

A propósito de un caso de pénfigo IgA, variante dermatosis neutrofílica intraepidérmica

A case of intraepidermal neutrophilic IgA pemphigus

Maria Neus Coll Puigserver,* Vicenç Andreu Rocamora Duran,* Inmaculada Matanza Rodríguez‡

Palabras clave:

Pénfigo IgA,
dermatosis neutrofílica
intraepidérmica IgA,
pústulas, sulfonas.

Key words:

IgA pemphigus,
intraepidermal
neutrophilic IgA
pemphigus, pustules,
sulfones.

RESUMEN

El pénfigo IgA es una enfermedad autoinmune ampollosa. Se caracteriza por la presencia de lesiones vesiculopustulosas y depósitos de IgA en la epidermis. Se considera una variante infrecuente de pénfigo, probablemente infradiagnosticada. Clínica e histológicamente, el pénfigo IgA se ha dividido en dos subtipos: el subtipo dermatosis pustulosa subcórnea y la dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica. Se presenta un caso de pénfigo IgA, variante dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica.

ABSTRACT

IgA pemphigus is a blistering autoimmune disease. It is characterized by vesiculopustular lesions and tissue-bound IgA antibodies targeting cell surface components in the epidermis. It is considered to be a rare variant of pemphigus and it is probably less commonly diagnosed. Clinically and histologically, IgA pemphigus is subdivided into subcorneal pustular dermatosis and intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. We report a case of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo es una enfermedad autoinmune ampollosa caracterizada por la pérdida de la adhesión celular intraepidérmica (acantólisis), con la consecuente formación de ampollas frágiles y erosiones.^{1,2} Se produce por el ataque de inmunoglobulinas circulantes contra estructuras propias de adhesión celular. Clásicamen-

te, se ha clasificado en cuatro grandes subtipos: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo para-neoplásico y pénfigo IgA.² Todos los subtipos muestran principalmente anticuerpos IgG, salvo el pénfigo IgA, que como su propio nombre indica, se caracteriza por el depósito de IgA a nivel intercelular epidérmico. El pénfigo IgA se subdivide en el tipo dermatosis pustulosa subcórnea (DPS) y en el tipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica (DNIE).^{2,3} Los anticuerpos IgA se delimitan exclusivamente en la parte superior de la epidermis en la variante DPS, dando lugar a ampollas subcórneas, mientras que en la variante DNIE, las formaciones pustulosas se localizan en todo el espesor de la epidermis.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Un varón de 57 años, sin antecedentes personales de interés ni tratamiento habitual, consultó por presentar brotes de lesiones pruriginosas de un año de evolución. El paciente había sido tratado con corticoides tópicos y orales con mejoría inicial, pero las lesiones recidivaban al suspender el tratamiento. En la exploración física, se evidenciaban en el tronco y las extremidades lesiones eritematosas con formaciones vesiculopustulosas flácidas en la periferia, adoptando la mayoría una morfología



Figura 1. Lesiones activas (flechas) y residuales distribuidas de forma generalizada.

* Departamento de Dermatología.

‡ Departamento de Anatomía Patológica.

Hospital de Manacor, Mallorca.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido: 01/Mayo/2013.
Aceptado: 04/Febrero/2015.



anular, algunas de ellas con exudación o costra central. El signo de Nikolsky era negativo. No había afectación de mucosas y el paciente presentaba un buen estado general. Se realizaron cultivos bacterianos y micológicos de las pústulas, que fueron negativos. Se tomó una biopsia de una de las lesiones, que reveló formaciones pustulosas intraepidérmicas constituidas principalmente por polimorfonucleares. La inmunofluorescencia directa evidenció depósitos de IgA intercelulares que afectaban a todo el espesor de la epidermis. La inmunofluorescencia indirecta no detectó anticuerpos circulantes. Las pruebas complementarias realizadas, que incluyeron analítica de sangre con hemograma y bioquímica, coagulación, estudio de inmunoglobulinas y proteinograma, anticuerpos antinucleares, marcadores tumorales y serologías fueron negativas. La radiografía de tórax, la ecografía abdominal y la TAC toracoabdominal no mostraron alteraciones.

De acuerdo con las características clínicas e histológicas y los resultados de las pruebas complementarias, se realizó el diagnóstico de pénfigo IgA, variante dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica, y se instauró tratamiento con sulfona 100 mg al día, con resolución completa de las lesiones. Tras un año de seguimiento, el paciente se mantiene asintomático con sulfona 100 mg cada 72 horas.

DISCUSIÓN

El pénfigo IgA es una entidad descrita recientemente de la que se han publicado alrededor de unos 60 casos,⁴ la mayoría de la variante DPS y muy pocos de la variante DNIE. Se dispone de pocos datos epidemiológicos; desconocemos hasta el momento su frecuencia y su distribución racial. La distribución por sexos y por edad del pénfigo IgA, basada en el análisis de los 28 casos publicados entre 1982-1997, evidencia un ratio varón-mujer de 1:1.33 y

una distribución de edad de un mes de vida a 85 años (media:53 años).⁴ Hasta ahora, no se han detectado casos en los que los pacientes hayan fallecido directamente del pénfigo IgA.⁴ Se considera que tiene un curso más benigno que los otros tipos de pénfigo.

