

Lupus ampolloso: un verdadero reto diagnóstico y terapéutico.

Lupus bullous: a true diagnostic and therapeutic challenge.

Edgardo Jose Escorcía Charris¹, José Carbone Camargo¹, José Salas Siado², Linda Coronell Buzon³

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de tipo autoinmune en donde existen múltiples factores que inducen una respuesta inmunológica no controlada en un individuo que genéticamente está predispuesto, presentándose una variedad de manifestaciones clínicas que muchas veces se convierten en un verdadero reto diagnóstico y terapéutico como es el caso de sus presentaciones en piel. Describiremos a continuación un caso de un paciente género masculino con diagnóstico LES con lesiones cutáneas extensas severas con diagnóstico clínico y histopatológico sugestivo de lupus ampolloso refractarias a tratamiento estándar con corticoterapia e inmunomoduladores con evolución tórpida en su curso, que requiere posteriormente inicio de terapia biológica con Belimumab observándose una remisión clínica significativa de las lesiones y contribuyendo además a disminuir las dosis de corticoides utilizadas desde su ingreso. Se revisarán aspectos en relación del LES en hombres en lo que refiere a epidemiología, manifestaciones cutáneas, hallazgos histopatológicos, diagnóstico diferencial y opciones terapéuticas actuales.

Palabras clave:

Lupus cutáneo, lupus ampolloso, belimumab.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which multiple factors induce an uncontrolled immune response in an individual who is genetically predisposed, presenting a variety of clinical manifestations that often become a real diagnostic challenge and Therapeutic as in the case of their skin presentations. We will now describe a case of a male patient with a SLE diagnosis with severe extensive skin lesions with clinical and histopathological diagnosis suggestive of blistering lupus refractory to standard treatment with corticosteroid therapy and immunomodulators with a morphologic evolution in their course, which then requires the initiation of biological therapy with Belimumab observed a significant clinical remission of the lesions and also contributing to decrease the doses of corticosteroids used since their entry. We will review aspects related to SLE in men in terms of epidemiology, cutaneous manifestations, histopathological findings, differential diagnosis and current therapeutic options.

Keywords:

Cutaneous lupus, blistering lupus, belimumab.

¹ Residentes, Programa de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla.
Edgar1685@hotmail.com, jgcc86@hotmail.com

² Docente, Sección de Reumatología, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

³ Docente, Departamento de Medicina interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

I. INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica autoinmunitaria con lesión y daño múltiples de órganos mediada por la adhesión de autoanticuerpos y complejos inmunitarios a nivel de estos, con una mayor presentación de casos en el género femenino en edad reproductiva alcanzando una prevalencia de hasta el 90 % (1). Las manifestaciones cutáneas podrían ser el primer sitio de afección en más del 80% de los pacientes con lupus (2), aun en ausencia de enfermedad sistémica (3). Con sus tres presentaciones bien establecidas en los criterios de clasificación del 2012 del SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) de lupus cutáneo agudo y crónico se deja claro la diversidad amplia de manifestaciones cutáneas.

El lupus eritematoso sistémico ampolloso es una entidad poco común con un aproximado de incidencia de 0,2 casos por 100.000 habitantes siendo considerada una variante aguda donde el predominio sigue siendo mayoritario en mujeres con respecto a los hombres (4). Es importante mencionar que una biopsia de piel con muestra adecuada, oportuna y con la interpretación de un observador idóneo es clave para aportar al diagnóstico etiológico de las lesiones que en muchas ocasiones pueden tener similitud histológica entre una entidad y otra lo que sería una limitante, siendo útil entonces recurrir a técnicas de inmunofluorescencia con el propósito de ser más exactos en cuanto a la aproximación diagnóstica diferencial de las variantes cutáneas (5).

El manejo de la enfermedad continúan siendo los corticoides junto la terapia inmunomoduladora, pero existen casos refractarios a la terapia estándar los cuales requieren de manejo con la terapia biológica. A continuación les comunicamos de un caso de LES con manifestaciones cutáneas en el género masculino en el cual su frecuencia es baja con respecto al femenino, considerándose una situación clínica de difícil abordaje diagnóstico y terapéutico.

