

Lupus eritematoso sistémico ampolloso con mejoría lenta con dapsona

Bullous systemic lupus erythematosus with slow response to dapsone.

Gloria Andrea Vargas¹, Maribel Gallego², Samuel Carmona³

1. Médica dermatóloga; profesora, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica, residente de segundo año de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
3. Médico internista, *fellow* de segundo año de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad rara, con preferencia por las mujeres jóvenes. Se caracteriza por ampollas subepidérmicas tensas que predominan, pero no en forma exclusiva, en las áreas expuestas a la luz; puede acompañarse de compromiso de las mucosas.

Se presenta el caso de una adolescente de 15 años de edad, sin antecedentes patológicos de base, que cursó con lesiones ampollas tensas generalizadas de dos meses de evolución. Se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampolloso y se instauró tratamiento con dapsona. Presentó una mejoría lenta y larvada, con un medicamento que tradicionalmente produce una mejoría notable.

PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, vesícula, dapsona.

SUMMARY

Bullous systemic lupus erythematosus is a rare disease, more commonly present in young women. It is characterized by prevailing tense subepidermal blisters, but not exclusively in areas exposed to light. It may be accompanied by mucosal involvement.

The case of a 15-year-old girl with no relevant past medical history and a two months generalized tense evolution bullous lesions is presented. Bullous systemic lupus erythematosus diagnosis was confirmed, and treatment was started with dapsone. She presented a slow creeping improvement with a drug that traditionally produces a marked improvement.

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, gallbladder, dapsone.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual es frecuente el compromiso cutáneo. Hasta el 76 % de los pacientes que la padecen presenta compromiso dermatológico en algún momento de su evolución y en el 23 % las lesiones en piel son la primera manifestación de la

Correspondencia:

Maribel Gallego

Email:

marigallego5@yahoo.es

Recibido: 19 de agosto de 2015

Aceptado: 13 de mayo de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Se observa una ampolla tensa sobre una base eritematosa, lesiones erosionadas y costras.



FIGURA 2. Ampollas tensas sobre una placa eritematosa en la cara anterior del brazo y el antebrazo.

enfermedad²; no obstante, solo el 5 % desarrolla una enfermedad vesículo-ampolloso^{1,2} (Sebaratnam, 2011, Bullous systemic lupus erythematosus).

Las erupciones ampollas en pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden ser difíciles de diagnosticar, dado que pueden corresponder a lesiones ampollas específicas de la enfermedad o a otros trastornos ampollas primarios que se han reportado en asociación con el lupus, incluyendo el penfigoide ampolloso, el pénfigo vulgar, la dermatitis herpetiforme, la epidermolísis ampolloso adquirida y la dermatosis lineal por inmunoglobulina A, entre otros³.

Pese a esto, el desarrollo de ampollas en estos pacientes debe plantear dos principales diagnósticos diferenciales: el lupus eritematoso sistémico ampolloso y el lupus eritematoso sistémico con ampollas⁴. El lupus eritematoso sistémico con ampollas se caracteriza por lesiones policíclicas con ampollas en los bordes, que suelen estar confinadas a las áreas expuestas al sol y que pueden formar cicatrices². En tanto que el lupus eritematoso sistémico ampolloso se caracteriza por la aparición de una erupción ampolloso generalizada que puede aparecer en forma aguda en cualquier sitio de la piel, aunque la parte superior del tronco, el cuello, las regiones supraclaviculares y las extremidades son

áreas de predilección; la afectación de las membranas mucosas es frecuente⁵.

La base del tratamiento del lupus eritematoso sistémico ampolloso es la dapsona. La reacción a la dapsona es rápida, con cese de la formación de ampollas en las 48 horas siguientes al inicio y resolución de la erupción existente en el término de una semana¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 15 años de edad, de sexo femenino, con antecedentes familiares de artritis reumatoide en la madre, sin otros antecedentes de importancia. Consultó por un cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en lesiones de tipo habón en la región lateral del tórax y en los miembros superiores; inicialmente, le ordenaron tratamiento con una dosis única de 8 mg de dexametasona por vía intramuscular y 10 mg de loratadina cada 12 horas.

