

Enfermedad crónica ampollosa de la infancia por IgA lineal

Dr. Humberto Pigeon-Oliveros¹, Dr. Ramón Ruiz-Maldonado², Dr. Carlos A. Mena-Cedillos³

¹Departamento de Pediatría, Hospital Ángeles del Pedregal; ²Investigador en Ciencias Médicas "F", Secretaría de Salud; ³Servicio de Dermatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez; México, D.F., México.

Resumen

Introducción. Se comunica un caso clínico de enfermedad ampollosa crónica de la infancia por IgA lineal; probablemente sea la primera comunicación en México.

Caso clínico. Las características clínicas de su inicio fueron en la infancia con presencia de ampollas diseminadas dispuestas en roseta, sin afección del estado general y de evolución crónica. Los datos sugirieron el diagnóstico que se comprobó por biopsia de una lesión y estudio inmunopatológico; en el que aparece la IgA en disposición lineal en la membrana basal epidérmica. El tratamiento de elección es la diaminodifenil-sulfona (DDS), que se administró con éxito al paciente. Se observó remisión y ausencia de las lesiones ampollosas.

Conclusión. Primer caso publicado en México con las características clínicas, histopatológicas y de inmunofluorescencia que permiten hacer el diagnóstico con relativa facilidad.

Palabras clave. Enfermedad ampollosa crónica de la infancia por IgA lineal; dapsona.

Solicitud de sobretiros: Dr. Humberto Pigeon Oliveros, Periférico Sur 3690; C-647, Col. Héroes de Padierna, Deleg. Magdalena Contreras, C.P. 10700, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 28-04-2003.

Fecha de aprobación: 09-01-2004.

Introducción

La dermatosis crónica por IgA lineal de la infancia (DCAL) es una enfermedad ampollosa rara¹ que tiene su mayor incidencia durante la edad preescolar; han sido identificadas algunas alteraciones moleculares.² Las lesiones cutáneas vésico-ampollosas tienen características que sugieren el diagnóstico, si bien estudios como el *immunoblot* y la inmunofluorescencia, más accesible en la práctica clínica, son necesarios con biopsia cutánea para confirmarlo.³

El interés de este trabajo es dar a conocer, a propósito de un caso clínico, esta dermatosis rara en la infancia, de la cual no encontramos reportes previos en niños mexicanos; se expone el cuadro clínico de la enfermedad, su diagnóstico diferencial, la utilidad de la biopsia cutánea para establecer el diagnóstico y la respuesta satisfactoria al tratamiento establecido

Presentación del caso clínico

Paciente masculino de cuatro años de edad, nacido del segundo embarazo normal a término, parto rápido, peso al nacer 3 350 g, talla 49 cm, Apgar 9-9. Período neonatal sin complicaciones. A los 10 meses de edad se hospitalizó por gastroenteritis aguda por rotavirus y deshidratación. Desarrollo psicomotor normal, inmunizaciones completas para



Figura 1. Ampollas con base eritematosa y formación de costras melicéricas.

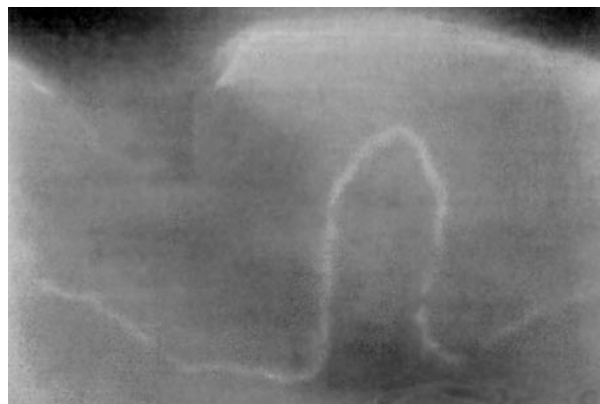


Figura 2. Inmunofluorescencia que demuestra depósitos lineales de IgA.

su edad, retardo en su crecimiento pondoestatural, en la percentila 30 para peso y talla: dos desviaciones promedio abajo de la media sin falla de medro. Padres y dos hermanas, de cinco años y de 18 meses de edad, sanas.

Padecimiento actual: lo inició a los tres años cinco meses de edad con la presencia de una dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades, que afectaba región peribucal, tórax, abdomen, glúteos, genitales, brazos y muslos. Se caracterizaba por ampollas con una base eritematosa y formación de costras melicéricas, algunas con distribución de rosetas y lesiones vésico-ampollosas, con prurito moderado (Fig. 1).

