

## Pénfigo vulgar inducido por fármacos tratado con dosis altas de inmunoglobulina: Reporte de un caso

Asael Manjarrez Esquivel,\* José Carlos Campos Canchola†

### RESUMEN

**Introducción:** El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune en la que los anticuerpos circulantes se encuentran y resuelvan los tejidos contra los queratinocitos. El curso de la enfermedad es progresiva y puede causar un shock séptico a la muerte. El tratamiento convencional es con esteroides, inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida) e inmunomoduladores (dapsona, el oro). Inmunoglobulina puede ser utilizado como parte del tratamiento a veces.

**Caso clínico:** Este es el caso de una mujer de 51 años de edad, con diabetes tipo 2, que culmina con síntomas de enfermedad tipo influenza, que fue tratada con cefalexina y nimesulida, a las 12 horas de eritema macular tratamiento presentado, que se encuentra en las extremidades y el pecho, asociada a prurito, vesículas y ampollas. Ella presentó shock séptico secundario a neumonía de la comunidad con fallo múltiple de órganos y requirieron de apoyo en la unidad de cuidados intensivos. Fue tratada con hidrocortisona, clorfeniramina, antibióticos y oseltamivir, ya que logra unos criterios de funcionamiento de la influenza. Fue tratada con inmunoglobulina debido al aumento en la piel de las lesiones de extensión. Después del tratamiento con inmunoglobulina lesiones de la piel disminuye. La piel's biopsia informó el pénfigo vulgar.

**Discusión:** inmunoglobulina es una alternativa en el tratamiento del pénfigo vulgar, cuya enfermedad no puede ser controlada con esteroides

**Conclusión:** La inmunoglobulina es útil en el pénfigo inducido por fármacos.

**Palabras clave:** Inmunoglobulina, pénfigo vulgar, enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

### SUMMARY

**Introduction:** Pemphigus vulgaris is an autoimmune disease in which circulating antibodies are found and fixed tissues against keratinocytes. The course of the disease is progressive and can cause from septic shock to death. Conventional treatment is with steroids, immunosuppressants (azathioprine, cyclophosphamide) and immunomodulators (dapsona, gold). Immunoglobulin can be used as part of the treatment sometimes.

**Case report:** This is the case of a female of 51-year-old, with type 2 diabetes, with signs and symptoms of influenza-like illness, she was treated with cephalexin and nimesulide, at 12 hrs of treatment presented macular erythema, located in the limbs and chest, associated to itching, vesicles and blisters. She presented septic shock secondary to community-acquired pneumonia with multiple organ failure and require support in The intensive care unit. She Was treated with hydrocortisone, chlorpheniramine, antibiotics and oseltamivir because she accomplished operational criteria of influenza. She Was treated with immunoglobulin because of increase in skin lesions extension. After immunoglobulin treatment the skin lesions decreased. The skin's biopsy reported pemphigus vulgaris.

**Discussion:** Immunoglobulin is an alternative in the treatment of pemphigus vulgaris whose disease can not be controlled with steroids.

**Conclusion:** Immunoglobulin is useful in drug-induced pemphigus.

**Key words:** Pemphigus, immunoglobulin, steroids, vesicles.

\* Médico Adscrito a Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ISSEMyM y del Centro Médico Adolfo López Mateos.

† Médico Residente del segundo año de la Especialidad de Medicina Crítica en el Centro Médico Adolfo López Mateos.

### INTRODUCCIÓN

El pénfigo corresponde a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias que afectan la piel y las mucosas. Desde el punto de vista histológico se observan ampollas intradérmicas debidas a acantólisis (separación de las células epidérmicas una de otra) y en la inmunología se aprecian anticuerpos intercelulares epidérmicos, tanto en

las lesiones como en el suero (circulantes), contra los componentes de la superficie celular de los queratinocitos. Tiene una incidencia de 0.1-0.5 casos/10,000 personas/año. Se manifiesta entre la cuarta y quinta década de la vida, afecta por igual a uno y otro sexo. La variante más frecuente es el pénfigo vulgar (69-80%). El curso natural de la enfermedad es progresivo, en muchos casos da lugar a muerte como consecuencia de la aparición de sépsis.<sup>1-3</sup> La piedra angular de la terapia es la administración de esteroides sistémicos en dosis altas. Las drogas inmunosupresoras (azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, metotrexate) o inmunomoduladores (dapsona, oro, antibióticos) son utilizadas como adyuvantes, además pueden reducir la necesidad y evitar los efectos adversos de los esteroides.<sup>4,5</sup>

