

Tratamiento del penfigoide de membranas mucosas con ácido hialurónico en gel al 0,2%. Reporte de caso.

Treatment of mucous membrane pemphigoid with 0.2% hyaluronic acid gel. Case Report.

Grace Miranda-Becerril ^{1,a}, María del Pilar Suarez-Nava^{1,a}, Blanca Silvia González-López ^{2,b}, Julio Cesar Bermudez-Barajas ^{1,c}, Leopoldo Javier Diaz-Arizmendi ^{3,d}

RESUMEN

El Penfigoide de membranas mucosas es un trastorno ampollar subepitelial, inflamatorio, autoinmune que afecta las mucosas del cuerpo. El 80% de los casos se presentan en la mucosa bucal. El tratamiento consiste en la administración de corticoesteroides y antimicrobianos. El objetivo de este artículo es describir la eficacia del ácido hialurónico en gel al 0,2% en el tratamiento del penfigoide de membranas mucosas. Se reporta el caso de una mujer de 57 años de edad con artritis reumatoide y penfigoide de membranas mucosas en el labio superior e inferior con tres meses de evolución. Las lesiones son tratadas con ácido hialurónico en gel al 0,2% obteniendo excelentes resultados. El tratamiento con ácido hialurónico demostró efectividad en la reducción del dolor y inflamación, sanando las lesiones sin necesidad de suspender o ajustar la dosis de los fármacos.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide de membranas mucosas, artritis reumatoide, ácido hialurónico.

ABSTRACT

Mucous membrane pemphigoid is a subepithelial, inflammatory, autoimmune blistering disorder that affects the body's mucous membranes. Most of the cases appear in the oral mucosa. Corticosteroids and antimicrobials are the election treatment. This article describes the efficacy of 0.2% hyaluronic acid gel in mucous membrane pemphigoid. We report a case of a 57-year-old female patient with rheumatoid arthritis and mucous membrane pemphigoid in the upper and lower lips with three months of evolution. Lesions were treated with 0.2% hyaluronic acid gel, obtaining excellent results. The treatment of hyaluronic acid to mucous membrane pemphigoid demonstrated effectiveness in reducing inflammation, pain, and healing of the mucosa, without the need to suspend or adjust the dose of the drugs.

KEYWORDS: Mucous membrane pemphigoid, rheumatoid arthritis, hyaluronic acid.

¹ Universidad de Ixtlahuaca. Ixtlahuaca de Rayón, México.

² Centro de Investigación Keisaburo Miyata, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.

³ Instituto de Investigación y Estudios en Salud, Universidad de Ixtlahuaca. Ixtlahuaca de Rayón, México.

^a Cirujano Dentista,

^b Doctor en Odontología. Profesor-Investigador.

^c Maestro en Educación y Formación Docente. Profesor tiempo completo, Licenciatura en Cirujano Dentista.

^d Maestro en Ciencias Odontológicas. Investigador,

INTRODUCCIÓN

El penfigoide de las membranas mucosas (PMM) es una enfermedad autoinmune que se presenta en forma de vesículas, ampollas, úlceras y pseudomembranas en una o varias mucosas (1). La edad promedio de aparición es entre los 50 y 60 años con predilección por mujeres con una relación 2:1 (2). Se presenta en la mucosa bucal en el 80% de los casos (1). Los sitios afectados con mayor frecuencia son: Encía, mucosa bucal, paladar, cresta alveolar, lengua y labios (2). En una baja proporción los pacientes pueden desarrollar lesiones en otras mucosas o en piel (2,3).

La etiología del PMM se encuentra relacionado a factores genéticos y ambientales. Un estudio previo en la población mexicana identificó a los alelos HLA-DR14 y HLA-DR1 con susceptibilidad para el desarrollo de PMM (4). Los individuos con predisposición genética desarrollarán la enfermedad cuando los factores ambientales estén presentes: Radiaciones ionizantes, infecciones por herpes virus, paramixovirus, contacto con insecticidas, administración de antiinflamatorios no esteroideos, pirazonas, contacto con isotiocianatos, fenoles y estrés emocional (4). El PMM se puede asociar a otras enfermedades autoinmunes; lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (AR) (5,6).

