



Localizador: 17051

Dermatitis autoinmune por progesterona o hipersensibilidad a la progesterona. Un nuevo caso con respuesta clínica a sulfona y revisión de la literatura

Autoimmune progesterone dermatitis or hypersensitivity to progesterone.
A new case with clinical response to sulfona and review of the literature

Alba Sánchez Orta,* María Fátima Albizuri Prado,* Beatriz Lecumberri Santamaría,†
María Beato Merino,§ Natalia Hernández Cano*

Palabras clave:

Dermatitis autoinmune por progesterona, hipersensibilidad a la progesterona, dapsona, dermatitis cíclica, dermatitis perimenstrual.

Key words:

Autoimmune progesterone dermatitis, progesterone hypersensitivity, dapsona, cyclic dermatitis, perimenstrual dermatitis.

* Servicio de Dermatología.

† Servicio de Endocrinología.

§ Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Universitario La Paz.

Recibido:
08/Octubre/2017.

Aceptado:
11/Junio/2018.

RESUMEN

Introducción: La dermatitis autoinmune por progesterona (DAP) es un raro síndrome asociado a hipersensibilidad a los progestágenos. Su clínica puede ser muy heterogénea y su diagnóstico complicado, aunque debe sospecharse si los síntomas aparecen en la fase premenstrual y se repiten en cada ciclo. **Caso clínico:** Se trata de una paciente de 44 años que consultó por brotes de lesiones cutáneas pruriginosas que se iniciaron tras su segundo parto y resurgían en la segunda mitad de cada ciclo menstrual. Más tarde, durante el tercer embarazo, desaparecieron, pero regresaron tras el parto una vez más. Desde entonces, cada mes, se sucedían brotes días antes de la menstruación. El aspecto de las lesiones variaba desde pápulas eritematoedematosas a placas de tipo eritema multiforme. Mejoraban con ciclos orales de corticoides, pero no con antihistamínicos ni anticonceptivos orales. El curso clínico fue determinante; se le diagnosticó DAP. Las pruebas cutáneas en *prick* con medroxiprogesterona fueron negativas, por lo que se realizó provocación mediante inoculación intradérmica de suero autólogo, que fue positivo y confirmó el diagnóstico. Ante la falta de opciones terapéuticas sin efectos adversos asumibles por la paciente, se inició tratamiento con dapsona, con gran mejoría de las lesiones en ausencia de efectos secundarios. En nuestro caso, la llamativa respuesta a dapsona, no descrita previamente en la dermatitis autoinmune por progesterona, puede ser debida al efecto antiinflamatorio que ejerce al inhibir la actividad de eosinófilos y polimorfonucleares neutrófilos, por lo que creemos que debe considerarse como buena alternativa terapéutica en esta enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune progesterone dermatitis (APD) is a rare syndrome associated with hypersensitivity to progestogens. Its clinic may be heterogeneous, and its diagnosis complicated, although it must be suspected if the symptoms appear in the premenstrual phase and are repeated in each cycle. **Clinical case:** This is a 44-year-old female patient who consulted for outbreaks of pruritic skin lesions, which began after her second child was born and resurfaced in the second half of each menstrual cycle. Later, during her third pregnancy, they disappeared, reappearing after childbirth once more. Since then, every month, there were new skin lesions before menstruation. The appearance of lesions ranged from erythematous and edematous papules to erythema multiforme-like plaques. They improved with oral corticosteroid cycles, but not with antihistamines or oral contraceptives. The clinical course was determinant to diagnose PAD. The skin prick tests with medroxyprogesterone were negative, so provocation tests were performed by intradermal inoculation of autologous serum that was positive confirming the diagnosis. Taking into account therapeutic options without adverse effects acceptable to the patient, treatment with dapsona was initiated, with great improvement of the lesions in the absence of side effects. In our case, the striking response to dapsona, not previously described in autoimmune progesterone dermatitis, may be due to the anti-inflammatory effect exerted by inhibiting the activity of eosinophils and polymorphonuclear neutrophils; therefore, we believe it should be considered a good therapeutic alternative in this disease.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis autoinmune por progesterona (DAP) es un raro síndrome, complejo y poco conocido, que ocurre en mujeres en edad

fértil, ya que está asociado a hipersensibilidad a los progestágenos. Su clínica puede ser muy variable y abigarrada y su diagnóstico complicado, aunque debe sospecharse si los síntomas aparecen en la fase lútea del ciclo menstrual



