

DERMATOSIS AMPOLLAR POR DEPOSITOS DE IGA LINEAL SECUNDARIA AL USO DE AZATIOPRINA EN PACIENTE PEDIATRICO. Reporte de un caso

Dres. M. C. Fontana*, E. Rossetti*, M. Centeno**, A. B. Cervini***

INTRODUCCION

La dermatosis ampollar por depósitos de IgA (LAD, por sus siglas en inglés: Linear IgA bullous dermatosis) es una rara entidad mucocutánea de origen autoinmune, caracterizada por la presencia de lesiones ampollares que se ubican de manera preferencial en las regiones peribucal y perianal, aunque pueden desarrollarse en otras áreas del cuerpo. Puede originarse de manera primaria o secundaria (al uso de fármacos, otras enfermedades autoinmunes). La sospecha clínica es esencial para arribar al diagnóstico, el cual se confirma por marcación de inmunofluorescencia en las biopsias de piel afectada donde se observa el depósito lineal de IgA en la unión dermoepidérmica. El tratamiento de elección suele ser la dapsona, aunque se describen otras alternativas terapéuticas en los casos refractarios. En general se trata de una entidad autolimitada, pero puede presentar recaídas.

Se presenta el caso clínico de un adolescente con hepatitis autoinmune el cual desarrolló un cuadro clínico compatible con LAD secundario a azatioprina.

CASO CLINICO

Paciente masculino, de 15 años, con diagnóstico de hepatitis autoinmune dos años previos a la consulta, en tratamiento con azatioprina, quien consultó al servicio de Dermatología por la aparición de lesiones ampollares, tensas, de contenido citrino de una semana de evolución. Las mismas se localizaban en cara, dorso, codos, región perianal y escroto, algunas de ellas destechadas dejando zonas erosivas cubiertas por costras melicéricas. En palmas y plantas se observaban lesiones de aspecto vasculítico y pápulas eritematosas induradas en el dorso de las mismas. Refería haber presentado similares lesiones meses previos a la consulta, las cuales fueron interpretadas como lesiones herpéticas, recibiendo tratamiento antiviral y antibiótico con mejoría parcial

y recaídas posteriores. Negaba pérdida de peso, fiebre, dolores articulares u otros síntomas acompañantes en el momento de la consulta. (Figuras 1 y 2).

Debido al compromiso cutáneo se decidió su internación para estudio y tratamiento. Dentro de los diagnósticos diferenciales a descartar se encontraban las causas infectológicas (herpes virus-HSV1/2), causas autoinmunes (penfigoide ampollar, dermatitis herpetiforme, LAD) y la etiología farmacomediada. Se realizó toma de biopsia para microscopía óptica e inmunofluorescencia, cultivo por biopsia de piel, y anticuerpos monoclonales para herpes; e inició tratamiento con aciclovir y clindamicina, manteniéndose su medicación de base.

Los resultados de los exámenes complementarios fueron los siguientes:

- Estudio anatomopatológico: "acúmulos de leucocitos polimorfonucleares a lo largo de la unión dermo-epidérmica que genera despegamiento de la epidermis y formación de ampolla. La dermis muestra edema y leve infiltrado inflamatorio perivasculares" (Figuras 3 y 4).

La inmunofluorescencia mostró: "IgG negativa. IgA: ++/++++ lineal en membrana basal. IgM: +/+++ débil en aislados vasos. C3: +/++++ granular débil en unión. Fibrinógeno: (+) en fibrina de contenido ampollar."

- Anticuerpos monoclonales para Herpes simplex y varicela zoster negativos.
- En el laboratorio de ingreso se evidenciaba anemia microcítica hipocrómica (hemoglobina 7.1gr%, VCM 73fl, HCM 21.9 pg, ADE 17%), glóbulos blancos 4670/mm³, neutrófilos 59% y linfocitos 22%. Plaquetas normales. Hepatograma y función renal dentro de parámetros normales. Presentaba hipergamaglobulinemia (G 3040 mg/dl, A 355 mg/dl, M 292 mg/dl, E 200 UI/ml), C3 81 mg/dl, C4 15 mg/dl, VSG >120 mm/hs, PCR 4.77 mg/lt. ASTO normal. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos.

