

## Dermatosis neutrofílica concomitante con lupus eritematoso sistémico: respuesta exitosa a dapsona

### *Neutrophilic dermatosis associated with systemic lupus erythematosus: successful response to dapsona.*

Delsy Yurledy Del Río-Cobaleda,<sup>1</sup> María Isabel Arredondo-Ossa,<sup>1</sup> Ana Cristina Ruiz-Suárez,<sup>2</sup> Luis Fernando Pinto-Peñaranda<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las dermatosis neutrofílicas son enfermedades cutáneas con lesiones que al examen histopatológico muestran infiltración dérmica de neutrófilos, con leucocitoclasia variable y sin vasculitis primaria ni signos de infección. Existen unas dermatosis neutrofílicas clásicas que se han relacionado con las enfermedades autoinmunitarias desde hace mucho tiempo; sin embargo, en la bibliografía se encuentran pocos casos relacionados en pacientes con lupus eritematoso sistémico. El tratamiento de estas afecciones se basa en el manejo y control de la enfermedad subyacente con inmunosupresores, como los corticosteroides, la azatioprina o el micofenolato mofetilo, pero se reportan pocos casos en los que no se obtiene respuesta adecuada a este tratamiento, lo que hace necesaria la administración de medicamentos alternativos, como la dapsona.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 38 años, con antecedente de lupus eritematoso sistémico, con lesiones en la piel en las que se confirmó histológicamente el diagnóstico de dermatosis neutrofílica y al correlacionar con la clínica se concluyó que se trataba de un síndrome de Sweet-like. Recibió múltiples tratamientos inmunosupresores con poca respuesta, pero obtuvo alivio completo de las lesiones con la administración de dapsona.

**CONCLUSIÓN:** Se comunica el caso de un paciente con antecedente de lupus eritematoso sistémico, diagnóstico de dermatosis neutrofílica asociada con enfermedad autoinmunitaria y tratamiento exitoso con dapsona después de tener una respuesta no satisfactoria a múltiples tratamientos inmunosupresores.

**PALABRAS CLAVE:** Dermatosis neutrofílicas; lupus eritematoso sistémico; dapsona.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Neutrophilic dermatoses are cutaneous diseases with lesions that on histopathological examination show dermal infiltration of neutrophils, with variable leukocytoclasia and without primary vasculitis nor signs of infection. There are some classic neutrophilic dermatoses that have been related to autoimmune diseases; however, there are few cases in the literature in patients with systemic lupus erythematosus. The treatment of these conditions is based on the management and control of the underlying disease with immunosuppressants, such as corticosteroids, azathioprine, or mycophenolate mofetil, but few cases are reported in which an adequate response to this therapy is not obtained. In these cases, the administration of alternative medications, such as dapsona is necessary.

**CASE REPORT:** A 38-year-old male patient, with a history of systemic lupus erythematosus, with skin lesions in which the diagnosis of neutrophilic dermatosis was confirmed histologically and, when correlated with the clinic, it was concluded

<sup>1</sup> Dermatóloga.

<sup>2</sup> Dermatopatóloga.

<sup>3</sup> Internista reumatólogo, MSCI Epidemiología.  
Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

**Recibido:** mayo 2020

**Aceptado:** junio 2020

#### Correspondencia

Delsy Yurledy Del Río Cobaleda  
ddelrio@hptu.org.co

**Este artículo debe citarse como:** Del Río-Cobaleda DY, Arredondo-Ossa MI, Ruiz-Suárez AC, Pinto-Peñaranda LF. Dermatosis neutrofílica concomitante con lupus eritematoso sistémico: respuesta exitosa a dapsona. *Dermatol Rev Mex.* 2021; 65 (suplemento 1): S72-S79.  
<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65id.5425>

*that it was a Sweet-like syndrome. Patient received multiple immunosuppressive treatments with little response, but complete relieve of the lesions after dapsone administration.*

**CONCLUSIONS:** *We report the case of a patient with a history of systemic lupus erythematosus and a diagnosis of neutrophilic dermatosis associated with autoimmune disease, treated successfully with dapsone after having an unsatisfactory response to multiple immunosuppressive treatments.*

