

DERMATOSIS AMPOLLAR POR IgA LINEAL DE LA INFANCIA Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura

María Asbati, * William Vásquez, **
Antonio J. Rondón Lugo, *** Marian Ulrich****

María Asbati, William Vásquez, Antonio J. Rondón Lugo, Marian Ulrich. **Dermatitis Ampollar por IgA Lineal de la Infancia.** Derm. Venez, 2003, 41: 08-

RESUMEN

La dermatosis ampollar por IgA lineal es una enfermedad vesiculo-ampollar subepidérmica de etiología autoinmune que puede ser idiopática o también inducida por drogas. Clínicamente suele ser muy heterogénea pudiendo presentar características fenotípicas de epidermolisis ampollar adquirida, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampollar y cicatricial.^{1,2} Se discute el caso de un preescolar de 6 años de edad en el cual se establece diagnóstico de dermatosis ampollar por IgA lineal por clínica, histopatología e inmunofluorescencia, evolucionando satisfactoriamente con la administración combinada de metilprednisolona y dapsona.

Palabras clave: Dermatitis ampollar por IgA lineal, dermatosis ampollar crónica e inmunofluorescencia.

ABSTRACT

Linear IgA bullous dermatosis of childhood is an uncommon acquired blistering skin disorder that may be idiopathic or drug-induced. The clinical presentation is heterogeneous and appears quite similar to other blistering diseases such as epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis, bullous and cicatricial pemphigoid. We discuss a case of a 6 year old pre-school child in which clinical characteristics, histopathologic examination and immunofluorescence studies were diagnostic. He evolved satisfactorily with the combined administration of methylprednisolone and dapsone.

Key words: Linear IgA bullous dermatosis, chronic bullous disease of childhood and immunofluorescence.

INTRODUCCIÓN

La dermatosis ampollar por IgA lineal (DAIL) es una enfermedad adquirida muy heterogénea con formación de ampollas subepidérmicas caracterizadas por el depósito de IgA a nivel de la membrana basal.^{1,2,3} Inicialmente era considerada una manifestación de la dermatitis herpetiforme (DH).⁵ Anteriormente esta entidad era referida anteriormente como dermatosis ampollar crónica de la infancia.^{2,5,6}

La DAIL se observa en niños a pesar de que no existen reportes de prevalencia e incidencia. En adultos por su parte se ha estimado una prevalencia en los E.E.U.U de 0,6 por 100.000 habitantes y una incidencia estimada en el sureste de Inglaterra de 0,13 por 250.000 habitantes. La edad de presentación generalmente es entre los 6 meses a 10 años y entre los 14 a

83 años. En este último grupo sobre todo en edades extremas se relaciona con reacciones a drogas, con enfermedades linfoproliferativas o enfermedades autoinmune.² Se han descrito asociaciones con drogas como: furosemida, captopril, atorvastatina, vancomicina, ceftriaxone, metronidazol, fenitoína, amiodarona, cefamandol, glibenclamida, interferón gamma e interleucina 2, hipoclorito sódico, ampicilina, entre otros.^{2,7,8,9,10} Así mismo se han descrito asociaciones con otras enfermedades como: sarcoidosis, carcinoma renal, psoriasis, linfoma Hodgkin's, linfoma no Hodgkin's, lupus eritematoso, artritis reumatoidea, dermatomiositis y nefropatía por IgA, entre otras.^{2,11,12,13} Incluso se han descrito casos de asociación con enteropatía al gluten.^{14,15,22} En los niños se presenta con más frecuencia en la forma idiopática.²

Actualmente se piensa que es una enfermedad de etiología autoinmune y que probablemente el depósito de autoanticuerpos a nivel de la membrana basal provoca activación del complemento, quimiotaxis de neutrófilos y liberación de citocinas que eventualmente provoca pérdida de la adhesión a nivel de la unión dermoepidérmica, observándose entonces una ampolla subepidérmica. No existen diferencias inmunológicas entre la presentación en adultos y niños.^{2,3}

* Residente de Postgrado de Dermatología. Servicio de Dermatología.

** Adjunto del Servicio de Dermatología.

*** Director del curso de Dermatología y Jefe de Cátedra.

**** Coordinadora. Sección de Inmunología Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas UCV.

Autor de correspondencia: Antonio Rondón Lugo, Instituto de Biomedicina, Apartado 4043, Caracas 1010A, Venezuela.

