

Eritema multiforme ampollar persistente tratado con talidomida

Persistent bullous erythema multiforme treated with thalidomide

Lola Kuperman Wilder¹, Simón Scarano², Luciana Cabral Campana³ y Marcelo Label⁴

RESUMEN

El eritema multiforme es un síndrome cutaneomucoso agudo que se define por la morfología de las lesiones. Entre las variantes evolutivas, la persistente se caracteriza por la aparición continua de lesiones típicas en escarapela y/o atípicas, con placas y ampollas de forma generalizada. El tratamiento se evalúa según la clínica y el desencadenante.

Presentamos el caso de una mujer de 59 años con eritema multiforme ampollar persistente, tratado exitosamente con talidomida.

Palabras clave: eritema multiforme persistente, talidomida, ampolla.

Dermatol. Argent. 2020, 26 (4): 173-175

ABSTRACT

Erythema multiforme is an acute mucocutaneous syndrome whose diagnosis is based on the morphology of the lesions. The persistent clinical course is characterized by the continuous appearance of extended typical "target" lesions and/or atypical lesions with plaques and blisters. Treatment should be adjusted to the patient and the trigger. We report

the case of a 59-year-old woman with persistent bullous erythema multiforme who was successfully treated with thalidomide.

Key words: persistent erythema multiforme, thalidomide, blister.

Dermatol. Argent. 2020, 26 (4): 173-175

¹ Médica Residente

² Médico, Exjefe de Residentes

³ Médica de Planta, Docente Adscripta, Universidad de Buenos Aires

⁴ Doctor en Medicina, Médico de Planta, Docente Adscripto, Universidad de Buenos Aires

División de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Lola Kuperman Wilder

E-mail: lolakuperman@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 23/5/2020

Fecha de trabajo aceptado: 9/12/2020

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 59 años, oriunda de Bolivia, sin antecedentes patológicos, consultó por la presencia de una dermatosis de 6 meses de evolución. En el examen físico, se comprobaron múltiples placas arciformes de gran tamaño y límites definidos, rodeadas por un halo eritematovioláceo, ubicadas en el abdomen y los miembros inferiores. En el centro de las lesiones se observaban erosiones de fondo granulante y, en su límite, se advertían ampollas grandes y tensas de contenido seroso (Foto 1).

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: penfigoide ampollar polimorfo, eritema multiforme ampollar, dermatosis ampollar IgA lineal y epidermólisis ampollar adquirida. Se realizó una biopsia en sacabocados, cuyo estudio histológico mostró, en la epidermis, la presencia de ortoqueratosis en cesta, necrosis aislada de queratinocitos en sectores confluentes y alteración vacuolar de la capa

basal. En la dermis, un discreto infiltrado inflamatorio linfocitario y una ampolla por clivaje subepidérmico asociado a citotoxicidad (Fotos 2 y 3). Se realizó una prueba de inmunofluorescencia directa (biopsia de piel sana perilesional), que fue negativa, y se solicitó la realización de un panel serológico de anticuerpos contra el virus del herpes simple (HSV) y *Mycoplasma pneumoniae*.

En la espera de los resultados serológicos, por la evolución clínica, los hallazgos histológicos y la inmunofluorescencia negativa se interpretó el cuadro como eritema multiforme y se comenzó el tratamiento con meprednisona, en dosis de 40 mg cada 12 horas. Como la paciente continuó con el desarrollo de nuevas lesiones, se decidió adicionar al esquema terapéutico la talidomida, 100 mg por día, como inmunomodulador. Cinco días más tarde, se observó la remisión total de las ampollas (Foto 4).



FOTO 1: Placas arciformes con lesiones ampollares en la periferia.

