

Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) y pénfigo vulgar: a propósito de un caso

AIDS and pemphigus vulgaris: Case report

Diana E. Medina Castillo¹, Gabriela González Rivera², José Ángel Pérez López², Guadalupe Rodríguez Patiño³, Nancy M. Herrera García⁴, Yadaira Y. Gómez Cárdenas⁴, Alma Marcial Méndez⁴

¹ Departamento de Dermatología, Hospital Regional 220, Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Departamentos de Medicina interna e Infectología, Clínica de VIH, Hospital Regional 220, Instituto Mexicano del Seguro Social.

³ Dermatóloga dermatopatóloga, consulta privada.

⁴ Residentes 2º año Medicina familiar, Hospital Regional 220, Instituto Mexicano del Seguro Social

Tema presentado en modalidad de cartel durante el Congreso CILAD en Sevilla, España, septiembre 2012.

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente masculino de 50 años de edad con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, en etapa C3, quien desarrolló pénfigo vulgar tras alcanzar la estabilidad inmunológica. Se hace una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, autoinmunidad, pénfigo vulgar.

ABSTRACT

Report of a 50 year-old male diagnosed with AIDS-Category C3, who developed pemphigus vulgaris after achieving immunological stability. Literature review.

KEYWORDS: Acquired immunodeficiency syndrome, autoimmunity, pemphigus vulgaris.

Caso clínico

Paciente masculino de 50 años de edad, refiere los siguientes antecedentes personales de importancia: alcoholismo, remitido hace 17 años; consumo diario de un cigarrillo de marihuana y 20 cigarrillos de tabaco desde hace 15 años; intolerancia a la glucosa, en tratamiento con metformina (425 mg/día); dislipidemia controlada con atorvastatina (20 mg/día) y bezafibrato (200 mg/día); SIDA categoría C3 desde hace 12 años, en tratamiento con saquinavir, zidovudina y tionavir, con evolución satisfactoria, sin inmunosupresión, cuenta linfocitaria normal y carga viral no detectable. Como antecedente familiar, cita a una tía que padece de pénfigo vulgar.

En febrero 2009 inicia padecimiento cutáneo con dermatosis localizada en cavidad oral, con afección de la mucosa yugal y las encías, constituida por placas reticulares blanquecinas. En la región posterior del tórax, a nivel escapular y en axila derecha, se observan cuatro exulceraciones de tamaños variables de 1-2 cm, con límites irregulares y forma ovalada, que causan dolor urente. Se hace el diagnóstico de herpes simple atípico a tratar con aciclovir 4,000 mg/día repartidos en 4 tomas.

Un mes más tarde regresa al servicio de Medicina interna para reevaluación dermatológica por presentar nuevas lesiones ampollosas en espalda. A la exploración se encuentra dermatosis diseminada que afecta piel cabelluda, tronco, boca, espalda, región pre-esternal y mucosa yugal izquierda, constituida por ampollas superficiales (Figuras 1 y 2)

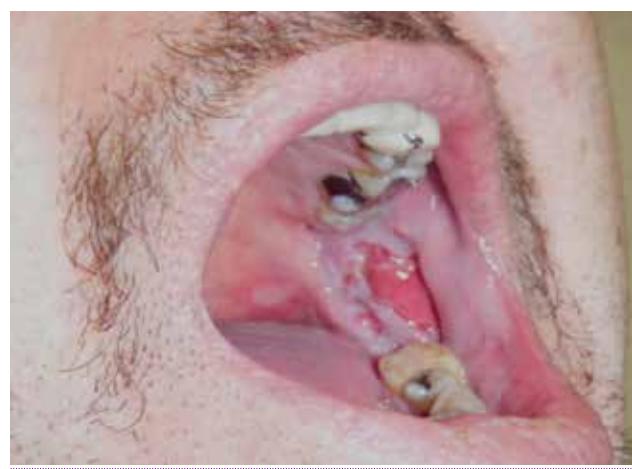


Figura 1. Mucosa yugal derecha con exulceración dolorosa.

CORRESPONDENCIA

Dra. Diana Elizabeth Medina Castillo ■ mecasiderma@gmail.com

Comonfort 100, Barrio de Coaxustenco, C.P. 52140, Metepec, Estado de México. Teléfono: (722) 213 0071, 232 4265.



