

REVISIÓN

Lupus eritematoso neonatal

Gloria Aparicio Español, Vicente García-Patos Briones y Antoni Castells Rodellas

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El lupus eritematoso neonatal (LEN) se define por el desarrollo de lesiones cutáneas, defectos de conducción cardíacos o ambos, en recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro, anti-La, y/o excepcionalmente anti-U1RNP. Es una entidad poco frecuente, descrita por primera vez en 1954 por McCuistion y Schoch¹, que afecta a uno de cada 12.000-20.000 recién nacidos vivos. Pese a su rareza, es la dermatosis más frecuente de las adquiridas por vía transplacentaria y mediada por anticuerpos².

En los últimos años se ha publicado mucho acerca de esta entidad; sin embargo, en numerosas ocasiones pasa inadvertida o se confunde con otras dermatosis, de forma que está infradiagnosticada. En este artículo pretendemos revisar las manifestaciones clínicas y los resultados de las exploraciones complementarias que se consideran signos guía para el diagnóstico de esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 50% de los casos de LEN tiene lesiones cutáneas, y el otro 50% afección cardíaca. Sólo un 10% presenta afección cutánea y cardíaca a la vez³. Pueden existir también alteraciones hepáticas y hematológicas y más raramente se ha descrito la aparición de sintomatología pulmonar, neurológica y/o gastrointestinal^{4,5}.

Manifestaciones cutáneas

Aparecen en las primeras semanas de vida, generalmente antes del tercer mes, aunque pueden estar ya presentes al nacimiento. Son preponderantes en el sexo femenino, con una proporción de 3:1. Muchas veces aparecen en relación con las primeras exposiciones solares o son inducidas por la fototerapia en casos de ictericia neonatal.

Correspondencia: Dra. G. Aparicio Español.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: 33952gae@comb.es



Figura. 1. Pápulas y placas eritematoedematosas anulares, con un anillo periférico de descamación que se distribuyen en la cara y el escote.

El conocimiento de las lesiones cutáneas con las que el LEN puede manifestarse es capital para reconocer los casos y favorecer así su diagnóstico y manejo terapéutico precoces. Las formas de presentación pueden ser varias⁶ y con fines didácticos las hemos agrupado en la clasificación que recoge la tabla I.

Placas eritematodescamativas anulares. Las lesiones típicas guardan semejanza con las del lupus eritematoso cutáneo subagudo, y consisten en pápulas y placas eritematosas que adoptan una morfología anular o policílica, con un centro más claro y un borde descamativo con crecimiento centrífugo (fig. 1). Aunque pueden aparecer en cualquier localización, incluso en la zona del pañal, lo más común es que afecten a las áreas fotoexpuestas, sobre todo la cara y el cuero cabelludo⁷.

A veces predomina la descamación, llegando a formar costras gruesas. Este hallazgo es más frecuente en los niños y se ha considerado un marcador de afección extracutánea⁸. En una revisión de 60 casos de individuos japoneses con LEN estas lesiones anulares fueron las más frecuentes⁹.

Eritema periocular. Es frecuente encontrarlo en la cara, dispuesto a modo de máscara, que da una apariencia descrita como en «ojos de mapache» o en «gafas». Este hallazgo puede ser una clave clínica fundamental para sospechar el diagnóstico⁶.

TABLA I. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso neonatal

Pápulas y placas anulares eritematodescamativas
Eritema periocular
Púrpura
Telangiectasias
Eritema exudativo multiforme-like
Cutis marmorata telangiectásica congénita
Lesiones vitíligoides



Figura. 2. Lesión anular de tonalidad purpúrica debido a trombocitopenia concomitante.

Púrpura. En niños con trombopenia pueden aparecer petequias y equimosis y cualquier otro tipo de lesión adopta una tonalidad purpúrica (fig. 2).

Telangiectasias. Las telangiectasias^{10,11} no sólo aparecen como secuela de lesiones previas, sino que pueden ser la manifestación inicial y única del LEN. La mayoría de los autores las describe como pequeñas máculas o pápulas de aspecto angiomatoso, que pueden llegar a ser prominentes y persistir durante años. Pueden estar presentes ya al nacimiento y se localizan en áreas fotoexpuestas o no (ingles y región genital).

