

## Dermatose bolhosa IgA linear: relato de caso

### *Linear IgA bullous dermatosis: case report*

Izabella Rodrigues Reis Gomes<sup>1</sup>, Fernanda Tormin Tanos Lopes<sup>2</sup>, Amanda Neto Ladeira<sup>3</sup>, Marcela Fonseca Ladeira<sup>3</sup>

#### RESUMO

A dermatose bolhosa IgA linear é uma doença autoimune, não hereditária, que ocorre em crianças e adultos, sendo caracterizada pela formação subepidérmica de bolhas e pelo depósito linear de imunoglobulina A (IgA) na zona da membrana basal. Este relato descreve um caso da doença em uma pré-escolar de 4 anos, admitida no Hospital Infantil João Paulo II com lesões bolhosas disseminadas com 15 dias de evolução. O diagnóstico foi confirmado por estudo histo-imunopatológico de biópsia de pele, sendo realizado tratamento com dapsona, com boa resposta. Por se tratar de enfermidade rara, este relato objetiva também alertar pediatras e dermatologistas para que, diante de quadros semelhantes, possa ser feito o diagnóstico precoce, evitando assim complicações e morbidades.

**Palavras-chave:** S Dermatose Linear Bolhosa por IgA; Tratamento Farmacológico; Imunoglobulina A; Doenças Autoimunes.

<sup>1</sup> Hospital Infantil João Paulo II, Residência Médica em Pediatria. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Infantil João Paulo II, Pneumologia e Alergia. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Infantil João Paulo II, Dermatologia. Belo Horizonte, MG - Brasil.

#### Instituição:

Hospital Infantil João Paulo II, Residência Médica em Pediatria. Belo Horizonte, MG - Brasil.

#### \* Autor Correspondente:

Izabella Rodrigues Reis Gomes  
E-mail: izabellarreis@gmail.com

Recebido em: 07/12/2018.

Aprovado em: 26/03/2019.

## ABSTRACT

Linear IgA bullous dermatosis is an autoimmune, non-hereditary disease that occurs in children and adult and is characterized by the formation of subepidermal blisters and linear deposition of immunoglobulin A (IgA) in the basement membrane. This report describes a case of the disease in a 4-year-old preschool child, admitted at Hospital Infantil João Paulo II with disseminated bullous lesions within 15 days of evolution. The diagnosis was confirmed through a histoimmunopathological study of skin biopsy, and the patient responded well to a treatment with dapsone. Because this is a rare disease, this report also aims to warn pediatricians and dermatologists to come up with an early diagnosis when faced with a similar scenario so that complications and morbidities can be avoided.

**Keywords:** Linear IgA Bullous Dermatitis; Drug Therapy; Immunoglobulin A; Autoimmune Diseases.

## INTRODUÇÃO

A incidência e a prevalência das doenças bolhosas autoimunes da infância (DBA) são desconhecidas, uma vez que grande parte da literatura existente consiste em relatos de casos e séries de casos. A formação de bolhas, marca clínica registrada dessas enfermidades, é causada pela interação entre estruturas essenciais para a integridade da pele (desmossomos, hemidesmossomos, fibrilas de ancoragem, etc) e auto-anticorpos, levando à clivagem da pele em diversos níveis. O diagnóstico clínico isolado é de difícil realização, requerendo a comprovação histológica e imunopatológica.<sup>1</sup> As DBA mais comuns da infância são a dermatose bolhosa IgA linear, também chamada doença crônica bolhosa da infância, e a dermatite herpetiforme (DH). Outras entidades menos comuns incluem o pênfigo vulgar e foliáceo, epidermólise bolhosa adquirida, pênfigo cicatricial, penfigoide bolhoso e lúpus eritematoso sistêmico bolhoso.

A doença bolhosa crônica da infância é uma doença autoimune, não hereditária, que ocorre em crianças e adultos, sendo caracterizada pela formação subepidérmica de bolhas e pelo depósito linear de IgA na zona da membrana basal. A mesma tem sido reconhecida desde o final do século XIX, quando foi inicialmente considerada uma variante da dermatite herpetiforme.<sup>1</sup> Em 1970, Jordon et al. propuseram o termo dermatose bolhosa crônica benigna da infância. Em 1988, a mesma foi reconhecida como a equivalente na infância da IgA linear em adultos.<sup>1</sup> É de grande importância que dermatologistas e pediatras conheçam essa entidade patológica, pois o atraso diagnóstico pode levar à infecção secundária das lesões e, menos frequentemente, a morbididades como cicatrizes oculares e estenose faríngea.