El diagnóstico del PMM supone la correlación de características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas. Se presenta como lesiones vesículo-ampollares con contenido seroso o hemorrágico que al descamarse deja desnudo el tejido conectivo ocasionando dolor; dificultando la alimentación y la correcta higiene bucal. Histopatológicamente se observa la pérdida de crestas interpapilares, pérdida de adherencia del epitelio con separación a nivel de la membrana basal con presencia de neutrófilos, linfocitos y escasos eosinófilos. En estudios de inmunofluorescencia muestran un patrón lineal de IgG (97%), IgM (12%) y proteína C3 (78%) a nivel de la membrana basal (7).

El diagnóstico diferencial incluye al pénfigo vulgar, que este afecta a los desmosomas, su antígeno diana es la desmogleína 3; eritema multiforme oral, afectando la pared de los vasos sanguíneos siendo su antígeno diana los complejos inmunitarios; y liquen plano erosivo afectando la membrana basal (8,9). Los corticoides constituyen los fármacos de primera elección en el tratamiento del PMM y han demostrado mayor efectividad en la resolución de las lesiones que

el uso de tacrolimus al 0.1%. Los antibióticos como la dapsona, sulfonamidas y tetraciclinas constituyen los fármacos coadyuvantes en el tratamiento de estas lesiones. Otros tratamientos reportados en asociación con los anteriores es la azatioprina, micofelato mofetil, ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, rituximab y agentes anti-TNF-alfa. Sin embargo, los últimos se utilizan en aquellos casos donde no existe respuesta por los tratamientos convencionales (10,11).

El metotrexato es un medicamento que no se usa de manera frecuente en el tratamiento del PMM. Sin embargo, puede ser considerado una opción terapéutica principalmente cuando se encuentra asociado a otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o AR (12). La higiene bucal escrupulosa disminuye las lesiones que se presentan en el PMM y mejora la sintomatología; cepillado dental con técnica adecuada, uso de dentífrico sin lauril sulfato de sodio y colutorios sin alcohol. La clorhexidina ha demostrado efectividad como coadyuvante en el tratamiento del PMM (13).

El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglucano descubierto por Meyer y Palmer el año 1934 en el humor vítreo bovino, presenta propiedades antiinflamatorias con proliferación de fibroblastos y colágeno tipo II (14). Su efectividad en el tratamiento de úlceras y lesiones dermatológicas ha sido previamente reportado (15,16,17). Sin embargo, el uso del AH para el tratamiento de PMM no ha sido reportado. El propósito de este reporte de caso es describir los resultados del tratamiento del PMM mediante el uso AH al 0,2% en gel con administración tópica en una paciente con artritis reumatoide.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años de edad procedente de Ixtlahuaca de Rayón, Estado de México, México, acude a la clínica de atención dental de la Licenciatura en Cirujano Dentista de la Universidad de Ixtlahuaca por presentar lesiones en el labio superior e inferior. Al interrogatorio de los datos personales no patológicos se evidencia estado civil casada, de raza mestiza, nivel escolar de secundaria, dedicada a las labores domésticas, con vivienda propia de ladrillo, cuenta con todos los servicios públicos de suministro (agua potable, drenaje, electricidad).

La paciente refiere artritis reumatoide con trece años de evolución al interrogatorio de los datos personales patológicos. Se encuentra bajo tratamiento farmacológico con: Cloroquina 150 mg una tableta cada doce horas; celecoxib 200 mg una tableta cada

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

24 horas; leflunomida 20 mg una tableta cada 24 horas (cinco días a la semana); metrotexato 2,5 mg ocho tabletas divididas en dos tomas los fines de semana; prednisona 5 mg una tableta días alternos; ácido fólico 5 mg una tableta cada 24 horas (tres días a la semana); omeprazol 20 mg una tableta cada 24 horas; sucralfato 1 gr una tableta cada ocho horas durante seis meses.

A la exploración intraoral se identifica periodontitis crónica, edentulismo parcial, movilidad grado 3 de los organos dentarios 24 y 37 (de acuerdo con nomenclatura de la Federación Dental Internacional), atrición dental en los organos dentarios anteriores superiores e inferiores, higiene bucal deficiente. Los labios presentan lesiones vesículo-ampollosas con áreas eritematosas y hemorrágicas en la mucosa labial superior e inferior. Con dolor acentuado a la palpación para detectar signo de Nikolsky. La paciente refiere iniciar la sintomatología hace tres meses con un ligero escozor y prurito en los labios, al cabo de dos meses se presentan zonas hemorrágicas que dejaban costras dolorosas a la palpación, a los tres meses presenta acentuación del dolor lo que le impide el habla y la alimentación, (figura 1). No se observaron lesiones en otras regiones del cuerpo o de la mucosa oral.