Se ha descrito susceptibilidad transmitida genéticamente a través del estudio de algunos grupos familiares.¹⁶

En los niños la remisión de la enfermedad puede ser de un 64% en dos años. En adultos la duración de la enfermedad puede ser mayor con un promedio de 5,6 años y una tasa de remisión menor (48%). 2

Se han descrito diversidad de tratamientos entre ellos la dapsona, sulfonamidas, prednisona, dicloxacilina, colchicina, altas dosis de inmunoglobulina intravenosa y ciclosporina entre otras, usadas como monoterapia o terapia combinada.

RESUMEN DEL CASO

Preescolar masculino de 6 años de edad, natural y procedente de Clarines, Estado Anzoátegui, inició su enfermedad en mayo del 2001, al presentar múltiples ampollas tensas de diversos tamaños que alternan con pústulas agrupadas, ubicadas al inicio en tórax anterior y posteriormente se agregan lesiones con iguales características en ambas regiones axilares, en región frontal, pabellones auriculares, cuero cabelludo, región inguinocrural y tercio inferior de ambas piernas. Es valorado en el Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas dos meses después de inicio de enfermedad actual, planteándose las siguientes impresiones diagnósticas DH, DAIL, eritema multiforme menor y penfigoide ampollar.

Examen físico de ingreso: paciente en estables condiciones generales, normotérmico, consciente. En piel se observan múltiples vesículas y ampollas tensas, contenido seroso con base eritematosa algunas agrupadas y otras aisladas pudiendo intercalarse con áreas erosionadas cubiertas de material costroso. No se observaron lesiones en mucosas.

Laboratorio: rutina de laboratorio dentro de límites normales.

Biopsia de piel: ampolla subepidérmica de contenido seroso. Denso infiltrado linfocitario difuso y perivascular con numerosos polimorfonucleares (Figs. 4 y 5).

Inmunofluorescencia directa de piel perilesional: Antisuero polivalente: fluorescencia **positiva de distribución irregular**, indicios de una banda débil en la unión dermo-epidérmica (ver foto 6). Anti-IgA: banda de fluorescencia de intensidad moderada a fuerte, lineal, continua, muy bien definida en la unión dermo-epidérmica, epidermis y dermis negativas (Fig. 7).

Tratamiento: Se inicio tratamiento con dapsona a razón de 2 mg/kg de peso una vez al día con respuesta clínica mode-

rada y descenso de las cifras de Hb. y Hct. En vista de la persistencia de la sintomatología y de la relativa respuesta a la dapsona, se disminuyó dosis de la misma y se adiciona al tratamiento prednisona a razón de un 1 mg/kg de peso día, con buena respuesta clínica en ese momento.

Evolución: Posterior al tratamiento médico se observa en áreas de lesión leucodermias residuales. Y en los paraclínicos realizados anemia microcítica hipocrómica posterior al uso de la dapsona. Desde el inicio de su enfermedad hasta la actualidad ha presentado múltiples recaídas (Figs. 1, 2, 3).

DISCUSIÓN

La DAIL es una enfermedad ampollar adquirida poco común, que ocurre principalmente en la infancia. Sin embargo, se han descrito dos variantes clínicas: la DAIL de la infancia y la DAIL del adulto, las cuales son diferentes expresiones de la misma enfermedad y ambas comparten los mismos antígenos^{1,2,5,21}. Estos antígenos se encuentran sólo en epitelios escamosos estratificados y en líquido amniótico de especies mamíferas. Se piensa que existen al menos dos antígenos diana: un antígeno de 97 Kd llamado LAD-1, el cual se encuentra localizado en los filamentos de anclaje y la proteína correspondiente es la ladinina y un antígeno de 285 kd en la región de la lámina subdensa.^{1,2,5,21} Se encuentran anticuerpos circulantes en aproximadamente el 70% de los casos en niños, pero sólo el 20% en los adultos. En un pequeño número de casos, también existen IgG circulantes, y estos anticuerpos están dirigidos frente al antígeno de 97 kd en unos casos y frente al antígeno del penfigoide ampollar (BP180) en otros casos, y algunos han optado por llamar a esta entidad *dermatosis ampollar lineal por IgA e IgG*.²³ A propósito de este señalamiento, anteriormente se pensaba que la autoreactividad a la BP180 era específica del penfigoide ampollar, pero algunos estudios recientes señalan que la BP180 no es una característica inmunológica específica contra ninguna de las enfermedades ampollares. Christophoridis y col (2000), señalan que de 10 pacientes estudiados con DAIL 9 de ellos tenían IgA y 6 IgG reactiva con la BP180.²³

