

## Lupus eritematoso sistémico buloso: Una manifestación infrecuente en población pediátrica

### Bullous systemic lupus erythematosus: An uncommon manifestation in pediatric population

María Trinidad Hasbún Z.<sup>a,c</sup>, María Paz Rollan<sup>b</sup>, Ximena Chaparro R.<sup>a,c</sup>, Cecilia Fischer S.<sup>c</sup>,  
Adriana Castrillón V.<sup>a</sup>, Sergio González B.<sup>d</sup>, Francisca Reculé<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía, Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

<sup>b</sup>Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana. Santiago, Chile

<sup>c</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

<sup>d</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica. Santiago, Chile

Recibido: 23 de junio de 2020; Aceptado: 8 de octubre de 2020

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El lupus eritematoso sistémico buloso (LESB) es una variante poco frecuente de lupus eritematoso sistémico (LES), más aún en pediatría. Si bien la prevalencia de LES es mayor en población de ascendencia indígena, se desconoce si esta asociación existe en el LESB.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso clínico de una entidad poco frecuente en pediatría. Se reporta como hallazgo de interés la asociación entre LESB y ascendencia mapuche, lo cual podría contribuir a estudios futuros que evalúen su distribución en las diferentes etnias.

#### Resumen

El lupus eritematoso sistémico buloso (LESB) es una enfermedad ampollar subepidérmica autoinmune secundaria a la presencia de autoanticuerpos contra el colágeno VII de la membrana basal. Es considerada una variante de lupus eritematoso sistémico (LES), siendo infrecuente en la población pediátrica. **Objetivo:** Describir caso de paciente pediátrica con erupción ampollar compatible con LESB. **Caso Clínico:** Paciente de sexo femenino de 16 años de ascendencia mapuche, con antecedentes de LES diagnosticado a los 10 años de edad, en tratamiento. Consultó por erupción vesiculobulosa generalizada de 6 semanas de evolución, sin sintomatología sistémica. Se realizó biopsia para estudio histológico e inmunofluorescencia directa (IFD), confirmando el diagnóstico de LESB. La paciente respondió favorablemente al tratamiento con dapsona en dosis de 100 mg/día (asociado a su tratamiento de base), sin nuevas reactivaciones a 8 años de seguimiento. **Conclusión:** El LESB es una manifestación infrecuente de LES. Aunque la clínica es similar a la de otras dermatosis ampollares, la correlación entre la presencia de LES, los hallazgos histopatológicos y de IFD permiten confirmar el diagnóstico. Si bien se ha reportado mayor riesgo de LES en población de ascendencia indígena, faltan estudios respecto a la asociación de LESB en esta etnia.

#### Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico;  
Lupus Eritematoso Cutáneo;  
Enfermedades Cutáneas  
Vesiculobulosas;  
Dapsona

## Abstract

Bullous systemic lupus erythematosus (BSLE) is an autoimmune subepidermal blistering disease secondary to the presence of autoantibodies against type VII collagen of the basement membrane zone. It is considered a variant of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and is uncommon in the pediatric population. **Objective:** To describe the case of a pediatric patient with a bullous eruption compatible with BSLE. **Clinical Case:** A 16-year-old female patient of Mapuche descent with history of SLE diagnosed at age 10, undergoing treatment. She consulted due to a six-week history of a generalized bullous eruption with no systemic symptoms. Biopsy for histology and direct immunofluorescence (DIF) confirmed the diagnosis of BSLE. The patient responded favorably to dapsone 100 mg/day (associated with her baseline treatment), without new reactivations after 8 years of follow-up. **Conclusion:** BSLE is an infrequent manifestation of SLE. The clinical presentation is similar to other bullous dermatoses, but the histopathology and DIF in correlation with the presence of SLE confirm the diagnosis. Although indigenous ancestry is associated with SLE high-risk alleles, studies regarding the association of BSLE in this ethnic group are still lacking.

