

Enfermedad de Mucha-Habermann febril ulceronecrótica con respuesta favorable a minociclina, a propósito de un caso

JAVIER ARELLANO LORCA^{1,2}, IGNACIO YÁÑEZ SILVA³,
FELIPE SOTO VILCHES^a, ANDREA LUNA HEINE¹,
YAMILE CORREDOIRA SALUM⁴

¹Servicio de Dermatología
Hospital Clínico San Borja
Arriarán. Santiago, Chile.

²Departamento de Dermatología,
Sede Centro, Universidad de
Chile. Santiago, Chile.

³Universidad Católica del Maule.

⁴Anatomía Patológica, Hospital
Clínico San Borja Arriarán,
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.

^aResidente de Dermatología,
Departamento de Dermatología,
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.

Recibido el 29 de diciembre de
2015, aceptado el 7 de junio de
2016.

Correspondencia a:
Ignacio Yáñez Silva
Clorinda Henríquez 164,
La Reina, Santiago, RM, Chile.
ignacio.yanez.silva@gmail.com

Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. Report of one case

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), pityriasis lichenoides chronica (PLC) and febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD) are considered different manifestations of the same disease. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease is a rare, and potentially lethal illness which is characterized by fast progression of numerous papules that converge, ulcerate and form a plaque with a necrotic center, together with hemorrhagic vesicles and pustules that are associated with high fever and variable systemic symptoms. We report a 16 years old male presenting with erythematous papules with crusts and fever. The diagnosis of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease was confirmed with the pathological study of the lesions. He was successfully treated with minocycline after a failed attempt of treatment with prednisone.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1214-1217)

Key words: Fever; Minocycline; Pityriasis; Pityriasis Lichenoides.

La enfermedad de Mucha-Habermann febril úlcero-necrótica (EMHFU) es una enfermedad de baja incidencia y potencialmente letal, de causa desconocida, que se caracteriza por lesiones úlcero-necróticas dolorosas, fiebre y síntomas sistémicos graves¹. Fue descrita por primera vez por Degos et al. en 1966². A la fecha, existen escasas publicaciones en la literatura internacional, y se han reportado 61 casos hasta el año 2014³, siendo éste el primer caso reportado en Chile. Es más frecuente en hombres, con una relación hombre-mujer de 2:1. La prevalencia y la incidencia son desconocidas. La mayoría de los casos reportados corresponden a niños y adultos jóvenes con una edad media de 27,4 años, y un rango etario desde 20 meses a 82 años¹. La tasa de mortalidad es de 15% y aumenta con la edad del paciente³. Los desenlaces fatales han ocurrido

exclusivamente en mayores de 20 años⁴. No ha sido reportada la predisposición geográfica ni étnica⁵.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de género masculino de 16 años, sin antecedentes mórbidos, con un cuadro de 1 mes de evolución de lesiones polimorfas, papulares, eritematosas, levemente descamativas, ubicadas en tronco y extremidades. Posteriormente las lesiones fueron aumentando en cantidad, confluyendo y desarrollando costras en su superficie. En los pliegues cervicales, axilares e inguinales presentaba múltiples erosiones (Figura 1). Tenía antecedentes de reiteradas consultas en atención primaria sin diagnóstico claro, reci-



Figura 1. Múltiples lesiones costrosas confluentes algunas de aspecto varioliformes, que comprometen todo el tronco especialmente pliegues.

biendo terapia esteroideal sin respuesta y 3 días previos a su ingreso hospitalario presentó *peaks* febriles con compromiso del estado general. Ingresó al Hospital Clínico San Borja Arriarán estable hemodinámicamente, con fiebre de 38,1°C. Entre sus exámenes destacaba negatividad para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), y VDRL. Presentaba un recuento de leucocitos 12.000/mm³, una velocidad de eritrosedimentación (VHS) de 68 mm/h y una proteína C reactiva (PCR) de 50 mg/L. Se planteó el diagnóstico de EMHFUN. El aspecto histopatológico de las 3 biopsias realizadas mostró hiperqueratosis y acantosis con escamocostras fibrino leucocitarias, ulceración con numerosos queratinocitos necróticos y daño vacuolar de interfase con infiltrado linfohistiocitario en banda en la unión dermoepidérmica. Estos hallazgos confirmaron la sospecha diagnóstica (Figura 2). Se inició tratamiento con prednisona 60 mg/día por vía oral, manteniéndose por 1 mes luego de lo cual se disminuyó progresivamente la dosis. Dado que durante esta disminución presentó reactivaciones, se agregó minociclina 100 mg cada 12 h por vía oral y se continuó la disminución de esteroides orales hasta la suspensión completa de prednisona en un período de aproximadamente 2 meses. Se mantuvo 5 semanas con minociclina 100 mg cada 12 h por vía oral y luego 3 meses con dosis de 100 mg al día por vía oral. Actualmente, el paciente permanece sin tratamiento y continúa sin brotes.

