

Lupus eritematoso sistémico ampollar. Presentación de un caso pediátrico

Dres Salomé Santarcángelo,¹ Daniel Navacchia,² Gabriel Cao,³ Lidia Ester Valle⁴

¹ Profesora Adjunta Departamento de Pediatría. Jefa División Clínica Pediátrica; ² Médica Oncóloga – Jefa del Servicio de Oncología Médico Patólogo. Jefe Departamento Servicios Centrales Diagnóstico y Tratamiento; ³ Médicos Oncólogos del Servicio de Oncología Médico Patólogo. Médico de Planta División Patología; ⁴ Profesora Universitaria en Medicina. Presidente Comité Dermatología y Sub Comité Dermatología Pediátrica AMA. Jefa Unidad Dermatología Pediátrica (1994-2010).

HGNPE: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Av Montes de Oca 40 (C1270AAN). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico ampollar es una rara enfermedad subepidérmica mediada por autoanticuerpos que ocurre en el lupus eritematoso sistémico. Presentamos una paciente de 14 años de edad con lesiones ampollares distribuidas en cuero cabelludo, axilas, región abdominal, genital, dedos de manos y dorso de pies, con afectación de mucosa oral. Fue medicada con corticoides vía oral, hidroxiclороquina y diaminodifenil-sulfona con una rápida y adecuada respuesta.

Palabras claves. Lupus eritematoso sistémico ampollar, infancia.

Bullous lupus erythematosus. Pediatric case report

Summary

Bullous systemic lupus erythematosus is a rare autoantibody-mediated subepidermal disease that occurs in lupus erythematosus. We present a 14 year old girl with blisters distributed on the scalp, axillae, abdominal area, genitals, fingers and dorsum of feet, with involvement of oral mucosa. She was medicated with oral corticosteroids, hydroxychloroquine and diaminodifenilsulfona with rapid and appropriate response.

Key words. Bullous systemic lupus erythematosus, childhood.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad con un amplio espectro de manifestaciones sistémicas. Se expresa como una entidad inflamatoria crónica, multiorgánica, con afectación habitual en piel, sangre, riñones y articulaciones. Los síntomas hallados en forma más frecuente son: fiebre mayor a 38° C (en el 95% de los casos), artralgias (90%), astenia (81%), erupciones en piel (74%), anemia (50%), afección renal (50%), pérdida de peso, fatiga. Otros síntomas presentes en menor porcentaje son: pleuritis, fotosensibilidad, alopecia difusa no cicatrizal, alteraciones de la coagulación, síndrome de Raynaud (se observa en el 15% de los pacientes), manifestaciones neurológicas o psiquiátricas y trastornos vasculíticos.¹ El lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA) es una forma específica de afección cutánea, de escasa frecuencia en la infancia.² Tiene características clínicas, histológicas, inmunopatológicas y de microscopía electrónica que lo hacen un subtipo distinto del LES; la mayoría se asocia a formas subagudas de LES.³ El motivo de la presentación es reportar el caso de una paciente de 14 años de edad con manifestaciones ampollares de LES y repercusión orgánica escasa al momento de la evaluación.

Caso clínico

Paciente de 14 años, de nacionalidad paraguaya, con residencia actual en una localidad del conurbano bonaerense, que es hospitalizada por presentar lesiones ampollares generalizadas y adenomegalias múltiples.

Como antecedentes personales el cuadro clínico había comenzado un año antes del ingreso hospitalario presentando enfermedad ampollar y serositis pleuropéricárdica (diagnóstico por imagen ecográfica con examen bacteriológico negativo de líquido de punción pleural). La paciente además refería fotosensibilidad.

Fue medicada con corticoides, hidroxiclороquina

Correspondencia: Dra Lidia Ester Valle
Av Rivadavia 3740 – 1° Piso. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Celular: 011 155 013 2321
E-mail: lidiavalle@hotmail.com

y dapsona, con mejoría de las lesiones.

