

Penfigoide buloso nodular tratado exitosamente con fototerapia UVB banda angosta

Juana Benedetto¹, Catalina Buchroithner², Lorena Merino³, Maria Soledad Aspillaga¹, Ximena Fajre¹

RESUMEN

El Penfigoide nodular es una variante clínica poco frecuente de penfigoide buloso. Corresponde a una dermatosis ampollar subepidérmica, crónica, autoinmune, caracterizada por auto anticuerpos contra antígenos específicos de hemidesmosomas en la unión dermo-epidérmica. Su incidencia es desconocida. La etiopatogenia aún no es entendida del todo. Se presenta clínicamente como una superposición de características de pénfigo buloso y prurigo nodular. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos e inmunopatológicos. La histopatología con inmunofluorescencia directa es el gold standard para el diagnóstico. El manejo es difícil, tiene mala respuesta a corticoides potentes locales, siendo necesario el uso de corticoides sistémicos y diferentes inmunosupresores solos o combinados junto a antihistamínicos para el manejo de prurito intenso. Se presenta un caso de pénfigo nodular, donde destaca su buena respuesta a terapia combinada con metotrexato y luz UVB de banda angosta.

Palabras claves: penfigoide nodular; dermatosis ampollar; prurigo nodular; penfigoide buloso.

SUMMARY

Pemphigoid Nodularis is a rare clinical variant of bullous pemphigoid. It is considered an autoimmune, chronic, subepidermal blistering dermatosis, characterized by antibodies against hemidesmosome-specific antigens at the dermo-epidermal junction. Its incidence is unknown and its etiopathogenetic not fully understood. Clinically, it presents with overlapping features of bullous pemphigoid and prurigo nodularis. The diagnosis is based on clinical and immunopathological findings, being the histopathological study with immunofluorescence the gold standard. The management is difficult; since it has a poor response to local potent corticosteroids, requiring the use of systemic corticosteroids and different immunosuppressants alone or combined with antihistamines for the intense pruritus. We present a case of nodularis pemphigoid, highlighting the good response to the combination of methotrexate and phototherapy with narrow band UVB.

Key words: nodular pemphigoid; blistering dermatosis; nodular prurigo; bullous pemphigoid.

Penfigoide nodular (PN) corresponde a una variante clínica poco frecuente de penfigoide buloso (PB).^{1,2,3} Es una dermatosis ampollar subepidérmica, crónica, autoinmune, caracterizada por autoanticuerpos contra antígenos específicos de hemidesmosomas de la unión dermo-epidérmica.^{3,4,5,6}

El término clínico se establece por Yung et al (1981) frente al caso de una mujer con diagnóstico PB quien

tras años desarrolla nódulos cutáneos pruriginosos.³ Su incidencia es desconocida¹. Se presenta comúnmente en mujeres de la tercera edad.^{1,2} Clínicamente presenta una superposición de características de PB y prurigo nodular.¹ A continuación se expone un caso de PN, donde destaca su buena respuesta a terapia combinada con metotrexato y luz UVB de banda angosta.

¹Dermatólogo, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

²Médico cirujano, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo- Clínica Alemana, Santiago, Chile.

³Interna medicina, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo- Clínica Alemana, Santiago, Chile.

Correspondencia: Juana Benedetto E. E-mail: jbedetto@alemana.cl, Teléfono: +56 2 2210 1111, Dirección: Manquehue norte 1499, Vitacura Código Postal: 7650729

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años, con antecedentes de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria e hipotiroidismo. En tratamiento con vildagliptina, losartan, hidroclorotiazida, ácido acetil salicílico y levotiroxina sódica. Consulta en servicio de medicina interna por cuadro de dos meses caracterizado por prurito intenso, de difícil manejo asociado a lesiones excoriadas difusas y baja de peso no cuantificada. Sin fiebre, sudoración nocturna, compromiso del estado general ni otros síntomas asociados. Evaluada por hematología e inmunología se solicita hemograma: leucocitosis 14.000 (VN 4000-11.000) con eosinofilia del 17% (VN 0-5%). Cuantificación inmunoglobulinas: normal. Electroforesis proteínas: normal. Triptasa sérica: normal. Citometría de flujo: población monoclonal de linfocitos B. Biopsia médula ósea: normal. PET CT: pequeña adenopatía iliaca externa hipercaptante. Durante la evolución presenta escasas ampollas pequeñas en tronco (Figura 1a y 1b), además de pápulas excoriadas y placas eritematosas difusas en tronco y extremidades. Es evaluada por dermatología. Se realiza biopsia de lesiones en tronco: hiperparaqueratosis focal, ampolla subepidérmica con fibrina, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, dermis con edema papilar e infiltrado de linfocitos y eosinófilos (Figura 2a). Inmunofluorescencia directa (IFD): depósitos lineales de C3 e IgG en membrana basal (Figura 2b). Inmunomarcación contra colágeno IV: tinción en piso de ampolla (Figura 2c). Anticuerpos anti piel por inmunofluorescencia indirecta (IFI): negativo. Test de Elisa positivo para antígeno de penfigoide BP180 (21ur/ml) y 230 (>200ur/ml), valor referencia: negativo <20ur/ml. Posteriormente se observan bulas de contenido seroso en sitio biopsiado (Figura 1c). Equipo de medicina interna decide iniciar Rituximab 375 mg/m² por 4 veces con mejoría parcial del cuadro durante periodo de tratamiento, pero recurre íntegramente tras un mes de finalizado tratamiento.

