

## Pénfigo IgA

Inés Gonzalo<sup>a</sup>, Clara Iglesias<sup>a</sup>, José Luis Díaz-Recuero<sup>a</sup>, Berta Pérez-Tato<sup>a</sup>, Pedro Ruiz-Fernández<sup>b</sup> y Francisco Sánchez de Paz<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Dermatología y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Resumen.**—El pénfigo IgA es una dermatosis ampollosa, caracterizada por la presencia de lesiones vesiculosas y pustulosas, junto con depósito de IgA en los espacios intercelulares de la epidermis superficial. Se distinguen dos tipos de pénfigo IgA: el tipo dermatosis pustulosa subcórnea y el tipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica. La dapsona es el tratamiento de elección en el pénfigo IgA, pero en ocasiones hay que añadir acitretín, colchicina, isotretinoína o corticoides sistémicos.

Aportamos 2 casos de pénfigo IgA del tipo dermatosis pustulosa subcórnea.

**Palabras clave:** vesículas, pústulas, IgA, dapsona, acitretín.

Gonzalo I, Iglesias C, Díaz-Recuero JL, Pérez-Tato B, Ruiz-Fernández P, Sánchez de Paz F. Pénfigo IgA. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(9): 611-5.

## IgA PEMPHIGUS

**Abstract.**—IgA pemphigus is a bullous dermatosis, characterized by the presence of vesicular and pustular lesions, along with IgA deposits in the intercellular spaces of the superficial epidermis. Two types of IgA pemphigus have been distinguished: the subcorneal pustular dermatosis type and the intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type. Dapsone is the treatment of choice in IgA pemphigus, but on occasion acitretin, colchicine, isotretinoin or systemic corticosteroids must be added.

We contribute two cases of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type.

**Key words:** vesicles, pustules, IgA, dapsone, acitretin.

## INTRODUCCIÓN

El pénfigo IgA es una dermatosis ampollosa crónica caracterizada por la presencia de lesiones vesiculopustulosas y depósitos intercelulares de IgA en la epidermis. Se han descrito dos subtipos de pénfigo IgA: el subtipo dermatosis pustulosa subcórnea, que se manifiesta con lesiones vesiculopustulosas, erosiones y costras sobre piel eritematosa, y que histológicamente presenta pústulas subcórneas y depósitos de IgA en capas superiores de la epidermis; y el subtipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica que se caracteriza por lesiones eritematosas y exudativas con pústulas en periferia (imagen «en girasol»), y que presenta pústulas en todo el espesor de la epidermis, junto con depósitos de IgA en la misma localización<sup>1,2</sup>.

Se presentan dos casos de pénfigo IgA tipo «dermatosis pustulosa subcórnea», y se realiza una revisión de la literatura médica.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

Un varón de 59 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial, en tratamiento

con enalapril y amlodipino desde hacía 2 años, hiperglucemia e hipercolesterolemia controlada dietéticamente, fue remitido a la consulta de dermatología por presentar un cuadro de 9 meses de evolución consistente en lesiones ampollosas que se rompían con facilidad, dejando una erosión superficial, localizadas en axilas y cara interior de brazos, y que mejoraban con la aplicación de corticoides tópicos.

En la exploración física, el paciente presentaba lesiones ampollosas flácidas sobre base eritematosa, con contenido pustuloso y erosiones exudativo-costrosas, localizadas en axilas, cara interior de brazos, región centrotorácica y pliegues inguinales (figs. 1 y 2). El signo de Nikolsky era negativo, no presentaba lesiones en mucosas y el paciente no aquejaba ninguna sintomatología.

Se realizó biopsia de una de las lesiones, que mostró la existencia de una ligera acantosis de la epidermis y la presencia de pústulas subcórneas, junto con un moderado infiltrado inflamatorio de tipo mixto en la dermis superior (fig. 3). En la inmunofluorescencia directa se observaba depósito de IgA y C3 entre las células epidérmicas subcórneas (fig. 4). La inmunofluorescencia indirecta fue negativa.