No se constataron antecedentes familiares de enfermedades ampollares, ni otras inflamatorias crónicas.

Al examen físico, reveló: niña en aceptable estado general, sin aspecto toxiinfeccioso.

Peso: 31 Kg. Adecuación: 77%. IMC: 15; talla: 145 cm; FC: 88 lpm; FR: 20 rpm. Examen cardiopulmonar normal. Abdomen no distendido, sin visceromegalias.

Se observaban múltiples lesiones ampollares, escasas vesículas, con contenido líquido claro, algunas erosionadas con costras melicéricas y/o hemorrágicas, distribuidas en cuero cabelludo, axilas, ombligo, genitales, pliegues de dedos y dorso de pies. Presentaba lesiones residuales hipopigmentadas en todo el tegumento, con predominio en tronco y miembros.

Se palpaban adenomegalias de consistencia duroelástica cervicales, occipitales, supraesternales e inguinales.

En la evolución mejoraron las lesiones cutáneas descritas, hacia descamación, sin cicatriz residual. Aparece un exantema maculopapuloso circinado, de placas redondeadas con borde sobreelevado y centro pálido, no pruriginoso, en tronco y miembros, con eritema y edema en palmas y plantas; en éstas las lesiones eran purpúricas. Se constatan episodios de enrojecimiento palmo plantar con dolor quemante (eritromelalgia) (Fotos 1 y 2).

A nivel de mucosas aparecen úlceras orales, dos lesiones eritematosas en paladar y lesión aftoide en borde de lengua. Se plantearon como diagnósticos presuntivos: LES ampollar; dermatitis herpetiforme (Dühring-Brocq); Penfigoide ampollar; dermatitis por IgA lineal; epidermolisis ampollar adquirida; otras afecciones ampollares asociadas a LES (eritema polimorfo, toxicodermia).

Foto 1. Cuello: lesiones ampollares, algunas íntegras, otras erosionadas con costras, ligera descamación retroauricular.



Foto 2. Dorso de ambos pies, Hiperpigmentación. Lesiones residuales hipopigmentadas. Ampollas, costras.



Exámenes complementarios

Hemograma. GB: 5.320 / mm³ (0-68-0-2-24-6).

Linfopenia. Hb: 10.4 g/dl. Hto: 32%. Anemia macrocítica normocrómica según índices hematimétricos.

ERS: 110 mm. 2º control: 88 mm.

Proteínas totales: 8,51; (elevadas). Albúmina: 3,26 g/dl; Alfa1-globulinas: 0,23 g/dl; Alfa2-globulinas: 0,90 g/dl; (elevadas). Beta1-globulinas: 0,52 g/dl. Beta2-globulinas: 0,20 g/dl. Gama-globulinas: 3,40 g/dl (elevadas).

Funciones hepática y renal: normales.

Perfil tiroideo: normal.

Anticuerpos anti gliadina-endomisio-transglutaminasa: negativos.

Estudio serológico: Rubéola. EBV. CMV. Mycoplasma. Parvovirus. Toxoplasma. HIV. B. henselae. HVB.

HBC: negativos.

PPD: negativa.

Estudio inmunológico: FAN: + 1/ 640 moteado; Anti DNA: -; Ro (SSA): +; LA (SSB): +; SM: -; RNP: -; ACA IgM: < 20 MPL; ACA IgG: < 20 GPL; Beta2 gpI IgG: < 20 U; Beta2 gpI IgM: < 20 U; C3: 70,8 mg/dl (descendido).

Tomografía axial computada (TAC)

Cuello: múltiples adenomegalias cervicales anteriores, laterales y posteriores, superficiales y profundas, base de cuello y hueso supraclavicular.

Tórax: imagen ganglionar prevascular adyacente al cayado aórtico, torácica prevertebral e intercostal izquierda. Ausencia de derrame pleural.

Abdomen: adenomegalias retroperitoneales pelvianas e inguinales.