(debido al pico en los niveles séricos de progesterona que tiene lugar en los días previos a la menstruación) y se repiten cada mes. Las lesiones aparecen característicamente desde cinco días antes hasta tres días después y se resuelven de manera espontánea. Este cuadro fue descrito por primera vez por Géber en 1921, y en 1964 por Shelley como brotes de dermatitis premenstrual. Más adelante, se han reportado reacciones de hipersensibilidad a fuentes exógenas de progestágenos, como es el caso de la fertilización *in vitro* o la terapia sustitutiva, así como reacciones a la progesterona endógena relacionadas no sólo con la menstruación, sino también con el embarazo y puerperio; estas dos condiciones pueden empeorar o mejorar el cuadro.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Historia clínica

Presentamos un caso de una mujer de 44 años que como único antecedente presentaba nódulos pulmonares milimétricos en seguimiento, estables y sin hallazgos patológicos hasta el momento actual.

Consultó por brotes de lesiones cutáneas pruriginosas de cuatro años de evolución, que aparecieron en el tronco y extremidades tras haber dado a luz a su segundo hijo, continuándose después de forma recurrente cada mes en la segunda mitad del ciclo menstrual. El cuadro no se resolvió a pesar de tratamiento con corticoides tópicos, aunque mejoró parcialmente con corticoides orales. Un año más tarde, la paciente quedó embarazada de su tercer hijo, momento en el cual las lesiones desaparecieron de manera espontánea, aunque regresaron de nuevo en el puerperio. Desde entonces, la paciente presentaba de manera cíclica brotes de lesiones cutáneas mensuales premenstruales que mejoraban los días posteriores a la menstruación.

Las lesiones formaban placas eritematoedematosas, infiltradas, con morfología anular y borde marcado, en ocasiones con pseudovesícula central que simulaba un eritema exudativo multiforme, algunas de ellas confluentes en el tronco (Figura 1).

Ante el cuadro clínico cíclico y recurrente, y el hecho de que el embarazo provocara la desaparición de las lesiones, se sospechó una dermatitis autoinmune por progesterona (DAP), cuadro que típicamente se produce al sufrir la paciente un pico de progesterona en la fase lútea tras la ovulación.

Pruebas complementarias

En la analítica, el hemograma, coagulación, bioquímica hepática y renal eran normales; las serologías de virus de

hepatitis B y C, sífilis y VIH fueron negativas; también los marcadores de autoinmunidad, anticuerpos antinucleares, complemento, factor reumatoide y proteinograma estaban dentro de la normalidad. El seguimiento de los micronódulos pulmonares no reflejaba anomalías sospechosas de malignidad. Destacó el hallazgo en la paciente de niveles de calcio sérico bajos, junto con niveles elevados de PTH (hormona paratiroidea) en presencia de valores normales de vitamina D, por lo que fue diagnosticada por el Servicio de Endocrinología como un caso de resistencia a PTH denominado IPPSDx (*inactivating PTH/PTHrP signalling disorder*) o trastorno inactivador de la señalización PTH/PTHrP, que se engloba dentro de un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una alteración en la respuesta a PTH.

En la biopsia se observaba una reacción urticarial inespecífica con un escaso o moderado infiltrado inflamatorio en la mitad superior de la dermis. A mayor aumento, el infiltrado estaba constituido por linfocitos perivasculares, así como numerosos eosinófilos intersticiales. La epidermis no se hallaba afectada (Figuras 2A y 2B).