Se llevaron a cabo los siguientes estudios complementarios: hemograma sin alteraciones; bioquímica con glucemia, 211 mg/ dl; colesterol total, 176 mg/ dl; y triglicéridos, 237 mg/ dl, la serología de hepatitis fue negativa, y no se observó pico monoclonal de IgA.

Correspondencia:

Inés Gonzalo.  
Carballino, 29, portal 3, 5.º B.  
28925 Alcorcón. Madrid. España.

Aceptado el 4 de julio de 2003.



Fig. 1.—Lesiones vesiculopustulosas y eritematosas en zona axilar.



Fig. 2.—Detalle de las lesiones.

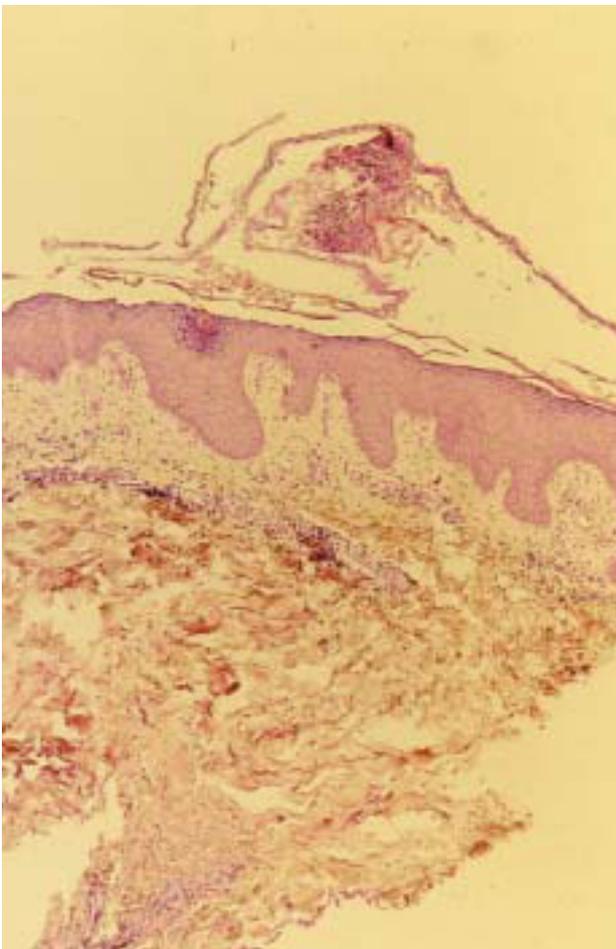


Fig. 3.—Ligera acantosis de la epidermis, con pústula subcórnea e infiltrado inflamatorio mixto en dermis superficial.



Fig. 4.—Depósito de IgA y C3 a nivel de los queratinocitos de capas superficiales.

lesiones. Al año del tratamiento, el paciente presentó otro brote de lesiones similares al inicial, por lo que se añadió 50 mg/ día de acitretín (0,5 mg/ kg/ día), con mejoría progresiva del cuadro clínico. Actualmente se encuentra un tratamiento con gemfibrozilo y gliacida y se ha iniciado descenso de la dosis de acitretín y sulfona ante la ausencia total de lesiones.

## Caso 2

Una mujer de 56 años de edad sin antecedentes personales de interés, acudió a nuestras consultas por presentar desde hacía varios meses brotes de lesiones pruriginosas vesiculopustulosas en axilas, ingles y abdomen. En la exploración física la paciente presentaba lesiones pustulosas sobre base eritematosa que confluían en pequeñas placas exudativas y costrosas localizadas en axilas y cara interna de muslos (fig. 5); en el abdomen presentaba también lesiones pustulosas aisladas. El signo de Nikolsky era negativo y no tenía lesiones en mucosa.

Con el juicio clínico de pénfigo IgA, se instauró tratamiento con sulfona (150 mg/ día) y se sustituyó el tratamiento antihipertensivo, con lo cual mejoraron las



Fig. 5.—Lesiones vesiculopustulosas en cara interna de muslos.