Las lesiones evolucionaron a ampollas con contenido líquido claro, por lo cual fue hospitalizada durante cuatro días. Se le practicó una biopsia de piel indicativa de dermatitis herpetiforme. Fue dada de alta con indicación de betametasona tópica dos veces al

día, 20 mg de prednisolona diarios, clorfeniramina 4 mg cada noche, y 200 mg de aciclovir cuatro veces al día. Sin embargo, debido a persistencia de las lesiones la paciente ingresó a nuestra institución con compromiso cutáneo similar pero generalizado, que incluía la cavidad oral, los genitales, las palmas y las plantas.

En la revisión por sistemas, refirió aumento de la caída del cabello, artralgias inflamatorias en codos y rodillas, y úlceras orales; negaba fiebre, cefalea, pérdida de peso, xerostomía o xeroftalmia.

En el examen físico inicial los signos vitales fueron: tensión arterial de 122/73 mmHg, frecuencia cardiaca de 88 latidos por minuto y temperatura normal, con saturación de oxígeno del 98 %; presentaba úlceras en el paladar blando y alodinia en palmas y plantas en el examen neurológico, sin otras alteraciones. En la piel presentaba ampollas tensas, con contenido seroso, localizadas en el tronco, las cuatro extremidades, la cara, la cavidad oral y la región de la vulva (**FIGURA 1 Y 2**); varias lesiones estaban erosionadas con fondo limpio y sin secreción, y algunas lesiones eran costrosas.

En los exámenes de laboratorio de ingreso se encontró hemograma sin leucocitosis ($7.700/\text{mm}^3$), sin linfopenia ($2.800/\text{mm}^3$) ni anemia (hemoglobina, 13,6 g/dl); había 372.000 plaquetas por mm^3 , los tiempos de coagulación eran normales y el perfil hepático no mostró alteraciones; el uroanálisis y la función renal estaban dentro de límites normales; no hubo signos de serositis en los estudios imaginológicos.

En el perfil inmunitario se encontró: anticuerpos antinucleares de 1:640; células Hep2 con patrón mixto moteado y citoplásmico; anticuerpos anti-ADN, negativos; complemento consumido (C3: 56; C4: 8,1); anticuerpos anti-Ro, 200 U/ml; anti-La, 32 U/ml; anticuerpos anti-RNP, anti-Sm, 200 U/ml; anticuerpos anticardiolipinas, IgG e IgM y anticoagulante lúpico, negativos; anticuerpos anti-gladina, IgG y anti-transglutaminasa, negativos.

En la biopsia de piel se observó la formación de una hendidura subepidérmica ocupada por neutrófilos y fibrina (**FIGURA 3**). El techo estaba conformado por la capa basal y, el piso, por la dermis papilar. En la inmunofluorescencia directa hubo positividad lineal para todos los marcadores C3, IgA, IgG e IgM (**FIGURA 4**). Los hallazgos confirmaron el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampollosos y descartaron la dermatitis herpetiforme.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico de lesiones ampollosas tensas generalizadas con alopecia difusa, artralgias inflamatorias en codos y rodillas, úlceras en la cavidad oral, perfil inmunológico positivo (anticuerpos antinucleares y anti-ENA), consumo del complemento, histopatología convencional correspondiente e inmunofluorescencia directa en piel positiva para todos los marcadores C3, IgA, IgG e IgM, se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampollosos. Se midieron los niveles de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) y se obtuvo un valor de 236,2 UI.

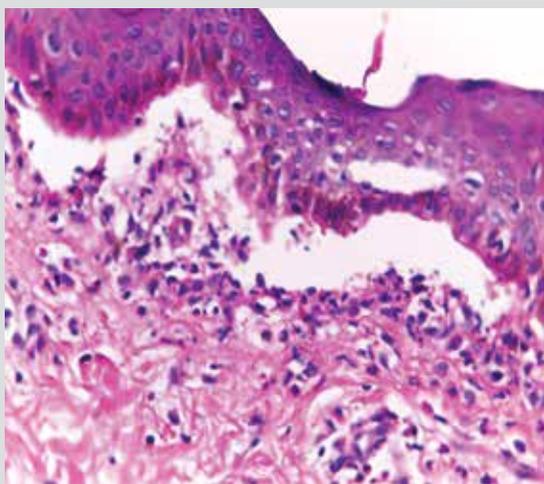


FIGURA 3. Se observa hendidura subepidérmica. Hematoxilina y eosina, 40X.

