

Dermatose por IgA e IgG linear: relato de caso com boa resposta terapêutica à dapsona e ao micofenolato mofetil *

Linear IgA/IgG bullous dermatosis: successful treatment with dapsona and mycophenolate mofetil

Leny Passos¹
Christiane Matsuo³
Sinesio Talhari⁵

Renata Fernandes Rabelo²
Mônica Santos⁴
Carolina Talhari⁶

Resumo: Relata-se o caso de paciente feminina, de 21 anos, com dermatose por IgA e IgG linear. Inicialmente, a resposta clínica foi favorável à dapsona. Após a interrupção desta medicação, por crise de anemia sintomática, precipitada por malária, houve piora da doença, apesar da utilização da prednisona e pulsoterapia com metilprednisolona. A reintrodução da dapsona, associada ao micofenolato mofetil, possibilitou o controle da enfermidade.

Palavras-chave: Dapsona; Imunoglobulina A; Imunoglobulina G; Receptores de IgG

Abstract: A 21-year-old female presenting linear IgA and IgG disease initially responded well to dapsona therapy. However, the treatment with dapsona was withdrawn due to severe anemia induced by malaria, which led to worsening of the clinical picture. Although prednisone and methylprednisolone were tried, the patient responded only to the association of dapsona and mycophenolate mofetil.

Keywords: Dapsona; Immunoglobulin A; Immunoglobulin G; Receptors, IgG

INTRODUÇÃO

A dermatose por IgA linear (DAL) é definida como doença bolhosa adquirida, autoimune, caracterizada pela deposição linear de IgA ao longo da zona da membrana basal (MB).^{1,2} Apesar das dificuldades na distinção das buloses subepidérmicas, a partir de 1979, a DAL foi diferenciada da dermatite herpetiforme. Desde então, as doenças bolhosas com clivagem subepidérmica e depósito linear de IgA ao longo da MB passaram a ser automaticamente classificadas como DAL.^{3,4} Em 1998, Honokik e cols. demonstraram a presença de IgG contra antígenos epidérmicos circulantes em pacientes com DAL.⁵ Relatos subsequentes comprovaram os achados desse grupo.^{3,6,8}

A presença de deposição linear simultânea de IgA e IgG foi fundamental para a concepção de uma nova entidade clínico-patológica: a dermatose por IgA e IgG linear (DAGL).^{9,10} Contudo, a magnitude e relevância clínica desta classificação permanecem controversas, pois não parece haver diferenças na apresentação dermatológica e no espectro terapêutico das duas doenças. A razão para tal semelhança tem sido atribuída ao fato de a IgA ser um anticorpo com antígenos-alvos muito heterogêneos, contra vários componentes da MB. Um possível mecanismo de expansão intermolecular de epítomos seria responsável pela extensão da autoimunidade do antígeno BP180 até o BP230.^{3,5,8,11}

Recebido em 13.01.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 30.06.2010.

* Trabalho realizado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

Conflito de interesse: / *Conflict of interest:* Fundação de Medicina Tropical do Amazonas

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Especialista em Hematologia - Diretora da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) – Manaus (AM), Brasil.

² Residente de Dermatologia da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

³ Dermatologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

⁴ Doutorado em Medicina Tropical – Médica dermatologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

⁵ Doutorado em Dermatologia – Médico dermatologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

⁶ Doutorado - Professora de Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) – Manaus (AM), Brasil.

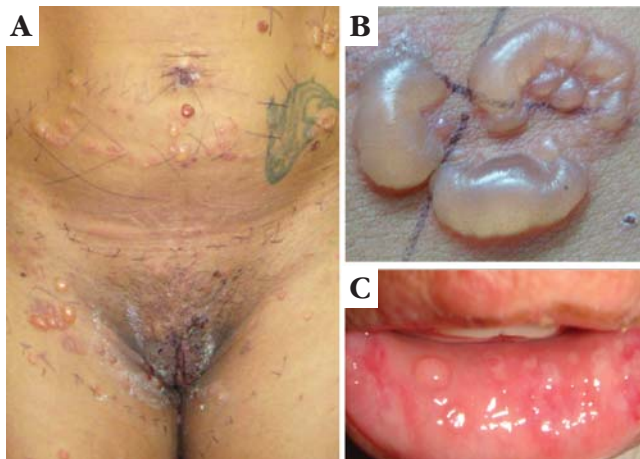


FIGURA 1: A. Vesículas e bolhas de conteúdo seroso e hemorrágico, localizadas no abdômen e região proximal das coxas. As marcações em X, na cor preta, correspondem à atitude cultural, frequente na região amazônica, B. Aproximação de lesões bolhosas (coxa direita), C. Vesículas e exulcerações na mucosa oral