Se realizó una biopsia cutánea, que mostró pústulas subcórneas epidérmicas, junto con un infiltrado perivascular linfocitario en dermis superficial y la presencia de una foliculitis profunda (fig. 6). En la inmunofluorescencia directa se apreciaba un depósito de IgA intercelular a nivel subcórneo (fig. 7). La inmunofluorescencia indirecta fue negativa. En las determinaciones analíticas de sangre y orina realizadas no existía alteración de ningún parámetro, incluyendo los valores de IgA. Se inició tratamiento con dapsona (100 mg/ día) con mejora de las lesiones.

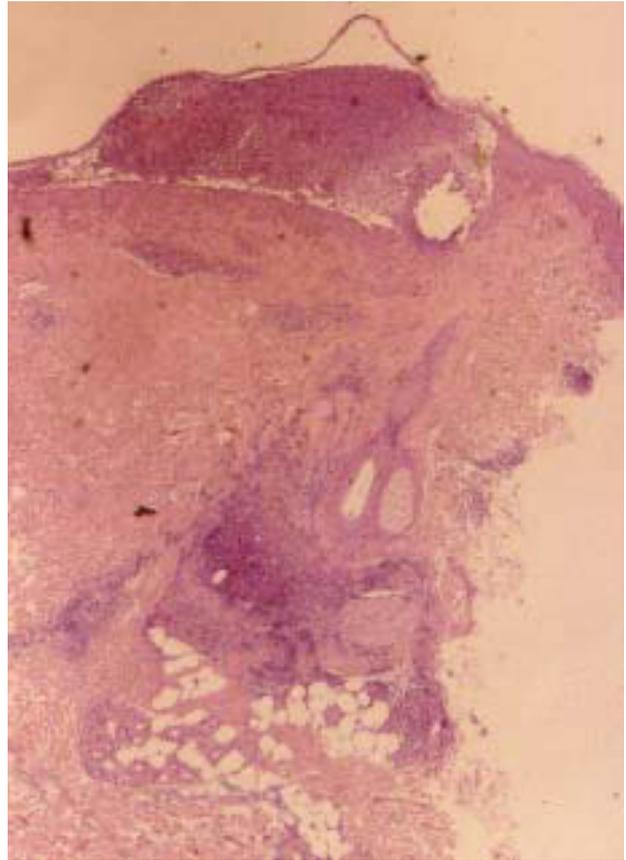


Fig. 6.—Pústula subcórnea, junto con infiltrado en dermis superficial.

## DISCUSIÓN

El pénfigo IgA es una enfermedad ampollosa crónica, que se caracteriza por la presencia de lesiones vesiculopustulosas diseminadas, junto con depósitos de IgA en la epidermis<sup>1,2</sup>. La primera descripción fue realizada por Wallach et al<sup>3</sup> en 1982, como dermatosis pustulosa subcórnea e IgA monoclonal, en pacientes con una sintomatología similar a la dermatosis pustulosa subcórnea de Sneddon-Wilkinson y depósitos de IgA en la epidermis. Desde entonces, el pénfigo IgA ha recibido numerosas denominaciones como dermatosis intraepidérmica neutrofílica IgA, dermatosis intercelular IgA, pénfigo foliáceo IgA, pénfigo herpetiforme IgA, pustulosis intraepidérmica IgA y dermatosis intercelular IgA vesiculopustular<sup>1,2,4,6</sup>. Se han publicado más de 60 casos desde 1982 hasta 2002<sup>1</sup>. Se suele presentar en adultos y ancianos<sup>1,2</sup>, aunque se han descrito casos en la infancia<sup>7,8</sup>, y se observa un ligero predominio de mujeres.

