

Caso clínico: Pénfigo foliáceo inducido por drogas; un caso asociado a solución tópica.

Case report: Pemphigus foliaceus induced by topics drugs.

Rodrigo Frávega ¹ MV, **Joaquín Illanes** ² MV, **Danisa Royo** ³ MV.

Recibido : 04 Mayo 2012.
Aprobado : 01 Junio 2012.

Resumen

Se describe un caso de Pénfigo foliáceo (PF) asociado a drogas. La principal sospecha fue un agente de uso tópico. La adecuada respuesta a la suspensión del producto y la rápida interrupción de la terapia inmunosupresora, aumentó la sospecha de PF inducido y no gatillado por drogas. Además, se discuten los criterios utilizados para caracterizar este caso. Según la revisión realizada, éste sería el segundo artículo publicado de PF inducido por una solución tópica. No se logró obtener detalles de la solución utilizada.

Palabras claves: Pénfigo, farmacodermia, dermatopatía.

Abstract

A case of pemphigus foliaceus (PF) asociated to drugs is presented. The main suspect was the use of a topical agent. The proper response to the discontinuation of the drug and the fast interruption of the immunosuppressive therapy increased the suspicion of PF induced, but not triggered by drugs. Furthermore, we discuss the criteria that was used to characterize this case. According to the revised literature, this would be the second published article of PF induced by a topical solution. It was not possible to obtain detailed of the solution used.

Keywords: Pemphigus, pharmacodermia. skin disease.

Introducción

Pénfigo foliáceo (PF) es la forma más frecuente del Complejo Pénfigo en animales pequeños y la dermatosis autoinmune más común.^{1,3} Aunque se ha reconocido desde 1977, la información respecto a la enfermedad se limita a reportes de casos.^{4,9} Se han realizado pocos estudios para caracterizar la enfermedad y los resultados de los tratamientos.^{8,11} El PF puede suceder de forma espontánea, secundario a fármacos, o relacionado a neoplasias.^{12,14} Todas las formas de este complejo comparten la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas desmosomales que anclan a los queratinocitos^{15,18}, resultando en pérdida de la adhesión entre estos. En el PF, esta pérdida de adhesión conlleva a la formación de vesículas y pústulas subcórneas o intraespinosas¹⁹, las cuales son transitorias y progresan hacia la formación de costras.⁹ La mayoría de los pacientes tienen lesiones en el rostro, plano nasal, área auricular y, en un tercio de los casos, pueden hallarse lesiones en los cojinetes plantares.^{8,9} Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas.^{8,9,19} En la actualidad,

el diagnóstico se basa en la historia, signos clínicos y la presencia de células acantolíticas en la biopsia cutánea; su manejo se basa en la inmunosupresión.³

En medicina humana, la inducción de PF por drogas es una entidad bastante reconocida^{20, 21}, pero los reportes en perros son escasos.^{12, 13, 22} De estos, la mayoría se asocian a medicaciones sistémicas y existe sólo un artículo publicado hasta la fecha que evidencia la aparición de PF asociado a una droga de uso tópico.²³ A continuación, se presenta un caso de PF con un probable origen en la administración de un champú, destacando su enfoque terapéutico y diagnóstico.

Caso clínico

Se presenta a la consulta del Hospital Veterinario de Santiago, un canino macho, no gonadectomizado, de 1,5 años y 24 kilos de raza Bulldog Inglés. El motivo de consulta correspondió a inflamación de oídos, lesiones en cabeza y dorso,

¹ Residente segundo año, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

² Medicina Interna, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

³ Dermatología, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

sumado a lamido de extremidades y claudicación. Los signos clínicos comenzaron siete días previos a la consulta con malestar auricular; luego, se desarrollaron lesiones cutáneas y aparece prurito en los miembros, lo que en las últimas horas se complica con anorexia y letargia. Al comienzo del cuadro, se diagnosticó en otro centro veterinario otitis externa, sin factor primario determinado, donde se estableció tratamiento tópico en ambos oídos con una solución de limpieza (ácido acético 2% y ácido bórico 2%) y otra solución antiséptica y antiinflamatoria (gentamicina, clotrimazol y betametazona), con respuesta favorable. No se habían realizado tratamientos ni vacunaciones en el último mes, sólo la aplicación de un baño con un champú comercial que precedió la aparición de los signos.

