

Dermatosis por depósito lineal de IgA: comunicación de tres casos y revisión de la literatura

Guadalupe Caballero Escuti¹, Vilma Chiesura¹, Magdalena Hernández¹, Enrique Valente², María Kurpis³ y Alejandro Ruiz Lascano⁴

RESUMEN

La dermatosis por depósito lineal de IgA es una enfermedad ampollar autoinmune crónica adquirida, que afecta a piel y mucosas, caracterizada clínicamente por la presencia de ampollas tensas, pruriginosas, que en la histopatología se ubican a nivel de la unión dermoepidérmica y que en la inmunofluorescencia directa presentan un depósito lineal de inmunoglobulina A en la membrana basal. La terapia de elección es la dapsona, aunque la sulfapiridina también logra remisiones satisfactorias. Presentamos tres casos y revisamos la literatura.

Palabras clave: dermatosis por depósito lineal de IgA, enfermedad ampollar autoinmune, dapsona

ABSTRACT

Linear IgA dermatosis: three case report and literature review

Linear IgA dermatosis is an acquired chronic autoimmune bullous disease affecting skin and mucous membranes, characterized clinically by the presence of itchy tense blisters. They are located at the dermal-epidermal junction and a linear deposit of immunoglobulin A in the basal membrane is observed on direct immunofluorescence. Therapy of choice is dapsona, but sulfapyridine also achieves a satisfactory response. Three cases are presented and a review of the literature is made.

Key words: linear IgA dermatosis, autoimmune bullous disease, dapsona

► INTRODUCCIÓN

La dermatosis por depósito lineal de inmunoglobulina A (DLA) es un proceso mucocutáneo crónico e infrecuente de origen autoinmune, caracterizado por depósitos lineales de inmunoglobulina A (IgA) a lo largo de la membrana basal, que fue descrita por primera vez en 1979 por Jablonska y colaboradores como una entidad distinta de la dermatitis herpetiforme, tanto por la distribución característica de la IgA a lo largo de la unión dermoepidérmica, como por la ausencia de asociación a la enteropatía sensible al gluten¹. La presentación clínica es heterogénea,

caracterizada por la presencia de pápulas y placas urticarianas, vesículas y ampollas tensas de tamaño variable y de distribución simétrica, que se disponen en forma arqueada o anular en tronco, superficie de extensión de los miembros y mucosas². A continuación presentamos tres casos y realizamos una revisión de la literatura.

► CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 30 años de edad, sin antecedentes personales patológicos, que consultó por

¹ Residente del servicio de Dermatología

² Médico de planta del servicio de Dermatología. Docente de la Carrera de Postgrado en Dermatología de la UCC

³ Médica de planta del servicio de Anatomía Patológica

⁴ Jefe del servicio de Dermatología. Director de la Carrera de Postgrado en Dermatología de la UCC

Servicio de Dermatología. Hospital Privado de Córdoba, República Argentina. Carrera de Postgrado en Dermatología. Universidad Católica de Córdoba

presentar pápulas eritematocostrosas, excoriadas, muy pruriginosas, localizadas en antebrazos, codos, cuero cabelludo y glúteos, recurrentes, de tres años de evolución (Figs. 1 y 2). No tenía compromiso mucoso y el resto del examen físico no revelaba anomalías. Los exámenes de laboratorio de rutina fueron normales. Los anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasa fueron negativos. Traía un informe de una endoscopia digestiva alta realizada en otra institución que no evidenciaba alteraciones. Se efectuó una biopsia cutánea, cuya histopatología mostró edema dérmico con leve infiltrado crónico mononuclear. El panel de inmunofluorescencia informó pequeña ampolla dermoepidérmica con escasos polimorfonucleares neutrófilos con depósito lineal de IgA. Se indicó iniciar tratamiento con dapsona 100 mg/día vía oral lo que indujo desaparición del prurito y de las lesiones cutáneas.



