

# Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso - diagnóstico diferencial com dermatite herpetiforme\*

## Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso - diagnóstico diferencial com dermatite herpetiforme

Wanessa Simão Barbosa<sup>1</sup>  
Jackeline Gomes Guerra<sup>2</sup>  
Luiz Fernando Fróes Fleury Júnior<sup>4</sup>

Camila Martins Rodarte<sup>1</sup>  
Vanessa Gomes Maciel<sup>3</sup>  
Maurício Barcelos Costa<sup>5</sup>

**Resumo:** O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso é um subtipo raro do lúpus eritematoso sistêmico, que ocorre ainda de forma mais incomum nos pacientes pediátricos. Relatamos o caso de uma adolescente de 12 anos, apresentando lesões vésico-bolhosas em face, pescoço, tronco, mucosas oral e genital, anemia, leucocitúria estéril, FAN: 1/1280 padrão nuclear pontilhado grosso, Anti-Sm e Anti-RNP positivos. O estudo anatomopatológico sugere dermatite herpetiforme e a imunofluorescência direta revela IgG, IgA e fibrina ao longo da zona de membrana basal. Apresentamos um caso típico de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e enfatizamos a importância do diagnóstico diferencial com a dermatite herpetiforme.

**Palavras-chave:** Auto-Imunidade; Colágeno tipo VII, Dermatite herpetiforme; Dermatopatias ; Vesiculobolhosas; Lúpus eritematoso sistêmico

**Abstract:** Bullous systemic lupus erythematosus is a rare subset of systemic lupus erythematosus that is even rarer in pediatric patients. We report a case of a 12-year-old girl who presented with a vesiculobullous eruption on her face, neck, trunk and genital and oral mucosa, as well as anemia, sterile pyuria, ANA (1:1280, speckled pattern) and positive anti-Sm and anti-RNP. Pathological examination suggested dermatitis herpetiformis, and direct immunofluorescence revealed IgG, IgA and fibrin in the epithelial basement membrane zone. We present a typical case of bullous systemic lupus erythematosus and emphasize the importance of clinical and histopathological differential diagnosis with dermatitis herpetiformis.

**Keywords:** Autoimmunity; Dermatitis herpetiformis; Lupus erythematosus, Systemic; Skin Diseases; Type VII collagen; Vesiculobullous

Recebido em 25.10.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 04.12.2010.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC – UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

<sup>1</sup> Médica especialista em Dermatologia pela SBD - Ex-residente de Dermatologia do HC/UFG – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Professora-adjunta do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – Universidade Federal de Goiás (IPTSP - UFG) - Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC – UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>3</sup> Professora-voluntária do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – Universidade Federal de Goiás (IPTSP - UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>4</sup> Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – Professor-assistente do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – Universidade Federal de Goiás (IPTSP - UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>5</sup> Mestre e doutorando em Patologia pela Universidade Federal de Goiás (UFG) - Chefe do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC – UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB) é subtipo raro do lúpus eritematoso sistêmico (LES), de ocorrência bastante incomum na infância e adolescência.<sup>1,2</sup> Os estudos mostram que 76% dos pacientes com LES são acometidos por lesões cutâneas no curso da doença e, desses, menos de 5% apresentam lesões bolhosas.<sup>3</sup> Em 23% dos pacientes com LES, a manifestação inicial se dá pelas lesões cutâneas.<sup>1</sup>

O quadro clínico de LESB é caracterizado por erupção cutânea vesíco-bolhosa disseminada, restrita ou não a áreas fotoexpostas. As bolhas podem ser grandes e tensas, semelhantes ao penfigoide bolhoso, ou pequenas e agrupadas, semelhantes à dermatite herpetiforme. As lesões acometem, preferencialmente, o tronco e a região supraclavicular, podendo comprometer mucosas, sobretudo boca e faringe. Pequenas bolhas na borda do vermelhão do lábio são vistas em 30% dos casos. Podem evoluir com hiperpigmentação residual e, ocasionalmente, evoluem com formação de cicatrizes ou milium. O prurido pode ou não estar presente.<sup>4</sup>

No exame histopatológico, observam-se bolha subepidérmica com microabscessos de neutrófilos nas papilas dérmicas, infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascular e, em alguns casos, ocorre vasculite leucocitoclástica. As alterações histológicas clássicas do LE, como atrofia da epiderme e degeneração hidrópica da camada basal, estão ausentes no LESB. Na imunofluorescência direta, ocorre depósito linear ou granular de IgG, IgA e C3 na zona de membrana basal.<sup>4</sup>

