



Respuesta de la dermatitis autoinmune por progesterona al acetato de ulipristal

Progesterone Autoimmune Dermatitis Responding to Ulipristal Acetate

Sr. Director:

La dermatitis catamenial es una rara enfermedad cuya presentación clínica es en forma de brotes mensuales de lesiones variables en la piel desencadenados por la fluctuación hormonal propia del ciclo menstrual.

Una mujer de 46 años presentaba brotes mensuales de una lesión en su antebrazo derecho desde 2013. Unos meses antes se le había retirado un DIU Mirena® (Bayer Hispania SL [Bayer]) implantado en 2011. Era fumadora y tomaba, de vez en cuando, ibuprofeno, aunque nunca para la dismenorrea. La paciente asociaba la aparición de la lesión 3-4 días antes de la aparición de su menstruación, experimentando una resolución espontánea los días 4-5 del ciclo menstrual.

El examen físico reveló la presencia de una dolorosa placa eritematosa-edematosa en el antebrazo derecho de unos 10 cm de diámetro (fig. 1 A). Las pruebas epicutáneas se realizaron con la serie estándar del Grupo Español en Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) y con progesterona (PG); Norlevo® (Laboratoire HRA-Pharma) en vaselina y Progeffik® (Laboratorios Effic) en contacto directo con el área de la lesión y sobre piel sana (fig. 1 B). Todas las pruebas dieron negativo, tanto a las 48 como a las 96 h, al igual que la intradermorreacción, que se llevó a cabo con PG (Carborprot®, Pfizer) y que se leyó 15 min después de la infiltración y transcurridas 96 h. La biopsia confirmó la presencia de un denso infiltrado linfocítico intersticial y mucina entre las bandas de colágeno de la dermis (fig. 2 A y B).

Se administraron, tanto preventivamente como durante el brote, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides tópicos y orales, con resultado de resolución parcial de la sintomatología, pero sin lograr la prevención de los brotes en meses subsiguientes. Posteriormente, la paciente empezó un tratamiento con Progeffik® 300 mg/día durante un mes de duración. La lesión se mantuvo durante ese período, lo cual llevó a diagnosticar dermatitis autoinmune por PG (DAP). Llegados a este punto, la paciente inició un tratamiento fuera de indicación con acetato de ulipristal (Esmya®, Gedeon Richter Iberica) 5 mg/día en períodos de 3 meses con parones cada 1-2 meses, logrando la resolución completa de los síntomas cutáneos durante el tratamiento. A día de hoy, la paciente lleva 9 meses a tratamiento con acetato de ulipristal. Después del duodécimo mes de tratamiento, el fármaco será interrumpido y se adoptará una estrategia de «mantenernos a la espera» hasta que la paciente llegue a la menopausia.

La DAP es una dermatitis catamenial caracterizada por la aparición de lesiones de la piel premensuales debido a un aumento de los niveles PG durante la fase luteal del ciclo menstrual¹.

La etiopatogénesis de esta enfermedad no se ha establecido aún, pero probablemente se deba a los pocos casos

