



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MIGUEL FILIPE PORTO SANTOS SARAIVA

***Manifestações Cutâneas do Lúpus Eritematoso. Relação com
as suas Manifestações sistémicas***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

ABRIL DE 2019

Título: Manifestações Cutâneas do Lúpus Eritematoso. Relação com as suas Manifestações Sistémicas

Autores: Miguel Porto Saraiva¹, Margarida Gonçalo^{1,2}

Afiliação: 1 – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2 – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

Autor correspondente: Miguel Porto Saraiva; bede_pikito@hotmail.com

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
ABSTRACT.....	6
Keywords:	6
RESUMO	7
Palavras-chave:.....	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
DESENVOLVIMENTO.....	11
1 – Manifestações cutâneas específicas no LES.....	11
1.1 – Lupus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA).....	11
1.2 – Lupus eritematoso cutâneo subagudo	14
1.3 – Lupus eritematoso cutâneo crônico	16
1.3.1 – Lupus eritematoso discóide.....	16
1.4 – Lupus eritematoso cutâneo – variantes adicionais.....	19
1.4.1 – Lupus eritematoso profundo (paniculite)	19
1.4.2 – Chilblain Lupus	20
1.4.3 – Lupus eritematoso tímido	20
2 – Manifestações cutâneas não específicas no LES.....	21
2.1 – Fotossensibilidade	21
2.2 – Úlcera orais	22
2.3 – Alopecia.....	23
2.4 – Síndrome de Raynaud.....	23
2.5 – Vasculite cutânea	23
2.6 – Vasculite urticariforme	24
2.7 – Telangiectasias periungueais.....	24
2.8 – <i>Livedo Reticularis</i>	24
2.9 – Atrofia branca	25

3 – Diagnóstico.....	25
4 – Tratamento.....	26
CONCLUSÃO	28
AGRADECIMENTOS	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Aspeto de um “rash” malar típico

Figura 2 – Lesões anulares no dorso típicas de Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

Figura 3 – Aspeto de lesões anulares com distribuição fotossensível

Figura 4 – Lesões psoriasiformes no dorso provocadas pela exposição à luz solar

Figura 5 – Lesões cicatriciais do pavilhão auricular

Figura 6 – Aspeto de alopecia cicatricial provocado por Lúpus Eritematoso Cutâneo Discóide

Figura 7 – Lesões da face e pavilhão auricular típicas de Lúpus Eritematoso Cutâneo Discoide

Figura 8 – Aspeto de lesão típica na face de Paniculite Lúpica

Figura 9 – Lesões nos dedos das mãos em caso de Lúpus Eritematoso Sistémico grave

Figura 10 – Lesões eritematosas do palato duro

LISTA DE ABREVIATURAS

ANA: Anticorpo Antinuclear

C: Complemento

CHUC: Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CLASI: Índice de Área e Gravidade da Doença do Lúpus Eritematoso Cutâneo

IFD: Imunofluorescência Direta

Ig: Imunoglobulina

LE: Lúpus Eritematoso

LEC: Lúpus Eritematoso Cutâneo

LECA: Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo

LECC: Lúpus Eritematoso Cutâneo Crónico

LECH: Lúpus Eritematoso Chilbain

LECS: Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

LED: Lúpus Eritematoso Discóide

LEP: Lúpus Eritematoso Profundo

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

LET: Lúpus Eritematoso Túmido

TNF: Fator de Necrose Tumoral

UV: Ultra-Violeta

ABSTRACT

Lupus erythematosus (LE) is an autoimmune disease that still continues to rise many doubts and much remains to be discovered. This review article's main objective is to understand the importance of cutaneous manifestations in this pathology. These cutaneous manifestations may occur isolated and without systemic involvement or, on the other hand, may arise in the course of a basic systemic disease. The relationship between the onset of these manifestations and the underlying pathology, in this case LE, was the main focus. Understanding the variety of cutaneous manifestations that arise during this pathology and its characteristics as well as the complementary means of diagnosis, clinical manifestations and differences between them was the basis of this study.

Systemic LE (SLE), Cutaneous LE (CLE) and CLE subtypes (acute CLE, subacute CLE and discoid LE) were addressed and distinguished for a better perception of the differences between them. They were distinguished, not only in the clinical manifestations, as well as in their incidence in the population and also in the greater or less tendency to be accompanied by systemic manifestations.

Some preventive measures have also been reported to prevent or control possible exacerbations of LE and also some of the usual treatment which is still under intense study and investigation due to the different reactions and efficacies demonstrated in the several patients affected by this pathology and studies carried out.

Keywords:

Lupus Erythematosus, Cutaneous; Lupus Erythematosus, Systemic; Lupus Erythematosus, Discoid; Chilblain lupus 1; Panniculitis, Lupus Erythematosus; Lupus Erythematosus, Cutaneous, Subacute

RESUMO

O Lupus eritematoso (LE) é uma doença autoimune que, atualmente, continua a despoletar muitas dúvidas e em relação ao qual ainda muito há por descobrir. Neste artigo de revisão o objetivo fundamental foi perceber a importância das manifestações cutâneas nesta patologia. Manifestações cutâneas que podem aparecer isoladamente e sem qualquer envolvimento sistêmico ou que, por outro lado, podem surgir aquando de uma doença sistêmica de base. Perceber a relação entre o aparecimento destas manifestações e a patologia de base, neste caso o LE, foi o maior foco deste artigo. Entender a variedade de manifestações cutâneas que surgem no decorrer desta patologia e as suas características bem como os meios complementares de diagnósticos, manifestações clínicas e diferenças entre as mesmas esteve na base deste estudo.

O LE Sistêmico (LES), LE Cutâneo (LEC) e os subtipos de LEC (LEC agudo, LEC subagudo e LEC discóide) foram abordados e distinguidos para uma melhor percepção das diferenças entre eles. Foram distinguidos não só nas manifestações clínicas como na sua incidência na população e também na maior ou menor tendência em fazerem-se acompanhar de manifestações sistêmicas.

Foram também dadas a conhecer algumas das medidas preventivas para evitar ou controlar eventuais exacerbações do LE e também algum do tratamento habitualmente utilizado, mas que continua ainda debaixo de um estudo e investigação intensa devido às diferentes reações e eficácias demonstradas nos diversos doentes atingidos por esta patologia e estudos realizados.

