

Síndrome de superposición entre Esclerosis Sistémica y Lupus Eritematoso Sistémico: A propósito de un caso

Juan Sebastián Sánchez León¹, Marcela Nataly Parra Álvarez², Gladis Margarita Molina Alvarado³.

1. Hospital Clínico - Quirúrgico del día IESS Loja, Loja-Ecuador.
2. Centro de especialidades del niño, el adolescente y la familia IDEAS, Cuenca-Ecuador.
3. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Cuenca-Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Juan Sebastián Sánchez León
Correo Electrónico: juansebastian1516@hotmail.com
Dirección: Manuel Arturo Cisneros 2-03 y Ricardo Márquez Tapia.
Código Postal: EC-010206
Teléfono: [593] 0724111237 - [593] 984118923

Fecha de Recepción: 01-03-2022.
Fecha de Aceptación: 19-08-2022.
Fecha de Publicación: 30-08-2022.

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Sánchez J, Parra M, Molina G. Síndrome de superposición entre Esclerosis Sistémica y Lupus Eritematoso Sistémico: A propósito de un caso. Rev Med HJCA. 2022; 14 (2): 133-136. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2022.14.2.cc.20>

ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2022 Sánchez et al. Licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En cuanto a enfermedades autoinmunes, un síndrome de superposición u "Overlap" es definido como aquel que cumple con criterios de inclusión satisfactorios para dos enfermedades del tejido conectivo distintas al mismo tiempo. El LES es una de las patologías autoinmunes más conocidas y estudiadas, es conocida su superposición con otras enfermedades autoinmunes, siendo una de las menos frecuentes su asociación con ES. A continuación, presentamos un caso de superposición entre ES-LES, que fue diagnosticado muchos años luego del inicio de los síntomas.

CASO CLÍNICO: Paciente de sexo femenino de 45 años, con diagnóstico hace 14 años de Síndrome de Sjogren y Síndrome de Raynaud, sin tratamiento actual. Acudió para recibir atención médica por cuadro de astenia, sensación de falta de aire, eritema en dedos de pies, dolor articular en articulaciones interfalángicas distales de ambas manos y lesiones en uñas de mano. Tras valorar cuadro clínico y con ayuda de los exámenes complementarios, se descartó síndrome mixto de tejido conectivo. El paciente cumplía los criterios diagnósticos para LES (criterios ACR/EULAR 2019) y para ES (criterios ACR/EULAR 2013).

EVOLUCIÓN: Tras confirmar diagnóstico de Síndrome de Superposición LES-ES se inició tratamiento específico con fármacos inmunosupresores, al cual la paciente respondió favorablemente, con mejoría progresiva de su sintomatología, así como mejoría en los parámetros clínicos de laboratorio.

CONCLUSIÓN: Los síndromes de superposición, como el de ES-LES, son enfermedades poco descritas, cuya sospecha diagnóstica deberá basarse en la clínica compatible con las dos enfermedades de manera simultánea y deberá confirmarse con estudios de determinación de anticuerpos y otros exámenes complementarios de apoyo. El manejo irá guiado según el cuadro clínico específico del paciente y el pronóstico dependerá más que de la asociación de enfermedades, de la gravedad de las mismas.

PALABRAS CLAVE: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, ESCLEROSIS SISTEMICA, ENFERMEDADES AUTOINMUNES, ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.

ABSTRACT

Overlap Syndrome between Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus: A case report.

BACKGROUND: Regarding autoimmune diseases, an overlap syndrome is defined as one that meets satisfactory inclusion criteria for two different connective tissue diseases at the same time. SLE is one of the most well-known and studied autoimmune pathologies, its overlap with other autoimmune diseases is known, being one of the least frequent its association with Systemic Sclerosis (SS). Here we present a case of SLE-SS overlap, which was diagnosed many years after the onset of symptoms.

CASE REPORT: A 45-year-old female patient, diagnosed 14 years ago with Sjogren's Syndrome and Raynaud's Syndrome, without current treatment. She came to receive medical attention due to asthenia, a feeling of shortness of breath, erythema in the toes, joint pain in the distal interphalangeal joints of both hands, and lesions in the fingernails. After assessing the clinical features and with the help of complementary tests, mixed connective tissue syndrome was ruled out. The patient met the diagnostic criteria for SLE (2019 ACR/EULAR criteria) and SS (2013 ACR/EULAR criteria).

