

## Reporte de serie de casos

### Manifestaciones clínicas e histopatológicas de lupus eritematoso sistémico bulloso en un hospital de tercer nivel de atención. El Salvador. 2016.

Lic. Roberto de Jesús Cardoza<sup>1</sup>, Dra. María Elena Castelar<sup>2</sup>, Dra. Lisbeth Margarita Serpas<sup>3</sup>, Dra. Mirna Muñoz<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Salud-MINSAL. El Salvador, Centroamérica.

<sup>2</sup> Servicio de Dermatología –Hospital Nacional Rosales-MINSAL. El Salvador.

<sup>3</sup> Servicio de Patología –Hospital Nacional Rosales-MINSAL. El Salvador.

<sup>4</sup> Servicio de Reumatología –Hospital Nacional Rosales-MINSAL. El Salvador.

## RESUMEN

**Introducción:** Entre las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico (LES), según los nuevos criterios de clasificación de 2012, está el lupus eritematoso sistémico bulloso, la cual es una enfermedad ampollosa subepidérmica, mediada por anticuerpos que afecta especialmente a adultos jóvenes entre la segunda y cuarta década de vida. Se ha asociado a un fenómeno de autoinmunidad hacia el colágeno tipo VII. Es poco frecuente, con una incidencia estimada de menos de 0,5 casos por millón de habitantes por año.

**Objetivo:** Describir las manifestaciones clínicas e histopatológicas de Lupus Eritomatoso Sistémico Bulloso (LESB) en pacientes con diagnóstico de LES atendidas en el Hospital Nacional Rosales en El Salvador. **Método:** El método utilizado es descriptivo, donde se revisaron expedientes clínicos de los pacientes. **Resultados:** Con las manifestaciones clínicas, pruebas histopatológicas e inmunofluorescencia y pruebas de laboratorio se logró determinar que las erupciones ampollares en los pacientes descritos son manifestaciones cutáneas del Lupus Eritematoso Sistémico bulloso. **Conclusiones:** El LESB, es una manifestación cutánea muy rara del LES, generalmente existe un paciente por cada 5 millones de personas sanas. Se caracteriza por lesiones vesículo-ampollares y sus manifestaciones clínicas pueden aparecer en cualquier momento en la evolución del LES.

**Palabras claves:** Lupus eritematoso sistémico, Lupus eritematoso sistémico buloso.

## INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune crónica. Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes y se presentan de un 80-90% en los pacientes. Estas se clasifican como agudas, subagudas y crónicas. Entre las manifestaciones agudas está el lupus eritematoso sistémico buloso (LESB), la cual es una rara manifestación cutánea del lupus eritematoso sistémico (LES)(1). Es una enfermedad ampollar subepidérmica, mediada por anticuerpos, usualmente asociado a un fenómeno de autoinmunidad hacia el colágeno tipo VII, aunque nuevos estudios de inmunofluorescencia indirecta han mostrado que también existen anticuerpos contra la membrana basal. (2, 3). Se caracteriza clínicamente por la presencia de ampollas y vesículas cutáneas, a menudo pruriginosas, que se extienden sobre una piel eritematosa o

normal y se encuentra principalmente en cara, cuello y parte superior del tronco (4,5). Afecta especialmente a mujeres jóvenes entre la segunda y cuarta década de vida (5). Es una entidad muy poco frecuente representando entre 2-3% de los casos de la enfermedad, con una incidencia estimada de menos 0,5 casos por millón de habitantes por año (5,6,7). Es una manifestación cutánea aguda de LES (8). El presente artículo es un reporte de dos pacientes con lupus eritematoso sistémico buloso, diagnosticado clínicamente y confirmado con estudios histopatológicos e inmunológicos en un hospital de tercer nivel de atención de El Salvador, Centroamérica.