Palavras-chave:

Lupus eritematoso sistêmico, Lupus eritematoso cutâneo; Lupus eritematoso discoide; Paniculite de lupus eritematososo; Exantema.

INTRODUÇÃO

O Lupus eritematoso (LE) é uma doença crónica autoimune caracterizada pela presença de células B e T auto-reativas, responsável pela produção aberrante de um grupo amplo e heterogéneo de autoanticorpos tendo sido, de facto, relatados 116 autoanticorpos em doentes com LE habitualmente associados e diversas manifestações clínicas com diversos graus de severidade e prognóstico. Pode manifestar-se somente como uma doença dermatológica que se denomina de LE cutâneo (LEC) até manifestações de nível sistémico que podem colocar a vida em risco, denominando-se, neste caso, como LE sistémico (LES).¹ O amplo espectro de manifestações clínicas do LE engloba desde manifestações mucocutâneas, músculo-esqueléticas e constitucionais até manifestações potencialmente letais como nefrite lúpica ou envolvimento do sistema nervoso central.^{2 3}

LES é uma doença com significativa morbilidade e mortalidade. O LES pode ser dividido em vários subgrupos com base em características clínicas específicas, incluindo idade, sexo e padrão de autoanticorpos, sendo que o prognóstico dos diferentes subgrupos varia. O fator mais preponderante que define o risco de ter LES é o género, visto que, por cada homem que tem doença há 6 mulheres que são afetadas pela mesma. Desde que se conhece a existência desta patologia observou-se que ocorre mais comumente em mulheres em idade fértil, algo que faz pensar que os fatores hormonais influenciam a susceptibilidade.^{4 5} A sobrevida de doentes com LE melhorou significativamente nas últimas 5 décadas.⁶

No que diz respeito a doentes que apenas apresentam lesões cutâneas, aí a proporção mulher vs homem é mais reduzida (3:1) mas mesmo assim o género feminino predomina.⁵

A etnia é também um fator de risco major e, em certas populações, é um fator de risco tão forte quanto o género. A prevalência de LES é 4 vezes superior em mulheres Afro-Americanas quando comparadas com mulheres Americanas Caucasianas.⁵

Nesta patologia destaca-se a importância das lesões cutâneas dentro do LE. Após diversos estudos, baseados em diversas populações, surge a indicação de que há, aproximadamente, o mesmo número de doentes que apresentam LE cutâneo sem apresentação de LES em relação ao número de doentes com LES.⁵

Embora o mecanismo do LEC não seja, ainda, totalmente compreendido, é sugerido que surja devido à combinação de fatores genéticos e ambientais. Crescem evidências de que a irradiação UV, os autoanticorpos, desregulação de células T, células dendríticas e

outras células imunes, com contribuição da imunidade inata para a ativação de outras células também imunes, podem estar envolvidos na patogénese do LEC.⁷

A “imagem de marca” do LES é a presença de autoanticorpos contra alvos intracelulares que podem também estar presentes em doentes com LEC. Do conjunto de todos os autoanticorpos, os mais comumente detetados são os autoanticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti cadeia dupla de DNA (dsDNA) e, menos frequentes, mas também importantes os autoanticorpos anti-RO/SSA.¹ De entre os autoanticorpos referidos a detecção de anticorpos dsDNA ou antigénios Sm é mais específica para LES, em particular, para a nefrite lúpica, estando presentes em cerca de dois terços dos casos.²

Sugere-se atualmente que os fatores genéticos determinam o risco individual de cada um vir a desenvolver LE ao longo da sua vida e que muitos genes são importantes para o desenvolvimento da patologia, sendo considerada uma patologia poligénica.⁸ Os fatores ambientais são desencadeantes para o aparecimento de manifestações clínicas da doença. A lista de fatores exógenos que podem desencadear manifestações, por exemplo, de LEC incluem a exposição a radiação ultravioleta e a uma variedade de substâncias químicas nas quais se incluem drogas, cosméticos e agentes da agricultura. O tabaco está também implicado como fator de risco de LEC. As lesões do LEC apresentam-se preferencialmente nas zonas corporais expostas à luz solar, sendo que a maioria dos doentes refere fotossensibilidade.¹

As manifestações cutâneas são frequentemente a forma de apresentação do LE e em alguns subtipos de LEC podem apresentar-se apenas através de manifestações cutâneas sem qualquer tipo de manifestações de doença sistémica.⁹

As manifestações cutâneas podem surgir isoladamente (LEC), surgir isoladamente e evoluir para doença sistémica (LES) ou então surgirem já em contexto de LES. São estes 3 pontos de visto que pretendem ser abordados e aprofundados para, no final, ficar esclarecida a relação que existe entre as manifestações cutâneas e as sistémicas no contexto de LE.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foram usados, como referência, artigos científicos, de revisão e de descrição de casos clínicos obtidos através do recurso à plataforma PubMed e também o capítulo 41 – Lupus erythematosus – do livro “Dermatology, 4th edition” de 2018.

A pesquisa foi feita com base nas palavras-chave: Lúpus Eritematoso, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Cutâneo. No final, foram selecionadas 19 referências que possibilitaram a elaboração deste artigo, onde são exploradas as manifestações cutâneas que ocorrem isoladamente ou em conjunto com manifestações sistêmicas no caso da patologia de Lúpus Eritematoso.

DESENVOLVIMENTO

O LES é uma doença autoimune que afeta múltiplos órgãos que pode ter diversas manifestações clínicas. A pele está envolvida em 70 a 85 % dos casos de LES e pode, inclusivamente, ser o único órgão envolvido, denominando-se, como já referido, de LEC.^{10 11} Apesar de ainda ser uma questão de debate a classificação do LEC, ocorreu uma melhoria tremenda através de dermatologistas americanos, que ganhou uma aceitação quase universal. Segundo estes autores, as manifestações cutâneas do LE podem ser divididas em lesões específicas e não-específicas de LE tendo por base achados histopatológicos. Assim sendo, as manifestações cutâneas específicas de LE apresentam um padrão histopatológico típico com reação do tecido liquenóide e, assim, o LEC pode ser dividido em diversos subtipos: LEC agudo (LECA), LEC subagudo (LECS) e LEC crónico (LECC). LE discóide (LED) pertence ao subtipo de LECC e é o mais comum que manifesta alterações cutâneas específicas de lúpus e representa cerca de 80% de todos os casos de LEC.^{1,12,13}