Figura 2. Exulceraciones en región posterior de tórax.



Figura 3. Escamo-costras en hueco axilar

escamo-costras de color amarillento (Figura 3) y signo de Nickolski positivo. Con diagnóstico clínico de pénfigo vulgar, se inicia con protocolo de estudio que incluyó:

1. Biopsia de piel. Se observa ortoqueratosis laminar sobre epidermis con acantosis irregular, alargamiento digitiforme de procesos interpapilares, ampollas suprabasales, con techo de células espinosas y piso de capa basal con aspecto de "hilera de lápidas" (Figura 4). Dentro de las ampollas se identifican células acantolíticas de forma redondeada, con núcleo hipercromático grande y citoplasma homogéneo (Figura 5).
2. Inmunofluorescencia directa. Se recibe el informe de depósitos de inmunocomplejos con patrón "en panal de abeja" (Figura 6).

Confirmado el diagnóstico de pénfigo vulgar, se indica tratamiento con 50 mg/día de prednisona durante dos meses; con dosis de reducción de 5 mg semanales, omeprazol 20 mg/día; fluocinolona crema y clobetasol gel.

Transcurridos 6 meses del tratamiento y con 10 mg de prednisona vía oral, aparecen nuevas exulceraciones orales por lo que se instaura terapia con azatioprina, la cual se suspendió por gastropatía medicamentosa.

Actualmente es atendido por los servicios de Medicina interna, Infectología y Dermatología con el siguiente tratamiento: prednisona 17,5 mg/día, tenosofir mas emtricitabina (Truvada®) 1/24 hrs.; saquinavir oral 1 gramo/12 hrs.; y ritonavir oral 200 mg/día.

Sus últimos resultados de laboratorio son: linfocitos CD4+: 15 células/mm³; PCR-HIV cuantitativa: indetectable.

Discusión

Descripto hace 30 años, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha convertido en una pandemia.

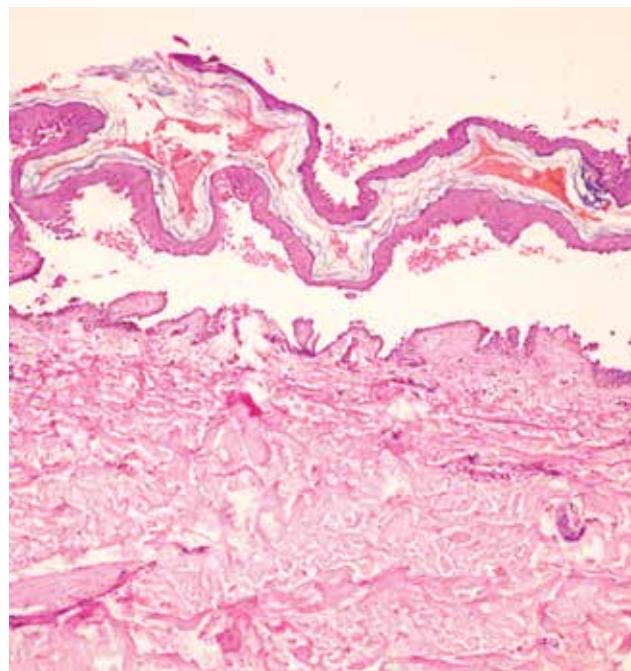


Figura 4. Ampolla suprabasal con techo de células espinosas y piso de células de la capa basal en "hilera de lápidas".