354

Eritema multiforme-like. Se han descrito lesiones más inflamatorias, edematosas, con la morfología en diana y el color eritematovioláceo propios del eritema exudativo multiforme.

Cutis marmorata telangiectásica congénita. Existen casos publicados¹² con un patrón reticulado violáceo con áreas blanquecinas y atróficas que recuerdan la cutis marmorata telangiectásica congénita (figs. 3 y 4).

Lesiones vitiligoïdes. Por último, pueden tomar el aspecto de un vitíligo, con máculas hipocrómicas simétricas en la cara que autoinvolucionan.



Figura. 3. Lesiones reticuladas y atróficas en la cara y cuero cabelludo (fotografía cedida por el Dr. M. Ribera).

Sea cual sea la presentación, las lesiones tienden a resolverse espontáneamente antes del año de vida, coincidiendo con la desaparición de los anticuerpos maternos de la circulación del niño. Curan sin cicatriz aunque a veces dejan hiper o hipopigmentación y raramente atrofia.

Manifestaciones cardíacas

Casi siempre consisten en un bloqueo atrioventricular completo³. La incidencia del bloqueo aislado es de uno de cada 20.000 recién nacidos y en el 80% de los casos se asocia a la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. Es evidente al nacimiento, ya que se genera intraútero. El caso detectado más precoz fue en la decimosexta semana de gestación. Afecta a neonatos de ambos sexos por igual.

A diferencia de las lesiones cutáneas el bloqueo cardíaco es permanente, porque los autoanticuerpos interfieren con el desarrollo del haz de His, reemplazando el tejido de conducción por tejido fibroso.

Otras formas de afección cardíaca son muy raras, pero en un 25% de los casos de LEN se ha descrito la persistencia del conducto arterioso, la transposición de grandes vasos y los defectos del septo atrial.

El diagnóstico de bloqueo cardíaco puede ser sospechado durante las exploraciones obstétricas si se observa una bradicardia fetal y confirmado por ecografía (dissociación entre los impulsos electroauriculares y ventriculares).

Otras manifestaciones

Otras alteraciones frecuentes en el LEN son las hepáticas (20-40%) y las hematológicas (15%). Entre las primeras se incluyen la hepatomegalia, la hepatitis y la colestasis^{13,14}, casi siempre transitorias y sin repercusión clínica. Desde el punto de vista hematológico, es frecuente la aparición de trombopenia¹⁵, aunque también puede existir anemia y leucopenia.

La afección de otros órganos (sistema nervioso central, pulmón, tracto gastrointestinal...) es excepcional, aunque se han descrito casos de neumonitis, diarrea sanguinolenta, hipocalcemia y mielopatía asociados a LEN.



Figura. 4. Lesiones reticuladas generalizadas que recuerdan la cutis marmorata telangiectásica congénita (fotografía cedida por el Dr. M. Ribera).