EVOLUTION: After confirming the diagnosis of SLE-ES Overlap Syndrome, specific treatment with immunosuppressive drugs was started, to which the patient responded favorably, with progressive improvement of her symptoms, as well as improvement in clinical laboratory parameters.

CONCLUSION: Overlapping syndromes, such as ES-SLE, are rarely poorly diseases; the diagnostic suspicion should be based on symptoms compatible with both diseases simultaneously and should be confirmed by antibody determination and supported with other complementary tests. Management will be guided by the specific clinical features of the patient and the prognosis will depend on the severity of the diseases, more than on the association of them.

KEYWORDS: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC SCLEROSIS, AUTOIMMUNE DISEASES, ANTINUCLEAR ANTIBODIES.

INTRODUCCIÓN

Un síndrome de superposición u “Overlap”, en el contexto de enfermedades autoinmunes, es definido como aquel que cumple con criterios de inclusión satisfactorios para dos enfermedades del tejido conectivo distintas al mismo tiempo [1].

El lupus eritematoso sistémico es una de las enfermedades autoinmunes más conocidas [2], cuya prevalencia es variable dependiendo de la región, entre 40 a 200 por cada 100 000 habitantes, siendo más frecuente en el sexo femenino en una relación 10:1 con hombres y más prevalente en afrodescendientes [3]. Su presentación asociada a otras enfermedades en un síndrome de superposición es variable, dependiendo de a qué otra patología autoinmune esté vinculada, siendo las más frecuentes: la asociación a Síndrome antifosfolipídico (SAAF), ahora considerado criterio diagnóstico para LES, con una prevalencia de 15 al 38% entre los pacientes con LES [2,4]; la asociación a Artritis Reumatoidea o “Rhupus” presente en un 5 % de los casos de pacientes con LES [2]; sin embargo hay asociaciones menos frecuentes como la que se presenta con ES (Esclerosis Sistémica), cuya prevalencia varía dependiendo de la región del mundo entre 7 a 44 por cada 100 000 habitantes [5], mientras que su prevalencia entre los pacientes con LES, en síndrome de superposición, es cercana al 2% según evidencia disponible [2, 6].

El diagnóstico de este síndrome se basará entonces en el cumplimiento de los criterios de clasificación para las dos enfermedades; es así que para lupus eritematoso sistémico nos basamos en los criterios ACR/EULAR 2019, mientras que para esclerosis sistémica utilizamos criterios ACR/EULAR 2013; teniendo en cuenta que cuando hay esta asociación se debe descartar el diagnóstico presuntivo de una enfermedad mixta de tejido conectivo [7]. El pronóstico de la enfermedad es incierto y dependerá de la gravedad de las manifestaciones presentes. El tratamiento dependerá de la clínica de cada paciente, pudiendo ser los fármacos inmunosupresores necesarios, en especial cuando existen síntomas cutáneos o pulmonares [1,7].

A continuación, presentamos un caso de superposición entre Esclerosis Sistémica-Lupus Eritematoso Sistémico que fue diagnosticado muchos años después del inicio de los síntomas.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino de 45 años con antecedente de síndrome de Raynaud y de Sjogren diagnosticados hace 14 años, además de gastritis crónica, síndrome de intestino irritable y migraña; con antecedentes quirúrgicos de apendicetomía, colecistectomía y 3 cesáreas, la primera por complicación en el embarazo que no refiere a las 24 semanas y las siguientes cesáreas subsecuentes. Refirió que por los diagnósticos mencionados se le prescribió, en los últimos años, Metotrexate, Cloroquina y Amlodipino, cumpliendo con esta prescripción por menos año, ya que al no sentir mejoría y por efectos adversos gastrointestinales decidió suspender tratamiento 6 meses antes de la consulta actual, sin mantener seguimiento por especialidad.

Acudió a consulta médica por presentar desde hace ya varios meses astenia marcada, en ocasiones sensación de falta de aire, eritema en pulpejos de dedos en especial en los pies, dolor articular en articulaciones interfalángicas distales de ambas manos y lesiones en las uñas de las manos.

Al examen físico llamaron la atención los siguientes hallazgos: labios delgados, nariz fina, “puffy fingers” o dedos en salchicha, “pitting” o depresiones puntiformes ungueales, fenómeno de Raynaud, además de eritema en dedos de ambos pies más pronunciado en

primer y segundo dedos, manchas hiperpigmentadas de bordes mal definidos en zona postero-superior del tórax y zonas de hipopigmentación (sal y pimienta). El resto del examen físico inicial sin hallazgos relevantes.

