



Pénfigo IgA, reporte de un caso con diagnóstico y tratamiento difíciles

IgA Pemphigus, a report of case with difficult diagnosis and treatment

Adriana Zamudio Barrientos¹ , Francisco Camacho Chaljub² , & Ana María Jiménez Segura³ 

¹ Especialización en Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Departamento Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

³ Fundación para la Investigación en Dermatología – FUNINDERMA, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el pénfigo IgA es una enfermedad ampollosa autoinmune que se caracteriza por la presencia de lesiones pustulosas y ampollas asociadas a dolor y prurito. Si bien, existen dos tipos principales: la dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica y la dermatosis pustulosa subcórnea, el amplio espectro en la presentación clínica y la superposición de los hallazgos con otras enfermedades ampollas, hace difícil el enfoque diagnóstico y el tratamiento.

Caso clínico: en el presente reporte de caso se describe a una mujer de 50 años de edad con una presentación atípica de enfermedad ampollosa la cual fue clasificada finalmente como pénfigo IgA con características de superposición, acorde a los hallazgos clínicos y los resultados de la inmunofluorescencia directa.

Conclusiones: el pénfigo IgA actualmente es considerado un espectro de enfermedades ampollas en el cual puede existir superposición de sus características con implicaciones terapéuticas y en el pronóstico que deben ser tenidas en cuenta.

Palabras Clave: Pénfigo; IgA; Dermatopatías Ampollas.

ABSTRACT

Introduction: IgA pemphigus is an autoimmune blistering disease characterized by the presence of pustules and blisters associated with pain and pruritus. Although there are 2 main types: intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis and subcorneal pustular dermatosis, the wide spectrum of clinical presentation and overlapping findings with other blistering diseases make the diagnostic approach and treatment difficult.

ACCESO  ABIERTO

Para citaciones: Zamudio Barrientos, A., Camacho Chaljub, F., & Jiménez Segura, A. (2022). Pénfigo IgA, reporte de un caso con diagnóstico y tratamiento difíciles. *Revista Ciencias Biomédicas*, 11(2), 179-186.
<https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3679>

Recibido: 27 de diciembre de 2021

Aprobado: 1 de abril de 2022

Autor de correspondencia:

Adriana Zamudio Barrientos

azamudiob@unicartagena.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Zamudio Barrientos, A., Camacho Chaljub, F., & Jiménez Segura, A. Este es un reporte de caso de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Case Report: this case report describes a 50-year-old woman with an atypical presentation of bullous disease which was finally classified according to clinical findings and direct immunofluorescence results as IgA pemphigus with overlapping features.

Conclusions: IgA pemphigus is currently considered a spectrum of blistering diseases in which overlapping features may exist with therapeutic and prognostic implications.

Keywords: Pemphigus; IgA; Bullous Dermatoses.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo abarca un espectro amplio de enfermedades caracterizado por la presencia de ampollas mucocutáneas cuyo origen etiológico es de tipo autoinmune. Debido a que su presentación es rara y que tiene múltiples formas de manifestación, los pacientes pueden tardar meses antes de que el diagnóstico sea realizado, además, el enfoque terapéutico representa un reto por su gravedad, las complicaciones que pueden padecer los pacientes y por la falta de estudios clínicos aleatorizados que permitan evaluar su efectividad basados en la evidencia (1). Las cuatro entidades principales del grupo de pénfigo incluyen pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo por inmunoglobulina A (IgA) y pénfigo paraneoplásico, para diferenciarlas son importantes las características clínicas, los antígenos asociados y los hallazgos de laboratorio (2).

El pénfigo por inmunoglobulina A (IgA) es un grupo de enfermedades cutáneas ampollas intraepidérmicas con autoanticuerpos IgA circulantes que van dirigidos a las proteínas desmosómicas de la epidermis. Se distinguen a la fecha cinco subtipos de enfermedades de acuerdo con el patrón de distribución de la IgA en los estudios de inmunofluorescencia, por lo cual, se prefiere la denominación "espectro de pénfigo IgA" en un esfuerzo por combatir las limitaciones del esquema de clasificación dado que dichas limitaciones pueden tener implicaciones terapéuticas (3). A diferencia del pénfigo mediado por IgG, suele presentar un fenotipo clínico más

leve y el pronóstico suele ser bueno según los datos disponibles (4).