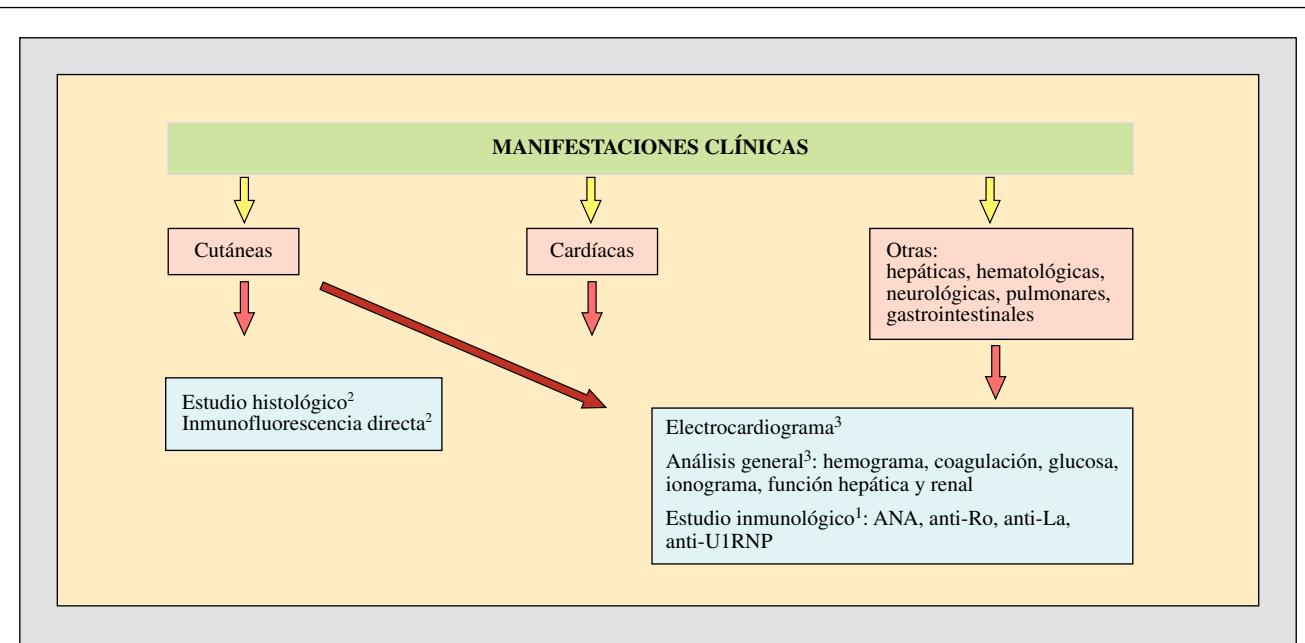


Figura. 5. Protocolo de actuación ante la sospecha de lupus eritematoso neonatal.

Manifestaciones clínicas en la madre

Un 50-60% de las madres se encuentran asintomáticos al diagnosticar a su hijo de LEN; sin embargo, tienen anticuerpos circulantes. De las madres restantes, unas presentan síntomas aislados de fotosensibilidad, artritis, síndrome seco y/o fenómeno de Raynaud. Otras padecen una enfermedad del tejido conectivo declarada, que en la mayoría de los casos se trata de un síndrome de Sjögren, de un lupus eritematoso sistémico³ y, con menor frecuencia, casos de vasculitis leucocitoclástica asociada a anticuerpos anti-Ro¹⁶.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la figura 5 se resume el protocolo de actuación ante la sospecha de LEN.

Anatomía patológica

La biopsia cutánea puede ser un dato complementario para el diagnóstico de LEN. Los cambios histológicos pueden ser inespecíficos o pueden presentar alteraciones similares a las del lupus eritematoso cutáneo. Los principales cambios epidérmicos son: hiperqueratosis ortoqueratósica con tapones cónicos infundibulofoliculares, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la capa basal y engrosamiento de la membrana basal. En la dermis se puede observar edema, dilatación de capilares, depósitos de mucina, incontinencia de pigmento y un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial superficial. Sin embargo, estos hallazgos son menos claros que en el lupus eritematoso cutáneo subagudo o crónico. En muchos casos solamente se observa una discreta atrofia epidérmica con dilatación del plexo vascular superficial y un leve infiltrado inflamatorio perivascular^{17,18}.

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones vasculares asociadas al LEN consisten en dilatación de vasos dérmicos y en algunos pacientes se han observado fenó-

menos de hiperplasia epitelial acompañante con morfología de angioqueratoma. Estos datos apoyan la opinión de que las telangiectasias en el LEN se producen por una dilatación de vasos preexistentes, más que por una anomalía del desarrollo o por un proceso neoplásico¹¹.

Un estudio histopatológico negativo no confirma ni excluye el diagnóstico de LEN, y es importante realizar en todos los casos en que se sospeche este proceso un estudio inmunológico tanto en el niño como en su madre.

Inmunofluorescencia directa

La inmunofluorescencia directa de la piel lesional es negativa en la mitad de los casos. En la otra mitad se encuentran depósitos de complemento e IgG, e incluso, aunque parezca contradictorio, IgM (no atraviesa la barrera placentaria) en la epidermis, en la zona de la membrana basal y alrededor de los vasos. Al igual que en el lupus eritematoso cutáneo subagudo, se puede observar un patrón consistente en un fino punteado fluorescente que se deposita entre las células de las capas más inferiores de la epidermis (*dust-like particles*). Se cree que es debido a la presencia de anticuerpos anti-Ro^{19,20}.