Em contraposição, a IgG parece ter uma resposta muito mais restrita.³

Neste trabalho, é apresentado um caso de DAGL, complicado por malária, mas com boa resposta ao tratamento com dapsona e micofenolato mofetil.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 21 anos, natural e procedente de Manaus (AM), há 21 dias com lesões bolhosas, associadas à odinofagia e perda ponderal de 10 kg. Desde a infância, referia anemia de causa desconhecida. Ao exame, observaram-se vesículas e

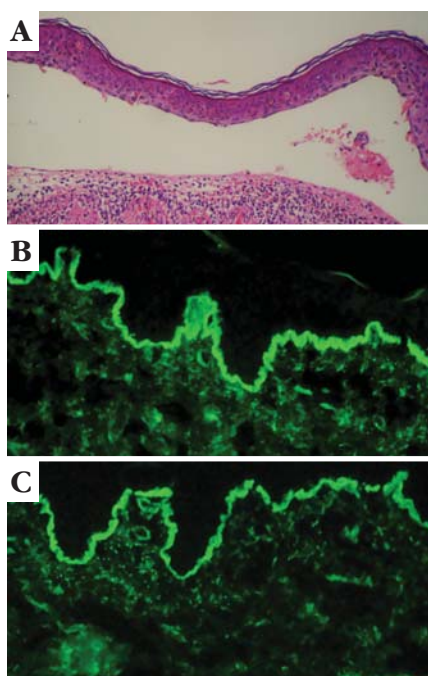


FIGURA 2: A. Bolha subepidérmica, com infiltrado inflamatório perivascular e intersticial, constituído por células polimorfonucleares (hematoxilina-eosina, 200X), B. Imunofluorescência direta com deposição linear de IgA e C. ao longo da zona da membrana basal

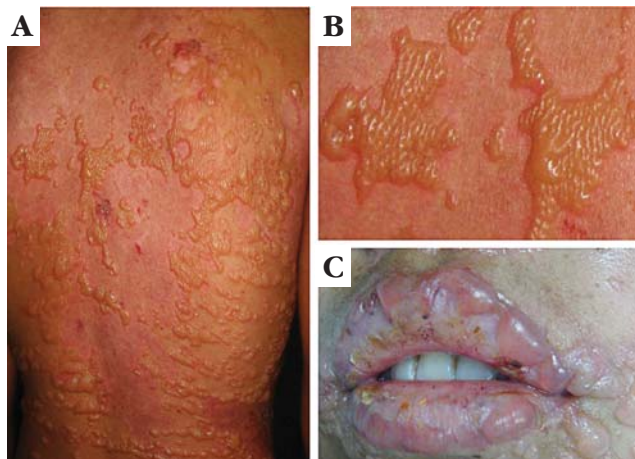


FIGURA 3: A. Vesículas e bolhas no dorso, dois dias após suspensão da dapsona, B. Vista aproximada de lesões bolhosas, C. Bolhas isoladas e coalescentes nos lábios

bolhas sobre base eritematosa e pele normal, localizadas no abdômen e região proximal das coxas (Figuras 1A e 1B). Havia vesículas na mucosa oral (Figura 1C) e na conjuntiva. A dosagem de glicose, ureia, creatinina, colesterol, triglicérides, ALT, AST, fosfatase alcalina, gama GT, ácido úrico, desidrogenase láctica (DHL) e eletrólitos encontrava-se dentro dos valores de referência; EAS normal. O exame de escarro foi negativo para BAAR e a radiografia de tórax era normal. O hemograma evidenciou anemia normocítica normocrômica (hemoglobina de 9,4g/dL). O exame histopatológico mostrou bolha subepidérmica e infiltrado inflamatório perivascular e intersticial, constituído de poucas células polimorfonucleares (Figura 2A). A imunofluorescência direta, perilesional, evidenciou deposição linear de IgA, IgG (Figuras 2B e 2C) e C3 ao longo da zona da membrana basal. Com base no exame histopatológico e imunofluorescência direta, fez-se o diagnóstico de DAGL. Dapsona (100 mg/dia) foi iniciada, com melhora da odinofagia e redução das lesões cutâneas na primeira semana de tratamento. A anemia continuou sendo monitorada por meio de exames regulares.