Se presentaron como diagnósticos diferenciales: penfigoide de membranas mucosas, pénfigo vulgar, eritema multiforme oral y liquen plano erosivo. Para obtener el diagnóstico final es necesario la correlación

clínico-patológica. Se realizó una biopsia incisional la cual fue enviada a su estudio histopatológico donde reveló pérdida de adherencia del epitelio con separación a nivel de la membrana basal con formación de ampollas subepidérmicas confirmando el diagnóstico de PMM. Debido al daño de los tejidos labiales no fue posible tomar una biopsia representativa para el estudio de inmunofluorescencia (figura 2 y figura 3).

La intervención consistió en la administración de AH al 0,2% gel vía tópica tres veces al día sobre las lesiones de los labios. Se brindaron instrucciones higiénico dietéticas; aumento en el consumo de líquidos, alimentación por medio de una pajilla, dieta licuada e instrucción de higiene oral. A los tres días se observa regeneración tisular y recuperación estética en la piel de los labios. A los siete días se mantiene un proceso favorable de regeneración tisular con disminución en el número de lesiones (figura 4). A los 14 días de tratamiento la paciente refiere disminución del dolor y consumo de alimentos sin necesidad de pajillas. A los 21 desaparición de los síntomas y de las lesiones en el labio superior con persistencia de una úlcera en el labio inferior (figura 4). La paciente reporta llevar sus actividades cotidianas con normalidad, se mantienen indicaciones de hidratación constante e higiene oral. A los 30 días del tratamiento se observa regeneración tisular completa, se mantiene al paciente bajo observación con un seguimiento durante nueve meses sin presentarse recidivas (figura 5 y tabla 1).



Figura 1. Imagen previa a la intervención: Lesiones vesículo-ampollosas y úlceras hemorrágicas en la mucosa labial superior e inferior.