Imagen 1. Fotografías de la paciente en la valoración inicial.
A. Puffy-fingers y pitting ungueal en quinto dedo de mano izquierda B. Fenómeno de Raynaud, eritema distal en dedos de pies.



Imagen 2. Discromía en sal y pimienta en tórax posterior de la paciente.



Por los antecedentes y clínica de la paciente se procedió a solicitar exámenes complementarios de diagnóstico; con resultado de PCR (proteína C reactiva), biometría hemática, glucosa, parámetros de función renal y hepática normales. En exámenes específicos para evaluar autoinmunidad se encontraron los resultados que se presentan en la Tabla 1.

Con estos resultados, se decidió solicitar otros exámenes de laboratorio e imagen. En exámenes de laboratorio se presentó el hallazgo de proteinuria de 24 horas de 1 552.59 mg/dL/día. En tomografía de alta resolución de tórax se reportó únicamente incipientes y pequeñas radioopacidades mal definidas a nivel posterior del segmento apical de ambos lóbulo pulmonares inferiores. El electrocardiograma realizado fue normal y ecocardiograma reportó insuficiencia tricúspide leve e insuficiencia mitral leve-moderada.

Con lo disponible se valoró el cuadro clínico de la paciente, quién cumplía los criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico (criterios ACR/EULAR 2019): Anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos, anti DNA positivo, proteinuria, anticuerpos antifosfolipídicos (18 puntos de 10 necesarios). Además cumplía también los criterios de inclusión para Esclerosis Sistémica (criterios ACR/EULAR 2013): puffy-fingers o dedos en salchicha, “pitting”, fenómeno de Raynaud, anticuerpos anticentrómero positivos (11 puntos de 9 necesarios).

Tabla 1. Anticuerpos y otros exámenes complementarios de laboratorio diagnósticos solicitados en la paciente tras primera consulta.

Parámetro	Resultados	Rango Referencial
Anticuerpos Anti-centrómero	>300 U/ml*	< 10 U/ml
Anticuerpos anti SCL70	3.90 U/ml	< 15 U/ml
Complemento C3	134 mg/dl	90 - 180 mg/dl
Complemento C4	17.5 mg/dl	10 - 40 mg/dl
Anticuerpos anticardiolipinas IGG	4.4 U/ml	< 10 U/ml
Anticuerpos anticardiolipinas IGM	15.9 U/ml*	<7 U/ml
Anticoagulante lúpico	31 seg*	34 - 40 seg.
Anticuerpos anti DNA	33 U/ml*	< 25 U/ml
Anticuerpos anti B2 Glicoproteína IGM	14 U/ml*	< 8 U/ml
Anticuerpos anti B2 Glicoproteína IGG	5 U/ml*	< 5 U/ml
ANAS	1 / 2560*	1 / 80
Anticuerpos anti U1RNP	1.6 U/ml	< 12 U/ml

ANAS: anticuerpos antinucleares.

Fuente: Historial médico del paciente.

Elaborado: Sánchez J.

Para descartar enfermedad mixta de tejido conectivo se solicitó realizar anticuerpos Anti-U1RNP, que resultaron negativos; con este resultado y por no poseer criterios de miositis, se descartó esta sospecha diagnóstica. Con todos los datos disponibles se determinó el diagnóstico de Síndrome de superposición Lupus Eritematoso Sistémico-Esclerosis Sistémica y se decidió iniciar tratamiento con: micofenolato de mofetilo 500 mg dos veces al día, hidroxicloroquina 200 mg cada día, nifedipino 10 mg cada día, ácido acetilsalicílico 100 mg cada día y prednisona 5 mg cada día.

EVOLUCIÓN

Se dio seguimiento al caso luego de iniciado el tratamiento. La paciente refirió mejoría progresiva de la astenia y de los dolores articulares. En control subsecuente a los dos meses del diagnóstico se solicitaron exámenes de laboratorio de control de valores de anticuerpos, los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Anticuerpos y otros exámenes complementarios de laboratorio diagnósticos solicitados en la paciente en el seguimiento.

