Caso clínico

Pénfigo vulgar inducido por la vacuna contra la influenza estacional

Jazmín Albavera Giles,* Sagrario Hierro Orozco,** Lucía Achell Nava,*** Víctor Jaimes Hernández***

RESUMEN

Se expone el caso de una paciente de 54 años de edad, quien 15 días después de la aplicación de la vacuna Vaxigrip® (influenza estacional) padeció ampollas flácidas y tensas de contenido seroso y algunas de ellas de contenido hemorrágico. Inicialmente se internó en la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital General del ISSSTE y un mes después se envió al Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, donde se le diagnosticó pénfigo vulgar inducido por vacuna contra la gripe, con desenlace fatal. En este artículo se mencionan la asociación de la vacuna con la inducción de pénfigo vulgar, los mecanismos fisiopatológicos y los limitados casos reportados en la bibliografía médica mundial.

Palabras clave: influenza, vacuna Vaxigrip®, pénfigo vulgar inducido por fármacos.

ABSTRACT

A case of a 54-year-old female patient who after fifteen days of the application of Vaxigrip® vaccine (seasonal influenza) reported the appearance of tense and flaccid blisters with serous and some of them with hemorrhagic content. Patient was initially admitted in the intensive care unit of a General Hospital of ISSSTE and then she was sent to the Dermatology Service of the National Medical Center 20 de Noviembre, where she was diagnosed with pemphigus vulgaris induced by influenza vaccination with a fatal ending. This paper reviews the association between the vaccine and the induction of pemphigus vulgaris, the pathophysiological mechanisms and the limited cases reported in world literature.

Key words: influenza, vaccine Vaxigrip®, drug induced pemphigus.

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria de tipo ampolloso, afecta la piel y las mucosas y resulta de la interacción entre la predisposición genética de algunos pacientes y ciertos factores exógenos.[1] La clave de la etiopatogénesis de pénfigo vulgar fue inicialmente descrita por Beutner y Jordon en 1960, quienes demostraron la presencia de anticuerpos directos contra antígenos intracelulares en el suero de los pacientes con pénfigo. Sin embargo, el estímulo inicial que produce la respuesta autoinmunitaria del pénfigo es poco conocido.

La primera comunicación que sustenta un nuevo concepto que se relaciona con la formación de autoanticuerpos fue descrita por Degos en 1969, quien expuso el primer caso de pénfigo inducido por factores exógenos, como algunos fármacos. Ruocco y col. propusieron el término de *pénfigo inducido por fármacos* y su clasificación, de acuerdo con la función que desempeñan los factores endógenos o exógenos, que parecen desencadenar e incluso inducir la formación de pénfigo vulgar.[2] Algunos factores desencadenantes son fármacos, sobre todo los que contienen bioquímicamente el grupo tiol (81% de los casos), el grupo fenol y las taninas.[1] En la bibliografía médica se mencionan los posibles mecanismos por los que estos fármacos pueden inducir pénfigo; además, se indica que

* Residente de Dermatología.
** Jefa del Servicio de Dermatología y titular del Curso de Dermatología.
*** Médico adscrito al Servicio de Dermatología y profesor adjunto de Dermatología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dra. Jazmín Albavera Giles. Servicio de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: jazz_ag83@hotmail.com

Recibido: enero, 2012. Aceptado: abril, 2012.

Este artículo debe citarse como: Albavera-Giles J, Hierro-Orozco S, Achell-Nava L, Jaimes-Hernández V. Pénfigo vulgar inducido por la vacuna contra la influenza estacional. Dermatol Rev Mex 2012;56(5):323-326.

www.nietoeditores.com.mx

éstos pueden alterar los antígenos epidérmicos, inducir la producción de autoanticuerpos y alterar la función inmunitaria y la cohesión epidérmica.[3]

También se mencionan la luz ultravioleta, los rayos X, las hormonas, los factores nutricionales, el estrés y las infecciones virales o bacterianas como desencadenantes o exacerbantes de pénfigo vulgar. En 1974 Krain mencionó por primera vez la aparición de pénfigo vulgar después de una infección por virus del herpes simple; también se han encontrado asociaciones con herpes zoster y citomegalovirus; sin embargo, el número de casos reportados de pénfigo inducido por infecciones virales es limitado.[2]

Ocasionalmente se ha encontrado asociación entre pénfigo vulgar y la aplicación de vacunas virales o bacterianas. Cozzani y col. expusieron el caso de una niña de 11 años, quien padeció pénfigo vulgar después de la vacunación contra difteria y tétanos.[4] También se reportó pénfigo oral después de la administración de la vacuna contra el ántrax.[5] Berkun y col.[6] y Mignogna y col. [7] reportaron dos casos de pénfigo vulgar: en uno el pénfigo apareció tres meses después de la vacunación contra la hepatitis B y en el otro, un mes después de recibir la vacuna contra la influenza.