La cifra OMS/UNAIDS más reciente fue publicada en 2010 y se situó en el nivel de 34.0 millones de individuos infectados (entre ellos, 157,529 mexicanos) de los cuales, 30.1 millones son adultos. Aunque la mortalidad registrada hasta ese año fue de 1.8 millones de personas, con el paso del tiempo y el advenimiento de la terapia antirretroviral empieza a observarse que aumenta la sobrevida de esos pacientes. Sin embargo, esa mejoría inmunitaria ha ido de la mano con diversos síndromes y comorbilidades reumáticas/autoinmunes que, por la evolución natural de la enfermedad, no se diagnostican ni se piensa en ellos. Eso fue lo que ocurrió en el caso aquí descrito, cuyos antecedentes genéticos y la mejoría de su inmunosupresión contribuyeron a la presentación de una enfermedad autoinmune órgano-específica como el pénfigo vulgar.¹

La autoinmunidad patológica se define como reacciones inmunológicas persistentes en las que intervienen antígenos propios (auto-antígenos) y su expresión clínica es consecuencia de la alteración orgánica o funcional de las células o el órgano donde reside el antígeno que precipita la reacción (enfermedades autoinmunes órgano-específicas). Cuando los complejos autoantígeno-autoanticuerpo circulan en la sangre y se depositan en diversos lugares del organismo, dan origen a una patología sistémica.

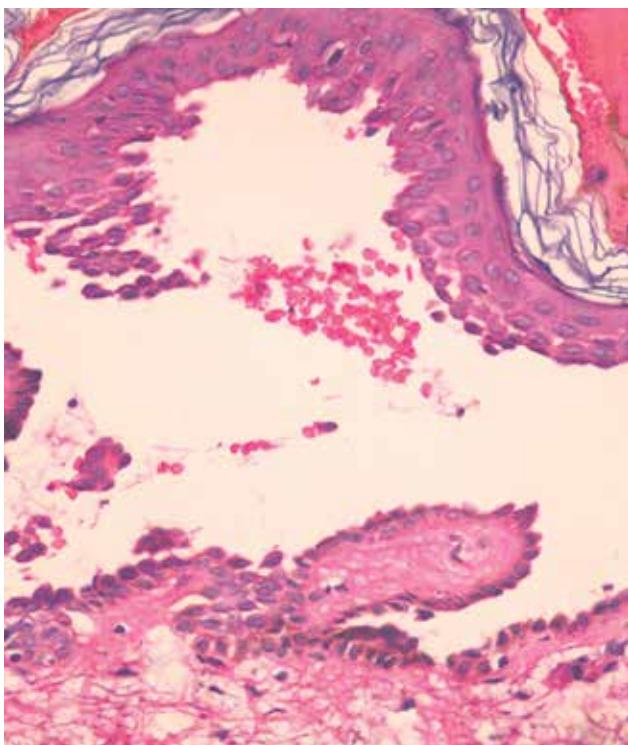


Figura 5. Células acantolíticas en el interior de la ampolla con núcleos hiperchromáticos y citoplasma homogéneo.

El diagnóstico de este tipo de patologías contempla los siguientes factores:

1. Presencia de autoanticuerpos .
2. Infiltrados linfocitarios inflamatorios crónicos en células u órgano blanco.
3. Autoanticuerpos que generen daño a uno o varios órganos.
4. Estudios experimentales *in vitro* o en modelos animales que demuestren que el sistema inmunológico es causa de la patogénesis de la enfermedad.
5. Mejoría del padecimiento con terapia inmunosupresora.

Si bien es necesario tomar en consideración el factor genético para la susceptibilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes, no se ha esclarecido el mecanismo que vincula la asociación de determinados alelos del complejo principal de histocompatibilidad con la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes.

Los factores ambientales tanto como los agentes infecciosos pueden desencadenar una enfermedad autoinmune por diversas vías. Por ejemplo:

- Actuando como superantígenos que pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T y/o B y macrófagos, liberando gran cantidad de citocinas que rescatarían células autorreactivas anergizadas.
- Pueden causar la modificación de un autoantígeno, creando un neoantígeno capaz de desencadenar una respuesta.
- Un virus que infecte los linfocitos podría destruir o alterar la función de determinadas poblaciones celulares con capacidad para regular la respuesta.

