

Penfigoide ampoloso relacionado con tratamiento con PUVA: aportación de dos nuevos casos

M.A. Arregui, R. Soloeta, R. González, I. García, I. Trébol y C. Tamayo

Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. España.

Resumen.—El penfigoide ampoloso es una enfermedad de etiología autoinmune caracterizada por el desarrollo de ampollas subepidérmicas, que afecta generalmente a personas de edad avanzada.

A pesar de que el penfigoide ampoloso tiene un potencial carácter fotosensible, se ha descrito de forma excepcional el desarrollo de dicho proceso en el curso de tratamiento con PUVA, sobre todo en pacientes con psoriasis.

La asociación de penfigoide ampoloso y psoriasis plantea dificultad a la hora de instaurar un tratamiento y consideramos una buena alternativa la utilización de metotrexate, con o sin corticoides asociados, en el manejo de dichos pacientes.

Aportamos dos nuevos casos de penfigoide ampoloso relacionado con tratamiento con PUVA en pacientes con psoriasis.

Palabras clave: penfigoide ampoloso, PUVA, psoriasis, metotrexate.

BULLOUS PEMPHIGOID RELATED TO PUVA THERAPY: TWO FURTHER CASES

Abstract.—Bullous pemphigoid is an autoimmune disease that generally affects elderly people and is characterised by the development of subepidermal blistering.

Although bullous pemphigoid is potentially photosensitive, its occurrence during the treatment course with PUVA, especially in patients with psoriasis, has exceptionally been described.

The association of bullous pemphigoid and psoriasis gives rise to difficulties when initiating treatment and we consider that the use of methotrexate, with or without associated corticoids, is a good alternative in the management of such patients.

We report two further cases of bullous pemphigoid related to PUVA therapy in patients with psoriasis.

Key words: bullous pemphigoid, PUVA, psoriasis, methotrexate.

INTRODUCCIÓN

La terapia PUVA se basa en la interacción de la radiación ultravioleta A (UVA) y un compuesto fotosensibilizante (psoraleno), combinación que condiciona reacciones fototóxicas repetidas y controladas. La terapia PUVA oral representa una alternativa segura y de elección en el tratamiento de la psoriasis en placas grave y en aquellas formas de extensión moderada que no responden al tratamiento tópico o a la terapia ultravioleta B (UVB)¹.

El penfigoide ampoloso es un proceso autoinmune con desarrollo de anticuerpos frente a las proteínas BPAG1 de 230kDa y BPAG2 de 180 kDa situadas en los hemidesmosomas, orgánulos de anclaje de las células basales a la membrana basal epidérmica. Esta enfermedad ampollar subepidérmica, con ampollas característicamente grandes y tensas, aparece en la mayoría de los casos después de los 60 años de edad. Habitualmente se desarrolla de forma espontánea, es decir, sin ningún desencadenante claro; sin embargo hay casos que se han relacionado con factores externos como medicación oral², tópica³, traumatismos, quemaduras, radioterapia⁴, UVA⁵, UVB⁶ y PUVA⁶⁻¹¹.

A continuación describimos dos casos de penfigoide ampoloso relacionados con el tratamiento con PUVA que hemos tenido oportunidad de ver en nuestro servicio desde que se instauró en el año 1977 esta modalidad terapéutica

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Mujer de 73 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Presentaba psoriasis desde los 12 años y había realizado múltiples tratamientos tópicos. En noviembre de 1983 inició tratamiento con PUVA y en marzo de 1984, cuando estaba con dosis de mantenimiento de una sesión a la semana, comenzó a desarrollar lesiones ampollosas tensas con ligero prurito en tronco y en extremidades superiores (fig. 1). Se suspendió dicho tratamiento y se realizaron biopsias para estudio anatomopatológico que fueron compatibles con el diagnóstico de penfigoide ampoloso. En el estudio de

Correspondencia:

M.A. Arregui Murua. Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Olagüibel, 29. 01004-Vitoria-Gasteiz. España. Correo electrónico: marregui@hsan.osakidetza.net

Recibido el 13 de octubre de 2005.