Apenas uma pequena percentagem dos doentes com LEC acaba por desenvolver LES segundo diversos estudos realizados.¹⁴ Essa pequena percentagem resume-se a cerca de 20%, dos doentes com LEC. No caso dos doentes com LES cerca de 70% a 85% desenvolve lesões cutâneas em algum momento da sua vida.¹³

Destacando as lesões cutâneas, uma das bases de diferenciação entre os subtipos de LEC, a sua separação foi feita da seguinte forma: lesões frequentemente transitórias tipificadas por eritema malar que definem o LECA, erupções fotossensíveis caracteristicamente mais duradouras do que no subtipo anterior, mas sem potencial de atrofia ou cicatrização, o que levou à definição de LECS e o LED (aquele que se destaca e assume a grande maioria de todos os casos de LEC e pertence ao subtipo LECC) definido por lesões intensamente inflamatórias e de vida longa que podem culminar em cicatrizes desfigurantes e permanentes.⁵

1 – Manifestações cutâneas específicas no LES

1.1 – Lupus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA)

O LECA apresenta-se tipicamente na terceira década de vida e está frequentemente associado a LES ativo. A duração pode variar de algumas horas e chegar até às várias semanas. Tem como fatores desencadeantes as radiações ultravioleta (UVA e UVB), hormonas sexuais femininas, drogas como a sulfasalazina, hidralazina, isoniazida,

procainamida e bloqueadores TNF-alfa e ainda químicos como amins aromáticas e organofosfatos. Geneticamente este tipo de LEC associa-se ao loci FCGR2A. ^{1,9}

Dentro do conceito de LECA existem duas formas de apresentação, a forma localizada e a forma generalizada. ^{9,15}

A forma localizada é descrita frequentemente por se apresentar através de um “rash” ou eritema malar (ou “rash” em borboleta) que é, fundamentalmente, uma erupção eritematosa que ocorre em ambas as regiões malaras, jugais e na ponte nasal, acompanhando o seu contorno. É caracterizado por ser um eritema fixo que, tipicamente, poupa as pregas nasolabiais. Tem uma forma típica em borboleta que pode ser plana ou elevada. Dura de dias até semanas e, por vezes, é doloroso ou pruriginoso (fig.1). ^{10,15}

As lesões referidas são, classicamente, transitórias, induzidas pela luz solar, não deixam cicatrizes, mas podem levar à despigmentação da pele. Um problema que surge associado a estas lesões é o facto de os doentes confundirem as mesmas com queimaduras provocadas pela luz solar, algo que leva a um retardar na procura do médico, que só acontece quando as lesões se mantêm por muitos dias. A avaliação destes doentes deve ser feita de forma cuidada quanto à possibilidade de evidência de doença interna. A presença de telangiectasias, erosões, despigmentação e atrofia epidérmica pode ajudar a distinguir eritema malar do LECA das erupções faciais comuns, como dermatite seborreica. Associado a este eritema podem existir também edema, existindo mesmo uma variação de intensidade que vai desde o eritema leve até ao edema intenso. Um facto curioso é que a apresentação de “rash” malar foi detetada em cerca de 52% dos doentes com LES no momento do diagnóstico, com atividade clínica do “rash” malar paralela à atividade da doença sistémica. ^{5,9}



Figura 1 – LECA com eritema/rash malar (Fonte: Serviço de Dermatologia do CHUC)

Quanto à forma generalizada, sendo bastante mais rara, ocorre normalmente acima e abaixo do pescoço sendo referida como “rash” maculopapular de lupus ou “dermatite lúpica fotossensível”. Apresenta-se, neste caso, como uma erupção generalizada e muitas vezes pruriginosa de máculas e pápulas simétricas que é fotossensível, podendo assemelhar-se a um exantema. Nesta forma de apresentação generalizada, deste subtipo de LEC, os doentes podem ter também associadas ulcerações da mucosa e também dispersão difusa do cabelo. A forma generalizada pode também assemelhar-se à dermatomiosite já que em ambas as patologias o dorso da mão está envolvido, no entanto, a dermatomiosite afeta as articulações interfalângicas proximal e distal e metacarpofalângica e, no caso do LECA estas articulações são poupadas. ⁹

O crescimento cuticular excessivo, eritema ou vasos dilatados e exacerbação de vasos na área periungueal são frequentemente vistos nestes casos. Mais raramente, numa forma aguda grave pode ter semelhanças com a necrólise epidérmica tóxica ou eritema multiforme major. ⁹

Histologicamente as lesões do subtipo LECA mostram degeneração liquefactiva da camada basal, edema da derme superior e uma dermatite de interface, infiltrado linfocitário perivascular e perianexial, sendo que todas estas características são, geralmente, menos pronunciadas quando comparadas com outros subtipos de LEC. ⁹

Imunologicamente 95% dos doentes apresentam positividade para ANA existindo também uma incidência elevada de anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm. A imunofluorescência direta da lesão revela depósitos imunes granulares de imunoglobulinas e complemento na junção dermo-epidérmica e, também, depósitos perivasculares na derme superior, sendo os mais comumente encontrados os IgM mas os mais específicos os de IgG e C3. ⁹

O LECA é o fenótipo cutâneo com a mais forte associação com doença sistémica, apesar disso, qualquer doente com qualquer subtipo de LEC pode desenvolver manifestações internas. ¹⁶ Existem inclusivamente estudos que demonstram esta forte associação de doentes com LECA e que, posteriormente vêm a manifestar alterações sistémicas, demonstrando a presença de LES. Num desses estudos a maioria eram doentes do sexo feminino e apresentavam teste positivo para ANA em 94,4% dos casos, demonstrando também correlação, neste doentes, com o anti-dsDNA positivo em 69,4% e anticorpos anti-Sm também positivo em 30,6%, demonstrando que, doentes com este subtipo de LEC, apresentam uma consistência maior em relação a diversos autoanticorpos (entre eles ANA) do que doentes diagnosticados com os restantes subtipos. ¹⁷

1.2 – Lupus eritematoso cutâneo subagudo

O LECS, tal como no caso do LES, ocorre principalmente em mulheres jovens e de meia idade. É altamente fotossensível (70% a 90% apresentam anormal fotossensibilidade).

