

## Farmacovigilancia

## Enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A (IgA) inducida por vancomicina

Silvia Méndez Flores,\* Linda García Hidalgo,\* Marcela Saeb Lima,\*\* Norma Uribe Uribe,\*\* Rocío Orozco Topete\*

### RESUMEN

La enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A (IgA), que es una enfermedad autoinmunitaria, se distingue por ampollas subepidérmicas y un infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico que se asocia con depósitos lineales de inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica. En casi todos los casos la causa de la enfermedad es desconocida; sin embargo, la causa se ha relacionado con la ingestión de antiinflamatorios no esteroides y antibióticos, principalmente con la vancomicina; la manifestación clínica reportada es heterogénea. Se exponen los casos de dos pacientes con enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A asociada con vancomicina.

**Palabras clave:** enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A, vancomicina, dapsona, inmunofluorescencia directa.

### ABSTRACT

Linear immunoglobulin A (IgA) bullous disease, which is an autoimmune disease, is characterized by subepidermal blisters and a predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate associated with linear deposits of IgA at the dermoepidermal junction. In almost all cases, the cause of the disease is unknown, but it has been associated with ingestion of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics, especially with vancomycin, the clinical manifestation reported is heterogeneous. We describe the cases of two patients with linear IgA bullous associated with vancomycin.

**Key words:** linear IgA bullous disease, vancomycin, dapsone, direct immunofluorescence.

La enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A (EALI), una dermatosis autoinmunitaria adquirida poco común, se distingue por formación de ampollas y por depósitos lineales de inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica.<sup>1</sup> La enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A puede ser idiopática o inducida por medicamentos. La manifestación clínica de ambas formas

es heterogénea; por eso, éstas pueden confundirse con otras enfermedades ampollosas, como penfigoide ampoloso, dermatitis herpetiforme y penfigoide cicatricial;<sup>2</sup> la afectación a las mucosas se produce aproximadamente en 40 a 45% de los casos. La enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A inducida por fármacos y la idiopática difieren en el curso clínico, porque el inicio de la inducida por fármacos es súbito y su remisión es paulatina después de que se suspende la administración del fármaco; por el contrario, si la enfermedad es idiopática, se requiere administrar un tratamiento de dapsona para que haya remisión de la enfermedad.<sup>3</sup>

Se exponen los casos de dos pacientes con enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A asociada con vancomicina.

### CASOS CLÍNICOS

#### Caso 1

Mujer de 62 años, quien fue valorada por una dermatosis diseminada, bilateral y caracterizada por ampollas tensas

\* Departamento de Dermatología.

\*\* Departamento de Patología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Correspondencia: Dra. Silvia Méndez Flores. Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF.

Recibido: abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Méndez-Flores S, García-Hidalgo L, Saeb-Lima M, Uribe-Uribe N, Orozco-Topete R. Enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A (IgA) inducida por vancomicina. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(4):236-239.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

con contenido seroso y con base eritematosa que afectaban el tronco y las extremidades, con predominio en la cara extensora (Figura 1). Su dermatosis tenía un día de progresión y se acompañaba de prurito. También tenía antecedentes patológicos de insuficiencia renal crónica de cinco años de evolución, que estaba en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal. Recibió vancomicina siete días antes de que contrajera la dermatosis, debido a peritonitis asociada con el catéter de la diálisis peritoneal.

El estudio histopatológico de la piel demostró una ampolla subepidérmica asociada con un infiltrado neutrofilico y con una inmunofluorescencia directa con depósitos lineales de inmunoglobulina A a lo largo de la membrana basal. Hubo disminución progresiva de la dermatosis después de que se suspendió la ingestión del fármaco; sin embargo, por complicaciones de la infección subyacente y por choque séptico la paciente falleció dos semanas después de su ingreso.

## Caso 2

Mujer de 73 años, quien fue valorada por una dermatosis diseminada, bilateral y caracterizada por ampollas tensas de contenido seroso que afectaban la cabeza, el tórax, el abdomen y las extremidades (Figura 2). Su dermatosis tenía 36 horas de progresión y se acompañaba de prurito. También tenía antecedentes de cirrosis hepática criptogénica B (clasificación de Child-Pugh) de 15 años de evolución. Fue internada en el hospital por neumonía y derrame pleural