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 12 anos, admitida referindo que há 2 meses iniciou com lesões vesíco-bolhosas tensas, isoladas e agrupadas, em face, pescoço, tronco, mucosas oral e genital sobre placas eritemato-edematosas circinadas (Figuras 1 a 3). Paciente apresentava ainda astenia, febre ocasional e queda do estado geral, além de adenomegalias axilares e cervicais volumosas de 5 meses de evolução. Os exames laboratoriais mostraram anemia (Hb: 8,7), leucocitúria estéril (66.000), VHS: 98mm, FAN: 1/1280 padrão nuclear pontilhado grosso, Anti-Sm reagente, Anti-RNP reagente, C3 e C4 normais. Foi realizada biópsia da lesão de pele cujo anatomopatológico mostrou bolha subepidérmica com microabscessos neutrofílicos de papilas dérmicas sugestivo de dermatite herpetiforme (Figura 4). A imunofluorescência direta evidenciou depósito de IgG, IgA e fibrina ao longo da zona de membrana basal. O exame histopatológico da biópsia de linfonodo cervical revelou hiperplasia linfoide reacional. Foi feita também pesquisa de intolerância ao glúten que resultou em



FIGURA 1: Lesões vesíco-bolhosas tensas sob base eritemato-edematosa



FIGURA 2: Vesículas e bolhas isoladas e agrupadas

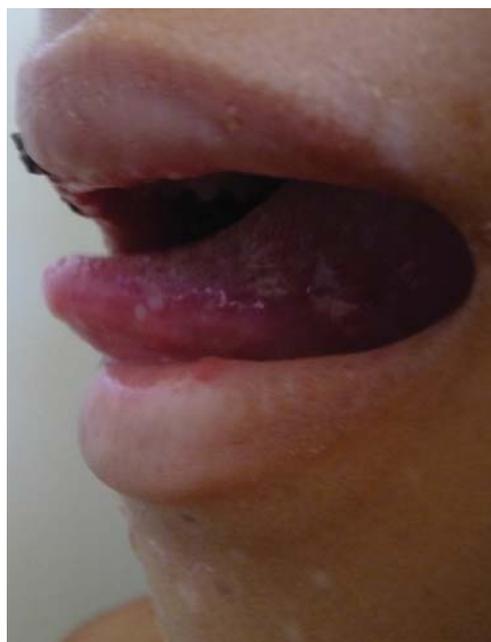


FIGURA 3: Exulceração em bordas de vermelhão labial e lateral de língua

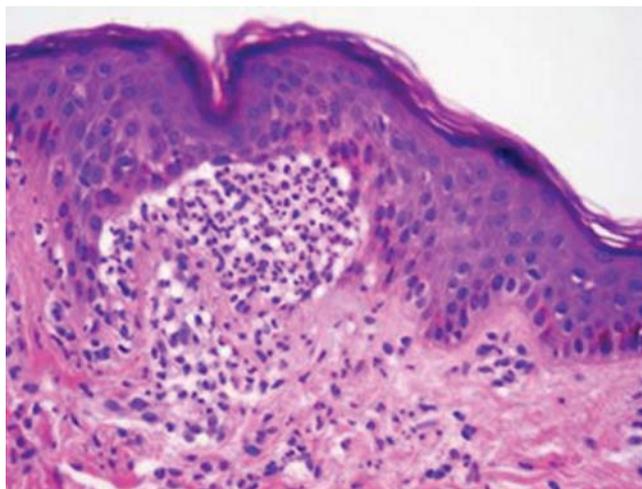


FIGURA 4: HE. Microabscesso de neutrófilos em papila dérmica

antigliadina IgA e IgG, antiendomísio e antitransglutaminase tecidual negativos.

Após conclusão diagnóstica, foi iniciado tratamento para LESB com dapsona 50 mg/dia associado à prednisona 20mg/dia (peso: 32,5Kg) e paciente obtve melhora completa das lesões após 1 mês, sendo então iniciada redução da dose de prednisona de forma gradual e lenta e mantida dapsona 50 mg/dia.

