

Penfigoide ampolloso asociado con inmunosupresión por everolimus

Bullous pemphigoid associated to everolimus immunosuppression.

Ana Laura Gómez-Gil,¹ Araceli Barrera-Jácome,² Rocío Tovar-Franco,³ Catalina Rincón-Pérez³

Resumen

ANTECEDENTES: El penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa autoinmunitaria más frecuente en países industrializados; es causado por anticuerpos IgG dirigidos contra dos antígenos hemidesmosómicos. Se han documentado distintos precipitantes, entre los que destaca la exposición a una gran lista de fármacos que provocan pérdida de la tolerancia inmunológica. Se han descrito muy pocos casos asociados con los inhibidores de la proteína diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 24 años con antecedente de trasplante renal en 2013 a quien se agregó everolimus 0.75 mg cada 12 horas al esquema inmunosupresor previo. Cuatro meses después acudió a consulta por padecer lesiones ampollosas tensas en el tronco y las extremidades, precedidas por una erupción papular intensamente pruriginosa que inició 15 días antes. Se descartó rechazo del aloinjerto, infecciones, así como otras probables causas, corroborándose el diagnóstico de penfigoide ampolloso mediante histología e inmunohistoquímica, probablemente inducido por everolimus.

CONCLUSIONES: La administración de inhibidores de mTOR en pacientes con trasplante renal ha ido en incremento porque otorgan adecuada supervivencia del injerto a largo plazo; por lo general, son bien tolerados; sin embargo, en ocasiones pueden causar efectos adversos cutáneos.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampolloso; everolimus; trasplante renal.

Abstract

BACKGROUND: Bullous pemphigoid is the most common autoimmune bullous disease in developed countries; it is caused by IgG antibodies against two hemidesmosomal antigens. Different precipitating factors have been documented, among which the exposure to a large list of drugs cause loss of immune tolerance. Very few cases have been described associated to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors.

CLINICAL CASE: A 24-year-old female patient with personal history of kidney transplantation in 2013, to whom was added everolimus of 0.75 mg bid to her previous immunosuppressive regimen. Patient attended the clinic four months after due to the presence of tense bullous lesions in the trunk and extremities, preceded by an intensely pruritic papular rash 15 days earlier. Allograft rejection, infections, as well as other probable etiologies were ruled out biochemically, corroborating the diagnosis of bullous pemphigoid by histopathology and immunohistochemistry studies, probably induced by everolimus.

CONCLUSIONS: The administration of mTOR inhibitors in renal transplant recipients has been increasing as they provide adequate long-term allograft survival. Usually, they are well-tolerated drugs; however, they can occasionally cause cutaneous adverse effects.

KEYWORDS: Bullous pemphigoid; Everolimus; Renal transplant.

¹ Residente de segundo año de la especialidad de Dermatología.

² Servicio de Dermatopatología.

³ Servicio de Dermatología.

Unidad de Especialidades Médicas, Secretaría de la Defensa Nacional, Estado de México, México.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Catalina Rincón Pérez
dermatologia.medica.avanzada@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gómez-Gil AL, Barrera-Jácome A, Tovar-Franco R, Rincón-Pérez C. Penfigoide ampolloso asociado con inmunosupresión por everolimus. Dermatol Rev Mex. 2021; 65 (2): 235-239. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i2.5597>

ANTECEDENTES

Los inhibidores de mTOR son un grupo de moléculas pequeñas que bloquean las vías de proliferación intracelular, indicados en pacientes receptores de trasplante, así como en el tratamiento de algunas neoplasias.¹ Mejoran la supervivencia del injerto, usualmente combinados con otros inmunosupresores, especialmente los inhibidores de calcineurina, con el fin de reducir la dosis para disminuir su toxicidad.²

Los inhibidores de mTOR impiden la proliferación y crecimiento de líneas celulares al interrumpir la transducción de señales de la vía denominada fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/proteína cinasa B (Akt)/mTOR. Asimismo, existe inhibición de las vías de señalización STAT. La proteína STAT3 disemina la vía de transcripción de genes que codifican proteínas implicadas en la supervivencia de las células, la progresión del ciclo celular y la homeostasia; por lo que STAT3 es el principal factor molecular en la homeostasia cutánea. Según Yamamoto y su grupo, la inhibición de STAT3 tiene el potencial de ser uno de los mecanismos patogénicos responsables de los efectos adversos dermatológicos inducidos por el tratamiento de fármacos con diana molecular.^{3,4}

Por lo general, la tolerancia a los inhibidores de mTOR es buena; no obstante, las complicaciones cutáneas causadas por estos fármacos, como estomatitis, exantema cutáneo y reacciones acneiformes, son ampliamente conocidas, mas no las erupciones ampollas.^{2,3,5}

El penfigoide ampolloso es la dermatosis ampollosa subepidérmica autoinmunitaria más frecuente, se distingue por la formación de anticuerpos contra las proteínas hemidesmosómicas BP-180 y BP-230.⁶

