%), células plasmáticas en 28%, eosinófilos en 15.1%, histiocitos en un 11% y neutrófilos en 7.5%. También hubo ausencia de folículos linfoides y vasculitis en todos los casos y presencia de hialinización en sólo una biopsia.

En relación a los tipos de lupus cutáneo, encontramos dentro del grupo de LECC, a lupus discoide en un 73.1% y lupus túmido en 4.3%. Además se halló el diagnóstico de paniculitis lúpica y perniosis lúpica (5.4% cada uno), LECSA (3.2%), LECA (5.4%), y finalmente lupus ampollar en un 3.2% (Gráfico 2).

Gráfico 2. Frecuencias en la presentación de los tipos de lupus cutáneo.



LED: lupus eritematoso discoide, LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo, LECSA: lupus eritematoso cutáneo subagudo. LED, LE, túmido y paniculitis lúpica se consideran dentro de LECC.

De manera particular, al evaluar los tipos de LECC, encontramos en el caso del lupus discoide (73.1% del total de láminas): infiltrado perivascular superficial (97.1%), infiltrado perianexial (73.4%) perivascular profundo (61.8%), intersticial (22.1%), liquenoide (19.1%) y a lo largo de la unión dermoepidérmica (26.5%). Además ortoqueratosis en casi todas las láminas (97.1%), atrofia epidérmica en un notable 82.4%, incontinencia pigmentaria (77.9%) y taponamiento folicular (57.4%). En menor medida, extravasación de eritrocitos y telangiectasias (25% cada uno), necrosis de queratinocitos (11.8%) y cuerpos coloides (1.5%) (Tabla II).

Tabla II. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos en lupus discoide.

| Hallazgos | n | % |
|------------------------------------|----|-------|
| Ortoqueratosis | 66 | 97.1% |
| Atrofia epidérmica | 56 | 82.4% |
| Taponamiento folicular | 39 | 57.4% |
| Epidermis de grosor normal | 10 | 14.7% |
| Necrosis de queratinocitos | 8 | 11.8% |
| Hiperplasia epidérmica | 2 | 2.9% |
| Cuerpos coloides | 1 | 1.5% |
| Infiltrado inflamatorio | | |
| Perivascular superficial | 66 | 97.1% |
| Perivascular profundo | 42 | 61.8% |
| Perianexial | 50 | 73.5% |
| Liquenoide | 13 | 19.1% |
| Intersticial | 15 | 22.1% |
| Unión dermoepidérmica | 18 | 26.5% |
| Incontinencia pigmentaria | 53 | 77.9% |
| Extravasación de eritrocitos | 17 | 25.0% |
| Telangiectasia | 17 | 25.0% |
| Paraqueratosis | | |
| Ausente | 56 | 82.4% |
| En parches | 10 | 14.7% |
| Continua | 2 | 2.9% |
| Degeneración vacuolar | | |
| No evidente | 14 | 20.6% |
| Focal | 33 | 48.5% |
| Difusa | 21 | 30.9% |
| Engrosamiento de la membrana basal | | |
| No evidente | 49 | 72.1% |
| Discreto | 16 | 23.5% |
| Marcado | 3 | 4.4% |
| Infiltrado inflamatorio | | |
| Discreto | 20 | 29.4% |
| Moderado | 35 | 51.5% |
| Denso | 13 | 19.1% |
| Presencia de mucina | | |
| No evidente | 46 | 67.7% |
| Discreta | 13 | 19.1% |
| Abundante | 9 | 13.2% |

En los cuatro casos de lupus túmido se observó ortoqueratosis, sin evidencia de paraqueratosis. Epidermis de grosor normal e hiperplasia epidérmica (75% y 25% respectivamente), sin ningún caso de atrofia o taponamiento folicular. Destacó la presencia de mucina e incontinencia pigmentaria en el 100% de los casos, e infiltrado inflamatorio

moderado (75%), denso (25%), de tipo perivascular superficial, profundo y perianexial (100% cada uno) y en menor cantidad intersticial (50%), liquenoide (25%) y a lo largo de la unión dermoepidérmica (25%).