Ánalisis generales

Deben realizarse tanto al recién nacido afectado como a su madre. Carecen de especificidad para el diagnóstico, pero son imprescindibles ya que aportan una información importante sobre el estado general del niño y su madre, e informan sobre la posible afección de determinados órganos y sistemas. Deben incluir: hemograma y fórmula leucocitaria, estudio de coagulación (tiempo de Quick, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno), glucosa, ionograma, función renal y hepática, velocidad de sedimentación globular, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y sedimento de orina²¹.

Análisis inmunológicos

Una vez reconocido el amplio espectro clínico del LEN es necesario evaluar serológicamente de forma sistemática a los recién nacidos con este tipo de lesiones y a sus madres. Deberemos solicitar anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, anticuerpos anticardiolipina, complemento, serología luética y factor reumatoide.

En el 95% de los sueros de niños con LEN y en sus madres se encuentran anticuerpos anti-Ro, y si se utilizan técnicas más sensibles y específicas el porcentaje puede ser incluso más elevado. Los casos negativos podrían deberse a la ausencia de estos anticuerpos, a una falta de sensibilidad de la técnica empleada o a éstos que se encuentran depositados en los tejidos.

Los anticuerpos anti-La se encuentran entre el 60 y el 85% de los casos y los anticuerpos anti-U1RNP en un 15%. Excepcionalmente, se han descrito casos con presencia aislada de anticuerpos anti-La o anti-U1RNP. Sin embargo, al estudiar de nuevo estos sueros con técnicas más sensibles también se ha detectado la presencia de anticuerpos anti-Ro⁵.

Varias técnicas pueden ser utilizadas para la detección de los anticuerpos anti-Ro: la inmunoprecipitación de proteínas y ARN, el enzimoinmunoanálisis (ELISA), el radioinmunoanálisis, el immunoblot y la contrainmuno-electroforesis²². El ELISA es la técnica más utilizada por su elevada sensibilidad, aunque es poco específica. Resulta difícil establecer comparaciones entre estas técnicas puesto que cada una se basa y utiliza antígenos diferentes. Dada la heterogeneidad de los anticuerpos anti-Ro, los resultados pueden variar según se utilice una técnica u otra^{23,24}.

Es conveniente que en los casos con un diagnóstico clínico altamente sugestivo de LEN y con una primera determinación de anticuerpos anti-Ro negativa se realicen varias determinaciones, utilizando técnicas diferentes, entre ellas la inmunoprecipitación de proteínas y ARN, antes de dar un resultado negativo definitivo.

Electrocardiograma (ECG)

Debemos realizar ECG a todos los niños con clínica sugeriva de LEN, a pesar de que es rara la existencia de lesiones cutáneas y cardíacas simultáneas. En los casos que se demuestre la existencia de bloqueo, es necesario recurrir a otras exploraciones, sobre todo al ecocardiograma.