Se inicia luego prednisona 0,5 mg/kg y clobetasol 0,05% en crema por un mes con respuesta parcial. Paciente rechaza uso de corticoides orales a altas dosis por largo tiempo por lo que se disminuye dosis a 10mg c/24 h y se agrega dapsona 50 mg c/24h por dos semanas. Lográndose poca respuesta cutánea y mala tolerancia oral, por lo que se cambia esquema a: prednisona 10mg/día, metotrexato 10mg/semana, ácido



Figura 1

- A:** Penfigoide nodular evaluación clínica inicial tronco posterior
B: Penfigoide nodular evaluación clínica inicial extremidad superior derecha
C: Penfigoide nodular bula formada posterior a biopsia

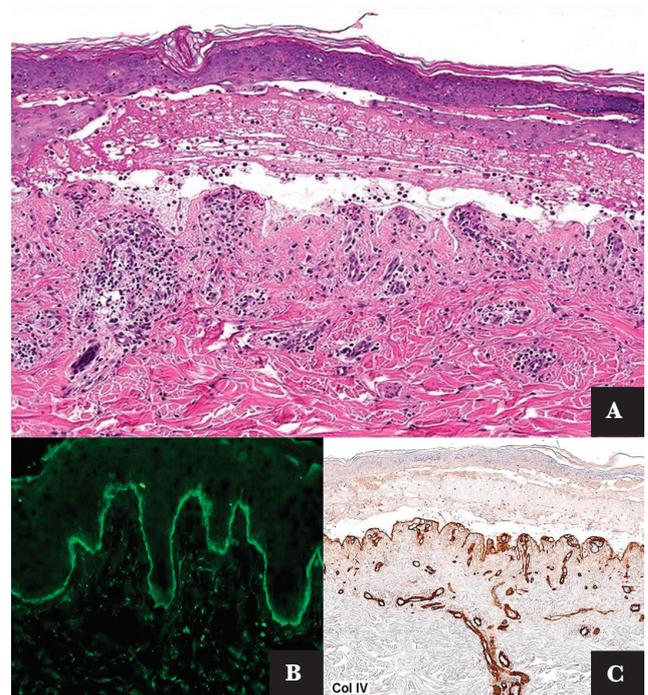


Figura 2

- A:** Penfigoide nodular estudio histopatológico
B: Penfigoide nodular inmunofluorescencia directa
C: Penfigoide nodular inmunofluorescencia con técnica de "salt-split skin". Colágeno IV.

fólico 5mg a la semana y se inicia fototerapia UVB banda angosta. Se completan 48 sesiones de fototerapia, comenzando con 180mJoule/cm² y terminando con 1270 mJoule/cm² con excelente respuesta cutánea y desaparición de prurito (Figura 3). Actualmente, paciente se mantiene en remisión sólo con prednisona 15mg en días alternos y metrotrexato 17.5mg a la semana.

DISCUSIÓN

PN es una variante poco frecuente de PB de incidencia desconocida pero asociada a alta morbilidad en pacientes mayores.

Su etiopatogenia no está completamente esclarecida.^{1,3} Una hipótesis propone que el trauma e inflamación local, secundarios al rascado persistente, expondría antígenos crípticos de la membrana basal, incitando la formación de autoanticuerpos en pacientes susceptibles.^{2,3} Existen autoanticuerpos IgG circulantes y en depósito, contra dos proteínas del epitelio estratificado de hemidesmosomas: BP180 y BP230 de queratinocitos basales en la unión dermo-epidérmica.^{6,7} Generalmente, los títulos de autoanticuerpos se mantienen bajos o indetectables, lo cual permitiría de alguna forma explicar la presentación subclínica mediante nódulos, excoriaciones y prurito, y en ocasiones la incapacidad de formar bulas.¹