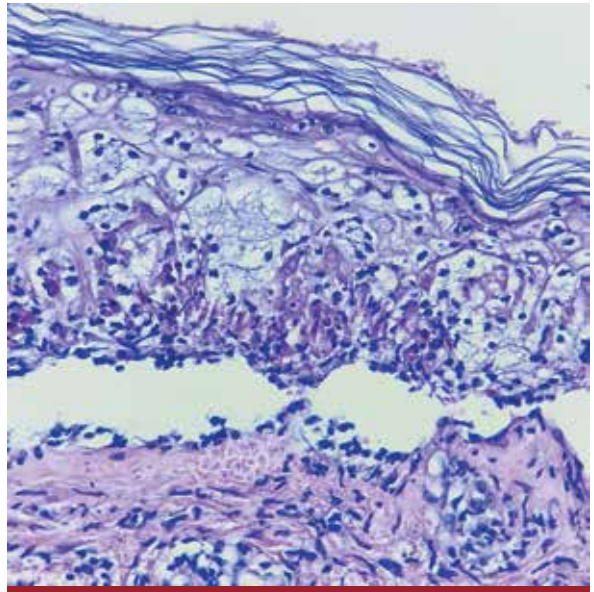


FOTO3: Infiltrado linfocitario (HyE, 400X).

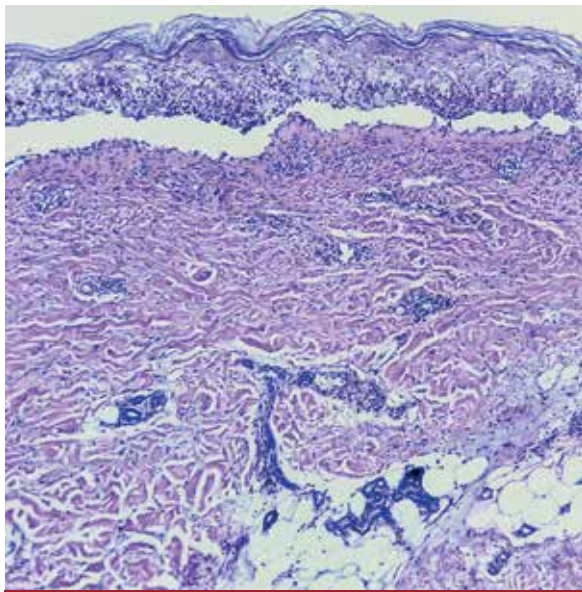


FOTO 2: Ampolla por clivaje subepidérmico (HyE, 100X).



FOTO 4: Máculas residuales posteriores a la talidomida.

Posteriormente, se recibió el resultado serológico positivo de IgM e IgG para HSV 1 y 2, que confirmó el diagnóstico de eritema multiforme persistente ampollar desencadenado por el HSV. Pese a la mejoría que ya había presentado con el inmunomodulador, se decidió agregar aciclovir para suspender la talidomida de forma precoz. La paciente realizó un esquema terapéutico con aciclovir (400 mg tres veces por día) por 14 días y luego continuó de forma profiláctica (800 mg por día) durante un año.

Con respecto al corticosteroide y a la talidomida, se los disminuyó de manera gradual hasta suspenderlos a los 5 y 6 meses, respectivamente. La paciente continuó el control evolutivo por un año, sin presentar nuevas lesiones.

COMENTARIOS

El eritema multiforme (EM) es una reacción inmunomediada en personas genéticamente predisuestas y agrupa un amplio espectro de lesiones cutaneomucosas que le dan origen a su nombre. En un 90% de los

casos, se asocia a una etiología infecciosa, los serotipos 1 y 2 del HSV son los desencadenantes más frecuentes¹. Otros agentes implicados son *Mycoplasma pneumoniae* y parvovirus B19, entre otros^{2,3}.

Se reconocen tres variantes evolutivas: la clásica autolimitada y de buen pronóstico; la recurrente, que presenta cuatro a seis episodios por año y un 40% está asociado a una reactivación herpética; la persistente, descrita en 1985, que es excepcional, caracterizada por la presencia ininterrumpida de lesiones en la piel o las mucosas, sin remisión completa, por más de 6 meses⁴.

En el EM persistente, se observan lesiones morfológicamente típicas y atípicas como lesiones papulonecroticas o placas eritematoedematosas, con zonas erosionadas secundarias a la rotura ampollar¹. Este cuadro clínico característico de la variante persistente es el que afectó a la paciente del caso comentado, en quien la presencia de ampollas obligó a realizar estudios de inmunofluorescencia para descartar otras enfermedades autoinmunes⁵.