FISIOPATOLOGÍA

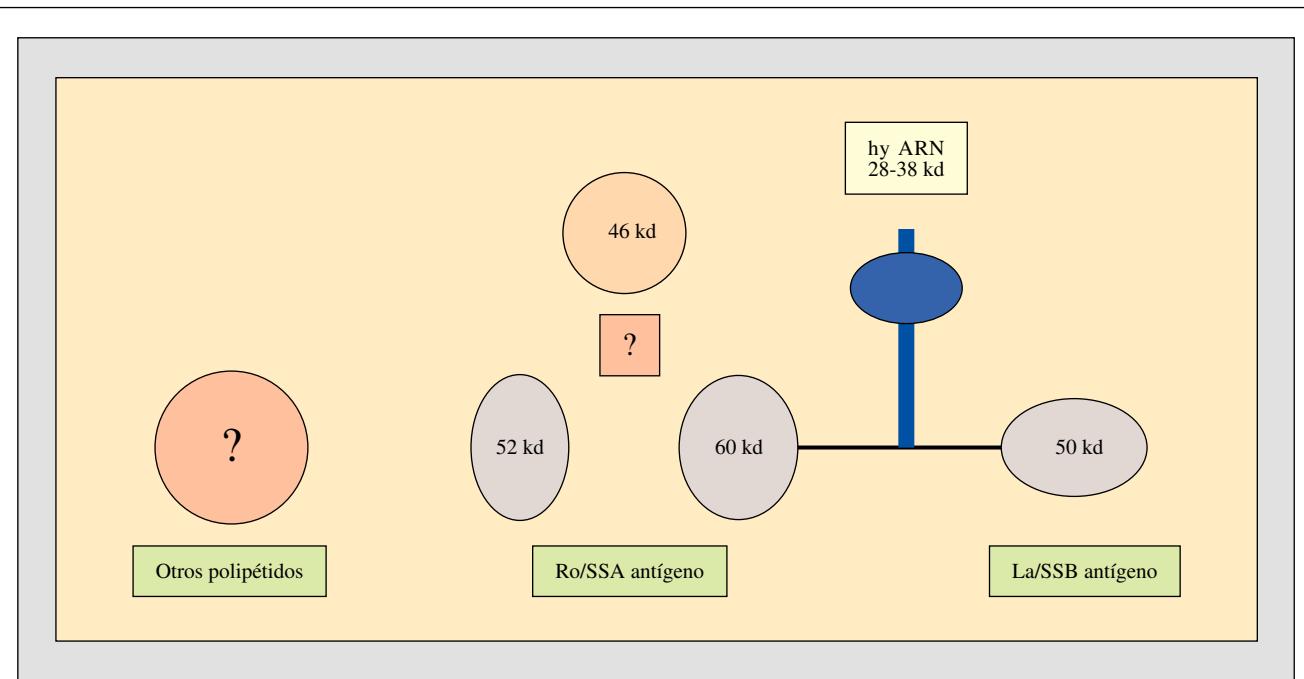
La etiopatogenia del LEN sigue siendo desconocida. El factor patogénico más claro se debe al paso a través de la placenta de anticuerpos anti-Ro maternos al feto, ya que están presentes en el 95% de los casos de niños con LEN y en sus madres. Este hecho, así como la resolución de las lesiones coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos maternos de la circulación del niño, hacen pensar en un papel patogénico importante de estas inmunoglobulinas. Además, los experimentos en animales han conseguido reproducir lesiones cutáneas y cardíacas del LEN tras la administración de anticuerpos anti-Ro⁵.

Los antígenos Ro/SSA, diana de estos anticuerpos, están presentes en la piel, el corazón, el hígado, el intestino, el pulmón y las células hemáticas, es decir, en todos los tejidos que pueden afectarse en esta enfermedad. El mecanismo exacto por el que se producen las lesiones es desconocido. Se sabe que la radiación ultravioleta B (UVB) y los estrógenos inducen la expresión del antígeno Ro en la superficie del queratinocito, quedando expuesto al efecto citotóxico de los anticuerpos anti-Ro. Sin embargo, es obvio que la luz UV y el sexo femenino no son requisitos imprescindibles para el desarrollo de las lesiones: existen casos de LEN en varones, así como de lesiones que se presentan al nacimiento y en áreas no fotoexpuestas²⁵.

El bloqueo cardíaco puede ser explicado por dos posibles teorías. La primera se basa en la capacidad de los anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria de interferir con la embriogénesis. La asociación de bloqueo cardíaco con defectos estructurales apoyaría este hecho. La segunda teoría defiende la inducción de una respuesta inflamatoria mediada por los anticuerpos anti-Ro, con destrucción y fibrosis del tejido de conducción, siendo esta última la más aceptada¹.

Las alteraciones hematológicas transitorias, sobre todo la trombopenia, son también debidas a un proceso inmunológico, que se cree puede estar relacionado con los anticuerpos anti-Ro, ya que no se han detectado anticuerpos antiplaquetas. Otros factores, como el hiperesplenismo, pueden desempeñar un papel al respecto. Lo mismo pasa con las manifestaciones hepáticas; en un principio, se atribuían a la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva o a hematopoyesis extramedular por enfermedad sistémica, pero en la actualidad se cree que son secundarias a mecanismos inmunológicos¹³.