## Keywords:

Lupus Erythematosus Systemic;  
Lupus Erythematosus Cutaneous;  
Skin Diseases;  
Vesiculobullous;  
Dapsone

## Introducción

El LESB es una erupción ampollar subepidérmica autoinmune, considerada una variante cutánea inespecífica y poco frecuente del LES<sup>1,2</sup>. Aunque un 59%-85% de los pacientes con LES presenta manifestaciones cutáneas, menos del 5% tendrá lesiones ampollares<sup>3</sup>. El LESB puede presentarse durante todo el transcurso de la enfermedad, pudiendo ser la primera manifestación<sup>4-6</sup> y estar o no asociada a exacerbación del compromiso sistémico<sup>7</sup>.

Es una patología infrecuente, con una incidencia anual de 0,26 por millón en adultos<sup>8</sup>, siendo incluso más raro en la población pediátrica<sup>1,4</sup>. Al igual que el LES, afecta principalmente a mujeres en edad fértil<sup>9</sup>.

La prevalencia e incidencia de LES varía en todo el mundo, con tasas más altas en algunos grupos raciales, incluidos los afroamericanos, aborígenes americanos y mestizos<sup>10,11</sup>. De hecho, la ascendencia amerindia se asocia con alelos de riesgo para LES<sup>12</sup>, así como también a desarrollo precoz de compromiso renal<sup>11</sup>. Dado lo infrecuente del LESB, no existen hasta el momento estudios epidemiológicos en los distintos grupos raciales.

Su patogenia se debe en la mayoría de los casos a la presencia de autoanticuerpos contra el colágeno VII, localizado en la unión dermoepidérmica (UDE)<sup>1,4</sup>. La presencia de estos auto-anticuerpos produciría una activación de la cascada inflamatoria mediada por complemento, lo que a su vez llevaría al reclutamiento de neutrófilos, con consecuente proteólisis y separación de la UDE<sup>13</sup>.

Clínicamente se caracteriza por una erupción aguda de vesículas o bulas tensas sobre piel eritematosa o sana –predominantemente sobre áreas fotoexpuestas– y asociada a compromiso mucoso en el 50% de los casos. Las lesiones evolucionan a erosiones costrosas

que curan sin cicatriz, pudiendo dejar máculas hipopigmentadas residuales<sup>1,4,6,7,14</sup>.

El LESB presenta una histología distintiva, caracterizada por la presencia de una ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos. Existe además un infiltrado inflamatorio que puede estar acentuado en las papilas dérmicas o bien encontrarse distribuido “en banda” bajo la membrana basal<sup>1,14</sup>. La inmunofluorescencia directa (IFD) muestra depósito lineal o granular de todas las clases de inmunoglobulinas y complemento en la UDE<sup>1</sup>.

El objetivo del presente manuscrito es describir el caso de paciente pediátrica y antecedentes de LES con erupción ampollar generalizada compatible con LESB. Se reporta este caso por ser una manifestación infrecuente de LES en población pediátrica y por la interesante e ilustrativa presentación clínica.

## Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 16 años de ascendencia mapuche, con antecedentes de LES desde los 10 años de edad, sin antecedentes familiares relevantes. Inicialmente en tratamiento con prednisona e hidroxicloroquina (HCQ), con buena respuesta y pocas reactivaciones durante los primeros dos años de terapia, momento en que requirió iniciar mofetil micofenolato (MMF) por activación articular.

Estando en tratamiento con MMF 250 mg/día, HCQ 200 mg/día y prednisona 2,5 mg/día, se presentó al servicio de dermatología con una erupción vesiculobulosa generalizada, pruriginosa, con compromiso mucoso oral y genital de seis semanas de evolución. La paciente se encontraba afebril y no presentaba sintomatología sistémica asociada.

Al examen físico presentaba múltiples pápulo-

vesículas en cuello, tronco anterior, brazos, dorso de manos, palmas y plantas; algunas excoriadas y erosionadas, asociadas a máculas hipopigmentadas y ampollas tensas (figura 1). En mucosa oral se observaba una ampolla tensa en borde anterior de la lengua, y en mucosa genital una ampolla tensa en borde interno de labio mayor izquierdo (figura 1).