Los anticuerpos y/o linfocitos T generados en una respuesta inmune contra componentes de un agente infec-

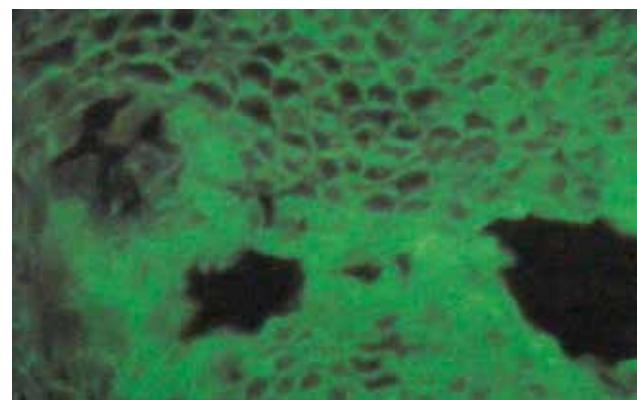


Figura 6. Inmunofluorescencia directa con el depósito de inmuno-complejos en patrón de "panal de abeja".

cioso, pueden reaccionar en forma cruzada con algunos componentes del huésped que presentan epítopos comunes con el componente microbiano. Este fenómeno de reactividad cruzada entre componentes de un huésped y componentes de un agente infeccioso se conoce como *mimetismo molecular*.

En cuanto a las citocinas, los estudios de los mecanismos de hiperreactividad de las células B en personas infectadas con VIH sugieren una función importante del receptor del complemento de las células B que, unidas a complejos inmunes circulantes, inducen a la producción de autoanticuerpos.²³

En 1997, Emilie y colaboradores hicieron un análisis sobre la producción de citocinas en pacientes con infección por VIH, así como en enfermedades con hiperactividad de linfocitos B y linfomas serie B, encontrando que los pacientes con VIH positivo presentan niveles elevados de interleucinas (IL) 6,10,13 y 18.⁴ De ellas, IL-18 (factor inductor de interferón *gamma*) es una citocina proinflamatoria de la familia de Interleucina-1 que se ha utilizado como marcador de actividad en algunas enfermedades asociadas o no con afección cutánea, como lupus eritematoso sistémico,⁵ psoriasis,⁶ enfermedad de Behcet,⁷ sarcoidosis,⁸ tuberculosis,⁹ dermatomiositis, síndrome seco, esclerodermia, enfermedad mixta de tejido conectivo,¹⁰ colitis ulcerosa,¹¹ SIDA,¹² enfermedad injerto contra huésped¹³ y dermatitis atópica.¹⁴

IL-18 tiene función pleiotrópica porque puede desempeñar un papel regulador en la inmunidad humana, sobre todo en enfermedades inflamatorias, infecciosas y auto-inmunitarias. Las concentraciones elevadas de IL-18 implican la participación de la respuesta linfocitaria Th1, lo que hace que el queratinocito participe en este proceso de inmunidad.

En un estudio realizado por Ponce, Tirado *et al.* IL-18 se elevó en el pénfigo vulgar correlacionándose con la gravedad de la enfermedad, lo que coincide con estudios que asocian las concentraciones de IL-18 con enfermedades inmunológicas en que la citocina influye directamente en la aparición de la enfermedad e incluso puede preceder su manifestación clínica, como sucede en lupus y SIDA, entre otras.

En el caso del pénfigo según estos autores, cabe la posibilidad que las concentraciones de IL-18 tengan inicio más temprano que los anticuerpos aDsg, porque en la patogenia de la enfermedad IL-18 puede considerarse una pieza fundamental para estimular al linfocito B a diferenciarse y generar anticuerpos específicos para desmogleína 3.¹⁵ En el caso de nuestro paciente, la interrogante era si IL-18 estaba elevada en pénfigo vulgar con SIDA ¿Cuál

era su función patogénica en la asociación de ambas enfermedades?

El pénfigo vulgar es un padecimiento ampollar autoinmune y poco frecuente que afecta alrededor de 1.6 individuos/millón de habitantes/año y se caracteriza por la pérdida de cohesión de los queratinocitos por acantólisis. El antígeno es una glucoproteína llamada desmogleína 3 (aDsg), la cual se localiza en el desmosoma de la unión intercelular de la epidermis. No obstante, en 50% de los casos es posible detectar un antígeno ulterior: desmogleína 1, localizado también en el desmosoma.