Parámetro	Resultados	Rango Referencial
Anticuerpos anti-Ro	1.7 U/ml	< 18 U/ml
Anticuerpos anti La	1.9 U/ml	< 18 U/ml
ANAS IFI	Positivos: patrón AC-3 1/640 y patrón AC-21 1/320*	
AMAS	29.4 U/ml*	< 18 U/ml
Anticuerpos anti DNA	38 U/ml*	< 35 U/ml
Anticuerpos anticentrómero	1441 U/ml*	< 15 U/ml
Anticuerpos anti SCL70	6.7 U/ml	< 15 U/ml
Anticuerpos anti SM	4 U/ml	< 12 U/ml
ANCAS	Negativo	< 10 U/ml

ANAS: anticuerpos antinucleares; IFI: inmunofluorescencia; SM: Smith; AMAS: Anticuerpos antimitocondriales; ANCAS: Anticuerpos anticitoplasma de Neutrófilo.

Fuente: Historial médico del paciente.

Elaborado: Los autores.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso de superposición de Esclerosis Sistémica con Lupus Eritematoso Sistémico, síndrome para el cual fue complejo llegar al diagnóstico, pues la información de la que se dispone actualmente es limitada, se conoce poco de su epidemiología, características clínicas y pronóstico [6].

Para llegar al diagnóstico de este síndrome es fundamental que el paciente cumpla con los criterios de inclusión para las dos enfermedades. En el presente caso, para establecer el diagnóstico se utilizaron los últimos criterios ACR/EULAR para las dos enfermedades. Además de los criterios establecidos, se debe tener presente otros hallazgos que son muy frecuentes en este síndrome de superposición, como el fenómeno de Raynaud, las lesiones ungueales, alteraciones pulmonares y proteinuria, todas presentes en esta paciente. Otros posibles hallazgos clínicos en pacientes con este síndrome son: úlceras digitales, calcinosis, lupus discoide, nefritis lúpica, alteraciones esofágicas [6,8].

En cuanto a la determinación de anticuerpos para el diagnóstico, según datos disponibles, del total de pacientes con esclerosis sistémica que presentan algún tipo de síndrome de superposición, más del 96% tendrá anticuerpos antinucleares positivos [9]. Es importante tener en cuenta que el 70% de pacientes que tienen anticuerpos anticentrómero positivos cumplirán criterios de inclusión para esclerosis sistémica y cuando estos se asocian a ANAS será muy frecuente la asociación a un síndrome de superposición como con LES [10]. En cuanto a anticuerpos antinucleares la valoración del patrón es muy importante, un patrón AC-3 está presente en un grupo importante de pacientes con síndrome de superposición con Esclerosis sistémica [11]. Otros parámetros alterados encontrados con frecuencia en pacientes con síndrome de superposición ES-LES son: anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas (como en el caso de nuestro paciente) [6].

En cuanto al tratamiento en síndromes de superposición, no se dispone de estudios clínicos en este grupo de pacientes, ni de guías estandarizadas y el tratamiento se basa en las enfermedades que conforman el síndrome de superposición y en el cuadro clínico específico que presente el paciente, en este caso esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico [12]. En nuestro medio, la combinación más utilizada incluye: corticoides, antimaláricos e inmunosupresores tipo micofenolato o azatioprina; siendo esta la combinación utilizada en nuestro paciente, con una buena respuesta al tratamiento y con remisión hasta el último control [2].

El pronóstico de los pacientes dependerá mucho de la gravedad de las manifestaciones clínicas y la afectación orgánica, no así, del diagnóstico del síndrome de superposición, pues no se han encontrado diferencias estadísticas significativas en relación a la sobrevida entre los pacientes que tienen este síndrome y los pacientes con diagnóstico aislado de esclerosis sistémica o LES[1,2,6].

CONCLUSIÓN

Los síndromes de superposición, como el de ES-LES, son enfermedades poco descritas, cuya sospecha diagnóstica deberá basarse en la clínica compatible con las dos enfermedades de manera simultánea y deberá confirmarse con estudios de determinación de anticuerpos y otros exámenes complementarios de apoyo. El manejo irá guiado según el cuadro clínico específico del paciente y el pronóstico dependerá más que de la asociación de enfermedades, de la gravedad de las mismas.

RECOMENDACIÓN

Al ser una asociación poco estudiada, se recomienda basarse en criterios objetivos para su diagnóstico, como los criterios de inclusión de la ACR/EULAR para cada una de las enfermedades,

descartando otras causas probables de los síntomas y hallazgos encontrados. Para el tratamiento nos guiaremos según la evidencia disponible para cada una de las enfermedades y de acuerdo a las manifestaciones que se presenten en el curso de la enfermedad.

