CASO CLINICO Y REVISION

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Dermatitis atópica severa con moluscos contagiosos generalizados y su respuesta a inmunoglobulina endovenosa. Reporte de un caso y revisión de literatura

SEVERE ATOPIC DERMATITIS WITH GENERALIZED MOLLUSCUM CONTAGIOSUM AND THEIR RESPONSE TO INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Jul - Sep 2015 | Vol. 96 N°3

Caso clínico y revisión
Rev. argent. dermatol. 2015; 96 (3): 25 – 33.
Publicado en línea 2015, Septiembre / Published online September 2015.
Dermatitis atópica severa con moluscos contagiosos generalizados y su respuesta a inmunoglobulina endovenosa. Reporte de un caso y revisión de literatura

Autores | Contacto

A Jaque *, E Ortiz *, V Vial ** y C Vera-Kellet *

*** Departamento de Dermatología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.**
****Médico General. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.**

Centro Médico San Joaquín. Vicuña Mackenna 4686. San Joaquín. Santiago de Chile.

Autora Responsable: Dra. Elena Ortiz.
E-mail: eaortiz@uc.cl

Los autores no refieren conflicto de interés.

Recibido: 27-07-2015
Aceptado para su Publicación: 07-09-2015

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, afecta entre el 1 y el 3% de la población adulta. Se presenta el caso de una mujer de 23 años con antecedentes de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica severa (DAS), con mala respuesta previa a múltiples tratamientos sistémicos, que consultó por exacerbación de su dermatitis y por lesiones papulares progresivas, compatibles con moluscos contagiosos. Destacaba una hipereosinofilia y niveles de IgE > 20.000. Por la severidad del cuadro y el estado de inmunosupresión asociado a infección viral extensa, se decide inicio de inmunoglobulina intravenosa (IgIV), con buena respuesta del cuadro cutáneo. Las terapias estándares para la DA se centran en el alivio sintomático y su eficacia clínica, es frecuentemente insuficiente. La IgIV es un tratamiento eficaz en algunas condiciones auto-inflamatorias dermatológicas; existen reportes limitados en el tratamiento de la DAS, principalmente en niños. Otros tratamientos utilizados para estos casos son interferón-gamma y el omalizumab; sin embargo, la evidencia actual es insuficiente y se requieren de más estudios, que demuestren su efectividad en el manejo de la DAS.

SUMMARY

Background: atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that affects between 1 to 3% of adults.
Case: we report a case of a 23-years old woman with history of asthma, allergic rhinitis and severe atopic dermatitis (SAD), with poor previous response to four systemic treatments. She consulted due to exacerbation of her AD and a four month-course of progressive papular lesions, compatible with molluscum contagiosum. Laboratory evaluation showed hypereosinophilia and IgE levels > 20.000. Because of the severity of the clinical condition and taking in consideration the patient´s immunosupression state, intravenous immunoglobulin (IVIg) 0,4 mg/kg/day was started for five days and three cycles, with good response of her cutaneous lesions.
Discussion: the standard therapies for AD are mainly focused on symptomatic relief and its clinical efficacy is often insufficient. The treatment with IVIg is effective in some dermatological autoinflammatory diseases and there are few reports in this matter, especially in children. Other treatments available for these cases are interferon-gamma and omalizumab, but the actual evidence is insufficient and it is required more prospective studies to support their use.

PALABRAS CLAVES

Dermatitis atópica severa; Tratamiento; Inmunoglobulina endovenosa; Omalizumab; Interferón-gamma.