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años de edad con antecedente personal desde hace 5 años de pénfigo foliáceo por historia clínica e histopatología sin otros estudios adicionales. Desde hace dos años con ceguera en el ojo izquierdo por glaucoma asociado a tratamiento crónico con corticoides sistémicos y alto riesgo de ceguera definitiva por presentar glaucoma progresivo en el ojo derecho, razón por lo cual, le fue suspendido y contraindicado el tratamiento con corticoesteroides sistémicos por el oftalmólogo subespecialista en glaucoma.

Consultó por cuadro de un mes de evolución consistente en dermatosis pruriginosa diseminada a tronco y extremidades, constituida por lesiones polimórficas tipo vesículas y ampollas, algunas de pared flácida y otras de pared tensa con Nikolsky negativo, las cuales posteriormente evolucionaron a pústulas, erosiones, úlceras y múltiples placas eritematosas de configuración anular. Las lesiones en miembros inferiores confluyeron hasta formar rápidamente una úlcera de gran tamaño. Presentó un compromiso aproximado del 60% de la superficie corporal total sin afectar conjuntivas ni mucosas con presencia de prurito moderado. Los paraclínicos en sangre e imágenes de extensión descartaron malignidad asociada (Figura 1. A, B, C. Figura 2. A).

Se realizó biopsia en las lesiones del tronco, que evidenció acantosis e hiperqueratosis asociado a patrón espongiótico con exocitosis de neutrófilos (Figura 3. A, B). En la úlcera del miembro inferior la biopsia descartó malignidad y evidenció fibrosis e

infiltrado linfoplasmocitario perivascular superficial. La inmunofluorescencia directa reportó anticuerpos IgG+ focal en panal, IgA + lineal focal en membrana basal; fibrinógeno, C1q, C3, C4, IgM negativos, razón por la cual se clasificó como pénfigo IgA.