Se realizó estudio de laboratorio e imágenes con el fin de descartar complicaciones sistémicas asociadas a LES; hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, complemento, función renal, orina completa y radiografía de tórax, los que resultaron normales. Dado el antecedente de LES, se realizó biopsia de lesiones para estudio histológico e IFD, con diagnóstico presuntivo de LESB.

El estudio histológico evidenció vesículas subepidérmicas con neutrófilos en su interior, asociado a acúmulo de neutrófilos en dermis papilar e infiltrado linfocitario perivascular superficial compatible con dermatitis vesicular subepidérmica neutrofílica (figura 2). La IFD mostró depósito granular de IgG, IgM, IgA

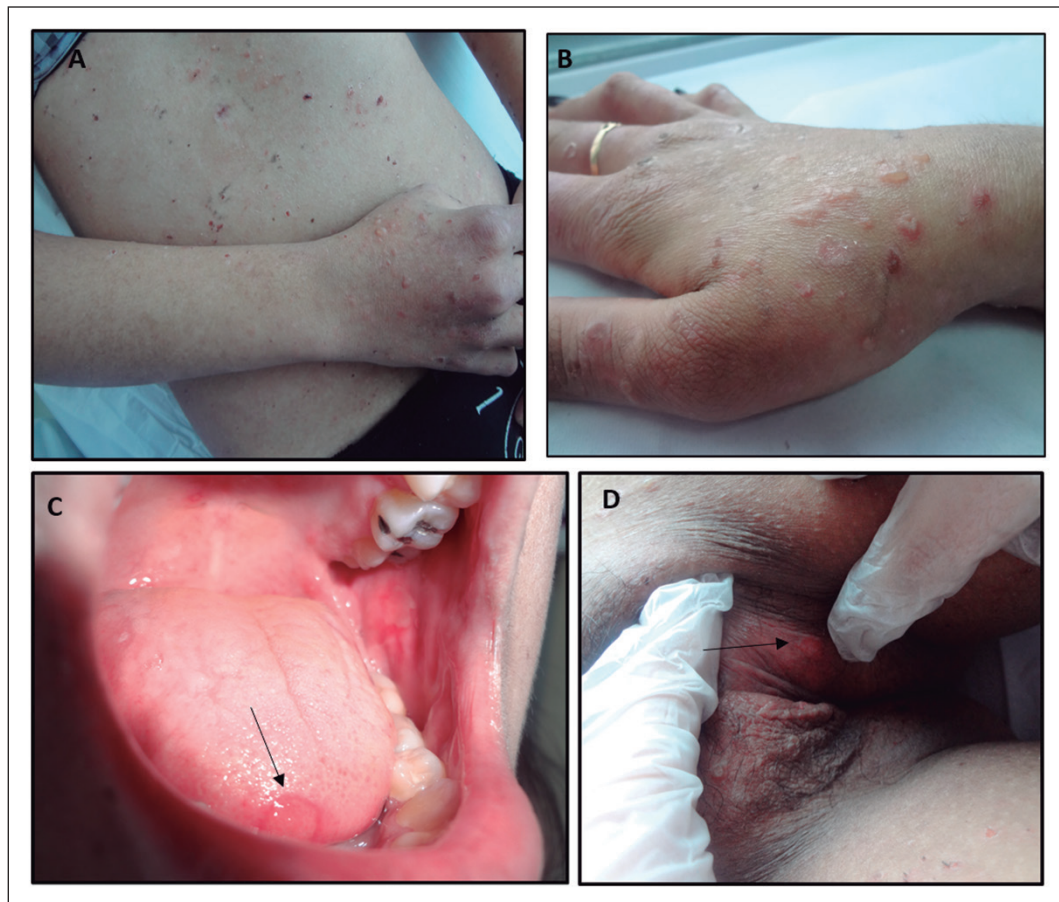
y C3 en membrana basal (figura 2). La correlación de los hallazgos clínicos, histopatológicos y de IFD confirmaron el diagnóstico de LESB.