II. CASO CLINICO

Paciente sexo masculino de 23 años previamente sano, que inicia cuadro clínico de curso crónico manifestando antecedente de lesiones tipo herpetiformes desde hace 5 años con recurrencias, presentando desde hace 7 meses adenopatías cervicales no dolorosas que se acompañaron 15 días previos a la consulta de presencia de fiebre, aparición de úlceras en cavidad oral dolorosas, astenia, adinamia, pérdida de peso de 5 kilos y lesiones en piel en zona retroauricular tipo vesiculosas. Al examen físico se encontraba paciente con los signos vitales: Fc 85 lpm, Fr 17 rpm, T: 38.3 grados centígrados, Ta: 110/70 mmhg, Peso: 80 kilogramos. En piel se evidenciaba marcado eritema malar además de lesiones vesiculosas agrupadas de base inflamatoria con hallazgos o estigmas de sangrado y algunas zonas ulceradas en región retroauricular. Se observó múltiples lesiones ulceradas en boca dolorosas.

En cuello se palpaban adenomegalias en región anterior de 2 cm x 1.5 cm, móviles, no duras, no dolorosas. El resto del examen osteoarticular, cardiopulmonar, vascular, neurológico eran normales. Se plantearon las siguientes impresiones diagnosticas a su ingreso : 1. Adenopatías cervicales a estudiar etiología: 1.1 Infecciosa vs malignidad a descartar , 2. Enfermedad autoinmune de tipo LES a determinar , 3. Herpes Zoster. Exámenes complementarios muestran : Leve trombocitopenia (100.000 plaquetas) , Uroanálisis no patológico, Serologías no reactivas (VIH, HB s-Ag, HVC-ac , VDRL) , IgG e IgM para EB y CMV negativas. Reporte de hemocultivo negativo. Perfil inmunológico: ANA por EIA positivo dilución 1: 160 patrón homogéneo (Sustrato utilizado Hep-2) , hipocomplementemia, Anti DNA por IFI positivo con dilución 1:320 (Sustrato utilizado Crithidia Luciliae), Anti SM negativo, Anti RO /SSA positivo 101.5 , Anticardiolipina IgM e IgG negativa. Score de SLEDAI al ingreso 5 puntos. Recibió manejo antiviral con aciclovir y se consideró iniciar corticoides al 5 to día del tratamiento con prednisolona a 1 mg/ kg / día, hidroxicloroquina 400 mg vo día y azatioprina 50 mg vo cada 8 horas . El curso clínico no fue favorable con empeoramiento de lesiones en piel con aspecto inicial maculo papular y posterior aparición de múltiples ampollas. Se hizo biopsia para estudio de lesiones cutáneas y ganglios cervicales para esclarecer etiologías diagnosticas.

El tratamiento estándar no mostro una adecuada respuesta clínica lo cual llevo a tomar la decisión de iniciar terapia biológica con Belimumab la cual es una molécula utilizada e indicada en casos de afección mucocutanea refractaria (Necesidad de dosis de corticoides > 7.5 mg de prednisona + antipalúdico + inmunodepresor) , a fin de servir de terapia para el manejo sistémico de la enfermedad y reducir las dosis de corticoides. La biopsia reporto lesiones compatibles con dermatitis herpetiforme (Ampollas subepidérmicas con microabcesos de neutrófilos en las papilas dérmicas), lo cual genero la necesidad de realizar inmunohistoquímica para confirmar diagnostico presuntivo dado por la biopsia teniendo en cuenta que estas características histopatológicas no descartarían un lupus bulloso conociendo que muchas de estas son similares.

El reporte de la inmunohistoquímica posteriormente arrojado no es claro , haciendo distinción desde el punto de vista microscópico de la presencia de infiltrado neutrófilo favoreciendo una dermatitis herpetiforme con similitudes desde el punto de vista histopatológico al LES ampoloso ; sin embargo recomiendan necesario la muestra de tejido fresco congelado para poder categorizar la lesión, no descartando diagnósticos diferenciales como penfigo por IgA . La respuesta a la terapia biológica con belimumab con la segunda dosis mostro resultados alentadores tempranos a tal punto que las lesiones en piel empezaron su involución hacia lesiones costrosas y zonas de regeneración .