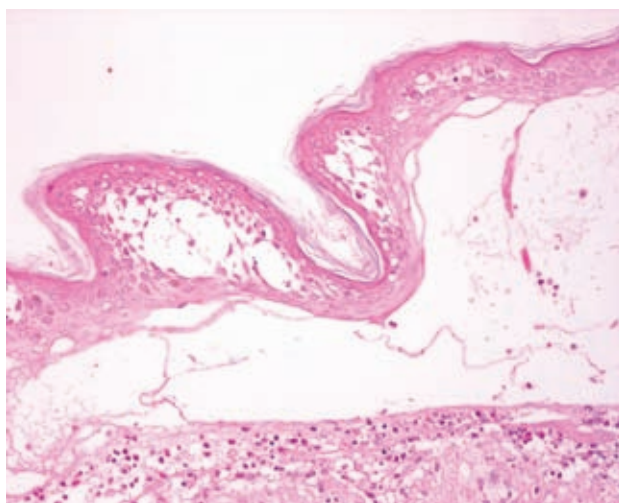
**Figura 1.** Dermatosis diseminada en las extremidades y en el tórax. Se distingue por ampollas tensas con contenido seroso y base eritematosa.



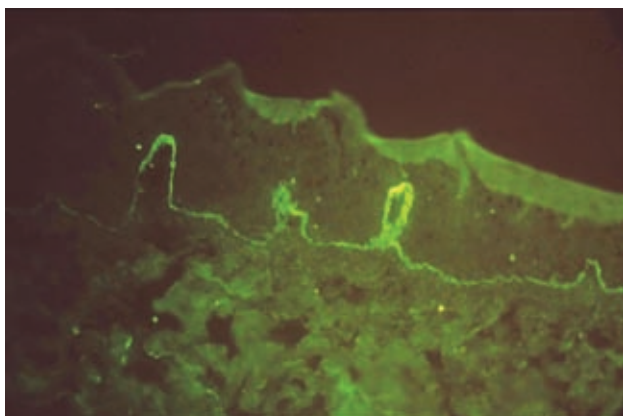
**Figura 2.** Ampollas tensas con contenido seroso y base eritematosa.

paraneumónico y recibió tratamiento con vancomicina 14 días antes de que contrajera la dermatosis.

El estudio histopatológico de la piel demostró una ampolla subepidérmica asociada con un infiltrado neutrofilico (Figura 3) y con una inmunofluorescencia directa con depósitos lineales de inmunoglobulina A en la membrana basal (Figura 4). Se observó disminución paulatina de la dermatosis, sin lograr una remisión completa de la misma, después de que se suspendió la ingestión de la vancomicina; sin embargo, por complicaciones respiratorias y por insuficiencia renal aguda la paciente falleció 18 días después de su ingreso.



**Figura 3.** Biopsia de piel con tinción de hematoxilina y eosina. Se muestra una ampolla subepidérmica asociada con un infiltrado neutrofilico.



**Figura 4.** Inmunofluorescencia directa, de la biopsia de la piel periférica a la ampolla, en la que se observa el depósito lineal de inmunoglobulina A (IgA) a lo largo de la membrana basal.

## DISCUSIÓN

La enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A –una dermatosis ampollosa, autoinmunitaria, poco común– es comúnmente idiopática; sin embargo, también se ha relacionado con la ingestión de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos.<sup>1</sup> Se distingue por aparición de ampollas entre 7 y 21 días después de la administración del fármaco. En nuestras pacientes la erupción se manifestó entre 7 y 14 días después de ingerir vancomicina, que es el fármaco comúnmente relacionado con casi todos los casos reportados; sin embargo, otros fármacos también se han asociado con esta enfermedad ampollosa (Cuadro 1),<sup>2,4,5</sup> así como infecciones virales,<sup>6</sup> tumores malignos –principalmente nódulos linfoproliferativos de células B–<sup>7</sup> y enfermedades del tejido conectivo, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.<sup>8</sup>

La patogenia de la dermatosis ampollosa lineal por inmunoglobulina A es desconocida; sin embargo, en varios estudios se ha intentado demostrar cuáles son los antígenos y los anticuerpos implicados en la patogénesis; el antígeno más frecuente es una proteína epidérmica de 97 kDa (antígeno LAD97), la cual es un ectodominio del antígeno del penfigoide ampollosa de 180 kDa (BP180); otros antígenos sugeridos son el BP230 y el colágeno tipo VII.<sup>9</sup>

En la enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A relacionada con fármacos éstos actúan como haptenos y producen una respuesta autoinmunitaria mediada por la inmunoglobulina A y su depósito en la unión dermoepidérmica, el cual estimula la quimiotaxis de neutrófilos.