El tratamiento inicial consistió en aumentar las dosis de su tratamiento basal a MMF 3 g/día, prednisona 25 mg/día e HCQ 400 mg/día, logrando solo un control parcial a los 3 meses. Por falta de respuesta, se agregó dapsona en dosis inicial de 50 mg/día durante dos meses, asociándose a mejoría progresiva, pero persistencia de nuevas lesiones. Tras el incremento a 100 mg/día, presentó resolución total de las lesiones en 2 semanas. La paciente completó 3 meses de tratamiento, sin nuevas reactivaciones tras 8 años de seguimiento.

## Discusión

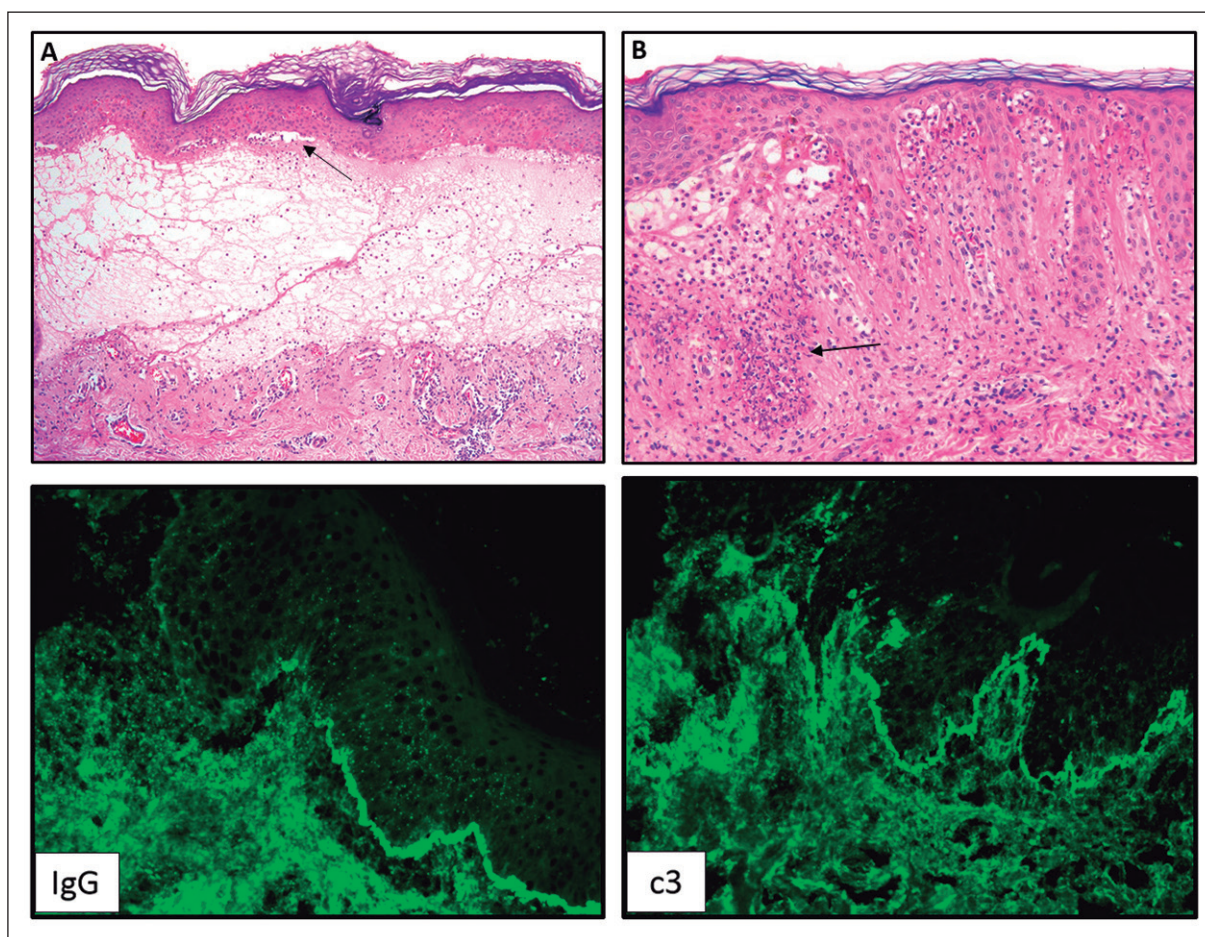
El LESB es una variante inespecífica de LES, considerada una enfermedad vesiculobulosa autoinmune subepidérmica.