Aceptado el 14 de febrero de 2006.



Fig. 1.—Lesiones ampollosas grandes en tronco.

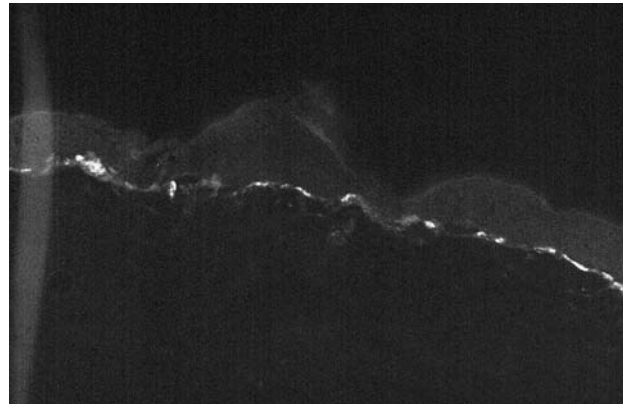


Fig. 2.—Inmunofluorescencia directa: depósito de C3 en membrana basal epidérmica.



Fig. 3.—Detalle de lesiones ampollosas junto con lesiones psoriásicas.

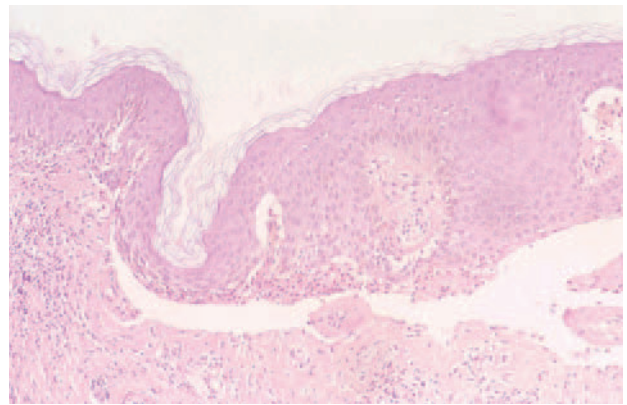


Fig. 4.—Hematoxilina-eosina: vesícula subepidérmica con eosinófilos en su interior.

inmunofluorescencia directa se objetivó un depósito difuso de C3 en membrana basal epidérmica (fig. 2).

El cuadro evolucionó de forma favorable con tratamiento corticoideo oral y tópico.

En el postoperatorio de una intervención quirúrgica por abdomen agudo 8 meses más tarde presentó un rebrote del proceso con ampollas alrededor de la colostomía que se controló también con corticoides orales y tópicos.

Caso 2

Varón de 79 años, monorroño, con hipertensión arterial en tratamiento con nifedipino e hipertrofia prostática benigna en tratamiento con doxazosina. Presentaba psoriasis de 12 años de evolución con empeoramiento progresivo de las lesiones que no se controlaban con tratamiento tópico. En abril de 2004 inició tratamiento con fototerapia UVB de banda estrecha (TL01) sin mejoría tras mes y medio de tratamiento, por lo que se sustituyó por tratamiento con PUVA. Entre la sexta-octava sesión comenzó a desarrollar lesiones ampollosas con intenso prurito en

tronco, extremidades superiores y, de forma más aislada en extremidades inferiores en piel no afectada y sobre las propias lesiones psoriásicas (fig. 3), procediéndose a la suspensión del tratamiento. El estudio de hematoxilina-eosina (H-E) de la biopsia de una lesión ampollosa que se tomó fue compatible con el diagnóstico de penfigoide ampollosa (fig. 4). El estudio de inmunofluorescencia directa objetivó presencia lineal en membrana basal epidérmica de C3 y depósitos irregulares de IgM e IgA, con ausencia de complejos de IgG. La inmunofluorescencia indirecta demostró anticuerpos antimembrana basal epidérmica a título de 1/1.280, anticuerpos antisustancia intercelular epidérmica negativos.