De acuerdo a las manifestaciones clínicas y el estudio histopatológico y de inmunofluorescencia se confirmó el diagnóstico de LAD.

Durante su internación presentó aumento de las

* Jefatura de residentes de Clínica.

** Departamento de Anatomía Patológica.

*** Coordinadora del Servicio de Dermatología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.



Figura 1: ampollas tensas de contenido citrino en dorso.



Figura 2: ampollas tensas de contenido citrino y lesiones erosivas por destechamiento en la zona glútea y perianal.

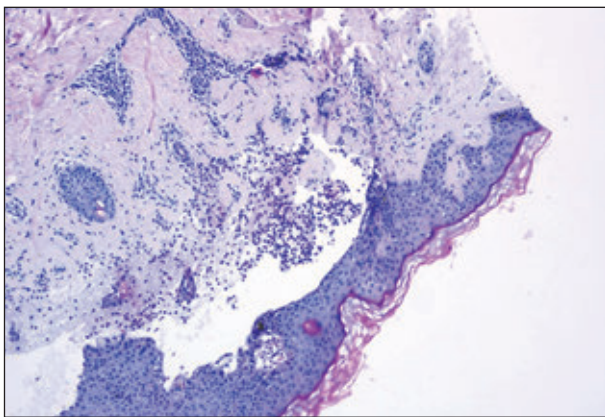


Figura 3: HE 4X: despegamiento dermoepidérmico, infiltrado inflamatorio polimorfonuclear en la luz ampollar.

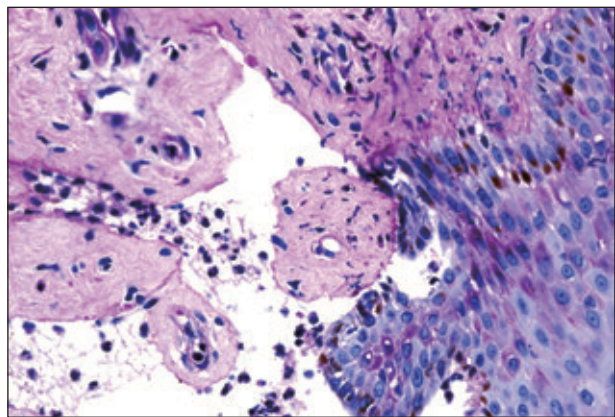


Figura 4: HE 40X: a mayor aumento se reconoce que el infiltrado inflamatorio es mixto, con eosinófilos.

lesiones ampollares en la periferia de las lesiones conocidas, con una disposición en rosetas acompañadas de eritema conjuntival bilateral sin secreción con hiperalgesia y prurito generalizado. En el laboratorio presentó agravamiento de su anemia (llegando hasta 6.9 gr% sin requerimiento transfusional por clínica) y leucopenia (glóbulos blancos 2600/mm³, neutrófilos 69%, linfocitos 23%).

Si bien el tratamiento de primera elección era la dapsona, el mismo no pudo administrarse dado que el paciente era portador de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH).

Por esta razón, se decidió comenzar tratamiento con corticoides 1 mg/kg/día y aumentar la dosis de azatioprina a 2 mg/kg/día (la cual recibía previamente por su enfermedad de base) mostrando mejoría de las lesiones.

Durante su seguimiento ambulatorio el paciente presentó reiterados brotes de lesiones ampollares, de similares características, y placas eritematosas con fina descamación sobre las articulaciones metacarpofalángicas y en ambos codos. Por presentar dichas lesiones cutáneas se sospechó el diagnóstico de dermatomiositis, que fue descartado luego de su evaluación clínica y con laboratorio inmunológico

normal, enzimas musculares dentro de parámetros normales y capilaroscopia normal.