**Cuadro 1.** Fármacos asociados con la enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A (IgA)

Amiodarona	Yodo
Ampicilina	Litio carbonato
Captopril	Fenitoína
Ciclosporina	Rifampicina
Diclofenaco	Somatostatina
Glibenclamida	Sulfametoxazol-trimetoprim
Interferón c	Vancomicina
Interleucina 2	Vigabatrin

Otra teoría sugiere que el fármaco activa los linfocitos T –principalmente el CD8–, lo que condiciona un incremento de la interleucina 5, la cual –a su vez– influye en la expresión de la inmunoglobulina A.<sup>10,11</sup>

En la bibliografía, en la que existe una relación clara entre la ingestión de vancomicina y la enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A, se ha demostrado que la dermatosis aparece entre 24 horas y 15 días después de ingerir la vancomicina y que la dermatosis desaparece entre 3 y 21 días después de suspender el fármaco.<sup>11,12</sup> Los cambios histopatológicos se distinguen por una ampolla subepidérmica asociada con un infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por neutrófilos en la dermis papilar; la inmunofluorescencia directa muestra depósitos lineales de inmunoglobulina A a lo largo de la membrana basal.<sup>12,13</sup>

La manifestación clínica y los cambios histológicos de la enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A asociada con fármacos se confunden con los de la enfermedad idiopática; sin embargo, la enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A inducida por fármacos se distingue por su remisión paulatina después de que se suspende la administración del fármaco, y una vez que las lesiones sanan, los depósitos inmunológicos de la piel desaparecen, contrario de lo que sucede en la enfermedad idiopática, en la que los depósitos de los inmunocomplejos permanecen; además, en la enfermedad idiopática se requiere dar un tratamiento de dapsona para que haya remisión de la enfermedad.

Como la manifestación clínica de la enfermedad ampollosa lineal por inmunoglobulina A es heterogénea, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las enfermedades ampollosas; además, se han reportado manifestaciones atípicas de esta enfermedad, como eritema

multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.<sup>1,14</sup> Nuestro diagnóstico para los casos aquí tratados se corroboró con los cambios histopatológicos y con los estudios de inmunofluorescencia.

La mortalidad asociada con esta farmacodermia es baja (menor a 10%) y el pronóstico después de que se suspende el fármaco es bueno, con remisión de la enfermedad, incluso, un mes después de la suspensión.<sup>13</sup> Sin embargo, las pacientes de los casos que reportamos murieron por complicaciones infecciosas graves y por deterioro de las enfermedades subyacentes.

## CONCLUSIÓN

El objetivo de la farmacovigilancia es identificar, lo antes posible, los medicamentos que pueden producir efectos perjudiciales en la población; por eso, hemos expuesto estos casos para recalcar que es importante conocer esta enfermedad –que muestra una afección cutánea inusual inducida por fármacos y que requiere un estudio histopatológico y de inmunofluorescencia para corroborar el diagnóstico– para detectarla en los pacientes que por enfermedades subyacentes requieren ingerir un gran número de medicamentos.

## REFERENCIAS

1. Kuechle M, Stegemeyer E, Maynard B, Gibson L, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:187-192.
2. Navi D, Michael D, Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Online J* 2006;12:12.
3. Neugebauer B, Negron G, Pelton S, Plunkett R, et al. Bullous skin disease: an unusual allergic reaction to vancomycin. *Am J Med Sci* 2002;323(5):273-278.
4. Cerottini P, Ricci C, Guggisberg D, Panizzon RG. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis probably induced by furosemide. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:103-105.
5. König C, Eickert A, Scharfetter-Kochanek K, Krieg T, et al. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:689-692.
6. Ahkami R, Thomas I. Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin and disseminated varicella-zoster infection. *Cutis* 2001;67:423-426.
7. Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990;123:447-452.
8. Wakelin SH, Allen J, Zhou S, Wojnarowska F. Drug-induced linear IgA disease with antibodies to collagen VII. *Br J Dermatol* 1998;138:310-314.
9. Senanayake S, Hardman D, Miller A. Case of vancomycin-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Int Med J* 2008;38:607.
10. Yawalkar N, Reimers A, Hari Y, Hunziker T, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis associated with ceftriaxone-and metronidazole-specific T cells. *Dermatology* 1999;199(1):25-30.
11. Murray PD, McKenzie DT, Swain SL, Kagnoff MF. Interleukin 5 and interleukin 4 produced by Peyer's patch T cells selectively enhance immunoglobulin A expression. *J Immunol* 1987;139(8):2669-2674.
12. Billet S, Kortuem K, Gibson L, El-Azhary R. Morbilliform variant of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 2008;144(6):774-778.
13. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Caeiro JP, Anhalt GJ. Clinical, demographic, and immunohistologic features of vancomycin-induced linear IgA bullous disease of the skin. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(1):1-8.
14. Craycraft ME, Arunakul VL, Humeniuk JM. Probable vancomycin-associated toxic epidermal necrolysis. *Pharmacotherapy* 2005;25:308-312.