Anatomía patológica

Se le realizaron biopsias de piel y de ganglio linfático que evidenciaron lesiones histológicas correspondientes a LES y las de piel demostraron corresponder a la forma LESA.

En los cortes de piel, seriados coloreados con hematoxilina & eosina y técnica de PAS, se observó piel con desprendimiento dermoepidérmico completo, identificándose en la zona de membrana basal moderados infiltrados neutrofilicos, fenómenos de leucocitoclasia, necrosis y depósitos de fibrina, cambios éstos que segmentariamente alcanzan la capa basal epidérmica.

Sobre las secciones seriadas de tejido congelado se realizaron técnicas de inmunofluorescencia, consignándose la intensidad de la misma según el siguiente criterio:

(-): ausente; (+): débil; (++) : moderado; (+++): intenso y se obtuvieron los siguientes resultados:

Ig A: (-) negativo.

Ig G: (+++/+++) granular fino y pseudolineal en zona de membrana basal.

Ig M: (+/+++) granular fino y pseudolineal en zona de membrana basal.

C3: (+++/+++) granular fino y pseudolineal en zona de membrana basal.

Estos hallazgos histológicos y de inmunofluorescencia corresponden a un LESA.

Se tomaron biopsias quirúrgicas de ganglio linfático cervical que fueron fijadas en formol al 10% para coloraciones de rutina. En los cortes seriados coloreados con hematoxilina & eosina y técnica de PAS, se observó ganglio linfático con áreas necróticas, abundantes restos nucleares y cuerpos tingibles ubicados en las zonas cortical y paracortical predominantemente.

Estos hallazgos histológicos, corresponden a una linfadenitis histiocitaria necrotizante, que es una lesión del LES (Fotos 3 y 4).

Foto 3. Piel con desprendimiento dermoepidérmico completo, identificándose en la zona de membrana basal moderados infiltrados neutrofilicos.

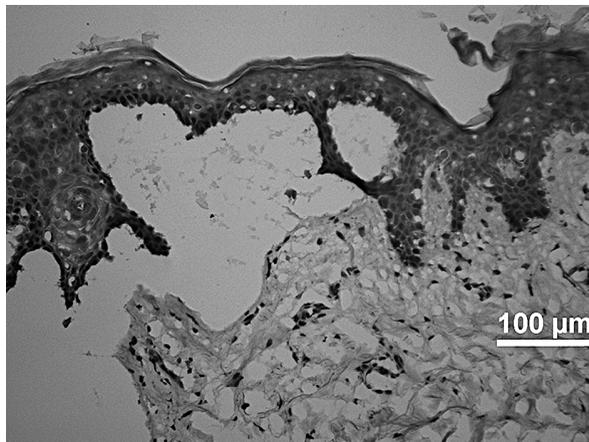
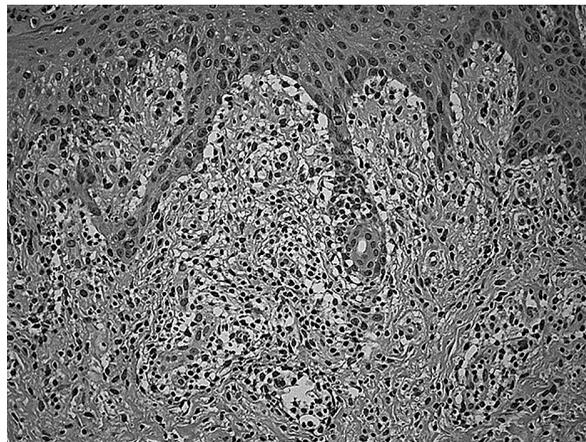


Foto 4. Zona de membrana basal moderados infiltrados neutrofilicos, fenómenos de leucocitoclasia, necrosis y depósitos de fibrina.



Al alta fue medicada con prednisona 20 mg/día, hidroxocloroquina y dapsona 50 mg/día.