**KEYWORDS:** *Neutrophilic dermatoses; Systemic lupus erythematosus; Dapsone.*

## ANTECEDENTES

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo de afecciones caracterizadas por lesiones en la piel que al examen histopatológico muestran infiltración dérmica de neutrófilos con leucocitoclasia variable y sin vasculitis primaria ni signos de infección.<sup>1,2</sup>

Las dermatosis neutrofílicas clásicas se han relacionado con las enfermedades autoinmunitarias hace mucho tiempo; sin embargo, aunque la piel es el segundo órgano más afectado en el lupus eritematoso sistémico, después de las articulaciones, los reportes de casos de dermatosis neutrofílicas asociados directamente con estas enfermedades son escasos y poco recientes.<sup>1,3</sup>

Las infiltraciones neutrofílicas en la piel de los pacientes con lupus eritematoso sistémico están bien documentadas, como el lupus eritematoso ampolloso y la vasculitis leucocitoclástica; además, existen las dermatosis neutrofílicas sin ampollas y sin vasculitis, como el pioderma gangrenoso, la pustulosis amicrobiana de los pliegues, la dermatosis pustular subcórnea y el síndrome de Sweet.<sup>4</sup>

El síndrome de Sweet clásico es una dermatosis neutrofílica que tiene cuatro hallazgos principales: fiebre, leucocitosis, placas edematosas y hallazgos histológicos típicos de las dermatosis neutrofílicas, además de una excelente respuesta a los tratamientos con esteroides;<sup>1,5</sup> sin embargo, se han reportado múltiples casos asociados con enfermedades autoinmunitarias que comparten algunas de estas características pero que no cumplen todos los criterios por lo que se han propuesto diagnósticos alternativos.

En 1972 Fryha y colaboradores describieron un caso de dermatosis neutrofílica en una paciente con enfermedad renal glomerular y eritema en alas de mariposa, pero sin anticuerpos anti-nucleares, por lo que no cumplía los criterios estrictos de lupus eritematoso sistémico en ese momento, pero en retrospectiva parece ser el primer reporte de dermatosis neutrofílica asociada con lupus. Desde entonces, se han descrito más de 50 pacientes con asociación entre enfermedades autoinmunitarias y dermatosis neutrofílicas.<sup>6,7</sup>

Se han descrito manifestaciones típicas de dermatosis neutrofílicas asociadas con lupus

neonatal o lupus eritematoso sistémico y que son diferentes a las clásicas porque no muestran ampollas, úlceras o fiebre y se han propuesto diferentes nombres, como dermatosis neutrofílicas no ampollosas, lupus eritematoso neutrofílico no ampollosos, síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica asociados con lupus eritematoso sistémico.<sup>3,6</sup>

También se han reportado casos de dermatosis neutrofílicas con otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Still, la artritis reumatoidea y el síndrome de Sjögren.<sup>8</sup>

El tratamiento de estas afecciones no difiere del de la enfermedad de base y consiste en modular la activación, maduración o migración de los neutrófilos; usualmente suelen responder a tratamiento sistémico con corticosteroides y a otros inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato mofetilo.<sup>2</sup> Sin embargo, en algunos casos es necesaria la administración de tratamientos diferentes, como la dapsona, la colchicina o el yoduro de potasio.<sup>1</sup>

La dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona) es un derivado de la anilina y pertenece al grupo de las sulfamidas con efectos antimicrobianos, antiprotozoarios y antiinflamatorios; con el tiempo, este medicamento ha ganado importancia como ahorrador de esteroides en algunas enfermedades severas de la piel, como el penfigoide ampollosos, la dermatosis lineal IgA o la dermatitis herpetiforme, pero clásicamente se ha prescrito a pacientes con enfermedades con infiltración de neutrófilos y eosinófilos.<sup>9,10</sup>

En la bibliografía se han reportado pocos casos de dermatosis neutrofílicas asociadas con lupus eritematoso sistémico con escasa respuesta al tratamiento inmunosupresor de primera línea y con posterior alivio con la administración de dapsona, por lo que pretendemos llamar nuevamente la atención respecto a la prescripción de

este medicamento, en ocasiones olvidado en el arsenal terapéutico.