Debido a que el paciente continuó con recaídas a pesar del tratamiento adecuado con corticoides y azatioprina, se sospechó la posibilidad de que el cuadro clínico se debiera a esta última medicación. Luego de la valoración por el servicio de Hepatología, se decidió suspender el tratamiento con azatioprina, y continuar únicamente con dosis de 4 mg de meprednisona (0,1 mg/kg/d) con desaparición completa de sus lesiones cutáneas sin recaídas posteriores interpretándose el cuadro de LAD como secundario al uso de azatioprina.

DISCUSION

LAD es una entidad poco frecuente, de curso crónico recidivante^{1,2}. Se presenta en dos picos etarios, el primero en la infancia alrededor de la primera década de vida, y el segundo en la vida adulta, cerca de la 6^a década de vida^{1,3}.

Clínicamente, se caracteriza por lesiones ampollares tensas de contenido citrino con disposición en rosetas. En algunas ocasiones la enfermedad puede manifestarse inicialmente como pápulas eritematosas pruriginosas previo a la aparición de las

ampollas. Las localizaciones más frecuentes son peribucales, perioculares, abdomen inferior, glúteos, genitales, muñecas y codos³. Nuestro paciente presentó lesiones palmo-plantares, y pápulas en manos, pies y codos, atípicas para esta patología, lo cual dificultó el diagnóstico. Los estudios de anatomía patológica y de inmunofluorescencia nos permitieron descartar los otros diagnósticos presuntivos.

Con respecto a sus causas, la LAD puede ser idiopática o secundaria a fármacos, infecciones, neoplasias u otras enfermedades autoinmunes^{2,4-6}. Las drogas más frecuentemente relacionadas son: acetaminofeno, amiodarona, ceftriaxona, furosemida, metronidazol y vancomicina⁶, siendo esta última la más habitual. Existen casos reportados inducidos por inmunomoduladores, como el infliximab⁵ y la azatioprina.

Si bien no es clara la causa, los fármacos antes mencionados activarían una respuesta mediada por linfocitos T CD4+ con liberación de interleuquina 5, interferón gama y citoquina 8, los cuales inducirían un cambio de IgM a IgA con un aumento en la síntesis de IgA⁶.

En el caso previamente descrito, llama la atención la aparición tardía de esta patología como complicación del tratamiento farmacológico dado que suele ser descripta como una complicación precoz del tratamiento con azatioprina, dentro de las primeras semanas de su administración³, dificultando, en este caso, su interpretación inicial como agente causal de la misma.

La patogenia de LAD está poco demostrada en la bibliografía, pero su base molecular se debe al depósito de IgA dispuesto de manera lineal en la unión dermoepidérmica.

Los depósitos de anticuerpos IgA en la membrana basal producen una activación del complemento, y una cadena de reacciones produciendo la pérdida de la adhesión en la unión dermo-epidérmica y la formación de ampollas. Se han propuesto, entre otros, dos antígenos (LABD-97 y LAD-1) de una proteína de la membrana basal (MB) (BP-180) a los que se unirían los auto-anticuerpo de IgA como también a otros múltiples antígenos que actuarían como blanco⁷.

Esto la diferencia de otras patologías ampollares: la marcación por inmunofluorescencia es intraepitelial por depósito de IgG en el pénfigo, y en la dermatitis herpetiforme se observan depósitos granulares de IgA⁸. Además del depósito lineal de IgA, en algunos pacientes con LAD inducida por drogas, se observó depósito de C3³, (lo que acerca más el diagnóstico en nuestro paciente, dado que presentaba depósito lineal de IgA y C3).