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad también son un elemento fundamental en el diagnóstico definitivo y diferencial y en la DAIL se caracteriza por pápulas urticariales, vesículas y ampollas a tensión que suelen localizarse en las regiones perioral, área genital, zona inferior del abdomen, espalda y extremidades inferiores, las cuales pueden ser circulares u ovals y algunas describen un patrón típico de "collar de perlas" o rosetas en la periferia de las lesiones emergentes. Las lesiones pueden evolucionar hacia la curación sin lesiones residuales mientras que en otros casos



Fig. 1



Fig. 2

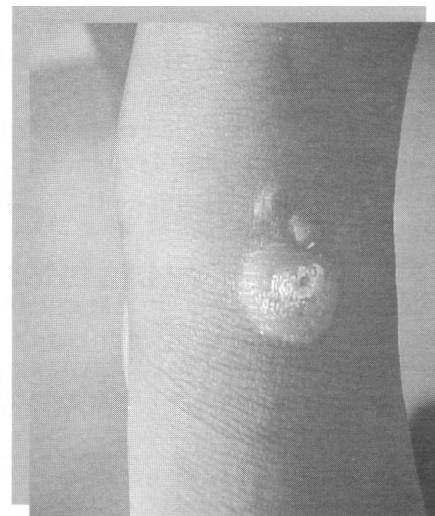


Fig. 3

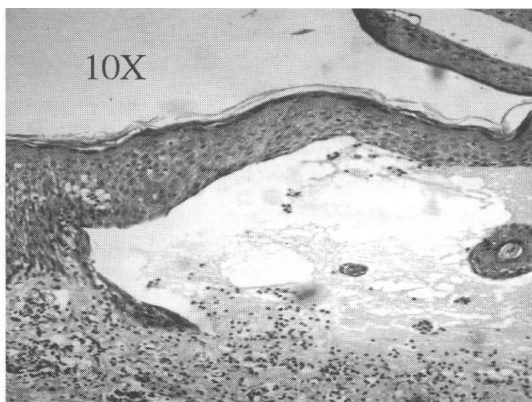


Fig. 4

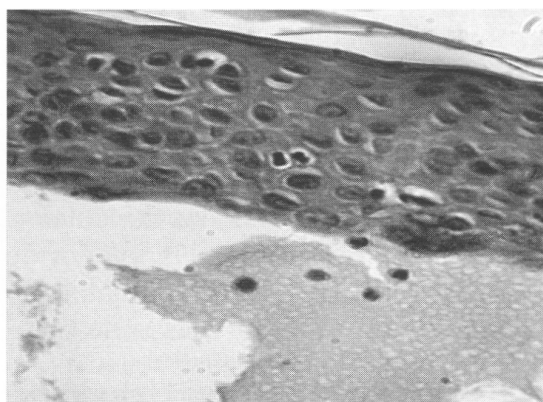


Fig. 5

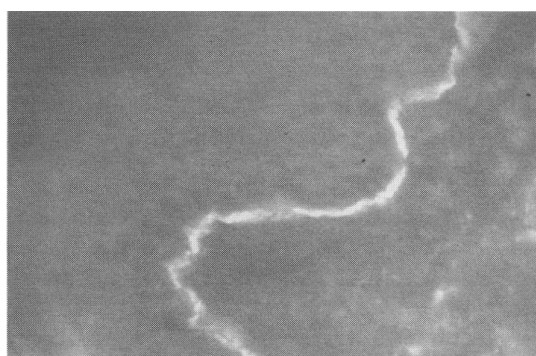


Fig. 6

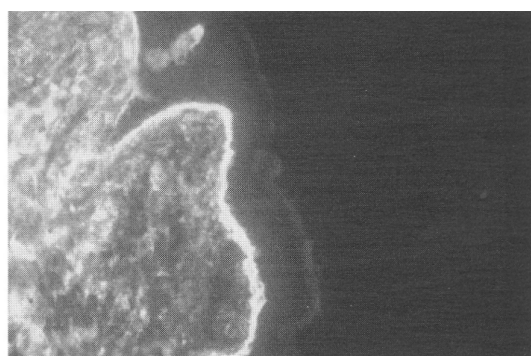


Fig. 7

dejan mácula hiper o hipopigmentadas. En el DAIL el grado de prurito es variable.^{22,23}

Ante la consulta de un paciente con erupción ampollar es menester siempre establecer algunos *diagnósticos diferenciales*. Así por ejemplo en el caso de la **DH**, que era muy confundida en el pasado con la entidad que nos ocupa, es

inusual en la infancia y clínicamente se caracteriza por una erupción papulo-vesicular y a veces lesiones urticariales que son intensamente pruriginosas y que con frecuencia originan encoiraciones, úlceras y costras hemorrágicas producto del rascado. Las lesiones muestran una distribución simétrica ubicándose en las superficies extensoras de las extremidades, cuero cabelludo, región sacra y glúteos.^{5,21} Aproxí-

madamente en el 90% de los casos existe una enteropatía sensible al gluten y una dieta libre de gluten habitualmente conduce a la desaparición de la atrofia de las vellosidades intestinales y mejora el control de las lesiones cutáneas.

