

El tratamiento inicial es a base de prednisona; sin embargo, se han obtenido mejores resultados con dapsona en los casos refractarios al tratamiento con glucocorticoides.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 19 años de edad que inició su padecimiento actual con cuadro clínico de 20 días de evolución caracterizado por artralgias de predominio en las manos y las rodillas, mialgias, eritema malar, úlceras orales, cefalea, náusea, disnea de medianos esfuerzos, caída fácil del cabello, edema bipalpebral y de los miembros inferiores. La paciente fue hospitalizada y a la exploración física se detectó hipertensión arterial y derrame pleural bilateral. En los estudios inmunológicos se reportaron anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo 1:160, anti-DNA 674.2, Scl70 86.6 U, hipocomplementemia, células LE y Combs directo positivos; biometría hemática con leucopenia y linfopenia, examen general de orina con proteinuria, eritrocituria y leucocituria. Con base en el cuadro clínico y estudios de laboratorio se estableció el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y se inició tratamiento con prednisona a la dosis de 60 mg/día.

Cuarenta y ocho horas después la paciente padeció dolor abdominal con manifestaciones de irritación peritoneal, por lo que se sometió a laparotomía exploradora con la que se encontraron dos litros de líquido en la cavidad peritoneal, lo que se atribuyó a serositis abdominal secundaria a LES. Se le administró un gramo de metilprednisolona cada 24 horas (tres dosis en total) con mejoría parcial y se continuó con prednisona 1 mg/kg/día. Una semana después de la intervención la paciente sufrió dehiscencia de la herida quirúrgica y fue trasladada al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional donde fue atendida por el Servicio de Reumatología.

Además de los síntomas referidos, la paciente padecía una dermatosis de cinco días de evolución diseminada al tronco, el miembro superior izquierdo y los miembros inferiores, manifestada por ampollas tensas de diferente tamaño de 2 a 5 cm, de contenido seroso que se asentaban sobre piel eritematosa y erosiones (figura 1). También padecía eritema malar, úlceras orales, ede-



Figura 1. Se observan ampollas tensas de contenido seroso, erosiones e hiperpigmentación.

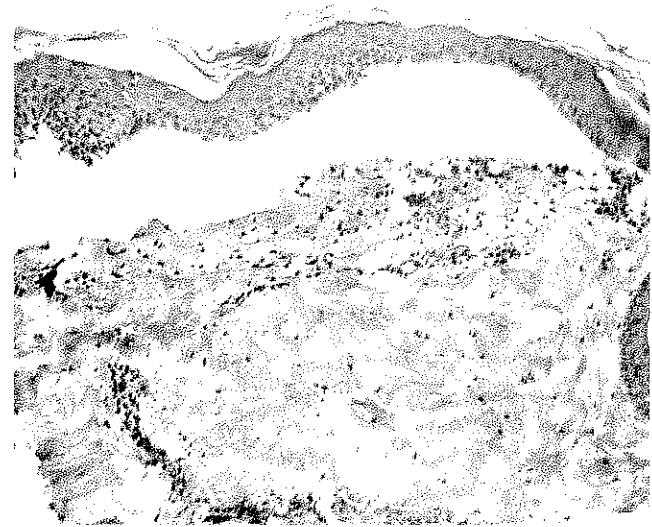


Figura 2. La histología muestra una ampolla subepidérmica, edema de la capa basal e infiltrado linfohistiocitario perivascular en la dermis superficial.

ma +++ en los miembros inferiores y lesiones purpúricas en las manos y los pies.

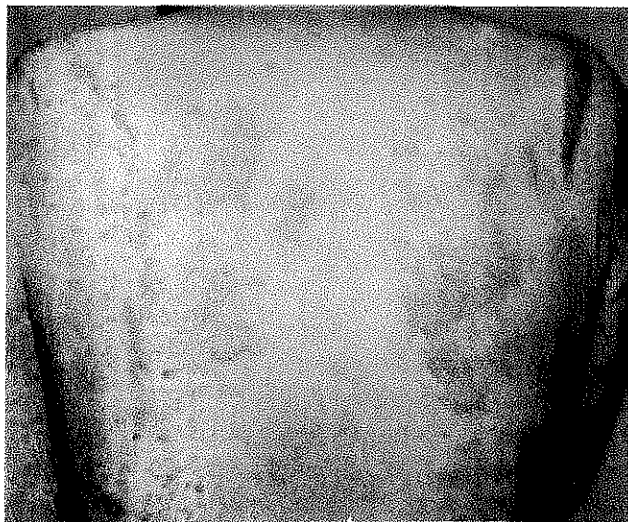
Se tomó biopsia de piel de ampolla y de piel sana. El estudio histopatológico demostró atrofia de la epidermis con engrosamiento de algunas zonas de la membrana basal y en otras degeneración de la misma, formando una ampolla subepidérmica y en la dermis superficial edema intenso e infiltrado linfocítico

perivascular. En la inmunofluorescencia directa se demostraron depósitos de IgG e IgA en piel sana y piel lesionada (figura 2).

