



Artículo de revisión

Prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso sistémico

Prevalence of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus

Julio César Velasco MD^a
Camilo Andrés Neisa MD^b
Juan Miguel Murcia MD^c
Ledmar Jovanny Vargas MD^d

^a Universidad de Boyacá Regional de la Orinoquia, Yopal Colombia.

^b Universidad de Boyacá, Hospital Universitario San Rafael Tunja, Colombia.

^c Universidad de Boyacá. Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta Colombia.

^d Epidemiólogo. Universidad de Boyacá, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia.

RESUMEN

Introducción: las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes en el lupus eritematoso sistémico (LES) y han tomado mayor interés debido a la creciente prevalencia. La clínica es de difícil reconocimiento por la presentación diversa y variable. Este estudio se enfocó en resaltar el patrón de participación de dichas manifestaciones en LES para identificar y abordar de manera oportuna la enfermedad. **Objetivo:** determinar la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en individuos mayores de 18 años con LES. **Materiales y métodos:** revisión sistemática de la literatura científica en diferentes bases de datos, seleccionando los estudios transversales y de prevalencias que evaluaran las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. **Resultados:** se eligieron 26 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión siendo las manifestaciones más comunes la cefalea, convulsiones, alteración cognitiva, depresión y ansiedad. Las menos frecuentes fueron miastenia grave, síndrome de Miller Fisher, mononeuritis múltiple y pérdida de la concentración. **Conclusión:** las manifestaciones estudiadas tienen una prevalencia elevada en toda la población, tanto las neurológicas como las psiquiátricas y no siempre las reconoce el clínico faltando el diagnóstico oportuno para determinar si son causadas por la actividad lúpica en el sistema nervioso o corresponden a otras disrupciones orgánicas.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, manifestaciones neurológicas, trastornos mentales, prevalencia.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: septiembre 16 de 2022
Fecha aceptado: enero 30 de 2024

Autor para correspondencia:
Dr. Julio César Velasco
julvelasco@uniboyacá.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1423

ABSTRACT

Introduction: neuropsychiatric (NP) manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) are common and have gained interest due to their increasing prevalence. Their clinical recognition is difficult because of their diverse and variable presentation. This study is focused on highlighting the forms of NP involvement for their recognition and treatment. **Objective:** to determine NPSLE manifestations prevalence in SLE patients aged 18 years or older. **Materials and methods:** a systematic review of the scientific literature in various databases, selecting cross-sectional and prevalence studies evaluating NPSLE manifestations. **Results:** 26 articles which met the inclusion criteria were selected, the most common manifestations being headache, seizures, cognitive dysfunction, depression, and anxiety. Other less frequent manifestations include myasthenia gravis, Miller Fisher syndrome, mononeuritis multiplex and concentration loss. **Conclusion:** both neurological and psychiatric manifestations studied, have a high prevalence in the total population, and are not always recognized by clinicians, lacking a timely diagnosis to determine whether they are caused by SLE disease activity on the nervous system or other end-organ dysfunctions.

Key words: systemic lupus erythematosus, neurological manifestations, mental disorders, prevalence.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, se caracteriza por la variedad de manifestaciones clínicas que pueden presentarse durante la evolución de la enfermedad.¹ El término lupus deriva del latín “lobo”, debido a que el rostro inflamado del paciente adopta una similitud con la cara de este animal. Cursa con periodos de remisión y de exacerbación (brote) con ciclos prolongados de actividad subclínica, convirtiéndolo en una enfermedad impredecible.^{1,2}

En Colombia la información demográfica disponible en los RIPS (registro individual de prestación de servicio) de los pacientes con diagnóstico de LES entre los años 2012 y 2016, identificaron 41.804 casos para una prevalencia promedio de 8,77/10.000 habitantes durante el periodo estudiado, (12,6/10.000 habitantes en mayores de 18 años), siendo mayor en el grupo etario de 45 a 49 años (6,058/10.000 habitantes), así mismo la relación mujer hombre fue mayor en el sexo femenino (M/H 8,07:1). Respecto a la distribución departamental los de mayor prevalencia fueron: Bogotá D.C 13.474 casos (17,68/10.000 habitantes), seguido de Antioquia con 9.893 casos (15,51/10.000 habitantes), y Valle del Cauca con 6.020 casos (13,18/10.000).²

La prevalencia del LES neuropsiquiátrico (NPSLE) varía del 37–95% depende de las definiciones, diseños (prospectivos y retrospectivos), población estudiada (adulto o pediátrica), raza, duración, gravedad, y el seguimiento.^{2,3} Las manifestaciones más comunes incluyen alteraciones cognitivas (55-80%), cefalea (24-72%), trastornos de ánimo (14-57%), apoplejías (5-18%), convulsiones (6-51%), polineuropatía (318%), ansiedad (7-24%), y psicosis (8%).³

Los autores realizaron una revisión exhaustiva en la literatura, encontrando que existen pocos estudios que evalúen las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

por lo que este artículo es importante porque describe la prevalencia de estas manifestaciones en la población adulta.