Figura 1. *Ulceras en cavidad oral*



Figura 2. Lesiones vesiculosas en región retroauricular.



Figura 3. Lesiones múltiples ampollosas en tronco .



Figura 4 y 5 . Respuesta clínica luego de tratamiento con biológico .

IV. REVISIÓN DE LA LITERATURA

EPIDEMIOLOGIA

Las tasas globales estimadas de incidencias de LES varían entre 1 a 25 /100.000 habitantes/año en Norteamérica y Europa, en tanto que países de Asia varían del 0.9 al 3.1/ 100.000. La prevalencia de esta enfermedad varia del 20 al 70/100.000 a nivel mundial y a nivel de Latinoamérica se ha demostrado una prevalencia de la enfermedad de 50 a 98 /100.000 . El lupus es más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, en relación directa con el nivel de estrógenos, la relación mujer: hombre varía desde 7:1 hasta 15:1. De todas formas, la enfermedad puede ocurrir en hombres, siendo su presentación más severa, con mayor compromiso sistémico y asociada a un aumento de la mortalidad. Aproximadamente el 60% a 70% de los pacientes desarrollan la enfermedad entre los 16 y los 55 años de edad, con un promedio entre 29 y 32 años. Alrededor del 15% lo hace antes de los 15 años y un 15%, después de los 55 años. Su presentación clínica suele ser más severa cuanto más temprano se presente (6 , 7, 8)

El lupus cutáneo es una enfermedad rara y su incidencia se ha estimado en 0.2 casos por millón de habitantes, de acuerdo con un estudio francés (9). Es importante señalar que los estudios difieren en sus metodologías de reclutamiento y muestreo, por lo que es muy difícil comparar las tasas de incidencias/prevalencia reportadas (10, 11,12).

LUPUS CUTANEO AMPOLLOSO

La piel y las mucosas están implicados en un cierto punto en más de 80 por ciento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (13). Existe una gran variedad de formas clínicas. Estas se dividen según su tiempo de evolución en agudas, subagudas y crónicas (14).

El LCA (Lupus cutáneo ampolloso) obliga a establecer diagnósticos diferenciales con penfigoide bulloso, dermatitis herpetiforme, o la epidermólisis bullosa adquirida las cuales son entidades que pueden ser simuladoras. Estas enfermedades por lo general se pueden diferenciar de lupus por sus cambios histopatológicos característicos (incluyendo depósitos inmunes) en la membrana basal y anticuerpos circulantes en suero. El patrón sugestivo de LCA sugiere la presencia de inmunocomplejos depositados en forma lineal o papilar de IgM, IgA, IgG y C3 (15). El penfigoide ampolloso se caracteriza por depósitos lineales de IgG y / o C3 en la membrana basal epidermis, la dermatitis herpetiforme por depósitos granulares de IgA / C3 en las puntas de las papilas dérmicas, en tanto que la epidermólisis ampollosa adquirida por depósitos lineales continuos de IgG y/o C3 dentro de la cara dérmica de la membrana basal. El LCA y EAA (Epidermólisis ampollosa adquirida) se asocian con la presencia de anticuerpos contra el colágeno tipo VII (16 17), siendo este un componente importante de las fibrillas de anclaje y antígeno de la epidermólisis ampollosa adquirida (18).

Algunos autores han señalado que el colágeno tipo VII no es el único antígeno blanco en el LCA, sino que otros componente esenciales para la unión dermo-epidérmica (antígeno 1 del penfigoide ampolloso, laminina-5, laminina-6) también son un blanco antigénico (19). Se consideran que el LCA es una entidad heterogénea, que comprende todas las enfermedades ampollosas autoinmunes en las cuales hay una respuesta inmune dirigida contra elementos de la membrana basal (20).

HALLAZGOS CLINICOS

La erupción bullosa de SLE no está limitada a las superficies expuestas al sol. Clínicamente, se caracteriza por pequeñas vesículas solas o en grupos pueden aparecer en la piel eritematosa o normal. Ellos pueden curarse con hiperpigmentación, milia, y la cicatrización (21).

