

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9939>

Dermatosis lineal por IgA con respuesta exitosa a azatioprina

Linear IgA dermatosis with successful response to azathioprine.

Susana Mejía Mesa,¹ Edgar Eduardo Roa Cortés,¹ Martha Liliana Duque Bocanegra,¹ Alejandra Jaramillo Arboleda,¹ Adriana Motta Beltrán,² Sebastián Ramiro Gil Quiñones¹

Resumen

ANTECEDENTES: La dermatosis lineal por IgA es una enfermedad ampollosa infrecuente idiopática o inducida por medicamentos que se distingue por depósitos lineales de IgA en la membrana basal dirigidos contra diversas proteínas en la unión dermoepidérmica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 56 años en quien 15 días antes aparecieron súbitamente ampollas en los brazos que se generalizaron afectando toda la superficie corporal, asociadas con prurito y salida de material serohemático. La biopsia de piel con marcadores de inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico de dermatosis lineal por IgA. Por los antecedentes patológicos del paciente se inició tratamiento con azatioprina y esteroide sistémico con buenos resultados.

CONCLUSIONES: La administración de azatioprina es una buena alternativa en pacientes con dermatosis lineal por IgA en quienes no puede administrarse terapia de primera línea.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis lineal IgA; azatioprina; inmunomodulador; dapsona.

Abstract

BACKGROUND: Linear IgA dermatosis is an uncommon idiopathic or drug-induced bullous disease characterized by linear deposit of IgA on the basement membrane directed against various proteins at the dermoepidermal junction.

CLINICAL CASE: A 56-year-old male patient with a 15-day clinical course of sudden onset of blisters on the arms that generalized, compromising the entire body associated with itching and release of serohematic material. A skin biopsy with immunohistochemical markers confirmed linear IgA dermatosis. Due to the patient's history, azathioprine and systemic steroid were started with good results.

CONCLUSIONS: Azathioprine administration is a good alternative in patients with linear IgA dermatosis in whom first-line therapy can not be administered.

KEYWORDS: Linear IgA dermatosis; Azathioprine; Immunomodulator; Dapsone.

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatólogo, Hospital Simón Bolívar. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Susana Mejía Mesa
susanamejiam06@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mejía-Mesa S, Roa-Cortés EE, Duque-Bocanegra ML, Jaramillo-Arboleda A, Motta-Beltrán A, Gil-Quíñones SR. Dermatitis lineal por IgA con respuesta exitosa a azatioprina. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (4): 523-528.

ANTECEDENTES

La dermatosis lineal por IgA se define como una enfermedad vesículo-ampollosa subepidérmica, autoinmunitaria e infrecuente.¹ Su incidencia estimada es de 0.2 a 2.3 casos por millón de habitantes por año; no se ha descrito una prevalencia por sexo o raza y puede afectar a población pediátrica y a adultos.²

Se distingue por depósitos lineales de inmunoglobulina A en la membrana basal dirigidos contra diversas proteínas en la unión dermoepidérmica, entre ellas la porción 97 kDa del antígeno del penfigoide ampolloso 2 (BPAG2) en la lámina lúcida.³ Se caracteriza por múltiples ampollas tensas asociadas con placas policíclicas o anulares que muestran vesículas en la periferia, lo que se conoce como signo en collar de perlas. Las lesiones son principalmente periorificiales, afectan la boca, los ojos, el tronco, la región glútea y las extremidades superiores.^{2,3} El daño en mucosas es muy frecuente en adultos (se manifiesta, incluso, en un 80%).⁴ Típicamente son lesiones pruriginosas, aunque en casos leves pueden ser asintomáticas.

La dermatosis lineal por IgA puede sobrevenir de manera espontánea (idiopática) o asociarse con algunos medicamentos,^{3,4} el más comúnmente implicado es la vancomicina,⁵ pero existen reportes de dermatosis lineal secundaria a ciprofloxacina, ceftazidima, levetiracetam, verapamilo y atorvastatina, entre otros.^{6,7}

Distinguir clínicamente entre la variante inducida por medicamentos y la idiopática es complejo; ambas suelen mostrar un aspecto similar, pero la dermatosis lineal secundaria a fármacos puede simular una necrólisis epidérmica tóxica o un eritema multiforme.^{8,9} Asimismo, en las formas inducidas por fármacos es más frecuente el daño más extenso y el signo de Nikolsky positivo.⁵ Las inducidas por fármacos suelen aparecer en el primer mes de administración del medicamento y se

curan varias semanas después de su suspensión, aunque hay reportes de lesiones que persisten por más tiempo.^{10,11}

Entre las alternativas terapéuticas de la dermatosis lineal por IgA se ha propuesto como tratamiento de primera línea la dapsona y los corticosteroides tópicos.^{12,13}