Al examen físico, el paciente presentó eritema auricular, lesiones erosivas, costrosas distribuidas en parches coalescentes en dorso, abdomen, cabeza y pododermatitis (Figura 1), asociado a fiebre (39,9°C). El paciente convive con otro canino adulto sin signos, ambos con correcto manejo sanitario y no se presentan lesiones en las personas del hogar. En relación a los hallazgos semiológicos y anamnésicos, se postularon como diagnósticos diferenciales: pioderma superficial secundario a una dermatitis por contacto, demodicosis juvenil generalizada y/o pénfigo foliáceo.

Figura 1. Lesiones cutáneas que motivaron la consulta. Note el patrón coalescente de estas heridas erosivo-costrosas.



El raspado cutáneo descartó la presencia de *Demodex canis* y la citología confirmó un pioderma, demostrando abundantes polimorfonucleares, cocáceas Gram-positivo y bacilos Gram-negativo (Tabla 1). El perfil bioquímico reveló como anormalidad una hipoalbuminemia de 2,4 g/dl (rango, 2,8-3,6 g/dl) y el hemograma una leucocitosis de 38.330 cel/μl (rango, 5.500-13.500 cel/μl), neutrófilos segmentados en 32.172 cel/μl (rango, 4.100-9.300 cel/μl), linfocitosis de 4.596 cel/μl (rango, 1.300-3.900) y monocitosis de 1925 cel/μl (rango, 80-850 cel/μl).

Tabla 1. Resultados del examen microbiológico y citológico.

Análisis	Resultado
Células epiteliales	Regular cantidad
Polimorfonucleares	Abundante cantidad
Cocáceas Gram positivo	Regular cantidad
Bacilos Gram negativo	Escasa cantidad
Bacilos Gram positivo	No se observa
Fusobacterias	No se observa
Demodex adultos o larvas	No se observa
Hongos	No se observa

Dra. Danisa Royo.

El paciente se hospitalizó para un apropiado manejo del foco infeccioso y la realización de otros análisis para un congruente diagnóstico. La prescripción médica se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de la prescripción médica para el paciente desde el ingreso a hospital.

Prescripción	Posología
Tramadol	3 mg/kg cada 8 horas
Amoxicilina + Ácido clavulánico	20 mg/kg cada 12 horas
Curaciones clorhexidina + tricotomía	0,05% cada 12 horas
Solución salina NaCl 0,9%	3 ml/kg/hr
Alimento húmedo + extruído	790 kCal/día
Diazepam	0,4 mg/kg p/c curación
Fentanilo	0,005 mg/kg p/c curación

A las 24 horas del ingreso, el paciente mantuvo temperaturas normales, buen ánimo y apetito. Para continuar con el descarte de los diferenciales, se realizó una biopsia incisional y una nueva citología para evaluar la respuesta del pioderma a la terapia (Tabla 3). Debido a la adecuada evolución del paciente, se le dio el alta con la misma prescripción por vía oral, sumado a baños con Clorhexidina 3% dos veces por semana. El análisis histopatológico confirmó la sospecha de Pénfigo foliáceo y la citología anunció una adecuada respuesta de la infección secundaria. En el control de la semana siguiente,

el paciente se mostró de buen ánimo, con lesiones menos exudativas y de menor tamaño, sin otitis ni pododermatitis. Consecuentemente, se decidió agregar prednisona (1 mg/kg cada 12 horas) a la prescripción inicial.

Una semana después, las lesiones se habían reducido en, al menos, un 50% y no se

Tabla 3. Resumen del segundo análisis citológico y la histopatología.