Fig. 1: Placas eritematosas pruriginosas y excoriaciones en región interglútea.



Fig. 2: Ampolla de contenido seroso sobre base eritematosa y erosiones presentes en región pubiana.

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 46 años, con antecedentes de hipotiroidismo, tratada con levotiroxina 75 mg/día, que concurre a la consulta por aparición de ampollas tensas de contenido claro que asentaban sobre una base eritematosa y pruriginosa de 15 días de evolución, localizadas en cuero cabelludo, miembros y pubis. Se observaron ampollas en paladar blando, mucosa yugal y labios mayores de la vulva (Fig. 3). El resto del examen era normal. Los exámenes de laboratorio mostraron una leucocitosis leve. Los anticuerpos para enfermedad celíaca resultaron negativos y la endoscopia digestiva reveló gastritis y un duodeno sin alteraciones. Se efectuó una biopsia de piel y, debido a la progresión de las lesiones mucocutáneas, se decidió iniciar empíricamente con prednisona vía oral a una dosis de 0,5 mg/kg/día. La anatomía patológica informó ampolla dermoepidérmica ocupada por frecuentes polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos y un infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular moderado en dermis, con una inmunofluorescencia que destacó la presencia de depósitos focales débiles de IgG, compatible con penfigoide ampollar. Ante la persistencia de la enfermedad, se incrementó la dosis de prednisona a 1 mg/kg/día y se agregó azatioprina 150 mg/día. Asimismo, se indicó terapia con alendronato 75 mg semanales y vacunación antineumocócica y antigripal. Inicialmente la paciente presentó cierta mejoría clínica, pero a los dos meses experimentó una recurrencia de su patología, por lo cual se llevó a cabo una nueva biopsia la cual reveló enfermedad ampollar por depósito lineal de IgA (Figs. 4 y 5). La paciente comenzó con dapsona 100 mg/día, asociado a un progresivo descenso de la prednisona y suspensión de la azatioprina. Las lesiones involucraron rápidamente. Durante el tra-



Fig. 3: Ampollas tensas de contenido seroso y otras rotas en ambas piernas.

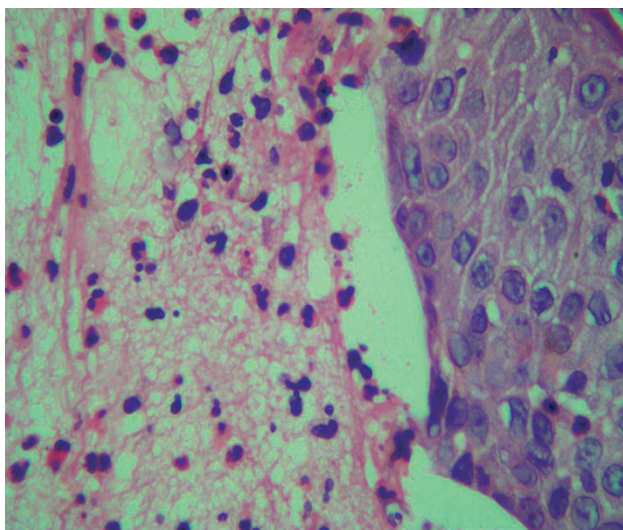


Fig. 4: H/E 4x: ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio mixto mononuclear y polimorfonuclear neutrófilo.