El LESA (Lupus eritematosos sistémico ampolloso) se caracteriza por el inicio agudo de un brote ampolloso generalizado, pruriginoso, que por lo general no deja cicatriz. El brote puede aparecer en

cualquier sitio de la piel; sin embargo, el tronco superior, el cuello, las regiones supraclaviculares, los pliegues axilares, la parte proximal de las extremidades (tanto superficies flexoras como extensoras) son las áreas de predilección. Las áreas expuestas al sol son las más afectadas, aunque las lesiones también se pueden presentar en zonas no expuestas al sol. Las lesiones incluyen ampollas, vesículas y un brote maculopapular. Las ampollas pueden surgir sobre una piel eritematosa o normal; son tensas, con líquido claro o hemorrágico y ocasionalmente se rompen dejando erosiones, costras y cambios pigmentarios (máculas hipo o hiperpigmentadas). Por lo general estas lesiones son múltiples, se expanden rápidamente hacia la periferia y se unen formando figuras alargadas e irregulares. Dependiendo del predominio de las lesiones inflamatorias y la distribución de la erupción, esta última puede imitar un penfigoide ampoloso (PA), dermatitis herpetiforme (DH) o la variante inflamatoria de la EAA (22 23 24). En el LESA, la presencia de fragilidad cutánea, ampollas traumáticas, cicatrices y milia características de la variante clásica de la EBA por lo general están ausentes; sin embargo, más de una decena de casos informados de LESA se han presentado con hallazgos de EBA (25, 26, 27)

Usualmente, los pacientes con LESA, presentan actividad lúpica en otros órganos (28, 29, 30); especialmente nefritis lúpica (31); sin embargo, el inicio y la evolución de las lesiones cutáneas pueden presentarse en ausencia de actividad lúpica en otros sistemas (32). En algunos casos, el brote cutáneo aparece entre 4 y 12 días luego del inicio de glucocorticoides sistémicos (33).

HISTOPATOLOGIA

Las lesiones tipo vesiculoampollosas en el contexto del paciente con lupus eritematoso sistémico requiere de la biopsia y la inmunohistoquímica para poder lograr una aproximación diagnóstica más precisa a partir de un concepto emitido por un dermatólogo que debería ser el idóneo para la lectura dada la complejidad en cuanto a similitud histológica de muchas condiciones patológicas como es el caso del pénfigo ampoloso, la epidermólisis ampollosa adquirida, la dermatitis herpetiforme, y otras dermatosis que cursan con ampollas (34, 35, 36). Es importante tener presente la técnica utilizada, zona y momento de la toma de muestra; siendo útil entonces la toma de muestra de lesiones para biopsia tempranas con el propósito de disminuir que se presenten cambios precoces de re-epitelización (37). Con fines de obtener resultados certeros en la inmunofluorescencia lo ideal es tomar muestras menores de 5 mm de piel sana perilesional en el caso de las dermatitis herpetiformes y enfermedades ampollosas, en tanto que para lesiones de lupus eritematoso sería

favorable biopsia de la zona eritematosa . Igual de importante es el almacenamiento de las muestras recomendándose el transporte en medios como Michel o suero salino fisiológico (38).

El examen histológico de lesiones compatibles con lupus bulloso evidencia la presencias de ampollas subepidérmicas con presencia de infiltración neutrofilico y microabcesos papilares. La inmunofluorescencia muestra depósitos lineales de IgA , IgG, e IgM y , en menor medida , en el C3 en la membrana basal. Es importante hacer claridad que existe entidades que desde el punto de vista histológica comparten características como el caso puntual de la dermatitis herpetiforme que se convierte entonces en diagnóstico diferencial obligado a confirmar con técnicas de inmunofluorescencia indirecta la cual reportaría negativa de tratarse de esta patología (39).