Análisis	Resultado
Células epiteliales	Escasa cantidad
Polimorfonucleares	Regular cantidad
Cocáceas Gram positivo	Escasa cantidad
Bacilos Gram negativo	No se observa
Bacilos Gram positivo	No se observa
Fusobacterias	No se observa
Hongos	No se observa
Biopsia incisional	Resultado
Histopatología (Laboratorio Citovet)	Epidermis con zonas de separación de queratinocitos y formación de vesículas intraepidérmicas subcórneas, focos de neutrófilos y células acantolíticas.

Tabla 4. Protocolo de la terapia inmunosupresora establecida con prednisona

Semana 1	1 mg/kg cada 12 horas
Semana 2	1 mg/kg cada 12 horas
Semana 3	1 mg/kg cada 24 horas
Semana 4	0,5 mg/kg cada 24 horas
Semana 5	0,5 mg/kg cada 48 horas

Figura 2. Fotografía del paciente una semana luego de comenzada la terapia con prednisona.



evidenciaron reacciones adversas a la terapia. A la semana siguiente, se comenzó a reducir la dosis de prednisona (Tabla 4) para luego obtener una citología (sin signos de infección) por lo cual se descontinuó el antimicrobiano y la solución antiséptica. Cuatro semanas después el paciente fue dado de alta. Al control telefónico de seis meses, el paciente se encontraba aún en remisión.

Discusión

Se han descrito las características clínicas, el abordaje diagnóstico y terapéutico de un caso de PF asociado a la aplicación de un champú de limpieza convencional. Los análisis de todos los parámetros evaluados en este caso determinan un diagnóstico de PF, según los estándares actuales.^{3,19} El rápido comienzo en la mejoría de las lesiones, incluso antes del comienzo de la corticoterapia, hace pensar en un PF secundario. Debido a que no hubo tratamientos previos con medicamentos sistémicos, ni sospecha de cáncer, se postuló como principal sospechoso a la aplicación de este baño, el cual precedió a la aparición de los signos.

Hasta la fecha, se han reportado muy pocos casos de PF asociado a drogas^{12, 13, 22}, en los cuales la vía de exposición era siempre sistémica. Sin embargo, Oberkirchner y col²³ publican una serie de 22 casos de PF asociado a la administración de un fármaco tópico, la única publicación que anuncia este suceso. La mayoría de las drogas en cuestión tienen un grupo Thiol (SH) o moléculas liberadoras de éste.^{19, 21, 24} Algunas drogas sin grupos SH, pero con Sulfuro como las penicilinas y cefalosporinas, pueden experimentar transformaciones metabólicas a grupos SH, y también han sido asociadas a PF.^{20, 21, 24}

El principal mecanismo propuesto que explicaría

esta asociación consiste en que estos grupos SH se unen a la membrana celular y cambian la estructura de las proteínas de membrana, gatillando la formación de anticuerpos.²⁵ Se han encontrado autoanticuerpos en la piel y el suero de personas con PF asociado a drogas, pero no en todos los casos.^{20, 26, 27, 28} Esos anticuerpos reconocen antígenos idénticos a los del PF idiopático²⁶ y serían los principales implicados en la patogénesis de la enfermedad. Se desconocen los componentes químicos del agente tópico implicado en este caso. No obstante, en el trabajo de Oberkirchner y col²³ no analiza la composición del agente, sugiriendo que, hasta el momento, las características químicas no son parte fundamental del PF asociado a drogas, y su nexo aún necesita mayor evidencia. Además, esta enfermedad también se ha asociado a fármacos sin grupos SH²⁹.

Las personas con PF asociado a drogas pueden padecer los signos desde uno a dos días hasta 10 meses post exposición; las drogas con grupos SH pueden tener períodos de incubación muy largos.^{21, 24} En este caso, la exposición al agente fue un día antes de la aparición de los primeros signos, lo cual hace posible que algún componente de este champú haya gatillado el cuadro.