## CASO 1

Paciente del género femenino, estudiante, de 18 años de edad, quien fue ingresada en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Rosales (HNR), con historia de 4 meses de evolución de fiebre no cuantificada, de moderada intensidad a predominio vespertino acompañada de escalofríos y diaforesis; osteomiasias, artralgias de manos, carpos y rodillas y caída del cabello en moderada cantidad. Una semana previa a la consulta aparecen múltiples úlceras orales, dolorosas y de superficie blanquecina. Durante su ingreso, se solicitó interconsulta con reumatología, quienes describen en la exploración física eritema malar, múltiples adenopatías cervicales, dolor a la palpación de articulaciones interfalángicas proximales de manos y rodillas. No presentaba datos de sinovitis. Sin antecedentes familiares de enfermedades inmunológicas, infectocontagiosas ni crónicas. Los exámenes iniciales reportaron Hb 8.5 mg/dl, Ht 26%, plaquetas 257,000/mm<sup>3</sup>, GB 8,900/mm<sup>3</sup>, linfocitos totales 770/mm<sup>3</sup>, Coombs directo positivo 2++, creatinina 0.62 mg/dl, nitrógeno ureico 18 mg/dl, albúmina sérica 3.27 gr/dl, glucosa 88 mg/dl, EGO negativo, depuración de creatinina en 24 horas 75.32 ml/min, depuración de proteínas en 24 horas 240 mg/24 hr, anticuerpos antinucleares positivo. Con la información clínica y de laboratorio, se realizó el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y se inició tratamiento hidrocortisona 100 mg EV cada 8 horas y azatioprina 50 mg VO cada día. Durante su estancia intrahospitalaria, aparecen vesículas en la cavidad oral y en los pabellones auriculares (Figuras 1 y 2), las cuales se diseminaron rápidamente y presentó alteraciones cognitivas, por lo que se sospechó una infección diseminada por herpes zoster. Se le realizó una punción lumbar y se inició tratamiento con aciclovir 10 mg/kg EV cada 8 horas por 10 días. El resultado de la punción lumbar fue negativo y al no presentar mejoría, se solicitó interconsulta al servicio de dermatología, quienes describen las lesiones de piel con ampollas tensas de contenido claro que asientan sobre piel sana y eritematosa (Figura 3), con signo de Nikolsky (-). Con el diagnóstico presuntivo de LESB se le realizó biopsia de piel y estudio histopatológico, el cual demostró una epidermis con hiperqueratosis, separación subepidérmica con presencia de escasas células inflamatorias en su interior a predominio de linfocitos y plasmocitos y degeneración hidrópica de las células de la capa basal. En la dermis se observó edema, leve degeneración basófila de la colágena y moderado infiltrado inflamatorio crónico de los capilares superficiales (Figuras 4 y 5). La inmunofluorescencia directa reveló depósitos granulares finos y gruesos pseudolineales de IgG, IgA, IgM C3a, C1q, Kappa y Lamda, en intensidad que varía entre 1 y 4 / 4 +, a lo largo de la unión dermoepidérmica (Figura 6). Con los resultados de la biopsia e inmunofluorescencia directa se confirmó el diagnóstico de LESB. Se agregó daminodifenilsulfona 100 mg VO cada día, con lo cual las ampollas desaparecieron en una semana. Debido a la actividad lúpica presente, la paciente presentó

deterioro progresivo de su estado general. Falleció un mes posterior a su ingreso por septicemia.

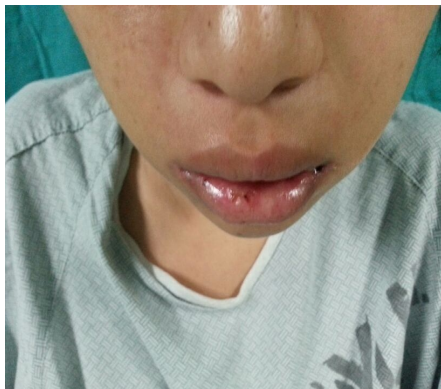


Figura 1. Vesículas en la cavidad oral



Figura 2. Placas eritematosas con vesículas y ampollas tensas de contenido claro y costras sanguíneas a nivel de los pabellones de la auriculares



Figura 3. Lesiones en la piel con ampollas tensas de contenido claro que asientan sobre piel sana y eritematosa.

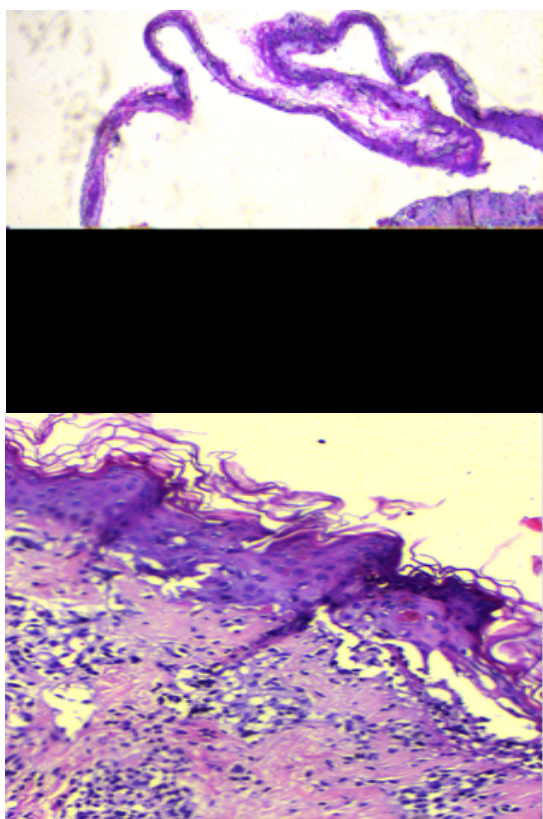


Figura 4. Epidermis con hiperqueratosis degeneración hidrópica de las células de la capa basal, separación subepidérmica con presencia de escasas células inflamatorias en su interior a predominio linfocitos y plasmocitos.