KEY WORDS

Severe atopic dermatitis; Treatment; Intravenous immunoglobulin; Omalizumab; Interferon-gamma.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica frecuente de la piel, asociada generalmente con una historia personal o familiar de enfermedades alérgicas [1]. Se desarrolla en la infancia y suele involucionar con el paso del tiempo; sin embargo, existe un grupo de pacientes que experimenta progresión de la enfermedad. Hasta un 58% de los niños con DA, puede continuar con inflamación crónica persistente 15 a 17 años después del diagnóstico, afectando entre 1 a 3% de los adultos [2,3]. En este grupo se presentan signos y síntomas de inflamación crónicos, caracterizados por rascado continuo con liquenificación y un ciclo rascado-prurito persistente, complicaciones infecciosas frecuentes que afectan significativamente la calidad de vida y el bienestar emocional de los pacientes [2,4]. Su patogenia es multifactorial y se asocia con niveles altos de inmunoglobulina E (IgE) [4] e inmunosupresión celular, con gran relevancia de los factores inmunológicos, todavía no del todo dilucidados. El manejo de formas severas de DA en el adulto es difícil, ya que, por lo general no responden adecuadamente a las terapias convencionales (lubricantes, antihistamínicos, corticoides tópicos y orales e inhibidores de la calcineurina tópicos). Es necesario intentar con otras modalidades terapéuticas, requiriendo terapia sistémica con drogas inmunosupresoras, que pueden agravar aún más las infecciones asociadas, tales como: fototerapia, metotrexato, ciclosporina, azatioprina o mofetil micofenolato. Por lo tanto, en los casos asociados a infección se prefiere el uso de interferón gamma, inmunoglobulina u omalizumab, con escasa evidencia reportada. Recientemente la alteración de la barrera cutánea, la capa córnea ha tomado relevancia (filagrina alterada). Presentamos el caso de una joven de 23 años, con diagnóstico de dermatitis atópica severa (DAS) y moluscos contagiosos generalizados, que se manejó con inmunoglobulina intravenosa (IgIV).

CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años con antecedentes de asma, rinitis alérgica y DAS desde la infancia. Ha utilizado múltiples ciclos de prednisona bucal y fototerapia UVB de banda angosta, con respuesta parcial y recurrencias al suspender. En 2010 comenzó con ciclosporina 125 mg cada 12 horas con buena respuesta; sin embargo, al año y medio de tratamiento se suspendió por aparición de cefalea. En el año 2011 inició mofetil micofenolato 720 mg cada 12 horas, que utilizó por diez meses y se suspendió por cambio de residencia. La paciente no continuó controles y se auto medicó en forma intermitente con: clobetasol tópico, flucloxacilina y prednisona oral. Consultó en octubre de 2014 en nuestro Servicio de Dermatología, por la aparición progresiva de lesiones papulares en extremidades, tronco y aumento de su DA de base. Al examen físico presentaba una eritrodermia con placas eritemato-costrosas fisuradas y excoriadas, con compromiso de pliegues y más de 300 pápulas eritematosas de color piel, algunas umbilicadas distribuidas de forma generalizada, incluso en genitales (Fig 1).

Fig 1: en piernas varias placas eritemato-costrosas fisuradas y excoriadas, múltiples pápulas eritematosas color piel, algunas umbilicadas.

Dentro de los exámenes realizados se destacan: hemograma con eosinofilia de 3100, LDH=426, HTLV1 (-), PCR VHS 1 y 2 (-), VIH (-) acarotest (-), niveles de IgE >20.000 y resto de IgG en rangos normales; ecocardiograma normal. Las biopsias de piel fueron compatibles con dermatitis perivascular superficial espongiótica y molusco contagioso. Debido a la severidad del cuadro clínico y considerando el estado de inmunosupresión de la paciente, asociado a infección viral extensa, se decide inicio de IgIV 0,4 mg/kg/día por 5 días; no se utilizó omalizumab por potencial riesgo de shock anafiláctico al tener IgE > 20.000. Además, se manejó con prednisona 5 mg al día, doxepina 25 mg hidroxicina 20 mg, levoceterizina 5 mg, altazinc 15 mg al día (por los moluscos) y "cold cream" tópica. Al finalizar el tratamiento con IgIV se evidenció disminución del eritema, prurito y tamaño de los moluscos.

Se realiza un segundo ciclo en seis semanas de IgIV 0,4 mg/kg/día por cinco días, con excelente respuesta de la DAS, pero con persistencia de los moluscos (Fig 2). Los exámenes evidenciaron disminución de la eosinofilia a 15% (1800) y con IgE aún > 20.000. Se decide realizar un tercer ciclo en seis semanas más, en espera de la regresión del cuadro infeccioso para dar inicio con metotrexate más cidofovir tópico.