Se estiman tasas de incidencia alrededor de 4 a 22 casos por millón de habitantes al año, con evi-

dencia de incremento en estas cifras durante los últimos años.⁷ Peculiarmente es una enfermedad de adultos mayores, con pico de manifestación a partir de los 75 años; sin embargo, también se han reportado casos en adultos jóvenes y niños.⁶

Los factores de riesgo de penfigoide ampolloso incluyen: edad avanzada, enfermedades neurológicas, fármacos, vacunación, infecciones, neoplasias, fototerapia y radioterapia, además de enfermedades sistémicas asociadas, como tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Parkinson y psoriasis.⁶

La aparición de lesiones ampollas en pacientes nefrópatas se ha descrito en cuatro escenarios principales: rechazo al aloinjerto, suspensión de fármacos inmunosupresores, precipitada por fármacos e infecciones y durante la terapia dialítica.^{8,9}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 24 años de edad con antecedente de trasplante renal de donador vivo relacionado realizado en 2013. En enero de 2019 se agregó everolimus a dosis de 0.75 mg cada 12 horas al esquema inmunosupresor previo a base de tacrolimus 3 mg y prednisona 5 mg al día. Cuatro meses después la paciente manifestó prurito intenso, generalizado, sin lesiones cutáneas aparentes.

Posteriormente se agregó erupción papular diseminada al cuello, las extremidades superiores, los huecos axilares, la cara anterior del tronco y el abdomen; recibió tratamiento con ivermectina por sospecha diagnóstica de escabiosis con lo que mostró alivio de las lesiones cutáneas; no obstante, persistió con prurito intenso generalizado.

Quince días después la paciente reportó la aparición de dos lesiones ampollas en la

cara anterior del tórax y el brazo derecho. Negó antecedente de traumatismo, dolor o infección. Los exámenes de laboratorios de control no evidenciaron datos indirectos de rechazo a injerto, manteniéndose con función renal conservada.

A la exploración física se observaron dos ampollas tensas que medían 1 cm de diámetro, de contenido seroso, acompañadas de erosiones y costras hemáticas sobre una base eritematosa (**Figura 1**), con signos de Nikolsky y Asboe Hansen negativos. Debido a lo anterior, se sospechó penfigoide ampollosa.

La biopsia cutánea para estudio histológico e inmunohistoquímico reportó: ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio mixto perivascular en la dermis superficial, compuesto principalmente por eosinófilos. En la inmunohistoquímica se observó depósito de patrón lineal de anticuerpos anti-IgG en la membrana basal, por lo que se confirmó el diagnóstico de penfigoide ampollosa. **Figura 2**

Se decidió iniciar tratamiento con esteroide sistémico: sin embargo, no se observó mejoría clínica y posteriormente la paciente tuvo incremento en el número de las lesiones ampollosas.

DISCUSIÓN

En el contexto del penfigoide ampollosa secundario a medicamentos, se ha hablado de la teoría en la que algunos fármacos modifican la respuesta inmunitaria, alterando antígenos presentes en la membrana basal de pacientes con predisposición genética.⁶

La manifestación clínica inicia con una etapa no ampollosa, con prurito severo acompañado o no de lesiones papulares y urticariformes por varias semanas.⁸ Posteriormente sobreviene la etapa ampollosa, con aparición de vesículas y ampollas tensas de 1 a 4 cm de diámetro, de contenido seroso o hemático, que aparecen sobre piel aparentemente sana o eritematosa, acompañadas de erosiones y costras hemáticas.⁶ Hasta un 20% de los pacientes no manifiesta la etapa ampollosa.¹⁰



Figura 1. A y B. Manchas posinflamatorias, erosiones y costras hemáticas en una paciente de 24 años después de cuatro meses de iniciar inmunosupresión con everolimus. C. Ampolla tensa de contenido seroso.



Figura 2. Tinción con hematoxilina y eosina. **A.** Formación de ampolla subepidérmica con techo formado por epidermis y suelo por papilas dérmicas. **B.** Dermis superficial con infiltrado inflamatorio mixto perivasculár. **C.** Infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, linfocitos y neutrófilos. **D.** Inmunohistoquímica con depósito de IgG con patrón lineal en la zona de la membrana basal.