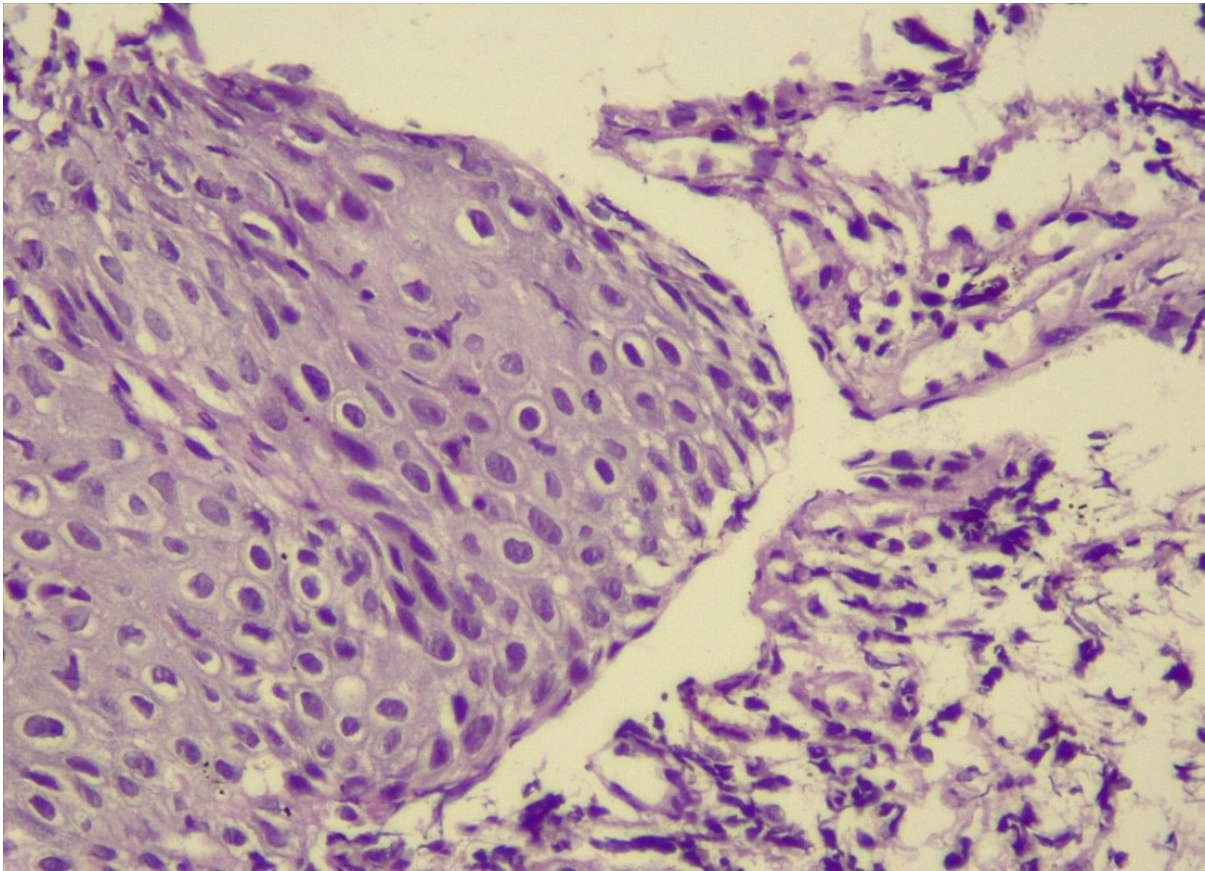


Figura 2. Estudio histopatológico: Epitelio escamoso estratificado con ligera paraqueratosis, hiperplásico, acantótico, con edema intra y extracelular, pérdida de la adherencia del epitelio a nivel de la membrana basal. El tejido conectivo subyacente contiene células inflamatorias mononucleares, fibroblastos y numerosos capilares. Tinción: Ácido periódico de Shiff (PAS), aumento a 40x.

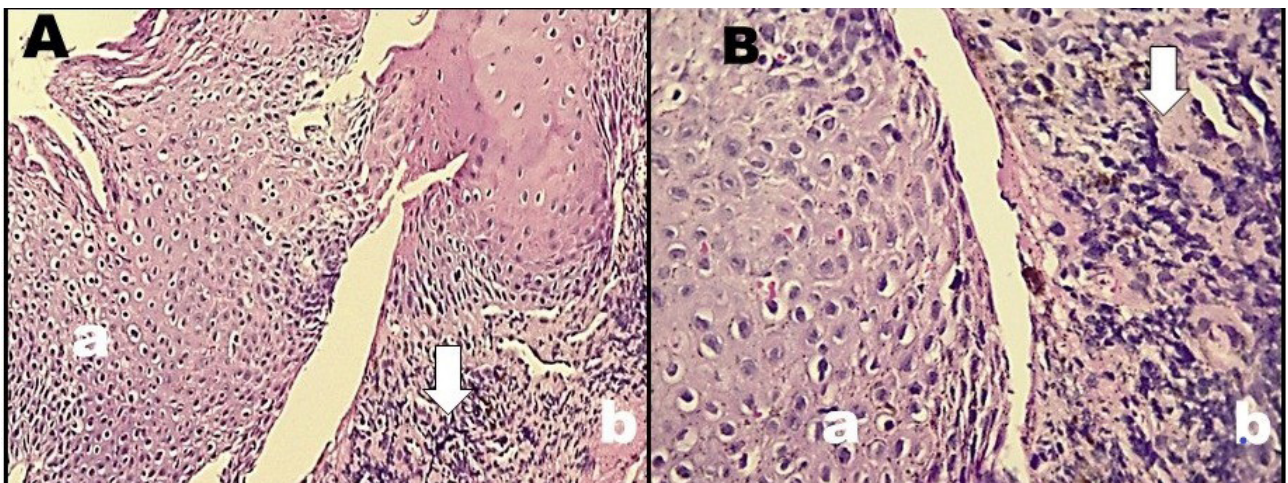


Figura 3. Estudio histopatológico: A= Muestra: a) Epitelio escamoso estratificado con hiperparaqueratosis, acantótico, con edema intra y extracelular, se observa formación de ampolla subepitelial. b) Tejido conectivo colagenizado que sostiene infiltrado inflamatorio crónico (flecha). 10x Hematoxilina-eosina. [H&E]. B= Muestra a) Epitelio escamoso estratificado con edema intra y extracelular, se observa formación de ampolla subepitelial. b) Tejido conectivo colagenizado que presenta focos de necrosis (flecha) y de hemosiderina. 40x Hematoxilina-eosina. [H&E].