Fig 2: en piernas escasas lesiones, algunas pápulas eritematosas y umbilicadas, signos de grataje.

DISCUSIÓN

Las terapias actuales estándares para la DA, se centran principalmente en el alivio sintomático de los pacientes y su eficacia clínica es a menudo decepcionante, tanto para los pacientes como para los tratantes. Aquellos casos que no responden a terapia convencional se han manejado con terapias sistémicas, tales como: dapsona, metotrexate, azatioprina y mofetil micofenolato. Para casos refractarios y recalcitrantes como el de nuestra paciente, que no han respondido a las terapias sistémicas antes mencionadas, existen algunas comunicaciones favorables con IgIV, interferón y omalizumab [4,5,6].

A continuación realizaremos una revisión de la literatura disponible en el tratamiento de DAS refractarias y recalcitrantes.

Inmunoglubulina intravenosa (IgIV): la IgIV es una preparación de anticuerpos plasmáticos, que es utilizada como terapia de reemplazo en individuos inmunodeficientes y como inmunomodulador en enfermedades autoinflamatorias, como: dermatomiositis y enfermedades ampollares autoimmunes. Su mecanismo de acción no está del todo dilucidado y se plantea que podría actuar a través de un mecanismo inmunomodulador, inhibiendo citoquinas de tipo Th25. Existen publicaciones limitadas de la utilización de IgIV, en el tratamiento de la DAS con resultados variables [7]. Las dosis utilizadas oscilan entre 0,5 a 2 g/kg por ciclo a pasar en tres a cinco días, ofreciendo mejoría sintomática con disminución variable de niveles de IgE y eosinófilos y menor frecuencia de exacerbaciones infecciosas y de hospitalizaciones, permitiendo el posterior traslape con inmunosupresores de primera línea [3,8].

Se ha propuesto que la IgIV puede ser de mayor beneficio, en el tratamiento de la DAS en niños más que en adultos. Desde el año 1966 hasta 2001, hay 32 casos reportados de DAS tratados con IgIV y su análisis mostró una mejoría de los signos y síntomas en el 61% de los pacientes; los adultos presentaron menos respuesta (48%) que los niños (90%) y la duración de la respuesta, también fue más prolongada en niños. La terapia concomitante en adultos fue más eficaz que la monoterapia (59% vs 0%), mientras que la monoterapia es eficaz en el 90% de los niños [9]. Una cohorte de niños con DAS refractaria e infecciones cutáneas recurrentes, mostró que la IgIV constituía un tratamiento eficaz, con efectos secundarios mínimos y beneficios significativos en la calidad de vida [5]. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo publicado en el año 2011 en población pediátrica, se concluyó que el tratamiento con IgIV mejora clínicamente la DAS después de tres meses de tratamiento, pero esta mejoría puede disminuir seis meses después del cese del mismo y por ello, se recomienda su administración mensual [10].

En un estudio de Jolles y col, seis pacientes adultos recibieron tratamiento con altas dosis de IgIV (2 g/kg) durante seis ciclos, con un período de seguimiento de tres meses. Cuatro de los seis pacientes tuvieron una importante mejoría de las lesiones de la piel. Además, disminuyó el número de linfocitos T CD4, con posterior recuperación al siguiente ciclo y disminuyó la expresión de CD69 de las células T en un 60%. La reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias (INF y TNF) no fue significativa. Por lo tanto, se postula que altas dosis de IgIV adyuvante podrían corresponder a un enfoque terapéutico, útil en adultos con DAS resistente al tratamiento convencional [11].

La mayoría de sus efectos secundarios suelen ser leves (cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, entre otros); sin embargo, no debemos olvidar importantes efectos secundarios que en ocasiones pueden poner en peligro la vida de los pacientes, como sus efectos procoagulante e hipertensor. Se recomienda asociar una dosis profiláctica de heparina, de bajo peso molecular en el momento de la infusión, así como regular la velocidad de la misma en función de los valores de presión arterial del paciente. Además, se debe descartar siempre una inmunodeficiencia asociada por el peligro de reacciones cruzadas [3].