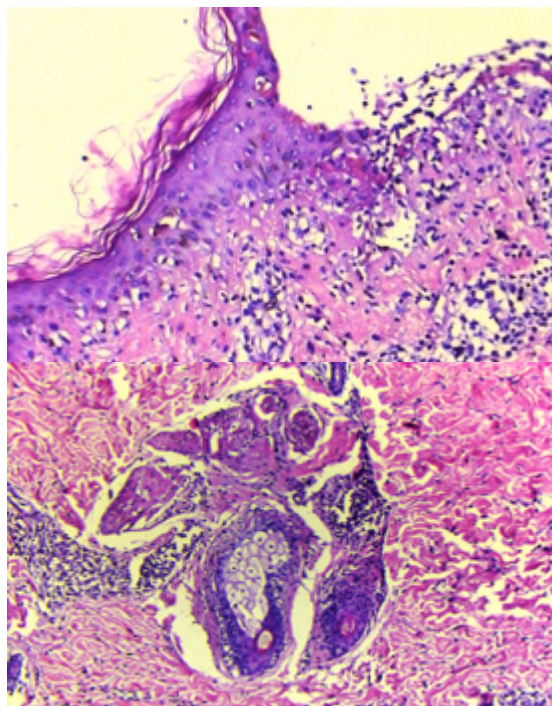


Figura 5. Dermis: edema, leve degeneración basófila de la colágena y moderado infiltrado inflamatorio crónico perivascular de los capilares superficiales. H-E. 4x y 10x

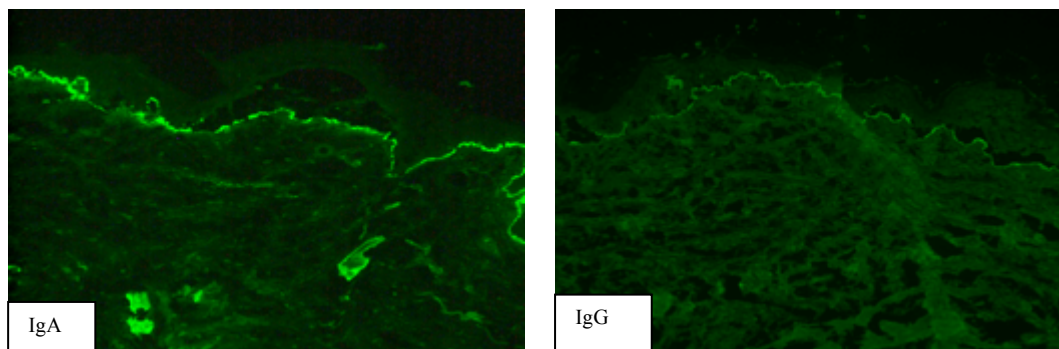


Figura 6. Depósitos granulares finos y gruesos pseudolineales de IgA e IgG, en intensidad 4 / 4 +, a lo largo de la unión dermoepidérmica. 10x).