## MATERIAL E MÉTODOS

estudo descritivo, sob a forma de relato de caso. Foi feita revisão de prontuário com coleta dos dados necessários para a descrição sumária do caso. Os principais achados referentes à dermatose bolhosa IgA linear foram obtidos

a partir da análise de estudos mais recentes, utilizando as bases de dados da PubMed/MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).

## DESCRIÇÃO DO CASO

Pré-escolar, 4 anos, sexo feminino, previamente hígida, admitida no Hospital Infantil João Paulo II em 01/11/2015 com queixa de surgimento de lesões bolhosas, inicialmente em membros inferiores, com 15 dias de evolução. Procurou atendimento em Centro de Saúde, sendo prescrita cefalexina. Mantendo-se afebril, evoluiu com piora do quadro, com aumento do número e do tamanho das bolhas. Procurou novo atendimento em que foi prescrita amoxicilina-clavulanato por 10 dias. As lesões evoluíram com aumento do eritema e drenagem de líquido claro, algumas apresentando crosta central.

História Pregressa: Gestação sem intercorrências, parto a termo sem complicações. Negava comorbidades, alergias medicamentosas, uso de medicações contínuas, internações prévias e cirurgias. Vacinas em dia. História familiar: pais e irmão gemelar saudáveis, sem história de quadro semelhante. À admissão, encontrava-se alerta, ativa, estável hemodinamicamente, queixando-se de odinofagia e prurido. Apresentava bolhas tensas com base eritematosa, algumas drenando conteúdo seroso, sem odor, além de lesões crostosas, de aspecto enegrecido (Figura 1).

Havia lesões disseminadas incluindo mucosa oral e genital, pavilhão auricular e região palmo-plantar, mas acometendo principalmente pernas, antebraços e dorso de mãos e pés. Em primeiro momento, questionou-se farmacodermia, epidermólise bolhosa ou penfigoide bolhoso. Iniciados soroterapia, anti-histamínico, analgésicos e antibioticoterapia venosa (oxacilina e gentamicina) na suspeita de infecção secundária. No terceiro dia de internação, foi avaliada pela Dermatologia, que aventou hipótese de dermatose bolhosa IgA linear e dermatite herpetiforme, orientando realização de

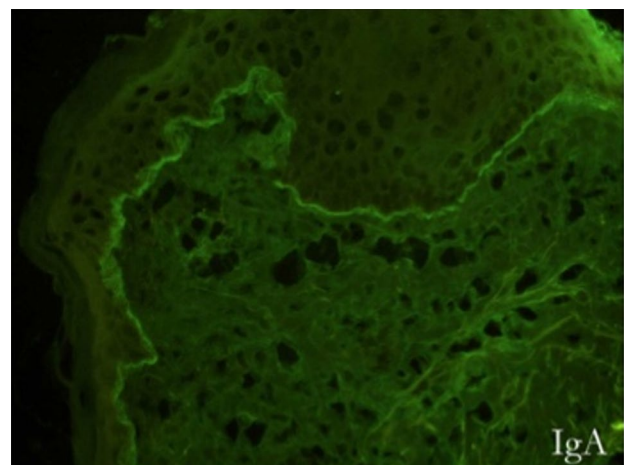


**Figura 1.** Bolhas tensas sobre a pele normal, algumas com crostas ao centro, outras com distribuição em “colar de pérolas”.

biópsia de pele com imunofluorescência, dosagem de enzimas hepáticas e de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), para início do tratamento com dapsona 2mg/kg. Foram então suspensos os antibióticos e iniciada também prednisona 1mg/kg/dia.

Após 7 dias de uso da dapsona, a paciente evoluiu com queda de saturação de oxigênio (até 88%), sem esforço respiratório e sem resposta à oferta de oxigênio em cateter nasal. Coletada gasometria arterial com dosagem de meta-hemoglobina, que apresentava-se elevada (11,8; Valor de referência < 2), optando-se então por suspender a dapsona. Evoluiu com pico febril e surgimento de novas lesões bolhosas sobrepostas e em áreas antes preservadas. Iniciada antibioticoterapia com ciprofloxacino e rifampicina, guiada pela cultura de secreção da pele.

Após discussão com equipe de Toxicologia do Hospital João XXIII, foi reiniciada dapsona 1,1mg/kg/dia, com acompanhamento rigoroso de sinais de hipoxemia. Resultado de biópsia de pele revelou bolha subepidérmica rica em neutrófilos e imunofluorescência direta, com pesquisa positiva para imunodepósitos de IgA, padrão linear na zona da membrana basal (Figura 2), e negativa para imunodepósitos de IgG,



**Figura 2.** Estudo de imunofluorescência direta de pele com pesquisa positiva para imunodepósitos.

IgM, C3, C1q e fibrinogênio, confirmando a hipótese de dermatose bolhosa IgA linear.