Doze dias após o início do tratamento, a paciente apresentou malária, complicada por anemia sintomática, com indicação de hemotransusão. Durante a terapia antimalárica (cloroquina 600mg no primeiro dia, seguido de 450mg/dia por mais 2 dias e primaquina 30 mg/dia por 7 dias), a dapsona foi mantida. Entretanto, houve piora progressiva da anemia, com astenia intensa, 14 dias após o término do tratamento da malária. O aumento da dosagem de DHL e nova pesquisa para *Plasmodium* negativa levaram à suspeita de hemólise. A dapsona foi suspensa e iniciou-se 60 mg/dia de prednisona (1,5 mg/kg/dia). Dois dias após



FIGURA 4: A. Disseminação das lesões cutâneas, sete dias após a interrupção da dapsona, B. Lesões bolhosas na região palmar e C. terço distal da perna e pé esquerdos

a suspensão da dapsona, a paciente apresentou novas vesículas e bolhas no dorso e mucosa oral (Figuras 3A, 3B e 3C). A administração de dapsona foi interrompida e iniciou-se micofenolato de mofetil (MMF) 1g/dia. Oito dias após o início do MMF, houve piora do estado geral, com hipoalbuminemia, anasarca, disseminação das lesões cutâneas (Figura 4A) e aparecimento de bolhas dolorosas nas extremidades (Figuras 4B e 4C). Fez-se pulsoterapia com metil-prednisolona (1g/dia) durante 3 dias, sem melhora do quadro dermatológico. Apesar do alto nível de DHL (1105U/L), indicativo de hemólise, os demais exames excluíram o diagnóstico de anemia hemolítica. A contagem de reticulócitos

(1,3%), bilirrubinas totais (0,4g/dL), atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) normal, ferro sérico (24mg/dL), saturação da transferrina (14%), ferritina sérica (856,95ng/mL) e mielograma, compatível com hiperplasia eritrocitária, definiu o diagnóstico de anemia por doença crônica, possibilitando a reintrodução da dapsona na dose de 100mg/dia. Após sete dias, houve melhora importante do quadro dermatológico, com involução das lesões bolhosas depois de 20 dias (Figuras 5A e 5B). Atualmente, quatro meses após a alta hospitalar, a paciente encontra-se sem lesões bolhosas, com dapsona, 100 mg/dia, e MMF, 1 g/dia.



FIGURA 5: A. Lesões bolhosas disseminadas, sete dias após a interrupção da dapsona, B. Involução das lesões bolhosas e completa reepitelização depois de 20 dias de tratamento com micofenolato de mofetil e dapsona

DISCUSSÃO

As observações relativas ao tratamento da DAGL são derivadas de estudos realizados em pacientes portadores de DAL, uma vez que as evidências clínicas revelam que quando há IgA linear, independentemente da presença de IgG, existe resposta terapêutica universal à dapsona.^{6,12} Porém, este medicamento apresenta efeitos colaterais importantes, dentre eles, alterações hematológicas, principalmente a metemoglobinemia e/ou anemia hemolítica. Apesar da conhecida predisposição à intolerância da droga pelos pacientes com deficiência da G6PD, a normalidade desta enzima não isenta o indivíduo do risco de hemólise. Os mecanismos pelos quais a dapsona produz hemólise são variados e incluem a formação de haptenos, imunocomplexos, radicais livres e adsorção de proteínas hemáticas.¹³ Na suspeita de hemólise, a dapsona deve ser descontinuada. Nestes casos, as principais alternativas terapêuticas são os glicocorticoides, azatioprina, metotrexate, tetraciclina, eritromicina e ciclosporina.^{1,6,14} O MMF tem sido usado com sucesso em pacientes com DAL.^{2,15} Trata-se de agente imunossupressor que inibe a desidrogenase monofosfato, enzima-chave na síntese de purinas.^{2,14} Apesar da introdu-

ção do MMF no tratamento da paciente aqui relatada, houve piora do quadro clínico, sendo necessária a reintrodução da dapsona. Este fato poderia ser explicado pelo longo tempo necessário para o início da ação do MMF.^{2,15}

É apresentado um caso de DAGL, de difícil tratamento, pelo fato de a paciente apresentar malária e anemia grave. Essas intercorrências inviabilizaram a continuidade do tratamento com dapsona. Pulsoterapia com metil-prednisolona e prednisona, por via oral, foram ineficazes no controle da doença.