De acuerdo con las guías para el uso de inmunoglobulina para el tratamiento de los pacientes con enfermedades ampollas autoinmunes mucocutáneas, la inmunoglobulina está indicada si la terapia convencional falla, si el paciente presenta efectos adversos serios con la terapia convencional, si la terapia convencional está contraindicada o si el paciente tiene enfermedad progresiva.<sup>6</sup>

En este trabajo se describe el caso de una mujer, con pénfigo vulgar originado por el uso de cefalexina, tratada exitosamente con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años de edad, con DM2 de 2 años de diagnóstico. Con síndrome gripal de 5 días previo a su ingreso, fue tratada con cefalexina y nimesulide. A las 12 horas de tratamiento cursó con eritema en piernas, úlceras orales y odinofagia, se diagnosticó urticaria y se envió a nuestra unidad hospitalaria. A su ingreso se encontró cavidad oral con úlceras y rasgos de sangrado, con eritema macular pruriginoso, que desaparecía a la digito-presión localizado en tórax, abdomen y extremidades (eritrodermia). Extremidades superiores con petequias en zona de presión. Los paraclínicos mostraron: Hb 15.7, leu 10,500, plaq 40,000, TP 21, TPT 77, INR 2, gluc 250, Cr 4.6, BUN 63, Na 130, K 5.3, Cl 97, BT 4.09, BD 4.09, BI 0, TGO 48, TGP 78, FA 345, DHL 249, EGO: pH 5.5, den 1,025, prot 100 mg/dL, gluc 100 mg/dL, cet (-), cilindros hialinos. GA: pH 7.18, PaCO<sub>2</sub> 13, PaO<sub>2</sub> 67, HCO<sub>3</sub> 4.9, déficit de base de -23, saturación 89%. Un USG renal bilateral se reportó como normal, el USG de hígado y vía biliar

con datos de colecistitis no litiásica aguda, la RX de tórax con infiltrado parahiliar en campo pulmonar derecho (*figura 1*).

Se inició tratamiento con levofloxacin, insulina IV, colorfenamina, cristaloides (solución salina), hidrocortisona y norepinefrina; fue referida a hospitalización. Cursó con dificultad respiratoria, se inició ventilación mecánica, se agregó al tratamiento oseltamivir 150 mg VO c/12 hrs, ya que cumplía criterios operativos de influenza; debido a datos de choque séptico con falla orgánica múltiple fue referida a unidad de cuidados intensivos (UCI) a 24 horas de ingreso al hospital. Al llegar a UCI se confirmó la trombocitopenia (8,000) y no se encontraron esquistocitos en frotis periférico. Se transfundieron aféresis plaquetarias y plasma fresco congelado, se trató con meropenem 1 gr IV c/8 hrs, amikacina 1 gr IV c/24 hrs, vancomicina 1 gr IV c/12 hrs y oseltamivir 150 mg X SNE c/12 hrs. Continuó con apoyo mecánico ventilatorio. Se valoró por dermatología que describió la enfermedad como dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades con eritema difuso, vesículas y ampollas en extremidad superior izquierda y en muslo derecho probablemente secundario a uso de cefalosporina (eritrodermia medicamentosa). El Servicio de Hematología consideró que la trombocitopenia era crónica y que se agudizó con la infección. A las 48 horas de estancia en UCI las vesículas y ampollas incrementaron en cantidad (*figura 2*), continuó con trombocitopenia (plaquetas 25,000), por lo que se inició inmunoglobulina a dosis de 1 gr/kg en un solo día (dosis total 72 grs). Se solicitaron anticuerpos anti DNA, ANA que fueron negativos,