Se realizaron *prick tests* y pruebas intradérmicas con medroxiprogesterona a dosis crecientes de 150 mg/mL a 0.15 mg/mL, siendo ambas pruebas negativas. Se realizó una provocación intradérmica con inoculación de suero autólogo obtenido de la paciente en la fase lútea del ciclo menstrual, que fue positiva, lo que confirmó el diagnóstico (Figura 3).

Evolución y tratamiento

La paciente se diagnosticó con DAP, ya que el curso clínico recurrente de la sintomatología —coincidiendo mensualmente con la fase lútea del ciclo menstrual, momento en



Figura 1. Placas infiltradas eritematoedematosas con morfología anular y borde marcado, tipo eritema multiforme, confluentes en el tronco.

el cual se produce el pico de progesterona previo a la menstruación— y el hecho de que las lesiones desaparecieran con el embarazo (momento en que los niveles de progesterona aumentan de forma lenta hasta mantenerse estables, permitiendo que la paciente se desensibilice y permanezca asintomática) determinaron el diagnóstico. Además, la provocación positiva con el suero autólogo consolidó la sospecha clínica.

Durante los meses en que la paciente sufrió la enfermedad tan sólo había conseguido una mejoría moderada ocasional con corticoides orales y anticonceptivos combi-

nados orales, sin lograr nunca el completo control de las lesiones ni de la sintomatología y el prurito acompañantes. Los valores de calcio sérico se normalizaron tras iniciar el tratamiento con calcio vía oral, persistiendo los niveles de PTH elevados, con normalizaciones transitorias en los periodos en los que seguía tratamiento con corticoides.

Las alternativas terapéuticas que incluían inmunosupresión no se contemplaban ante la presencia de los micronódulos pulmonares de etiología no filiada.

Tampoco aceptaba realizar tratamientos de supresión hormonal como danazol, tamoxifeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, o la ooforectomía, por sus efectos secundarios.

La dapsona es un fármaco con reconocido efecto antiinflamatorio, dado que es capaz de inhibir la actividad de neutrófilos y eosinófilos y se ha usado previamente con éxito en otras enfermedades de origen autoinmune y autoinflamatorio como alternativa a corticoides, terapias inmunosupresoras y fármacos de primera línea cuando éstos estaban contraindicados o no eran tolerados. Se decidió, por tanto, ante la falta de opciones terapéuticas, iniciar un tratamiento con dapsona a dosis inicial de 50 mg/d; luego, se aumentó a 100 mg/d, con lo que se produjo una gran mejoría en la intensidad de los brotes, apareciendo tan sólo escasas lesiones aisladas en algunos ciclos, en ausencia de efectos secundarios.

DISCUSIÓN

La DAP es una enfermedad rara, poco conocida y compleja cuya patogenia sigue sin definir. Es probable que existan múltiples mecanismos inmunomediados implicados debido a las numerosas formas de presentación clínica, histológica y de respuesta al tratamiento, que sugieren distintos subtipos dentro del espectro de la enfermedad.

Su presentación cíclica, coincidiendo con la fase lútea del ciclo menstrual, es clave en el diagnóstico, pero cada vez más, tenemos que tener en cuenta los casos reportados de reacciones de hipersensibilidad a fuentes exógenas de progestágenos como los utilizados en la fecundación *in vitro* o la terapia sustitutiva, incluso en pacientes que previamente toleraban la menstruación y el embarazo. Se ha postulado que algunas mujeres sólo pueden tolerar niveles bajos de la hormona y desarrollan una respuesta inflamatoria si los niveles aumentan.¹⁻⁷ Los embarazos previos no excluyen la posibilidad de que aparezca la enfermedad con la exposición a progesterona exógena o endógena después; de hecho, los altos niveles de progesterona durante el embarazo pueden sensibilizar a una paciente y hacer que reaccione a futuras exposiciones. Se