El diagnóstico de LESB se basa en los siguientes cri-



**Figura 1.** Compromiso cutáneo y mucoso. Múltiples pápulo-vesículas en abdomen y dorso de manos, algunas excoriadas y otras erosionadas, asociadas a bulas tensas (imagen A y B). En mucosa oral se constata una ampolla tensa en borde anterior de lengua y una erosión en mucosa palatina posterior (imagen C). En mucosa genital, se observa una ampolla tensa en borde interno de labio mayor izquierdo (imagen D).





**Figura 2.** Estudio histológico corriente e inmunofluorescencia directa. Se observan vesículas subepidérmicas que contienen neutrófilos y detritus celulares (flecha imagen **A**), asociado a acúmulo de neutrófilos en dermis papilar (flecha imagen **B**) y un infiltrado linfocitario perivascular moderado en dermis superficial. En la IFD se observa depósito granular de IgG y C3 en unión dermoepidérmica.

terios: 1) diagnóstico de LES según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología; 2) erupción vesiculobulosa adquirida; 3) confirmación histológica de ampolla subepidérmica con presencia predominante de neutrófilos en la dermis; 4) IFD con depósito de IgG y/o IgM y con frecuencia IgA en la membrana basal y 5) IFI positiva o negativa para anticuerpos circulantes contra el colágeno VII<sup>1</sup>.

La enfermedad ampollar puede ocurrir aislada o asociada a otras manifestaciones sistémicas de LES, particularmente nefritis y serositis. Por lo tanto, ante un LESB es mandatorio evaluar la presencia de compromiso sistémico asociado<sup>15</sup>, que en nuestro caso resultó ausente.

El antecedente de LES en nuestra paciente permitió realizar fácilmente el diagnóstico con los criterios previamente mencionados, sin embargo, existen casos en que el LES debuta junto con las manifestaciones cutáneas. Por lo tanto, ante una erupción ampollar adquirida de vesículas y/o bulas tensas deben conside-

rarse dentro de los diagnósticos diferenciales otras enfermedades ampollares subepidérmicas, tales como la dermatosis bulosa IgA lineal, la dermatitis herpetiforme (DH), el penfigoide buloso (PB) y la epidermolisis bulosa adquirida (EBA). La primera es la dermatosis ampollar autoinmune más frecuente de la infancia. Se caracteriza por la presencia de ampollas de configuración anular en “corona de joyas” e IFD que muestra depósito lineal de IgA en la UDE<sup>16</sup>. La DH presenta pápulo-vesículas muy pruriginosas –generalmente en áreas extensoras– con depósito predominante de IgA en la IFD. El PB es muy poco frecuente en niños, caracterizándose por la presencia de bulas tensas (con frecuencia asociadas a placas urticariformes) e histología con infiltrado predominantemente eosinofílico. En la EBA además de las ampollas tensas suele haber fragilidad cutánea, cicatrices atróficas y milium, hallazgos generalmente ausentes en el LESB<sup>1,16,17</sup>.

En cuanto al tratamiento, la dapsona es considerada la terapia de primera línea por su efectividad

(demostrada en el 90% de los casos)<sup>17</sup> y rápido inicio de acción, con cese de formación de nuevas lesiones en 24-48 h y resolución de las lesiones pre-existentes en 7-10 días<sup>18</sup>. Sin embargo, debe considerarse que la tasa de discontinuación por efectos adversos (principalmente anemia, hepatitis e hipersensibilidad) es de 23%<sup>17</sup>. La suspensión del tratamiento en forma definitiva es habitualmente posible a los 12 meses de evolución de la enfermedad<sup>1,18</sup>.

En pacientes que ya se encuentran en tratamiento de mantención de LES con corticoides y/o inmunosupresores, el incremento de la dosis de su régimen basal también ha demostrado ser efectivo en controlar el cuadro ampollar cutáneo en algunos casos<sup>1</sup>.