La analítica general realizada fue normal, con serologías de hepatitis B y C negativas, anticuerpos antinucleares (ANA): 1/160 patrón moteado, ENA y Anti-DNA negativos, IgE: 8.477 UI/ml y radiografía de tórax sin hallazgos de interés.

Se instauró tratamiento con metotrexate oral a dosis de 15 mg/semana y corticoides tópicos de moderada potencia con rápido control del cuadro ampollosa en dos semanas.

DISCUSIÓN

La aparición de lesiones ampollas en pacientes en tratamiento con PUVA suele ser debida a una reacción fototóxica secundaria a una sobredosis accidental. En estos casos las ampollas aparecen sobre zonas eritematosas con presencia de células de quemadura en el estudio histológico¹¹. Por otro lado, se relaciona la terapia PUVA con el desarrollo de ampollas en zonas acrales como consecuencia de un daño en la cohesión dermoepidérmica que podría ser secundaria a un efecto fototóxico subclínico unido a fricción y roce¹².

Sin embargo, el desarrollo de lesiones de penfigoide ampolloso durante el tratamiento con PUVA ha sido recogido en la literatura de forma excepcional⁶⁻¹¹. En estos casos no hay relación con sobredosis, las lesiones aparecen sobre piel normal, pudiendo aparecer en zonas no fotoexpuestas y con características histológicas propias de este cuadro ampolloso autoinmune.

Se ha implicado a las radiaciones ultravioletas (UV) en la inducción o agravamiento de enfermedades ampollas autoinmunes como pénfigo foliáceo¹³, pénfigo vulgar^{14,15}, penfigoide ampolloso^{5-11,14}, epidermólisis ampollosa adquirida¹⁶ y dermatosis IgA lineal¹⁷. El desarrollo de lesiones de penfigoide ampolloso durante el tratamiento con PUVA se ha descrito sobre todo en individuos con psoriasis, probablemente porque es el proceso cutáneo en el que más se emplea esta modalidad terapéutica, aunque también se han descrito en pacientes que estaban realizando dicho tratamiento por dermatitis atópica⁹ y micosis fungoide⁸.

La similitud de nuestros casos con los descritos en la literatura⁶⁻¹¹, la coincidencia en el tiempo del tratamiento con PUVA y el desarrollo de penfigoide ampolloso y la evidencia de que las radiaciones UV pueden desencadenar procesos ampollas autoinmunes sugieren que existe una relación que va más allá de lo meramente casual.

La influencia del tratamiento con PUVA en la inducción de penfigoide ampolloso ha sido previamente descrita en la literatura^{7,11}. Se han sugerido varias hipótesis para explicar esta relación. George¹⁰ observó que los pacientes con historia previa de dicha enfermedad ampollas desarrollaban lesiones con menos sesiones que los que no tenían este antecedente. Apoyando la hipótesis de que el tratamiento con PUVA podría exacerbar un penfigoide ampolloso previo, está el hecho de que se ha conseguido inducir ampollas experimentalmente irradiando piel clínicamente normal con UV en pacientes con penfigoide ampolloso¹⁴. Incluso se ha conseguido reproducir las lesiones con fototest usando 8-metoxipsoralén tópico¹¹.

En pacientes sin antecedente de enfermedad ampollas previa el tratamiento con PUVA actuaría como desencadenante de una reacción autoinmune *de novo*. Es conocido que la terapia PUVA altera el ADN y la antigenicidad de las proteínas nucleares. Asimismo,

quizás podría modificar las proteínas de la membrana basal epidérmica, lo que permitiría inducir una respuesta inmune mediada por anticuerpos con reacción cruzada frente a proteínas no alteradas de la membrana basal como las del penfigoide ampolloso. Por otra parte, el tratamiento con PUVA también puede alterar la reactividad inmunológica de las células T cooperadoras y T supresoras, permitiendo el desarrollo de anticuerpos contra proteínas nativas¹⁰. Además, se sabe que altera el número y función de las células de Langerhans cutáneas¹⁸, lo que junto con lo anteriormente expuesto ayudaría a incrementar la predisposición para el desarrollo del cuadro autoinmune.