Figura 4. Evolución del padecimiento a los tres, siete, catorce y veintidós días de tratamiento con ácido hialurónico: a= Seguimiento a los tres días, b= seguimiento a los siete días, c= seguimiento a los catorce días, d= seguimiento a los veintidós días.



Figura 5. Seguimiento a los 30 días de tratamiento y posoperatorio a los siete meses: a= Seguimiento a los 30 días de tratamiento con ácido hialurónico, b= Posoperatorio a los siete meses, no se observa recidivas de la lesión.

Tabla 1. Evolución de las lesiones durante la intervención

Tercer día	Séptimo día	14 días	21 días	30 días
AH al 0.2% gel vía tópica en labios tres veces al día				Se suspende AH al 0.2%
Se mantienen las indicaciones higiénico-dietéticas.				
Resultados				
Disminución del dolor, ardor. Mejora en la alimentación	Disminución en el número de lesiones	Restablecimiento de la coloración de la mucosa disminución en el número y tamaño de las lesiones. Disminución del dolor y consumo de alimentos sin necesidad de pajillas.	Involución de las lesiones en labio superior. Presencia de una úlcera de 1.0cm de diámetro en labio inferior	Regeneración tisular completa. Observación quincenal y posteriormente mensual de a paciente.

DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por afectar los tejidos sinoviales con la consecuente discapacidad funcional (12). Esta condición inmunitaria puede estar asociada a otras enfermedades autoinmunes como el PMM (13). En el presente caso clínico para el control de la AR, la paciente se encontraba en tratamiento con prednisona y metrotexato, medicamentos que constituyen el tratamiento para el PMM. A pesar de la administración de estos medicamentos, la lesión se desarrolló en la mucosa labial. Estudios previos han descrito que el metrotexato, fármaco inmunosupresor y antineoplásico, indicado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR, presenta reacciones adversas como la aparición de úlceras orales (12). En nuestro reporte de caso, la aparición del PMM podría estar asociado a la administración de este fármaco.

La suspensión momentánea del metrotexato, la administración de ácido fólico, polivitamínicos y medidas higiénico dietéticas ha constituido la medida terapéutica de elección, cuando se presentan lesiones orales (12). Sin embargo, la supresión de este medicamento podría inducir el agravamiento de la AR (18). En el desarrollo de este caso clínico no se realizó ninguna modificación en el tratamiento farmacológico.

Lee y colaboradores, reportaron una administración de AH gel al 0.2%, dos veces al día durante dos semanas para el tratamiento de úlceras orales por enfermedad de Behcet. Nolan y colaboradores, administraron AH en gel al 0,2%, cuatro o cinco veces al día por 28 días en el tratamiento del liquen plano oral (19,20). En los casos descritos el AH en gel al 0,2% demostró efectividad en el tratamiento de las lesiones.

El AH presenta ventajas frente a los corticoides: Seguridad en mujeres embarazadas e infantes; baja frecuencia de reacciones adversas; menor interacción medicamentosa; menor alteración del estado sistémico; pueden ser administrado de manera coadyuvante con otros medicamentos. Se requiere de ensayos clínicos aleatorizados para confirmar el efecto benéfico del uso de AH al 0.2% gel vía tópica en pacientes con PMM.

CONCLUSIONES

El AH es un componente de la matriz extracelular que contribuye a la hidrodinámica tisular, migración y proliferación celular. La aplicación del AH en gel al 0,2% para el tratamiento del PMM demostró reducción en la inflamación, disminución del dolor y reducción del periodo de sanación. Las lesiones involucraron sin necesidad de suspender o ajustar la dosis del metrotexato. El AH en gel al 0.2% constituye una adecuada opción terapéutica para el tratamiento de esta lesión, cuando la exposición a corticoides tópicos o antibióticos puede contribuir a infecciones fúngicas, resistencia a antimicrobianos y taquifilaxis. Debido a la efectividad del AH en el tratamiento del PMM se sugiere futuros proyectos de investigación confirmen estos hallazgos en esta lesión y otras lesiones ulcerativas.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen conflicto de interés con este informe.

Aprobación de ética: El presente caso clínico presenta consentimiento informado.

Financiamiento: Ninguno.

