

Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso na infância - Relato de caso*

*Bullous systemic lupus erythematosus in the childhood - Case report**

Mariana Discacciati Chiminazzo¹
Valéria Aoki⁴

Gracielle Cardoso²
Ana Paula Galli Sanchez⁵

José Roberto Pereira Pegas³

Resumo: É apresentado caso de lúpus eritematoso bolhoso na infância. Doente do sexo feminino, com nove anos, apresentava erupção vesicobolhosa no tronco, região cervical, genital e membros. O exame anatomopatológico mostrou bolha subepidérmica com neutrófilos, a imunofluorescência direta revelou depósito linear de IgA, IgM, IgG e C3 na zona da membrana basal, e a indireta foi negativa. Os anticorpos antinucleares e o anti-Sm estavam positivos. Houve regressão do quadro com dapsona e prednisona. Trata-se de caso raro de lúpus eritematoso sistêmico (LES) na infância que se iniciou com bolhas disseminadas. O LES bolhoso deve ser incluído no diagnóstico diferencial das erupções bolhosas na infância.

Palavras-chave: Criança; Dermatopatias vesiculobolhosas; Lúpus eritematoso sistêmico; Vesícula

Abstract: We report a case of bullous systemic lupus erythematosus in a 9-year-old female, with a vesiculobullous eruption on the trunk, neck, genitals and limbs. A skin biopsy specimen showed subepidermal blister with neutrophils. Direct immunofluorescence revealed deposition of IgA, IgG, IgM and C3 at the epithelial basement membrane zone and indirect immunofluorescence was negative. Antinuclear antibodies and anti-Sm were positive. Resolution of the blisters occurred following treatment with dapsone and prednisone. This is a rare case of systemic lupus erythematosus (SLE) in the childhood, whose initial manifestation was a bullous eruption. Bullous SLE should be considered in the differential diagnosis of children presenting with generalized bullous eruption.

Keywords: Blister; Child; Skin diseases, vesiculobullous; Lupus erythematosus, systemic

Recebido em 28.09.2006.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.05.2007.

* Trabalho realizado no Ambulatório de dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médica especialista em dermatologia, ex-residente do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil.

² Médica especialista em dermatologia, ex-residente do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil.

³ Mestre em Medicina. Médico dermatologista assistente do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil.

⁴ Professora Doutora da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Médica dermatologista. Mestra em Ciências, assistente do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso pode ocorrer em qualquer período da infância, porém é raro seu início antes da puberdade. Na infância, as lesões mais comuns são psoriasiformes e anulares policíclicas em áreas fotoexpostas.¹

O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso é um sub-tipo raro de lúpus eritematoso sistêmico (LES), associado com auto-imunidade contra o colágeno tipo VII.² Foi identificado como entidade clinicopatológica por Hall *et al* em 1982.³ Caracteriza-se clinicamente por erupção vesicobolhosa generalizada, não cicatricial, confinada ou não a áreas fotoexpostas, semelhante ao penfigóide bolhoso ou à dermatite herpetiforme. Apresenta preferência por tronco e região supraclavicular e pode ou não acometer mucosas. Histopatologicamente, apresenta-se como bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório neutrofílico. A imunofluorescência direta mostra depósito linear ou granular de IgG, IgA, e C3 na zona da membrana basal. Relata-se caso de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso na infância como primeira manifestação clínica de LES. Destaca-se sua raridade e a idade precoce do acometimento, com menos de três casos semelhantes na literatura.^{4,7}

RELATO DO CASO

Doente do sexo feminino, branca, com nove anos, estudante, apresentando bolhas tensas com conteúdo seroso, isoladas e agrupadas, algumas sobre placas eritemato-edematosas anulares no tronco, pescoço (Figuras 1A e 1B), região genital e membros. Não foram observadas lesões em mucosa. Sintomas associados incluíam febre e mal-estar geral.

Nos antecedentes pessoais não havia relatos de outras doenças, porém a mãe apresentava LES há dois anos.