## CASO 2.

Paciente del sexo femenino, ama de casa, de 28 años de edad, consultó en la especialidad de reumatología del HNR, con historia de un año de artralgias, caída fácil de cabello y fotosensibilidad. Al examen físico inicial presentaba úlceras orales, ganglios renitentes en el cuello, axila e ingle derecha y derrame sinovial crónico en la rodilla derecha. La paciente no tiene antecedentes familiares de enfermedades inmunológicas, infectocontagiosas ni crónicas. Por los datos clínicos y ante la sospecha de LES, se le indican exámenes complementarios, los cuales revelaron: Hb 10.6 g/dl, GB 6,200 x mm<sup>3</sup>, linfocitos totales: 1080 x mm<sup>3</sup>, plaquetas 355, 000 x mm<sup>3</sup>, ERS 32 mm/hr, EGO con proteinuria de 50 mg/dl y hematíes 48 x campo, albúmina sérica de 3.84 g/dl, glucosa 92 mg/dl, creatinina 0.68 mg/dl, PCR 17 mg/L, coombs directo positivo, depuración de creatinina en 24 horas de 119ml/min, proteínas en orina en orina de 24 horas 874 mg/24h. La radiografía de tórax mostró crecimiento de aurícula izquierda. Con los datos clínicos y de laboratorio se hizo el diagnóstico de LES y se inició tratamiento con prednisona 25 mg VO cada día e hidroxicloroquina 400 mg VO cada día. Al llegar a su control una semana posterior presentaba lesiones ampollosas en cara y tronco. Se solicitó interconsulta al servicio de dermatología quienes describen la presencia de vesículas y ampollas tensas de contenido claro que asientan sobre una base eritematosa, y costras sanguíneas a nivel de los pabellones auriculares, en la zona V del escote y tórax posterior en la región superior (Figuras 7 y 8). Con el diagnóstico presuntivo de LESB se le realizó biopsia de piel y estudio histopatológico, en la cual se observó una epidermis con separación subepidérmica que contiene células inflamatorias a predominio linfoplasmocitario, dermis con edema y moderada inflamación aguda y crónica de la pared de los capilares superficiales con vasculitis leucocitoclástica (Figuras 9 y 10). La inmunofluorescencia directa reveló depósitos granulares finos y gruesos en un patrón pseudolineal de IgG, IgA, IgM, C3c, C1q y Kappa en intensidad que varió entre 1 a 4 / 4 +, a lo largo de la unión dermoepidérmica (Figura 11). Se confirmó el diagnóstico de LESB y se inició tratamiento con diaminodifenilsulfona 100 mg VO cada día, con lo que las ampollas desaparecieron en 48 horas, pero cuatro días posteriores al inicio del medicamento, la paciente presentó placas eritematosas y lesiones en tiro al blanco a nivel de tronco y extremidades con afección de palmas y plantas sugestivas de eritema multiforme, por lo cual se suspendió el tratamiento con sulfas y se aumentó la dosis de prednisona a 60 mg cada día. Posteriormente se solicitó complementar estudios con



ultrasonografía renal, ecocardiograma y biopsia de ganglio axilar. En controles subsecuentes, por mejoría clínica se reduce progresivamente esteroide sistémico y se agregó azatioprina 50 mg cada día. La paciente continuó sus controles con reumatología.



Figura 7. Placas eritematosas con vesículas y ampollas tensas de contenido claro y costras sanguíneas a nivel de los pabellones auriculares

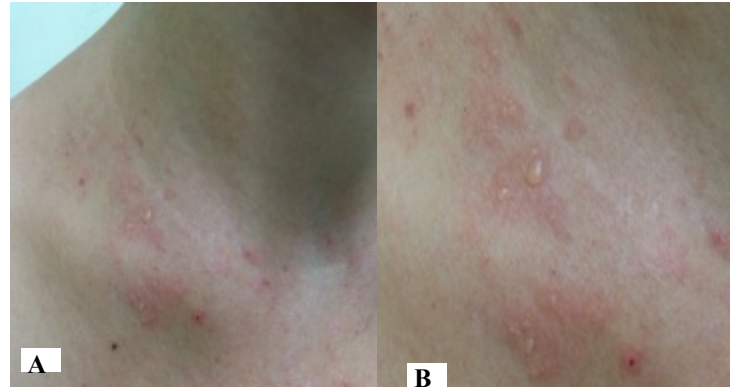


Figura 8 Placas eritematosas con vesículas y ampollas tensas de contenido claro a nivel de V del escote (A) y a nivel de tórax posterior en la región superior (B).

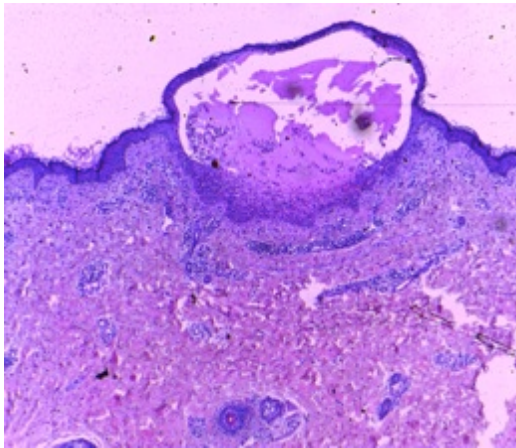


Figura 9. Epidermis con separación subepidérmica que contiene células inflamatorias a predominio linfoplasmocitario. Dermis con edema y moderada inflamación aguda y crónica de los capilares superficiales. H-E. 4x

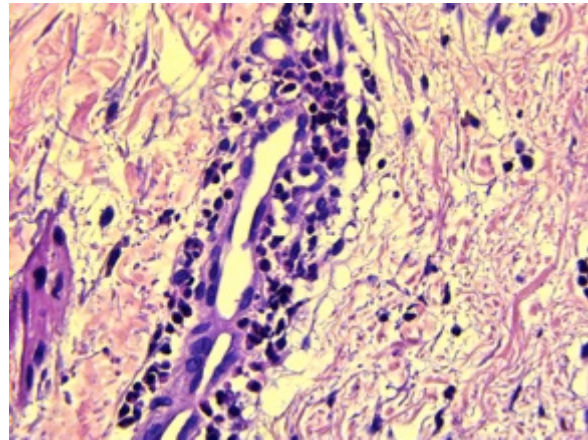


Figura 10. Capilares superficiales con vasculitis leucocitoclástica. H-E. 40x.