Por lo general, el diagnóstico del penfigoide ampoloso se confirma mediante la realización de inmunofluorescencia directa o inmunohistoquímica, que detecta el depósito lineal de inmunoglobulina IgG y C3 en la membrana basal hasta en un 90% de los casos y ocasionalmente IgE, IgA e IgE.¹¹

Existen más de 50 fármacos vinculados con la aparición de penfigoide ampoloso, sumándose más medicamentos a esta lista cada año.⁵ La administración de inhibidores de mTOR como inmunosupresores en pacientes con trasplante renal ha ido en incremento. Lo anterior gracias a los grandes beneficios que otorgan al intervenir de manera significativa en la progresión de la enfermedad renal, manteniendo el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal. En 1999 y 2000 la FDA en América y la EMEA en Europa aprobaron su administración como tratamiento preventivo para evitar el rechazo del aloinjerto y como esquema alternativo a los inhibidores de calcineurina, principalmente en terapias a largo plazo, por su menor nefrotoxicidad.^{12,13}

Se han reportado tres casos en Italia de penfigoide ampoloso según Atzori y De Simone en

pacientes con antecedente de trasplante renal sin evidencia de rechazo al aloinjerto, quienes, como nuestra paciente, recibían esquema inmunosupresor a base de sirolimus o everolimus. Estos pacientes tuvieron como característica importante poca respuesta a esteroides sistémicos, situación contraria a los casos típicos de penfigoide ampoloso; además de remisión rápida de la erupción ampolosa después de suspender estos fármacos y recaída al reintroducir el esquema inmunosupresor.¹

Debido a la persistencia y exacerbación de las lesiones en nuestra paciente, se decidió disminuir la dosis de everolimus a 0.75 mg cada 24 horas con lo que mostró alivio parcial. Se inició tratamiento con clobetasol tópico en las ampollas residuales con lo que, al cabo de unas semanas, tuvo remisión completa de las lesiones y el prurito, quedando únicamente hiperpigmentación posinflamatoria.

CONCLUSIONES

La administración de los inhibidores de mTOR en pacientes con trasplante renal ha ido en incremento gracias a que se ha evidenciado una adecuada supervivencia del injerto a largo plazo.

Generalmente son bien tolerados; sin embargo, en la práctica clínica se han asociado con efectos adversos dermatológicos.

A pesar de que las principales causas de penfigoide ampolloso son rechazo al injerto, fármacos e infecciones, es decisivo sospechar la asociación entre los inhibidores de mTOR y el penfigoide ampolloso para poder intervenir de manera temprana y disminuir la morbilidad asociada con este padecimiento.

En nuestro caso, las lesiones cutáneas de la paciente remitieron sin recurrir al disminuir la dosis de everolimus y al asociar tratamiento con esteroide tópico de alta potencia, con lo que pudo continuar con el esquema inmunosupresor para evitar rechazo del injerto renal.

REFERENCIAS

- Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, et al. Systemic and non-renal adverse effects occurring in renal transplant patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 403280. doi. 10.1155/2013/403280.
- Atzori L, Conti B, Zucca M, Pau M. Bullous pemphigoid induced by m-TOR inhibitors in renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014; 29 (8): 1626-1630. doi. 10.1111/jdv.12662.
- Yamamoto K, Uda A, Mukai A, Yamashita K, et al. Everolimus-induced human keratinocytes toxicity is mediated by STAT3 inhibition. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32 (1):83. doi. 10.1186 / 1756-9966-32-83.
- Mellídez JC, Costa T, Juliao, Domingues D. Alteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I): inhibidores EGFR. *Rev Int Grupos Invest Oncol* 2012; 1 (1): 13-22.
- De Masson A, Fouchard N, Méry-Bossard L, Dauendorffer JN. Cutaneous and mucosal aphthosis during temsirolimus therapy for advanced renal cell carcinoma: review of cutaneous and mucosal side effects of mTOR inhibitors. *Dermatology* 2011; 223 (1): 4-8. doi.: 10.1159/000329902.
- Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy J. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (4): 328-346. doi. 10.1016/j.ad.2012.10.022.
- Wertenteil S, Garg A, Strunk A, Alloo A. Prevalence estimates for pemphigoid in the United States: A sex-adjusted and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (3): 655-659. doi. 10.1016/j.jaad.2018.08.030.
- Abdul-Salim S, Thomas L, Quorles A, Mehrdad-Hamrahian S, et al. New diagnosis of bullous pemphigoid after withdrawal of immunosuppressive therapy in a failed renal transplant recipient on hemodialysis. *Hemodial Int* 2017; 22 (2): 26-32. doi. /10.1111/hdi.12626.
- Chen T, Lai P, Yang L, Kuo T, et al. Bullous pemphigoid in a renal transplant recipient. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (3): 197-200. doi. 10.2165/00128071-200910030-00007.
- Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: A review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (4): 513-528. doi. 10.1007/s40257-017-0264-2.
- Luzar B, McGrath JA. Inherited and autoimmune subepidermal blistering diseases. In: J. Eduardo Calonje, Thomas Brenn, Alexander Lazar, et al. *McKee's Pathology of the Skin*. 5th ed. Elsevier, 2020; 142.
- Rodríguez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrología (Madr.)* 2011; (31). doi. 10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10947. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000300003.
- Oppenheimer F, Pascual J, Pallardó L. Inmunosupresión en el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editors *Nefrología al Día 2018*. Disponible en <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-241>.