Es importante tener en consideración que es un tratamiento muy costoso, de 8 a 10 veces mayor que otras alternativas como la ciclosporina oral y su administración es solo parenteral [12]. A pesar de lo expresado anteriormente, en un número limitado de casos como el de nuestra paciente, en que otras modalidades de tratamiento fueron ineficaces o están contraindicadas, la IgIV ofrece una alternativa costo efectiva tomando en cuenta los gastos de ingresos hospitalarios, la interrupción de la vida laboral y los beneficios en la calidad de la vida [5,11].

Omalizumab: recientemente se ha usado el omalizumab, como un nuevo potencial tratamiento sistémico para la DAS en pacientes con niveles elevados de IgE, basándose en su eficacia demostrada para la terapéutica del asma y rinitis alérgica [13].

El omalizumab es un anticuerpo anti-IgE aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, EEUU) para tratamiento del asma alérgica moderada a severa, en mayores de 12 años [14]. Su mecanismo de acción está implicado en la regulación de la presentación del alérgeno, por las células dendríticas y la respuesta de células T, durante las fases efectoras de la enfermedad alérgica [4]. La terapia anti-IgE reduce significativamente los niveles de IgE libre y reduce la expresión de la porción Fc epsilon RI (FcεRI) en varios tipos de células, incluyendo las células cebadas y los basófilos [4].

Sus efectos adversos más comunes incluyen dolor de cabeza, mareos y urticaria aguda. Sin embargo, aunque los acontecimientos anafilácticos han sido comunicados en los ensayos clínicos, el riesgo es muy bajo (aproximadamente 0,2%) [15].

Se suele indicar cuando los niveles de IgE plasmáticos están por encima de 100 UI/ml[15]. La dosis utilizada depende del peso del paciente y de los niveles de IgE (máximo 1.500), existiendo dos presentaciones (75 y 150 mg) que se administran cada 2 ó 4 semanas [3]. Generalmente se la utiliza en el asma cuando los niveles plasmáticos de IgE están entre 30 y 700 IU/ml. En un estudio prospectivo para evaluar la eficacia del omalizumab en 21 pacientes con asma moderada a severa y DA, se evidenció que la totalidad de ellos presentó una reducción estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y de los niveles de IgE. Los pacientes estudiados fueron agrupados según los niveles de IgE en muy alto (>700 IU/mL), alto (186-700 IU/mL) y normal (0-185 IU/mL) y la severidad de la DA fue medida a los 0, 1, 3, 6 y 9 meses [16].

El grupo vienés de Heil administró omalizumab a 13 pacientes durante 16 semanas, fundamentalmente adultos (edad media de 30 años) con diagnóstico de DA crónica estable, la mayoría sin asma y con niveles medios-bajos de IgE (200-400). Obtuvieron una llamativa reducción en los niveles de IgE y una mejoría de parámetros inmunológicos e histopatológicos; sin embargo, no observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos [17].

Interferón gamma (INF-gamma): debido a que en los hallazgos inmunológicos de los pacientes con DA se ha encontrado disminución en la producción de INF-gamma por los linfocitos, éste se ha utilizado en el tratamiento de DA agudas observándose una mejoría del eritema, edema, prurito, sequedad y liquenificación [18], a pesar de su falta de efecto en los valores séricos de IgE. Resulta un fármaco seguro y efectivo en el tratamiento a largo plazo de la DA, pero se reserva para pacientes, fundamentalmente adultos, con DA agudas y recalcitrantes, que no responden o toleran otros tratamientos y no se utiliza de manera habitual en niños, ya que, es extremadamente caro y obliga a tres inyecciones subcutáneas semanales [19].

Respecto de la dosis recomendada y al esquema de tratamiento, se ha demostrado que tanto las dosis altas (75 microgramos o 1,5 MUI/m^2) como las dosis bajas (25 microgramos o 0,5 MUI/m^2), administradas tres veces a la semana durante doce semanas, son eficaces y seguras en el tratamiento de la DAS, aunque en las primeras fases del tratamiento la pauta a dosis altas ha demostrado mayor eficacia [20].