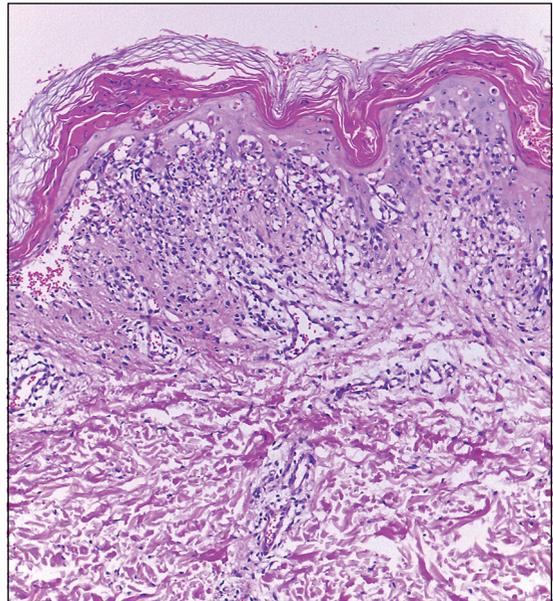


Figura 2. Piel del tórax que muestra a 200X, con método de tinción hematoxilina eosina, hiperqueratosis y paraqueratosis con escamocostras fibrinosas, daño vacuolar de la interfase dermoepidérmica, queratinocitos necróticos y extravasación de glóbulos rojos dentro y fuera de la epidermis, con espongirosis e infiltrado linfohistiocitario liquenoide en la dermis superficial.

Discusión

La EMHFUN es considerada una emergencia dermatológica que puede aparecer de forma aislada o a partir de una PLEVA o una PLC. Se caracteriza por la aparición súbita y diseminada de numerosas pápulas purpúricas con centro necrótico que forman placas necróticas de configuración y tamaño variable, desde milímetros a centímetros de diámetro, estas últimas evolucionan en úlceras necróticas profundas que pueden ser dolorosas y sobreinfectarse. Además, presentan vesículas hemorrágicas y pústulas⁶ que pueden comprometer las mucosas oral y genital⁷, en algunas ocasiones de forma grave⁸. Junto con las manifestaciones cutáneas, los pacientes presentan fiebre alta (40-41°C) y compromiso sistémico variable que puede tener un componente gastrointestinal (diarrea y dolor abdominal), neurológico (vasculitis del sistema nervioso central)⁹, respiratorio (neumonía intersticial), hematológico (anemia megaloblástica, pancitopenia, coagulación intravascular diseminada) además de sepsis, cardiomiopatías y artritis entre

otros^{5,6,10,11}. Nuestro caso evolucionó con múltiples erosiones dolorosas en pliegues además de fiebre intermitente durante 2 días sin otra complicación.

Si el desenlace no es fatal, las lesiones involucionan espontáneamente en semanas, dejando cicatrices atróficas o varioliformes, así como hipo o hiperpigmentación post inflamatoria^{12,13}. El paciente presentado persistió con máculas hiperpigmentadas de aspecto post inflamatorio que han ido remitiendo de forma paulatina. Los casos con desenlace fatal se han vinculado a tromboembolismo, *shock* hipovolémico y sepsis¹⁰.

En el curso inicial de la enfermedad, el diagnóstico diferencial es principalmente con patologías en las que puedan coexistir pápulas, vesículas y costras como varicela, sífilis secundaria y papulosis linfomatoide, también se puede incluir en el diagnóstico: liquen plano, pitiriasis rosada, psoriasis guttata, eritema multiforme/síndrome Steven-Johnson (SSJ), foliculitis generalizada y acrodermatitis papular infantil^{1,6,7,11}. En nuestro paciente se sospechó inicialmente pitiriasis liquenoide y eccema herpético.