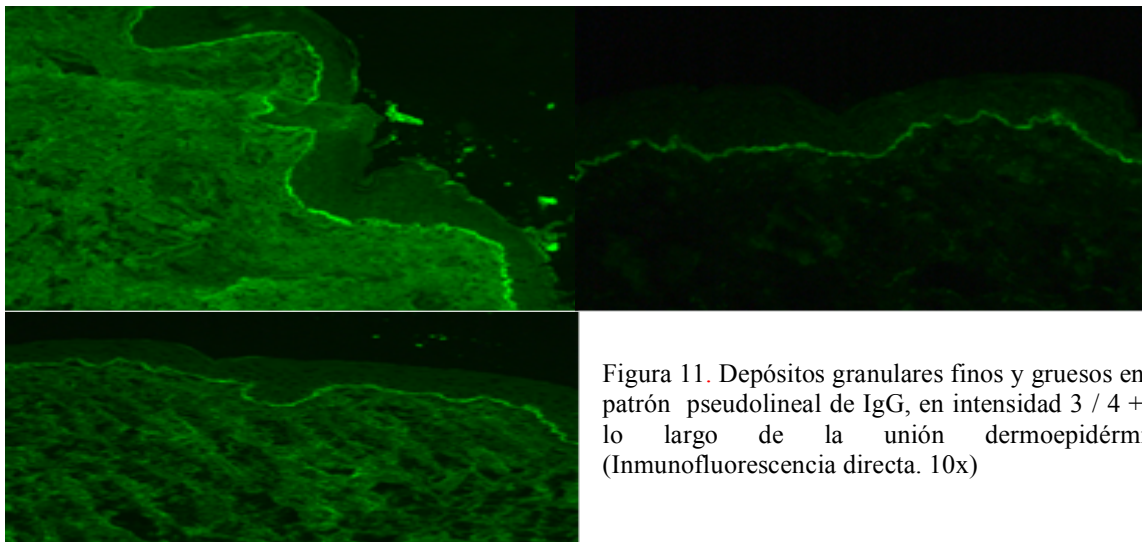


Figura 11. Depósitos granulares finos y gruesos en un patrón pseudolineal de IgG, en intensidad 3 / 4 +, a lo largo de la unión dermoepidérmica. (Inmunofluorescencia directa. 10x)

Tabla 1. Resumen de hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunofluorescencia encontrados en pacientes con diagnóstico de lupus buloso.

	Clínicos	Histopatológicos	Inmunofluorescencia
Caso 1	Fiebre, escalofríos, diaforesis, osteomalgias, artralgias de manos y rodillas, caída de cabello de moderada intensidad. Ulceras orales, dolorosas y de superficie blanquecina, eritema malar, adenopatías cervicales, dolor a la palpación de articulaciones interfalángicas proximales de manos y rodillas. Vesículas y ampollas que asientan sobre piel sana y eritematosas en pabellones auriculares tronco y extremidades	Epidermis con hiperqueratosis y separación subepidérmica con presencia de escasas células inflamatorias en su interior a predominio linfocitos y plasmocitos. Degeneración hidrópica de las células de la capa basal. Dermis con edema, leve degeneración basófila de la colágena y moderado infiltrado inflamatorio crónico de los capilares superficiales y perianexial. H-E. 40x	Depósitos granulares finos y gruesos pseudolineales de IgG, IgA, IgM C3a, Clq, Kappa y Lamda, en intensidad que varía entre 1 y 4 / 4+, a lo largo de la unión dermoepidérmica (Inmunofluorescencia directa. 10x)
Caso 2	Artralgias, caída fácil de cabello, fotosensibilidad, úlceras orales, ganglios renitentes en cuello, axila e ingle derecha y derrame sinovial crónico en la rodilla derecha. Vesículas y ampollas tensas de contenido claro, que asientan sobre piel eritematosa y costras sanguíneas a nivel de los pabellones auriculares, zona V del escote, tórax anterior y posterior en la región superior.	Epidermis con separación subepidérmica que contiene células inflamatorias a predominio linfoplasmocitario. Dermis con edema y moderada inflamación aguda y crónica de los capilares superficiales con vasculitis leucocitoclástica. H-E. 40x.	Depósitos granulares finos y gruesos en un patrón pseudolineal de IgG, IgA, IgM, C3c, Clq y Kappa en intensidad que varió entre 1 a 4 / 4+, a lo largo de la unión dermoepidérmica (Inmunofluorescencia directa. 10x)