OBJETIVO GENERAL

Cuál es la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en individuos mayores de 18 años con lupus eritematoso sistémico.

METODOLOGÍAS

Tipo de estudio y población: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica donde se analizó la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en individuos con diagnóstico de LES. Se seleccionaron los estudios que describieron y analizaron la prevalencia de NPSLE.

Restricciones de búsqueda: fueron realizadas por tres investigadores independientes entre el 8 de septiembre y el 3 de octubre de 2020, usando las bases de datos Pubmed/Medline, Scopus, Cochrane, Science Direct, Direme, Redalyc, Embase, DOAJ, y Scielo. Las palabras utilizadas en la estrategia de búsqueda fueron (inglés y español): systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric manifestations.

Criterios de inclusión: estudios transversales y de prevalencia.

Criterios de exclusión: investigaciones distintas a las mencionadas en los criterios de inclusión. Artículos que no evaluarán los desenlaces estipulados.

Restricciones empleadas en la búsqueda: se restringe la búsqueda de la literatura a humanos, mayores de 18 años, y publicaciones de los últimos cinco años en idiomas español e inglés.

RESULTADOS

Selección de estudios

Aplicado los criterios establecidos y la estrategia de búsqueda, obtuvimos en la investigación 360 artículos. Seguido a esto se aplicaron los límites y restricciones de búsqueda donde se excluyeron 96 artículos, quedando un total de 264. Posteriormente se continuó a descartar los estudios según el título (146) quedando 118 artículos. En conclusión, se hizo la respectiva revisión en su totalidad, donde se eliminaron 98 por estar duplicados, finalmente, los artículos restantes empleados son los que se presentan en las referencias bibliográficas.⁴⁻²³

El proceso de selección de los estudios se evidenciará en el diagrama de flujo (**figura 1**) de acuerdo con la declaración de PRISMA.