Os exames laboratoriais mostraram anemia leve (Hb = 11g/dl), número de leucócitos totais e plaquetas normais; função hepática e renal, eletrocardiograma, radiografia de tórax, urina I e proteinúria de 24 horas sem alterações. Fator antinúcleo (HEp 2) maior do que 1: 320 (nuclear, padrão pontilhado), anti-Sm 1:3200, anti-Ro e anti-La reagentes; anti-DsDNA negativo; C3 = 55mg/dl (normal 75-135), C4 = 5 (normal 9-36); VHS = 52mm (primeira hora).

A biópsia de uma lesão bolhosa mostrou clivagem subepidérmica em fase de reepitelização, infiltrado inflamatório neutrofílico agredindo a camada basal e vasculite leucocitoclástica (Figura 2). A imunofluorescência direta da pele perilesional revelou depósito linear de IgA, IgM, IgG e C3 na zona da membrana basal (Figura 3). A imunofluorescência indireta e o *salt-split skin* (SSS) indireto foram negativos.

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso foi estabelecido a partir dos resultados histológicos e de imunofluorescência associados aos títulos dos anticorpos (FAN maior ou igual a 1:320), apesar de a paciente não preencher os quatro critérios da ARA para LES na avaliação inicial. Foi instituída terapêutica com dapsona 50mg/dia e prednisona 20mg/dia. Houve remissão completa do quadro bolhoso após duas semanas, sem cicatrizes, sendo realizada a redução gradual da prednisona. A paciente passou a apresentar lesão eritematosa em vespertílio (Figura 4) e fotossensibilidade.

DISCUSSÃO

As erupções bolhosas são manifestações cutâneas raras no lúpus eritematoso (LE). As bolhas subepidérmicas podem aparecer em lesões iniciais do LE crônico, subagudo e agudo, devido à intensa degeneração

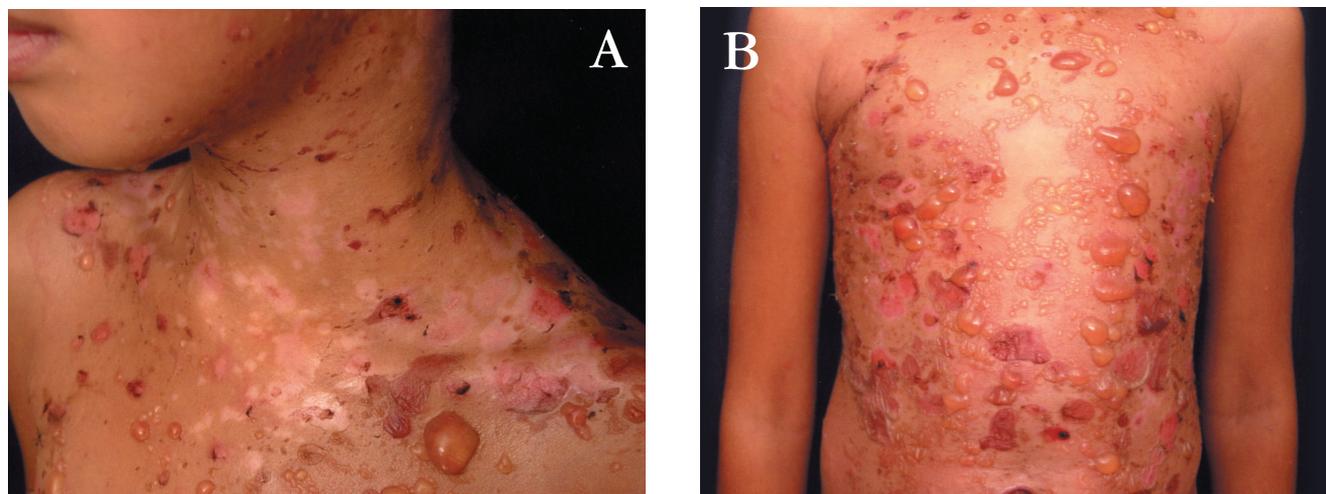


FIGURA 1: Acometimento típico de região supraclavicular (A) e bolhas tensas e exulcerações no tronco anterior (B)