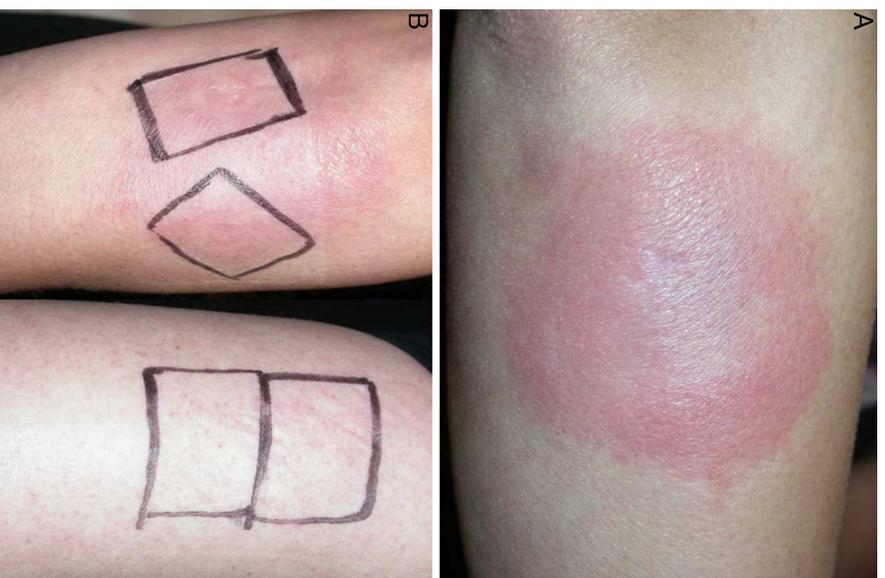


Figura 1 Placa eritematosa-edematosa, dolorosa e infiltrada al tacto, de unos 10 cm de diámetro, en antebrazo derecho (A). Prueba epicutánea con progesterona, negativa a las 96 h: Norlevo® en vaselina y Progeffik® en contacto directo con el área de la lesión y sobre piel sana (B).

descritos hasta la fecha (tabla 1). No obstante, se considera que los anticuerpos anti-PG se producen como resultado de una sensibilización a la PG. Los anticuerpos desencadenan las manifestaciones clínicas, ya que la ovulación induce la subida de PG durante la fase luteal^{1,2}. Se han descrito antecedentes de exposición a anticonceptivos sistémicos hasta en el 66% de los casos¹. Así pues, se cree que esta exposición podría llevar a una sensibilización a hormonas exógenas y a un desencadenamiento de la sintomatología como resultado de una reacción cruzada con la PG endógena¹. En el 33% de casos restantes no se ha hallado exposición previa a hormonas exógenas y se cree que otros mecanismos patológicos autoinmunes contra la PG endógena (embarazo, menarquía...)¹⁻⁴ son los responsables.

Lo cierto es que la presentación clínica es muy diversa. Se han descrito casos compatibles con síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, eccema, urticaria, estomatitis, petequias³ o, en raras ocasiones, casos de reacción fija a medicamentos^{3,5,6}, como en nuestro caso. La sintomatología suele aparecer entre 3 y 10 días antes de la menstruación y resolverse entre 5 y 10 días después del inicio de la menstruación, coincidiendo con el descenso de los niveles de PG^{2,7}.

Los criterios que han de darse para llegar un diagnóstico definitivo de DAP todavía no se han establecido^{1,8},

Tabla 1 Resumen de los casos publicados

Número de casos publicados	Fechas de publicación	Media de edad (rango)	Manifestaciones cutáneas Número de casos (%)	Ubicación Número de casos (%)	Biopsia cutánea Número de casos (%)	Diagnóstico Número de casos (%)	Tratamiento Número de casos (%)
97	1964-2017	33,01 (15-55)	Placas eritematoso-edematosas: 32 (32,9%) Urticaria generalizada± angioedema: 31 (31,9) Erupción vesiculoampollosa: 13 (13,4) Eritema multiforme: 13 (13,4) Erosión de mucosa: 12 (12,3) Placas eccematosas: 10 (10,3) Anafilaxis: 8 (8,24) EFM: 3 (3,04) Púrpura: 2 (2,06) Placa única: 1 (1,03)	Extremidades superiores: 62 (63,9) Tronco: 56 (57,7) Extremidades inferiores: 51 (52,57) Rostro y cuello: 29 (29,8) Mucosa oral: 21 (21,6) Mucosa genital: 5 (5,15)	Sin biopsia: 44 (45,36) Con biopsia: 53 (54,63) Infiltrado linfohistiocítico perivascular superficial y profundo: 42 (79,24) Dermatitis de la interfase: - Liquenoide: 2 (3,7) - Vacuolización de la capa basal: 26 (48,38) Cambios epidérmicos (hiperqueratosis, acantosis, espongirosis): 16 (30,18) Edema dérmico: 7 (13,20) Melanófagos: 3 (5,6) Extravasación sanguínea: 2 (3,77) Vesículas subepidérmicas: 2 (3,77)	Intradermorreacción a la PG: 73 (75,25) PG intramuscular: 8 (8,24) Clínico: 8 (8,24) PG intravaginal: 3 (3,09) Pruebas epicutáneas: 2 (2,06) Ac. circulantes: 2 (2,06) PG oral: 2 (2,06) Pruebas inmunológicas in vitro: 1 (1,03)	AO: 18 (18,55) E. conjugados: 18 (18,55) Análogos de la GnRH: 14 (14,43) Ooforectomía: 11 (11,34) Anti-HIS: 9 (20,61) Tamoxifeno: 8 (8,24) CT tópicos: 8 (8,24) Sin tratamiento: 7 (7,2) CT sistémicos: 6 (6,18) Desensitización: 6 (6,18) Danazol: 4 (4,12) Azatioprina: 2 (2,06) Embarazo: 1 (1,03) Dapsona: 1 (1,03) HCQ: 1 (1,03) CsA: 1 (1,03) Retirada de DIU: 1 (1,03) Interrupción THS: 1 (1,03)
Caso número 98	Oscoz-Jaime (2017)	46	Dolorosa placa única eritematoso-edematosa de 10 cm de tamaño, siempre en la misma ubicación	Antebrazo derecho	Infiltrado granulomatoso intersticial	PG oral	Acetato de ulipristal