**Figura 1.** Radiografía de tórax al ingreso a hospitalización.

fracción C3 y C4 de complemento con rangos normales; panel viral VIH, VHC, VHB negativos; influenza A H1N1 negativo, se tomó biopsia de piel, los cultivos fueron negativos. A su séptimo día en UTI por mejora del problema pulmonar se retiró sedación y norepinefrina; íntegra neurológicamente, con plaquetas de 114,000, se limitó la formación de ampollas. Debido a datos de polineuropatía del paciente en estado crítico, se realizó traqueostomía. Se retiró del ventilador mecánico y se egresó a hospitalización por mejoría con los siguientes paraclínicos: leu 4,700, Hb 10, plaq 144,000, TP 12, TPT 32, INR 1, Gluc 183, Cr 0.5, BT 1.4, BD 1.03. El reporte histopatológico de la biopsia de piel fue pénfigo vulgar.



**Figura 2.** Lesiones dérmicas. Imagen derecha con ampollas en muslo y afcción de mucosa de labios mayores. Imagen izquierda ampollas en antebrazo y eritema.

## DISCUSIÓN

Este caso viene a sumarse con los reportados por otros autores, quienes han observado excelente reacción a la inmunoglobulina intravenosa a dosis altas para el tratamiento del pénfigo vulgar. La literatura reporta que la inmunoglobulina es una alternativa efectiva para pacientes con pénfigo vulgar en quienes la enfermedad no puede ser controlada con dosis altas de esteroides en forma crónica. Es especialmente útil en pacientes en quienes el uso de inmunosupresores se encuentra contraindicado. Otros beneficios de la terapia con inmunoglobulina son: 1) tiene efecto ahorrador de esteroides; 2) éste puede ser usado como monoterapia; 3) es relativamente seguro comparado con el uso de esteroides; 4) puede causar remisión del pénfigo vulgar.<sup>7</sup>

Es común que la mayoría de los pacientes con pénfigo no tenga antecedentes de algún factor precipitante relacionado con su padecimiento; sin embargo, existe un pequeño grupo en los que el pénfigo se induce por medicamentos, reportando como casos únicos aislados los ocasionados por cefalosporinas (en este caso por cefalexina). Los pénfigos medicamentosos se encuentran relacionados con los mismos alelos HLA de predisposición que los pénfigos autoinmunitarios. La inducción de acantólisis autoinmunitaria se debe, quizá a la intervención simultánea de un mecanismo bioquímico y de la inducción de una respuesta autoinmune, donde ambos mecanismos no se excluyen entre sí. La mayoría de los pacientes con pénfigos inducidos por fármacos tiene anticuerpos circulantes o fijos a los tejidos capaces de activar a las proteinasas, por lo que se deben considerar pénfigos autoinmunes, tal vez por esta teoría la inmunoglobulina tuvo éxito como monoterapia en este paciente.<sup>1</sup>

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina en las enfermedades autoinmunes es incierto. En pénfigo se ha visto que reduce rápida, dramática y selectivamente los anticuerpos. La reducción de los anticuerpos es tan rápida como removerlos físicamente mediante prostaféresis y mucho más rápida que con el uso de tratamiento convencional (altas dosis de esteroides y citotóxicos). Por otra parte la reducción es altamente selectiva, no reduciendo los niveles de los anticuerpos no relacionados. Por otra parte se cree que bloquea la síntesis de anticuerpos, incrementa el catabolismo de los mismos y que las preparaciones contienen agentes que los

bloquean.<sup>5,8</sup> Algunos autores recomiendan el uso de inmunoglobulina a dosis altas en caso de: 1) enfermedad extensa y debilitante que afecta a varias mucosas; 2) pacientes con contraindicaciones para corticoesteroides o inmunosupresores, y 3) pacientes con efectos adversos derivados del uso crónico de corticoesteroides.<sup>5-8</sup>

Por tales motivos en este paciente se prefirió el uso de inmunoglobulina en lugar de los esteroides ya que al presentar choque séptico los esteroides disminuirían más la respuesta inmune general y permitirían deterioro clínico, por otra parte contribuirían al deterioro en el control de la glucosa. Además por la rapidez en la mejora del cuadro clínico esperada, ya que se trataba de una enfermedad muy agresiva y que se vio complicada con trombocitopenia de etiología multifactorial, incluyéndose la etiología autoinmune probablemente.