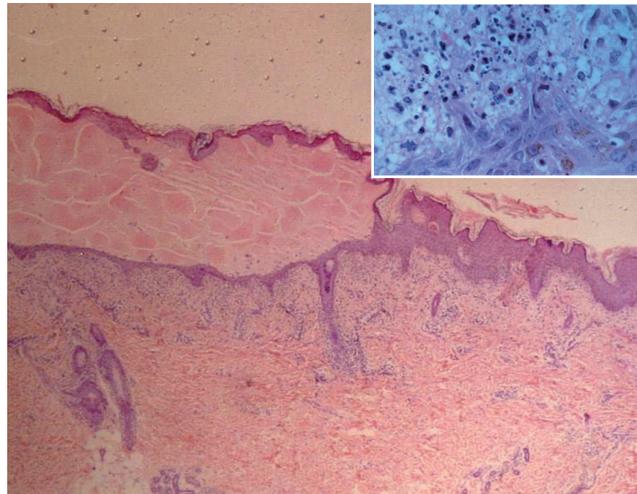


FIGURA 2: (PRANCHA): Bolha subepidérmica em fase de reepitelização e repleta de serosidade (HE, 40x). Em detalhe, infiltrado inflamatório neutrofilico agredindo a camada basal na periferia da bolha (HE, 400x)

ração vacuolar na junção dermoepidérmica, edema dérmico e vasculite leucocitoclástica.⁷ Há relatos de pacientes com lúpus eritematoso subagudo (LESA) com lesões vesicobolhosas nas margens ativas das lesões anulares, lembrando o eritema multiforme.^{7,8} Aproximadamente 76% dos pacientes com LES apresentam lesões cutâneas em alguma fase da doença. Desses, menos de 5% apresentam lesões vesicobolhosas.^{2,9} Entretanto, o surgimento de bolhas é altamente associado com o acometimento sistêmico.

O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso é forma bolhosa rara de LES com combinação distinta de características clínicas, histológicas, imunopatológicas e de imunomicroscopia eletrônica (IME). De acordo com Gammon e Briggaman,¹⁰ os critérios mínimos para o diagnóstico de LES bolhoso são: 1) preencher

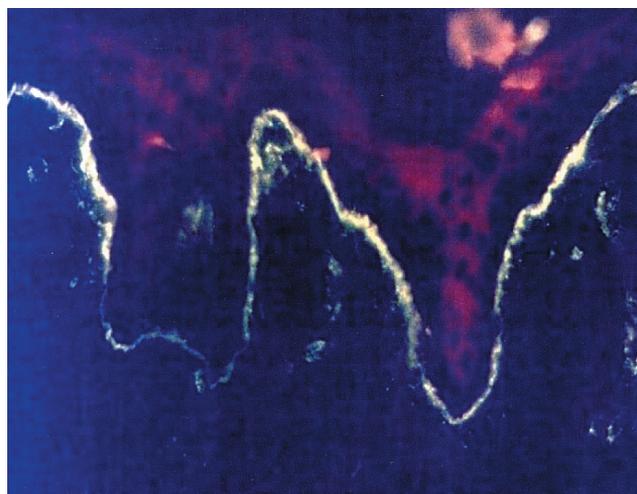


FIGURA 3: Imunofluorescência direta com depósito linear de IgG na zona da membrana basal



FIGURA 4: Eritema em vespertílio após regressão das bolhas

os critérios de LES da Associação Americana de Reumatologia, 2) presença de erupção bolhosa não cicatricial adquirida, em áreas expostas ao sol, porém não limitadas a esses locais, 3) bolha subepidérmica com inflamação predominantemente neutrofilica na derme e na zona da membrana basal, 4) depósito de IgG, IgA, IgM, e C3 na imunofluorescência direta da pele perilesional. Auto-anticorpos circulantes contra o colágeno tipo VII confirmados pelo *salt-split skin* indireto ou imunoprecipitação e depósitos de imunoglobulinas (Ig) na mesma distribuição das fibrilas de ancoragem/colágeno tipo VII na IME corroboram a auto-imunidade contra o colágeno VII.