La estructura del antígeno Ro se detalla en la figura 6. Está formado por diferentes polipéptidos de los que se conocen tres proteínas de diferentes pesos moleculares: 60, 56 y 42 kd y por pequeñas moléculas de ácido ribonucleico denominados ARN humanos citoplasmáticos (ARN hY). Esta ribonucleoproteína participa en la translación y transcripción de otros ARN²⁶. Los anticuerpos anti-Ro reaccionan con toda la macromolécula y con los distintos componentes, pero se cree que la proteína de 60 kd es el determinante antigénico mayor^{27,28}. En la actualidad, es objeto de gran interés el estudio de si los distintos valores de anticuerpos anti-Ro y frente a los distintos componentes de este antígeno implican un mayor riesgo de desarrollar un LEN y un bloqueo cardíaco congénito, sin que existan datos concluyentes. No obstante, la presencia de estos anticuerpos no es suficiente para producir la enfermedad, como demuestra el hecho que sólo el 1-2% de las mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA tiene hijos afectados, incluso con discordancia entre gemelos^{29,30}. Otro factor a tener en cuenta es la presencia de anticuerpos anti-La y anti-U1RNP. El papel patogénico de éstos no es tan claro como el de los anti-Ro³¹. Recientemente, también se han detectado anticuerpos anti-p57 en el suero de las madres de niños con LEN³². Las madres de estos niños tienen un incremento

**Figura. 6.** Estructura del antígeno Ro.

de la incidencia de los fenotipos HLA-B8, DR3, DQ2 y DRw52, y del haplotipo extendido B8, DR3, DQ2 y DRw52, de forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades asociadas a anticuerpos anti-Ro. No se ha conseguido demostrar ninguna relación entre la aparición de LEN con antígenos HLA en el niño^{33,34}.

Así pues, aunque la producción de los anticuerpos parece genéticamente determinada en la madre, la lesión tisular debe depender de otros factores actualmente desconocidos. Quizá las infecciones virales u otros factores ambientales tengan un papel en la expresión antigénica anómala.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la amplia variedad de presentaciones clínicas, es importante realizar el diagnóstico diferencial (tabla II) con otras dermatosis, sobre todo con las erupciones eritematodescamativas, como la dermatitis seborreica, la *tinea corporis*, la psoriasis y la dermatitis atópica. También debe diferenciarse de lesiones inflamatorias, como el granuloma anular, el acné neonatal, el eritema multiforme y el eritema anular centrífugo⁶.

Entre las infecciones congénitas, deben ser consideradas la rubéola y el citomegalovirus; sin embargo, en estas entidades las lesiones purpúricas son prominentes. La sífilis congénita se descarta por la presencia de lesiones mucosas, periorificiales y la afección de las palmas y las plantas, que son raras en el LEN, aunque la presencia de una serología luética falsamente positiva puede ser un factor de confusión³⁵.

Las telangiectasias son frecuentes en procesos cutáneos infantiles que cursan con fotosensibilidad, como los síndromes de Bloom, de Cockayne o de Rothmund-Thomson. En algunos casos de LEN la intensidad de las lesiones telangiectásicas han llegado a producir errores diagnósticos con el síndrome de Sturge-Weber.

La presencia de pápulas angiomatosas en la vulva o las ingles plantea el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Fabry¹¹.

El LEN es una de las etiologías a considerar en los casos de hepatitis y/o trombocitopenia neonatal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con LEN es bueno si no presentan afección cardíaca. De estos últimos, un 10% muere por insuficiencia cardíaca.

La mayoría de las manifestaciones clínicas se resuelve al tiempo que desaparecen los anticuerpos maternos y

TABLA II. Diagnóstico diferencial del lupus eritematoso neonatal

Dermatosis eritematodescamativas
Dermatitis seborreica
Tinea corporis
Psoriasis
Dermatitis atópica
Dermatosis inflamatorias
Eritema multiforme
Granuloma anular
Eritema anular centrífugo
Acné neonatal
Infecciones congénitas
Sífilis
Rubéola
Citomegalovirus
Dermatosis fotosensibles
Síndrome de Bloom
Síndrome de Cockayne
Síndrome de Rothmund-Thompson
Porfiria eritropoyética congénita
Lesiones vasculares
Enfermedad de Fabry
Nevus flammeus
Cutis marmorata/livedo reticular
Cutis marmorata telangiectásica congénita

rara vez requiere tratamiento. Las lesiones cutáneas tienden a resolverse antes del año de vida. Los niños afectados parecen tener más riesgo de desarrollar conectivopatías en el futuro, si bien este aspecto no ha sido aún claramente definido, ya que no hay estudios de seguimiento de un número suficiente de casos.