En pacientes con LESB asociado a complicaciones sistémicas de LES, el tratamiento debe incluir corticoides y/o inmunosupresores, pudiendo agregarse dapsona para el manejo de las lesiones cutáneas en pacientes refractarios o con compromiso muy extenso<sup>1,3</sup>. Para aquellos pacientes refractarios a dapsona, prednisona o inmunosupresores, podría considerarse el uso de rituximab<sup>3</sup>.

Dado que nuestra paciente ya se encontraba en tratamiento por LES, se decidió aumentar la dosis de su esquema basal para así evitar agregar un fármaco adicional. Debido a la ausencia de respuesta, se decidió iniciar dapsona a dosis de 50 mg/día, con mejoría parcial tras 2 meses. Sin embargo, tras aumentar la dosis a 100 mg/día, se evidenció resolución completa de las lesiones a las 2 semanas. La dosis descrita de dapsona para el manejo del LESB varía entre 25 y 200 mg/día, con una dosis inicial recomendada de 50 mg/día<sup>1</sup>. La dosis en niños no está establecida, pero existen buenos resultados con dosis de 1,5 mg/kg/día<sup>15</sup>. Por lo tanto, tras el inicio de este fármaco, es posible aumentar la dosis de forma progresiva hasta lograr la respuesta esperada, como ocurrió en este caso.

Reportamos como un hallazgo de interés el antecedente de ascendencia mapuche de nuestra paciente. Si bien se sabe que el LES es más frecuente en ciertos grupos raciales<sup>12</sup>, la asociación entre etnia y LESB no ha sido estudiada por su baja prevalencia. Este reporte podría contribuir a estudios futuros que pretendan

evaluar la etnia como un posible factor de riesgo para esta patología.

## Conclusión

Presentamos el caso de una erupción vesículo-ampollar en una adolescente de ascendencia mapuche portadora de LES, compatible con LESB. Se presenta el caso por ser una manifestación infrecuente de LES y que debe ser considerada entre los diagnósticos diferenciales de dermatosis ampollares. El diagnóstico diferencial es amplio y difícil de abordar únicamente desde el punto de vista clínico, por lo que el estudio histológico y de IFD son fundamentales para llegar al diagnóstico y así ofrecer la mejor terapia. A su vez, debe evaluarse compromiso sistémico de LES asociado. Si bien se ha reportado mayor riesgo de LES en población de ascendencia indígena, faltan estudios respecto a la asociación de LESB en esta etnia.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update to Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):517-24.
- Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus-A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6(2):84-95.
- Chanprapaph K, Sawatwarakul S, Vachiramon V. A 12-year retrospective review of bullous systemic lupus erythematosus in cutaneous and systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(12):1278-84.
- Tincopa M, Puttgen KB, Sule S, et al. Bullous lupus: An unusual initial presentation of systemic lupus erythematosus in an adolescent girl. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(4):373-6.
- Mekouar F, Hammi S, Elomri N, et al. Bullous systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2011;50(13):1445.
- Burke KR, Green BP, Meyerle J. Bullous lupus in an 18-year-old. Vol. 28, *Pediatric Dermatology*. 2011;28(4):483.
- Rutnin S, Chanprapaph K. Vesiculobullous diseases in relation

- to lupus erythematosus. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:653-67.
8. 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):476-80.
  9. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: A functional perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):1-12.
  10. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
  11. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: Data from a Latin American cohort. *Lupus*. 2013;22(9):899-907.
  12. Sánchez E, Webb RD, Rasmussen A, et al. Genetically determined amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3722-9.
  13. Gammon WR. Autoimmunity to collagen VII: Autoantibody-mediated pathomechanisms regulate clinical-pathological phenotypes of acquired epidermolysis bullosa and bullous SLE. *J Cutan Pathol*. 1993;20(2):109-14.
  14. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):649-53.
  15. Hans-Bittner NR, Bittner GC, Hans Filho G, et al. Bullous systemic lupus erythematosus in a 10-year-old child. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):37-9.
  16. Marathe K, Lu J, Morel KD. Bullous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):644-56.
  17. de Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, et al. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):83-9.
  18. Liu KL, Shen JL, Yang CS, et al. Bullous systemic lupus erythematosus in a child responding to dapsone. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):104-6.