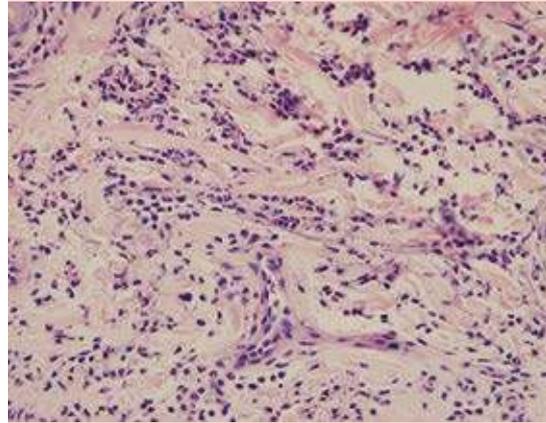
## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 38 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde 2016. Consultó al servicio de Reumatología por padecer lesiones anulares en la cara y las manos, con dolor urente, astenia y malestar general, sin fiebre, de una semana de evolución. Se le ordenó tratamiento con dexametasona intramuscular e hidroxicloroquina y se aumentó la dosis de azatioprina y prednisolona que recibía previamente, pero tuvo empeoramiento de las lesiones, por lo que fue hospitalizado. En la evaluación por el servicio de Dermatología se encontraron múltiples placas anulares, eritematovioláceas, de borde elevado, algunas con vesículas y otras que simulaban dianas en los antebrazos, el cuello y la cara (**Figura 1**). La biopsia de piel reportó epidermis sin cambios, dermis con abundante infiltrado neutrofílico perivascular e intersticial con mínima leucocitoclasia, edema moderado y aumento focal de la mucina dérmica, sin vasculitis; al correlacionar estos hallazgos con la clínica se estableció el diagnóstico de dermatosis neutrofílica síndrome de Sweet-like. **Figuras 2 y 3**

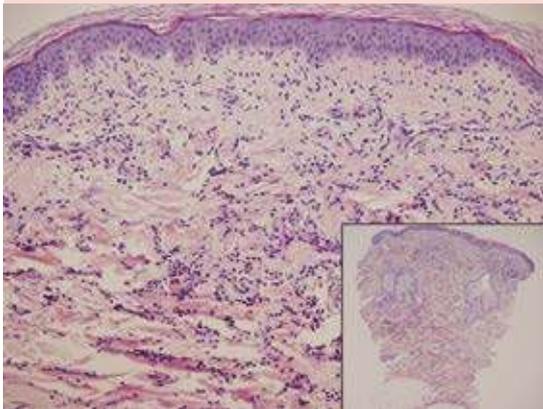
Los estudios paraclínicos iniciales mostraron función renal, hemograma, parcial de orina y creatinina normales, ANA positivos 1:20, anticuerpos anti-RNP y anti-SM positivos, anti-Ro y anti-La negativos. Se observó elevación de las transaminasas, por lo que se suspendió la azatioprina y se inició colchicina. El paciente recibió tratamiento con metilprednisolona vía IV y prednisolona a dosis de 1 mg/kg al día, con mejoría inicial, pero posterior reaparición de las lesiones de mayor tamaño y extensión al tronco, la espalda y las piernas, con esfacelaciones y costras (**Figura 4**), por lo que recibió un segundo ciclo de tratamiento con metilprednisolona,



**Figura 1.** Placas anulares, confluentes, eritematovioláceas, de borde elevado, algunas con vesículas y otras que simulan dianas en ambos antebrazos.



**Figura 3.** Hematoxilina eosina. Dermis con numerosos neutrófilos, mínima leucocitoclasia, sin vasculitis (40X).



**Figura 2.** Epidermis sin cambios, dermis superficial y media ocupada por infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial. Hematoxilina eosina 10X (4X recuadro).