Las alteraciones de laboratorio son variables, como niveles elevados de leucocitos, VHS, PCR, lactato deshidrogenasa (LDH), enzimas hepáticas, como también hipergamaglobulinemia¹⁴, anemia e hipoproteinemia^{6,7}. Algunos autores describen trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia e hipocalcemia)¹⁵. Estudios recientes describen aumento en los niveles del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa)¹². Nuestro paciente tuvo elevación de parámetros inflamatorios que disminuyeron progresivamente en 1 semana sin otra complicación.

La etiología de la pitiriasis liquenoide es desconocida. Existen 2 teorías prominentes: La primera es la de la reactividad inmune, que propone una respuesta inmune anormal frente a un antígeno externo, entre los cuales se encuentran, el VIH, virus varicela zóster, virus Epstein Barr, citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, estafilococo, estreptococo, micoplasma, toxoplasma y virus herpes. La segunda teoría propone que la pitiriasis liquenoide es una patología pre-maligna, en base a la proliferación monoclonal de los linfocitos T y a las características histológicas similares entre esta patología y algunos tipos de linfomas cutáneos^{7,10,13}.

El diagnóstico y la diferenciación de las variantes de la pitiriasis liquenoide se hace por evaluación clínica. La biopsia de piel es una herra-

mienta que confirma el diagnóstico⁷. En nuestro paciente la rápida evolución de las lesiones hacia úlceras necróticas extensas y dolorosas asociado a compromiso sistémico orientaban el diagnóstico.

La histología revela un infiltrado linfocitario en forma de cuña con espongirosis, paraqueratosis y variable necrosis de queratinocitos. La EMHFUN exhibe características histológicas más exageradas, como nuestro caso, con marcada ulceración dermoepidérmica, numerosos queratinocitos necróticos, infiltrados inflamatorios más densos y profundos, con neutrófilos y extravasación de eritrocitos, ocasionalmente con vasculitis leucocitoclástica, e incluso infiltrados intraepidérmicos de linfocitos T CD8⁷ cuya clonalidad estaría relacionada con la gravedad de la enfermedad y podría contribuir a una transición de PLEVA a EMHFUN; por lo tanto podría ser un indicador pronóstico de curso agresivo¹⁶. Estos hallazgos histológicos no son específicos en el eritema multiforme y SSJ también pueden estar presentes. Por lo tanto, es necesario una adecuada correlación clínica e histopatológica para el diagnóstico definitivo¹⁰.

La mayoría de los casos reportados a la fecha han sido tratados con eritromicina y corticoides sistémicos. En casos severos se ha agregado metotrexato^{3,17}. Se ha reportado una reducción de la morbilidad con la administración de corticoides sistémicos en altas dosis y corticoides tópicos, antibióticos, metotrexato, inmunoglobulinas, aciclovir, fototerapia, dapsona, ciclosporina o con desbridamiento con injerto de piel¹⁰, pero la eficacia es difícil de determinar por el pequeño número de casos reportados y por el curso natural de la enfermedad que tiende a la remisión espontánea. Por lo tanto, no existe un consenso con respecto al tratamiento de la EMHFUN. Los corticoides sistémicos tienen resultados controversiales⁵. El metotrexato induciría una rápida remisión en los casos que no respondieron a otras medidas terapéuticas⁵. Las inmunoglobulinas endovenosas podrían ser consideradas como otra alternativa terapéutica³ ya que se han reportado algunos resultados favorables¹⁸. De acuerdo a los altos niveles de TNF-alfa descritos en estos pacientes, parecería lógico que los inhibidores de TNF-alfa pudieran tener un rol en la terapéutica, sin embargo, su efectividad terapéutica requiere de estudios adicionales¹². Los antibióticos tales como eritromicina y tetraciclinas son generalmente asociados a la terapia inmunosupresora^{3,18}. Las tetraciclinas entre

ellas la minociclina independientemente de sus propiedades antibióticas, tienen efectos proteolíticos y antiinflamatorios, y también inhiben la angiogénesis y la apoptosis. Existen casos reportados con respuesta favorable a tetraciclinas^{18,19} incluso como terapia de mantención¹⁹, como ocurrió en el presente caso clínico tratado con minociclina. Algunos autores sugieren que la terapia antibiótica profiláctica debería estar siempre indicada¹.