Se plantearon tres hipótesis sobre por qué persiste la enfermedad. La primera, infecciosa, secundaria al HSV, que puede o no responder a los antivirales. Descartada esta, se debe sospechar una enfermedad maligna, cuya persistencia perpetúa la afección. En último lugar, la de causa idiopática, que tiene buena respuesta a los inmunosupresores⁶. En la paciente, se descartó la etiología neoplásica y se interpretó el cuadro como de etiología infecciosa.

Se propone que el EM es consecuencia de una reacción inmunomediada por células T contra los antígenos. La presencia de fragmentos de ADN viral en los queratinocitos lleva a la activación de los linfocitos T cooperadores (T_h1) y a la consecuente producción de

citoquinas como el interferón gamma. Estas desencadenan una respuesta inflamatoria amplificada a través de LT CD8 citotóxicos, causantes de los hallazgos patológicos del EM². En la variante persistente, habría una incitación continua por el material antigénico, infeccioso o neoplásico⁷.

Como primera línea de tratamiento contra el EM clásico, se describió la eliminación del factor de incitación y, por su frecuente asociación al HSV, se recomienda el uso de aciclovir, famciclovir o valaciclovir. Ante la resistencia al tratamiento, se han utilizado otros agentes sistémicos como azatioprina, dapsona, inmunoglobulinas, talidomida, micofenolato mofetil o sódico, hidroxicloquina y ciclosporina. No hay un algoritmo terapéutico en los casos de la variante persistente y este debería adecuarse a la causa desencadenante⁵⁻⁹.

El fundamento de emplear la talidomida como inmunomodulador se basa en la fisiopatogenia del EM, ya que intervienen citoquinas como IFN-gamma y TNF-alfa que, junto con el reclutamiento posterior de células T citotóxicas, producen daño en el tejido epidérmico. Según la revisión bibliográfica que realizamos, este medicamento se utiliza contra el EM persistente desde la década de 1980. Se comprobó hasta un 86% de respuesta (6 de 7 pacientes) posterior al fracaso con el aciclovir y los corticosteroides. La dosis recomendada es de 100 mg por día. Se comunicó la resolución de las lesiones entre los 7 y los 14 días de comenzar con ese fármaco, lo que concuerda con nuestra experiencia. Su aplicación está limitada por sus efectos adversos teratogénicos y neuropáticos. Estos últimos son dependientes de la dosis y, en los tratamientos prolongados, se recomienda realizar estudios de la conducción nerviosa cada 6 meses^{1,8,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sokumbi O, Wetter D. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012;51:889-902.
2. Roujeau JC. Eritema multiforme. *EMC-Dermatología* 2017;51:1-9.
3. Lebrero JL, Villa CG, Tellez M, Kuyuc MA, et al. Eritema multiforme por Parvovirus B19. *Rev Argent Dermatol* 2019;100:41-45.
4. Giorgini C, Grasso V, Vassallo C. Eritema multiforme persistente: descrizione di un caso e revisione della letteratura. *Boll Soc Med Chir Pavia* 2013;126:113-116.
5. Ruiz T, Hidalgo Parra I, Reppel J, Caetano M, et al. Eritema multiforme ampollar asociado a infección por virus herpes simple. *Dermatol Argent* 2015;21:138-141.
6. Pavlović MD, Karadaglić DM, Kandolf LO, Mijusković ZP. Persistent erythema multiforme: a report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:54-58.
7. Chen CW, Tsai TF, Chen YF, Hung CM. Persistent erythema multiforme treated with thalidomide. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:123-127.
8. Elgueta-Noy A, Luzoro A, Martínez MJ, León M, et al. Eritema multiforme ampollar extenso asociado a infección por virus herpes simple. *Rev Argent Dermatol* 2009;90:210-216.
9. Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:45-53.
10. De Risi-Pugliese T, Sbidian E, Ingen-Housz-Oro S, Le Cleach L. Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:842-849.