Edad en años.

HCQ: hidroxicloroquina.

Ac: anticuerpos; Anti-HIS: antihistamínicos; AO: anticonceptivos orales; CsA: ciclosporina; CT: corticoides; DIU: dispositivo intrauterino; EFM: erupción fija a medicamentos; E: estrógenos; PG: progesterona; THS: terapia hormonal sustitutiva.

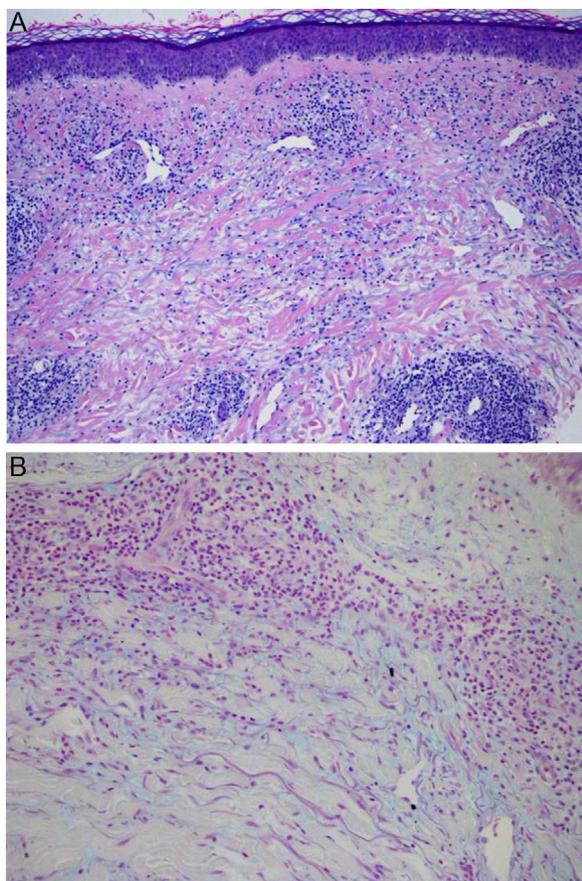


Figura 2 HE $\times 40$: denso infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial (A). Tinción con azul alcian $\times 100$: depósito de mucina entre las bandas de colágeno y toda la dermis (B).

si bien la mayoría de los autores proponen 3 criterios diagnósticos:

1. Clínica cíclica: empieza unos días antes de la menstruación (3-10 días) y se cura espontáneamente tras el fin de la menstruación.
2. Interrupción de los brotes con tratamientos que inhiben la ovulación o las subidas de los niveles de PG.
3. Desencadenamiento de sintomatología por pruebas de sensibilización a la PG (pruebas de alergia de contacto⁹, intradermoreacción^{1,3,9}, provocación oral^{1,9}, intramuscular^{1,3} o vaginal con PG³), o una demostración de anticuerpos circulantes anti-PG¹.

