

# Lupus eritematoso sistémico ampolloso: reporte de un caso y revisión de la literatura

## Bullous systemic lupus erythematosus: Case report and literature review

Luis Manuel Sánchez Navarro,<sup>1</sup> Eduardo David Poletti,<sup>2</sup> Nadia Virginia López Domínguez,<sup>3</sup> Soila Socorro López,<sup>4</sup> Manuel Alejandro Sánchez Delgado<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dermatólogo del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" (SSA), Oaxaca de Juárez, Oaxaca.

<sup>2</sup> Internista dermatólogo. Profesor de prácticas clínicas de medicina interna y dermatología, Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA), Aguascalientes, Aguascalientes.

<sup>3</sup> Médico residente de medicina interna del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" (SSA).

<sup>4</sup> Jefa del Servicio de Patología del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" (SSA).

<sup>5</sup> Estudiante de pregrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, Puebla.

Fecha de aceptación: junio 2012

### RESUMEN

Las lesiones ampollares pueden aparecer raramente en el curso del lupus eritematoso sistémico (LES), cuya frecuencia es de 0.04 a 8%. Durante el embarazo puede desencadenarse exacerbación de la actividad lúpica en 20 a 40% de los casos, y esto es visto generalmente al mes del posparto. Se presenta el caso de una paciente de 21 años de edad, quien en el puerperio tardío desarrolló lesiones vesículo-ampollares, compatibles por clínica e histopatología con LES ampollar. Hubo remisión del cuadro clínico luego del tratamiento intrahospitalario para suprimir la actividad lúpica.

**PALABRAS CLAVE:** *lupus eritematoso sistémico ampolloso, nefritis lúpica, embarazo.*

### Introducción

El lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA) es una enfermedad vesículo-bulosa de la subepidermis, mediada por anticuerpos, la cual es una lesión LES-no específica, según la clasificación de Gilliam,<sup>1</sup> debido a que no muestra la dermatitis de interfaz, característica del LES, y que se presenta como una erupción ampollosa generalizada, sin dejar lesiones cicatriciales tras la resolución.<sup>2</sup> Afecta especialmente a adultos jóvenes entre la segunda y cuarta década de la vida, en especial a mujeres jóvenes de raza negra.<sup>3,4</sup> Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras lesiones ampollosas que pueden coexistir en el contexto de LES, tales como pénfigo, penfigoide buloso, epidermolisis bulosa adquirida, dermatitis herpetiforme y enfermedad lineal IgA.<sup>2,5</sup>

Se ha visto que el embarazo y el puerperio incrementan la actividad del LES.<sup>6,7</sup> El presente caso corresponde a

### ABSTRACT

Bullous lesions can rarely be present on the course of systemic lupus erythematosus (SLE), and the frequency is 0.04-8%. During pregnancy lupus activity can exacerbate in 20-40% of cases, usually one month after postpartum. We present the case of a 21 year-old female which developed vesicles and bullous lesions on her late puerperium, with clinical and histopathology findings of bullous SLE. She had remission of the clinical lesions after suppression of lupus activity.

**KEYWORDS:** *bullous systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, pregnancy.*

una paciente en puerperio tardío con dermatosis generalizada de 40 días de evolución, inicialmente catalogada como dermatitis herpetiforme, quien desarrolló eritema malar y úlceras en la cavidad oral asociadas a síndrome febril, mal estado general, artralgias y lesiones ampollosas de diferentes diámetros en tronco y cara interna de muslos, con respuesta favorable al tratamiento sin dejar cicatrices.

### Caso clínico

Paciente femenina de 21 años de edad, con dolor intermitente y aumento de temperatura en articulaciones interfalangicas proximales bilaterales, de seis meses de evolución que cedían espontáneamente. Se practica cesárea iterativa dos meses previos a su padecimiento por desarrollo de preeclampsia leve, tratada con hidralazina durante la última semana de gestación. Inicia su padecimiento 40 días

### CORRESPONDENCIA

Dr. Luis Manuel Sánchez Navarro ■ sluismanuel81@hotmail.com  
González Ortega núm. 601, col. Centro, CP 68000, Oaxaca de Juárez, Oaxaca.

previos con dermatosis generalizada, polimorfa, pruriginosa, caracterizada por placas urticariformes de aspecto herpetiforme y sembrada por bulas, diagnosticada clínicamente como dermatitis herpetiforme (figura 1) e iniciándose manejo con diaminodifenilsulfona con adecuada evolución. Cinco días anteriores a su ingreso presentó disfagia y odinofagia, asociados a síndrome febril, motivo por el cual se decide su internamiento hospitalario.