Se encontró cinco láminas de lupus profundo (5.4%). El infiltrado inflamatorio fue moderado (80%) y de tipo lobulillar (100%) con presencia de linfocitos en todos los casos. Otros hallazgos incluyen engrosamiento de la membrana basal (20%), presencia de mucina y atrofia epidérmica (60% cada uno) y degeneración vacuolar en sólo el 20% de las biopsias (Tabla III).

Tabla III. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos en lupus profundo.

| | n | % |
|--|---|------|
| Paniculitis lobulillar | 5 | 100% |
| Ortoqueratosis | 5 | 100% |
| Atrofia epidérmica | 3 | 60% |
| Taponamiento folicular | 3 | 60% |
| Epidermis de grosor normal | 2 | 40% |
| Incontinencia pigmentaria | 2 | 40% |
| Necrosis de queratinocitos | 1 | 20% |
| Telangiectasia | 1 | 20% |
| Extravasación de eritrocitos | 0 | 0% |
| Hiperplasia epidérmica | 0 | 0% |
| Cuerpos coloides | 0 | 0% |
| Infiltrado inflamatorio | | |
| Perivascular superficial | 4 | 80% |
| Perivascular profundo | 3 | 60% |
| Perianexial | 3 | 60% |
| Liquenoide | 2 | 40% |
| Intersticial | 2 | 40% |
| A lo largo de la unión dermoepidérmica | 1 | 20% |
| Paraqueratosis | | |
| Ausente | 5 | 100% |
| En parches | 0 | 0% |
| Continua | 0 | 0% |
| Degeneración vacuolar | | |
| No evidente | 4 | 80% |
| Focal | 0 | 0% |
| Difusa | 1 | 20% |
| Engrosamiento de la membrana basal | | |
| No evidente | 4 | 80% |
| Discreto | 1 | 20% |
| Marcado | 0 | 0% |
| Infiltrado Inflamatorio | | |
| Discreto | 1 | 20% |
| Moderado | 4 | 80% |
| Denso | 0 | 0% |
| Presencia de mucina | | |
| No evidente | 2 | 40% |
| Discreta | 0 | 0% |
| Abundante | 3 | 60% |

Con respecto al grupo de perniosis lúpica (5.4%) los hallazgos consistieron en degeneración vacuolar focal y engrosamiento de la membrana basal (80% cada uno), infiltrado inflamatorio moderado (40%) y denso (60%) perivascular superficial, profundo y perianexial en los cinco casos, a predominio de linfocitos en el 100% y 20% de neutrófilos, así como presencia de mucina (60%). No se observó atrofia epidérmica ni telangiectasias en ninguno de los casos.

Dentro de los hallazgos histopatológicos encontrados en LECSA, en tres pacientes se encontró la presencia de ortoqueratosis, atrofia epidérmica, infiltrado inflamatorio perivascular superficial e incontinencia pigmentaria en el 100% de los casos; en una proporción menor encontramos necrosis de queratinocitos, infiltrado inflamatorio profundo, perianexial, liquenoide y a lo largo de la unión dermoepidérmica, además de telangiectasias y presencia de discreta mucina en un 66.7%. Entre los hallazgos menos frecuentes, la presencia de cuerpos coloides, infiltrado intersticial, degeneración vacuolar difusa y discreto engrosamiento de la membrana basal representaron un 33.3% cada uno.

Se encontró cinco biopsias con hallazgos sugerentes de LECA, al examen microscópico se evidenció ortoqueratosis (100%), paraqueratosis en parches (60%), con un sólo caso de taponamiento folicular, atrofia epidérmica (80%), degeneración vacuolar focal (40%) y difusa (20%) con incontinencia pigmentaria (100%), el engrosamiento de la membrana basal fue discreto en un 60% y marcado en un 20%; además se observó infiltrado inflamatorio discreto (80%) perivascular superficial e intersticial (80% cada uno), de predominio linfocitario y presencia de mucina en el 40% de los casos.