La dapsona es una sulfá inmunomoduladora con la que se ha observado excelente respuesta de múltiples enfermedades asociadas con infiltrados neutrofílicos.^{12,14} Los corticosteroides tópicos tendrían cabida en casos leves o localizados, pero la mayoría de los pacientes requiere tratamiento sistémico y los corticosteroides son de utilidad como tratamiento coadyuvante.^{12,15}

Las alternativas terapéuticas de segunda y tercera línea incluyen: medicamentos biológicos anti-CD20, inmunomoduladores y colchicina. La elección terapéutica está determinada por la severidad del cuadro y las comorbilidades del paciente.¹²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años, natural y procedente de Bogotá, Colombia, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus insulínica dependiente mal controlada con consecuente nefropatía diabética con requerimiento de hemodiálisis.

Ingresa a un hospital universitario de la ciudad por padecer un cuadro clínico de 15 días de evolución de ampollas en los brazos que posteriormente se generalizaron en las piernas, el tórax y el abdomen asociadas con prurito y salida de material serohemático. El paciente negó la administración de nuevos medicamentos, de antibióticos sistémicos recientes o de tratamientos naturistas.

En la valoración dermatológica se observaron múltiples ampollas tensas, algunas con conteni-

do seroso y pústulas de bordes eritematosos que afectaban las extremidades superiores, inferiores, el abdomen y el tórax. **Figura 1**

También tenía placas escoriadas, secundarias a ampollas denudadas. Llamaron la atención algunas de distribución en rosetas, principalmente en los muslos. Se evidenciaron erosiones y ampollas hemorrágicas que afectaban la cavidad oral en los carrillos y el borde lateral derecho de la lengua.

Se consideró el diagnóstico de penfigoide ampolloso *versus* dermatosis lineal por IgA y se tomó biopsia por sacabocado para estudio histopatológico. Por los signos locales de infección y de respuesta inflamatoria sistémica se hizo cultivo de una de las pústulas de los miembros inferiores. Se diagnosticó sobreinfección bacteriana por *Staphylococcus* resistente a meticilina, productor de betalactamasas, por lo que se dio tratamiento con antibiótico intrahospitalario y

manejo multidisciplinario con Medicina Interna y Nefrología por descompensación de sus enfermedades de base.

El estudio de la biopsia de piel reportó piel con formación de ampollas y vesículas subepidérmicas asociadas con infiltrado mononuclear perivascular con algunos eosinófilos y formación de microabscesos de neutrófilos en las papilas dérmicas. **Figura 2**

La tinción de inmunofluorescencia reportó depósitos homogéneos lineales de IgA en la membrana basal, IgG ++ lineal en la membrana basal, IgM + lineal en la membrana basal, C3 ++ lineal en la membrana basal, C1q negativo, C4 negativo y fibrinógeno negativo (**Figura 3**), lo que confirmó el diagnóstico de dermatosis lineal por IgA.

Por los antecedentes del paciente, que tenía descompensación de la diabetes, con nefropatía avanzada en hemodiálisis, anemia e infección, se decidió que no era apto para recibir tratamiento de primera línea con dapsona y se inició tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis bajas y azatioprina a dosis de 100 mg al día.



Figura 1. A. Tronco anterior: ampolla tensa sobre base eritematosa, áreas erosionadas y costras hemáticas en la superficie. **B.** Miembro inferior derecho: múltiples pústulas, algunas confluentes asociadas con ampollas destechadas y áreas erosionadas sobre una base eritematosa.

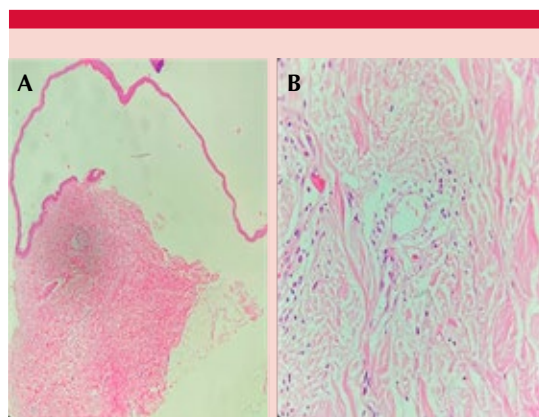


Figura 2. A. Estudio histopatológico de piel (HE 10x). Piel con formación de ampollas y vesículas subepidérmicas. **B.** Infiltrado mononuclear perivascular con algunos eosinófilos (HE 40x).