Dentro deste subtipo de LEC há duas variantes morfológicas: anular e papuloescamosa. Cada uma das morfologias pode apresentar-se isoladamente ou em conjunto, sendo que a prevalência em conjunto é muito menor que cada uma delas isoladamente. O tipo anular é caracterizado por placas eritematosas anulares escamosas, com bordas rosa-avermelhadas elevadas e clareamento central (Figura 2 e 3), que tendencialmente vão coalescer e produzir uma matriz policíclica. Já no caso do tipo papuloescamoso pode assemelhar-se a eczema crônico ou psoríase, e até pitiríase versicolor em alguns casos específicos.^{5,9}



Figura 2 – Lesões anulares típicas do LEC subagudo (Serviço de Dermatologia do CHUC);



Figura 3 – Lesões anulares com distribuição fotossensível (Serviço de Dermatologia do CHUC)

As lesões do LECS ocorrem nas áreas corporais expostas à luz solar, incluindo a parte superior do tronco e dorso (fig. 4), e as superfícies extensoras tanto dos braços como dos antebraços. A região central da face e o couro cabeludo são normalmente poupados e as lesões tipicamente não ocorrem abaixo da cintura. As lesões cutâneas inerentes a este subtipo de LEC não são endurecidas, não atrofiam e cicatrizam sem deixar qualquer tipo de cicatriz, no entanto, resultando geralmente, em hipopigmentação ou despigmentação

vitiligóide. Carateristicamente estas lesões têm um infiltrado inflamatório superficial relativamente disperso, sendo, portanto, minimamente palpáveis. O estudo histopatológico é muitas vezes necessário para a diferenciação deste subtipo de LEC de outras patologias que apresentam lesões semelhantes. ^{5,9}



Figura 4 – LEC Subagudo com fotossensibilidade e lesões mais psoriasiformes (Serviço de Dermatologia do CHUC)

Em 20-30% dos doentes o LECS será induzido ou reativado pela medicação. O primeiro fármaco associado ao desenvolvimento de LECS foi a hidroclototiazida, depois disto já foram referidos pelo menos mais 100 agentes que induzem ou exacerbam o LECS. Num estudo de base populacional da Suécia a terbanafina, os inibidores do TNF-alfa, os antiepiléticos e os inibidores da bomba de prótons foram referenciados como os medicamentos que, mais frequentemente, se associam a esta indução ou exacerbação. De notar que as lesões podem ou não desaparecer aquando da descontinuação da medicação.

⁵

Cerca de um terço dos doentes com LECS preenchem 4 ou mais critérios de classificação para LES. Doentes que padecem deste subtipo de patologia apresentam, geralmente, apenas sintomas sistémicos leves, sendo os mais comuns artrites e mialgias, enquanto que sintomas sistémicos severos como vasculite e nefrite lúpicas ocorrem em menos de 10% dos casos. ⁹

Imunologicamente cerca de 70% dos doentes que apresentam LECS têm positividade para anti-Ro (SS-A) como demonstram diversos estudos, entre eles um estudo realizado com 402 doentes com os diferentes subtipos de LEC e relaciona a associação de diferentes anticorpos e os diferentes tipos de LEC. ¹⁷ Alguns estudos indicam que 70-80%

dos doentes com LECS apresentam positividade para ANA e apenas são positivos em 5% dos casos para anti-dsDNA. ⁹ Como os autoanticorpos anti-SSA/Ro estão associados à síndrome de Sjogren e ao LECS, não há qualquer tipo de surpresa que alguns doentes apresentem características de ambas as patologias. ⁵

1.3 – Lupus eritematoso cutâneo crónico

O LECC inclui lupus eritematoso discóide (LED), lupus eritematoso profundo (LEP), chilblain lupus e lupus eritematoso túmido (LET). ⁹

1.3.1 – *Lupus eritematoso discóide*

As lesões discóides são as mais comuns dentro do subtipo LECC. O lupus eritematoso discóide ocorre mais frequentemente em mulheres na quarta a quinta década de vida. Geralmente os doentes que apresentam LED têm um curso de doença benigno quando comparado com os doentes que sofrem de outros subtipos de LEC. Neste caso específico apenas 5-10% dos doentes desenvolvem LES ao longo do curso da doença. ⁹ Dentro desta percentagem de doentes que desenvolvem critérios para LES, muitos deles preenchem critérios baseados principalmente na doença mucocutânea e não de doença grave interna, sendo que a maioria dos que progridem fá-lo nos primeiros 5 anos. É de notar que o risco é aumentado em doentes com lesões discóides disseminadas. ⁵

Quando falamos em LED podemos destacar duas formas distintas, a localizada e a generalizada. No caso da forma localizada existe envolvimento de cabeça e pescoço, em particular do couro cabeludo e dos pavilhões auriculares (Figura 5). Raramente aparecem lesões discóides abaixo do pescoço sem que existam também acima. É neste contexto que surge a forma generalizada, uma forma menos comum, que se apresenta com essas lesões discóides tanto acima como abaixo do pescoço e tipicamente envolvendo também os extensores dos antebraços e das mãos. Segundo diversos estudos foi demonstrado que a forma generalizada, quando comparada com a forma localizada, tem maior probabilidade de evoluir para doença sistémica. Ocasionalmente o LED pode ocorrer nas superfícies mucosas, incluindo lábios, cavidade oral, mucosa nasal e também a mucosa genital. ^{5,9}



Figura 5 – Lesões de LEC discóide com lesões cicatriciais do pavilhão auricular (Serviço de Dermatologia do CHUC)

O LED surge como uma mácula ou pápula bem demarcada, escamosa e eritematosa que, gradualmente, progride originando uma placa discóide endurecida aderente que é dolorosa de remover. As lesões tendem a envolver o folículo piloso gerando, deste modo, alopecia cicatricial (Figura 6). Com o avanço do curso da doença as lesões tornam-se atróficas, com hiperpigmentação à periferia e despigmentação central e, em muitos dos doentes, deixam cicatrizes desfigurantes (Figura 7). A exposição ao sol e os traumas podem exacerbar a doença. Dentro de uma lesão em contexto de LED pode surgir carcinoma de células escamosas. As lesões discóides, são distintas em termos de aparência de outras entidades patológicas, no entanto, na fase inicial as placas eritematosas precoces formadas em contexto de LED podem assemelhar-se às de outras patologias como a psoríase, sarcoidose ou linfocitoma cútis. Uma variante extremamente incomum de LED, denominada de LED hipertrófica ou verrucosa, manifesta-se por lesões extremamente espessas que ocorrem nos braços, mãos e face em que áreas verrucosas surgem cobrindo a lesão discóide ou na periferia da mesma. Essas lesões têm características comuns aos ceratoacantomas e ao líquen plano hipertrófico.^{5,9}