Se inició tratamiento con prednisona 150 mg/día con esquema de reducción y se agregó cloroquina a dosis de 150 mg/día por actividad cutánea durante dos meses con mejoría parcial. Debido a que continuaban apareciendo nuevas lesiones se incrementó la dosis de cloroquina a 300 mg/día. Por otra parte, las manifestaciones renales se exacerbaron, por lo que se realizó biopsia de riñón, se encontró glomerulonefritis clase III y se agregó al manejo ciclofosfamida en pulsos de 1.5 g/m<sup>2</sup> sc (800 mg), la paciente recibió en total seis ciclos y posteriormente un ciclo cada tres meses.

Debido a que su dermatosis continuaba activa a pesar del tratamiento combinado durante seis meses, se suspendió la cloroquina y se inició tratamiento con dapsona a dosis de 100 mg/día, con lo que se logró la remisión de su dermatosis al primer mes de tratamiento y éste continuó hasta completar seis semanas (figura 3).

Desde hace dos años la paciente no ha vuelto a manifestar actividad de su dermatosis y la actividad sistémica de la enfermedad se encuentra controlada y en tratamiento con prednisona 5 mg/día y cloroquina 300 mg/día.



**Figura 3.** La paciente manifiesta curación después del tratamiento con dapsona, sólo se observan cicatrices atróficas.

## DISCUSIÓN

Pedro y Dahl describieron el primer caso de lupus eritematoso sistémico ampuloso (LESA) en 1973.<sup>6</sup> En 1982 Hall y col. describieron cuatro pacientes que padecían lesiones ampulosas clínicamente diferentes a la dermatitis herpetiforme; sin embargo, desde el punto de vista histológico presentaban un patrón semejante; los autores hicieron una descripción más detallada de lo que desde entonces se nombró erupción ampulosa del LES o lupus ampuloso.<sup>7</sup>

En 1983 Camisa y Sharma propusieron los criterios diagnósticos de esta nueva afección, los cuales incluían, primero, la existencia previa de LES de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo, una erupción crónica diseminada de ampollas no cicatrizales, no limitada a áreas fotoexpuestas, y, desde el punto de vista histológico, con una ampolla subepidérmica con inflamación predominante de neutrófilos en la dermis superior, sin evidencia de los datos de lupus eritematoso, depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la zona de la membrana basal en la inmunofluorescencia directa (IFD).<sup>5,8</sup>

Las ampollas en el lupus eritematoso sistémico pueden dividirse en dos categorías. Primero, las lesiones del LES pueden ampollarse mostrando vacuolización e infiltrado mononuclear en la dermis superior. En segundo lugar, pueden ser de origen autoinmune, el lupus eritematoso sistémico ampuloso entra en esta segunda categoría, ya que es una manifestación ampulosa subepidérmica adquirida en un paciente con LES, con reactantes inmunes en la zona de la membrana basal en la inmunofluorescencia directa o indirecta.<sup>5</sup>

Se considera clásicamente que las ampollas aparecen con mayor frecuencia durante los periodos de mayor actividad de la enfermedad sistémica, por lo que se les considera un importante signo de exacerbación, aunque los pacientes pueden debutar con estas manifestaciones sin tener afección visceral.<sup>9-12</sup>

Las lesiones del lupus eritematoso sistémico ampuloso (LESA) no dejan cicatrices; sin embargo, se han descrito pacientes en quienes las cicatrices y los quistes de millium formaron parte de las lesiones residuales.<sup>1,5</sup> Desde entonces ha aumentado el número de casos publicados, de tal forma que en 1991 se con-

taba con 33 casos reportados, de los que solamente 27 reúnen los criterios.<sup>1,13,14</sup> Posteriormente estos criterios fueron revisados y se incluyó una subdivisión en dos tipos: los pacientes con anticuerpos al colágeno tipo VII fueron denominados tipo I y los pacientes que cumplen los criterios, pero que carecen de anticuerpos al colágeno tipo VII, fueron denominados tipo II. Hay reportes sobre pacientes que presentan estos antígenos, pero no manifiestan ampollas desde el punto de vista clínico.<sup>15</sup> Existe una hipótesis posterior para considerar a un tercer tipo, el cual incluiría a los pacientes con características clínicas e histológicas clásicas cuyos sueros se unen a un epítipo epidérmico más que al dérmico.<sup>1,5</sup>

Las lesiones ampollosas en un paciente con LES deben diferenciarse de enfermedades ampollosas primarias que se han reportado como asociadas al lupus; entre éstas se encuentra el penfigoide ampolloso, la epidermólisis ampollosa adquirida, la dermatitis herpetiforme y la porfiria cutánea tarda.<sup>8</sup> Diferenciar entre estas afecciones puede ser difícil, en especial si las lesiones preceden a la aparición de las manifestaciones sugestivas de LES.