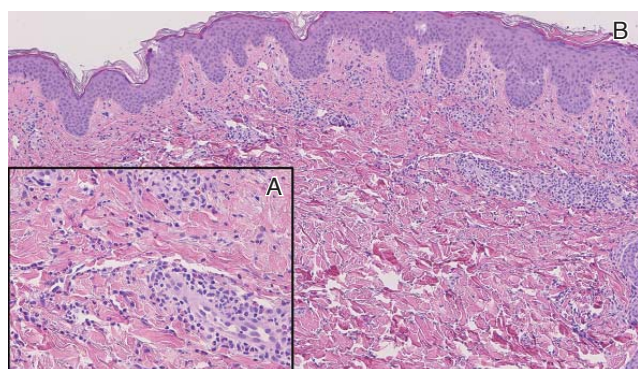


Figura 2. A) La mitad superior de la dermis muestra un infiltrado inflamatorio que no afecta a la epidermis (HE, x100). B) A mayor aumento, se observa un infiltrado linfocitario perivascular con numerosos eosinófilos intersticiales (HE, x200).



Figura 3. Prueba intradérmica con inoculación de suero autólogo de la paciente obtenido en la fase lútea. Se observan los controles negativo y positivo de suero e histamina, respectivamente, marcados en el mismo antebrazo. Habón resultante tras lectura de suero autólogo con un diámetro de 15 x 10 mm; éste fue positivo.

han descrito casos relacionados con el embarazo y con el puerperio también; estas dos condiciones pueden no sólo empeorar o desarrollar la enfermedad, sino también resolverla de manera temporal, ya que el aumento lento y progresivo de los niveles de progesterona durante el embarazo produciría en algunas pacientes una especie de terapia de desensibilización.^{1,2,5-10}

La urticaria y el prurito son la presentación más frecuente, pero la clínica es heterogénea y se han descrito en la literatura desde eccema, exantemas maculopapulares, eritema exudativo multiforme, eritema anular centrífugo, exantemas vesiculoampollosos y angioedema hasta disnea, asma, tos, e incluso anafilaxia, lo que hace que el diagnóstico pueda retrasarse años, pero la presentación clínica es relativamente constante en la mayoría de las pacientes, hecho que nos debe hacer sospechar esta patología.^{1,2,7,10-15}

Las hormonas sexuales regulan funciones del sistema inmune y de las células inflamatorias, y tanto la piel como la mucosa oral contienen receptores de progesterona. Se ha observado que en zonas de la dermis con más infiltrado inflamatorio hay más presencia de receptores de progesterona en los queratinocitos. Se cree que parte de las manifestaciones se producirían por reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 o inmediata mediada por IgE, y otras, a costa de un mecanismo de hipersensibilidad tipo 4 o retardada, mediada por respuesta celular. Hasta el momento actual no se ha encontrado evidencia de compromiso autoinmune mediado por anticuerpos, por lo que algunos autores prefieren llamarla «hipersensibilidad a la progesterona».^{1,12,14,16}

El diagnóstico de DAP se basa en la clínica con el típico patrón de síntomas cíclicos, pero es un diagnóstico de exclusión, porque la histología es inespecífica y las pruebas cutáneas no siempre son positivas. La historia clínica es clave y la demostración de sensibilización a la progesterona con el *prick test*, pruebas intradérmicas inmediatas (30 min) y retardadas (24-48 h) o provocación intramuscular, vaginal u oral apoya el diagnóstico. No sólo se han realizado pruebas intradérmicas con progestágenos exógenos, sino también con suero autólogo obtenido en ambas fases, estrogénica y luteínica. Las pruebas de parche para probar la sensibilidad a la progesterona han sido repetidamente negativas.^{1-3,7-13,17} Además, debe evidenciarse la remisión de los síntomas inducidos por la supresión de progesterona al interrumpir la ovulación o con la desensibilización a la misma. Los hallazgos histopatológicos en la DAP no son diagnósticos y se correlacionan con el tipo de lesión clínica. El hallazgo histológico en más del 70% de los casos es un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo, acompañado en ocasiones por un infiltrado intersticial de linfocitos mezclados con una cantidad variable de eosinó-