## DISCUSION

Las erupciones ampollares son manifestaciones cutáneas raras del LES que pueden ser causadas por diferentes mecanismos y se presentan con una incidencia de 0.04 a 8% (5,8). En el 23% de los pacientes con diagnóstico de LES, las lesiones cutáneas pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad y aproximadamente el 76% de los pacientes con LES tendrán afectación cutánea en el curso de la enfermedad, de estos pacientes, menos del 5% presentarán lesiones vesiculosas (9,10).

El LESB una rara manifestación del LES causada por autoanticuerpos contra el colágeno tipo VII y otros componentes esenciales de la unión dermoepidérmica. Se presenta en pacientes que cumplen los criterios revisados de clasificación para LES del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology – ARC por sus siglas en inglés) y en presencia de alta actividad sistémica (8). Usualmente, los pacientes con LESB, presentan actividad lúpica en otros órganos, especialmente nefritis lúpica. En algunos casos, el brote cutáneo aparece entre 4 y 12 días luego del inicio de glucocorticoides sistémicos (11,12,13). También se han informado casos de LESB inducidos por hidralazina, penicilamina e interferón alfa (11).

Pedro y Dahl describieron el primer caso de LESB en 1973, y en 1982, Hall, Lawley, Smith *et al* publicaron los primeros casos bien documentados (6). Debido a que no existen datos patonogmónicos clínicos específicos, el diagnóstico de LESB es difícil, especialmente

cuando las lesiones vesiculosas son la única manifestación. Según los nuevos criterios para la clasificación de LES del ACR, revisados y validados en 2012 por el Grupo de Clínicos Colaboradores de Lupus Sistémico Internacional (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), el LESB se considera una manifestación de lupus cutáneo agudo (14)

El LESB aparece principalmente entre la segunda y tercera décadas de vida, pero también se han informado casos en niños y en adultos mayores. Es una entidad rara con incidencia estimada de 0.2 a 0.05 casos por millón de habitantes por año. Las mujeres, especialmente las de raza negra, son afectadas con mayor frecuencia que los hombres, aunque puede presentarse en cualquier grupo étnico (2,6,11).

Los criterios diagnósticos para LESB fueron propuestos en 1983 por Camisa y Sharma, y han sido últimamente revisados por Camisa después de la aplicación de técnicas de inmunofluorescencia. Algunos pacientes con LESB tuvieron anticuerpos que reconocieron el componente de fibrillas de anclaje tipo colágeno VII, aunque nuevos estudios de inmunofluorescencia indirecta han mostrado que colágeno tipo VII, éste no es el único antígeno blanco en LESB (2,9,11). Yell y colaboradores revisaron estos criterios debido a la heterogeneidad de la presentación clínica e inmunohistológica de esta entidad y definieron el LESB como una enfermedad ampollosa subepidérmica en pacientes con LES, en la que los reactantes inmunes se encuentran presentes en la zona de la membrana basal en la inmunofluorescencia directa (IFD) o en la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Gammon y Briggaman clasificaron el LESB en dos subtipos: pacientes con anticuerpos circulantes contra el colágeno tipo VII le denominaron LESB-1 y LESB-2 en aquellos que no tiene esos anticuerpos (6, 9).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos para LES ampollosa por Camisa y Sharma, 1983 (15).**

1. Diagnóstico de LES según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR).
2. Vesículas y ampollas que surgen en la piel expuesta al sol, pero que no están limitadas a ella.
3. Histopatología compatible con dermatitis herpetiforme.
4. Inmunofluorescencia indirecta negativa para anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal, utilizando la piel separada como sustrato\*
5. Depósitos lineales o granulares de IgG, IgM o ambas y a menudo de IgA en la zona de la membrana basal, detectados por inmunofluorescencia directa de la piel de la lesión o de la piel de áreas sin lesiones; si existe un patrón lineal de los depósitos de inmunoglobulinas, se debe hacer microscopía electrónica para demostrar la presencia de reactantes inmunes por debajo de la lámina basal.

\* El criterio 4 fue revisado por Camisa y Grimwood en 1986 (25): inmunofluorescencia indirecta negativa o positiva para anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal, utilizando la piel separada como sustrato (16).