Existe consenso en la utilización de dapsona como el tratamiento de elección para la LAD, con una dosis de 0.5 a 2 mg/kg/día^{1-3,6,7,9-13}, pero no así la duración del tratamiento, el cual se encuentra descripto desde periodos que van desde semanas hasta años³, debido a las recaídas que puede presentar esta enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con dicha droga, es necesario determinar la deficiencia

de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Si el paciente presenta dicha deficiencia, se deben utilizar tratamientos de segunda línea. Si en cambio se inicia el tratamiento con dapsona, es necesario controlar durante la duración del tratamiento los dosajes de metahemoglobina, dado que uno de los efectos adversos más frecuente es la metahemoglobinemia.

Entre los tratamientos de segunda línea se describen la utilización de diversos fármacos, dentro de los que se encuentran la colchicina, corticoides, gammaglobulina endovenosa, inmunomoduladores, e incluso azatioprina¹⁴, los que se deberán adaptar de acuerdo al paciente. Sin embargo, aún no se cuentan con guías internacionales para su aplicación, resaltando la importancia de las mismas⁸.

En este paciente, habiéndose diagnosticado el déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, se inició tratamiento con drogas de segunda línea.

CONCLUSION

Para finalizar, si bien es una patología infrecuente, es la segunda causa de lesiones ampollares autoinmunes pediátricas dentro de los síndromes ampollares por lo que queremos recalcar la necesidad de conocer esta patología por parte de los pediatras y la importancia del trabajo multidisciplinario, para su rápido diagnóstico y tratamiento, evitando o disminuyendo la morbilidad que ésta puede ocasionar.

REFERENCIAS

1. González-Martina L, González A, Pérez-Martín ME. Dermatitis ampollar por inmunoglobulina A lineal. Reporte de dos casos. Arch. Argent. Pediatr. 2015; 113: e279-e282.
2. Reyes-Baraona F, Andino R, Carrasco J.E, et al. Dermatitis IgA lineal de la infancia: reporte de un caso. Archivos Argentinos de Pediatría 2014; 112: e57-e60.
3. Lings K, Bygum A. Linear IgA Bullous Dermatitis: A Retrospective study of 23 patients in Denmark. Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital. Acta Derm Venereol 2015; 95, 466-471
4. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. Bulgaria Clinics in Dermatology.2014; 32: 364-375.
5. Hoffmann J, Hadaschik E, Enk A et al. Linear IgA Bullous Dermatitis Secondary to Infliximab Therapy in a Patient with Ulcerative Colitis. Dermatology 2015; 231:112-115.
6. Kim JS, Choi M, Hee Nam J, et al. Concurrent Drug-Induced Linear Immunoglobulin A, Dermatitis and Immunoglobulin A Nephropathy. Ann Dermatol 27, 2015: 315-318.
7. Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis: A Rare Clinico-pathological Entity with and Unusual Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8: 43-46.
8. Samia T, Tarsila G, Livia D, et al. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. An. Bras. Dermatol. 2014 89: 885-9.
9. Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatitis: Need for an Agreement on Diagnostic Criteria. Dermatology 2013;226:329-332.
10. Torres L, Aguilarte PM. Dermatitis por IgA lineal de la infancia. Folia dermatológica cubana, 2009. Acceso: 25 de Enero 2018. Disponible en: bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol3_3_09/fdc04309.htm
11. Caballero Escuti G, Chiesura V, Hernández M, et al. Dermatitis por depósito lineal de IgA: comunicación de tres casos y revisión de la literatura. Arch. Argent. Dermatol. 2014; 64:7-10
12. Jha P, Swanson K, Stromich J, et al. A Rare Case of Vancomycin-Induced Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatitis. Case Rep Dermatol Med. 2017; 2017:7318305. doi: 10.1155/2017/7318305. Epub 2017 Jan 10.
13. Fernandes, P. Galvis, H. Gomes, S. et al. Linear IgA and IgG bullous dermatitis. Anais Brasileiros de Dermatologia 2016; 91: 32-34.
14. Meurer, M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. Clin. Dermatol. 2012.; 30:78-83.