El objetivo del tratamiento es inhibir la ovulación a fin de bloquear los mecanismos que causan los niveles altos de PG durante la segunda fase del ciclo. A día de hoy, los anticonceptivos orales son el tratamiento de primera línea. En cualquier caso, en función de la edad y las características clínicas del paciente, también pueden utilizarse otros fármacos (estrógenos conjugados, análogos de la GnRH, tamoxifeno, danazol, etc.). En casos graves y refractarios, puede realizarse una ooforectomía bilateral². El acetato de ulipristal es un antagonista del receptor de PG que actúa

sobre los niveles de PG. Se cree que inhibe la ovulación bloqueando tanto la expresión de los genes dependientes de la PG, como los picos de hormona luteinizante¹⁰. Debido a la edad de la paciente y al hecho de que era fumadora, se optó por instaurar un tratamiento con acetato de ulipristal como una alternativa válida.

La DAP es una dermatosis extremadamente rara si tenemos en cuenta el número de mujeres que son tratadas con anticonceptivos orales en todo el mundo. Esto es algo que hemos de tener en cuenta, ya que cabe esperar un aumento de su incidencia como consecuencia del mayor uso de anticonceptivos orales entre la población femenina. Hemos descrito el tercer caso publicado por autores españoles^{4,7} y el primer caso de DAP tratada, con efectividad, con acetato de ulipristal. Proponemos el acetato de ulipristal como una opción terapéutica efectiva en casos seleccionados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Nota

Con fecha 9 de febrero 2018 (posterior al inicio del tratamiento de la paciente) la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó la siguiente alarma: «Tras la notificación de casos graves de daño hepático en mujeres tratadas con Esmya se han establecido medidas provisionales mientras se finaliza la evaluación detallada de toda la información disponible, por lo que se recomienda vigilar función hepática y no iniciar nuevos tratamientos como medidas cutelares».

Bibliografía

1. Hermans-Lê T, Hermans J-F, Lesuisse M, Piérard GE. Cyclic catamenial dermatoses. *BioMed Res Int*. 2013;2013:156459.
2. Kaygusuz I, Gumus II, Sarifakioglu E, Eser A, Bozkurt B, Kafali H. Autoimmune progesterone dermatitis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53:420-2.
3. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GWM. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:111-5.
4. Ródenas JM, Herranz MT, Tercedor J. Autoimmune progesterone dermatitis: Treatment with oophorectomy. *Br J Dermatol*. 1998;139:508-11.
5. Asai J, Katoh N, Nakano M, Wada M, Kishimoto S. Case of autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. *J Dermatol*. 2009;36:643-5.
6. Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y. Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. *J Dermatol*. 2014;41:447-8.
7. Torras H, Ferrando J, Mallolas J. Postovulation dermatitis (dermatitis caused by progesterone). *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1980;8:15-21.

8. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, management, and proposed renaming and classification. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:723–9.
9. Lahmam Bennani Z, El Fekih N, Baccouche D, Khaled A, Zaglaoui F, Faza'a B. [Autoimmune progesterone dermatitis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:832–5.
10. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of action of ulipristal acetate for emergency contraception: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2015;6:315.

S. Oscoz-Jaime^{a,*}, M. Larrea-García^a,
M.J. Mitxelena-Eceiza^a
y N. Abián-Franco^b

^a Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Servicio de Ginecología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saioaoscoz@gmail.com
(S. Oscoz-Jaime).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.11.016>
0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Miocardopatía dilatada en una niña con epidermolísis ampollar distrófica recesiva



Dilated Cardiomyopathy in a Child with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa

Sr. Director:

La miocardiopatía dilatada (MD) es una dilatación progresiva del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, que se acompaña de un deterioro de su contractilidad. Los factores predisponentes pueden ser familiares/genéticos, infecciones víricas, procesos autoinmunes, déficits nutricionales, sobrecarga de hierro, anemia crónica y fármacos¹.