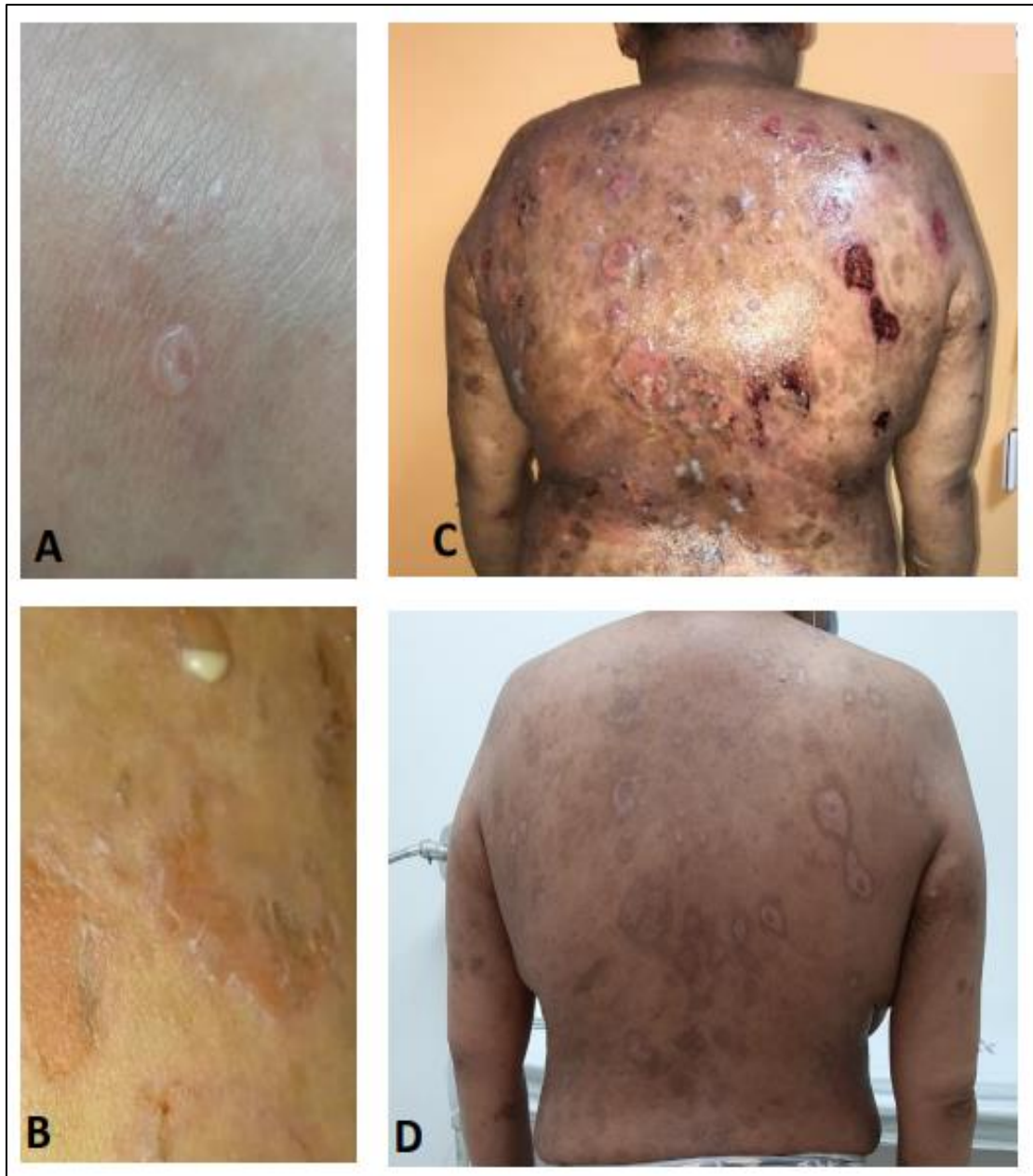


Figura 1. Hallazgos clínicos. A: lesión primaria tipo ampolla (flecha negra). B: lesión primaria tipo pústula (flecha roja) asociada a erosiones localizadas en tronco (flechas azules). C: dermatosis diseminada a tronco y extremidades constituida por placas eritematosas de configuración anular (flecha negra), erosiones (flecha roja), úlceras y costras (flecha azul), restos de vaselina como parte del manejo tópico de las lesiones (flecha amarilla). D: lesiones del tronco en remisión, posterior al tratamiento (flechas negras). Fuente: autores.

La paciente, previo al conocimiento de los resultados de la IFD, teniendo en cuenta el diagnóstico anterior de pénfigo foliáceo sumado a la contraindicación para el uso de corticoides por el riesgo de ceguera definitiva y el compromiso cutáneo extenso, recibió tratamiento con IGIV durante 5 días, dosis de 30 gr/día IV para un total de

150 gr/ mes y Rituximab 1gr IV cada dos semanas para un total de 2gr/mes. Dada la mejoría clínica y, una vez confirmado el diagnóstico se le da alta con dapsona 100 mg día asociado a micofenolato 500mg día con lo cual logró mejoría de las lesiones en piel y cicatrizó la úlcera en el miembro inferior izquierdo (Figura 1. D. Figura 2 B, C).