Figura 6 – Alopecia cicatricial em doente com LEC discóide (Serviço de Dermatologia do CHUC)



Figura 7 – Lesões típicas de LEC discóide da face e pavilhões auriculares, com atrofia central, ausência de pelos da barba, descamação e hiperpigmentação à periferia (Serviço de Dermatologia do CHUC)

À palpação as lesões ativas são geralmente mais espessas e firmes do que a pele circundante, não envolvida nas lesões. Alguns doentes com lesões discóides demonstram uma fotodistribuição e, nestes casos, a exposição solar parece ter um papel no desenvolvimento destas lesões, no entanto, muitos outros doentes apresentam estas mesmas lesões em zonas de pele protegidas da luz solar, casos em que não há uma associação clara entre a exposição solar e o desenvolvimento de lesões.⁵

Em relação ao exame histológico de uma lesão ativa de longa duração no LED é revelada hiperqueratose folicular com folículos compactos dilatados e plenos de material queratinizado, degeneração vacuolar dos queratinócitos basais e um infiltrado inflamatório dérmico mais intenso em redor dos folículos pilosos. ⁹

Serologicamente os doentes com LED apresentam uma menor incidência de anticorpos ANA, dsDNA, Sm, U1RNP E Ro/SSA quando comparados com outros subtipos de LEC. Em 90% das lesões, que surgem aquando da apresentação de LED, há teste positivo na banda lúpica nas lesões, com C3 e IgM como sendo os depósitos imunológicos mais comuns. ⁹

Notar que qualquer um dos subtipos de LEC pode aparecer isoladamente, no entanto, não são independentes uns dos outros, assim sendo, podem também aparecer em conjunto. ⁵

1.4 – Lupus eritematoso cutâneo – variantes adicionais

1.4.1 – *Lupus eritematoso profundo (paniculite)*

O LEP, ou paniculite lúpica, apresenta nódulos subcutâneos firmes e dolorosos, nódulos esses que são, por vezes, sobrepostos por lesões típicas de LED e que ocorrem em áreas de com maiores depósitos de gordura como a região superior de braços e pernas, face e também mamas (Figura 8). O LEP caracteriza-se por um curso de doença crónico de remissões e erupções que, finalmente, originam atrofia em “sopapo”. ⁹



Figura 8 – Paniculite lúpica ainda com inflamação e atrofia “em sopapo” da face (Serviço de Dermatologia do CHUC)

A histologia nestes casos mostra uma paniculite lobular com um denso infiltrado linfocitário.⁹

Nestes casos a biopsia é algo a ser ponderado, pois, estas lesões assemelham-se, frequentemente, ao linfoma subcutâneo. Essas amostras devem ser revistas pelo dermatopatologista porque o diagnóstico pode ser difícil, exigindo ocasionalmente o uso de marcadores celulares e rearranjos génicos.⁹

1.4.2 – *Chilblain Lupus*

LECH é uma forma muito rara de LECC que se assemelha a frieiras induzidas pelo frio. As lesões surgem como placas e nódulos dolorosos violáceos em áreas expostas ao frio. Apresentam erosões centrais ou ulcerações que podem ocorrer em superfícies como dedos de mãos e pés, calcanhares, nariz e orelhas. LECH surge em condições de quedas de temperatura podendo ser difícil a distinção entre este e o congelamento. Esta patologia demonstra atrofia epidérmica, vacuolização da interface e infiltrado mononuclear perivascular. Vinte por cento dos pacientes com esta patologia acabam por demonstrar características de LES em algum momento do curso da doença.⁹

1.4.3 – *Lupus eritematoso túmido*

LET é um subtipo de LECC que se caracteriza por fotossensibilidade extrema e um curso benigno ocorrendo, neste caso, mais comumente em indivíduos do sexo masculino.⁹

Clinicamente as lesões aparecem na face como placas policíclicas eritematosas, edematosas e urticariformes com bordos elevados e superfícies lisas. Ao contrário do que acontece com as clássicas lesões do LED, o tamponamento folicular não ocorre.⁹

Histologicamente estas lesões apresentam um denso infiltrado perivascular e perianexial sem envolvimento da interface. Dez por cento dos doentes são positivos para ANA.⁹

O LEC pode apresentar-se de diversas maneiras. Acima foram referidas diversas manifestações cutâneas que ocorrem nos diferentes subtipos de LEC. Resta agora serem discriminadas as manifestações cutâneas não específicas, mas que ocorrem muitas vezes associadas ao LES como “rash” malar, fotossensibilidade, e são essas que vão, em seguida, ser esmiuçadas.

2 – Manifestações cutâneas não específicas no LES

2.1 – Fotossensibilidade

Ocorre na exposição à luz ultravioleta e pode provocar erupções cutâneas ou, até mesmo, sintomas sistêmicos relacionados com LES como fadiga e artralgias. ¹⁶ Ocorre normalmente uma erupção eritematosa macular ou difusa nas áreas expostas ao sol, como a face, os braços ou mãos (Figura 9) e, persiste por mais de 1 dia. Classicamente quando as pápulas ou máculas eritematosas surgem na região dorsal da mão poupam a pele sobre as articulações interfalângicas e metacarpofalângicas. ¹⁰ Importa também ter em conta se os doentes referem fadiga ou artrite após exposição solar intensa, algo possível de acontecer e com relevância clínica para distinção entre patologia exclusivamente cutânea ou com possível envolvimento sistémico. ¹⁶ A duração das lesões provocadas pela exposição solar é importante para guiar o médico em direção à patologia correta, sendo que, quanto mais duradouras forem as lesões maior a probabilidade de se associar a LE. ¹⁶



Figura 9 – Lesões dos dedos em doente com forma grave de LES (Serviço de Dermatologia do CHUC)