Los diagnósticos clínicos iniciales fueron prurigo e impétigo, fue tratado con baños de sulfato de cobre 1 x 1 000, macrólido 40 mg/kg/día por diez días v.o. y pomada antimicrobiana sin mejoría.

Al iniciar el tercer mes de evolución se diagnosticó clínicamente la DCAL. Se practicó biopsia de una vesícula, el resultado de la inmunofluorescencia directa fue: IgG negativa, IgM negativa, IgA con patrón lineal continuo de +++ de intensidad en la unión dermoepidérmica, depósitos escasos de C3 en algunos capilares, C4 y C1q, negativos, escasos depósitos fibrilares de fibrinógeno en áreas de separación de la epidermis. El diagnóstico definitivo por el método de inmunofluorescencia fue: depósitos lineales de IgA compatibles con dermatosis crónica ampollar por IgA lineal (Fig. 2).

Se inició tratamiento vía oral con diaminodifenil sulfona (dapsona) 12.5 mg cada 24 horas. Presentó remisión progresiva de todas las lesiones. Continuó el tratamiento durante un mes entrando en remisión; por exposición solar frecuente manifestó reactivación de la dermatosis con formación de vesículas y ampollas en roseta, palidez de tegumentos, fatiga, decaimiento e hiporexia. Además las vesículas se complicaron con impétigo que se trató con éxito con dicloxacilina 50 mg/kg/día v.o. por 10 días.

En la biometría hemática se observó disminución moderada de la hemoglobina (10.9 g/dL), del hematócrito (33.9%), aumento de reticulocitos 4.7% y alteración morfológica de los hematíes, anisocitosis, poiquilocitosis, anisocromia, estos cambios hematológicos son compatibles con la oxidación intracorpúscular de la hemoglobina con hemólisis secundaria. De acuerdo con Goodman-Gilman,⁴ el efecto oxidante en la hemoglobina por la dapsona en dosis terapéutica está comprobado.

Debido a la reactivación de las lesiones vésico-ampollares por exposición solar (vacacional) y por tener niveles aceptables de hemoglobina y de hematócrito, con buena respuesta de reticulocitos y considerando la posibilidad de respuesta refractaria a la dosis inicial de la dapsona se decidió aumentar la dosis de ésta a 12.5 mg v.o. cada 12 horas. En la segunda semana de tratamiento hubo remisión de todas las lesiones, sin incremento de palidez o fatiga, con niveles estables, similares a los descritos previamente en la fórmula roja.

Discusión

El interés de la presentación de este caso reside en su rareza, menos de 0.5 por millón,¹ con ligero predominio en mujeres; también visto en pénfigo buloso.

Hasta donde sabemos es el primer caso que se ha publicado en México, con las características clínicas, histopatológicas y de inmunofluorescencia que permiten hacer el diagnóstico con relativa facilidad.^{5,6}

Existen dos variedades de DCAL, la del niño de cuatro a seis años y la del adulto con inicio entre los 60 y 65 años,^{6,7} con algunas diferencias clínicas pero con las mismas alteraciones inmunopatológicas e inmunogenéticas.⁷

En el niño la edad promedio de presentación de la DCAL es de cuatro a cinco años y rara vez persiste más allá de la pubertad.^{6,8} El inicio, como sucedió en nuestro paciente, es súbito con aparición de vesículas o ampollas en cara y periné y diseminación posterior a tronco y extremidades, las mucosas están afectadas en 60 a 80% de los casos.⁹ En nuestro paciente no se presentó afectación en mucosa.

En la piel en su forma más característica, las vesículas se disponen en círculos o semicírculos semejando "las joyas de una corona" (Fig. 3). Las lesiones pueden ser o no pruriginosas.^{6,8}

Para el diagnóstico clínico diferencial con otros padecimientos ampollosos véase el algoritmo. En la histopatología de una lesión o de su periferia se encuentra una ampolla sub-epidérmica y en dermis papilar un infiltrado inflamatorio en el que predominan los neutrófilos (Fig. 4).

Estos hallazgos pueden parecerse a los encontrados en el pénfigoide buloso, la dermatitis herpetiforme o la epidermólisis bulosa adquirida.^{5,6,8,9}



Figura 3. Vesículas dispuestas en círculos o semicírculos semejando "las joyas de una corona".