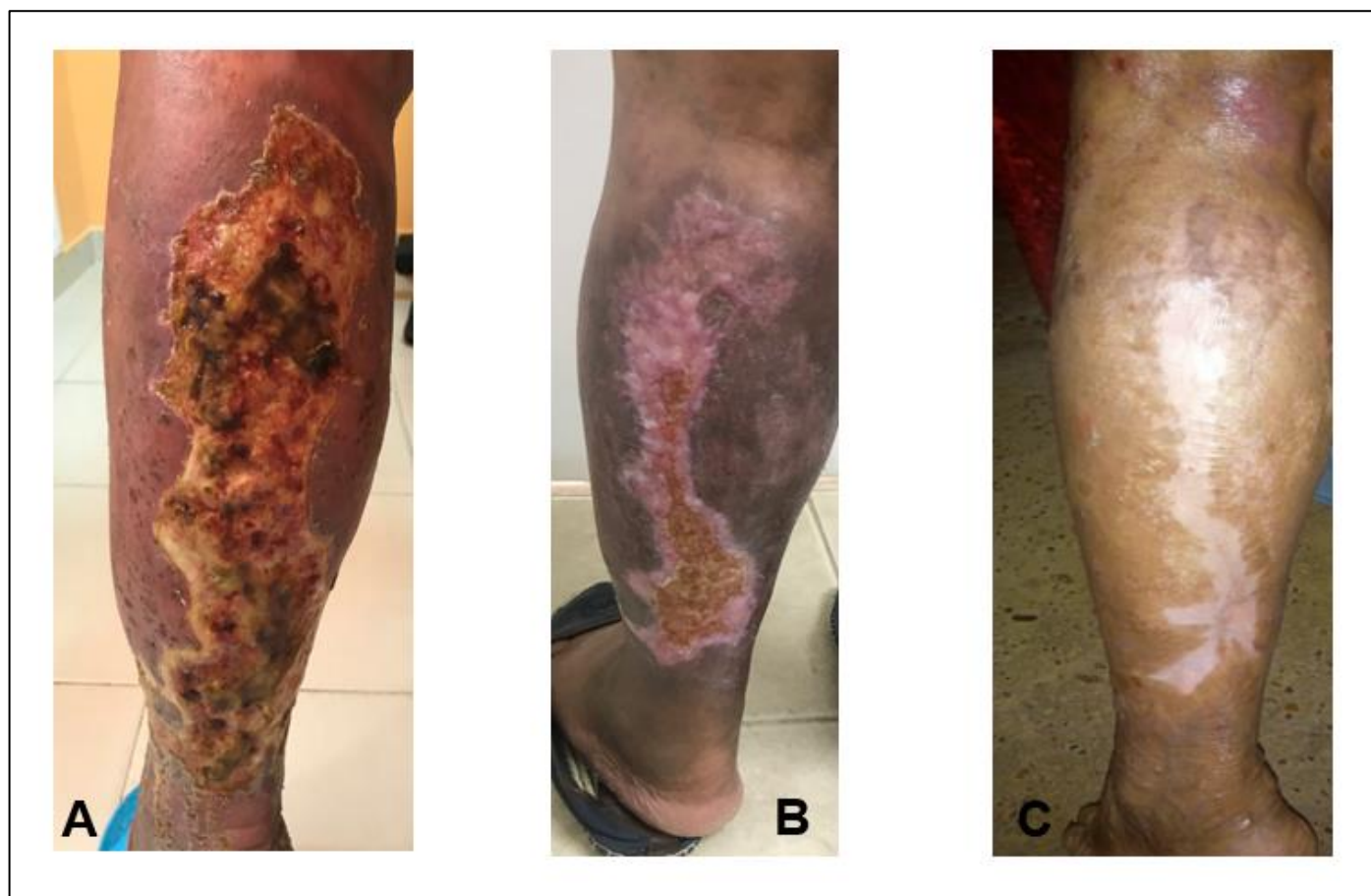


Figura 2. Hallazgos clínicos miembro inferior izquierdo. A: úlcera de gran tamaño con bordes bien definidos no sobre elevados en miembro inferior izquierdo (flecha negra), abundante tejido de granulación y costras centrales (flecha amarilla). B: disminución del tamaño de la úlcera durante el tratamiento (flecha azul). C: Úlcera completamente cicatrizada (flecha roja). Fuente: autores.

DISCUSIÓN

El pénfigo IgA o dermatosis intercelular IgA es una enfermedad autoinmune crónica rara (5, 6), que se caracteriza clínicamente por la presencia de lesiones tipo ampollas y pústulas en un fondo eritematoso preferentemente en tronco y extremidades o con lesiones que tienden a

fusionarse en patrones anulares similares a un girasol y que se acompañan de prurito y dolor como resultado de la IgA circulante contra las proteínas de adhesión de los queratinocitos (7, 8), en algunos casos puede haber compromiso del cuero cabelludo, áreas retroauriculares e intertriginosas como los pliegues axilares e inguinales (9). La primera descripción fue realizada

por Wallach et al en 1982 como dermatosis pustulosa subcórnea y desde entonces ha recibido numerosas denominaciones (10). Se desconoce la frecuencia de aparición de esta enfermedad y su

distribución por razas (8). Respecto al sexo, se ha revelado una proporción de hombres a mujeres de 1: 1.33 y una edad de inicio en promedio de 51.5 años (11).