En las biopsias de lupus ampollar (tres pacientes), se encontró la presencia de ampolla subepidérmica acompañada de degeneración vacuolar focal (un caso) y difusa (dos casos), y en todos los casos predominó un infiltrado linfocitario perivascular superficial que contaba con la presencia de algunos neutrófilos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos que más destacaron, al realizar el examen microscópico de las biopsias seleccionadas, fueron la presencia de infiltrado inflamatorio perivascular superficial y, en menor medida, perianexial y perivascular profundo, compuesto predominantemente por linfocitos y en algunos casos por células plasmáticas. Hubo además de atrofia epidérmica, incontinencia pigmentaria y taponamiento folicular. Todos estos hallazgos reflejan que característicamente el lupus cutáneo posee un infiltrado inflamatorio linfocitario, el cual afecta la unión dermoepidérmica⁸; esto es lo que se conoce histopatológicamente como una dermatitis de

interfase, asociada a taponamiento folicular marcado y atrofia epidérmica, produciéndose así, alteración de la capa basal con degeneración vacuolar (hidrópica) e incontinencia pigmentaria¹⁰. En comparación con un estudio realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL)⁵ el cual encuentra la degeneración vacuolar en el 100% de los casos nosotros encontramos estos dos últimos hallazgos en el 74.2% y 44% de los casos respectivamente, aunque el infiltrado inflamatorio perivascular superficial fue el hallazgo más frecuente en todos los casos.

La observación de una membrana basal engrosada es determinante en el diagnóstico del lupus discoide, así como la presencia de infiltrados inflamatorios a predominio perivascular y perianexial⁸, tal como se ha descrito en el presente estudio. Sin embargo el engrosamiento de la membrana basal no fue un hallazgo frecuente (33.3%) probablemente porque su observación requiere coloraciones especiales tales como PAS o Azul Alcian, como se recomienda en el estudio realizado en el HNAL⁵.

En el total de las biopsias de lupus tímido la ausencia de atrofia epidérmica y tapones córneos, así como la presencia de mucina fueron los únicos hallazgos que lo diferenciaron del LED, en esta investigación. Esto se confirma con otros estudios^{4,11,12} que mencionan la ausencia de cambios epidérmicos y leve incremento de mucina intersticial al referirse a este subtipo de lupus cutáneo crónico.

Respecto al lupus profundo, los hallazgos histológicos encontrados en nuestro estudio muestran paniculitis lobulillar en todos los casos, lo que guarda relación con reportes de otros autores^{7,13-16}. En más del 50% pueden existir cambios de lupus discoide en epidermis y dermis, tales como atrofia epidérmica, vacuolización de la basal, engrosamiento de la membrana basal, depósitos de mucina entre las bandas de colágeno e infiltrado inflamatorio^{7,14}, denominándose con más propiedad lupus profundo cuando la lesión presenta paniculitis y hallazgos histopatológicos en dermis y epidermis; todos ellos hallados durante nuestra revisión de láminas. Existe un grupo de estudios en donde los cambios estuvieron confinados al tejido subcutáneo, sin anomalías en la dermis o epidermis, presentándose como una paniculitis mixta predominantemente lobular con infiltrado linfocítico primariamente, y presencia de algunas células plasmáticas, histiocitos y células epitelioides^{1,7,14,16}, muy similar a la encontrada en nuestro trabajo, excepto por la presencia de los dos últimos tipo celulares.

Los hallazgos encontrados en la perniosis lúpica fueron similares a los que se hallaron en otras investigaciones^{4,10}, a excepción de la atrofia epidérmica que estuvo ausente en todos los casos.

Con respecto a los hallazgos destacados en las biopsias con diagnóstico de LECSA, éstos no guardaron mucha diferencia histológica con respecto al LED¹⁰⁻¹², por lo que ameritan siempre una correlación clínico-patológica. El taponamiento folicular, la hiperqueratosis y el infiltrado, tanto en su densidad tanto como profundidad, fueron menos prominentes^{10,11}. La degeneración vacuolar de la capa basal fue intensa y la presencia de los cuerpos coloides también fue común en el LECSA¹², sin embargo en nuestro estudio, estos hallazgos fueron los menos frecuentes.