El Grupo Británico de Fotodermatología ha establecido una serie de contraindicaciones para la terapia PUVA¹⁹. Dentro de ellas el penfigoide ampolloso está catalogado como una contraindicación relativa menor. Por tanto, en personas con antecedente ampolloso previo la terapia PUVA debe ser valorada con cierta precaución y el paciente informado de dicho riesgo antes de instaurar este tratamiento. Por otro lado, ante la aparición de lesiones ampollas en el transcurso del mismo, aún sin antecedentes previos y a pesar de ser un cuadro muy infrecuente, debe plantearse la posibilidad de que pudiera tratarse de un penfigoide inducido por PUVA.

No es frecuente la asociación de psoriasis y penfigoide ampolloso y aún menos el desarrollo del penfigoide ampolloso tras PUVA, pero cuando ocurre se puede plantear un dilema terapéutico: el tratamiento clásico de los procesos ampollas autoinmunes son los corticoides sistémicos, pero su uso está limitado a formas muy concretas de psoriasis. Dada la reconocida eficacia del metotrexate por su acción como antimetabolito en la psoriasis y habiendo sido demostrada su utilidad a dosis bajas en el tratamiento del penfigoide ampolloso²⁰, creemos que debería considerarse el tratamiento más adecuado, solo o asociado a corticoides en este tipo de pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa JM. Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:259-84.
2. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol.* 1991;30:3077-312.
3. Bart BJ, Bean SF. Bullous pemphigoid following the topical use of fluorouracil. *Arch Dermatol.* 1970;102:457-60.
4. Duschet P, Schwartz T, Gschnait F. Bullous pemphigoid after radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:441-4.
5. Sacher C, König C, Scharfetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann H. Bullous pemphigoid in a patient with UVA-1

- phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology*. 2001;202:54-7.
6. Stüttgen G, Bockendahl H, Remy W, Lewicki D. Psoriasis und bullöse Dermatosen. *Hautarzt*. 1978;29:134-40.
 7. Abel EA, Bennett A. Bullous pemphigoid occurrence in psoriasis treated with psoralens plus long-wave ultraviolet radiation. *Arch Dermatol*. 1979;115:988-9.
 8. Patterson JW, Ali M, Murray JC, Hazra TA. Bullous pemphigoid. Occurrence in a patient with mycosis fungoides receiving PUVA and topical nitrogen mustard therapy. *Int J Dermatol*. 1985;24:173-6.
 9. Bastian P, Drobacheff C, Laurent R. Pemphigoides bulleuses declenchées par la PUVA therapie. *Ann Dermatol Venerol*. 1990;117:734.
 10. George PM. Bullous pemphigoid possibly induced by psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1995;11:185-7.
 11. Perl S, Rappersberger K, Födingner D, Anegg B, Hönigsmann H, Ortel B. Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy. *Dermatology*. 1996;193:245-7.
 12. Grabbe S, Schutte B, Bruckner-Tuderman L, Schwarz T. PUVA induced acro-bullous dermatosis. *Hautarzt*. 1996;47:465-8.
 13. Aghassi D, Dover JS. Pemphigus foliaceus induced by psoralen-UV-A. *Arch Dermatol*. 1998;134:1300-1.
 14. Cram DL, Fukuyama K. Immunohistochemistry of ultraviolet-induced pemphigus and pemphigoid lesions. *Arch Dermatol*. 1972;106:819-24.
 15. Fryer EJ, Lebwohl M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UV-A therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:651-3.
 16. Jappe U, Zillikens D, Bonnekoh B, Gollnick H. Epidermolysis bullosa acquisita with ultraviolet radiation sensitivity. *Br J Dermatol*. 2000;142:517-20.
 17. Salmhofer W, Soyer P, Wolf P, Födingner D, Hödl S, Kerl H. UV light-induced linear IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:109-15.
 18. Alcalay J, Bucana C, Kripke ML. Effect of psoralens and ultraviolet radiation on murine dendritic epidermal cells. *J Invest Dermatol*. 1989;92:657-62.
 19. British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246-55.
 20. Paul MA, Hyg MS, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:620-5.