Los datos de la exploración física fueron los siguientes: peso 55 kg, talla 1.57 m, IMC 22.9, FC 76x', FR 16x', TA 120/70 mmHg, PAM 78 mmHg, temperatura 37.4° C, edema palpebral bilateral, eritema en región malar bilateral (figura 2), vesículas peribucales y aftas en el borde lingual (figura 3), dermatosis generalizada caracterizada por exulceraciones con sangrado en mínima cantidad en espalda (figura 4), bulas en cuello, tórax, flancos y en pliegues submamarios (figura 5). Área cardiopulmonar sin compromiso. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, blando, depresible, no doloroso, peristalsis normal, hepatomegalia de 5-5-5 cm por debajo del reborde costal. Extremidades torácicas y pélvicas con fuerza muscular proximal y distal 5/5. Adenomegalias palpables, móviles, menores a 1 cm, no dolorosas en cadenas ganglionares cervicales, axilares e inguinales. Genitales con leucorrea amarillenta no fétida y erosiones en labios mayores sin compromiso del introito.



Figura 1. Dermatosis generalizada. Placas urticaroides con ampollas y aspecto herpetiforme.



Figura 2. Edema palpebral y eritema malar bilateral.



Figura 3. Vesículas peribucales y aftas en el borde lingual.

Los resultados de estudios de laboratorio fueron los siguientes: Hb 8.9 g/dL, plaquetas 294 000/ $\mu$ L, leucocitos 7 580/ $\mu$ L, Neu 6 130/ $\mu$ L, LinT 1 090/ $\mu$ L. Creatinina 1.3 mg/dL, BUN 37 mg/dL, urea 79.18 mg/dL, K 5.1 mmol/L, albúmina 1.5 g/dL, globulina 2.9 g/dL, AST 74 U/L, ALT 49 U/L, FA 94 UI/L, GGT 55 UI/L, DHL 1342 UI/L,



Figura 4. Exulceraciones y costras serohemáticas por denudación de extensas zonas ampollosas.



Figura 5. Lesiones ampollares en pliegue submamario, tronco y cuello.

C3 40 mg/dL, C4 8 mg/dL. Coombs directo (++) . EGO: turbio, densidad 1.016, proteínas 500 mg/dL, leucocitos 10-15/c, 60% PMN, eritrocitos abundantes, 90% dismórficos; cilindros hialinos y granulosos. Depuración de creatinina de 55.2 mL/min, y proteínas 1.6 g/24 horas. Anticuerpos: anti-ANA 10.19 UI/mL, anti DNA (ds) 36.93 UI/mL, anti-ENA SM 33.92 UI/mL, Ac IgM herpes II 2.23, IgG herpes II 0.20, IgG/IgM herpes I negativo, PCR VEB negativo, VVZ IgM/IgG negativos, IgG CMV 304. Rubéola IgM negativo, IgG positivo. VHA y VHC negativos. VIH negativo. USG riñón derecho 12 x 5.2 x 5 cm, riñón izquierdo 12 x 6.1 x 5 cm. ECG y ecocardiograma normales.

Se realizó biopsia de la lesión, la cual reporta múltiples ampollas subepidérmicas con inflamación neutrofílica y microabscesos en las papillas dérmicas (figura 6); la dermis se observa edematosa y con infiltrado perivascular y perianexial moderado, consistente de linfocitos y algunos neutrófilos (figura 7). Se inicia manejo con hi-

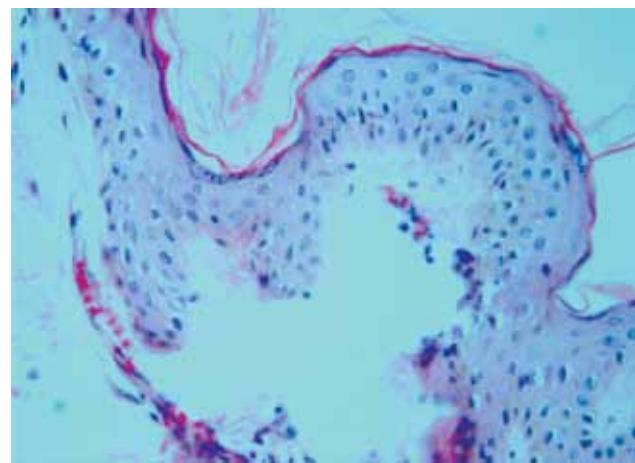


Figura 6. Vesícula subepidérmica (10X), compatible con LES ampollar.