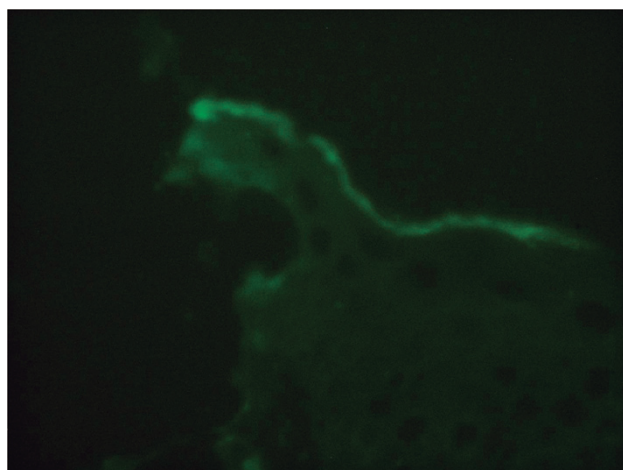


Fig. 5: Inmunofluorescencia directa: depósitos lineales de IgA a lo largo de la membrana basal.

tamiento, la mujer desarrolló un cuadro de hemólisis que cedió luego del descenso de la dosis de dapsona a 50 mg/día. No obstante, la paciente recayó y, luego de realizar una interconsulta con el Servicio de Hematología, se incrementó nuevamente la dosis con buena respuesta clínica y sin recidiva de la anemia.

Caso 3

Paciente de sexo masculino de 60 años, tabaquista severo, que consulta por prurito generalizado de 2 años de evolución, por lo que estaba recibiendo corticoides orales de manera intermitente. Al examen físico, se objetivaban excoriaciones en tronco y miembros, placas liquenificadas y máculas hiperpigmentadas. Se detectó una sola ampo-

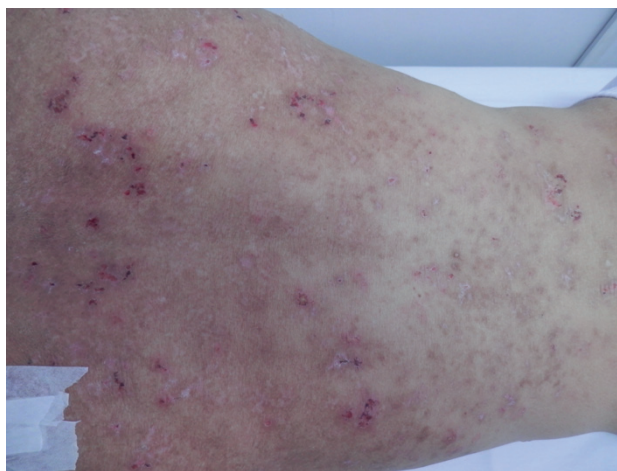


Fig. 6: Excoriaciones por rascado, áreas liquenificadas y con hiperpigmentación postinflamatoria en espalda.

lla, pequeña, lumbar derecha, la cual fue biopsiada (Fig. 6). La histopatología informó ampolla subepidérmica con frecuentes polimorfonucleares neutrófilos en su interior, al igual que en dermis superior. La inmunofluorescencia evidenció un depósito lineal de IgA en la membrana basal. Inició tratamiento con dapsona 100 mg/día lo que llevó a remisión completa de la enfermedad.

► COMENTARIOS

La **dermatosis lineal por IgA** del adulto es una enfermedad autoinmunitaria mucocutánea adquirida poco común, que se distingue por la formación de ampollas causadas por depósitos lineales de anticuerpos IgA contra diferentes componentes de la membrana basal en la unión dermoepidérmica²⁻⁵.

Esta patología tiene una prevalencia de 0,5 casos por cada millón de habitantes en los países europeos, es levemente más frecuente en mujeres y suele afectar a individuos mayores a 60 años, aunque puede aparecer en individuos más jóvenes como en nuestros dos primeros casos. Existe una **variante infantil llamada enfermedad ampollar crónica de la infancia**, que habitualmente se diagnostica en niños entre los 6 meses y los 6 años y que raramente persiste luego de la pubertad, con ciertas diferencias en cuanto a la presentación clínica en relación a la forma adulta, pero con una inmunopatología idéntica. No se han comunicado diferencias raciales en la ocurrencia de esta entidad. La presencia de los halotipos HLA B8 y DR4 se ha asociado con un inicio más temprano de la patología^{2,3}.