**Figura 4.** Aparición de lesiones anulares en las piernas a pesar del tratamiento con esteroides sistémicos.

hidrocortisona IV y prednisolona oral, con lo que obtuvo sólo alivio parcial. Ante la escasa respuesta se inició tratamiento con dapsona a dosis de 100 mg al día luego de confirmar una glucosa 6 fosfato normal, con lo que se obtuvo alivio rápido y completo de las lesiones, sólo con

hiperpigmentación posinflamatoria (**Figura 5**). Posteriormente se evidenció actividad de lupus con nefritis, consumo de complemento, edemas y oligoartritis que fueron tratados por el servicio de Reumatología.

Luego de cuatro meses de seguimiento y tratamiento, el paciente no ha tenido nueva aparición de las lesiones, con adecuada tolerancia a la dapsona.

## DISCUSIÓN

En 2013 Saeb-Lima y colaboradores describieron siete pacientes, seis de los cuales tenían lupus eritematoso sistémico y uno artritis reumatoidea



**Figura 5.** Alivio completo de las lesiones luego de dos semanas de tratamiento con dapsona, sólo con persistencia de hiperpigmentación posinflamatoria.

con síndrome de Sjögren secundario, que manifestaron lesiones urticariales y propusieron el término dermatosis neutrofílicas asociadas con autoinmunidad. Todas las biopsias tenían infiltrado neutrofílico intersticial y perivascular con leucocitoclasia y alteración vacuolar en la unión dermoepidérmica, sin vasculitis. La mayoría de los pacientes tenían la enfermedad activa al momento de la aparición de las lesiones en piel y mejoraron rápidamente al momento de recibir manejo inmunomodulador.<sup>3</sup>

Hanna y su grupo reportaron el caso de una mujer de 24 años con lesiones acneiformes y anulares en la cara, con comprobación histológica de dermatosis neutrofílica como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico.<sup>11</sup>

En 2014 Lee y su grupo documentaron una niña de 26 días de vida con lesiones tipo diana, con hallazgos histológicos consistentes con dermatosis neutrofílica y comprobación por laboratorio y antecedente familiar de lupus neonatal.<sup>12</sup>

Estos y otros casos comunicados en la bibliografía sugieren que las dermatosis neutrofílicas pueden ser signos heraldo y aparecer como manifestación inicial de lupus eritematoso incluso en el 33% de los pacientes.<sup>1,5,7,8</sup>

En el estudio de Lee y colaboradores se reportó que el síndrome de Sweet-like, en el 80% de los pacientes, acompañaba la actividad del lupus y en el 60% apareció al momento del diagnóstico de la enfermedad. De igual forma, reportan que las úlceras orales, las artralgias, la fotosensibilidad, la enfermedad renal y la serositis comúnmente se encuentran acompañando el síndrome de Sweet-like.<sup>4</sup> Es llamativo en nuestro caso que la reactivación del lupus sistémico con afectaciones múltiples (renal, articular, consumo de complemento y edemas) sobrevino luego del alivio de las lesiones en piel, lo que muestra la importancia de estas afecciones como predicto-

res, no sólo del diagnóstico inicial y la actividad de la enfermedad, sino también de futuras complicaciones sistémicas.

Se ha propuesto la diferenciación de dos afecciones separadas en el grupo de las dermatosis neutrofílicas asociadas con las enfermedades autoinmunitarias: la dermatosis neutrofílica urticariana y la dermatosis neutrofílica síndrome de Sweet-like.

Kieffer y su grupo propusieron la dermatosis neutrofílica urticariana como una afección diferente de la variante neutrofílica de la urticaria común y que se caracteriza por una erupción urticariana con máculas o placas ligeramente elevadas, pálidas o con ligero eritema, no pruriginosas, que desaparecen en horas sin dejar secuelas y que pueden estar asociadas con fiebre o artralgias.<sup>1,4,13</sup> Se ha asociado con enfermedad de Still de inicio en el adulto, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Schnitzler y en ocasiones suele confundirse con exacerbación de la enfermedad.<sup>13,14</sup>

El síndrome de Sweet-like, a diferencia de la dermatosis neutrofílica urticariana, tiene una evolución subaguda o crónica, con tendencia a las recidivas. Aparece predominantemente en áreas fotoexpuestas con ausencia de fiebre o malestar general y se manifiesta como pápulas y placas más gruesas, a veces dolorosas y en la histología se encuentra edema que puede ser de leve a intenso;<sup>1,4</sup> en el caso de nuestro paciente se encontraron todas estas características.