TRATAMIENTO

Las líneas de manejo estándar del LES establecidas son los corticoides y antimalaricos en primera instancia. En caso de no respuesta al tratamiento se convierten en alternativas terapéuticas la azatioprina , pulsos de corticoides o ciclofosfamida y la ciclosporina. En el caso puntual del lupus eritematoso sistémico bulloso la dapsona ocupa un lugar importante al demostrar mejoría dramática de las lesiones ; a través de su mecanismo antiinflamatorio que inhibe la acción de los leucocitos polimorfonucleares y la activación de la vía alterna del complemento (40).

Existen otras opciones de manejo en el caso de no obtener la respuesta favorable de remisión de las lesiones vesiculoampollosas con incremento agregado del índice de actividad de la enfermedad ; teniendo entonces para estos caso opciones de drogas inmunosupresoras como lo son los corticoides, azatioprina, metotrexato e inmunomoduladores como la hidroxicloroquina (41, 42).

La terapia biológica viene mostrando algunos resultados favorables en el lupus eritematoso sistémico en sus presentaciones cutáneas , como es el caso particular del Belimumab en donde su indicación clínica en el manejo adyuvante en LES activo con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (ej. anti-ADNdc positivos e hipocomplementemia) a pesar de tratamiento estándar (42) . Su mecanismo de acción parte de su característica de anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del estimulante de linfocitos B con su receptor localizado en las células B ; esto se traduce en una disminución en la diferenciación de células B a células plasmáticas que son productoras de inmunoglobulinas (43).

Los ensayos clínicos aleatorizados fase III BLISS-52 y BLISS-76 evaluaron la eficacia y seguridad del Belimumab en LES dando de forma subsecuente su aprobación por la FDA incluyendo pacientes que tenían manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas (43). Demostró la disminución de autoanticuerpos circulantes, normalizó los niveles de complemento bajo y redujo la población selecta de linfocitos B. Evidenció resultados en disminución de la actividad de la enfermedad medidas con las escalas e índices establecidos (SELENA SLEDAI – BILAG – PGA), redujo las dosis de prednisona $> 25\%$ a ≤ 7.5 mg/día a partir de la semana 40 (44, 45).

Todo esto sumado al impacto en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con lupus eritematoso sistémico del Belimumab junto con la terapia estándar parecen ser puntos a favor para su uso en casos particulares de refractariedad con persistencia de actividad moderada a severa de la enfermedad (46).

IV. DISCUSIÓN

La experiencia en cuanto al abordaje diagnóstico y terapéutico en nuestro paciente género masculino con LES, donde parece existir en este grupo una mayor tasa de morbimortalidad fue tórpida e incluso amenazante para su vida con un incremento significativo de la actividad de su enfermedad. Si bien existieron limitantes desde el punto de vista histológico e inmunofluorescencia para el diagnóstico certero en este caso explicadas quizás por la técnica de toma de muestra de piel o por su interpretación que idealmente debería ser leída por un dermatopatólogo; la presentación clínica era característica de lupus eritematoso sistémico ampollosa no dejando a un lado el diagnóstico diferencial principal con dermatitis herpetiforme. En cuanto al manejo dada la refractariedad a tratamiento estándar, se optó por terapia biológica con Belimumab la cual mostró resultados prometedores en este paciente desde su segunda dosis traducidos en mejoría clínica y en reducción de dosis de corticoesteroides. Por tal razón es importante dar a conocer este tipo de casos con el propósito de empezar a utilizar este tipo de terapias con mayor seguridad en nuestros pacientes sobre todo en presentaciones cutáneas de la enfermedad por parte del personal médico especializado tratante.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M. G. Enríquez-Mejía. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Revista de medicina e investigación. 2013; 1(1):8-16.