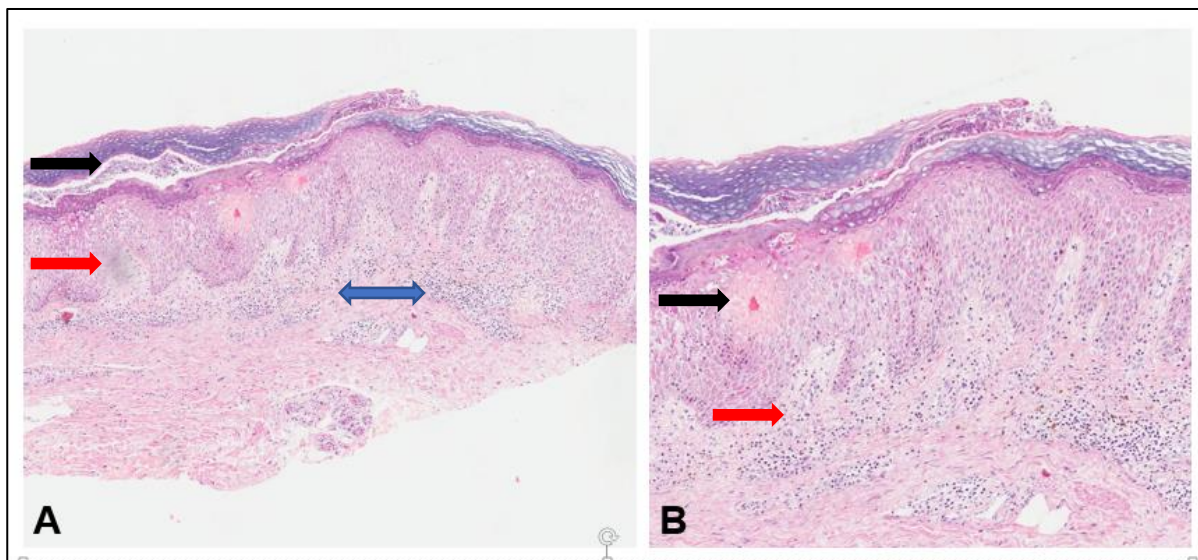


Figura 3. Hallazgos histológicos. A: se observa piel en espesor hasta dermis reticular, con un proceso a nivel epidérmico caracterizado por hiperqueratosis (flecha negra) y acantosis (flecha roja), asociado a proceso inflamatorio en dermis papilar (flecha azul). Microfotografía H-E, 4X. B: ausencia de patrón ampolloso y acantólisis, los cuales son reemplazados por un patrón espongíótico moderado a severo (flecha negra) con exocitosis de neutrófilos (flecha roja). Microfotografía H-E 10X. Fuente: autores.

Se distinguen a la fecha cinco subtipos de enfermedades propuestos por Hashimoto y colaboradores (dermatosis pustular subcórnea (DPS), dermatosis neutrofílica intraepidérmica (DNI), IgA-pénfigo vegetante, IgA-pénfigo foliáceo e IgA-pénfigo vulgaris) de acuerdo con el patrón de distribución de IgA en los estudios de inmunofluorescencia, de los cuales, las variantes más importantes son: El pénfigo IgA de tipo dermatosis pustular subcórnea (DPS) asociado a la desmocolina 1 como antígeno (12), y el pénfigo IgA tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica (DNI) con un blanco antigénico no identificado claramente hasta el momento, (13,14); seguido de la variante IgG/IgA que a la fecha no queda claro si corresponde a una variante o es una entidad aislada (15,16,17). Desde el 2014 se ha propuesto reclasificar la enfermedad como un espectro, dado que la gran variabilidad fenotípica clínica e

histopatológica también puede tener importantes implicaciones terapéuticas(3). Otros autores argumentan respecto a esta nueva clasificación que hacen falta estudios más grandes que permitan tomar decisiones al respecto, dado que la nueva clasificación propuesta por Hashimoto y colaboradores está basada en una cohorte relativamente pequeña de pacientes (18).

No existe una explicación clara del mecanismo fisiopatológico por el cual se producen las lesiones en la piel, se han propuesto como posibles teorías la unión de los anticuerpos IgA al receptor Fc CD89 en monocitos y granulocitos, lo cual da como resultado una acumulación de neutrófilos con la posterior escisión proteolítica de la unión desmosómica entre los queratinocitos (19), también se han considerado posibles fenómenos de propagación de epítomos en los cuales un

evento inflamatorio libera nuevos antígenos diana que a su vez inducen mayor autoinmunidad (20). Se han encontrado recientemente asociaciones con procesos inflamatorios como la colitis ulcerativa y con neoplasias como la gammapatía monoclonal IgA, el mieloma múltiple y malignidades de tipo hematológico (21).