En humanos, el PF asociado a drogas puede ser clasificado como "inducido por drogas", en el cual la interrupción en la administración del fármaco termina con los signos, o "gatillado por drogas", en el cual la droga estimula la enfermedad en un animal con una predisposición inherente.²⁰ No existe evidencia suficiente en medicina veterinaria para sustentar esta singularidad observada en dermatología humana. No obstante, los pocos casos reportados en la literatura describen este tipo de patrones. En un estudio de cuatro casos de PF asociado a drogas, dos pacientes presentaron remisión espontánea luego de tres semanas y tres meses de descontinuar la droga, respectivamente.

En los otros casos, fue necesaria la instauración de terapia inmunosupresora por seis a siete meses para remitir los signos.¹³ En otro artículo, de 22 casos sólo cuatro requirieron inmunosupresión y el resto entró en remisión sólo con interrumpir el producto.²³ Esto hace suponer que en los casos de pacientes caninos también existen agentes inductores y otros gatilladores. En este caso es difícil hacer conjeturas, ya que se instauró la prednisona sin esperar tiempo suficiente como para observar una remisión espontánea. Además, la rápida remisión obtenida sin altas dosis de prednisona, apunta a un caso de PF inducido por drogas. Sin embargo, la presencia de lesiones generalizadas sin respuesta en una semana se ocupó como criterio para comenzar con el corticoido.

En este paciente, las lesiones se distribuían

por todo el cuerpo debido a que el champú se administró por toda la piel, lo que concuerda con lo publicado por Oberkirchner y col²³, donde la mayoría de los perros presentaron lesiones asociadas a la región donde se administró el producto.

Las lesiones fueron casi en su totalidad costosas, la lesión más común en PF.^{8,9} La evidencia de una infección bacteriana complicada, hizo necesaria la hospitalización. Alrededor del 25% de los caninos con PF se complican con piodermas y la mayoría asociado a *Staphylococcus intermedius*.^{3,9} El paciente presentó abundantes cocáceas Gram-positivo y bacilos, lo que junto a lesiones generalizadas, explican el compromiso general y la sepsis. En este sentido, la hipoalbuminemia se atribuyó a la calidad de proteína de fase aguda negativa de la albúmina en casos de inflamación aguda sistémica^{30, 31}, a la anorexia y, probablemente, a la exudación por parte de las lesiones cutáneas.

A pesar de que la presencia de bacilos en una citología de piel lesionada es indicación de cultivo y antibiograma³², la tardanza en la entrega del resultado de la tinción Gram y la condición inicial del paciente ameritó la administración precoz de un antibiótico con un espectro amplio y eficaz. Debido a la adecuada respuesta del paciente, se continuó con Amoxicilina-clavulánico hasta la remisión completa de la infección. Por lo tanto, el cultivo se justificaba sólo para mantenerse en los márgenes de un adecuado uso de antimicrobianos en orden a no seguir favoreciendo la resistencia bacteriana.

Según la revisión de la literatura, este es el segundo artículo reportado de PF asociado a un producto tópico. Considerando el bajo valor de evidencia que generan estas dos publicaciones, es meritorio cuestionar la asociación entre esta enfermedad y la aplicación de productos tópicos. Por lo cual, en esta discusión se pretendió argumentar dicha asociación con la mayor cantidad de referencias. Sin embargo, a pesar de la intención de los autores por mostrar la mayor cantidad de datos que apoyen esta relación causa-efecto, estos reportes siguen siendo especulativos y es muy importante seguir acumulando evidencia, sobre todo, a través de estudios retrospectivos con mayor número de pacientes o, mejor aún, con estudios aleatorios, ciegos y controlados por placebo. Hasta el momento, el PF asociado a drogas se describe en los textos de dermatología de animales pequeños sólo sustentándose en la contundente evidencia existente en personas y las escasas publicaciones en medicina veterinaria; el PF asociado a agentes tópicos aún no se formaliza en los textos.