Por el advenimiento de pandemias mundiales de origen viral (como la de influenza A/H1N1, que se inició en México en el mes de marzo de 2009 y que de aquí probablemente se diseminó rápidamente a Estados Unidos y a otros países), se requieren campañas de vacunación masiva.[8] No se tienen aún reportes detallados de todos los efectos de la vacunación a corto, mediano y largo plazo. La vacuna contra la influenza estacional ha demostrado ser inductora de ciertas afecciones, como el pénfigo vulgar de este caso.

VACUNA

La vacuna contra la influenza se obtiene de un subvirión de las cepas A/Victoria/3/75/H3N2 de 600 UI, X-53 (Ft-Dix 741.76) [idéntica a la New Jersey/8/76 de 400 UI] y B/Hong Kong/8/73 de 400 UI, las cuales se obtienen a su vez de virus inactivados.[9] La vacuna contiene formol inactivado, antígenos virales purificados, hemaglutinina y neuraminidasa. La composición de la vacuna la diseñan cada año la Organización Mundial de la Salud y la Unión Europea. El tiomersal, formol, neomicina y gentamicina son usados como conservadores; se han identificado efectos adversos después de la aplicación de la vacuna, los cuales pueden ser leves, severos o graves.[10]

Lo más común son las reacciones locales y los procesos neurológicos, como el síndrome de Guillain-Barré, que se asocia más frecuentemente con la aplicación de la vacuna; incluso, se han reportado muertes.[11]

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 54 años de edad, técnico-docente y con antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2; su padecimiento inició, 15 días después de la aplicación de la vacuna Vaxigrip®, con una dermatosis diseminada, que se distinguía por ampollas flácidas y tensas de contenido seroso y hemorrágico, que se acompañaban de vómito de contenido biliar y fiebre no cuantificada, por lo que recibió manejo ambulatorio con antihistamínicos y esteroide tópico; sin embargo, evolucionó hacia el deterioro, por lo que decidió acudir a un Hospital Regional, donde ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos; un mes después se envió al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por falta de respuesta al tratamiento. A su ingreso a esta unidad hospitalaria padecía una dermatosis generalizada, que no afectaba algunas áreas del tercio inferior de ambas extremidades inferiores, con piel sana aparente pero con signo de Nikolski positivo; la dermatosis se distinguía por ampollas flácidas de contenido serohemorrágico; algunas estaban colapsadas y tenía extensas áreas de denudación, que dejaban un fondo eritematoso rosa intenso; algunas tenían costras hemáticas en su superficie y escaso material de fibrina, que afectaba aproximadamente 70% de la superficie corporal; también padecía desepitelización corneal y erosiones orales. Se inició tratamiento con metilprenisolona a dosis de 1 g cada 6 h y baños coloides. La paciente evolucionó satisfactoriamente, con reepitelización importante al tercer día; sin embargo, en forma súbita las condiciones generales empeoraron, por lo que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos, con desenlace fatal un día después por insuficiencia orgánica múltiple (Figuras 1 y 2).

Los estudios de laboratorio mostraban: citometría hemática con leucocitosis: 1.40 mil/mm^3, hemoglobina: 11.7 g/dL, trombocitopenia: 87 mil/mm^3, neutrofilia: 1.18 mil/mm^3, examen general de orina con leucocitocituria y hematuria, gasometría arterial con acidosis mixta severa.

En la biopsia de piel, teñida con hematoxilina y eosina, se encontró una ampolla suprabasal acantolítica, cuyo piso estaba formado por una hilera de células basales y cuyo