Porém, há pacientes sem auto-anticorpos (circulantes ou depositados na pele) contra o colágeno VII. Assim, esses mesmos autores¹⁰ classificaram o LES bolhoso em dois subtipos: pacientes com auto-anticorpos contra o colágeno tipo VII (circulantes ou detectados pela IME da pele lesada), como LES bolhoso tipo 1, e pacientes sem auto-anticorpos contra o colágeno VII como LES bolhoso tipo 2. No tipo 2 os depósitos de Ig não têm a mesma distribuição das fibrilas de ancoragem (colágeno VII) na IME. Dessa maneira, apenas a IME pode diferenciar os dois subtipos de LES bolhoso. Sem esse exame, que é caro e de difícil acesso, não se pôde classificar o tipo de LES bolhoso do caso apresentado. Vale destacar que, segundo esses autores, o tipo 2 é mais raro, sendo mais comum o depósito granular de Ig na IFD. Essa classificação do LES bolhoso em dois subtipos (com ou sem auto-anticorpos contra o colágeno VII) demonstra que ainda serão necessários muitos estudos para a compreensão exata da imunopatogênese dessa dermatose bolhosa.

Doenças bolhosas auto-imunes também podem ocorrer em associação com o LE, tais como pênfigos, penfigóide bolhoso (PB), epidermólise bolhosa adquirida (EBA), dermatite herpetiforme (DH) e dermatose bolhosa por IgA linear. Deve-se lembrar que a EBA e o LES bolhoso são doenças imunologicamente relacionadas, pois apresentam auto-anticorpos anticógeno VII, circulantes ou ligados ao tecido. A EBA apresenta fragilidade cutânea, as lesões evoluem com cicatriz, e o mílio tem evolução prolongada em relação ao LES bolhoso (que apresenta resolução espontânea em período inferior a um ano) e acomete principalmente indivíduos na quarta e quinta décadas de vida. Já no PB o principal alvo dos auto-anticorpos é o ectodomínio da glicoproteína BP 180 (NC16A), determinando SSS indireto com fluorescência epidérmica. No LES bolhoso e na EBA, o depósito dos imunorreagentes no SSS indireto ocorre no assoalho da bolha (fluorescência dérmica), uma vez que o colágeno VII encontra-se na sub-lâmina densa (SLD). No quadro 1 são comparados os principais diagnósticos diferenciais do LES bolhoso.

O prognóstico do LES bolhoso depende da evolução da doença; na maioria dos casos apresenta duração inferior a um ano, com remissão sem complicações. Ainda que a atividade das lesões cutâneas não tenha relação com a atividade sistêmica, em todo caso

de LES bolhoso deve-se sempre monitorizar as alterações sistêmicas como no LES.^{1,2,11} No caso apresentado foram observados altos títulos de anticorpos antinucleares, hipocomplementenemia e anemia, indicando atividade do LES.

O tratamento de escolha é a dapsona, sendo a resposta terapêutica rápida e em geral satisfatória. Se necessário, podem ser utilizados também a prednisona e, eventualmente, a azatioprina, a ciclofosfamida ou o metotrexate.^{1,3,11}

O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso é dermatose bolhosa rara, e poucos são os casos descritos na infância.^{4,5,7} Apresenta-se doente de apenas nove anos, cuja manifestação inicial do LES foi o desenvolvimento de dermatose bolhosa generalizada. Ressaltam-se a importância dessa entidade no diagnóstico diferencial das dermatoses bolhosas auto-imunes da infância⁴ e a atuação do dermatologista no diagnóstico precoce dessa grave doença sistêmica. □

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Antonio José Tebcherani, pela realização do exame anatomopatológico.