El LESB se caracteriza por el inicio agudo de un brote ampolloso generalizado, pruriginoso, que por lo general no deja cicatriz. Las lesiones incluyen vesículas y ampollas que surgen sobre la piel normal o eritematosa; son tensas, con líquido claro o hemorrágico y ocasionalmente se rompen dejando erosiones, costras y máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Por lo general estas lesiones son múltiples, se expanden rápidamente hacia la periferia y se unen formando figuras alargadas e irregulares. El brote puede aparecer en cualquier sitio de la piel, pero las áreas predilectas son la zona superior del tronco, el cuello, las regiones supraclaviculares, los pliegues axilares y las superficies flexoras y extensoras de la parte proximal de las extremidades. Las áreas expuestas al sol son las más afectadas, aunque las lesiones también se pueden presentar en zonas no expuestas. Se pueden afectar las membranas mucosas de la cavidad oral, las fosas nasales y la vulva. En la piel cabelluda las ampollas dejan alopecia cicatrizal (6, 9, 10,11).

En la histopatología, los hallazgos característicos son las ampollas subepidérmicas con microabscesos de neutrófilos en las papilas dérmicas, hallazgos similares a los de la dermatitis herpetiforme. La cavidad de las ampollas contiene fibrina y una gran cantidad de neutrófilos. Puede observarse vacuolización la capa basal. La dermis se encuentra edematosa. Los neutrófilos pueden estar distribuidos uniformemente en un patrón en banda dentro de la dermis papilar. Un infiltrado inflamatorio perivascular moderado envuelve los vasos de la dermis superficial y media, el cual consiste principalmente de linfocitos, aunque también puede contener neutrófilos y eosinófilos. En ocasiones se observa vasculitis leucocitoclástica y extravasación de eritrocitos. Otro hallazgo histológico que permite distinguir el lupus ampolloso de otras enfermedades ampollosas inmunológicas es la presencia de mucina en la dermis reticular (2,11, 12). Además, el LES puede mostrar dos patrones histológicos de tipo inflamatorio: neutrofílico y mononuclear. El patrón neutrofílico, como se ha descrito anteriormente, similar a la dermatitis herpetiforme o la enfermedad IgA lineal, y el patrón mononuclear que surge de lesiones cutáneas de larga evolución (17).

La característica inmunopatológica del LESB es el depósito de reactantes inmunes a lo largo de la unión dermoepidérmica que se demuestra mediante IFD tanto sobre piel localizada alrededor de la lesión como sobre piel clínicamente no afectada. Los depósitos inmunes contienen IgG, IgM e IgA: la IgG está presente en todos los casos y la IgM, en la mitad de ellos (6,11).

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades ampollosas autoinmunes como el pénfigo, penfigoide ampolloso, la epidermolisis ampollosa adquirida, la dermatosis ampollosa IgA lineal y la dermatitis herpetiforme las cuales también han sido informadas en LES (6,10,11).

El tratamiento específico es con dapsona (4,4-diaminodifenilsulfona), observándose una notable respuesta terapéutica con mejoría de las lesiones a las 24 a 48 horas, y se resuelven completamente las lesiones a los siete a 10 días. Sin embargo, la mejoría de la erupción ampollosa no se correlaciona con la de las manifestaciones sistémicas del LES. En general son efectivas las dosis bajas de 25 a 50 mg/día, aunque a veces se requiere que sean más altas hasta 100 mg/día. Por lo general, es posible interrumpir el tratamiento con dapsona un año después de haberlo iniciado, debido a que pueden presentarse recaídas luego de su



interrupción prematura. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda medir el nivel de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en la sangre porque, en caso de déficit, la sulfona puede producir una anemia hemolítica grave. Con el fin de disminuir el riesgo de hemólisis, se recomienda que la dosis de dapsona no sea mayor de 1,5 mg/kg/día (11). En algunos pacientes que han presentado disminución en la hemoglobina posterior al uso de dapsona, se ha utilizado vitamina E 400 UI cada día. Otras reacciones adversas incluyen metahemoglobinemia, neuropatía motora, dermatitis exfoliativa, hepatitis, cefalea, alteraciones gastrointestinales y raramente agranulocitosis. La dapsona también puede inducir un síndrome de hipersensibilidad con hallazgos similares a la monocucleosis infecciosa (9).