Las madres asintomáticas, así como las sintomáticas pero sin criterios de enfermedad autoinmune, tienen un alto riesgo de evolucionar hacia una enfermedad del tejido conectivo, sobre todo en los primeros años después del nacimiento del niño afectado (media de 1,5 años de edad). El riesgo de tener hijos afectados en futuros embarazos es del 19-25%, teniendo en cuenta que haber tenido un hijo con sólo afección cutánea no excluye la posibilidad de tener otros con afección cardíaca³⁶.

TRATAMIENTO

Las lesiones cutáneas no requieren tratamiento, aunque es esencial la fotoprotección. Pueden asociarse corticoides tópicos de baja potencia durante períodos limitados. En las telangiectasias persistentes puede recurrirse al láser. De manera excepcional, para casos de trombocitopenia, anemia hemolítica o hepatitis, es necesario el tratamiento con corticoides orales.

El bloqueo cardíaco en la mitad de los casos es bien tolerado y no requiere tratamiento, mientras que la otra mitad necesita la implantación de un marcapasos permanente.

Las mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro, anti-La y/o anti-U1RNP deben llevar un buen control obstétrico con el fin de detectar precozmente el desarrollo de bradicardia fetal. Sólo se tratarán con corticoides orales o plasmaférésis los casos que supongan una amenaza para la vida del feto por desarrollo de insuficiencia cardíaca. Se ha descrito un caso en el que el bloqueo se resolvió tras la administración de corticoides sistémicos a la madre³.

Conclusiones

Ante todo recién nacido o lactante con lesiones cutáneas sospechosas de LEN es necesario realizar un estudio inmunológico para determinar la presencia de anticuerpos y así confirmar el diagnóstico.

Es posible que muchos casos de LEN pasen por alto sin ser diagnosticados, debido principalmente a que la erupción cutánea es autolimitada y que hasta un 60% de los casos aparece en niños de madres asintomáticas en el momento del parto, por lo que el índice de sospecha es bajo. Otros factores a tener en cuenta son la variedad de presentaciones clínicas y el hecho de que en ocasiones la histología y la inmunofluorescencia directa sean negativas. La biopsia cutánea es una prueba complementaria, pero su inespecificidad no excluye el diagnóstico.

Recientemente, en nuestro servicio hemos tenido la ocasión de atender a un lactante con clínica muy sugestiva de LEN pero en el que todas las exploraciones complementarias, incluyendo la biopsia, la inmunofluores-