Se distinguen dos tipos principales de pénfigo IgA basados en los distintos patrones histológicos y de depósito de IgA en la epidermis<sup>1,2,9</sup>: el tipo dermatosis pustulosa subcórnea y el tipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica; algunos autores han identificado un tercer subtipo que han denominado pénfigo foliáceo IgA<sup>10-12</sup>, que se asemeja clínica e histológicamente al pénfigo foliáceo, pero con

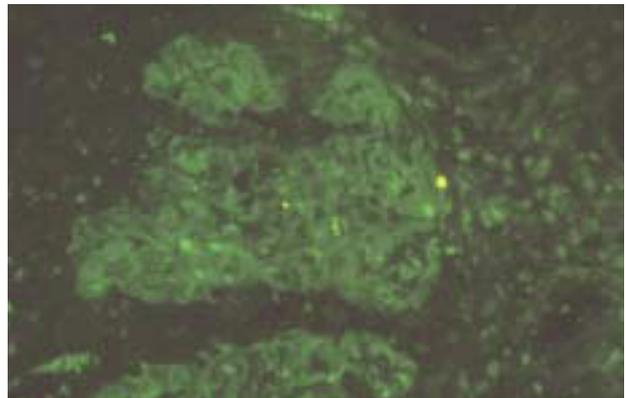


Fig 7.—Depósito de IgA entre los queratinocitos.

anticuerpos contra la desmogleína 1 del tipo IgA. Los pacientes del tipo dermatosis pustulosa subcórnea presentan vesículas flácidas y pústulas, junto con lesiones erosivocostrosas sobre una piel eritematosa, mientras que el tipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica se caracteriza por la presencia de lesiones anulares con centro eritematoso y exudativo y borde pustuloso, que ofrecen una imagen «en girasol». Las lesiones se distribuyen de forma diseminada con preferencia por los grandes pliegues (axilas e ingles).

No suele haber compromiso mucoso y el prurito es bastante intenso<sup>1,2</sup>.

La histología y la inmunofluorescencia directa de los dos tipos de pénfigo IgA también presentan diferencias. En el subtipo dermatosis pustulosa subcórnea las pústulas y los depósitos de IgA se localizan a nivel subcórneo, mientras que el subtipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica pueden ser suprabasales o localizarse en todo el espesor de la epidermis; se pueden observar células acantolíticas aisladas, con más frecuencia en el subtipo dermatosis pustulosa subcórnea, y un infiltrado de linfocitos y neutrófilos en la dermis superficial<sup>1,2,4</sup>. 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<sup>1,2,4,6,10</sup>. El pénfigo IgA se ha relacionado con la presencia de una gammapatía IgA monoclonal, y más raramente con un mieloma múltiple IgA, por lo que hay que descartar estas asociaciones en pacientes afectados de pénfigo IgA<sup>2,13</sup>.

El suero de los pacientes con pénfigo IgA parece reaccionar con epítomos dependientes de conformación, por lo que ha sido muy difícil identificar dichos anticuerpos; a pesar de ello, recientemente se ha identificado el antígeno del tipo dermatosis pustulosa subcórnea 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. Las investigaciones acerca del antígeno del subtipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica todavía no han determinado con claridad la identidad de dicha proteína; en algunos casos, se ha identificado como la desmogleína 3, molécula diana del pénfigo vulgar<sup>1,2,10,11,14-16</sup>, y en otros como la desmogleína 1, molécula diana del pénfigo foliáceo<sup>2,10,11,17</sup>. Se ha conseguido inducir la formación de acantólisis con el suero de 2 pacientes con pénfigo IgA, lo que sugiere el papel etiopatogénico de los anticuerpos circulantes. También se ha intentado explicar la presencia del infiltrado tan prominente de neutrófilos, adjudicándoles un papel patogénico en la formación de la acantólisis, mediante su unión al dominio constante IgA<sub>1</sub> y a la liberación de proteasas; se ha demostrado la ausencia de depósito de complemento en la mayoría de los casos, lo que podría indicar que la acantólisis del pénfigo IgA es independiente de la activación de la vía clásica del complemento<sup>1,2,6,18</sup>.