El **mecanismo fisiopatológico** por el cual se induce la pérdida de tolerancia frente autoantígenos de la membrana basal no es conocido. Este depósito de anticuerpos induce la activación del complemento y quimiotaxis de neutrófilos, que eventualmente lleva a la disrupción de la unión dermoepidérmica y a la formación de ampollas. Otra hipótesis implica mecanismos de activación de neutrófilos

independientes del complemento, tales como el trauma directo, los cuales serían necesarios para el inicio de la inflamación y la liberación de proteasas. Los componentes de la membrana basal frente a los cuales están dirigidos los anticuerpos son múltiples, entre ellos se destacan proteínas de 97 kD y 120 kD, presentes en el dominio extracelular del antígeno de penfigoide ampollar BP180, el BP230, el colágeno tipo VII y otros antígenos de bajo peso molecular ubicados tanto en la lámina lúcida como en la sub-lámina densa^{3,5-7}.

Si bien en la mayor parte de los casos se trata de una enfermedad idiopática, es conocida su asociación a ciertas drogas, principalmente la vancomicina. Otros medicamentos involucrados son el captopril, la penicilina y sus derivados, y los agentes antiinflamatorios no esteroideos. No está asociada a la enteropatía sensible al gluten y raramente se la ha vinculado a neoplasias linfoides y sólidas. Además, se ha reportado su conexión con collagenopatías y enfermedad de Crohn^{2,5,8,9}. También existen comunicaciones en la literatura de presencia simultánea de depósitos de IgA e IgG, lo que podría haber acontecido en nuestro segundo caso, en donde la biopsia inicial identificó depósitos de IgG^{10,11}.

Desde el punto de vista **clínico**, su aparición puede ser aguda o desarrollarse de forma gradual, siendo la morfología de las lesiones muy heterogénea. La enfermedad se caracteriza por la aparición de ampollas tensas de tamaño variable, de contenido claro o hemorrágico, que asientan sobre piel de aspecto normal o sobre una base eritematosa. En los adultos, las lesiones habitualmente se localizan en las superficies extensoras de los miembros, el tronco, los glúteos y la cara. La distribución de las mismas puede ser simétrica o asimétrica y en los niños pueden agruparse en forma anular o asemejarse a un collar de perlas. En ocasiones, las ampollas se rompen y dejan erosiones o costras. El prurito puede ser leve o muy intenso. Asimismo, el patrón de lesiones es muy polimorfo, pudiendo presentar pápulas, ronchas y/o nódulos símil urticaria o prurigo nodular, placas liquenificadas o eccematosas. De manera infrecuente, las ampollas pueden estar ausentes y la enfermedad puede presentarse de forma atípica con pápulas eritematoescamosas excoriadas, como ocurrió en nuestro primer caso, o placas liquenificadas y máculas hiperpigmentadas, como en el tercer caso. Las mucosas pueden estar involucradas hasta en el 70% de los casos y, si bien todas las regiones pueden estar comprometidas, se destaca la afectación oral y conjuntival^{2,3,5,6}.

La **histología** se caracteriza por la presencia de ampollas subepidérmicas que contienen abundantes neutrófilos en su interior, con un número variable de eosinófilos. En dermis superior, encontramos un infiltrado con neutrófilos, que en ocasiones pueden formar microabscesos en las papilas dérmicas, acompañados a veces por eosinófilos y mononucleares. En el estudio de **inmunofluorescencia directa** se demuestra la presencia de depósitos de IgA con un patrón lineal homogéneo en la zona de la membrana basal. La **inmunofluorescencia indirecta** es positiva en los adultos sólo en el 30% de los casos y a títulos bajos. En los niños, el porcentaje aumenta al 75%².

El **diagnóstico** se basa en tres pilares fundamentales: clínico, histológico e inmunológico.