cencia directa y las determinaciones repetidas de anticuerpos anti-Ro por técnicas de ELISA, resultaron negativas, por lo que se recurrió a la inmunoprecipitación de proteínas y ARN para confirmar el diagnóstico. Por tanto, queremos llamar la atención sobre este hecho, destacando la necesidad de realizar varias determinaciones de autoanticuerpos por técnicas diferentes en casos con clínica muy sugestiva de LEN antes de dar un resultado negativo definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Watson RM, Lane AT, Barnett NK, Bias WB, Arnett FC, Provost TT. Neonatal Lupus Erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. Medicine 1984;63:362-8.
- Requena C, Navarro M, Sánchez JL, Febrero I, Aliaga A. Lupus eritematoso neonatal. Descripción de un caso y revisión de la literatura. Actas Dermosifiliogr 2001;92:215-9.
- Lee LA. Neonatal lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1993;100:S9-13.
- Bourke F, Burns DA. Neonatal lupus erythematosus with persistent telangiectasia and spastic paraparesis. Clin Exp Dermatol 1993;18:271-3.
- Fonseca E. Avances en el conocimiento del lupus eritematoso neonatal. En: España A, Quintanilla E, editores. Fisiopatología de las enfermedades cutáneas (II). Monterreina, 1999; p. 255-67.
- Marcos M, Torreló A, Mediero IG, Zambrano A. Lupus eritematoso neonatal. Actas Dermosifiliogr 1998;89:135-8.
- Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1999;40:675-1.
- Febrero I, Requena C. Lupus eritematoso infantil. Piel 2001;16:85-91.
- Kaneko F, Tanji O, Hasewaga T, Ohto O, Yamakazi K. Neonatal lupus erythematosus in Japan. J Am Acad Dermatol 1992;26:397-403.
- Thornton CM, Eichenfield LF, Shinall EA, Siegfried E, Rabinowitz LG, Esterly NB et al. Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1995;33:19-25.
- Fonseca E. Lesiones vasculares en el lupus eritematoso neonatal. Piel 1997; 12:115-7.
- Carrascosa JM, Ribera M, Bielsa I, Coroleu W, Ferrández C. Cutis marmorata telangiectásica congénita o neonatal lupus? Pediatr Dermatol 1996;13:230-2.
- Laxer RM, Roberts EA, Gross KR, Britton JR, Cutz E, Dommick J, et al. Liver disease in neonatal lupus erythematosus. J Pediatr 1990;116:238-42.
- Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. Pediatrics 2002;109:1-11.
- Watson R, Kang E, May M, Hudak M, Kickler T, Provost TT. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. Arch Dermatol 1988;124:560-3.
- Borrego L, Rodríguez J, Soler E, Jiménez A, Hernández B. Neonatal lupus erythematosus related to maternal leukocytoclastic vasculitis. Pediatr Dermatol 1997;14:221-5.
- Maynard B, Leiferman KM, Peters MS. Neonatal lupus erythematosus syndrome. J Cutan Pathol 1991;18:333-8.
- Puig L, Moreno A, Alomar A, Moragas JM. Erythema gyratum atrophicans transiens neonatale: a variant of cutaneous neonatal lupus erythematosus. Pediatr Dermatol 1988;5:112-6.
- Lipsker D, Di Cesare MP, Cribier B, Grosshans E, Heid E. The significance of the dust-like particles pattern of immunofluorescence. A study of 66 cases. Br J Dermatol 1998;138:1039-42.
- David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1992; 99:251-7.
- Herrero C. ¿Qué análisis hay que realizar en las enfermedades del tejido conectivo y cómo hay que valorar los resultados? Piel 2000;15:372-6.
- Parodi A, Rossera M, Barbieri L, Rebora A. Counterimmunolectrophoresis, ELISA and immunoblotting detection of anti-Ro/SSA antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. A comparative study. Br J Dermatol 1998; 138:114-7.
- Nieto N, Ramos JT, Romero I, Gómez-Reino C, Vanaclocha F, Martínez A. Lupus eritematoso neonatal. An Esp Pediatr 1997;47:311-4.
- Neidenbach PJ, Sahn EE. La (SSB)-positive neonatal lupus erythematosus: report of a case with unusual features. J Am Acad Dermatol 1993;29:848-52.
- 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.
- McCaughan DP, Sontheimer RD. Molecular characterization of the Ro/SS-A Autoantigen. J Invest Dermatol 1993;100:S73-9.

27. Lee LA, Barton Frank M, McCubbin VR, Reichlin M. Autoantibodies of neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1994;102:963-9.
28. Millard TP, Ashton GHS, Kondeatis E, Vaughan RW, Hughes GRV, Khamashta MAK, et al. Human Ro60 (SSA2) genomic organization and sequence alterations, examined in cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002;146: 210-5.
29. Watson RM, Scheel JN, Petri M, Kan JS, Provost TT, Ratrie H, 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.
30. 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.
31. Sheth AP, Esterly NB, Ratoosh SL, Smith JP, Hebert AA, Silverman E. U1RNP positive neonatal lupus erythematosus: association with anti-La antibodies? *Br J Dermatol* 1995;132:520-6.
32. Maddison PJ, Lee LA, Reichlin M, Sinclair A, Wasson C, Schemmer G, et al. Anti-p57: a novel association with neonatal lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1995;99:42-8.
33. Miyagawa S, Shinohara K, Fugita T, Kidoguchi K, Fukumoto T, Hashimoto K, et al. Neonatal lupus erythematosus: analysis of HLA class alleles in mothers and siblings from seven Japanese families. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:186-90.
34. Miyagawa S, Shinohara K, Kidoguchi K, Fujita T, Fukumoto T, Yamashina Y, 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.
35. Atherton DJ. The neonate. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology*. Londres: Blackwell Science, Ltd., 1998; p. 449-519.
36. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Significance of the anti-Ro(SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:147-69.