Con respecto a los hallazgos de LECA, éstos suelen ser menos prominentes que en las formas subagudas o discoides, aunque se pueden encontrar cambios epidérmicos específicos de LEC como degeneración vacuolar focal e infiltrado discreto de linfocitos^{11,12}, los cuales también se observaron en el presente estudio, aunque no observamos depósitos fibrinoides entre los haces de colágeno y en la dermis superior. Tanto el LECSA como el LECA no han sido descritos como entidades con cambios histológicos bien diferenciados en estudios similares^{4,8,11,12}.

El lupus ampollar se caracteriza por ampollas subepidérmicas con inflamación rica en neutrófilos. Las biopsias revisadas con diagnóstico de lupus ampollar, tuvieron en común la presencia de degeneración vacuolar y un infiltrado linfocitario, que además contaba con la presencia de neutrófilos. La presencia de una ampolla subepidérmica con neutrófilos asociada a otros cambios sugerentes de lupus cutáneo favorece el diagnóstico^{4,8,10-12}.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio describen los hallazgos histopatológicos más característicos del lupus eritematoso cutáneo, contribuyendo así a su mejor conocimiento. Siendo importante considerarlos al estudiar las biopsias de los pacientes con sospecha de enfermedades del tejido conectivo, a fin de tener un diagnóstico más preciso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VIDAL L, AGUILAR J, PISCOYA J. Bases y principios en reumatología. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades reumáticas. 2º ed. Lima: Boehringer Ingelheim Editores; 1997. p.531-6.
2. GILLIAM JN, SONTHEIMER RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4(4):471-5.
3. ROTHFIELD N, SONTHEIMER RD, BERNSTEIN M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):348-62.
4. CROWSON AN, MAGRO C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol.* 2001;28(1):1-23.
5. CÁRDENAS I. Hallazgos histopatológicos de pacientes con lupus cutáneo en el Hospital Arzobispo Loayza. [tesis de bachiller]. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2002.
6. Bravo F. Diversas manifestaciones del lupus eritematoso cutáneo. *Folia Dermatol Peru.* 2003;14(1):45.
7. BETANZOS A, CORTÉZ F, CARAYHU D, LEYVA M, RENGIFO L, CARBAJAL M. Panniculitis lúpica. *Dermatol. peru.* 2006;16(2):164-7.
8. BERBERT AC, MANTESE SA. Cutaneous lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects. *An Bras Dermatol.* 2005;80(2):119-31.
9. NITTA Y. Lupus erythematosus profundus associated with neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):112-4.
10. ELDER E. Lever's histopathology of the skin. Connective tissue diseases. 10a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.280-95.
11. GILLIAM JN, SONTHEIMER RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982;8(1):207-18.
12. PATEL P, WERTH V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin.* 2002;20:373-85.
13. MASSONE C, KODAMA K, SALMHOFER W, ABER, SHIMIZU H, PARODI A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2005;32(6):396-404.
14. ROUSTAN G. Enfermedades del sistema inmune: panniculitis. *Medicine.* 2001;8(33): 1723-30.
15. LAMONEDA C. Panniculitis en enfermedades del tejido conectivo: Lupus y esclerodermia. [tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense; 1992.
16. REQUENA L, SÁNCHEZ E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):325-61.

Ullll Feb 2010/014/BSP-Perú "Material válido por 2 años". Destinado al uso exclusivo de los profesionales de la salud y no al público consumidor



Advantan®

Aceponato de Metilprednisolona

La Ventaja en Dermatitis

La fuerza que protege

- Potente efecto terapéutico con mayor seguridad
- Eficaz en todas las formas agudas y crónicas de dermatitis
- Alta lipofilia

Advantan® Solución
Aceponato de metilprednisolona



Advantan® Crema
Aceponato de metilprednisolona

Advantan® Aceponato de metilprednisolona Emulsión

Advantan® Crema
Aceponato de metilprednisolona

Advantan® metilprednisolona Emulsión

Para mayor información comunicarse con Bayer S.A. Av. Paseo de la República 3074 Piso 10 - San Isidro. Telf.: 211 3800



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma
Si es Bayer, es bueno