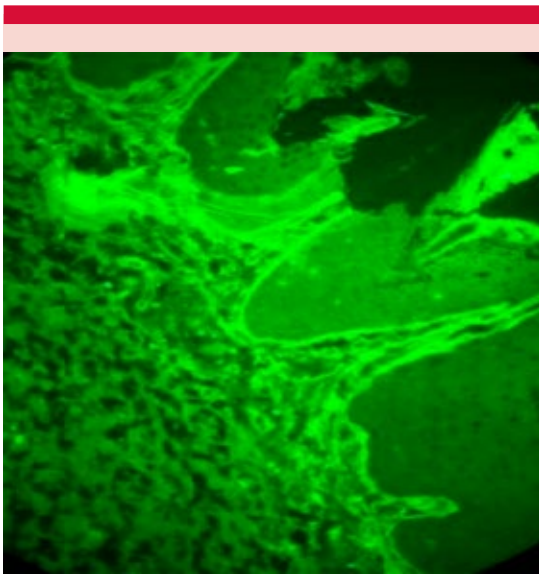


Figura 3. Estudio de inmunofluorescencia: depósitos homogéneos lineales de IgA en la membrana basal.

El paciente continuó hospitalizado con manejo multidisciplinario y fue dado de alta posteriormente. Se citó para revisión por el servicio de Dermatología a los 45 días desde el inicio del tratamiento con azatioprina y se evidenció marcada mejoría, sin ampollas, se observaron placas cicatriciales residuales hipo e hiperpigmentadas, levemente atróficas en las extremidades superiores, inferiores y el tronco (**Figura 4**). En 10 meses de seguimiento no mostró reaparición de las lesiones ampollosas.

DISCUSIÓN

La dermatosis lineal por IgA se distingue por ampollas tensas, de localización subepidérmica asociada con la existencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica, específicamente en la membrana basal.¹⁶ Esta puede ser idiopática o asociada con medicamentos, el principal responsable es la vancomicina.⁴



Figura 4. Múltiples máculas hiperpigmentadas residuales en el tórax anterior y las extremidades inferiores.

La primera línea de tratamiento es la dapsona, pero los potenciales efectos adversos, como hemólisis, agranulocitosis, metahe-moglobinemia, hepatitis, cefalea y síntomas gastrointestinales, hacen que no siempre sea la mejor alternativa para todos los pacientes.¹⁷ Se han propuesto numerosos medicamentos en el tratamiento de la dermatosis lineal por IgA: corticosteroides, tetraciclinas, doxiciclina, oxaciclina, eritromicina, sulfonamidas, nicotinamida, rituximab, metotrexato y etanercept, entre otros.^{18,19}

Recientemente el rituximab y la inmunoglobulina G se postularon como grandes alternativas terapéuticas en pacientes con daño severo, falla terapéutica, efectos adversos o contraindicación a la dapsona. Por lo general se prescriben en combinación con corticosteroides sistémicos. El rituximab es un anticuerpo anti-CD20 apro-

bado por la FDA para el tratamiento del pénfigo vulgar y está descrita su administración en otras enfermedades ampollosas; específicamente en la dermatosis lineal por IgA las dosis reportadas son de 1 g cada 2 semanas, con buen apego y mínimos efectos adversos.¹⁹

Respecto a la azatioprina no existe amplia evidencia de su administración en la dermatosis lineal por IgA. Específicamente en el caso clínico comunicado fue una buena alternativa debido a las múltiples comorbilidades del paciente y a la facilidad para su consecución. La azatioprina es un inmunosupresor que se cree que actúa como un antimetabolito de las purinas e inhibe múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo la proliferación de células implicadas en la respuesta inmunitaria.^{20,21} El efecto terapéutico de la azatioprina en algunas enfermedades ampollosas, principalmente el pénfigoide ampolloso (afección que, aunque muestra una fisiopatología completamente diferente, se caracteriza por ampollas tensas y la formación de anticuerpos contra la membrana basal²¹), motivó la decisión de elegirla como tratamiento en este caso.

Éste es el primer reporte conocido por los autores de un paciente con dermatosis lineal por IgA tratado con azatioprina con alivio completo del cuadro.

CONCLUSIONES

La dermatosis lineal por IgA es una enfermedad ampollosa infrecuente que puede causar daño generalizado. La elección terapéutica dependerá de las características y los antecedentes del paciente; la dapsona es el tratamiento de primera línea. Las alternativas inmunomoduladoras, como la azatioprina, se postulan con buenos resultados terapéuticos en pacientes con múltiples comorbilidades y en países donde la consecución de medicamentos biológicos puede ser más compleja.