Histológicamente, el cuadro es muy inespecífico, debido a la mínima o ausente presencia del patrón acantolítico; las características más importantes son la presencia de espongiosis moderada con exocitosis de neutrófilos, que en casos severos puede simular microabscesos intraepidérmicos, en la dermis papilar se presenta además el infiltrado inflamatorio neutrofílico descrito más una congestión de los vasos, es por esto que la histología no permite distinguir con certeza los diferentes subtipos de Pénfigo IgA, por lo que se requiere siempre de la realización de otros estudios como: inmunofluorescencia indirecta, ELISA para detectar anticuerpos IgG e IgA contra desmogleínas y desmocollinas, inmunotransferencia e inmunofluorescencia directa (IFD), (22).

En esta última, se revela el depósito puro o mixto de inmunocomplejos de IgA o IgA/IgG a nivel de las uniones de los queratinocitos. La variante DPS presenta depósitos de IgA en estratos superficiales, mientras que la variante DNI preserva los estratos superficiales y altera más los estratos basales. El diagnóstico diferencial recae principalmente sobre los pénfigos IgG (PV y PF), y el Pénfigo IgG/IgA en el cual, el depósito de inmunoglobulinas puede caer en una zona gris, con presencia tanto de IgA como de IgG (22).

Respecto al tratamiento, la evidencia actual es poco consistente dados los pocos casos reportados y analizados, se ha visto que en comparación a otros pénfigos los casos de pénfigo IgA tienen un curso más favorable en donde las terapias agresivas son innecesarias en la mayoría de los

casos. Se sugiere como terapia de primera línea la dapsona a dosis de 50 a 200 mg/ día; en caso de recurrencias o poca respuesta se sugiere adicionar corticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, ciclofosfamida o metotrexato para lograr mayor efectividad (23). Se ha mencionado el uso de antibióticos, retinoides y plasmaféresis de manera anecdótica. En cuanto a la administración de IGIV y las formas graves de enfermedades ampollas autoinmunitarias, las experiencias son particularmente buenas en pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y epidermolisis ampollasa adquirida.

Sin embargo, la administración de IGIV también puede estar indicada en formas severas de penfigoide ampolloso, dermatosis ampollosa por depósitos de IgA, entre otras patologías donde el uso de corticoesteroides sistémicos a dosis altas esté contraindicado (24). El tratamiento con el Rituximab, puede ser una opción para pacientes con presentaciones intratables y con recurrencias muy frecuentes (25,8).

En este caso se resalta la superposición en las manifestaciones clínicas y diagnósticas de la paciente; por un lado la presentación polimórfica sin compromiso de mucosas compatibles con una variante preponderante IgA tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica (DNI) y por el otro, los hallazgos en la IFD con anticuerpos IgG/IgA dispuestos sobre la membrana basal, asociados a la severidad del cuadro y la respuesta a terapias consideradas alternas en el pénfigo con componente IgA puro como el Rituximab y la IGIV, los cuales hasta la fecha son apenas opciones a ser probadas en el algoritmo terapéutico, razón por la cual consideramos que el caso actual corresponde a un pénfigo IgA con características de superposición con el pénfigo IgG puro clásico, teniendo en cuenta revisiones recientes del espectro de la patología donde se han observado depósitos intercelulares aislados de IgA en el 72,7% y concurrentes IgA e IgG en el 10,6% de los pacientes (1).