Se obtuvo favorable y rápida respuesta con resolución de las lesiones de piel en la primera semana del tratamiento con dapsona.

Discusión

Se presenta una paciente de 14 años de edad cuya enfermedad comenzó un año antes con una erupción ampollar y serositis pleuropericárdica.

Al momento de nuestra evaluación se constata la presencia de adenomegalias múltiples, regular estado general con adelgazamiento y erupción ampollar generalizada.

Si bien no se comprueba compromiso de otros órganos blancos afectados con frecuencia en LES [riñón, articulaciones, sistema nervioso central (SNC), tracto gastrointestinal], su forma de presentación sumada a la presencia de anemia, linfopenia, reactantes de fase aguda, y marcadores serológicos de collagenopatías, reunieron criterios para su diagnóstico.

El LESA es una enfermedad ampollar subepidérmica de observación poco frecuente en pacientes con LES⁴ y menos común en pacientes pediátricos. En oportunidades puede ser la forma de inicio del LES.⁵ La afección se caracteriza por comienzo agudo de un brote ampollar. Las lesiones ampollares pueden afectar cualquier lugar del tegumento, incluso zonas no fotoexpuestas y mucosas, pero con preferencia se ubican en tronco, cuello, pliegues axilares y zona proximal de extremidades. Se pueden observar vesículas y/o pápulas. Las lesiones ampollares surgen sobre piel sana o eritematosa, presentan contenido líquido claro o hemorrágico a tensión, al romperse por desecación se forman costras y luego ligeros cambios pigmentarios. En la histopatología se observa una ampolla subepidérmica con neutró-

filos. Generalmente los pacientes cumplen los criterios de LES definidos por la Asociación Americana de Reumatología (ARA).⁶

Tomando en consideración la clasificación de Gilliam sobre lesiones cutáneas en lupus,⁷ el LESA se considera manifestación inespecífica.

El diagnóstico de LESA se realiza en base a una serie de criterios; esta afección se observa en mujeres jóvenes, más frecuente en raza negra, la erupción de aparición brusca es generalizada, pruriginosa con ampollas y en oportunidades vesículas, en la evolución no dejan cicatriz, las pacientes deben cumplir 4 o más criterios de la ARA. En la histología se observa ampolla subepidérmica con acumulación de neutrófilos en las papilas dérmicas. La inmunofluorescencia directa demuestra depósitos lineales o granulares de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal. La presencia de anticuerpos circulantes contra el colágeno tipo VII se considera LESA tipo 1, LESA tipo 2 cuando son negativos, y LESA tipo 3 cuando se observa depósito epidérmico distinto de colágeno tipo VII.^{1,7-9} Camisa y Sharma en 1983 proponen los criterios diagnósticos: 1) diagnóstico de LES según los criterios de ARA, 2) vesículas y/o ampollas no limitadas a áreas fotoexpuestas, 3) histopatología compatible con dermatitis herpetiforme, 4) inmunofluorescencia negativa para anticuerpos circulantes contra la zona de membrana basal, 5) inmunofluorescencia directa positiva para IgG y/o IgM y en oportunidades IgA en la zona de membrana basal.¹⁰

La paciente que relatamos corresponde a un LES ampollar, cumple criterios diagnósticos de la ARA para LES, y criterios de Camisa y Sharma, presentó un brote ampollar generalizado, en zonas expuestas y no expuestas, no pruriginoso. Se asoció además brote máculopapular circinado y lesiones en paladar y mucosa lingual, máculas hipopigmentadas, y algunas costras, elementos también descriptos en LESA. La edad y sexo de presentación, adolescente de sexo femenino, es coincidente con la de la enfermedad. El colagenograma mostró: FAN + 1/640 moteado; Ro (SSA): +. En la histopatología se observó inflamación con predominio de neutrófilos en dermis y presencia de IgG, IgM y C3 en la inmunofluorescencia de piel. La respuesta a la terapéutica con daminodifenilsulfona fue adecuada y eficiente tal como se describe en los pacientes con LESA.