La dapsona es el fármaco de elección en el tratamiento del pénfigo IgA, en dosis de 100 mg/ día. Cuando la dapsona no es efectiva, el segundo fármaco de elección es el acitretín, que suele administrarse a dosis de 20 a 30 mg/ día en monoterapia o asociado a dapsona. También se ha comprobado la eficacia en la administración de corticoides orales en dosis de 0,5 a 1 mg/ kg/ día o de corticoides tópicos en algunos

casos como coadyuvantes<sup>1,2</sup>. Recientemente se ha tratado con éxito el subtipo dermatosis pustulosa subcórnea con colchicina a dosis de 0,5 mg 3 veces al día<sup>1,19</sup> o con isotretinoína a 20 mg/ día<sup>20</sup>. Todos estos tratamientos parecen interferir en la actividad de los neutrófilos. Habitualmente, el pénfigo IgA sigue un curso crónico y benigno, con buena respuesta a los tratamientos, debido a los bajos títulos de anticuerpos y a la incapacidad de activar la vía clásica del complemento. Las recaídas suelen aparecer al disminuir la dosis o suspender el tratamiento<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-71.
2. Yasuda H, Kobayashi H, Hashimoto T, Itho K, Yamane M, Nakamura J. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: Demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol* 2000;143:144-8.
3. Wallach D, Cottenot F, Pelbois G, Cavelier B, Didierjean L, Saurat JH. Subcorneal pustular dermatosis and monoclonal IgA. *Br J Dermatol* 1982; 107:229-34.
4. Stolz W, Bieber T, Meurer M. Is the atypical neutrophilic dermatosis with subcorneal IgA deposits a variant of pemphigus foliaceus? *Br J Dermatol* 1989;121:276-9.
5. Iwatsuki K, Takigawa M. Distinct types of IgG and IgA anti-cellular autoantibodies from patients with pemphigus and vesiculopustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1991; 125:335-39.
6. Prost C, Intrator L, Weschler J, Lebbe C, Bagot M, Joujeau JC, et al. IgA autoantibodies bind to pemphigus vulgaris antigen in a case of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:846-8.
7. Caputo R, Pristitto G, Gianni E, Carminati G, Grupi A, Berti E, et al. IgA pemphigus in a child. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:383-6.
8. Weston WL, Friednash M, Hashimoto T, Seline P, Huff JC, Morelli JG. A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:635-8.
9. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, Kumar V, Michel B, Helm F, et al. IgA pemphigus foliaceus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:89-97.
10. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2001;19:683-89.
11. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, Nishikawa T, Amagai M. Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by enzyme-linked immunosorbent assay. *Arch Dermatol* 2001;137:735-8.
12. 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;24:839-44.
13. Miyagawa S, Hashimoto T, Nishikawa T, Ohno H, Nakagawa A, Watanabe K, Nishikawa T, Shirai T. Atypical pemphigus associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:352-7.

14. Kim SC, Won JH, Chung J, Bang DS. IgA pemphigus: Report of a case with immunoelectron localization of bound IgA in the skin. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:852-4.
15. Spaeth S, Riechers R, Borradori L, Zillikens D, Büdinger L, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of desmoglein 3 in active pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2001;144:1183-8.
16. Wang J, Kwon J, Ding X, Fairley JA, Woodley DT, Chan LS. Nonsecretory IgA<sub>1</sub> autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *Am J Pathol* 1997;150:1901-7.
17. Karpati S, Amagai M, Li LW, Dmochowski M, Hashimoto T, Horvath A. Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol* 2000;9: 224-8.
18. Supapannachart N, Mutasim DF. The distribution of IgA pemphigus antigen in human skin and the role of IgA anti-cell surface antibodies in the induction of intraepidermal acantholysis. *Arch Dermatol* 1993;129:605-8.
19. Hodak E, Lapidot M, David M. Effect of colchicine in the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:91-4.
20. Gruss C, Zillikens D, Hashimoto T, Amagai M, Kroif M, Vogt T, et al. Rapid response of IgA pemphigus of subcorneal pustular dermatosis type to treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:923-6.