filos y neutrófilos.^{2,4,5,18} El diagnóstico diferencial es amplio; deben descartarse otras enfermedades crónicas como lupus, acné, psoriasis, angioedema y dermatitis herpetiforme.^{6,8,12,17}

El curso natural de la DAP es variable: en algunas pacientes empeoran los síntomas a lo largo del tiempo, mientras que en otras puede ocurrir la remisión espontánea. Sin embargo, lo más frecuente es que necesiten tratamiento mantenido. Para quienes requieren altas dosis de progesterona para un tratamiento de fertilidad, o en las que se desencadenen los síntomas con la fecundación y el embarazo, se recomienda intentar desensibilización a la progesterona de forma oral o intramuscular con dosis crecientes de progesterona.^{1,7} De igual forma, a las pacientes con síntomas que no están controlados de forma adecuada por terapias médicas seguras se les debe ofrecer desensibilización para evitar una mayor morbilidad asociada a los efectos adversos de los otros tratamientos.

Los ACO (anticonceptivos orales) que contienen estrógeno y progestágeno son el abordaje de primera línea. La respuesta al tratamiento se da probablemente en los casos en los que no haya reactividad cruzada con la progesterona exógena.^{1,3,4,10-13,17}

Terapias hormonales con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas, el tamoxifeno o el danazol podrían ser más adecuadas en pacientes perimenopáusicas, y su uso debe limitarse a seis meses. Todas las pacientes tienen resolución completa de los síntomas con la ooforectomía, pero se reserva para los casos graves y aquéllas sin deseo de descendencia.^{1,3,6,11}

Corticosteroides tópicos o sistémicos y antihistamínicos se pueden usar para alivio sintomático. Se han utilizado en casos aislados otras terapias, con respuesta variable: montelukast, omalizumab, estanazolol, doxepina, azatioprina, o incluso, talidomida.^{1,6}

La dapsona es un fármaco bien reconocido por su efecto antiinflamatorio al inhibir la quimiotaxis y la acción de la mieloperoxidasa de los neutrófilos y eosinófilos. Se ha empleado como tratamiento de muchas enfermedades con componente autoinmune o autoinflamatorio, y en muchas ocasiones, como terapia adyuvante o ahorradora de corticoides en individuos con intolerancia o contraindicación para fármacos de primera línea, así como en los casos refractarios a otros tratamientos. En nuestro caso, consideramos el uso de dapsona por la falta de respuesta a otros tratamientos y la ausencia de alternativas sin efectos secundarios tolerables por la paciente. No hemos encontrado casos previos al nuestro tratados con dapsona, pero la llamativa respuesta puede ser debida a su efecto antiinflamatorio, por lo que creemos que debe considerarse como buena alternativa terapéutica en la DAP.

En relación con la hipocalcemia de la paciente, aunque sí hay casos reportados de personas con IPPSD y enfermedades autoinmunes (lupus, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto), e incluso, una posible relación ha sido sugerida por reacción cruzada frente al receptor de PTH (receptor que también se encuentra en las células de la dermis y epidermis),¹⁹ éste sería el primer caso de IPPSD asociado a una dermatitis autoinmune a la progesterona.