Vários estudos de fotoprovação demonstraram que as reações fotossensíveis verdadeiras surgem de forma retardada em relação à exposição. Tendo sido relatado num estudo que 78% das reações ocorreram mais de uma semana após a exposição e noutro que mostrou que essas mesmas reações surgiram cerca de 8 dias após fotoprovação. Assim, é importante questionar sobre o espaço temporal (até 3 semanas após a exposição) entre o aparecimento das lesões e a ocorrência da exposição solar, algo que define melhor fotossensibilidade. ¹⁶

2.2 – Úlcera orais

As úlceras orais quando dolorosas e persistentes podem ser manifestação de LE, assim como úlceras nasais e vaginais podem surgir, mas com uma frequência significativamente inferior. As úlceras mais específicas para o LES são as palatinas e a prevalência de lesões orais, em geral, é de 7% a 52% dos doentes com LES (Figura 10). Diversos estudos apontam que 57% das lesões orais são dolorosas, enquanto outros tinham, anteriormente, mostrado que cerca de 82% desse tipo de lesões seriam indolores. Para esta disparidade de resultados entre os estudos é apontado o facto de existirem tipos de lesões diferentes além de úlceras orais, as eritematosas e as discóides. No caso das primeiras são predominantemente indolores enquanto que as segundas são frequentemente dolorosas. Por este motivo é necessária a realização de um exame cuidadoso da cavidade oral em todos os doentes com lúpus. Os locais predominantemente envolvidos por estas lesões são: a mucosa bucal e o palato duro. As lesões subdividem-se em discóides, eritematosas e úlceras, sendo que, podem existir isoladamente ou coexistir, levando a edema e petéquias. As lesões discóides aparecem como áreas centrais do eritema, com manchas brancas circundadas por estrias brancas radiadas e telangiectasias na periferia. Já as lesões eritematosas são frequentemente acompanhadas por edema e vermelhidão petequiral no palato duro. Por seu lado as úlceras tendem a ser planas, com 1-2cm de diâmetro e, em cerca de 33% dos doentes, podem estender-se até à faringe.¹⁰



Figura 10 – Lesões eritematosas do palato duro em doente com LES (Serviço de Dermatologia do CHUC)

2.3 – Alopécia

Apesar de também ser uma característica cutânea de lúpus é bastante menos específica que as anteriores, sendo que apenas 45% dos doentes com LES a manifestam em algum momento do curso da doença. Afeta frequentemente as regiões temporais e cria um padrão desordenado de perda de cabelo nestes doentes. Na maioria dos casos em que se manifesta vai ocorrer numa fase precoce da doença e, pode ser mesmo um dos seus primeiros sintomas. Quando a doença não está na sua fase ativa, ou seja, se encontra controlada, o cabelo cresce novamente. Este crescimento só não ocorrerá se surgirem erupções no couro cabeludo, erupções essas geralmente discóides subagudas ou crónicas que interferem com o folículo piloso e que, nesta situação, levam a que o doente fique com uma área permanente de alopecia cicatricial. ¹⁰

2.4 – Síndrome de Raynaud

Este é um sintoma que surge de uma resposta vascular exagerada que surge como reação a temperaturas frias ou stress emocional, secundário a doenças identificadas. Esta alteração vascular manifesta-se clinicamente por mudanças de cor nítidas na pele dos dedos. A vasoconstrição anormal das artérias digitais e das arteríolas cutâneas, decorrentes de respostas vasculares locais, é considerada como sendo a base do distúrbio. Esses eventos defeituosos são reversíveis, algo que não acontece na isquemia, vasculite ou mesmo na trombose. A região mais comumente afetada é a dos dedos das mãos, no entanto, pode também afetar os dedos dos pés, nariz, orelhas ou até mesmo a língua. No fenómeno de Raynaud observa-se a mudança de cor, que passa habitualmente por 3 fases: branca, vermelha e azulada nas pontas digitais distais. A gestão deste síndrome envolve a proteção das regiões afetadas tanto do frio como de trauma ou infeções. Os doentes que sofrem de patologias autoimunes como LES e em que o fenómeno de Raynaud surge associado respondem mal à terapia. ¹⁰

2.5 – Vasculite cutânea

Normalmente apresenta-se em inúmeras lesões morfológicas, como lesões punctiformes, púrpura palpável, urticária, úlceras, pápulas, placas eritematosas ou máculas e ainda eritema com necrose que pode ser autolimitada ou recidivante. As lesões cutâneas podem ser a única manifestação da vasculite ou fazer parte do envolvimento sistémico do LES. A forma que mais frequentemente surge no LES é a vasculite de pequenos vasos, mediada por imunocomplexos circulantes ou pelos efeitos diretos dos anticorpos sobre os componentes da superfície celular. A formação dos complexos imunológicos ocorre na

microvasculatura, levando, posteriormente, à ativação da inflamação e trombose vascular. Os complexos antígeno-anticorpo podem também depositar-se nas membranas basais da pele. ¹⁰

2.6 – Vasculite urticariforme

A vasculite urticariforme é uma erupção eritematosa que se assemelha à urticária, mas que, histologicamente, mostra alterações da vasculite leucocitoclástica. Apesar da semelhança clínica em relação à urticária, neste caso, a vasculite urticariforme surge, geralmente, acompanhada de dor ou não é pruriginosa persistindo, tipicamente, por mais de 24 horas. De entre os doentes que apresentam vasculite urticariforme podem ser distinguidos 2 grupos: os com níveis normais de complemento e aqueles que apresentam níveis baixos do mesmo. Este segundo grupo é mais propenso a apresentar manifestações sistémicas, nas quais se incluem sintomas constitucionais como febre, mal estar e fadiga e ainda artralgia, artrite, serosite, glomerulonefrite, nefrite intersticial e fenómeno de Raynaud. Lesões semelhantes ao angioedema estão presentes em cerca de 40% dos doentes e envolvem, na maioria das vezes, lábios, língua, tecido periorbital e mãos. Alguns doentes podem mesmo surgir com conjuntivite e epiesclerite associada. ¹⁰