Somente a reintrodução da dapsona, em associação ao MMF, possibilitou a remissão das manifestações dermatológicas. A DAGL é uma enfermidade de reconhecimento relativamente recente, cujas características clínicas e terapêuticas ainda têm sido vinculadas a estudos realizados em pacientes portadores de DAL. O relato de casos, principalmente os de difícil manejo como este, é imprescindível para que a orientação terapêutica apropriada e baseada em evidências clínicas seja futuramente utilizada. □

REFERÊNCIAS

1. Zone JJ. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol*. 2001;28:651-3.
2. Talhari C, Mahnke N, Ruzicka T, Megahed M. Successful treatment of linear IgA disease with mycophenolate mofetil as a corticosteroid sparing agent. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:297-8.
3. Allen J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: the IgA and IgG response to dermal antigens demonstrates a chiefly IgA response to LAD285 and a dermal 180-kDa protein. *Br J Dermatol*. 2003;149:1055-8.
4. Horiguchi Y, Ikoma A, Sakai R, Matsutani A, Ohta M, Hashimoto T. Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. *J Dermatol*. 2008;35:737-43.
5. Honoki K, Muramatsu T, Tsubakimoto A, Shirai T. Linear IgA bullous dermatosis with circulating IgG autoantibodies to the 230 kD epidermal antigen. *J Dermatol*. 1998;25:503-9.
6. Sheridan AT, Kirtschig G, Wojnarowska F. Mixed immunobullous disease: is this linear IgA disease? *Australas J Dermatol*. 2000;41:219-21.
7. Metz BJ, Ruggeri SY, Hsu S, Reed JA, Ghohestani AS, Uitto J, et al. Linear IgA dermatosis with IgA and IgG autoantibodies to the 180 kDa bullous pemphigoid antigen (BP180): evidence for a distinct subtype. *Int J Dermatol*. 2004;43:443-6.
8. Watanabe M, Tsunoda T, Tagami H. A subepidermal blistering dermatosis associated with coexistent IgG and IgA anti-dermal basement membrane zone antibodies; demonstration of IgG antibodies reactive against a 200-kDa dermal antigen. *Eur J Dermatol*. 2002;12:603-6.
9. Darling TN, Cardenas AA, Beard JS, Sau P, Yee CL, Zone JJ, et al. A child with antibodies targeting both linear IgA bullous dermatosis and bullous pemphigoid antigens. *Arch Dermatol*. 1995;131:1438-42.
10. Miyagawa S, Kiriya Y, Shirai T, Ohi H, Sakamoto K. Chronic bullous disease with coexistent circulating IgG and IgA anti-basement membrane zone antibodies. *Arch Dermatol*. 1981;117:349-53.
11. Viglizzo G, Cozzani E, Nozza P, Occella C, Parodi A. A case of linear IgA disease in a child with IgA and IgG circulating antibodies directed to BPAG2. *Int J Dermatol*. 2007;46:1302-4.
12. Kanagusuko T, Aoki V, Tebcherani AJ, Sanchez APG. Dermatoze por IgA linear induzida pela gestação. *An Bras Dermatol*. 2008;83:49-52.
13. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol*. 1993;129:507-13.
14. Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:677-9.
15. Marzano AV, Ramoni S, Spinelli D, Alessi E, Berti E. Refractory linear IgA bullous dermatosis successfully treated with mycophenolate sodium. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:364-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Carolina Talhari
 Avenida Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro
 69040-000 Manaus (AM) - Brasil
 E-mail: carolinatalhari@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Passos LN, Rabelo RF, Matsuo C, Santos M, Talhari S, Talhari C. Dermatoze por IgA e IgG linear: relato de caso com boa resposta terapêutica à dapsona e ao micofenolato mofetil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):747-50.