## DISCUSSÃO

O LESB é uma doença rara com incidência de menos de 0,2 casos por milhão/ano, representando somente 2-3% das dermatoses bolhosas subepidérmicas autoimunes. O LESB é uma desordem bolhosa adquirida, causada por anticorpos contra o colágeno tipo VII.<sup>5</sup>

As erupções bolhosas são manifestações cutâneas raras no LES.<sup>6,7</sup> Sabe-se que as lesões bolhosas estão intimamente ligadas ao LES, porém, a atividade da doença bolhosa pode ou não coincidir com a atividade da doença sistêmica.<sup>5,8</sup> A maior parte dos casos apresenta remissão sem complicações em período inferior a um ano.<sup>9,10</sup>

O LESB é forma bolhosa rara de LES com combinação distinta de características clínicas e imunopatológicas.<sup>6</sup>

Camisa, Sharma<sup>11</sup> propuseram os seguintes critérios para o diagnóstico de LESB:

(1) diagnóstico de LES baseado nos critérios estabelecidos pela Associação Americana de Reumatologia;

(2) presença das vesículas ou bolhas em áreas expostas ao sol, porém, não limitadas a esses locais;

(3) histologia compatível com o diagnóstico de dermatite herpetiforme;

(4) imunofluorescência indireta para anticor-

pos circulantes antimembrana basal negativa;

(5) imunofluorescência direta positiva para IgG, IgM ou ambos, e positiva também para IgA na zona da membrana basal.

Lesões bolhosas em um paciente com LES leva a dois importantes diagnósticos: LESB e LES com bolhas.<sup>10</sup>

O LES com bolhas caracteriza-se por lesões policíclicas com bolhas nas bordas, confinadas a áreas expostas ao sol, podendo ocorrer formação de cicatrizes.<sup>10</sup> No exame histopatológico, podem ser observadas intensa degeneração hidrópica da camada basal, edema da derme superior e, algumas vezes, necrose epidérmica. A formação de bolhas surge do dano severo à camada basal, levando à separação da membrana basal dos queratinócitos. Não ocorre formação de anticorpos contra o colágeno tipo VII. <sup>10</sup> Podem ocorrer depósitos de IgG e IgM na zona de membrana basal. A radiação ultravioleta, altos títulos de anticorpos anti-Ro, deposição de imunocomplexos e imunidade celular anormal são tidos como responsáveis pelo dano à camada basal.<sup>10</sup>

Os principais diagnósticos diferenciais do LESB são: epidermólise bolhosa adquirida (EBA), dermatite herpetiforme (DH), penfigoide bolhoso (PB) e dermatose bolhosa por IgA linear.

É importante lembrar que tanto a EBA quanto o LESB apresentam anticorpos contra o colágeno tipo VII presente na sublâmina densa da zona de membrana basal, além de apresentarem características genéticas semelhantes, pois têm associação com HLA-DR2.<sup>9</sup> Contudo, diferem na evolução da doença já que o LESB, com frequência, resolve-se dentro de um ano, enquanto a EBA tem um curso mais prolongado, além de não preencher critérios para LES.<sup>10</sup>

A DH pode apresentar a mesma clínica e histopatologia do LESB, porém, pode ser diferenciada desta pela presença de autoanticorpos marcadores da doença glúten-sensível: anti gliadina, antiendomísio e antitransglutaminase tecidual.<sup>7</sup> Além disso, na imunofluorescência direta ocorre depósito de IgA nas formas granular, fibrilar ou pontilhada, concentrada nas papilas dérmicas e ao longo da zona de membrana basal.

No LESB pode ocorrer depósito de IgA em 65% dos casos, contrastando com 13% nos casos de LES sem lesões bolhosas.<sup>7</sup> Camisa<sup>11</sup> relacionou o depósito de IgA com a atividade da doença e Miller e colaboradores, com o aumento da incidência de lesão renal.<sup>7</sup> O LESB apresenta, além de IgA, também IgG e IgM na zona de membrana basal, o que pode diferenciá-lo facilmente da DH, que apresenta somente depósito de IgA.