2. Rosana Quintana, Romina Nieto , Bernardo A. Pons- Estel. Lupus eritematoso sistémico. En: Rafael Alba Feriz, Roberto Muñoz Lowis ,et al, editores. Enfermedades inflamatorias reumatológicas. Primera edición. Producciones científicas Ltda. 2016. P 301-340.
3. L.G. Okon, V.P. Werth 392 . Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment Best Practice & Research Clinical Rheumatology 27 . 2013. 391–404.
4. Luis Alonso González, Mauricio Restrepo, Gloria Vásquez. Lupus Eritematoso Sistémico Ampolloso: dramática respuesta a la terapia con dapsona. Presentación de caso y revisión de la literatura . VOL. 16 No. 4, Diciembre 2009, pp. 352-360.
5. M. Llamas-Velascoa,y B.E. Paredes. La biopsia cutánea: bases fundamentales. Parte II. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(2):100-110
6. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Arch Dermatol1995;131:48-52.
7. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus.2005;14(12): 938-46.
8. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, et al; LUMINA study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical, features, course, and outcome in patients with lateonset disease. Arthritis Rheum. 2006; 54(5): 1580-7.
9. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus best pract res clin Rheumatol.2010; 24(6):841-55.
10. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum.2010; 39(4): 257-68.
11. D'Cruz DP, khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus.lancet.2007; 369(9561): 587-96.
12. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. Autoimmum Rev.2010; 9 (5): A 277-87.
13. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus.2005;14(12): 938-46.
14. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, et al; LUMINA study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical, features, course, and outcome in patients with lateonset disease. Arthritis Rheum. 2006; 54(5): 1580-7.
15. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol 2009; 10:365.

16. Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons-Estel BA, Berbotto GA, Pons-Estel GJ. En: lupus Eritematoso sistémico, aspectos clínicos y terapéuticos. Primera edición. 2013. Ed. Arcangel Maggio, Industria Grafica, Buenos Aires, Argentina.
17. Tuffanelli DL. Cutaneous immunopathology: recent observations. *J Invest Dermatol* 1975; 65:143.
18. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol* 1993; 100:28S.
19. Gandhi K, Chen M, Aasi S, et al. Autoantibodies to type VII collagen have heterogeneous subclass and light chain compositions and their complement-activating capacities do not correlate with the inflammatory clinical phenotype. *J Clin Immunol* 2000; 20:416.
20. Chen M, Chan LS, Cai X, et al. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997;108:68-72.
21. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol* 1999;135:569-573.
22. Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:112-121.
23. Peter H Schur, MD Samuel L Moschella, MD, Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, updated: Apr 16, 2014.
24. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol*. 1993;100:28S-34S.
25. Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:112-121.
26. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22:129-138.
27. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol* 1999;135:569-573.
28. Dotson AD, Raimer SS, Pursley TV, et al. Systemic lupus erythematosus occurring in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 1981;117:422-426.

29. Eckman JA, Mutasim DF. Bullous systemic lupus erythematosus with milia and calcinosis. *Cutis* 2002;70:31-34.
30. Rappersberger K, Tschachler E, Tani M, Wolff K. Bullous disease in systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.*1989;21:745-752.
31. Miyagawa S, Shiomi Y, Fukumoto T, et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 1994;21:421-425.
32. Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli Mg. Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity. *Lupus* 2003;12:63-66.
33. Camisa C. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. A report of four cases. *J Am Acad Dermatol.*1988;18:93-100.
34. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol.* 1993;100:28S-34S.
35. Lalova A, Pramatarov K, Vassileva S. Facial bullous systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1997;36:356-373.
36. Tsuchida T, Furue M, Kashiwado T, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with cutaneous mucinosis and leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:387-390.
37. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22:129-138.
38. Campos Domínguez M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Diagnostic methods in autoimmune subepidermal bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:485-502.

39. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:803-22; quiz 822-4. Review.
40. Estelle Hau, MD et al. Neutrophilic Skin Lesions in Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Medicine* . 2014. Volume 93 (29) : 1-13.
41. Lihua Duan et al. Treatment of Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology Research.* 2015: 1-6.
42. L. Durcan , M. Petri. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *Journal of Autoimmunity.* 2016; 1-12.
43. Navarra SV et al ; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731.
44. Andreia Vilas-Boas, Sandra A Morais, David A Isenberg. Belimumab in systemic lupus erythematosus. *BMJ - Rheumatic and musculoskeletal diseases.* 2015; 1-6.

45. William Stohl et al. Belimumab Reduces Autoantibodies, Normalizes Low Complement Levels, and Reduces Select B Cell Populations in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2012 ; Vol 64 : 2328-2337.
46. Susan Manzi et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833–1838.
47. Vibeke Strand et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomized controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:838–844.