

Pénfigo por IgA variante dermatosis neutrofílica intraepidérmica

IgA Pemphigus the intraepidermal neutrophil dermatosis variant

Magdalena Bosio Bonet,* Verónica Bonetto,* Lucía Juárez-Villanueva,* Enrique Valente,†
Alejandro Ruiz-Lascano,§ María Kurpis||

Palabras clave:

Dermatitis neutrofílica intraepidérmica por IgA, pénfigo intraepidérmico por IgA, pénfigo por IgA.

Key words:

IgA intraepidermal neutrophilic dermatosis, IgA intraepidermic pemphigus, IgA pemphigus.

* Residente del Servicio de Dermatología. Alumna de la Carrera de Postgrado de la Universidad Católica de Córdoba.

† Médico de planta del Servicio de Dermatología. Docente de la Carrera de postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

§ Jefe del Servicio de Dermatología. Director de la Carrera de Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

|| Jefa del Servicio de Patología.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
09/Marzo/2017.
Aceptado:
06/Julio/2017.



RESUMEN

El pénfigo por IgA es una dermatosis ampollar, caracterizada por el depósito de IgA en los espacios intercelulares de los queratinocitos de la epidermis. Se presenta en adultos y ancianos con leve predominio en mujeres. Se reconocen dos tipos de pénfigo IgA según la histología y la clínica. El tipo subcórneo: vesículas flácidas y pústulas de base eritematosa, y el tipo IgA intraepidérmico: lesiones eritematosas y exudativas, borde pustuloso «en girasol». El diagnóstico definitivo se confirma con la histopatología y con la inmunofluorescencia directa. El tratamiento de primera línea es la dapsona, y presenta evolución crónica. A continuación se muestra el caso de un paciente de sexo masculino, de 64 años de edad con diagnóstico de pénfigo por IgA variante intraepidérmica.

ABSTRACT

Pemphigus by IgA is blistering dermatosis, characterized by the deposition of IgA in the intercellular spaces of the epidermal keratinocytes. It occurs in adults and elderly with a slight predominance in women. The subcorneal type: flaccid vesicles and erythematous base pustules, and the intraepidermal IgA type: erythematous and exudative lesions, pustular border «in sunflower», are recognized in two types of IgA pemphigus according to histology and clinical practice. The definitive diagnosis is confirmed by histopathology and direct immunofluorescence. The first line treatment is dapsone, and presents chronic evolution. The following is a case of a 64-year-old male patient diagnosed with intraepidermal variant IgA pemphigus.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo IgA es una dermatosis ampollosa crónica caracterizada por la presencia de lesiones vesiculopustulosas y depósitos intercelulares de IgA en la epidermis.

Fue descrita por primera vez por Wallach y col. en 1982.

Forma parte de un grupo de enfermedades cutáneas intraepidérmicas inmunomediadas. A diferencia del pénfigo mediado por la inmunoglobulina G (IgG), el pénfigo de IgA se caracteriza por autoanticuerpos de IgA que se unen a los tejidos y que se dirigen a las proteínas desmosómicas de la epidermis.

Histopatológicamente, predominan la acantosis epidérmica y la infiltración de neutrófilos, por lo que se han utilizado los sinónimos de dermatosis intraepidérmica de IgA neutrofílica, pustulosis IgA intraepidérmica y dermatosis vesiculopustular de IgA intercelular para describir este grupo de enfermedades.

A su vez, éste se clasifica en tipo dermatosis pustulosa subcórnea y el tipo intraepidérmico.

A continuación presentamos un caso de pénfigo por IgA variedad neutrofílica intraepidérmica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 64 años de edad, sin antecedentes personales patológicos, quien acudió a consulta por presentar lesiones pruriginosas en abdomen y pliegues de varios meses de evolución. Al examen físico presentó numerosas placas eritematosas circinadas exudativas infiltradas con reborde pustuloso, muy pruriginosas en tronco anterior y posterior, miembros superiores, rostro y pliegues (*Figuras 1-3*); además presentó erosión de base eritematosa con despegamiento epidérmico del párpado superior izquierdo (*Figura 4*), con signo de Nikolsky negativo, sin compromiso de mucosas. Con la clínica mencionada se plantearon los siguientes diagnósticos presuntivos: linfoma cutáneo de células T, pustulosis subcórnea, dermatosis ampollares mediadas por IgA. Se realizó biopsia de la lesión con estudio para histopatología, inmunofluorescencia directa y estudio

microbiológico. La histopatología de toma de biopsia intralesional informó: H/E: microabcesos intraepidérmicos con acúmulo de neutrófilos y subcórneos, espongiosis moderada con formación de bullas suprabasales y ligera acantólisis de queratinocitos. En dermis se observó infiltrado

inflamatorio mononuclear con extravasación eritrocitaria y aislados eosinófilos (*Figura 5*). La inmunofluorescencia de toma de biopsia perilesional informó: depósitos de IgA entre los queratinocitos con patrón en panal de abejas. Los cultivos de microbiología fueron negativos.

Ante estos hallazgos se arribó al diagnóstico de Pénfigo por variante intraepidérmica.