Desde el punto de vista histológico el LES ampolloso presenta características semejantes a la dermatitis herpetiforme, esto es, ampollas subepidérmicas con infiltrados de polimorfonucleares, escasos eosinófilos, ocasionalmente vasculitis leucocitoclástica que predomina en la dermis papilar.<sup>5,6,13</sup> La inmunofluorescencia directa muestra depósitos granulares o lineales de IgG, IgA, IgM y C3 en la zona de la membrana basal y la inmunofluorescencia indirecta habitualmente es negativa.<sup>14</sup>

Existe una alta incidencia de IgA en estos pacientes (64%), lo que sugiere que las lesiones ampollosas están relacionadas con el depósito de esta inmunoglobulina en piel lesionada y piel sana.<sup>7,8</sup>

Se ha reportado una alta frecuencia de enfermedad renal en los pacientes con LES ampolloso,<sup>11</sup> lo cual no es de extrañar, ya que ésta puede ocurrir en 50 a 80% de los pacientes con LES;<sup>16</sup> sin embargo, Morris y col. encontraron que los pacientes en quienes se demostró la presencia de IgA en la banda lúpica tenían una disminución en la depuración de creatinina en comparación con los pacientes que no presentaban IgA, por lo

que la incidencia incrementada de IgA en los pacientes con LESA puede explicarse por actividad de la enfermedad en la piel, así como en otros órganos. Hall y col. notaron que esta inmunoglobulina no se encontraba presente en la piel normal de los pacientes que habían respondido a la terapéutica.<sup>7</sup>

Los estudios inmunoelectromicroscópicos han demostrado que los reactantes inmunes en el LESA están depositados en la dermis superior debajo de la lámina basal.<sup>8</sup>

Para el tratamiento del LES se han utilizado múltiples medicamentos, desde tópicos hasta sistémicos; en estos casos el medicamento de primera elección son los glucocorticoides; sin embargo, no todos los pacientes con lesiones ampollosas responden a este tratamiento. En el LESA el medicamento que ha demostrado mayor eficacia es la dapsona a dosis de 25 a 200 mg/día, y se han reportado algunos casos que han presentado una respuesta rápida y eficaz en 24 a 48 horas después de iniciado el tratamiento.<sup>17-19</sup>

No obstante, el nivel de beneficio de la dapsona se ha juzgado "excelente" sólo en 25% de los pacientes.<sup>17</sup> Con el tratamiento con dapsona se han reportado alteraciones hematológicas, así como náusea, vómito, fatiga, cefalea, somnolencia, neuropatía periférica, depresión, psicosis, nefropatía y hepatopatía hasta en 18%, lo cual puede obligar a suspender el medicamento.<sup>18,20,21</sup>

Con los esteroides tópicos se ha observado cierta mejoría a largo plazo y fracasos terapéuticos, asimismo, los glucocorticoides sistémicos combinados con hidroxicloroquina no han mostrado beneficio. La combinación de glucocorticoides con azatioprina se ha utilizado cuando el paciente no es susceptible de recibir dapsona o en los casos resistentes a la misma, este último tratamiento es efectivo. Otros medicamentos utilizados en esta afección incluyen ciclofosfamida y sulfapiridina; sin embargo, hay pocos reportes y la experiencia es limitada.<sup>14</sup>

#### REFERENCIAS

1. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, *et al.* Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol* 1995;132:921-8.
2. Tuffanelli DL, Dubois EL. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1964;90:377-86.

3. Armas-Cruz R, Harnecker J, Ducach G, *et al.* Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1958;25:409-19.
4. Katz SI, Wuepper KD, Gigli I, *et al.* Eczematous and immunologic diseases. *J Invest Dermatol* 1979;73:429-33.
5. Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:112-21.
6. Pedro SD, Dahl MV. Direct immunofluorescence of bullous systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1993;107:118-20.
7. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, *et al.* Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;97:165-70.
8. Camisa C, Sharma HM. Vesiculo bullous systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:924-33.
9. Boh E, Roberts LJ, Lieu TS, *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita preceding the development of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:587-93.
10. Callen JP. Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clin North Am* 1988;14(1):79-95.
11. Shirahama S, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M. A case of bullous systemic lupus erythematosus. *Dermatology* 1994;189(suppl 1):95-96.
12. Bielsa M, Herrero C. Aspecto clínico de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso. *Piel* 1989;4:185-90.
13. Fleming MG, Bergfeld WF, Tomercki KJ, *et al.* Bullous skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Sem Arth Rheum* 1991;28(5):321-6.
14. Lance NJ, Blaszkak W, Swartz TJ. Bullous skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Sem Arth Rheum* 1991;20(6):396-404.
15. Gammmon WR, Woodley DT, Dole KC, Briggaman RA. Evidence that anti-basement membrane zone antibodies in bullous eruption of systemic lupus erythematosus recognise epidermolysis bullosa acquisita autoantigen. *J Invest Dermatol* 1985;84:472-6.
16. Rothfield NF, Mc Cluskey RT, Baldwin DS. Renal disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1963;269:537-49.
17. Callen JP. Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus. *Dermatologic Clinics* 1994;12(1):201-5.
18. Duna GF, Cash JM. Treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clin North Am* 1995;21(1):99-115.
19. Laman S, Provost T. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clin North Am* 1994;20(1):195-211.
20. Meyerson M, Cohen P. Dapsone-induced aplastic anemia in woman with bullous systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1159-62.
21. Drake L, Dinehart S, Farmer E, Goltz R, *et al.* Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(5):830-6.