CONCLUSIONES

La DAP es una enfermedad cutánea rara con morfología variable que afecta a las mujeres en edad fértil. A medida que más pacientes continúan teniendo exposición a altas dosis de progesterona para tratamientos de fertilidad o tienen exposición a anticonceptivos con progestágenos, la incidencia de

DAP probablemente aumentará, por lo que es esencial que los dermatólogos y ginecólogos la conozcan y la tengan en cuenta en casos de sintomatología cíclica o coincidente con exposición exógena a la progesterona, evitando el retraso en el diagnóstico y la iniciación de la terapia apropiada. El tratamiento consiste en bloquear los ritmos biológicos de la progesterona o en la eliminación de su producción, pero dada la buena evolución de nuestro caso, creemos que puede considerarse la dapsona como una buena alternativa terapéutica en pacientes con esta patología.

Correspondencia:

Alba Sánchez Orta

Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario La Paz.
E-mail: albita.tt@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (4): 723-729.
2. Nguyen T, Razzaque-Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (2): 191-197.
3. Stranahan D, Rausch D, Deng A, Gaspari A. The role of intradermal skin testing and patch testing in the diagnosis of autoimmune progesterone dermatitis. *Dermatitis*. 2006; 17 (1): 39-42.
4. James T, Ghaferi J, LaFond A. The histopathologic features of autoimmune progesterone dermatitis. *J Cutan Pathol*. 2017; 44 (1): 70-74.
5. Walling HW, Scupham RK. Autoimmune progesterone dermatitis. Case report with histologic overlap of erythema multiforme and urticaria. *Int J Dermatol*. 2008; 47 (4): 380-382.
6. Domeyer-Klenske A, Robillard D, Pulvino J, Spratt D. Gonadotropin-releasing hormone agonist use to guide diagnosis and treatment of autoimmune progesterone dermatitis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (5): 1114-1116.
7. Hill JL, Carr TF. Intravenous autoimmune progesterone dermatitis treated with a novel intramuscular progesterone desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1 (5): 537-538.
8. Kaygusuz I, Gumus II, Sarifakioglu E, Eser A, Bozkurt B, Kafali H. Autoimmune progesterone dermatitis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014; 53 (3): 420-422.
9. García-Ortega P, Scorza E. Progesterone autoimmune dermatitis with positive autologous serum skin test result. *Obstet Gynecol*. 2011; 117 (2 Pt 2): 495-498.
10. Fournier JB. Resolution of autoimmune progesterone dermatitis after treatment with oral contraceptives. *JAAD Case Rep*. 2015; 1 (5): 319-320.
11. Shahar E, Bergman R, Pollack S. Autoimmune progesterone dermatitis: effective prophylactic treatment with danazol. *Int J Dermatol*. 1997; 36 (9): 708-711.
12. Camões S, Sampaio J, Rocha J, Tiago P, Lopes C. Autoimmune progesterone dermatitis: Case report of an unexpected treatment reaction. *Australas J Dermatol*. 2017; 58 (3): e132-e134.
13. Nasabzadeh TJ, Stefanato CM, Doole JE, Radfar A, Bhawan J, Venna S. Recurrent erythema multiforme triggered by progesterone sensitivity. *J Cutan Pathol*. 2010; 37 (11): 1164-1167.
14. Tammaro A, Tuchinda P, Pigliacelli F, Halvorson C, Kao G, Persechino S et al. A case of hypersensitivity to progesterone presenting as an eczematous eruption. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016; 48 (3): 97-98.
15. Salman A, Ergun T. Autoimmune progesterone dermatitis mimicking fixed drug eruption. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017; 15 (2): 219-220.
16. Hacinecipoğlu F, Benar H, Gönül M, Okçu Heper A. A case of autoimmune progesterone dermatitis characterized by grouped small vesicles. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41 (6): 681-682.
17. Frieder J, Younus M. Autoimmune progesterone dermatitis with delayed intradermal skin reaction: A case report. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117 (4): 438-439.
18. Le K, Wood G. A case of autoimmune progesterone dermatitis diagnosed by progesterone pessary. *Australas J Dermatol*. 2011; 52 (2): 139-141.
19. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP Network. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175 (6): P1-P17.