Puede ser útil como tratamiento para los pacientes con DA moderada a grave, que tienen antecedentes de infecciones recurrentes de la piel con herpes simple, molusco contagioso o virus del papiloma humano. Se trata de una población particularmente difícil de tratar y se necesitan más

estudios, para determinar cómo manejarla y si su tratamiento debe diferir de pacientes con DA, que no presentan infecciones virales cutáneas [21].

CONCLUSIÓN

El manejo de la DAS refractaria en adultos es complejo y desafiante, aún más si se asocia a una infección viral cutánea extensa. Las terapias actuales utilizadas en estos casos corresponden a medicamentos de alto costo, administración subcutánea o intravenosa, con efectos adversos potenciales, que requieren de varias dosis para mantener el efecto deseado y con escasa evidencia, que permita establecer su seguridad y efectividad. Se requieren de más ensayos clínicos controlados con un mayor número de pacientes que demuestren su eficacia, establezcan las dosis mínimas necesarias, su esquema de mantención y definan el perfil de paciente, que más se beneficiará con su uso.

REFERENCIAS

1. Nahm D-H, Cho S-M, Kim M-E, Kim Y-J, Jeon S-Y. Autologous Immunoglobulin Therapy in Patients with Severe Recalcitrant Atopic Dermatitis: A Preliminary Report. Allergy Asthma Immunol Res 2014; 6 (1): 89-94.

2. Amrol D. Anti-immunoglobulin in the treatment of refractory atopic dermatitis. South Med J 2010; 103 (6): 554.

3. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. Actas Dermo-Sifiliogr 2013; 104 (1): 4-16.

4. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT y col. Immunologic Effects of Omalizumab in Children with Severe Refractory Atopic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162 (1): 89-93.

5. Turner PJ, Kakakios A, Wong L-C, Wong M, Campbell DE. Intravenous Immunoglobulin to Treat Severe Atopic Dermatitis in Children: A Case Series: IVIg in Severe Eczema. Pediatr Dermatol 2012; 29 (2):177-181.

6. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The Diagnosis and Graded Therapy of Atopic Dermatitis. Dtsch Ärztebl Int 2014; 111 (29-30): 509.

7. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 2002; 147 (3): 518-522.

8. Kwon HH, Kim KH. Intravenous Immunoglobulin Treatment in a Child with Resistant Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 2012; 24 (1): 66.

9. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2002; 27 (1): 3-7.

10. Jee S-J, Kim J-H, Baek H-S, Lee H-B, Oh J-W. Long-term Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Moderate to Severe Childhood Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res 2011; 3 (2): 89-95.

11. Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A y col. Adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin treatment for resistant atopic dermatitis: efficacy and effects on intracellular cytokine levels and CD4 counts. Acta Derm Venereol 2003; 83 (6): 433-437.

12. Lamb SR, Rademaker M. Intravenous immunoglobulin therapy for the treatment of severe atopic dermatitis. Expert Opin Pharmacother 2001; 2 (1): 67-74.

13. Park S-Y, Choi M-R, Na J-I, Youn S-W, Park K-C, Huh C-H. Recalcitrant Atopic Dermatitis Treated with Omalizumab. Ann Dermatol 2010; 22 (3): 349.

14. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcepsilonRI. Cutis NY 2007; 80 (1): 38.

15. Thaiwat S, Sangasapaviliya A. Omalizumab treatment in severe adult atopic dermatitis. Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29 (4): 357-360.

16. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc 2008; 29 (5): 530-537.

17. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG 2010; 8 (12): 990-998.

18. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE y col. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1993; 28 (2 Pt 1):189-197.

19. Baselga E. Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia. Actas Dermo-Sifiliogr 2003; 94 (6): 345-355.

20. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW y col. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. J Am Acad Dermatol 2000; 42 (6): 1033-1040.

21. Frisch S, Siegfried EC. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. Pediatr Dermatol 2011; 28 (1): 46-52.