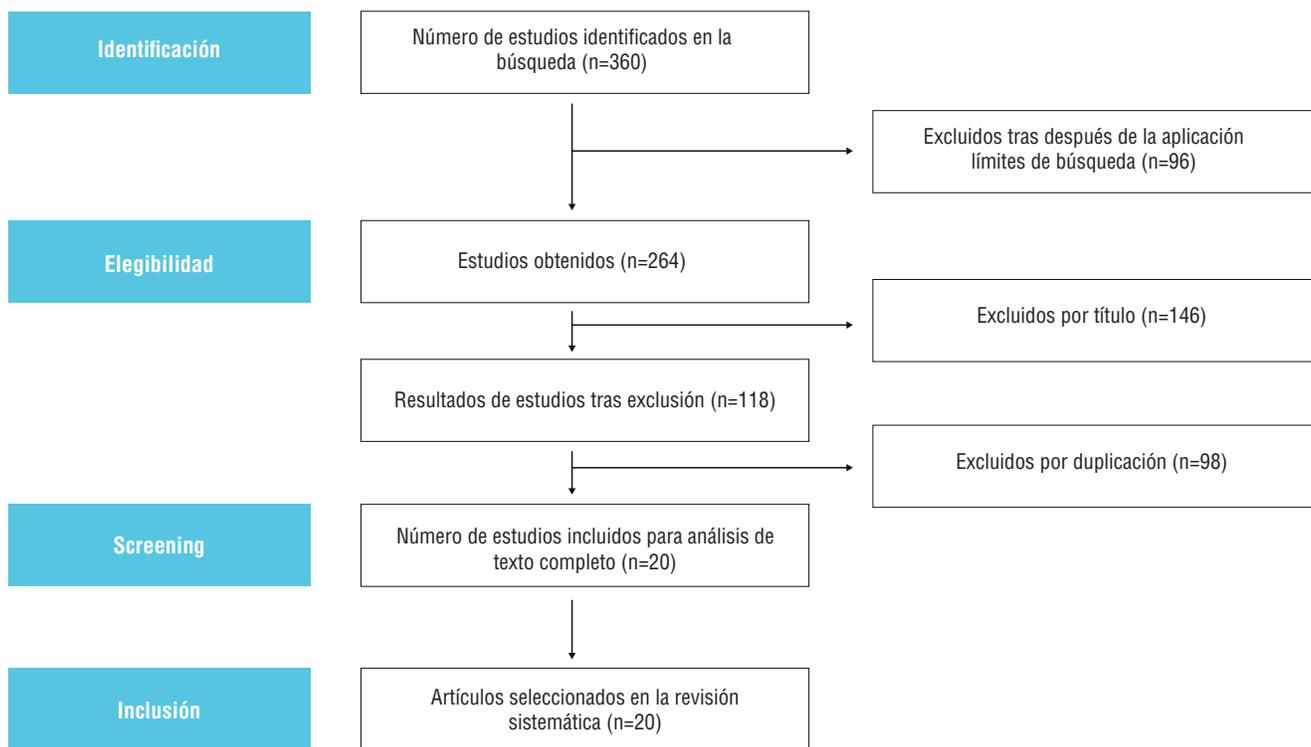


Figura 1. Flujograma: proceso inclusión de estudios. Fuente: los autores.

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas en lupus eritematoso sistémico

Li Wang, et al. (2015) (4)	4747	Cefalea	88.2
		Alteración conciencia	41.2
		Convulsiones	35.3
		Hemorragia subaracnoidea	23.5
		ECV	11.8

>>

H.W. Cui, et al. (2019) (5)	7059	Convulsiones	80
XiangYang Huang, et al. (2016) (6)	2203	Convulsiones	7.13
A. Bortoluzzi, et al. (2019) (7)	1224	Polineuropatía	39.2
		Neuropatía craneal	30.9
		Mononeuritis única	12.4
		Mononeuritis múltiple	8,2
John G. Hanly, et al. (2019) (8)	1824	Neuropatía periférica	41
		Mononeuropatía	27.3
		Neuropatía craneal	24.2
GY Ahn, et al. (2018) (9)	1121	ECV	47
		Meningitis aséptica	16
		Convulsiones	71
		Mononeuropatía múltiple	22
		Neuropatía craneal	14
		Polineuropatía	28
		Confusión aguda	19

Abreviaturas: Enfermedad cerebrovascular (ECV). Fuente: los autores.

Tabla 2. Manifestaciones psiquiátricas en lupus eritematoso sistémico

Autor/Año	Población	Manifestaciones neuropsiquiátricas	Prevalencia (%)
GY Ahn, et al. (2018) (9)	1121	Trastornos del estado ánimo	89
		Psicosis	26
		Ansiedad	36
Vandana Pradhan, et al. (2015) (10)	60	Psicosis	75
		Ansiedad	18
		Trastorno del estado ánimo	30
John G. Hanly, et al. (2015) (11)	1827	Trastorno del estado ánimo	12.7
		Depresión	44.5
SH Tay, et al. (2015) (12)	110	Depresión	15.5
		Ansiedad	40.9
Yi -Chien Chiang, et al. (2019) (13)	75	Pesadillas	37.3
		Pérdida de concentración	30.7
		Perturbación memoria	37.3
Sanjeeb Kakati, et al. (2017) (14)	52	Depresión	26.31
		Psicosis	21.05
		Ansiedad	10.52

>>

Autor/Año	Población	Manifestaciones neuropsiquiátricas	Prevalencia (%)
César Magro- Checa, et al. (2017) (15)	304	Trastorno del estado ánimo	10.2
		Ansiedad	9.1
C. Flower, et al. (2017) (16)	336	Psicosis	49.1
Heidi Fernández, et al. (2019) (17)	85	Ansiedad	41
		Trastorno del estado ánimo	40
		Psicosis	1
Lijuan Zhang, et al. (2017) (18)	10828	Depresión	30
		Ansiedad	40
I. Etchegaray-Morales, et al. (2017) (19)	138	Depresión	50
H. Muhammed, et al. (2017) (20)	101	Ansiedad	5
		Depresión	4
K. Mohammad-Amin, et al. (2018) (21)	146	Psicosis	2
		Trastorno del estado ánimo	57
John G. Hanly, et al. (2019) (22)	1826	Psicosis	80
Alessandra Bortoluzzi, et al. (2018) (23)	336	Trastorno del estado ánimo	16.4

Fuente: los autores.