Este padecimiento es más frecuente en mujeres jóvenes, con edad promedio de 40 años, con afectación, en mayor proporción, de las extremidades, seguidas por el tronco en más de la mitad de las veces y en casi el 25% de los pacientes aparecen las lesiones en la cabeza y el cuello.<sup>2,4,7</sup>

El síndrome de Sweet-like asociado con lupus es una afección rara y se ha asociado no sólo con

lupus eritematoso sistémico, sino también con lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso neonatal y lupus eritematoso inducido por drogas;<sup>6</sup> se han reportado casos asociados con el consumo de hidralazina que mejoraron al suspender el medicamento.<sup>7,15</sup>

La bibliografía sugiere que el síndrome de Sweet-like está más asociado con los signos de lupus sistémico agudo que la dermatosis urticariana y se plantea la hipótesis que la patogénesis está relacionada con los factores desencadenantes, como la radiación ultravioleta. Algunos reportes muestran positividad de anti-o/SSA o anti-La/SSB en 7 de 23 casos, pero el papel de estos anticuerpos aún no se ha aclarado completamente.<sup>4,12</sup>

En la histopatología las dermatosis neutrofílicas tienen un grado de infiltración neutrofílica variable, observándose desde infiltrados paucicelulares hasta densos infiltrados, con distribución perivascular o intersticial. Otros cambios histológicos, como el engrosamiento de la membrana basal, la existencia de mucina dérmica o cambios en la interfase, pueden verse en los casos con diagnóstico de lupus de larga evolución, y son mucho más raros en los pacientes en los que la afectación cutánea es el síntoma inicial; este signo es útil para distinguirlo del síndrome de Sweet clásico. El grado de leucocitoclasia también es variable, aunque es constante la ausencia de signos de vasculitis. En la mitad de los casos en los que se realiza inmunofluorescencia pueden observarse depósitos, casi siempre granulares, de IgG, IgM, IgA o C3 en la unión dermoepidérmica.<sup>2,7,8</sup>

El hallazgo histopatológico que ayuda a caracterizar el síndrome de Sweet-like es el infiltrado de neutrófilos más denso con edema dérmico, lo que generalmente no está presente o es moderado y difuso en la dermatosis neutrofílica urticariana.<sup>4,13</sup>

El tratamiento de estas afecciones no difiere del de la enfermedad de base, habitualmente responden a tratamiento sistémico con corticosteroides y a otros inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato mofetilo.<sup>2</sup> Existen pocos casos en los que no hay mejoría con esta primera línea de tratamiento, como en nuestro paciente, por lo que es importante tener presentes las terapias adicionales que se han reportado como exitosas.

Para tratar la dermatosis neutrofílica urticarial la terapia de elección es la dapsona o la colchicina, más que el aumento de las dosis de inmunosupresores;<sup>14</sup> aunque esto no está tan establecido en el caso del síndrome de Sweet-like, en nuestro paciente se obtuvo una excelente respuesta a la administración de dapsona.

En el reporte de Hau y colaboradores sólo 2 de 9 pacientes no tuvieron buena respuesta a los tratamientos iniciales con prednisolona, hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida y tuvieron buena respuesta al tratamiento con dapsona.<sup>1</sup> El yoduro de potasio, los retinoides (acitretin), la clofazimina, la sulfazalazina y la talidomida también pueden ser de ayuda.<sup>1,13</sup>

Muchos de los casos que no responden a esteroides pueden tratarse con agentes inmunosupresores, como la ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimus. También se han descrito casos de tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral que han mostrado mayores resultados en pioderma gangrenoso, principalmente cuando está asociado con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONES