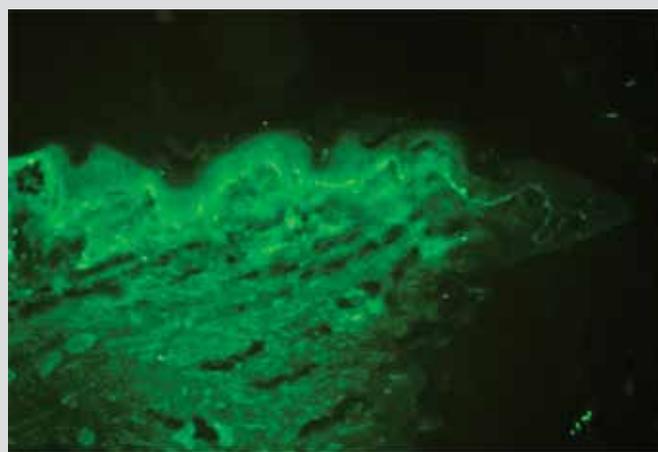


FIGURA 4. Inmunofluorescencia directa, positividad lineal para C3.

Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios del <i>American College of Rheumatology</i> .
Vesículas y ampollas que aparecen en la piel expuesta al sol, sin limitarse solo a ella.
Histopatología indicativa de dermatitis herpetiforme.
Inmunofluorescencia indirecta (IFI) negativa o positiva para anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal, utilizando la piel separada como sustrato.
Depósitos lineales o granulares de IgG o IgM, 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 inmunitarios por debajo de la lámina basal.

TABLA 1. Criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico ampolloso⁹.

Se inició tratamiento con 250 mg (150 mg base) diarios de cloroquina, 1 mg/kg diario de prednisolona y dapsona que se tituló hasta 100 mg/d con reacción inadecuada; después de dos semanas de tratamiento continuaba la aparición de lesiones nuevas con afección de la mucosa conjuntival y la oral, además con impétigo secundario, por lo que se administró una dosis total de 2 g/kg (120 g) de gammaglobulina con lo cual mejoraron las lesiones de las mucosas y se controló la infección (recibió ocho días de tratamiento antibiótico).

Debido a que la paciente presentaba una lenta mejoría con persistencia de la aparición de nuevas lesiones, se decidió iniciar micofenolato de mofetilo con lo cual se obtuvo una mejoría gradual.

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente, en la que existe formación de ampollas tensas, tiene preferencia por el sexo femenino y se caracteriza por una erupción vesículo-ampollosa aguda en casos de lupus eritematoso sistémico⁶. La actividad de la enfermedad ampollosa puede o no coincidir con la de la enfermedad sistémica.

Clínicamente, se caracteriza por ampollas subepidérmicas de contenido claro o hemorrágico, que aparecen sobre una base eritematosa o urticante, con predilección por la cara, la parte superior del tronco y las extremidades. Las ampollas son generalmente múltiples en la zona afectada, se expanden rápidamente en la periferia y se unen para formar lesiones alargadas o figuras de forma irregular. La mucosa oral, la nasal y la vulva resultan a menudo afectadas. El prurito está usualmente presente y es de intensidad variable;

puede acompañarse de sensación de quemazón. Las lesiones forman erosiones y costras antes de sanar; por lo general, aunque no siempre, sanan sin dejar cicatriz. Las lesiones pueden simular el penfigoide ampolloso, la variante inflamatoria de la epidermólisis ampollosa adquirida, la dermatitis herpetiforme y la dermatosis lineal por IgA^{4,5,7}.

Histológicamente, el lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad con formación de ampollas subepidérmicas con infiltrado predominantemente de neutrófilos, con presencia de microabscesos en la dermis papilar e infiltrado de neutrófilos en banda. Es importante destacar que son comunes los grandes depósitos de mucina en la dermis reticular. Este último hallazgo es una característica distintiva de esta enfermedad. Por inmunohistoquímica, en la inmunofluorescencia directa se observan depósitos lineales o granulares de IgG (con IgA o IgM o sin ellas) y depósitos de complemento en la zona de la membrana basal. La inmunofluorescencia indirecta de suero puede demostrar anticuerpos circulantes contra el colágeno de tipo VII^{4,8}.

Los criterios diagnósticos para el lupus eritematoso sistémico ampolloso fueron propuestos en 1983 (**TABLA 1**)⁹.