El LES suele distinguirse por la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden presentarse durante la evolución de la enfermedad, siendo de mayor importancia aquellas de origen neuropsiquiátrico debido a su creciente prevalencia y el gran impacto que tiene en el funcionamiento y calidad de vida. Las NPSLE involucran trastornos potencialmente mortales donde el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno es fundamental para mejorar el pronóstico en los individuos.²¹⁻²³

Alessandra Bortoluzzi, y col.²³ describen que las NPSLE tiene una prevalencia muy variable, oscila entre 14 y 75%, donde las alteraciones cognitivas, psicosis, y trastorno de ansiedad fueron las manifestaciones psiquiátricas principales, siendo coincidente con lo encontrado en los resultados de este estudio. Las manifestaciones neurológicas, aunque frecuentes en LES, a menudo no se reconocen debido a su presentación diversa y variada, por lo tanto, es indispensable resaltar el patrón de participación neurológica para ayudar en la identificación temprana²⁴, los síntomas y complicaciones neurológicas encontradas fueron convulsiones, cefalea, disfunción cognitiva, ECV, neuropatía periférica, confusión aguda, meningitis aséptica, polineuropatía, neuropatía craneal, ECV, neuromielitis óptica, miastenia grave, hemorragia subarácnoidea, isquemia multifocal crónica y alteración de conciencia, siendo la cefalea y convulsiones las manifestaciones más comunes.

Patogenia del LES y NPSLE

Los mecanismos implicados en la patogenia del LES se han estudiado intensamente, a pesar de esto aún no se ha logrado conocer el mecanismo exacto implicado en el desarrollo de

la enfermedad.^{24,25} A continuación, se describen algunos procesos implicados en la patogenia del LES:

Vasculopatía

Se ha logrado establecer que más que un proceso de vasculitis, lo que ocurre es un proceso de vasculopatía, en el cual se acumulan múltiples células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos, se generan cambios proliferativos de la íntima e hialinización vascular, propiciando alteraciones en la barrera hematoencefálica, lo que permite el paso de auto-anticuerpos al sistema nervioso central o genera pequeños infartos debido a la oclusión luminal.²⁶

Desregulación inmune

La respuesta inmune innata desempeña un papel importante en la patogénesis del LES. Esta contribuye tanto a la lesión tisular mediante la liberación de citoquina inflamatorias como en la activación aberrante de células T/B autoreactivas, neutrófilos, y expresión de genes regulados por interferones tipo I (INF), ocasionando en mayor medida un incremento en la producción de autoanticuerpos con la consecuente lesión orgánica.²⁷

Acción de los anticuerpos y NPSLE

Los autoanticuerpos han sido implicados en la fisiopatología de la enfermedad como colaboradores de la vasculopatía y favorecer la lesión neuronal directa, a través de autoanticuerpos de tipo anti-ribosomales p generando compromiso difuso del sistema nervioso central, los anticuerpos antifosfolípidos (anti B1, glicoproteína, anti-cardiolipinas, anticoagulante lúpico) se han relacionado con manifestaciones locales como enfermedad cerebrovascular, convulsiones, trombosis venosa y disfunción cognitiva y los

anticuerpos antineurales se han relacionado con psicosis y convulsiones presentes en 45% de los pacientes con LES y con compromiso del sistema nervioso central.²⁶⁻²⁸

Disfunción del plexo coroideo

El plexo coroideo posee células gliales que tienen receptores de complejos inmunes con evidencia de depósito de complemento e IgG.²⁷⁻²⁹

Actividad proinflamatoria

Los efectos de las citoquinas tienen un papel importante en la patogénesis, se han encontrado niveles elevados de IL-2; IL-6; IL-10; IL-12; IL-17; INF-alfa y gamma en el suero de pacientes con NPSLE.^{28,29}

Limitaciones

Durante la ejecución encontramos que la población incluida en la mayoría de los estudios no era significativa, el factor principal que evaluaban fue el sociodemográfico y pocos analizaban las manifestaciones neuropsiquiátricas presentando limitaciones para el análisis estadístico de otras variables.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones NPSLE no son infrecuentes, tiene una prevalencia elevada en toda la población, estas manifestaciones neurológicas y psiquiátricas no son bien reconocidas por el clínico, resultando ser un reto realizar un diagnóstico oportuno, debido a la complejidad que existe para determinar si estas son causadas por la actividad de lupus en el sistema nervioso o son propias de otras disrupciones orgánicas. Es necesario motivar al desarrollo de herramientas diagnósticas que permitan diferenciar las manifestaciones neuropsiquiátricas específicas durante la actividad patológica de lupus para disminuir las tasas de morbimortalidad causada por esta entidad patológica.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

La anterior investigación no tuvo financiamiento.