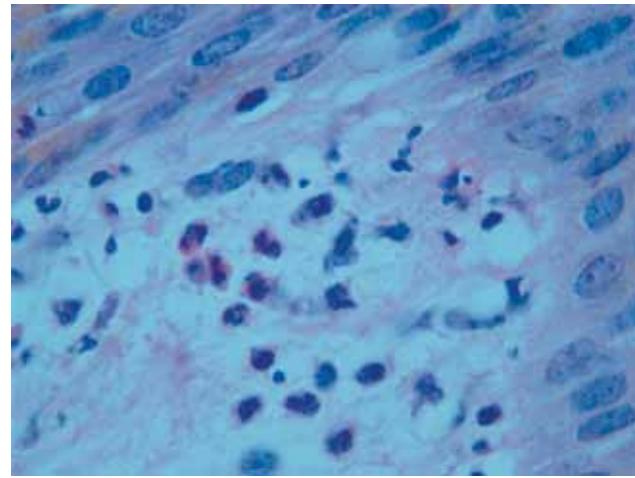


Figura 7. Microabsceso en papila dérmica (100X).

droxicloroquina, tres pulsos de metilprednisolona 1 g/24 horas, continuándose posteriormente con prednisona a dosis de 1 mg/kg, ciclofosfamida 1 g/mes durante seis ciclos, añadiéndose dosis única de rituximab 500 mg, por nefritis lúpica refractaria al tratamiento inmunosupresivo convencional, así como cuatro dosis de gammaglobulina a dosis de  $0.4 \times \text{kg}/24$  horas, para manejo de la actividad del LES en el nivel hematológico, además de vancomicina por aislamiento de *S. aureus* en el cultivo de las lesiones. Es egresada a los 30 días de su internamiento con mejoría de la actividad sistémica y remisión de la dermatosis que no dejó lesión cicatrizal, sin presentar recaída en el nivel dermatológico (figura 8).

### Discusión

Las ampollas son una manifestación poco frecuente del lupus eritematoso sistémico (0.4 a 8%),<sup>8</sup> y pueden presentarse como un signo de exacerbación, especialmente correlacionado con actividad renal de la enfermedad.<sup>9</sup> Pedro y Dahl describieron el primer caso de LESA en 1973,<sup>10</sup> y en 1982, Hall, Lawley, Smith *et al* publicaron los primeros casos bien documentados.<sup>11</sup>

En 1983, Camisa *et al* establecieron los criterios diagnósticos de esta enfermedad, posteriormente revisados y modificados (cuadro 1).<sup>12</sup>

El lupus ampolloso sistémico es una entidad rara con incidencia estimada de 0.2 a 0.05 casos por millón de habitantes por año,<sup>13</sup> que puede asociarse a anticuerpos contra el colágeno tipo VII, un componente importante de las fibrillas de anclaje de la membrana basal a la dermis, entre la lámina densa de la membrana basal y la dermis papilar, específicamente contra los epítopos antigenicos NCI y NC23, por ello, el depósito de estos autoanticuerpos sobre la membrana basal desencadena la acti-

### Cuadro 1. Criterios diagnósticos para LES ampolloso

1. LES diagnosticado por criterios del American College of Reumatology.
2. Vesículas y ampollas no limitadas en sitios fotoexpuestos.
3. Histopatología compatible con dermatitis herpetiforme.
4. Inmunofluorescencia directa: depósitos lineales o granulares de IgG, IgM y/o Ig A contra la membrana basal de piel lesional o perilesional.
5. Inmunofluorescencia indirecta negativa o positiva para anticuerpos circulantes contra la membrana basal, utilizando la piel separada como sustrato.

Fuente: tomado de C Camisa, HM Sharma. "Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature". *J Am Acad Dermatol*. Diciembre, 1983; 9(6): 924-933.