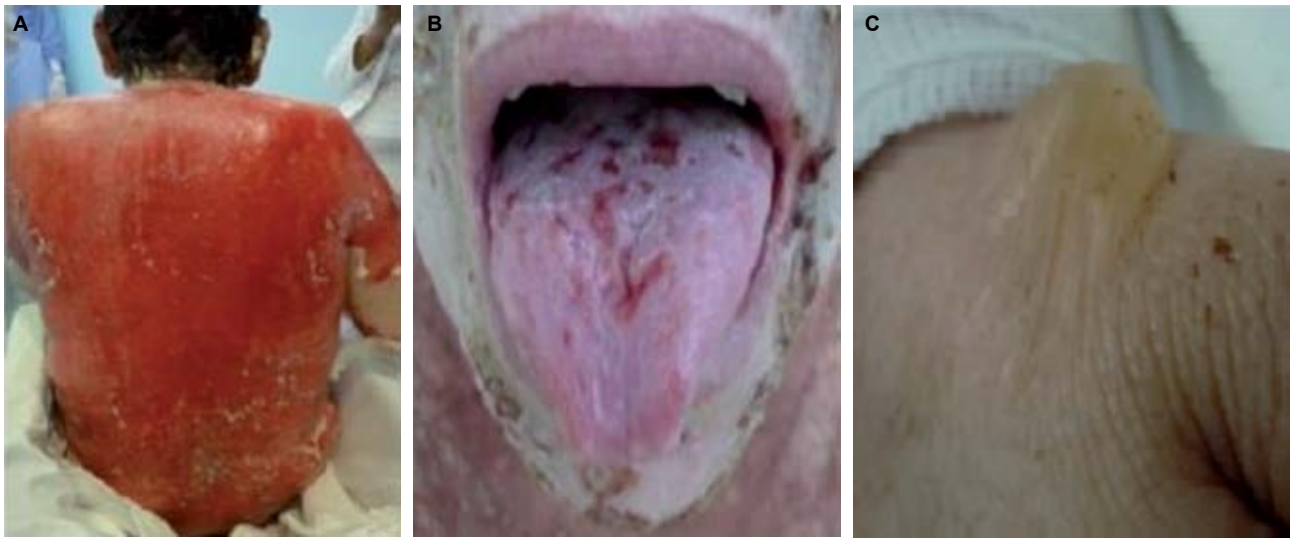

Figura 1. **A**. Denudación del tórax posterior. **B**. Ulceraciones en la lengua. **C**. Ampolla tensa.

Figura 2. Evolución al tercer día.

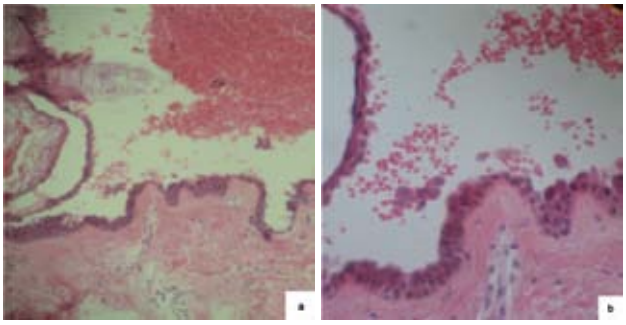

Figura 3. Tinción de hematoxilina y eosina. Se observa ampolla intraepidérmica, con células acantolíticas en su interior.

techo estaba formado por el resto de la epidermis; en su interior había células acantolíticas y escasa fibrina, y en otras zonas, áreas de regeneración epidérmica (Figura 3).

En la inmunofluorescencia se observaron en la epidermis depósitos en encaje y de ampolla intraepidérmica de IgG.

Cuando la paciente ingresó, su padecimiento se consideró, por la extensión y el comportamiento de las lesiones, como necrólisis epidérmica tóxica; el estudio histopatológico y la inmunofluorescencia revelaron imágenes compatibles con pénfigo vulgar.

DISCUSIÓN

En la bibliografía médica mundial se ha reportado un caso de pénfigo vulgar inducido por la vacuna contra la influenza estacional, así como otro que fue exacerbado por la aplicación de la vacuna. El primero corresponde a una mujer de 72 años de edad, quien padeció pénfigo vulgar un mes después de recibir la vacuna contra la influenza; experimentó erosiones en la mucosa oral, la nasal, la vulva y el esófago; el diagnóstico se comprobó por inmunofluorescencia y biopsia directa; las lesiones empeoraron a los cuatro meses. En este artículo se consideró que la asociación, que era más que una coincidencia, se producía por un estímulo inmunitario inducido por la vacuna a través de la producción de interleucinas e interferones.[7]

En la bibliografía médica también se reportó el caso de un paciente de 47 años, quien experimentó reactivación del pénfigo vulgar, que fue diagnosticado ocho años antes por clínica e histopatología y que fue tratado con prednisona; tuvo mal control de su enfermedad, con incremento de la dosis de 10 a 25 mg; las recaídas eran frecuentes y siete

días después de la aplicación de la vacuna Vaxigrip® experimentó ampollas y erosiones en el tronco, las mucosas y la conjuntiva, por lo que recibió tratamiento con prednisona (50 mg/día) y micofenolato de mofetilo (2 g/día), con importante disminución de las lesiones; el paciente recordó que ya había tenido una reactivación similar en 2002, la cual también se manifestó siete días después de la vacuna.