CONCLUSIONES

Se presenta un caso en el que el uso de gammaglobulina asociada a Rituximab fue una alternativa de tratamiento seguro y eficaz, dada la contraindicación para el uso de corticosteroides sistémicos, en el manejo del pénfigo IgA grave con características de superposición con el pénfigo IgG puro clásico. Son necesarios más estudios que ayuden a resolver con mayor claridad las dudas respecto a la clasificación de la enfermedad, sus mecanismos fisiopatológicos, el espectro clínico, y la relación de todos los anteriores con la respuesta a las diferentes opciones de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS: al doctor Reinhard Rodríguez, Médico Patólogo, de la subespecialidad en Dermatopatología de la Universidad CES, Medellín, Colombia, por su participación en el desarrollo de este artículo.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: concepción y diseño del estudio: AZB, FCC; recolección análisis e interpretación de datos: AZB, FCC; redacción del borrador del artículo: AZB, AMJS; revisión crítica y aprobación de versión final: FCC; responsable de la veracidad e integridad del artículo: AZB, FCC AMJS

CONFLICTOS DE INTERESES: los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. Marzo 2020; 82(3):575-585.e1.
- Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 25 de junio de 2019; 10:1418.
- Geller S, Gat A, Zeeli T, Hafner A, Eming R, Hertl M, et al. The expanding spectrum of IgA pemphigus: A case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2014; 171(3):650-6.
- Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol*. Julio 2011; 29(4):437-42.
- Hashimoto T, Teye K, Ishii N. Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol*. enero de 2017; 176(1):168-75.
- Hashimoto T, Teye K, Ishii N. Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol*. 2017; 176(1):168-75.
- Harman KE, Holmes G, Bhogal BS, McFadden J, Black MM. Intercellular IgA dermatosis (IgA pemphigus) - Two cases illustrating the clinical heterogeneity of this disorder. *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24(6):464-6.
- Kridin K, Patel PM, Jones VA, Cordova A, Amber KT. IgA pemphigus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6):1386-92.
- Porro AM, Caetano L de VN, Maehara L de SN, Enokihara MM dos S. Non-classical forms of pemphigus: Pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1):96-106.
- Wallach D, Foldes C CF. Pustulose sous-cornée, Acantholyse superficielle et IgA monoclonale. *Ann Dermatol Venereol*. 1982; 109:959-63.
- Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(5 1):649-71.
- Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, Miyasato M, Chidgey MAJ, Garrod DR, et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1997; 109(2):127-31.

13. Kárpáti S, Amagai M, Liu WL, Dmochowski M, Hashimoto T, Horváth A. Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol.* 2000; 9(3):224-8.
14. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, Nishikawa T, Amagai M. Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay: The presence of new minor subtypes of IgA pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001; 137(6):735-8.
15. Shih- Jyun Yang, Hua- En Lee, Chih- Hao Chang CC. IgG/IgA Pemphigus Presenting with Mixed Clinical Features of Pemphigus Erythematosus and IgA Pemphigus. *Dermatol Sin.* 2019; 37(4):227-8.
16. Toosi S, Collins JW, Lohse CM, Wolz MM, Wieland CN, Camilleri MJ, et al. Clinicopathologic features of IgG/IgA pemphigus in comparison with classic (IgG) and IgA pemphigus. *Int J Dermatol.* 2016; 55(4):e184-90.
17. Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, et al. Clinical and Immunological Study of 30 Cases With Both IgG and IgA Anti-Keratinocyte Cell Surface Autoantibodies Toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis. *Front Immunol.* 2018; 9(MAY):1-8.
18. Geller S, Sprecher E. IgA pemphigus: lumping or splitting? *Br J Dermatol.* agosto de 2017;177(2):581-2.
19. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011; 29(4):437-42.
20. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope spreading: Lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1998; 110(2):103-9.
21. Szturz P, Adam Z, Klincová M, Feit J, Krejčí M, Pour L, et al. Multiple myeloma associated IgA pemphigus: Treatment with bortezomib- and lenalidomide-based regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(6):517-20.
22. Otten JV, Hashimoto T, Hertl M, Payne AS, Sitaru C. Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions. *Curr Mol Med.* 2014; 14(1):69-95.
23. Altamura D, Piccolo D, Lozzi GP, Peris K. Eccrine poroma in an unusual site: A clinical and dermoscopic simulator of amelanotic melanoma [11]. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3):538-40.
24. Velásquez M y col. Administración de gammaglobulina en enfermedades ampollas graves. Reporte de la experiencia en un hospital universitario, Medellín, Colombia. 64116-25. 2020; 64((1)):16-25.
25. De Mello I, Braga F, Monteiro T, Freitas L, Araujo J, Soares F, et al. Revista Iberoamericana de Micología. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31(2):217-21.