Após 4 dias da reintrodução da dapsona, apresentou novo episódio de dessaturação assintomática, com meta-hemoglobinemia de 26,2%, sem indicação ao uso de antídoto. Devido à boa resposta, optou-se por manter o tratamento, com redução da dose da dapsona para 0,6mg/kg/dia e aumento gradual, com adequada tolerância. Recebeu alta após 35 dias de internação, em boas condições clínicas, com remissão parcial das lesões, em uso de dapsona 0,9mg/kg/dia e prednisolona 1mg/kg/dia, para acompanhamento ambulatorial com a dermatologia.

## DISCUSSÃO

A dermatose bolhosa IgA linear pode afetar tanto adultos quanto crianças, apresentando algumas particularidades de acordo com a faixa etária acometida. Na infância, ela normalmente tem início após os 6 meses de vida, com um pico de incidência entre 4 e 5 anos. Observa-se acometimento cutâneo e mucoso, sendo comum doença prodrômica não específica de curta evolução, podendo ser acompanhada por sintomas sistêmicos como febre e anorexia. Tem como característica típica o surgimento abrupto de bolhas tensas na pele aparentemente normal ou ocasionalmente em placas urticariformes.

As lesões bolhosas podem ser localizadas ou disseminadas, sendo as localizações mais comuns a face, extremidades, tronco e genitália.<sup>2</sup> Uma característica patognomônica das lesões é a distribuição em roseta de “colar de pérolas” ou a aparência de “aglomerado de joias” criada pelo surgimento de novas lesões bolhosas nas margens das antigas. As lesões podem ter conteúdo seroso ou hemorrágico com clareamento central e aparência policíclica. Com a melhora das lesões, surgem mudanças pigmentares transitórias, geralmente evoluindo com resolução completa sem cicatrizes permanentes.

Já nos adultos, tem início após a puberdade ou após a sexta década de vida, podendo simular lesões de penfigoide bolhoso, dermatite herpétiforme ou epidermólise bolhosa adquirida.<sup>3</sup> Tem como característica o acometimento dos membros, tronco, nádegas e face. Em ambas as formas, o prurido pode estar presente em intensidade variável, podendo haver acometimento das mucosas principalmente oral e ocular. As lesões orais consistem em úlceras dolorosas e gengivite descamativa, o acometimento faríngeo pode levar a dificuldade respiratória secundária à estenose da mucosa. A conjuntivite crônica pode levar a sinéquias e perda visual.<sup>4</sup> A doença acomete todas as raças, com uma discreta prevalência no sexo feminino.<sup>3,5</sup>

A doença é idiopática na maioria das vezes, podendo ser desencadeada por infecções, drogas, vacinas, radiação ultravioleta ou malignidades.<sup>1</sup> Acredita-se que tais eventos levam algum componente da membrana basal a se tornar antigênico, entretanto, a sequência de eventos que provocam tal mudança é desconhecida. Os autoanticorpos são mais comumente dirigidos contra fragmentos proteolíticos do colágeno tipo XVII.<sup>6</sup> Pode haver uma susceptibilidade genética à doença bolhosa crônica da infância, com um aumento da incidência de HLA-B8, HLA-DR3 e HLADQW2. Entretanto, sua base molecular ainda não está claramente determinada.<sup>7</sup>

Das drogas envolvidas, a mais comumente associada é a vancomicina, seguida por amiodarona, anti-inflamatórios não-esteroidais, captopril e ceftriaxona.<sup>4,5</sup> Na doença

induzida por drogas, o surgimento das bolhas geralmente ocorre dentro de 7 a 15 dias com resolução dentro de 2 a 7 semanas a partir da retirada da droga suspeita.<sup>8</sup> Quando comparada aos casos idiopáticos, a IgA linear associada a drogas apresenta algumas particularidades.

Revisões realizadas por Kuechle *et al.*<sup>9</sup> e Nousari *et al.*<sup>8</sup> sugerem que, nos quadros induzidos por drogas, as lesões mucosas ou conjuntivais estavam ausentes, enquanto que até 40% dos pacientes com dermatose IgA linear idiopática apresentam acometimento mucoso. Kuechle *et al.*<sup>9</sup> relataram a remissão e *clearance* dos depósitos imunológicos após suspensão da medicação, enquanto que apenas 10 a 50% dos pacientes com a forma idiopática apresentam remissão dos depósitos. Além disso, os pacientes com quadro induzido por drogas tendem a ser mais velhos do que aqueles com doença idiopática.<sup>8</sup>