El pénfigo IgA es una enfermedad vesiculopustulosa crónica con inicio subagudo de los síntomas.⁴ Las lesiones inicialmente aparecen como formaciones ampollosas de contenido líquido claro, translúcidas, y se transforman en pústulas debido a la acumulación de neutrófilos. En algunos pacientes, el acúmulo de neutrófilos se ubica en la parte inferior de la ampolla, dando un patrón en hipopión.⁴ Las lesiones pueden desarrollarse sobre placas eritematosas o pueden hacerlo sobre piel sana.⁴ Más de la mitad de los enfermos sufren prurito.⁴ En la mayoría de los individuos con pénfigo IgA, las lesiones asientan en el tronco y en la zona proximal de las extremidades,⁴ aunque también se pueden localizar en áreas intertriginosas, y se han descrito algunos casos de sujetos con afectación de la cabeza y áreas retroauriculares.⁴ Las palmas y las plantas suelen estar respetadas, al igual que las mucosas,⁴ aunque recientemente se ha descrito un caso de una persona con afectación de la mucosa oral y perianal.⁵ La variante DPS suele expresarse con vesículas flácidas y pústulas, junto con lesiones erosivo-costrosas sobre una piel eritematosa, mientras que el tipo DNIE se caracteriza por la presencia de lesiones anulares con centro eritematoso y exudativo y borde pustuloso, que ofrecen una imagen «en girasol».⁶ Se han publicado casos de pacientes diagnosticados de pénfigo IgA con lesiones similares a una dermatitis herpetiforme.⁷

En la histología y en la inmunofluorescencia directa se evidencian pústulas y/o vesículas y depósitos de IgA a nivel subcórneo en la variante DPS, mientras que en el subtipo DNIE pueden ser suprabasales o localizarse



Figura 2.

Detalle de lesiones en escápula derecha y muslo izquierdo. Se trata de lesiones anulares con centro eritematoso y exudativo y borde pustuloso, que ofrecen una imagen «en girasol».

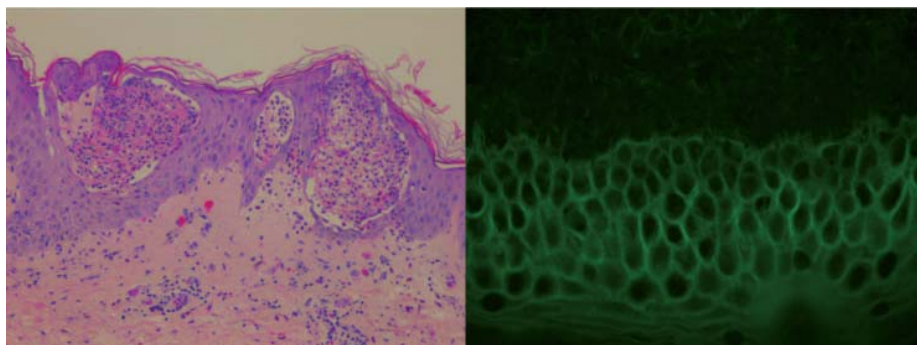


Figura 3.

Histología de una de las lesiones. 40X. Tinción H-E: pústulas intraepidérmicas formadas predominantemente por polimorfonucleares e inmunofluorescencia directa que muestra los depósitos de IgA en todo el espesor de la epidermis.

en todo el espesor de la epidermis. Se puede observar una acantólisis moderada (frecuentemente no se ve) e infiltración neutrofílica intraepidérmica.^{2,8} Si se objetiva, la acantólisis del pénfigo IgA es mucho menor que la que se aprecia en el pénfigo clásico.^{2,8} Las pústulas neutrofílicas en la epidermis son una clave diagnóstica del pénfigo IgA.⁹ En la inmunofluorescencia indirecta, se detectan anticuerpos circulantes sólo en el 50% de los pacientes y en la gran mayoría de las ocasiones, a títulos muy bajos, entre 1:10 y 1:320.^{4,6}

El pénfigo IgA se ha relacionado con la presencia de una gammapatía IgA monoclonal y, más raramente, con un mieloma múltiple IgA.⁴ Otros casos de asociación descritos son con procesos malignos hematológicos, incluyendo neoplasias originadas en la célula B, y con tumores sólidos,¹⁰ por lo que hay que descartar estas asociaciones en pacientes afectados de pénfigo IgA.

Se ha identificado el antígeno del tipo DPS como la desmocolina 1, una proteína de 105-115 kDa perteneciente a la familia de las cadherinas desmosómicas y que se encuentra en las capas más superficiales de la epidermis.⁶ El antígeno del tipo DNIE no está claramente establecido. Recientes estudios indican la posibilidad de considerar este subtipo de pénfigo IgA como la primera dermatosis del grupo de enfermedades ampollas autoinmunes en que los antígenos sean proteínas transmembrana no desmosómicas.¹¹ Se desconoce el mecanismo de formación de las lesiones en el pénfigo IgA, pero se cree que la unión del anticuerpo con la desmocolina u otros autoantígenos activaría una respuesta inflamatoria, con un intenso infiltrado neutrofílico que condicionaría la aparición de lesiones pustulosas.