REFERENCIAS

1. Ali A, Sayyed Z, Ameer MA, Arif AW, Kiran F, Iftikhar A, Iftikhar W, Ahmad MQ, Malik MB, Kumar V, Dass A, Sami SA, Sapna F, Waqas N. Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Disease Pathology and Its Management. *Cureus*. 2018;10(9): e3288. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.3288>.
2. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Cock DR. Prevalencia y características demográficas del Lupus Eritematoso Sistémico en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la protección social. *Reumatol Clínica*. 2019;(August). <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.23584.07683>
3. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Physiopathogenic and therapeutic basis. *Reumatol Clín (Engl Ed)*. 2013;9(6):331–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2013.02.007>.
4. Wang L, Chen H, Zhang Y, Liu W, Zheng W, Zhang X, Zhang F. Clinical Characteristics of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Centre Experience in China. *J Immunol Res*. 2015;2015:540738. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/540738>.
5. Cui H-W, Lei R-Y, Zhang S-G, Han L-S, Zhang B-A. Clinical features, outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Lupus*. 2019;28(8):961-969. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319856416>.
6. Huang XY, Magder LS, Petri M. Predictors of incident seizure in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2016;43(3):565–75. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.150135>.
7. Bortoluzzi A, Piga M, Silvagni E, Chessa E, Mathieu A, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus*. 2019;28(4):465-474. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319828499>.
8. Hanly JG, Urowitz MB, Gordon C, Bae S-C, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of outcomes in an international inception cohort using a multistate model approach. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):356–62. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216150>.
9. Ahn GY, Kim D, Won S, Song ST, Jeong H-J, Sohn I-W, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*. 2018;27(8):1338-1347. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318772021>.
10. Pradhan V, Patwardhan M, Rajadhyaksha, A. Dhawale N, Ghosh K. Neuropsychiatric manifestations and associated autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients from Western India. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):541–545. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3114-z>.
11. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC. Mood disorders in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1837-47. <https://doi.org/10.1002/art.39111>.
12. Tay SH, Cheung PPM, Mak A. Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(13):1392-1399. <https://doi.org/10.1177/0961203315591026>.

13. Chiang YC, Huang JL, Wang CH, Lee HC, Lee MY, Hsiao YC. Symptom clustering in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Adv Nurs.* 2019;75(1):54-62. <https://doi.org/10.1111/jan.13825>.
14. Kakati S, Barman B, Ahmed SU, Hussain M. Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(1):OC05-OC09. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23773.9280>.
15. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Liesbeth JJ, Beart-van de Voorde L, Middelkoop HA, Van der Wee NJ, et al. Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology.* 2017;56(10):1676-1683. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex019>.
16. Flower C, Hambleton I, Corbin D, Marquez S, Edghill R. The spectrum of neuropsychiatric lupus in a Black Caribbean population: a report of the Barbados National Lupus Registry. *Lupus.* 2017;26(10):1034-1041. <https://doi.org/10.1177/0961203317692431>.
17. Fernandez H, Cevallos A, Jimbo Sotomayor R, Naranjo-Saltos F, Mera Orces D, Basantes E. Mental disorders in systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1689-95. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04423-4>.
18. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1234-1>.
19. Etchegaray-Morales I, Méndez-Martínez S, Jiménez-Hernández C, Mendoza-Pinto C, Alonso-García NE, Montiel-Jarquín A, et al. Factors associated with health-related quality of life in Mexican lupus patients using the LupusQol. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170209. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170209>.
20. Muhammed H, Goyal M, Lal V, Singh S, Dhir V. Neuropsychiatric manifestations are not uncommon in Indian lupus patients and negatively affect quality of life. *Lupus.* 2018;27(4):688-93. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317747720>.
21. Mohammad-Amin K, Gholamreza Z, Bobak M, Zahra N, Mousavi-Torshizi M, Vahid Z. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018;2018:2548142. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2548142>.
22. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae S-C, et al. Psychosis in systemic lupus erythematosus: Results from an international inception cohort study. *Arthritis rheumatol.* 2019;71(2):281-9. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40764>.
23. Bortoluzzi A, Scirè CA, Govoni M. Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:68. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00068>.
24. Fatemi A, Matinfar M, Saber M, Smiley A. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(10):974-80. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12807>.
25. Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2015;22(1):16-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.001>.
26. Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, Valenzuela RA, Burgos PI, Cuitino L, et al. Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2019;10:772. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00772>.
27. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172(11): ITC81-ITC96. <http://dx.doi.org/10.7326/aitc202006020>.
28. Nichilatti LP, Fernandes JM, Marques CP. Physiopathology of pain in systemic erythematosus lupus. *Lupus.* 2020;29(7):721-726. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320919872>.
29. Kerbler L, Brunner J. Pathophysiology of Vascular Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2021;38(5):30799. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2021.38.006224>.