Com relação à malignidade, ainda não foi elucidado se a dermatose IgA linear pode ser considerada uma manifestação paraneoplásica ou se a mesma surge concomitantemente com a malignidade, como uma mera coincidência.<sup>4</sup>

O diagnóstico é feito através da biópsia de pele com coloração com hematoxilina eosina e pelo teste de imunofluorescência. A histologia é caracterizada por lesões bolhosas subepidérmicas com um infiltrado predominantemente neutrofílico na derme papilar, embora células mononucleares e eosinófilos ocasionais também possam ser vistos. O teste de imunofluorescência da pele perilesional é o padrão-ouro para diagnóstico e demonstra o depósito linear de IgA ao longo do zona da membrana basal.<sup>10</sup> Os anticorpos circulantes são da classe IgA1, podendo ser encontrados em mais de 90% dos pacientes.<sup>11</sup>

O objetivo do tratamento é obter o controle das lesões bolhosas evitando-se os efeitos adversos. A dapsona é considerada a droga de escolha com dose inicial baixa de 0,5 mg/kg seguida por aumento lento da dose até controle dos sintomas e das lesões bolhosas (geralmente 2 mg/kg/dia). Efeitos adversos dose dependente incluem hemólise, especialmente em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), e metahemoglobinemia, a qual manifesta-se com cianose, dispneia, letargia e cefaleia.<sup>12</sup>

Crianças com deficiência de G6PD nas quais a dapsona e a sulfapiridina são contraindicadas devem ser tratadas com um agente alternativo. A colchicina, que exerce seu efeito anti-inflamatório pela inibição da motilidade, adesividade e quimiotaxia dos neutrófilos, tem demonstrado ser um opção eficaz nesses casos.<sup>6</sup> Outras opções incluem as sulfonamidas, corticoesteroides orais, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexate e ciclosporina. Existem ainda relatos do uso de antibióticos como a doxiciclina, eritromicina e oxacilina.<sup>4</sup>

A dermatose IgA linear na infância é geralmente considerada como tendo um bom prognóstico, com resolução espontânea dentro de meses a anos, geralmente próximo da puberdade. A forma neonatal tem sido associada com envolvimento grave da mucosa e falência respiratória.<sup>13</sup> Sequelas permanentes, incluindo a cegueira e disfagia, foram descritas.<sup>13,14</sup>

## CONCLUSÃO

A dermatose bolhosa IgA linear é uma doença autoimune bolhosa rara. Este relato alerta para esta condição, enfatizando suas manifestações clínicas, para que ela possa ser precocemente reconhecida. Salienta ainda a importância do

diagnóstico histo-imunopatológico, bem como o tratamento de primeira escolha. Embora a maioria dos pacientes tolere bem a droga, a dapsona deve ser administrada com cautela, uma vez que podem ocorrer efeitos adversos potencialmente graves.

## REFERÊNCIAS

1. Mintz EM, Morel KD. Clinical features, diagnosis, and pathogenesis of chronic bullous disease of childhood. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):459-62.
2. Kanwar AJ, Sandhu K, Handa S. Chronic bullous dermatosis of childhood in north India. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(5):610-2.
3. Rao CL, Hall III RP. Dermatose por Imunoglobulina A e Doença Bolhosa Crônica da infância. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick Tratado de Dermatologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p. 485-90.
4. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):38-50.
5. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(2):245-53.
6. Ang P, Tay YK. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(1):50-2.
7. Sachs JA, Leonard J, Awad J, McCloskey D, Festenstein H, Hitman GA, *et al*. A comparative serological and molecular study of linear IgA disease and dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1988;118(6):759-64.
8. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Caeiro JP, Anhalt GJ. Clinical, demographic, and immunohistologic features of vancomycin-induced linear IgA bullous disease of the skin. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(1):1-8.
9. Kuechle MK, Stegemeir E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS, *et al*. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(2 Pt 1):187-92.
10. Collier PM, Wojnarowska F, Millard PR. Variation in the deposition of the antibodies at different anatomical sites in linear IgA disease of adults and chronic bullous disease of childhood. *Br J Dermatol*. 1992;127(5):482-4.
11. Wojnarowska F, Bhogal BS, Black MM. Chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults are IgA1-mediated diseases. *Br J Dermatol*. 1994;131(2):201-4.
12. Mintz EM, Morel KD. Treatment of chronic bullous disease of childhood. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):699-700.
13. Salud CM, Nicolas ME. Chronic bullous disease of childhood and pneumonia in a neonate with VATERL association and hypoplastic paranasal sinuses. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):895-6.
14. Kishida Y, Kameyama J, Nei M, Hashimoto T, Baba K. Linear IgA bullous dermatosis of neonatal onset: case report and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2004;93(6):850-2.