Los mecanismos desencadenante después de la aplicación de la vacuna son poco claros; se proponen dos mecanismos: el primero sugiere una reacción hiperinmunitaria inducida en sujetos predispuestos genéticamente, con formación de anticuerpos antidesmogleína a la larga; el segundo sugiere una reacción cruzada entre los antígenos de la vacuna y los antígenos del pénfigo.[12] Aun cuando no se ha encontrado evidencia de estas hipótesis en la producción de pénfigo vulgar y de otras enfermedades ampollosas de origen autoinmunitario, tales mecanismos en la producción y exacerbación de otras enfermedades autoinmunitarias se han implicado después de la aplicación de las vacunas.[13] La vacuna contra la influenza se recomienda en pacientes que están bajo terapia inmunodepresora; sin embargo, puede desencadenar o exacerbar enfermedades de origen autoinmunitario. Los sujetos con pénfigo vulgar a menudo padecen recaídas sin que se conozca el factor desencadenante, por lo que las recaídas después de la aplicación de las vacunas pueden diagnosticarse poco. La estimulación del sistema inmunitario inducida por la vacuna puede alterar el equilibrio de la terapia inmunodepresora convencional.[12] No se sabe qué pacientes están en riesgo de reactivación; sin embargo, el riesgo parece ser menor en pacientes con dosis de prednisona menores de 1 mg⁄kg⁄día.

CONCLUSIÓN

Este artículo trata de una presentación atípica de pénfigo vulgar; un pénfigo inducido por la vacuna contra la influenza estacional; los posibles mecanismos patogénicos sugieren una reacción cruzada entre antígenos de la vacuna y antígenos del pénfigo, así como formación de anticuerpos antidesmogleína.

En pacientes con inmunodepresión por una enfermedad autoinmunitaria la vacuna puede causar un brote. Los pacientes con control subóptimo de su enfermedad deben ser evaluados cuidadosamente y los pacientes con falta de respuesta al tratamiento son los que probablemente estén en más riesgo de reactivación.[12]

Después de estos estudios, debe valorarse el riesgo-beneficio de vacunar a estos pacientes. En la bibliografía médica mundial sólo se han reportado los dos casos mencionados, y se espera detectar más casos por las campañas de vacunación masiva contra la influenza estacional y la H1N1.

REFERENCIAS

1. Brenner S, Srebrnik A, Goldberg I. Pemphigus can be induced by topical phenol as well as by foods and drugs that contain phenols or thiols. J Cosmetic Dermatol 2004;2:161-165.
2. Ruocco V, Wolf R, Ruocco E, Baroni A. Viruses in pemphigus: a casual or causal relationship? Int J Dermatol 1996;35(11):782-784.
3. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. Int J Dermatol 1991;30(5):307-312.
4. Cozzani E, Cacciapuoti M, Parodi A, Rebora A. Pemphigus following tetanus and diphtheria vaccination. Br J Dermatol 2002;147:188-189.
5. Muellenhoff M, Cukrowski T, Morgan M, Dorton D. Oral pemphigus vulgaris after anthrax vaccine administration: association or coincidence? J Am Acad Dermatol 2004;50:136-139.
6. Berkun Y, Mimouni D, Shoenfeld Y. Pemphigus following hepatitis B vaccination coincidence or causality? Autoimmunity 2005;38:117-119.
7. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruocco E. Pemphigus induction by influenza vaccination. Int J Dermatol 2000;39(10):800.
8. Hampson A. The novel influenza A (H1N1) enigma: is it a pandemic, how should we respond, what should we call it? Influenza and other respiratory viruses 2009;3(4):119-120.
9. García RMC, Hierro OS, Achell NL. Vasculitis leucocitoclástica posvacunación contra influenza: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Dermatol Rev Mex 2010;54(2):80-83.
10. Arjen F, Nikkels J, Nazli N, Gerald E. Cutaneous adverse reactions following anti-infective vaccinations. Am J Clin Dermatol 2006;7(4):209-211.
11. Vellozzi C, Burwen D, Dobardzic A, Ball R, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. Vaccine 2009;7:2114-2120.
12. De Simone C, Caldarola G, D'agostino M, Zampetti A, et al. Exacerbation of pemphigus after influenza vaccination. Clin Exp Dermatol 2008;33(6):718-720.
13. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? J Autoimmun 2000;14(1):1-10.