

Eccema herpético en un paciente con dermatitis atópica, portador de las mutaciones R501X y 2282del4 en el gen de la filagrina

Rodrigo Valdés-Rodríguez¹, Víctor M. Saavedra-Alanís², Mario A. Islas-Aguilar² y Bertha Torres-Álvarez³

¹Departamento de Dermatología, Temple University, School of Medicine, Filadelfia; ²Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.; ³Departamento de Dermatología, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto», Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Resumen

El eccema herpético es una dermatosis aguda causada por el virus del herpes simple tipo 1, y en pacientes con dermatitis atópica (DA) constituye una urgencia por la gravedad del proceso. El eccema herpético se presenta en menos del 3% de los pacientes con DA. Presentamos el caso de un paciente con DA que acudió a urgencias por presentar eccema herpético y recibió tratamiento oportuno con antivirales con una evolución favorable, por lo que decidimos estudiar la presencia de las mutaciones en el gen de la filagrina en el paciente y su familia y correlacionarlas con la expresión clínica de la enfermedad. Reportamos el primer caso de un paciente mexicano con eccema herpético, DA y la presencia de las mutaciones R501X y 2282del4 en el gen de la filagrina.

PALABRAS CLAVE: Mutaciones. Filagrina. R501X. 2282del4. Dermatitis atópica.

Abstract

Eczema herpeticum is an acute dermatoses caused by herpes simplex virus type 1 in atopic dermatitis patients, and is considered a dermatology emergency. Eczema herpeticum occurs in less than 3% of atopic patients. We report a patient with a history of atopic dermatitis who presented to an emergency department with eczema herpeticum. He was admitted and treated with antiviral medications with good outcome. We investigated filaggrin null mutations in the patient and his family and correlate them with the severity of the disease. We present the first Mexican patient with eczema herpeticum, atopic dermatitis and the presence of R501X and 2282del4 filaggrin null mutations. (Gac Med Mex. 2015;151:252-5)

Corresponding author: Bertha Torres-Álvarez, torresmab@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Mutations. Filaggrin. R501X. 2282del4. Atopic dermatitis.

Correspondencia:

*Bertha Torres-Álvarez
Departamento de Dermatología
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Av. Venustiano Carranza, 2395
C.P. 78240, San Luis Potosí, S.L.P.
E-mail: torresmab@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 28-11-2013
Fecha de aceptación: 03-03-2014



Figura 1. Aspecto clínico del paciente en el Servicio de Urgencias.

Introducción

El eccema herpético es una dermatosis aguda, diseminada, causada con mayor frecuencia por el virus del herpes simple tipo 1 que afecta a pacientes con una dermatosis subyacente. La DA es la dermatosis predisponente más común; el eccema herpético se presenta en un 3% de los pacientes con DA¹, ocasionando dermatosis con vesículas, pústulas y costras hemorrágicas, acompañadas de fiebre y malestar general².

En nuestro país, la DA es la causa más frecuente de consulta en dermatología pediátrica³ y una de las más frecuentes en adultos a nivel mundial⁴. Es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica e intermitente, que habitualmente inicia en la infancia, caracterizada por prurito intenso, placas eccematosas, xerosis y liquenificación⁵. El factor de riesgo más importante para la aparición y la severidad de la DA reportado en la actualidad es la presencia de mutaciones en el gen de la filagrina⁶; además, la presencia de las mutaciones en este gen predispone a un mayor número de infecciones en la piel⁷.

Sin embargo, en pacientes mexicanos no se conoce si las mutaciones más frecuentes identificadas en europeos, las R501X y 2282del4⁸, están relacionadas con la presentación clínica de la enfermedad y sus posibles complicaciones, por lo cual se decidió estudiar al paciente y a su familia.

Presentamos el primer caso de un paciente mexicano con eccema herpético y DA, en el cual se analizó la presencia de las mutaciones en el gen de la filagrina y se correlacionó con la expresión clínica de la enfermedad.

Caso clínico

Varón de 18 años con antecedente de DA que se presentó en el Servicio de Urgencias del Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto» por fiebre no cuantificada y una dermatosis de dos días de evolución que inició en cara, cuello y después se extendió a otras áreas del cuerpo. En la exploración física presentaba una dermatosis generalizada de predominio en cara caracterizada por pápulas eritematosas con umbilicación central, vesículas y pústulas, la mayoría con costras hemorrágicas dolorosas (Fig. 1). El paciente fue ingresado con el diagnóstico de eccema herpético. En sus exámenes de laboratorio sólo destacó discreta leucocitosis. Se inició tratamiento con aciclovir intravenoso y fomentos de permanganato de potasio al 0.01%; se solicitó interconsulta al Servicio de Oftalmología, que prescribió soluciones oftálmicas hidratantes. La evolución fue favorable, por lo que fue dado de alta. Se realizó exploración física e interrogatorio a los familiares directos del paciente en relación a síntomas y signos de DA en base a los criterios diagnósticos de la Academia Americana de Dermatología⁹ (Tabla 1).

Previo consentimiento informado se extrajo sangre de cuatro de los cinco integrantes de la familia y se purificó el ADN de las muestras de sangre completa, mediante el paquete de purificación WIZARD[®] (Promega[®]). Posteriormente, se utilizaron 200-300 ng de ADN de cada paciente para realizar PCR estándar en base a las secuencias publicadas por Smith, et al.¹⁰, donde se amplificaron las regiones correspondientes a las mutaciones involucradas (2282del4 y R501X) en el exón 3 del gen de la filagrina, en muestras separadas, con el equipo PTC-100TM MJ Research Inc. Para analizar la mutación R501X el producto de PCR se incubó con cinco unidades de la enzima de restricción NlaIII (NEB[®]) a 37 °C toda una noche y el producto se analizó mediante electroforesis de poli-acrilamida al 11% en amortiguador estándar de Tris-Borato-EDTA (TBE).