Sin embargo, en la DAIL la enteropatía sensible al gluten ocurren solo en un 10% de los casos y en estos casos la restricción dietética *no origina mejoría* clínica.^{22,23} La inmunofluorescencia directa de la piel perilesional y piel sana, es un método eficaz, y permite confirmar el diagnóstico de la DH, en estos casos típicamente, existen depósitos granulares de IgA en los extremos de las papilas dérmicas. La biopsia de piel al inicio demuestra colecciones de neutrófilos y un número variable de eosinófilos en el vértice de las papilas dérmicas edematosas, dando lugar a los llamados microabscesos papilares. A las 36-48 horas de evolución, el número de eosinófilos aumenta proporcionalmente. Sin embargo, es posible afirmar que la histología por sí sola no permite distinguir entre la DH con otras enfermedades ampollares.²² Las lesiones evolucionadas de la dermatitis herpetiforme pueden recordar al penfigoide ampollar aunque hay más eosinófilos en esta última entidad. En la DH las lesiones aparecen y desaparecen y permanecen así durante toda la vida.^{1,5,21,22}

Otro diagnóstico a considerar es el **penfigoide ampollar**, también enfermedad ampollar subepidérmica, crónica cuya frecuencia en la infancia es desconocida. Clínicamente se presenta con múltiples ampollas tensas de distintos tamaños que se desarrollan sobre piel eritematosa y sana. A veces son precedidas por semanas o meses por lesiones eczematosas o de aspecto urticariforme. Las ampollas se presentan en la zona inferior del abdomen, ingles y las superficies flexoras de brazos y piernas, puede haber lesiones orales en un 10-40% de los casos, sin embargo las lesiones en otras mucosas es bastante rara. Histopatológicamente se observa una ampolla subepidérmica, siendo los eosinófilos la célula predominante en la dermis y la cavidad de la ampolla. No existen depósitos por debajo de los melanocitos.^{1,5,21,22}

También es importante distinguir a la **epidermolísis ampollar**, la cual es una enfermedad autosómica dominante o recesiva de carácter multisistémico caracterizada por la formación de ampollas subepidérmicas crónicas y recurrentes, que aparecen posterior al traumatismo mínimo o espontánea, donde las consecuencias más graves de esta enfermedad se deben a la curación de las ampollas con formación de cicatrices y milia.²² Los episodios recurrentes de formación de ampollas y curación de las manos y los pies puedan desembocar en sindactilia adquirida.²⁰ La biopsia de una vesícula al azar demuestra una ampolla sub-epidérmica con fibrina y escasas células inflamatorias en la luz, el techo de la ampolla suele estar intacto y puede existir algunos fragmentos dérmicos unidos a la epidermis. En las lesiones no inflamatorias

se observa un infiltrado linfocitario escaso alrededor de los vasos del plexo vascular superficial, mientras que en las lesiones inflamatorias existe un infiltrado inflamatorio denso en la dermis superficial en el que predominan neutrófilos.^{1,22} La inmunofluorescencia directa en este caso muestra el depósito lineal de inmunoglobulinas, pero es particularmente IgG, y de complemento (incluyendo C3b y C5) a lo largo de la zona de la membrana basal.²²

En el **eritema multiforme**, se observa máculas eritematosas que evoluciona a pápula y que puede confundirse con urticaria. A medida que evoluciona las lesiones crecen y dan ese aspecto típico de lesiones en "diana". Es una enfermedad autolimitada, con una duración media de dos semanas. Esta relacionada con la ingesta medicamentosa y con infección viral.^{1,5,6,21,22}

Al microscopio, las lesiones típicas previa a la formación de ampollas, muestran de manera general daño a nivel de la unión dermoepidérmica y entran de las reacciones con patrón liquenoide. También se caracteriza por ampollas sub-epidérmicas con un leve a moderado infiltrado de linfocitos en la dermis subyacente. La epidermis sobre la ampolla puede mostrar una necrosis que puede ser confluyente o afectar sólo a pequeños grupos de las células. También existen queratinocitos apoptóticos en la epidermis adyacente a la ampolla.