Se solicitó: hepatograma, hemograma, dosaje de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y proteinograma por electroforesis, radiografía de tórax y ecografía abdominal todo dentro de parámetros normales.



Figura 1. Placas eritematosas circinadas exudativas infiltradas con reborde pustuloso muy pruriginosas en tronco anterior.



Figura 3. Placa eritematosa circinada infiltrada con reborde pustuloso en miembro superior derecho.



Figura 2. Mayor aumento de placa eritematosa exudativa en tronco.



Figura 4. Erosión de base eritematosa con despegamiento epidérmico del párpado superior izquierdo.

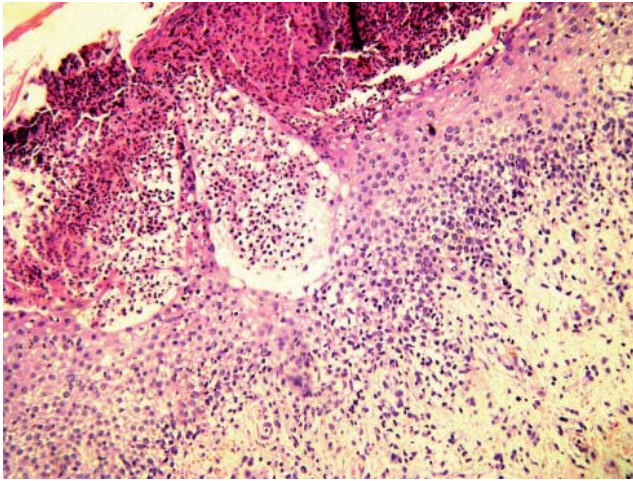


Figura 5. Hematoxilina eosina 40 x se observan microabscesos intraepidérmicos con acúmulo de neutrófilos y subcórneos, espongiosis moderada con formación de bullas suprabasales y ligera acantólisis de queratinocitos. En dermis se observó infiltrado inflamatorio mononuclear con extravasación eritrocitaria y aislados eosinófilos.

Se inició el tratamiento con Dapsona, 100 mg diarios, con franca mejoría de las lesiones y la sintomatología. Al no presentar resolución completa de las lesiones, luego de nueve meses de tratamiento, se decidió asociar acitretin, presentando mejoría de la clínica. El paciente continuó en tratamiento durante un año y se perdió su seguimiento.

DISCUSIÓN

El pénfigo por IgA es una dermatosis ampollar, caracterizada por el depósito de IgA en los espacios intercelulares de los queratinocitos de la epidermis. Se presenta en adultos y ancianos con leve predominio en mujeres, aunque se han descrito casos en la infancia. Hemos encontrado 37 casos del tipo dermatosis pustulosa subcórnea y 30 del tipo intraepidérmico, como es el caso de nuestro paciente.¹ La distribución por razas es desconocida. Una revisión de 28 casos entre 1982 y 1997 determinó que la edad promedio de inicio era de 53 años.¹

En cuanto a la clínica, se caracteriza un comienzo subagudo. Las lesiones cutáneas aparecen inicialmente como ampollas tensas, pero generalmente se vuelven translúcidas claras, llenas de líquido, y posteriormente se transforman en pústulas debido a la acumulación de neutrófilos.

Se distinguen dos tipos principales de pénfigo IgA, basados en los distintos patrones histológicos y de depósito de IgA en la epidermis: el tipo dermatosis pustulosa subcór-

nea y el tipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica; algunos autores han identificado un tercer subtipo que han denominado pénfigo foliáceo IgA,¹ que se asemeja clínica e histológicamente al pénfigo foliáceo, pero con anticuerpos de tipo IgA contra la desmogleína 1.¹

Los pacientes del tipo dermatosis pustulosa subcórnea presentan vesículas flácidas y pústulas, junto con lesiones erosivocostrosas sobre una piel eritematosa, mientras que el tipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica se caracteriza por la presencia de lesiones anulares con centro eritematoso y exudativo y borde pustuloso, que ofrecen una imagen en girasol. Las lesiones se distribuyen de forma diseminada con preferencia por los grandes pliegues (axilas e ingles). No suele haber compromiso mucoso y el prurito es bastante intenso, como refería nuestro paciente.^{2,3} Se han publicado casos de pacientes diagnosticados de pénfigo IgA con lesiones similares a una dermatitis herpetiforme. El diagnóstico se realiza con la histopatología y la inmunofluorescencia directa. El examen histopatológico del tipo pustulosis subcórnea muestra pústulas o vesícula subcórnea acantolítica con una infiltración de neutrófilos en epidermis superior, mientras que el tipo intraepidérmico muestra pústulas en la epidermis inferior o completa y acantólisis intraepidérmica. En cuanto a la inmunofluorescencia directa, el tipo subcórneo presenta depósito de IgA intercelular en la parte superior de la epidermis, mientras que la inmunofluorescencia indirecta revela autoantígenos IgA en el 50% de los casos dirigidos contra la sustancia intercelular de la parte superior de la epidermis; estos autoantígenos se corresponden con la desmocolina 1. En cambio, la variante intraepidérmica en la inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA en el espesor de la epidermis en panal de abejas y la inmunofluorescencia indirecta demuestra autoantígenos circulantes contra la desmogleína 1 o 3.⁴ Respecto a los diagnósticos diferenciales, se pueden incluir entidades como la dermatitis herpetiforme, la foliculitis pustulosa eosinofílica, el pénfigo foliáceo y la dermatosis pustulosa subcórnea, la pustulosis exantemática aguda, la psoriasis pustulosa anular y la dermatosis por depósito de IgA lineal. El tratamiento médico se dirige a reducir la inflamación, ya que representa un grupo de enfermedades ampollas manifestadas clínicamente por una inflamación crónica, por lo cual algunos autores consideran como el principal tratamiento los corticoides. Otros proponen el efecto antineutrófilico de las sulfonas como tratamiento de primera elección, a dosis de 100 mg/día, asociadas o no a corticoides orales y tópicos. Estudios muy recientes resaltan el valor de los retinoides como opción terapéutica. Se ha reportado en la literatura un caso en el cual combinaron