2.7 – Telangiectasias periungueais

Estas manifestações cutâneas consistem em capilares dilatados nas pregas ungueais encontrados em doentes com LES. O melhor para a sua detecção é o uso da capilaroscopia. Diversos estudos sugerem que estas telangiectasias são um indicador bastante sensível para a actividade sistémica do LE pois, em 76% dos casos foram detetadas estas mesmas telangiectasias em doentes com LEC associado a LES mas nenhum doente manifestou este sinal quando apenas o LED está presente sem concomitância com o doença sistémica (LES). ¹⁰

2.8 – Livedo Reticularis

Esta manifestação é uma reação cutânea que consiste num padrão vascular reticulado com manchas que é semelhante a uma descoloração violácea arroxeadada parecido com uma renda que, surge frequentemente, nas extremidades inferiores. Pode surgir associado a uma patologia de base ou então como uma condição normal e pode ser agravado com o frio. O diagnóstico num doente com livedo reticular tem a necessidade de procura de nódulos subcutâneos associados, púrpura rectiforme, necrose e ulceração secundária. ¹⁰

2.9 – Atrofia branca

Esta característica baseia-se num tipo particular de cicatriz que surge na parte inferior da perna e que decorre de uma lesão na pele em que vascularização é má naquele local. A atrofia branca pode ser classificada em tipos primários e secundários. A apresentação clínica faz-se através de pápulas petequiais, purpúricas dolorosas ou bolhas hemorrágicas. Neste último caso torna-se necrótico e formam-se úlceras que, por sua vez, se tornam cicatrizes angulares atróficas com hiperpigmentação da pele circundante, geralmente, nas extremidades inferiores.¹⁰

O Índice de Área e Gravidade da Doença do Lúpus Eritematoso Cutâneo (CLASI) é utilizado como uma ferramenta clínica que padroniza o modo como a atividade da doença é descrita e fornece diretrizes para identificar uma eventual mudança clínica, caso ocorra.¹⁰

3 – Diagnóstico

Para alcançar um diagnóstico adequado das manifestações cutâneas do LE é necessário, em primeiro lugar, classificar corretamente o subtipo e excluir o envolvimento sistémico da doença.⁹

O diagnóstico de LEC deve ser baseado nos achados da história do doente, exame clínico, exames laboratoriais, sorologia, bem como no exame de histologia e imunofluorescência direta (IFD) de biopsias da pele, caso a histologia não seja diagnóstica.⁹

O exame detalhado da pele é fundamental para classificar o subtipo de LEC. Diversos esquemas foram concebidos ao longo dos anos, mas a sua utilidade foi considerada limitada até à criação do Índice de Área e Gravidade do Lúpus Cutâneo (CLASI). Este sistema, o CLASI, foi criado para medir quantitativamente a atividade da doença e dos seus danos. É um índice que representa a morfologia da lesão e a sua localização anatómica. À medida que o tempo avançou, e tendo entrado o CLASI em diversos estudos internacionais, esta ferramenta tornou-se cada vez mais demonstrativa da sua utilidade para a pesquisa da patogénese e tratamento do LEC tendo, também, demonstrado dar resposta no que toca à melhoria da atividade da doença e também correlacionar-se com a qualidade de vida dos doentes e diversos biomarcadores.⁹

O exame físico deve incluir pesquisa de sinais que podem ser observados em doenças sistémicas. Os exames de sangue podem e devem ser personalizados individualmente com base no nível de suspeita de envolvimento sistémico. Hemograma completo deve realizar-se para avaliar a presença de anemia, trombocitopenia ou leucopenia, algo que pode relacionar-se com o LES. É importante verificar a presença de doença renal utilizando os valores de creatinina sérica, ureia sérica e análise da urina. O

teste de anticorpos é um teste importante e deve iniciar-se pela pesquisa de ANA. Um resultado negativo para ANA pode ser bastante útil, na medida em que, doentes com LES raramente apresentam ANA negativo. Já por outro lado ANA positivo pode ser observado em doentes com LEC, com ou sem presença de doença sistémica, ou seja, LES. Para além de tudo isto, um resultado positivo de ANA é visto em 35% de indivíduos aparentemente normais, sendo que, neste grupo de 35% se destacam os idosos que representam maior parte destes indivíduos. O perfil adicional de autoanticorpos em que dsDNA, Sm e P ribossómico sejam positivos é altamente específico para LES, sendo que estes autoanticorpos servem como marcadores para o desenvolvimento de doença sistémica. Outros autoanticorpos como Ro, La, U1RNP, histonas e ssDNA podem ser observados no LES, mas não são específicos da doença. ⁹

4 – Tratamento

No tratamento de LEC estão incluídos diversos passos. Entre eles existe a prevenção, a terapia tópica e a terapia sistémica. O tratamento visa reduzir a inflamação, prevenindo danos permanentes à pele e melhorando a qualidade de vida dos doentes. ⁷

As opções de tratamento são bastante semelhantes para os diferentes subtipos de LEC. O ideal, antes de mais, é avaliar sempre a possível presença de manifestações sistémicas e, a partir daí, decidir sobre qual o melhor caminho terapêutico a seguir. ¹⁸

A prevenção tem um papel fulcral na formação e progressão das lesões e melhora a aparência da pele combinando a educação do doente e terapias tanto tópicos como sistémicas. Educar o doente no sentido de evitar determinados medicamentos, cuidados a ter com a exposição e em relação ao calor são bases importantes. Os doentes devem ser aconselhados a evitar manipular as lesões pois, caso o façam, pode levar a que novas lesões ocorram. ⁹

Nestes doentes a proteção solar é fundamental e, assim sendo, o protetor solar deve ser aplicado 20 a 30 minutos antes da exposição solar, sendo que, a proteção deve ser, no mínimo de fator 50. ⁹

Os filtros solares físicos como os de dióxido de titânio ou de óxido de zinco, fornecem uma proteção particularmente boa e um espectro bastante amplo. Alguns doentes referem fotossensibilidade mesmo quando a exposição solar ocorre apenas com uma janela de vidro a separá-los da mesma, pois os raios UVA penetram através das janelas de vidro e, então, nestes casos utilizar filmes bloqueadores de UVA será benéfico. Deve aconselhar-se os doentes a evitarem bronzamento, banhos de sol, empregos ao ar livre e viajar para regiões perto do equador. Claro que é preciso ter em conta os valores de vitamina D nestes

doentes devido à evicção da exposição solar e, assim sendo, monitorizar e suplementar os níveis de vitamina D com, pelo menos, 400 UI de vitamina D3 ou colecalciferol é o recomendado.⁹