La DAIL es una enfermedad autolimitada y se resuelve espontáneamente en un período de varios años, a diferencia de alguna de las patologías señaladas. La dapsona suele ser el tratamiento de elección pero a veces debe combinarse con tratamiento esteroideo en aquellos casos donde no se obtiene mejoría significativa, como el caso presentado en esta revisión. Sin embargo, la DH responde bien a la dapsona. En el caso del penfigoide ampollar la respuesta es favorable al uso de corticoesteroide.^{1,5,6,21,22}

Las enfermedades ampollas en la infancia representan un reto diagnóstico y terapéutico para el dermatólogo, el cual debe considerar los diferentes diagnósticos diferenciales a fin de establecer tratamiento y seguimiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen L, Karp Sopicki D, Harrist T y col. Noninfectious Vesiculobullous and Vesiculopustular Diseases. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C y Johnson B. H. Levers Histopathology of the Skin. 8 ed. Philadelphia: 1997. p. 235-237.
2. Klein P. *Linear IgA Dermatoses*. eMedicine Journal.com. 2001(jul); 2(7):1-10.
3. Caproni M, Rolfo S, Bernacchi E, Bianchi B, Brazzini B y Fabirri P. The role of lymphocytes, granulocytes, mast cells and their related cytosines in lesional skin of linear IgA bullous dermatosis. Br J Dermatol 1999 Jun; 140(6):1072-8.

4. Ang P, Goh BK y Giam YC. Case report of linear IgA bullous dermatosis of childhood. *Ann Acad Med Singapore* 1999 Nov; 28(6):849-54. (Abstract).
5. Russel P. Linear IgA dermatosis and chronic bullous disease of childhood. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freeberg I, Austin F. *Dermatology in General Medicine*. 5ta edición. New York: MacGraw Hill; 1999. p. 680-685.
6. González F, Sáenz A.M, Calebotta A. Dermatitis ampollar crónica de la infancia: Revisión de la literatura. A propósito de un caso. *Derma Venez* 1998; 36 (2):58-60.
7. Acostamadiedo JM, Perniciario C y Rogers RS. Phenytoin-induced linear IgA bullous disease. *J Am Acad Dermatol* 1998 feb; 38: 352-356.
8. Yawalkar N, Reimers A, Hari Y, Hunziker T, Gerber H, Muller U y Pichler W. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis associated with ceftriaxone and metronidazole-specific T cells. *Dermatology* 1999; 199(1): 25-30.
9. Danielsen AG y Thomsen K. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease. *Br J Dermatol* 1999 Oct; 141(4) :756-7.
10. König C, Eickert A, Scharfetter-Kochanek K, Krieg T y Hunzelmann N. Linear IgA bullous induced by atorvastatin. *J Am Acad Dermatol* 2001 Apr;44(4):689-92
11. Waal D.V, Pas HH, Jonkman MF y Van Groeningen CJ. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2001 Apr; 144(4):870-873.
12. Takagi Y, Sawada S, Yamauchi M Amagai M y Niimura M. Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000 Mar;142(3):513-6.
13. Porter WM; Hartman CM; Leonard JN; Fry L. Sarcoidosis in a patient with linear IgA disease. *Clin Exp Dermatol* 1999 Mar;24(2):67-70 (Abstract).
14. Chi HI y Arai M. Linear IgA bullous dermatosis with ulcerative colitis. *J Dermatology* 1999 Mar; 26(3):150-3.
15. De Simone C, Guerriero C y Pellicano P. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 1998 Jan-Feb; 8(1): 48-50 (Abstract).
16. Kirtschig G, Mittag H, Wolf M, Gorski A y Happle R. Three different autoimmune bullous diseases in one family: is there a common genetic base?. *Br. J Dermatol* 1999 Feb; 140(2): 322-7.
17. Siegfried EC y Sirawan S. Chronic bullous disease of childhood. Successful treatment with dicloxacilina. *J Am Acad Dermatol* 1998 Nov: 39; 797-800.
18. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol* 2001 Mar; 26(2):127-31.
19. Young HS; Coulson IH. Linear IgA disease: successful treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2000 Jul; 143(1):204-5.
20. Weinberg S, Prose N, Kristal L. *Dermatología Pediátrica*. Tercera Edición. Madrid: Márbán; 2002. p. 193-198.
21. Weedon D. *Piel : Patología*. Madrid: Marbán; 2002. p.141-143.
22. Egan CA, Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Samowitz WS y Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2001 Jun; 96(6):1927-9.
23. Christophoridis S, Budinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000 Aug; 143(2):349-55.
24. Beata A, Mysliwiec H, Laudanska H, Chodynicka B. Linear IgA Bullous dermatosis in a diabetic patient with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 2002;41:778-780.