La pérdida significativa de piel, en combinación con un rápido deterioro del estado general del paciente, que es similar a un gran quemado, requiere que estos pacientes reciban un tratamiento de soporte intensivo, el uso de antisépticos tópicos entre otros, que se asegure un adecuado balance hídrico y que se realice un control regular de parámetros inflamatorios¹.

El seguimiento de estos pacientes debe ser periódico y con exámenes rutinarios de laboratorio cada 6 a 12 meses, así como con un estudio histopatológico al menos cada 2 años en caso de persistencia de las lesiones, debido a la relación entre esta condición y los trastornos linfoproliferativos cutáneos¹¹.

Referencias

- Harenberg P, Hrabowski M, Ryssel H, Gazyakan E, Germann G, Engel H, et al. Case Report Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease. *Eplasty* 2010; 10: e53.
- Degos R, Duperrat B, Daniel F. Le parapsoriasis ulcero-nécrotique hyperthermique. *Ann Derm Syph* 1966; 93: 481-96.
- Yamada K, Motegi S, Matsushima Y. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in a young boy: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2014; 94 (5): 603-4.
- Lode H, Döring P, Lauenstein P, Hoeger P, Dombrowski F, Bruns R. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease following suspected hemorrhagic chickenpox infection in a 20-month-old boy. *Infection* 2015; 43 (5): 583-8.
- Sotiriou E, Patsatsi A, Tsorova C, Lazaridou E, Sotiriadis D. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2008; 88 (4): 350-5.
- Bowers S, Warshaw M. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 557-72.
- Khachemoune A, Blyumin M. Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification, and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (1): 29-36.
- Cumming M, Salathiel A, Paino M, Delort S, Roselino A. Doença de Mucha-Habermann (variante febril úlcero-necrótica) com acometimento mucoso exuberante-Relato de caso. *An. bras. Dermatol* 2009; 84 (6): 655-8.
- Rosman I, Liang L, Patil S, Bayliss S, White A. Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease with Central Nervous System Vasculitis. *Pediatr Dermatol* 2013; 30 (1): 90-3.
- Kaufman W, McNamara E, Curtis A, Kosari P, Jorizzo J, Krowchuk D. Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease (Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta Fulminans) Presenting as Stevens-Johnson Syndrome. *Pediatr Dermatol* 2012; 29 (2): 135-40.
- Franco G, Santa Cruz F, de Peña Ortiz J, Antonieta M, Contreras J. Pityriasis liquenoide y varioliforme aguda. Variedad úlcero-necrótica. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2010; 19 (2): 75-80.
- Tsianakas A, Hoeger P. Transition of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta to febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease is associated with elevated serum tumour necrosis factor. *Br J Dermatol* 2005; 152 (4): 794-9.
- Smith J, Oliver G. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease associated with herpes simplex virus type 2. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (1): 149-52.
- Ito N, Ohshima A, Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann's disease managed with methylprednisolone semipulse and subsequent methotrexate therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (6): 1142-8.
- Nassif P, Godoy D, Nakandakari S, Alves C, Soares C. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in adult patient successfully treated with systemic corticosteroid. *An. bras. Dermatol* 2010; 85 (6): 891-4.
- Cozzio A, Hafner J, Kempf W, Häffner A, Palmedo G, Michaelis S, et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease with clonality: a cutaneous T-cell lymphoma entity?. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (6): 1014-7.
- Lin C, Cook J, Purvis D. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: A case with systemic symptoms managed with subcutaneous methotrexate. *Aust J Dermatol* 2012; 53 (4): 83-6.
- Perrin B, Yan A, Treat J. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in a 34-month-old boy: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2012; 29 (1): 53-8.
- Moreira L, de Seixas M, Sol G, Tigre G, Rezende G, Campos A, et al. Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease: Case Report of a Dark-Skinned Patient. *Case rep dermatol* 2013; 5 (1): 4-10.