En la literatura existen reportes controversiales en cuanto a la respuesta del pénfigo al tratarse con inmunoglobulina y la mayoría de ellos han sido realizados en control crónico de la enfermedad y en forma conjunta con esteroides. En los cuales se utilizaron varios ciclos de inmunoglobulina, sólo un trabajo reportó que la administración de un solo ciclo de inmunoglobulina durante 5 días tuvo beneficio terapéutico para disminuir la actividad de la enfermedad, el uso cíclico en algunos casos se encontró remisión de la enfermedad en pénfigo refractario.<sup>9,10</sup> Lo cual concuerda con el presente caso ya que sólo con una dosis de inmunoglobulina mostró mejora y remisión del pénfigo. No existe dosis exacta de inmunoglobulina para pénfigo; sin embargo, los estudios se han realizado con dosis altas de 1.2-2 g/kg divididos en 3-5 días, durante varios meses. Dosis altas que fueron bien toleradas por los pacientes presentando mínimos efectos adversos los cuales fueron autolimitados entre los que se describen: cefalea, mialgias, enrojecimiento, fiebre, náusea o vómito, cambios en presión sanguínea y taquicardia. En este caso se utilizó dosis de 1 gr/kg en un periodo de 24 hrs, el cual fue bien tolerado.<sup>9,11</sup>

Nosotros creemos que se requieren pruebas clínicas aleatorizadas, doble ciego y un mejor entendimiento del mecanismo complejo inmunomodulador de la inmunoglobulina, antes de que la terapia con dicho fármaco pueda ser recomendada como un estándar en el cuidado y tratamiento de enfermedades ampollas autoinmunes.

## CONCLUSIÓN

La patogénesis autoinmune propuesta para las enfermedades bulosas (en este caso pénfigo inducido por fármacos) hace a la inmunoglobulina una opción terapéutica atractiva. Ya que el mecanismo de acción de la inmunoglobulina remueve anticuerpos circulantes rápida y selectivamente. Desafortunadamente no hay pruebas controladas terapéuticas adecuadas en pacientes con enfermedades ampollas autoinmunes con uso de inmunoglobulina, que lo ratifiquen. Por lo tanto hasta que pruebas controladas demuestren beneficio significativo con el uso de inmunoglobulina en pacientes con pénfigo, la inmunoglobulina no puede ser considerada como monoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zambrano MT. Pénfigo. *Dermatología Rev Mex* 2004;48:249-73.
2. Magaña JF, Nellen H, Halabe J. Pénfigo. *Med Int Mex* 2001;17(5):230-5.
3. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):1043-1046.
4. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-937.
5. Bystryń JC, Rudolph JL. IVIg treatment of pemphigus: How in Works & How to use it. *J Invest Dermatol* 2005;125:1093-1093.
6. Watter D, Denis M, Yiannias JA, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2005;80(1):41-47.
7. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, et al. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002;138:1158-1162.
8. Nieves A, Ochoa J, Martínez V, et al. Tratamiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en un caso de pénfigo vulgar complicado. *Rev Alergia Mex* 2005;52(1):39-41.
9. Segura S, Iranzo P, Martínez de Pablo I, et al. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(6):960-967.
10. Amagai m, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):595-602.
11. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998;134:80-86.

Correspondencia:

Dr. Asael Manjarrez Esquivel.

Teléfono casa: (01722) 2-11-18-61

Teléfono celular: 7224600603

Correo electrónico: asaelmanjarrez@hotmail.com