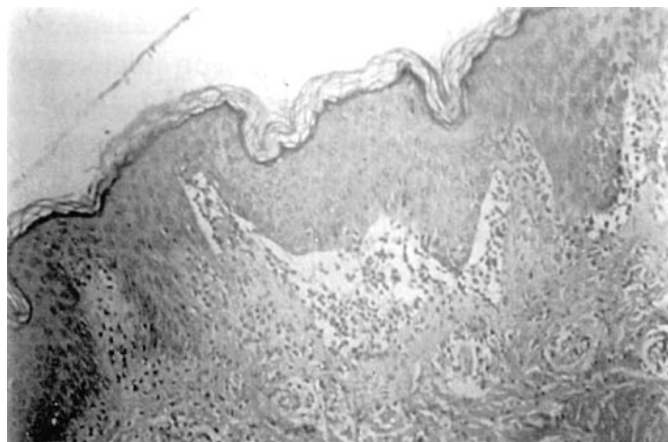


Figura 4. Ampolla subepidérmica, en dermis papilar infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos.

Actualmente el *immunoblot* se considera que es un estudio más específico, pero la inmunofluorescencia directa sigue siendo una técnica confiable y más accesible en la práctica clínica^{10,11} que demostrará depósitos lineales de IgA en la membrana basal epidérmica. La presencia de IgA lineal fue claramente demostrada en nuestro paciente (Fig. 2).

En la etiología de la DCAL se ha encontrado asociación con haplotipos de histocompatibilidad (HLA) B8, DR2 y DR3, los cuales pueden conferir susceptibilidad genética autoinmune. Se han involucrado varios autoantígenos localizados en las lesiones, todos ellos con diversos pesos moleculares: 97, 120, 180, 45 y 285 KD.¹²⁻¹⁴ La integridad del tejido epitelial, se mantiene por accesorios de matriz extracelular por complejos de unión llamados hemidesmosomas (HD), que promueven la adhesión de células epiteliales y envían señales a receptores transmembrana de moléculas como la A6B4 ó integrina.^{15,16} Es crucial la importancia de la placa HD, ya que cualquier defecto o la ausencia de sus componentes resulta en enfermedad ampollosa.¹⁷ El componente central molecular en la enfermedad ampollosa es el antígeno BP180 y es determinante en la patogenia de DCAL. Es un HD tipo II, proteína transmembranal con dominio citoplásmico globular y amplio dominio en la colágena extracelular. El BP180 NC16 A se localiza en la parte superior de la lámina lúcida, subyacente al HD.¹⁸

La hipótesis patogénica de la inducción por drogas es la activación de los linfocitos T con liberación de citocinas, que estimulan la producción de anticuerpos clase IgA. Por citocinas tipo II: IL4, IL5, IL6, IL10 y TGF-B que son determinantes en la regulación de isotipo IgA y diferenciación de células B.¹⁹⁻²²

En algunos pacientes, en su mayoría adultos, la DCAL puede ser inducida por medicamentos, en particular vancomicina endovenosa,²⁰ al suspender el medicamento desaparece la DCAL. Infecciones virales y bacterianas también han sido implicadas como eventos desencadenantes. En nuestro paciente sólo se encontró asociación y recidiva con exposición solar, que no ha sido reportada en otros casos.

En adultos la DCAL se ha asociado a linfoma, neoplasias virales, conectivopatías y colitis ulcerativa.²³

En la mayoría de los pacientes la DCAL remite entre los tres y seis años de evolución. El tratamiento de elección es la dapsona dosis: 0.5 mg/kg/día, que se administró a nuestro paciente obteniéndose el control del padecimiento.

Su mecanismo de acción y su eficacia en enfermedades mediadas por autoanticuerpos como la DCAL y pénfigo buloso es por: inhibición de la adherencia de los neutrófilos a la membrana basal, inhibe el mecanismo efector, pero no tiene utilidad en el inicio del proceso patogénico y no tiene efecto profiláctico.²⁴

Deben vigilarse los posibles efectos colaterales de la dapsona, en especial la anemia hemolítica y la metahemoglobinemia que en forma leve se presentan en la mayoría de los pacientes, pero pueden ser graves en sujetos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y se manifiestan por cianosis, debilidad, diarrea y taquicardia.^{25,27}

Otros efectos secundarios de la dapsona son raros. En caso de intolerancia a la dapsona puede darse sulfapiridina (15-60 mg/kg/día v.o.). Otros medicamentos que pueden ser eficaces son corticoides sistémicos, colchicina, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa²⁶ y la asociación de nicotinamida y tetraciclina, esta última no indicada en niños.