Figura 8. Remisión de la dermatosis sin dejar lesiones cicatrizales.

vación del complemento, con ulterior inflamación y formación de ampollas,<sup>14,15,16</sup> denominándose LESA tipo 1; si estos anticuerpos no se presentan se les denominan LESA tipo 2.<sup>17</sup>

Los hallazgos histológicos específicos de las lesiones cutáneas del LES, como la atrofia epidérmica o la degeneración vacuolar de la membrana basal, generalmente son raros en esta entidad. Característicamente, en LESA la epidermis se encuentra generalmente intacta, encontrándose una ampolla subepidérmica con neutrófilos y fibrina, microabscesos neutrofílicos en la dermis papilar, y depósitos de mucina en la dermis reticular, así como depósito de inmunoglobulinas en la membrana basal con patrón lineal o granular. Por inmunofluorescencia se detectaron depósitos lineales o granulares de IgG en la membrana basal, asociados o no a depósito de IgA, IgM o C3.<sup>18,19,20</sup>

Se recomienda el uso de características inmunológicas e histológicas para dividir el LESA en las siguientes categorías: dermatitis herpetiforme-like, epidermólisis bulosa adquirida-like y penigoide buloso-like.<sup>18</sup>

Clínicamente se presentan lesiones vesículo-ampollas sobre base eritematosa, de predominio en sitios fotoexpuestos.<sup>8</sup> Los diversos patrones clínicos pueden ser similares a eritema multiforme, dermatitis herpetiforme o el penigoide ampolloso, de allí su importancia de considerarlos siempre en el diagnóstico diferencial.<sup>25</sup> Ocasionalmente hay daño en miembros, tronco y en áreas mucosas.

El contenido vesículo-ampolloso y ampollas puede ser seroso o hemorrágico, y adoptan un patrón de disposición anular sobre piel normal o eritematosa. Luego del cuadro, pueden persistir hipopigmentación o hiperpigmentación y en la piel cabelluda las ampollas dejan alopecia cicatrizal.<sup>4</sup>

En el caso de nuestra paciente se hizo diagnóstico de LES, según los criterios del *American College of Rheumatology*: presencia de erupción malar, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, proteinuria persistente mayor a 0.5 g/día, cilindros celulares, anemia hemolítica, linfopenia <1500/mm<sup>3</sup>; y trastorno inmunológico: anti-DNA, ANA y Sm positivo, reuniendo 12 puntos del índice clínico MEX-SLEDAI.<sup>21,22</sup>

Dada la actividad clínica que mostraba severa afección cutánea y sistémica, se decidió la hospitalización para manejo con pulsos de corticoides, ciclofosfamida y rituximab, posterior a lo cual hubo respuesta demostrada con disminución del MEX-SLEDAI a 7 puntos. En cuanto a las lesiones vesículo-ampollas, fueron compatibles con el diagnóstico histopatológico de lupus ampolloso.

Aunque son pocos los reportes, está demostrado que la erupción bulosa se correlaciona con afección, exacerbación

y deterioro en el nivel renal.<sup>9,23,24,25,26</sup> Para el tratamiento del LES con actividad severa en el nivel dermatológico, se recomienda hospitalizar y duplicar la dosis de prednisona de 0.5 a 1 mg/kg/día o más, agregar citotóxicos o iniciar la terapia de pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida.<sup>27</sup>

El tratamiento específico, previa determinación de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa sérica, es con base en dapsona, observándose mejoría de las lesiones a las 24 horas, sin embargo, la mejoría de la erupción ampollosa no se correlaciona con la de las manifestaciones sistémicas del LES.<sup>11,28</sup> La dapsona puede iniciarse a dosis bajas (25 a 50 mg/día) aunque puede requerirse dosis de 100 mg/día; la suspensión del tratamiento, por lo general, es posible un año luego de haberlo iniciado. Tras suspender el tratamiento puede haber recurrencias, que remiten al reintroducir el fármaco.<sup>29</sup> En caso de intolerancia al tratamiento se ha utilizado metotrexate (10 mg/sem),<sup>25</sup> asimismo, en ensayos clínicos se muestra que el rituximab puede ser tan eficaz como la ciclofosfamida para el control de manifestaciones graves, basados en el ya aludido MEX-SLEDAI, con respuesta más rápida.<sup>30</sup>

## Conclusión

Nuestro caso ha sido de notable enseñanza práctica y multidisciplinaria. Se logró sospechar este cuadro en una mujer puérpera, ante la persistencia de la dermatosis vesículo-ampollar en cuello, tronco, abdomen, eritema malar, aftas orales, acompañada de compromiso renal, inmunológico y hematológico, que orientó finalmente al diagnóstico de LESA.

Por lo revisado en la literatura, destacamos la relevancia de asociar la búsqueda continua de daño renal en toda dermatosis vesículo-ampollar.