La aparición de pénfigo vulgar en pacientes con VIH son raros y aunque se ha informado de algunos casos, no existe una estadística definitiva. Investigadores de India publicaron el caso de un paciente masculino de 30 años de edad que cursó con pénfigo vulgar, erupción variceliforme de Kaposi y tuberculosis pulmonar, por lo cual indicaron tratamiento con antifármacos antirretrovirales y esteroides. En su informe, los autores ponen énfasis en las dificultades terapéuticas para evitar la progresión de VIH y, al mismo tiempo, contener el ataque autoinmune del pénfigo vulgar.¹⁶

El efecto real del curso de VIH con enfermedades autoinmunes es desconocido. Hodgson y colaboradores informaron de un paciente con VIH y pénfigo vulgar que respondió mal a la terapia con esteroides y mejoró con la administración de talidomida, pero al retirar el medicamento, las lesiones de pénfigo reaparecieron.¹⁶ Cunha *et al.* describieron a una paciente inmunocompetente que presentaba pénfigo vulgar con afección de cérvix, cuyo cuadro mejoró con la administración de talidomida.¹⁷ En un artículo publicado en 1991, Chou y cols. hacen referencia a la concomitancia de enfermedades ampollosas autoinmunes con VIH y destacan el caso de un paciente con SIDA y epidermolisis ampollosa adquirida.¹⁸

Los factores que inician y regulan la aparición de enfermedades autoinmunes permanecen desconocidos y pobemente definidos.

Los criterios para la aparición de enfermedades autoinmunes en relación al nivel o cuenta de CD4+ son los siguientes:

1. CD4+ (mayor a 500/ul) de infección aguda por VIH
2. Restauración inmunológica por tratamiento anti-retroviral

Otras enfermedades ampollosas y autoinmunes asociadas con VIH incluyen hepatitis autoinmune, miopatía con síndrome de desgaste, *miastenia gravis*, polimiositis y dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis,¹⁹

dermatitis herpetiforme con HLA-8,²⁰ penfigoide ampolloso con buena respuesta a ritodrina,²¹ penfigoide oral²² y dos casos aislados de pénfigo vegetante.^{23,24}

La mortalidad del pénfigo vulgar era elevada hasta la introducción de los corticosteroides como tratamiento de elección, pero los pacientes con antecedentes de inmunodeficiencia y enfermedad autoinmune concomitante plantean graves dificultades terapéuticas. Son muchos los fármacos que pueden utilizarse para combatir el pénfigo vulgar y al mismo tiempo, disminuir la dosis acumulada de corticosteroides sistémicos. Entre ellos destacan azatioprina (150 mg/día), micofenolato de mofetilo (500 mg/día) y los pulsos de ciclofosfamida.

Los contados casos de penfigoide vulgar asociados con VIH fueron tratados con esteroides sistémicos talidomida (100 mg/día) aunque, como se dijo antes, suele haber recaídas al suspender esta última. En pruebas *in vitro*, ciclosporina en dosis de 2 mg/kg/día demostró propiedades antirretrovirales por lo cual se utilizó en el tratamiento de pénfigo vulgar concomitante con infección por VIH; no obstante, su nefrotoxicidad obligó a suspender esta terapia.¹⁶

La terapia antirretroviral no debe suspenderse, pues la inmunodeficiencia se agravaría con el uso de esteroides e inmunosupresores, y aún se desconoce la función de los antirretrovirales en el desarrollo del pénfigo vulgar.

En resumen, las investigaciones en torno del SIDA han derivado en tratamientos novedosos que mejoran la sobrevida de tal forma, que los pacientes ahora empiezan a desarrollar enfermedades que, por su naturaleza, no se habían contemplado dentro de las complicaciones: los padecimientos autoinmunes.