O tratamento de lesões de LEC deve começar com terapêuticas tópicas nas quais se incluem corticosteróides e/ou inibidores de calcineurina.⁹ Os corticosteróides são o tratamento de primeira linha de lesões ativas do LEC¹⁹, com um grande estudo populacional a demonstrar que os corticosteróides são os fármacos mais frequentemente utilizados e os mais efetivos na redução do score de atividade do CLASI. Os corticosteróides oferecem um alto grau de segurança e têm também potencial para uma resposta relativamente rápida. Existem, com alguma frequência, casos em que os corticosteróides tópicos utilizados necessitam de ser de alta potência para que ocorra uma resposta. As lesões discóides são um dos poucos casos em que pode ser apropriado usar esses corticoides de alta potência na face.⁵ Já os inibidores tópicos de calcineurina são utilizados menos comumente pelos doentes e, a sua utilização está associada a uma menor redução do score de CLASI quando comparada com a redução atingida aquando da utilização dos corticosteróides.⁷

Quanto à terapia sistémica, a utilizada há mais tempo e com maior frequência continua, até aos dias de hoje, a ser o padrão de ouro e é a terapia antimalárica. O sulfato de hidroxycloquina é o antimalárico mais comumente utilizado pois, é geralmente bem tolerado. Em alternativa existem também a cloquina e a quinacrina. Em doentes que não respondam bem ao sulfato de hidroxycloquina pode ser adicionada a quinacrina. É necessário entender que pacientes que estejam a iniciar a terapia para o LEC deve ser realizada terapia tópica em conjunto com a terapia antimalárica. Em pacientes resistentes a antimaláricos tem de ser equacionada outra opção terapêutica, opção essa que passa pelos retinóides orais como a talidomina ou lenalidomina, imunossuppressores como o micofemolato mofetil, azatioprina ou metotrexato e corticosteróides sistémicos.⁵

O CLASI veio, com o tempo, a tornar-se uma ferramenta chave e amplamente utilizada que permite avaliar de forma padronizada e notificar a atividade e danos da doença cutânea. Trabalhos recentes vieram mostrar que uma redução de 4 pontos ou então 20% no score de atividade CLASI é o critério mais específico para classificar os pacientes como estando a responder, ou não, ao tratamento e representa a alteração clínica mínima clinicamente significativa.⁷

CONCLUSÃO

Após a realização deste artigo conclui-se que as manifestações cutâneas associadas ao LE são, realmente, de grande importância. Através do estudo característico das diversas manifestações, frequência do seu aparecimento, contexto no qual ocorrem e associação com outras manifestações foi possível criar padrões e discriminar tipos e subtipos de modo a melhor estudar a patologia subjacente, neste caso, o LE para, assim, melhor prever a progressão da patologia e possível evolução da mesma nos diferentes casos e diversos doentes.

Foi possível observar que as manifestações cutâneas podem surgir isoladamente e assim permanecer sem qualquer evolução sistémica desta doença, podem manifestar-se e, com o passar do tempo, surgirem manifestações sistémicas associadas e ainda surgirem associadas a LES, em cerca de 85% dos casos. Melhorou também o modo de prevenção e prescrição da terapêutica criando, deste modo, melhores condições para os doentes afetados por esta patologia.

Embora ainda haja muito a ser estudado e muitas dúvidas estejam por esclarecer o caminho continua a ser percorrido e, constantemente, novos estudos orientam, cada vez melhor, para que se esmiúce esta patologia e se superem cada vez mais barreiras sobre a verdadeira origem da patologia, de modo a, cada vez mais, se conseguir uma terapêutica e diagnósticos mais céleres e eficazes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pela força e suporte moral dados.

Agradeço à Prof. Doutora Maria Margarida Martins Gonçalo por toda a disponibilidade, orientação, ajuda, rapidez de resposta e apoio, sem os quais, este artigo não teria sido possível de realizar.

Agradeço por último a todos os meus amigos que me apoiaram em especial à minha amiga Maria Luís Santos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: Clinical aspects and molecular pathogenesis. *J Intern Med.* 2013;273(6):544–54.
2. Golder V, Hoi A. Systemic lupus erythematosus: An update. *Med J Aust.* 2017;206(5):215–20.
3. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis.* 2014;2014.
4. Li J, Leng X, Li Z, Ye Z, Li C, Li X, et al. Chinese SLE treatment and research group registry: III. Association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res.* 2014;2014.
5. Lee, LA; Weith VP - Lupus Erythematosus. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, (eds) *Dermatology*, 4th ed., Elsevier 2018, pg. 662-680
6. González LA, Alarcón GS. The evolving concept of SLE comorbidities. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(8):753–68.
7. Chen WCW, Baily JE, Corselli M, Diaz M, Sun B, Xiang G, et al. HHS Public Access. 2016;33(2):557–73.
8. Grönhagen C, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1):7.
9. Okon LG, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment. 2014;27(3):391–404.
10. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1–15.
11. Reich A, Werth VP, Furukawa F, Kuhn A, Szczęch J, Samotij D, et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: Current practice variations. *Lupus.* 2016;25(9):964–72.
12. Szczęch J, Samotij D, Werth VP, Reich A. Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: A review of current literature. *Lupus.* 2017;26(8):791–807.
13. Zhang Y ping, Wu J, Han Y fang, Shi Z rui, Wang L. Pathogenesis of cutaneous lupus erythema associated with and without systemic lupus erythema. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):735–42.
14. Alniemi DT, Gutierrez A, Drage LA, Wetter DA. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: Clinical Characteristics, Disease Associations, Treatments, and

Outcomes in a Series of 90 Patients at Mayo Clinic, 1996-2011. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):406–14.

15. Bein D, Kuehn E, Meuth AM, Amler S, Haust M, Nyberg F, et al. Evaluation of disease activity and damage in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus using the CLASI. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(6):652–9.
16. Nelson EE, Guyer AE. *NIH Public Access.* 2012;1(3):233–45.
17. Patsinakidis N, Gambichler T, Lahner N, Moellenhoff K, Kreuter A. Cutaneous characteristics and association with antinuclear antibodies in 402 patients with different subtypes of lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(12):2097–104.
18. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options: Part i. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1–15.
19. Kuhn A, Ochsendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(9):1125–36.