Los **diagnósticos diferenciales** incluyen a otras dermatosis ampollares, principalmente penfigoide ampollar, penfigoide cicatrizal, dermatitis herpetiforme y epidermolisis ampollar adquirida. Por otra parte, las lesiones también pueden presentar aspecto símil eritema multiforme o necrólisis epidérmica tóxica³.

El **tratamiento** de elección es la dapsona o la sulfapiridina. En casos resistentes puede ser necesario añadir corticoides orales como adyuvantes o inmunosupresores sistémicos, tales como micofenolato de mofetilo o ciclosporina A. En los casos inducidos por drogas, las lesiones pueden involucrar con la suspensión de la droga, a veces sin la necesidad de recurrir a una terapéutica sistémica^{4,11,14}.

En **conclusión**, presentamos tres casos de dermatosis por depósito lineal de IgA, una entidad poco frecuente, pero que debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial del amplio espectro que forman las enfermedades ampollares.

► BIBLIOGRAFÍA

- Jablonska, S.; Chorzelski, T.: Dermatoze a IgA lineaire. **Ann Dermatol Venereol** 1979; 106: 651-655.
- Venning, V.A.: Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. **Dermatol Clin** 2011; 29: 453-458.
- Fortuna, G.; Marinkovich, M.P.: Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. **Clin Dermatol** 2012; 30: 38-50.
- Mutasim, D.F.; Bilic, M.; Hawayek, L.H.; Pipitone, M.A.; Sluzevich, J.C.: Immunobullous diseases. **J Am Acad Dermatol** 2005; 52: 1029-1043.
- Cohen Sabban, E.; Trujillo, M.; Castellanos, R.; Woscoff, A.; Cabrera, H.N.; Juárez, M.; Casas, G.: Dermatitis por IgA lineal del adulto. **Dermatol Argent** 2003; 9: 219-222.
- Parker, S.R.S.; MacKelfresh, J.: Autoimmune blistering diseases in the elderly. **Clin Dermatol** 2011; 29: 69-79.
- Cauza, K.; Hinterhuber, G.; Sterniczky, B.; Brugger, K.; Pieczkowski, F.; Karhofer, F.; Wolff, K.; Foedinger, D.: Unusual clinical manifestation of linear IgA dermatosis: a report of two cases. **J Am Acad Dermatol** 2004; 51: S112-117.
- Zone, J.J.: Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. **J Dermatol** 2001; 28: 651-653.
- Birnie, A.J.; Perkins, W.: A case of linear IgA disease occurring in a patient with colonic Crohn's disease. **Br J Dermatol** 2005; 153: 1050-1052.
- Mestroni, M.C.; Rodriguez Costa, G.; Juárez, M.A.; Donatti, L.; González, V.; Allevato, M.A.; Marini, M.A.: Dermatitis por IgA lineal del adulto asociada a vancomicina. **Act Terap Dermatol** 2009; 32: 28-32.
- Passos, L.; Matsuo, C.; Talhari, S.; Fernandes Rabelo, R.; Santos, M.; Talhari, C.: Dermatoze por IgA e IgG lineal: relato de caso com boa resposta terapêutica à dapsona e ao micofenolato mofetil. **An Bras Dermatol** 2011; 86: 747-750.
- Horiguchi, Y.; Ikoma, A.; Sakai, R.; Masatsugu, A.; Ohta, M.; Hashimoto, T.: Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. **J Dermatol** 2008; 35: 737-743.
- Ng, S.Y.; Venning, V.V.: Management of linear IgA disease. **Dermatol Clin** 2011; 29: 629-630.
- Flores González, L.; Sierra, R.; Prociakievic, E.V.; González, C.; Ribichini, J.J.; Caminos, S.; Ferro, M.E.: Enfermedad por IgA lineal. A propósito de un caso. **Arch Argent Dermatol** 2002; 52: 255-258.

Dra.G. Caballero Escuti.
Naciones Unidas 346
X5016KEH-Córdoba
Argentina
guadacaballero2704@gmail.com