El tratamiento más eficaz para el lupus eritematoso sistémico ampolloso, descrito en la literatura médica, es la dapsona, que generalmente produce una reacción rápida, incluso en dosis bajas (25 a 50 mg diarios). Los pacientes con deficiencia de G6PDH pueden presentar hemólisis grave al tomar dapsona. Por lo tanto, se recomienda medir los niveles de G6PDH, antes de iniciar tratamiento con este fármaco. Los niveles de hemoglobina en muchos pacientes pueden caer 1 a 2 g/dl después de iniciar el tratamiento. Otros efectos secundarios del medicamento incluyen metahemog-

lobinemia, neuropatía motora, dermatitis exfoliativa, hepatitis, cefalea, trastornos gastrointestinales y, rara vez, agranulocitosis.

Las lesiones ampollas en el lupus eritematoso sistémico ampollas tienden a no mejorar con el tratamiento con corticosteroides sistémicos, que suele ser efectivo para otras manifestaciones del lupus eritematoso sistémico; por lo tanto, la dapsona es el tratamiento de elección. Los tratamientos adyuvantes también se deben utilizar cuando los pacientes no mejoren o no toleren la dapsona; el uso de azatioprina, agentes antipalúdicos, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida se ha informado en la literatura científica. Otra opción que se ha empleado en las formas resistentes de lupus cutáneo, incluyendo el lupus ampollas, es la inmunoglobulina humana¹¹. En el presente caso, se empleó debido al proceso infeccioso intercurrente y a la falta de reacción inicial, obteniéndose mejoría parcial; además, después de controlar el proceso infeccioso, se complementó con micofenolato de mofetilo.

La dosis de mantenimiento de la dapsona es baja; a menudo resulta útil una dosis de 25 a 50 mg diarios; generalmente, es posible interrumpir el medicamento después de un año^{3,8}.

La mayoría de los casos reportados en la literatura mejoraron en forma espectacular con la dapsona, sin nuevas lesiones en uno a dos días y curación de las lesiones existentes en siete a diez días¹¹; sin embargo, esto no ocurrió en el presente caso, en el cual la mejoría con la dapsona fue particularmente lenta.

En la literatura científica se describen pocos casos con mejoría lenta. Por ejemplo, en una revisión de Lourenço, *et al.*, buscaron casos de lupus eritematoso sistémico ampollas de inicio juvenil atendidos de 1983 a 2013; hallaron solamente tres pacientes, en los cuales las lesiones se tardaron en mejorar 30 días, en uno, y 120 días, en los otros dos⁸. Debido a la baja incidencia de la enfermedad, se desconoce si la forma de presentación en la población pediátrica podría tener una evolución distinta o si, quizá, se asocia a una mejoría más lenta con la dapsona.

CONCLUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico ampollas es una enfermedad rara, que puede ser difícil de diagnosticar dada su similitud clínica e histológica con otras enfermedades ampollas y, más aún, en el contexto del paciente con lupus eritematoso sistémico que recibe múltiples medicamentos, lo que lo hace más propenso a reacciones medicamentosas ampollas. Una historia

clínica completa y detallada, el cuadro clínico y los hallazgos histopatológicos, junto con la inmunofluorescencia directa, suelen ser útiles en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes. Si bien la dapsona es el medicamento de elección y la mejoría usualmente es rápida, existen algunos casos en los que es más lenta y se hace necesario el tratamiento adicional.

REFERENCIAS

1. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous systemic lupus erythematosus. *Dermatol Clin.* 2011;29:649-53.
2. Barbosa WS, Rodarte CM, Guerra JG, Maciel VG, Júnior LFFF, Costa MB. Bullous systemic lupus erythematosus-differential diagnosis with dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol.* 2011;86(Suppl.1):S92-5.
3. Ranario JS, Smith JL. Bullous lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:44.
4. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol.* 2000;41:234-7.
5. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22:129-38.
6. Christodoulou G, Powell M, Nguyen VH, Watters K, Jafarian F. An atypical case of bullous systemic lupus erythematosus in a 16-year-old boy. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:e164-6.
7. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: A review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:517-24.
8. Lourenço DM, Gomes RC, Aikawa NE, Campos LM, Romiti R, Silva CA. Childhood-onset bullous systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23:1422-5.
9. González LA, Restrepo M, Vásquez G. Lupus eritematoso sistémico ampollas: dramática respuesta a la terapia con dapsona. *Rev Colomb Reumatol.* 2009;16:352-60.
10. Liu KL, Shen JL, Yang CS, Chen YJ. Bullous systemic lupus erythematosus in a child responding to dapsona. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:e104-6.
11. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat.* 2004;15:46-50.