En general, las lesiones de LESB usualmente no responden a altas dosis de glucocorticoides sistémicos, pero en algunos pacientes que no toleran la dapsona o no responden a ella se ha utilizado la combinación de altas dosis de glucocorticoides y azatioprina, pero la resolución de las lesiones es más lenta. Aunque se ha utilizado con buenos resultados ciclofosfamida, sulfapiridina y metotrexate, la experiencia con estas drogas es limitada. Recientemente se ha informado respuesta exitosa al tratamiento con mofetil-micofenolato y rituximab en casos refractarios (6,11).

## CONCLUSION

El LESB, es una manifestación cutánea muy rara del LES que se caracteriza por lesiones vesículo-ampollares y sus manifestaciones clínicas pueden aparecer en cualquier momento en la evolución del LES, siendo generalmente de presentación aguda y ocurre generalmente en presencia de alta actividad sistémica. La confirmación debe realizarse con estudios histopatológicos e inmunológicos, como se realizó en los presentes casos clínicos. El tratamiento de elección es la diaminodifenilsulfona, con lo cual las lesiones resuelven al poco tiempo. El abordaje y manejo de un paciente con LESB debe ser por el dermatólogo y reumatólogo de una manera integral, y complementarse con la terapia idónea según la actividad de la enfermedad sistémica. Ante pacientes sospechosos clínicamente de LESB, se deben descartar las principales dermatosis vesículo-ampollar autoinmunitarias, como pénfigoide ampollar, pénfigo vulgar, dermatosis IgA lineal y dermatitis herpetiforme.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grover C, Khurana A, Sharna S, Bolluos Sytemic Lupus erythematosus. Indian J Dermatol. 2013, 58(6):492. Citado Julio de 2016. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. García J, Rosales R, Manrique A. Lupus eritematoso sistémico bulloso en la infancia. Folial dermatol Perú 2008;19(3):130-133.
3. Fujimoto W, HamadaT, Yamada J, Matsuura H, Iwatsuki K. Bullous Systemic Lupus Erythematosus as an Initial Manifestation of SLE. Journal of Dermatol 2005; 32: 1021–1027.
4. Sarabia E, Vinick JP, Deves A, Medina GA, Dubinsky D Nasswater G. Lupus bulloso gestacional y nefritis lúpica. Buenos aires. Argentina. [http://reumatologia.org.ar/46\\_congreso/lupus-bulloso-gestacional-nefritis-lupica-htal-clinicas.pdf](http://reumatologia.org.ar/46_congreso/lupus-bulloso-gestacional-nefritis-lupica-htal-clinicas.pdf)
5. Caballero R, Ayala ZM, Gutiérrez de Garrigoza O, Martínez G, Di Martino Ortiz B. Lupus Eritematoso Sistémico Bulloso en una niña de 10 años de edad. Reporte de un caso. Pediatr. (Asunción) [Internet]. 2011. Aug [cited 2016 May 26] ; 38( 2 ): 126-129. dispnible from: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032011000200009&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032011000200009&lng=en)
6. Sánchez Navarro LM, Paletti ED, López Domínguez NV, López SS, Sánchez Delgado MA. Lupus eritematoso sistémico ampollar. Dermatologia, CMQ 2012; 10(3):182-187.
7. Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. Lupus. 1997; 6: 112.
8. Kumar S, Agarwal I. Unusual presentation of childhood systemic lupus erythematosus. Pediatr Rheumatol Online. 2007; 31(5):20.
9. Harris-Stith R, Erickson Q, Elston D, David-Bajar K. Bullous Eruption: A Manifestation of Lupus Erythematosus *Cutis* 2003;72:31-37.
10. Santarcárgelo DS, Navacchia D, Cao G, Valle LE. Lupus eritematoso sistémico ampollar. Presentación de un caso pediátrico Rev. De la Asociación Méd. Argentina, 2012; 125(2):34-38.
11. González L, Vásquez G, Escobar M. Enfermedad cutánea ampollosa en el lupus eritematoso sistémico Iatreia 2012, 25 (3): 229-239.
12. González L, Restrepo M, Vásquez G. Resumen Lupus Eritematoso Sistémico Ampolloso: Dramática respuesta a la terapia con dapsona. Rev Colomb Reumatol 2009;16(4):352-360.

13. Duan L, Chen L, Zhong S. Treatment of Bullous Systemic Lupus Erythematosus [J Immunol Res](#) 2015; 167064.  
Volume 2015 (2015), Article ID 167064, 6 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/167064>

14. Petri M, Orbai A, Alarcón G. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis & Rheumatism 2012; 64 (8): 2677–2686.

15. Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9(6): 924–33.

16. Camisa C, Grimwood RE. Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1986; 86 (5) :606.

17. Elder D, Elenitsas S, Johnson B. Lever's Hystopatholgy of the Skin. Lippincott Williams & Wilkins 2009, 10<sup>th</sup> edition, 287.