Las dermatosis neutrofílicas asociadas con enfermedades autoinmunitarias son padecimientos poco frecuentes, en ocasiones difíciles de diferenciar y que pueden ser la primera ma-

nifestación de una enfermedad autoinmunitaria, por lo que es importante tenerlas presentes y así lograr un diagnóstico y tratamiento tempranos. El caso comunicado era un paciente con lupus eritematoso sistémico ya conocido, pero sin actividad de éste al momento de la aparición de las lesiones en la piel y posterior reactivación de su enfermedad luego del alivio del cuadro cutáneo que fue tratado con dapsona, al tener poca respuesta a los tratamientos inmunosupresores; ambos hechos se han reportado con muy poca frecuencia en la bibliografía.

## REFERENCIAS

- Hau E, Vignon-Pennamen M-D, Battistella M, Saussine A, et al. Neutrophilic skin lesions in autoimmune connective tissue diseases: nine cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (29): e346. doi. 10.1097/MD.0000000000000346.
- Ramírez-Bellver JL, Macías E, Feltes F, Bernárdez C. Dermatosis neutrofílicas asociadas a autoinmunidad. *Actas Dermo Sifiliográficas* 2016; 107 (1): 68-9. doi. 10.1016/j.ad.2015.05.015.
- Saeb-Lima M, Charli-Joseph Y, Rodríguez-Acosta ED, Domínguez-Cherit J. Autoimmunity-related neutrophilic dermatosis: a newly described entity that is not exclusive of systemic lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 2013; 35 (6): 6. doi. 10.1097/DAD.0b013e3182840f7f.
- Lee WJ, Kang HJ, Shin HJ, Won CH, et al. Neutrophilic urticarial dermatosis and Sweet-like neutrophilic dermatosis: under-recognized neutrophilic dermatoses in lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27 (4): 628-36. doi. 10.1177/0961203317736145.
- Pavlidakey P, Mills O, Bradley S, Casey J, et al. Neutrophilic dermatosis revisited: An initial presentation of lupus? *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (1): e29-35. doi. 10.1016/j.jaad.2011.05.048.
- Miyauchi T, Nishie W, Sakata M, Osawa R, et al. Sweet syndrome-like eruption with prominent dermal leukocytoclasia associated with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 2015; 42 (4): 442-3. doi. 10.1111/1346-8138.12802.
- Larson AR, Granter SR. Systemic lupus erythematosus-associated neutrophilic dermatosis: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2014; 21 (4): 6. doi. 10.1097/PAP.0000000000000026.
- Larson AR, Granter SR. Systemic lupus erythematosus-associated neutrophilic dermatosis—an underrecognized neutrophilic dermatosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 2014; 45 (3): 598-605. doi. 10.1016/j.humpath.2013.10.029.

9. Anzengruber F, Schenk J, Graf V, Nordmann TM, et al. Dapsone in a large tertiary center: outdated therapeutic option or timeless agent? *Dermatology* 2020; 236 (3): 183-90. doi. 10.1159/000502256.
10. Miller MC, Coutiño GM. Dapsona: su uso en dermatología. *Dermatol Cosmética Médica Quirúrgica* 2014; 12 (1): 47-51.
11. Hannah CE, Moye MS, Wanat KA, Liu V. Systemic lupus erythematosus-associated neutrophilic dermatosis manifesting as an acneiform eruption and foot pain. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44 (7): 801-3. doi. 10.1111/ced.13900.
12. Lee SH, Roh MR. Targetoid lesions and neutrophilic dermatosis: an initial clinical and histological presentation of neonatal lupus erythematosus: Targetoid lesions and neutrophilic dermatosis. *Int J Dermatol* 2014; 53 (6): 764-6. doi. 10.1111/j.1365-4632.2012.05680.x.
13. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88 (1): 23-31. doi. 10.1097/MD.0b013e3181943f5e.
14. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The cutaneous spectrum of lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53 (3): 291-305. doi. 10.1007/s12016-017-8627-2.
15. Tsuji H, Yoshifuji H, Nakashima R, Imura Y, et al. Sweet's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *J Dermatol* 2013; 40 (8): 641-8. doi. 10.1111/1346-8138.12184.

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