Dentro de los diagnósticos diferenciales consideramos en especial la dermatitis herpetiforme, penfigoide ampollar, dermatosis por IgA lineal, epidermolísis ampollar adquirida.

La dermatitis herpetiforme se presenta con prurito, sensación de dolor y/o quemazón, pápulas, pequeñas vesículas, placas eritematosas, ampollas agrupadas de forma herpetiforme, afecta a niños y adultos jóvenes.¹ En la histopatología, ampolla subepidérmica. Cuando las lesiones son tempranas se comprueban acúmulos de fibrina y neutrófilos en

los extremos de las papilas dérmicas; vacuolización de las células de la capa basal epidérmica y formación de pequeñas separaciones que coalescen y forman ampollas subepidérmicas. En las lesiones tardías: las ampollas son uniloculares con presencia de eosinófilos subyacentes (diagnóstico diferencial con penfigoide ampollar). En la inmunofluorescencia presenta depósitos anti-Ig A en un patrón granular en las papilas dérmicas. Nuestra paciente si bien no manifestó dolor, las lesiones dermatológicas eran en especial ampollas y no tenían patrón específico de distribución, asimismo la histología e inmunopatología no presentaban relación con dermatitis herpetiforme.

El penfigoide ampollar afecta adultos mayores, es una dermatosis ampollar, sin acantólisis, de distribución preferencial en superficies flexoras. En la histopatología se observa ampolla subepidérmica, infiltrado dérmico de eosinófilos. Inmunofluorescencia: depósitos de Ig G antihemidesmosoma y anti-C3 en un patrón lineal en la zona de la membrana basal. Nuestro caso no presenta coincidencia clínico-dermatológica ni histopatológica. Se trata de una paciente joven y sus lesiones ampollares no se ubicaban en superficies flexoras.

La dermatosis por IgA lineal se presenta en niños y adultos con ampollas en piel normal y placas anulares pruriginosas con vesículas en la periferia, aspecto de roseta.¹¹⁻¹³ En la histopatología se comprueba ampolla subepidérmica, en el interior de la cual existe predominio de neutrófilos, aunque en algunos casos el predominio es de eosinófilos. Inmunofluorescencia: depósitos anti-Ig A en un patrón lineal en la zona de la membrana basal. La paciente que relatamos en ninguna oportunidad presentó lesiones en roseta que son las características especiales de esta patología.

En la epidermolísis ampollar adquirida se observa mayor fragilidad cutánea, lesiones mecanoampollares, cicatrices y quistes de milium,¹³ puede involucrar mucosas.¹ En la histopatología ampolla subepidérmica, usualmente escasa inflamación dérmica. Inmunofluorescencia: depósitos anti-Ig G y anti-Ig G procolágeno tipo VII en un patrón lineal en la zona de la membrana basal. En la evolución nuestra paciente no mostró fragilidad en piel ni lesiones que al remitir dejaran cicatrices y/o quistes de milium.

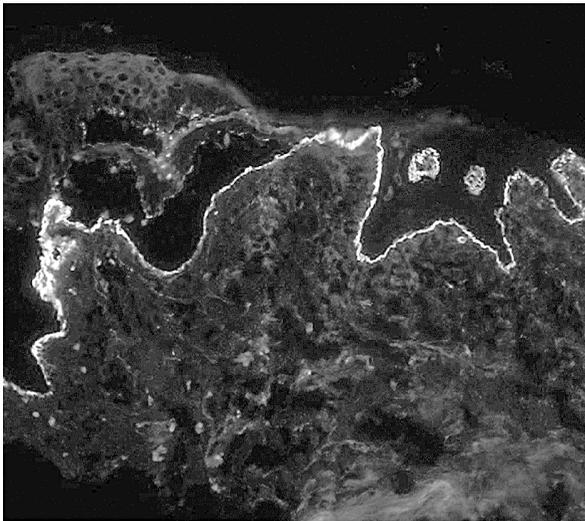
En la terapéutica es importante en especial evitar la fotoexposición. Se mencionan distintas drogas, entre ellas, corticoides tópicos potentes, corticoides orales, azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexato, plasmaféresis, ciclofosfamida, las cuales se utilizarán de acuerdo con el compromiso de órganos y con la actividad de la enfermedad. Los antipalúdicos son muy útiles en especial para el manejo de las lesiones cutáneas, espacian los brotes (hidroxicloroquina, cloroquina, mepacrina).^{14,15}