REFERENCIAS

1. Bennett CN, Fong M, Yadlapati S, Rosario-Collazo JA. Linear IGA dermatosis. 2021. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 466-471. doi: 10.2340/00015555-1990
3. Lammer J, Hein R, Roenneberg S, Biedermann T, Volz T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: A case report and review of the literature. *Acta Dermato Venereologica* 2019. doi:10.2340/00015555-3154
4. Garel B, Ingen-Housz-Oro S, Afriat D, Prost-Squarcioni C, et al. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: A French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85 (3): 570-579. doi: 10.1111/bcp.13827
5. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol* 2013; 169 (5): 1041-1048. doi:10.1111/bjd.12488
6. Gameiro A, Gouveia M, Tellechea O, Goncalo M. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis: associations. *Dermatol Online J* 2016.
7. Onodera H, Mihm MC Jr, Yoshida A, Akasaka T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2005; 32 (9): 759-64. doi: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00839.x
8. Pereira AR, Moura LH, Pinheiro JR, Pasin VP, et al. Vancomycin-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *An Bras Dermatol* 2016. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164665
9. Nasr J, Ammoury A, Chouairy C, Mégarbané H, El Habr C. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis simulating toxic epidermal necrolysis. *J Med Liban* 2014; 62 (3): 176-9. doi: 10.12816/0006220
10. Navi D, Michael DJ, Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Online J* 2006; 12 (5): 12.
11. Nousari HC, Costarangos C, Anhalt GJ. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129 (6): 507-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00021
12. Ng SY, Venning VV. Management of linear IgA disease. *Dermatol Clin* 2011; 29 (4): 629-30. doi: 10.1016/j.det.2011.06.014
13. Passos L, Rabelo RF, Matsuo C, Santos M, et al. Linear IgA/IgG bullous dermatosis: successful treatment with dapsona and mycophenolate mofetil. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (4): 747-50. doi: 10.1590/s0365-05962011000400018
14. Hall RP, Rao CL, Zone JJ, Ofori AO. Linear IgA bullous dermatosis. *UpToDate* 2022.
15. Gottlieb J, Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M, Grootenboer-Mignot S, et al. Idiopathic linear IgA bullous dermatosis: prognostic factors based on a case series of 72 adults. *Br J Dermatol* 2017. doi: 10.1111/bjd.15244

16. Sandoval M, Araya G, Andre TG, Misad C. Dermatitis IgA Lineal: Revisión y presentación de caso clínico. Rev Chilena Dermatología 2010; 26 (4): 396-398.
17. Bennett CN, Fong M, Rosario-Collazo JA, Linear IGA. Dermatitis. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL: 2021.
18. Ingen-Housz-Oro S. Dermatoses à IgA linéaire: revue de la littérature [Linear IgA bullous dermatosis: a review]. Ann Dermatol Venereol 2011; 138 (3): 214-20.
19. Shin L, Gardner JT 2nd, Dao H Jr. Updates in the diagnosis and management of linear IgA disease: A systematic review. Medicina (Kaunas) 2021; 57 (8): 818. doi: 10.3390/medicina57080818
20. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2020; 16 (3): 167-178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8
21. Vale ECS, Dimatos OC, Porro AM, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol 2019; 94 (2 Suppl 1): 48-55. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940208

Dermatología Comunitaria México AC

Comunica con mucho agrado a todos los interesados, la apertura de su página web que pone a su disposición en la dirección: dermatologiacomunitaria.org.mx

Nuestro objetivo es dar a conocer: quiénes somos, nuestra historia desde los inicios, las etapas por las que hemos atravesado, quiénes han participado en nuestras actividades, las instituciones que nos han apoyado. Cuál es nuestra visión y razón de ser, entre lo que destaca la atención dermatológica a los grupos marginados, la enseñanza constante de la dermatología básica al personal de salud del primer nivel de atención en las áreas remotas y la investigación. Aunque los problemas dermatológicos no son prioritarios por su letalidad, sí lo son por su enorme frecuencia y la severa afectación en la calidad de vida de los que los padecen.

Les mostramos la estructura de nuestros cursos y cómo los llevamos a cabo.

La sección de noticias comparte con los interesados nuestro quehacer mes con mes y el programa anual tiene como objetivo invitarlos a participar en nuestras actividades.

Desde enero de 2019 está funcionando el Centro Dermatológico Ramón Ruiz Maldonado para personas de escasos recursos y para recibir a los pacientes afectados por las así llamadas enfermedades descuidadas *neglectas*, que nos envía el personal de salud que trabaja en las áreas remotas. Se encuentra ubicado temporalmente en el Fraccionamiento Costa Azul del puerto de Acapulco.

Con un profundo sentido de amistad y reconocimiento le hemos dado este nombre para honrar la memoria de quien fuera uno de los dermatólogos más brillantes de nuestro país, que alcanzó reconocimiento nacional e internacional. Además de haber alentado nuestras actividades participó, acompañado de su familia, en muchas de nuestras jornadas en las comunidades.

Contacto con las doctoras Guadalupe Chávez López y Guadalupe Estrada Chávez.