QUADRO 1: Principais diagnósticos diferenciais do lúpus eritematoso sistêmico bolhoso

	Histologia	IFD	IFI	SSS	Antígenos	Clínica
LES bolhoso	Bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório neutrofilico, resultando na formação de microabscessos, semelhante à DH	IgG, IgM, IgA e C3 com padrão linear ou granuloso na ZMB	Geralmente negativa. Raramente tem IgG antiZMB circulante	Maioria fluorescência do lado dérmico	Auto-anticorpos contra colágeno VII. Há outros não conhecidos	Predileção por tronco e região supraclavicular. Não cicatricial. Pode acometer mucosas. Não tem fragilidade mecânica. Quadro pode ser semelhante à DH ou PB
EBA	Bolha subepidérmica, e o grau inflamatório depende da inflamação da lesão. Pode ser indistintível do PB	IgG em 100%, C3 na maior parte	25 a 50% tem IgG antiZMB	(+) em 50%. Fluorescência do lado dérmico	Colágeno VII localizado nas fibrilas ancorantes-glicoproteínas de 290KD e 145KD	Na forma clássica as lesões ficam em áreas de trauma. Deixam cicatriz residual, hiperpigmentação e mílio. Envolvimento de mucosa oral é variável
PB	Bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório na derme de linfomononucleares, predomínio de eosinófilos	IF linear na ZMB: C3 (100%) IgG (90%) Pode ter IgA e IgM	70 a 80% têm IgG antiZMB	Fluorescência do lado epidérmico (85%) ou dermoepidérmico (15%)	Anticorpos se ligam a um grupo heterogêneo de glicoproteínas de 180 e 230KD	Bolhas grandes, tensas e generalizadas. Predileção por flexuras. Sem cicatriz. Pode haver lesões em mucosas. Presença de prurido

DH, dermatite herpetiforme; EBA, epidermólise bolhosa adquirida; IFD, imunofluorescência direta; IFI, imunofluorescência indireta; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PB, penfigóide bolhoso; SSS, salt split skin; ZMB, zona da membrana basal

REFERÊNCIAS

1. Duarte AA. Lúpus eritematoso. In: Duarte AA. Colagenoses e a Dermatologia. São Paulo: Ed. do Autor; 2004. p.12-56.
2. Harris-Stith R, Erickson QL, Elston DM, David-Bajar K. Bullous eruption: a manifestation of lupus erythematosus. *Cutis*. 2003;72:31-7.
3. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1982;97:165-70.
4. Kettler AH, Bean SF, Dully JO, Gammon WR. Systemic lupus erythematosus presenting as a bullous eruption in a child. *Arch Dermatol*. 1988;124:1083-7.
5. Shirahama S, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M. A case of bullous systemic lupus erythematosus. *Dermatology*. 1994;189:95-6.
6. Nitta Y, Kawamura C, Hashimoto T. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus: a case with circulating IgG and IgA autoantibodies to type VII collagen. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(Suppl 5):S283-6.
7. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22:129-38.
8. Camisa C. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:93-100.
9. Berbert ALCV, Mantese SAO. Lúpus eritematoso cutâneo - Aspectos clínicos e laboratoriais. *An Bras Dermatol*. 2005;80:119-31.
10. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol*. 1993;100:S28-34.
11. Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomini M, Zampetti M, Daniele MG. Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity. *Lupus*. 2003;12:63-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mariana Discacciati Chiminazzo
Rua Cel Francisco A. Coutinho, 222 - ap 34
13025 190 - Campinas - SP
Tel/Fax: (19) 3254-4844 / 3251-9606
E-mail: mdiscacciati@terra.com.br

Como citar este artigo: Chiminazzo MD, Cardoso G, Pegas JRP, Aoki V, Sanchez APG. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso na infância – Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2007;82(3):257-61.

An Bras Dermatol. 2007;82(3):257-61.