El diagnóstico diferencial incluye entidades como la dermatitis herpetiforme, la foliculitis pustulosa eosinofílica, el pénfigo foliáceo y la dermatosis pustulosa subcorneal.⁴

Dado que el pénfigo IgA es una entidad infrecuente, el tratamiento se basa en los mecanismos patológicos de la enfermedad y en los casos publicados de forma anecdótica.

Así, el tratamiento médico podría ir encaminado a reducir la inflamación, porque el pénfigo IgA representa un grupo de enfermedades ampollas manifestadas clínicamente por una inflamación crónica. De ahí que algunos autores consideren como el principal tratamiento los corticoides.⁴ Otros, sin embargo, sopesan el efecto antineutrofílico de las sulfonas y las proponen como tratamiento de primera elección. Se aconsejan a dosis de 100 mg/día, asociadas o no a corticoides orales y/o tópicos.⁶ Existen varios trabajos, algunos de ellos muy recientes, que resaltan el valor de los retinoides, tanto el acitretino como la isotretinoína.^{12,13} Incluso, se publicó hace unos meses un caso de pénfigo IgA con excelente respuesta a la combinación de sulfonas y acitretino;¹⁴ adalimumab y mofetil micofenolato consiguieron una rápida respuesta en un paciente con pénfigo IgA resistente.¹⁵ Otras opciones terapéuticas incluyen PUVA y colchicina.⁶

El curso del pénfigo IgA es habitualmente crónico y benigno, en general con buena respuesta a los tratamientos, aunque las recaídas suelen aparecer al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.⁶

En resumen, hemos presentado un caso de pénfigo IgA, variante dermatosis neutrofílica intraepidérmica, con excelente respuesta a sulfonas. Creemos que tiene especial interés, ya que se trata de una entidad poco frecuente, sobre todo la variante DNIE, de la cual constan escasos trabajos publicados en la literatura. La aportación de nuevos casos nos permitirá un mayor conocimiento de esta patología, con la posibilidad de mejorar el manejo de estos pacientes.

Correspondencia:

Maria Neus Coll Puigserver

Hospital de Manacor

Carretera Manacor-Alcúdia s/n,

07500, Manacor, Islas Baleares, España.

Tel: 971847000, fax: 971847010

E-mail: nevetes7@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Patricio P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 203-210.
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. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 2001; 19: 683-689.
4. Chan LS. Pemphigus, IgA. E-medicine. Available at: <http://www.emedicine.medscape.com/article/1063776-overview>. Updated Sep 24, 2012.
5. Erdag G, Qureshi HS, Greer KE, Patterson JW. Immunoglobulin A pemphigus involving the perianal skin and oral mucosa: an unusual presentation. *Cutis.* 2007; 80 (3): 218-220.
6. Gonzalo I, Iglesias C, Díaz-Recueri JL, Pérez-Tato B, Ruiz-Fernández P, Sánchez de Paz F. Pénfigo IgA. *Actas Dermosifilogr.* 2003; 94: 611-615.
7. Chorzelski TP, Beutner EH, Kowalewski C, Olszewska M, Maciejowska E, Seferowicz E et al. IgA pemphigus foliaceus with a clinical presentation of pemphigus herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24 (5 Pt 2): 839-844.
8. Hodak E, David M, Ingber A, Roterm A, Hazaz A, Shamai-Lubovitz O et al. The clinical and histopathological spectrum of IgA-pemphigus--report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 1990; 15 (6): 433-437.
9. Hashimoto T, Ebihara T, Nishikawa T. Studies of autoantigens recognized by IgA anti-keratinocyte cell surface antibodies. *J Dermatol Sci.* 1996; 12 (1): 10-17.
10. Petropoulou H, Politis G, Panagakis P, Hatzilou E, Aroni K, Kontochristopoulos G. Immunoglobulin A pemphigus associated with immunoglobulin A gammopathy and lung cancer. *J Dermatol.* 2008; 35 (6): 341-345.
11. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 62-66.
12. Ruiz-Genao DP, Hernández-Núñez A, Hashimoto T, Amagai M, Fernández-Herrera J, García-Díez A. A case of IgA pemphigus successfully treated with acitretin. *Br J Dermatol.* 2002; 147 (5): 1040-1042.
13. Gruss C, Zillikens D, Hashimoto T, Amagai M, Kroiss M, Voigt T et al. Rapid response of IgA pemphigus of subcorneal pustular dermatosis type to treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43 (5 Pt 2): 923-926.
14. Monshi B, Richter L, Hashimoto T, Groib E, Haensch N, Rappersberger K. IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type. Successful therapy with a combination of dapsone and acitretin. *Hautarzt.* 2012; 63 (6): 482-486.
15. 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): 541-543.

www.medigraphic.org.mx