La mayoría de los autores mencionan la favora-

ble respuesta del LESA con la utilización de diaminodifenilsulfona a 25-50 mg/día; si bien en oportunidades se observan recaídas de las lesiones al suspender la droga, se obtiene resolución al restituirse la misma.¹³⁻¹⁵

Nuestra paciente fue medicada con prednisona oral 20 mg/día; hidroxicloroquina 5mg/kg/día, diaminodifenilsulfona 50 mg/día; observándose una rápida y excelente respuesta.

Foto 5. Técnicas de inmunofluorescencia, Ig G; Ig M; C3 granular fino y pseudolineal en zona de membrana basal.



Conclusión

El LESA es una dermatopatía ampollar inespecífica de LES que se observa con escasa frecuencia, puede ser manifestación inicial o aparecer en el curso evolutivo de la enfermedad.

Destacamos la necesidad de su confirmación diagnóstica histopatológica y por inmunofluorescencia.

La diaminodifenilsulfona (dapsona) es la droga de elección para el tratamiento de LESA independiente de otras terapéuticas que se empleen en el LES.

Bibliografía

1. Valle LE. Dermatología general. Enfoque práctico. Primera Edición. Editorial Dunken. Buenos Aires. Argentina. 2008;787.
2. Bernard P, Vaillant L, Labeille B et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Arch Dermatol 1995;131:48-52.
3. González LA, Vásquez G, Restrepo M. Lupus eritematoso sistémico ampolloso: dramática respuesta a la terapia con dapsona. Rev Colomb Reumatol 2009;16(4):352-360.
4. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. Clin Rheum Dis 1982;8:207-218.
5. Tincopa M, Puttgen KB, Sule S et al. Bullous lupus: an unusual initial presentation of systemic lupus erythematosus in an adolescent girl. Pediatr Dermatol 2010;27(4):373-376.
6. Harris-Stiith R, Erickson QJ, Elston DM et al. Bullous eruption: a manifestation of lupus erythematosus. Cutis 2003;72(1):31-37.
7. Requena Caballero C, Febrer Bosch I. Lupus eritematoso infantil. Piel 2001;16:85-91.
8. Roholt NS, Lapiere JC, Wang JI et al. Localized linear bullous eruption of systemic lupus erythematosus in a child. Pediatr Dermatol 1995;12(2):138-144. DOI: 10.1111/j. 1525-1470. 1995. tb00140. x. (20/04/12).
9. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F et al. Bullous systemic lupus erythematosus. Revised criteria for diagnosis. Br J Dermatol 1995;132:921-928.
10. 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):924-933.
11. Sarmiento Laínez M, Magaña Lozano M. Lupus eritematoso ampolloso. Actas Dermatol 2008;8(1):23-25.
12. Serrano Jaen L. Lupus eritematoso sistémico ampolloso. Dermatología Rev Méx 2001;45(1):40-44.
13. García J, Rosales R y Manrique A. Lupus eritematoso sistémico buloso de la infancia. Folia Dermatol Perú 2008;19(3):130-133.
14. Kumar S y Agarwal I. Unusual presentation of childhood systemic lupus erythematosus. Pediatr Rheumatol 2007;5:20. Doi: 10.1186/1546-0096-5-20.
15. Fujimoto W, Hamada T, Yamada J et al. Bullous systemic lupus erythematosus as an initial manifestation of SLE. J Dermatol 2005;32(12):1021-1027.