Referencias bibliográficas

1. Wemer LL, Brown KA, Halliwell RE. Diagnosis of autoimmune skin disease in the dogs: correlation between histopathologic, direct immunofluorescent and clinical findings. *Vet Immunol Immunopathol*; 1983, 5: 47-64.
2. Carlotti DN. Autoimmune mediated skin diseases. *J Small Anim Pract*; 1989, 30:223-227.
3. Olivry T. A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I – Superficial pemphigus. *Vet Dermatol*; 2006, 17: 291-305.
4. Halliwell RE, Goldschmidt MH. Pemphigus foliaceus in the canine: a case report and discussion. *J Am Anim Hosp Assoc*; 1977, 13: 431-436.
5. Noxon JO, Myers RK. Pemphigus foliaceus in two Shetland sheep-dog littermates. *J Am Vet Med Assoc*; 1989; 194: 145-146.
6. McEwan NA, McNeil PE, Kirkham D. Pemphigus foliaceus: a report of two cases in the dog. *J Small Anim Pract*; 1986, 27: 567-575.
7. Garman RH, Tompsett JW. A pemphigus foliaceus-like disease in the dog: a case report; 1978, 14: 585-588.
8. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases; 1985, 186: 59-66.
9. Mueller RS, Krebs I, Power HT, Fieseler KV. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 2006, 42: 189-196.
10. Gomez SM, Morris DO, Goldschmidt MH. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). *J Am Vet Med Assoc*; 2004, 224: 1312-1316.
11. Olivry T, Bergvall KA, Atlee VA. Prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol*; 2004, 15: 245-252.
12. Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to Trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q*; 1995, 17: 123-128.
13. White SD, Carlotti DN, Pin D. Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. *Vet Dermatol*; 2002, 13: 195-202.
14. Turek MM. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet Dermatol*; 2003, 14: 279-296.
15. Olivry T, Joubeh S, Dunston SM. Desmoglein-3 is a target autoantigen in spontaneous canine pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*; 2003, 12: 198-203.
16. Nishifuji K, Olivry T, Ishii K, Iwasaki T, Amagai M. IgG autoantibodies directed against desmoglein 3 cause dissociation of keratinocytes in canine pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus. *Vet Immunol Immunopathol*; 2007, 117: 209-221.
17. Olivry T, Dunston SM, Walker RH, Alhaidari Z. Investigations on the nature and pathogenicity of circulating antikeratinocyte antibodies in dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol*; 2008, 20: 42-50.
18. Yabuzoe A, Shimizu A, Nishifuji K, Momoi Y, Ishiko A, Iwasaki T. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocytes. *Vet Immunol Immunopathol*; 2009, 127: 57-64.
19. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the Staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med*; 2006, 355: 1800-1810.
20. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced vs drug-triggered pemphigus. *Dermatologica*; 1991, 182: 207-210.
21. Brenner S, Wolf R, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. I. a survey. *Clin Dermatol*; 1993, 11: 501-505.
22. Medleau L, Shanley KJ, Rakich PM, Goldschmidt MH. Trimethoprim-sulfonamide-associated drug eruptions in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 1996, 26: 305-311.
23. Oberkirchner U, Linder KE, Dunston S, Bizicova P, Olivry T. Metaflumizone-amitraz (Promeris)- associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol*; 2011, 22: 436-448.
24. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*; 1998, 16: 393-397.
25. Wolf R, Ruocco V. Gaining more insight into the pathomechanisms of Thiol-induced acantholysis. *Med Hypotheses*; 1997, 48: 107-110.
26. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JL. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol*; 1991, 96: 273-276.
27. Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*; 1997, 36: 919-923.
28. Ruocco V, de Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigation. *Clin Dermatol*; 1993, 11: 507-511.
29. De Angelis E, Lombardi ML, Grassi M, Ruocco V. Enalapril: a powerful in vitro non-thiol acantholytic agent. *Inter J Dermatol*; 1992, 31: 722-724.

30. Eckersall PD. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comp Haematol Int*; 1995, 5: 93-97.

31. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*; 2004, 168: 28-40.

32. Medleau L, Hnilica KA. Small animal dermatology: a color atlas and therapeutic guide. 2^a edición. WB Saunders. St Louis, 2006: 16-17.