sulfonas y acitretín o adalimumab y mofetil micofenolato y consiguieron una rápida respuesta en un paciente con pénfigo IgA resistente.

A diferencia del pénfigo IgG, el pénfigo IgA no es controlado por los esteroides solos. La dapsona es fármaco de elección para el tratamiento del pénfigo IgA.

Otras opciones terapéuticas incluyen: etretinato, isotretinoína, psoraleno más UVA, colchicina, sulfapiridina, esteroides sistémicos, ciclofosfamida, plasmaféresis y metotrexato.

Los depósitos de IgA funcionan como ligandos para los neutrófilos y el TNF- α , lo cual causa la agregación de los neutrófilos y liberación de enzimas proteolíticas, que son responsables de la acantólisis de la epidermis. Adalimumab es un anticuerpo recombinante contra TNF- α , modula respuestas biológicas inducidas o reguladas por TNF- α y produce cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1), mediante Inhibición del TNF- α ; el adalimumab es capaz de disminuir Infiltración de neutrófilos en la epidermis, disminuyendo así los efectos nocivos de los neutrófilos en la epidermis. Adalimumab y micofenolato mofetil deben ser considerados como terapia en los casos de pénfigo por IgA recalcitrante.⁵ En cuanto a la evolución y el pronóstico, a diferencia del pénfigo mediado por IgG, el pénfigo IgA usualmente exhibe un fenotipo clínico crónico más benigno. El pronóstico generalmente es bueno de acuerdo con los datos clínicos limitados disponibles. Es una enfermedad ampollosa superficial y generalmente se cura sin cicatrices si se trata adecuadamente. La mortalidad directamente por pénfigo

IgA no ha sido reportada. En algunos pacientes con pénfigo IgA, el prurito es un síntoma significativo y puede interferir con la vida diaria del paciente.

También se ha relacionado esta enfermedad con la presencia de una gammapatía IgA monoclonal y, raramente, con un mieloma múltiple IgA. Otros casos descritos la asociaron con procesos malignos hematológicos, incluyendo neoplasias originadas en la célula B, y con tumores sólidos, por lo que hay que descartar estas asociaciones en pacientes afectados de pénfigo IgA.⁶ En el caso reportado se obtuvieron proteinogramas por electroforesis y estudios por imágenes normales.

CONCLUSIÓN

El cuadro resulta interesante por la dificultad diagnóstica, ya que se trata de una variable poco frecuente de pénfigo, sobre todo la variante intraepidérmica, entidad que comenzó a describirse alrededor de 1982; además representa un desafío ante la dificultad terapéutica, por lo que es importante conocer otras alternativas reportadas en la literatura.

Correspondencia:

Magdalena Bosio Bonet

Hospital Privado de Córdoba.

Dirección Postal: Naciones Unidas 346,

Córdoba, Argentina.

Tel: +54-351-4688810

E-mail: maguibosibonet@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalo I, Iglesias C, Díaz-Recuero JL, Pérez-Tato B, Ruiz-Fernández P, Sánchez de Paz F. Pénfigo IgA. *Actas Dermosifiliogr.* 2003; 94 (9): 611-615.
2. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011; 29 (4): 437-442.
3. Geller S, Gat A, Zeeli T, Hafner A, Eming R, Hertl M et al. The expanding spectrum of IgA pemphigus: a case report and review of the literature. *Br J Dermatology.* 2014; 171 (3): 650-656.
4. Tajima M, Mitsuhashi Y, Irisawa R, Amagai M, Hashimoto T, Tsuboi R. IgA pemphigus reacting exclusively to desmoglein 3. *Eur J Dermatol.* 2010; 20 (5): 626-629.
5. Howell SM, Bessinger GT, Altman CE, Belnap CM. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53 (3): 540-543.
6. Puigserver MN, Rocamora V, Matanza I. A propósito de un caso de pénfigo IgA, variante dermatosis neutrofílica intraepidérmica. *Medicina Cutánea Ibero-latino-americana.* 2015; 43 (2): 149-152.