ABREVIATURAS

ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; ANAS: anticuerpos antinucleares; IFI: inmunofluorescencia; SM: Smith; AMAS: Anticuerpos antimitocondriales; ANCAS: Anticuerpos anticitoplasma de Neutrófilo; AC-3: Centrómero; AC-21: Reticular citoplasmático/AMA; SAAF: Síndrome antifosfolípido; PCR: proteína C reactiva.

AGRADECIMIENTOS

No aplica.

FINANCIAMIENTO

Estudio autofinanciado por los autores.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se obtuvieron los datos de la historia clínica única del paciente en el establecimiento de salud en el que fue atendida y las referencias bibliográficas a través de revistas on-line.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JS, MP, GM: Concepción y diseño del artículo. JS, MP, GM: Redacción y revisión crítica del contenido. JS, MP: recopilación de los datos y revisión bibliográfica.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

-Juan Sebastián Sánchez León. Médico Internista. Hospital del día IESS Central Loja. Cuenca, Azuay – Ecuador.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-1873>

-Marcela Nataly Parra Álvarez. Médica general Universidad del Azuay. Libre ejercicio profesional, Cuenca, Azuay, Ecuador.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4131-4877>.

-Gladis Margarita Molina Alvarado. Médico Internista. Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Azuay-Ecuador.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0881-5752>.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

APROBACIÓN DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Los autores cuentan con el consentimiento informado por parte del paciente y de la Institución para la publicación del caso clínico y sus imágenes.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICAR

Todos los pacientes dieron su consentimiento para la publicación del presente artículo.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sánchez J, Parra M, Molina G. Síndrome de superposición entre Esclerosis Sistémica y Lupus Eritematoso Sistémico: A propósito de un caso. Rev Med HJCA. 2022; 14 (2): 133-136. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2022.14.2.cc.20>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cirstea C, Barbulescu A, Ciurea P. Overlap Syndrome-Systemic Sclerosis, Systemic Lupus Erythematosus and Dermatomyositis - Case Report. Curr Health Sci J. 2015; 41 (3): 269-273. doi: 10.12865/CHSJ.41.03.13
2. Miranda HE, Calderón GS, Gándara M. Síndrome de superposición en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Cambios rev. méd. 2019; 18(2):32-38, Disponible en: <https://revistahcam.iesc.gob.ec/index.php/cambios/article/view/538/257>
3. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Silman A. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. Br J Rheumatol. 1990; 29(3):185-8. DOI: 10.1093/rheumatology/29.3.185
4. García-Martín P, et al. Prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con lupus eritematoso cutáneo subagudo y crónico. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:232-8. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-prevalencia-anticuerpos-antifosfolipido-pacientes-con-articulo-S000173101200539X>
5. Bergamasco A, Hartmann N, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Clin Epidemiol. 2019; 11: 257-263. doi: 10.2147/CLEP.S191418
6. Alharbi S, Ahmad Z, Bookman A, Touma Z, Sanchez-Guerrero J, Mitsakakis N, et al. Epidemiology and Survival of Systemic Sclerosis-Systemic Lupus Erythematosus Overlap Syndrome. The Journal of Rheumatology. 2018; 45 (10):1406-1410. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/45/10/1406#:~:text=The%20prevalence%20of%20SSc%20SLE%20overlap%20syndrome%20ranges%20from%208.4%2C6%2C9%E2%80%939313>
7. Liles C, Warner C, Warwar R. A case of systemic sclerosis/lupus overlap syndrome presenting with bilateral cotton wool spots. American Journal of Ophthalmology Case Reports. 2020;20: 100967. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100967
8. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. Int J Rheum Dis. 2016;19(9):13-23. doi: 10.1111/1756-185X.12884.
9. Pakodzi A, Nihtyanova S, Moizadeh P, Ong V, Black C, Denton C. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. J Rheumatol. 2011;38(11):2406-2409. doi: 10.3899/jrheum.101248
10. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticomplement antibodies. J Rheumatol. 2005;32(8):1488-94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16078324/>
11. Nakono M, Ohuchi Y, Hasegawa H, et al. Clinical significance of anticomplement antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000; 27(6): 1403-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852261/>
12. Greidinger, E. L. (2016). Overlap Syndromes. Systemic Lupus Erythematosus. Basic, Applied and Clinical Aspects. 2016:425-430. doi:10.1016/b978-0-12-801917-7.00048-6