Es evidente que la infección por VIH altera, notablemente, el sistema inmunológico y precipita respuestas insospechadas frente a diversos agentes genéticos y biológicos. Es posible que las enfermedades autoinmunes que afectan a los pacientes con SIDA lleven, en sí mismas, la explicación de sus mecanismos de producción.²⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. *Global summary of the AIDS epidemic 2010*. Disponible en: www.unaids.org. Consultado: Junio del 2010.
2. SUIVE/DGE/SS. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA. *Resumen de la Vigilancia Epidemiológica del Registro Nacional de Casos de SIDA*. Consultado: 30 de Junio del 2012.
3. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. "HIV and autoimmunity". *Autoimmun Rev* 2002; 1: 329-337.
4. Emilie D, Zou W, Fior R, Llorente L, et al. "Production and roles of IL-6, IL-10, and IL-13 in B-lymphocyte malignancies and in B-lymphocyte hyperactivity of HIV infection and autoimmunity". *Methods* 1997; 11: 133-142.
5. Buskila D, Gladman DD, Langavitz P, Bookman AM, Fanning M, Salit IE. "Rheumatologic manifestations of patients with the human immunodeficiency virus HIV". *Clin Exp Rheum* 1990; 8: 567-573.
6. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. "Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity". *Mediators Inflamm* 2005; 5: 273-279.
7. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, et al. "Serum interleukin-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations?" *Rheumatol Int* 2006; 26: 545-550.
8. Zhou Y, Yamaguchi E, Hizawa N, Nishimura M. "Roles of functional polymorphisms in the interleukin-18 gene promoter in sarcoidosis". *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 105-113.
9. Inomata S, Shijubo N, Kon S, Maeda M, et al. "Circulating interleukin-18 and osteopontin are useful to evaluate disease activity in patients with tuberculosis". *Cytokine* 2005; 30: 203-211.
10. Mosaad YM, Metwally SS, Auf FA, Abdel-Samee ER, et al. "Proinflammatory cytokines (IL-12 and IL-18) in immune rheumatic diseases: relation with disease activity and autoantibodies production". *Egypt J Immunol* 2003; 10: 19-26.
11. Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Jaroszewicz J, Prokopowicz D. "Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis". *World J Gastroenterol* 2005; 11: 605-608.
12. Sobti RC, Sharma VL, Abitew AM, et al. "The 137G/C polymorphism of interleukin 18 promoter and risk of HIV-1 infection and its progression to AIDS". *Rev Acta Virologica* 201; 55: 353-356.
13. Ito I, Fujimori Y, Tsutsui H, Matsui K, et al. "Involvement of interleukin-18 in acute graft-versus-host disease in mice". *Transplantation* 2004; 78: 1245-1250.
14. Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. "Serum cytokine levels in atopic dermatitis". *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 225-229.
15. Tirado SA, Ponce ORM, Montes de Oca SG. "Interleucina 18 como marcador de actividad inmunológica en el pénfigo vulgar". *Rev Dermatol Mex* 2009; 53: 215-218.
16. Marfatia YS, Patel S, Makrandi S, Sharma P. "Human immunodeficiency virus and pemphigus vulgaris: An interesting association". *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 354-355.
17. Hodgson TA, Fidler SJ, Speight PM, Weber JN, Porter SR. "Oral pemphigus vulgaris associated with HIV infection". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 313-315.
18. Chou K, Kauh YC, Jacoby RA, Webster GF. "Autoimmune bullous disease in a patient with HIV infection". *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1022-1023.
19. Hagel S, Bruns T, Hermann A, Tannapfel A, Stallmach A. "Autoimmune Hepatitis in an HIV-infected patient: an intriguing association". *International Journal of STD & AIDS* 2012; 23: 448-450.
20. Mitsubashi Y, Hohl D. "Dermatitis herpetiformis in a patient with acquired Immunodeficiency syndrome-related complex". *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 583.
21. Levy DM, Balavoine JF, Salomon D, Merot Y, Saurat JH. "Ritodrine responsive bullous pemphigoid in a patient with AIDS related complex". *Br J Dermatol* 1986; 114: 635-636.
22. Capizzi R, Marasca G, De Luca A, et al. "Oral pemphigus vulgaris associated with HIV infection". *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(2): 313-315.
23. Lateef A, Packles MR, White SM, et al. "Pemphigus vegetans in association with human immunodeficiency virus". *Int J Dermatol* 1999; 38: 778-781.
24. Mahé A, Flageul B, Prost C, Intrator L, Bobin P. "Pemphigus vegetans in an HIV-1-infected man". *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 447-450.
25. Navarro CG, Villareal AMA, Esquivel VD, Galarza DDA, Garza E. "Manifestaciones reumatólogicas en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana". *Rev Mex Reumat* 2001; 16 (6): 381-394.