En 1986, Sharratt et al. informaron del primer caso de MD en un paciente con epidermolísis ampollosa (EA)². Desde entonces, la asociación clínica entre EA y MD se ha descrito en diversos informes y series de casos²⁻⁶.

Una niña de 6 años con epidermolísis ampollosa distrófica recesiva (EADR) generalizada grave fue tratada con curas e hidratación diaria. Ni su hermano, ni su hermana gemela ni sus padres tienen una historia clínica relevante. La paciente recibía nutrición enteral por gastrostomía desde hacía 2 años. Presentaba anemia crónica tratada con hierro intravenoso y fueron necesarias transfusiones periódicas.

La paciente fue remitida al Departamento de Urgencias por insuficiencia respiratoria y síndrome gripal de 4 días de duración. Su estado general era malo: temperatura de 36,4 °C, presión sanguínea de 100/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 125 lpm y saturación de oxígeno con aire ambiente del 94%. En la exploración de la piel se observaron erosiones generalizadas y sindactilia en las manos, con una limitación funcional grave (figs. 1–2). El electrocardiograma reveló un trastorno difuso de la repolarización. En la radiografía de tórax se apreció cardiomegalia y edema pulmonar agudo (fig. 3).

El ecocardiograma mostró una dilatación grave del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección del 40%, insuficiencia tricuspídea leve e insuficiencia pulmonar moderada.

Los parámetros bioquímicos fueron los siguientes: glucosa 113 mg/dL, proteína C reactiva 120 mg/L, proteínas

totales 9,8 g/dL, hemoglobina 9,2 g/dL, volumen corpuscular medio 91,4 fL, 578.000 plaquetas/mm³, 15.300 leucocitos/mm³ (leucocitos polimorfonucleares 72,6%, linfocitos 17,4%, monocitos 7,8%, eosinófilos 2,1%, basófilos 0,1%). Los cultivos de sangre fueron negativos.

La paciente fue admitida en la Unidad de Cuidados Intensivos con un diagnóstico de MD, fallo cardíaco congestivo, edema pulmonar agudo y choque cardiogénico.

Se inició el tratamiento con oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, hidroclorotiazida, espironolactona, enalapril, carvedilol y aspirina. Se observó mejoría clínica tras 2 meses de tratamiento; sin embargo, se produjo un empeoramiento progresivo, por lo que fue sometida a seguimiento en la Unidad de Cuidados Paliativos. La paciente murió 9 meses después por fallo multiorgánico.

Discusión

Son numerosos los casos descritos de pacientes con EADR que muestran alteraciones estructurales y funcionales en el ecocardiograma, entre las que encontramos: dilatación de la raíz aórtica, hipertrofia ventricular izquierda, dilatación y disfunción, aumento de la masa del ventrículo izquierdo y depresión de la función sistólica del ventrículo derecho³.

La MD suele presentarse en los casos de EADR generalizada grave. Los tipos de EA asociados con mayor frecuencia a la MD son la EADR y la EA de la unión tipo no Herlitz⁴⁻⁶.

El rango de edad de diagnóstico de la MD en pacientes con EADR está entre los 2 y los 28 años, con una fracción de eyección que varía entre el 9 y el 45%. La mortalidad es del 30-60% y el fallecimiento suele ocurrir en los 3 meses posteriores al diagnóstico de la MD. Por lo general, la MD se suele detectar en fases avanzadas con una fracción de eyección baja²⁻⁶.

El desarrollo de la MD en la EADR se debe a trastornos multifactoriales. Se pueden considerar factores contribuyentes: anemia crónica, sobrecarga de hierro, estado nutricional deficiente, niveles bajos de albúmina y carnitina, déficit de selenio y cinc, fármacos cardiotoxicos, infecciones víricas, enfermedades inflamatorias, defectos estructurales en el miocardio, insuficiencia renal crónica e hipoaminoacidemia⁴⁻⁶. Hasta la fecha no hay evidencia que demuestre la implicación de mutaciones en el colágeno tipo