Clínicamente tiene una fase no bulosa que antecede desde semanas, hasta años, a la aparición de bulas. Se manifiesta como nódulos hiperqueratósicos, escoriados e intensamente pruriginosos;^{1,3} y también como pápulas o placas eritematosas hiperqueratósicas, extensas, ulceradas o erosionadas y pruriginosas usualmente en extremidades.^{2,3} Durante la evolución de la enfermedad, aparecen bulas sobre las lesiones nodulares o piel aparentemente sana. Característicamente tensas, de contenido seroso o menos frecuentemente hemorrágico, con signo de Nikolsky negativo, asociadas a prurito intenso, incluso invalidante.^{1,4,5,6,9} En ocasiones hay ausencia de bulas durante enfermedad, o aparecen previo a la fase no bulosa, dificultando el diagnóstico.^{1,2,3}

El diagnóstico se fundamenta en la combinación de hallazgos clínicos e inmunopatológicos, siendo estos últimos idénticos para PB.^{2,9} La microscopía IFD es



Figura 3
Penfigoide nodular comparación pre y post terapia UVB banda angosta

el gold estándar para el diagnóstico.^{3,4,6,9} Siendo positiva en casi el 100% de los casos.¹ Permite evidenciar depósitos lineales de C3 y/o IgG en la unión dermo-epidérmica.^{6,9} Para diferenciar de otras dermatosis ampollares subepidérmicas, se debe utilizar la técnica de “salt-split skin” y demostrar los depósitos descritos a nivel del techo epidérmico o de la bula formada. La IFI permite detectar en el 60% a 80% de los casos autoanticuerpos IgG circulantes contra proteínas de membrana basal y ubicados a nivel de techo epidérmico tras el uso de una técnica similar.^{1,4,9} El test de ELISA permite la detección de auto anticuerpos dirigidos a antígenos BP180 o contra el antígeno BP230. Su utilidad radica en ser un test altamente específico y sensible, 98% y 87% respectivamente¹⁰. Además, es mínimamente invasivo y sus títulos se correlacionan con el nivel de actividad de la enfermedad, siendo útil en el seguimiento de esta. Sin embargo, no todos los pacientes presentan anticuerpos circulantes.^{6,9} Finalmente, se puede demostrar por la microscopía electrónica el depósito de IgG en hemidesmosomas de queratinocitos basales.⁵

El PB es una patología crónica de difícil manejo con mala respuesta a corticoides potentes locales, siendo necesario el uso de corticoides sistémicos y distintos inmunosupresores solos o combinados¹ y junto al uso de antihistamínicos para el manejo del prurito intenso.

En una revisión sistemática de tratamiento para PB se describe que hay escasos estudios clínicos randomizados para tratamiento, presentando algunos errores metodológicos. Por esto, las recomendaciones de cada uno deberán ajustarse a cada caso. Destaca la utilidad

de corticoides locales para penfigoide buloso moderado o severo, corticoides sistémicos solos o asociados a azatioprina o recambio plasmático. Además en un estudio clínico randomizado se describe como alternativa a tratamiento esteroideal, la asociación de tetraciclina con nicotinamida y en otro la efectividad de terapia adyuvante con azatioprina o micofenolato.^{4,5} En nuestro caso la acción combinada y sinérgica de tres tratamientos (corticoides, UVB banda angosta y metotrexato) permitieron lograr

un aclaramiento más rápido de las lesiones con dosis más bajas de prednisona mientras se logra la estabilización de la dosis terapéutica de metotrexato.

CONCLUSIÓN

La aparición de nódulos, pápulas o placas pruriginosas asociado o no a bulas, en pacientes mayores debe alzar la sospecha de un penfigoide nodular.^{1,3a}

Ante la sospecha se debe solicitar biopsia en fresco para realizar IFD.² Se puede complementar el diagnóstico con IFI y/o test de Elisa para detectar los anticuerpos circulantes en sangre, lo que es una ayuda para el seguimiento posterior.

Lo nuevo de este caso consiste en la asociación de corticoides orales, metotrexato oral y fototerapia UVB banda angosta para manejo del prurito y acelerar la curación de las lesiones. Los tres tratamientos actúan en forma sinérgica y la fototerapia permite controlar el prurito y las lesiones del paciente hasta alcanzar la dosis de mantención de corticoides y metotrexato.

REFERENCES

1. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):438-45
2. Powell AM, Albert S, Gratian MJ, Bittencourt R, Bhogal BS, Black MM. Pemphigoid nodularis (non-bullous): A clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):343-9
3. Al-Salhi W, Alharithy R. Pemphigoid Nodularis. *J Cutan Med Surg* 2015;19(2):153-5
4. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):385-9
5. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: a systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(4):456-69
6. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):482-9
7. Dangel B, Kofler L, Metzler G. Nodular Subtype of Bullous Pemphigoid. *J Cutan Med Surg* 2016;20(6):570-2
8. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):477-81
9. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;32(2):217-32
10. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):121-6