O tratamento do LESB mais eficaz é feito com a dapsona, sendo a resposta, em geral, rápida, mesmo em baixas doses (25-50mg/dia).<sup>5,10</sup> A dapsona age negativamente no sistema hidrogênio-mieloperoxida-

se dos polimorfonucleares que leva à inibição da produção de intermediários pró-inflamatórios do oxigênio, produzidos pela ativação de neutrófilos.<sup>12</sup> Além disso, a dapsona previne a produção da prostanglandina E2 mediada pela ciclo-oxigenase.<sup>1</sup>

Os pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase podem apresentar hemólise severa com o uso da dapsona e, por isso, devem ser pesquisados para essa deficiência antes do tratamento com a droga. Muitos pacientes apresentam uma queda dos níveis de hemoglobina em 1-2g/dL depois do início do tratamento, que podem ser parcialmente melhorados com o uso concomitante de 400UI de vitamina E, uma vez por dia.<sup>13</sup> Outros efeitos colaterais incluem metemoglobinemia, neuropatia motora, dermatite exfoliativa, hepatite, cefaleia, distúrbios gastrointestinais e, raramente, agranulocitose. A dapsona pode induzir síndrome de hipersensibilidade com achados semelhantes à infecção pela mononucleose. A síndrome, geralmente, começa em 4 a 6 semanas após o tratamento inicial. Os sintomas associados à síndrome são: prurido, febre, mal-estar, hepatite, elevação da

velocidade de hemossedimentação, linfadenopatia e linfocitose.<sup>12</sup>

A colchicina é uma opção terapêutica para doenças bolhosas mediadas por neutrófilos. A colchicina interfere na quimiotaxia dos neutrófilos e na liberação de enzimas lisossômicas pelos polimorfonucleares. Os efeitos colaterais mais comuns são: diarreia transitória e desconforto abdominal. Outros mais raros são: neuropatia e depressão da medula óssea.<sup>14</sup>

As lesões bolhosas do LE não respondem ao tratamento somente com corticosteroides sistêmicos. Devem ser associadas terapias adjuvantes em casos não responsivos ou intolerantes à dapsona, sendo relatados o uso de azatioprina, antimaláricos, micofenolato mofetil e ciclofosfamida.<sup>5,10</sup> Em um relato de caso, Malcangi et al<sup>15</sup> obtiveram boa resposta no controle do LESB com o uso de metotrexate em dose baixa (10mg/semana).

O caso relatado ilustra quadro típico de lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e chama a atenção para a importância no diagnóstico diferencial clínico e histopatológico com a dermatite herpetiforme. □

## REFERÊNCIAS

- Harris-Stith R, Erickson QL, Elston DM, David-Bajar K. Bullous eruption: a manifestation of lupus erythematosus. *Cutis*. 2003;72:31-7.
- Fujimoto W, Hamada T, Yamada J, Matsuura H, Iwatsuki K. Bullous Systemic Lupus Erythematosus as an Initial Manifestation of SLE. *J Dermatol*. 2005;32:1021-7.
- Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM. Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol*. 1995;132:921-8.
- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelge B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. 2010;19:1050-70.
- Tincopa M, Puttgen KB, Sule S, Cohen BA, Gerstenblith MR. Bullous lupus: an unusual initial presentation of systemic lupus erythematosus in an adolescent girl. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:373-6.
- Bittencourt AL, Dias NFC, Sadigursky M. Lupus Eritematoso Sistêmico Bolhoso: apresentação de um caso infantil. *An Bras Dermatol*. 1988;63:85-8.
- Oliveira VM, Cernea SS, Sotto MN, Vilela MAC. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: estudo de dois casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 1990; 65:23S-28S.
- Cotell S, Robinson ND, Lawrence C. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med*. 2000;18:288-99.
- Vieira FMJ, Oliveira ZNP. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso. *An Bras Dermatol*. 1998;73:143-7.
- Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2000;41:234-7.
- Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9:924-33.
- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin*. 2001;19:79-86.
- Glied M, Rico MJ. Treatment of autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin*. 1999;17:431-40.
- Cunningham B, Kirchmann T, Woodley D. Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:781-4.
- Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli MG. Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity. *Lupus*. 2003;12:63-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:  
**Wanessa Simão Barbosa**  
 Primeira Avenida, s/n - Setor Leste Universitário  
 74605 020 Goiânia GO) Brasil  
 E-mail: wanessasimao@yahoo.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Barbosa WS, Rodarte CM, Guerra JG, Maciel VG, Fleury Jr LFF, Costa MB. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso - diagnóstico diferencial com dermatite herpetiforme. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4 Supl 1):S92-5.