## REFERENCIAS

1. Gilliam JN, Sontheimer RD. "Skin manifestations of SLE". *Clin Rheum Dis*. 1982; 8: 207-218.
2. Klein RS, Morganroth PA, Werth VP. "Cutaneous lupus and the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index instrument". *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36(1): 33-51.
3. Wong SN, Chua SH. "Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: A 2-year review". *Br J Dermatol*. 2002; 147(3): 476-480.
4. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. "Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort of 1088 patients in Sweden". *Br J Dermatol*. 2011; 164(6): 1335-1341.
5. Vassileva S. "Bullous systemic lupus erythematosus". *Clin Dermatol*. 2004; 2: 129-138.
6. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashita MA, Simpson J et al. "Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: A prospective study of 78 pregnancies". *Br J Rheumatol*. 1996; 35(2): 133-138.

7. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR et al. "A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis". *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(11): 2060-2068.
8. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso. 2006; 10, 25-26.
9. Ng YY, Chang IT, Chen TW, Liou HN et al. "Concomitant lupus nephritis and bullous eruption in systemic lupus erythematosus". *Nephrol Dial Transplant*. Julio, 1999; 14(7): 1739-1743.
10. Pedro SD, Dahl MV. "Direct immunofluorescence of bullous systemic lupus erythematosus". *Arch Dermatol*. 1993; 107: 118-20.
11. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. "Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy". *Ann Intern Med*. 1982; 97(2): 165-170.
12. Camisa C, Sharma HM. "Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature". *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9(6): 924-933.
13. Bernard P, Vaillant L, Labeille B et al. "Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin disease in three French regions". *Arch Dermatol*. 1995; 131: 48-52.
14. Gammon WR, Woodley DT, Dole KC et al. "Evidence that anti-base-ment membrane zone antibodies in bullous eruption of systemic lupus erythematosus recognize epidermolysis bullosa acquista autoantigen". *J Invest Dermatol*. 1985; 84(6): 472-476.
15. Chen M, Chan LS, Cai X, O'Toole EA et al. "Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquista". *J Invest Dermatol*. 1997; 108(1): 68-72.
16. González F, Sáenz AM, Cirocco A, Pérez C et al. "Lupus eritematoso en niños: presentaciones inusuales, revisión de la literatura". *Dermatol Pediatr Lat*. 2003; 1(1): 30-35.
17. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM. "Bullous systemic lupus erythematosus: Revised criteria for diagnosis". *Br J Dermatol*. 1995; 132(6): 921-928.
18. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH et al. "Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): A case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions". *Lupus*. 2004; 13(12): 941-950.
19. Crowson AN, Magro C. "The cutaneous pathology of lupus erythema- tosus: A review". *J Cutan Pathol*. 2001; 28(1): 1-23.
20. Rappersberger K, Tschachler E, Tani M, Wolff K. "Bullous disease in systemic lupus erythematosus". *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21(4 Pt 1): 745-752.
21. Hernández Bernardino G, Sánchez Navarro LM y cols. "Lupus eritemato- tos sistémico. Manifestaciones clínicas en 31 pacientes hospitalizados". *Dermatología CMQ*. 2007; 5(4): 188-194.
22. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML et al. "The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythe- matosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus". *J Rheumatol*. 2004; 31(10): 1934-1940.
23. Shirahama S, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M. "A case of bullous sys- temic lupus erythematosus". *Dermatology*. 1994; 189 (Suppl 1): 95-96.
24. Burrows NP, Bhogal BS, Black MM, Rustin MH et al. "Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: A clinicopathological study of four cases". *Br J Dermatol*. 1993; 128(3): 332-338.
25. Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli MG. "Bullous SLE: Response to methotrexate and relationship with disease activity". *Lupus*. 2003; 12(1): 63-66.
26. Sáez-de-Ocariz M, Espinosa-Rosales F, López-Corella E. "Bullous lesions as a manifestation of systemic lupus erythematosus in two Mexican teenagers". *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010; 8:19.
27. Miniño M. "Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritema- toso en dermatología". *Dermatología Rev Mex*. 2008; 52(1): 20-28.
28. Kurmar S, Agarwal I. "Unusual presentation of childhood systemic lu- pus erythematosus". *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007; 21(5): 20.
29. González LA, Restrepo M, Vásquez G. "Lupus eritematoso sistémico ampolloso: dramática respuesta a la terapia con dapsona". *Rev Colomb Reumatol*. 2009, 16(4): 352-360.
30. Andrade OL, Irazoqui PF, López VR, Barragán NY et al. "Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes con manifes- taciones graves de lupus eritematoso generalizado. Estudio aleatorizado y multicéntrico". *Reumatol Clin*. 2010; 6(5): 250-255.