LINEAR IgA CHRONIC BULLOUS DERMATOSIS. A CASE REPORT

Introduction. To the best of our knowledge this is the first case of linear IgA chronic bullous dermatosis of infancy reported in Mexico.

Case report. The clinical features of the patient: disseminated vesicular lesions in "cluster of jewels" configuration, chronic evolution, and good general health, suggested the diagnosis. Confirmation was obtained through immunopathologic study of a lesion showing linear IgA deposits in the epidermal basal cell membrane. Treatment with dapsone resulted in control of the disease.

Conclusions. The clinical characteristics and immunopathological studies made possible the diagnosis of the disease.

Key words. Linear IgA bullous chronic dermatosis of the infancy; dapsone.

Referencias

1. Zillikens D, Wever S, Roth A, et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 957-8.
2. Guid SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2001; 19: 719-27.
3. Wojnarowski F, Frith P. Linear IgA disease. *Develop Ophthalmol.* 1997; 28: 957.
4. Goodman L, Gilman A. Manual de farmacología clínica. 4a ed. México: Interamericana; 1970. p. 1091.
5. Castillo G. Chronic bullous disease of childhood: linear IgA dermatosis of childhood. *Dermatol Clin.* 1983; 1: 231.
6. Lablonska S, Chorzelki T. Enfermedades bulosas no hereditarias. En: Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM, editores. Tratado de dermatología pediátrica. México: Interamericana-Mc Graw Hill; 1992. p. 281-302.
7. Marinkovich MP. Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin.* 1999; 17: 473-85.
8. Einchfield LF, Honig P. Blistering disorders in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1991; 38: 959.
9. Chan LS, Regez JA, Cooper KD. Oral manifestations of IgA disease. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 362-5.
10. Cozzani E, Kanitakis J, Nicolas JF. Comparative study of indirect immunofluorescence and immunoblotting for the diagnosis of autoimmune pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 1994; 286: 295-9.
11. Dmochowski M, Hashimoto T, Bhogal BS. Immunoblotting studies of linear IgA disease. *J Dermatol Sci.* 1993; 6: 194-200.
12. Hirako Y, Usukura J, Nishizawa Y. Demonstration of the molecular shape of BP180, a 180-kDa bullous pemphigoid antigen and its potential for trimmer formation. *J Biol Chem.* 1996; 271: 13739-45.
13. Marinkovich MP. The molecular genetics of basement membrane diseases. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 1557.
14. Zone JJ, Taylor TB, Meyer LJ. The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAg2. *J Invest Dermatol.* 1988; 110: 207-10.
15. Sonnenberg A, Calafat J, Janssen H. Integrin $\alpha 6 \beta 4$ complex is located in hemidesmosomes, suggesting a major role in epidermal cell basement membrane adhesion. *J Cell Biol.* 1991; 113: 907-17.
16. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1998; 110: 103-9.
17. Zillikens D, Herzele K, Georgy M. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999; 113: 947-53.
18. Shumann H, Baetge J, Tasanen K. The shed ectodomain of collagen XVII/BP180 is targeted by autoantibodies in differing blistering skin diseases. *Am J Pathol.* 2000; 156: 685-95.
19. Paul C, Wolkestein P, Prost C. Drug-induced linear IgA disease: target antigens are heterogeneous. *Br J Dermatol.* 1997; 136: 406-11.
20. With-Whort JM, Thomas I, Peltz SA. Vancomycin induced linear IgA bullous dermatosis (LABD). *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 890-1.
21. Bernstein EF, Shuster M. Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin (letter). *Ann Intern Med.* 1998; 129: 508-9.
22. Combemale P, Gavaud C, Cozzani E. Linear IgA dermatosis induced by penicillin G. *Ann Dermatol Venereal.* 1993; 120: 847-8.
23. Godfrey K, Wojnarowski F, Leonard J. Linear IgA disease of adults. Association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol.* 1990; 123: 447-52.
24. Ang P, Tay YK. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicines. *Pediatr Dermatol.* 1999; 64: 50-2.
25. Khan IU, Bhol KC, Ahmed AR. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with chronic renal failure: response to intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Dermatol.* 1999; 40: 485-8.
26. Beutler E. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med.* 1994; 324: 169.
27. Arese P, de Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol.* 1990; 27: 1.