Contribuciones de los autores: Todos los autores contribuyeron a este manuscrito.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Agradecimientos: A la Doctora Elizabeth Sánchez Gutiérrez por el apoyo en el desarrollo de este caso clínico.

Correspondencia:

Leopoldo Javier Díaz Arizmendi
Dirección: Ixtlahuaca Jiquipilco, San Pedro, 50740
Ixtlahuaca de Rayón, México.
Tel: (52) 712 283 1012 Extensión: 1212
Correo electrónico: cdleojavierdiaz@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Holtsche-MM, Zillikens-D, Schmidt-E. Mucous membrane pemphigoid. 2018;69(1):67–83. DOI: 10.1007/s00105-017-4089-y
- Carey-B, Setterfield-J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. Clin Exp Dermatol. 2019;4(7):732-39. DOI: 10.1111/ced.13996
- Sultan-AS, Villa-A, Saavedra-AP, et al. Oral mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris-a retrospective two-center cohort study. Oral Dis. 2017 ;23(4):498-504. DOI: 10.1111/odi.12639
- Delgado-JC, Turbay-D, Yunis- EJ, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1 is present in clinical variants of pemphigoid. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(16):8569–71. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8569
- Cytryn-E, Laduron-JC, Colebunders-R, et al. Osophageal stenosis caused by benign mucous membrane pemphigoid in a patient with an inactive rheumatoid arthritis. Rofo.1985;142(4):469-70. DOI: 10.1055/s-2008-1052690
- Hanaoka-R, Haginoya-T, Koike-M. A case of rheumatoid arthritis complicated with mucous membrane pemphigoid. Mod Rheumatol Case Rep. 2021;5(2):191-194. DOI: 10.1080/24725625.2020.1839196
- Kridin-K, Jones-VA, Patel-PM, et al. Patients with pemphigus are at an increased risk of developing rheumatoid arthritis: a large-scale cohort study. Immunol Res. 2020;68(6):373–378. DOI: 10.1007/s12026-020-09160-6
- Kuten-Shorror M, Menon-RS, Lerman-MA. Mucocutaneous Diseases. Dent Clin North Am. 2020;64(1):139–62. DOI: 10.1016/j.cden.2019.08.009
- Rashid-H, Lamberts-A, Diercks-GFH, et al. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm. Am J Clin Dermatol. 2019;20(6):847-861. DOI: 10.1007/s40257-019-004
- Tirado-Sánchez A. Enfermedades ampollas autoinmunitarias. Avances importantes. Dermatol Rev Mex. 2019;63(5):439-440.
- Velásquez-M, Zamudio-A, González-MI. Administración de gammaglobulina en enfermedades ampollas graves. Reporte de la experiencia en un hospital universitario, Medellín, Colombia. Dermatol Rev Mex. 2020;64(1):16-25.
- Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Sánchez-Jiménez YM. Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide. Dermatol Rev Mex. 2017;61(6):492-499.
- Porro-AM, Seque-CA, Ferreira-MCC, et al. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019;94(3):264–78. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20199011
- Shetty-RR, Burde-KN, Guttal-KS. The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus. J Clin Diagn Res. 2016;10(1):ZC46-50. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15934.7101.
- Higgins-GT, Allan-RB, Hall-R, et al. Development of ocular disease in patients with mucous membrane pemphigoid involving the oral mucosa. Br J Ophthalmol 2006;90(8):964-7. DOI: 10.1136/bjo.2006.092528
- Presta-G, Puliatti-A, Bonetti-L, et al. Effectiveness of hyaluronic acid gel (Jalosome soothing gel) for the treatment of radiodermatitis in a patient receiving head and neck radiotherapy associated with cetuximab: A case report. Int Wound J. 2019;16(6):1433-1439. DOI: 10.1111/iwj.13210
- Rodrigo-Royo MD, Quero-López JC, Aparicio-Abiol R. Eficacia de las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de rodilla: resultados de una serie de casos tratados en una unidad de dolor. Rev Soc Esp Dolor.2017; 24(2): 74-84. DOI: 10.20986/resed.2016.3485/2016
- Friedman-B, Cronstein-B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2019;86(3):301-307. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004.
- Lee H, Jung-JY, Bang-D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22(5):590–5. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02564.x
- Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2009;38(3):299-303. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2008.00739.x

Recibido: 14-06-2022

Aceptado: 21-09-2022