Tabla 1. Características clínicas del paciente y su familia

	R501X/wt	2282del4/wt	R501X/2282del4	wt/wt
Características principales				
- Prurito	+		+	
- Distribución clásica			+	
- Dermatitis recurrente			+	
- Historia personal de atopia	+		+	
Otras características				
- Xerosis	+	+	+	
- Hiperlinealidad palmar/Queratosis pilar	+	+	+	
- Edad de inicio temprano	+		+	
- Infecciones cutáneas			+	
- Pliegue infraorbitario	+		+	
- Dermografismo blanco			+	
- Pliegue de Dennie Morgan			+	
- Hiperpigmentación periorbitaria	+	+	+	
Factores agravantes				
- Sudor			+	
- Situaciones de estrés			+	

La mutación 2282del4 se analizó de manera similar incubando con la enzima DralIII (NEB®) separando los productos en gel de agarosa al 2% en TBE (. 2).

Resultados y discusión

La presencia de las mutaciones nulas produce menor cantidad de proteína, y la que se expresa está

truncada¹¹, lo cual afecta de manera directa a la barrera epidérmica de la piel y el factor natural de humectación, lo que resulta en una barrera inadecuada que permite la entrada de agentes externos, incluyendo virus y bacterias; además, presenta pérdida en la humectación natural de la piel¹².

A pesar de que se han detectado diferentes mutaciones en el gen de la filagrina⁶, se decidió estudiar

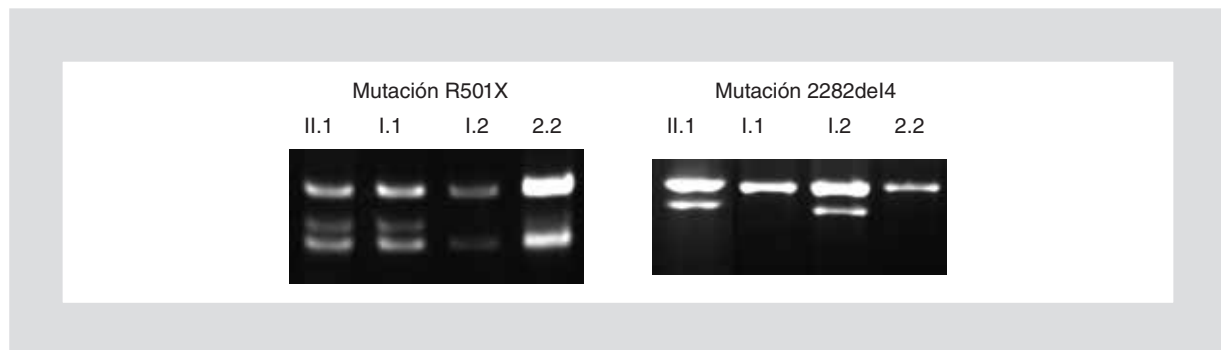


Figura 2. A: análisis de la mutación R501X mediante PCR-RFLP con la enzima NlaIII; los individuos II.1 y I.1 son heterocigotos y los individuos I.2 y 2.2 son homocigotos normales. **B:** análisis de la mutación 2282del4 mediante PCR-RFLP con la enzima DralIII; los individuos II.1 y I.1 son heterocigotos y los individuos I.2 y 2.2 son homocigotos normales.

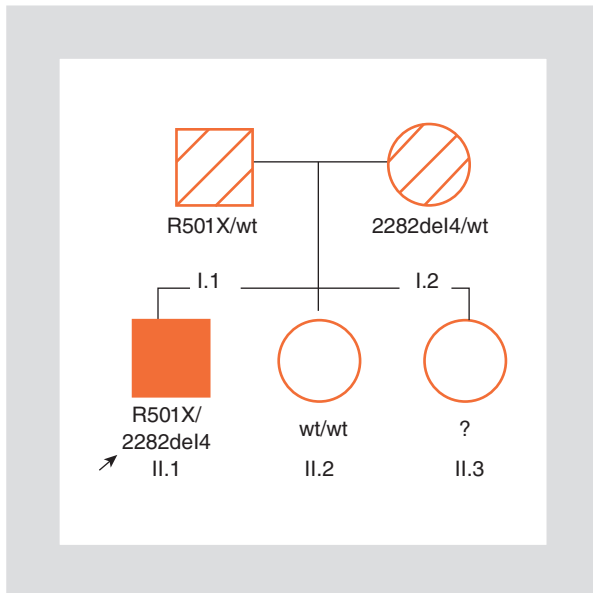


Figura 3. Mapa genético de la familia.

las mutaciones R501X y 2282del4 más comunes en europeos por dos razones: primera, el 93% de la población mexicana es mestiza y uno de sus principales componentes es el europeo¹³, y segunda, en un estudio previo en población mexicana identificamos la presencia de esas mutaciones¹⁴. Además, se ha reportado que estas mutaciones son un factor de riesgo para la aparición de eccema herpético, y de éstas la R501X eleva el riesgo hasta tres veces¹⁵.

En nuestro paciente encontramos que es heterocigoto compuesto para las dos mutaciones. Es importante saber si las mutaciones se encuentran en *cis* o en *trans*, y para ello nos interesó estudiar a la familia y tratar de correlacionar el estado mutacional de este gen con las manifestaciones clínicas de la DA. Efectivamente, el padre y la madre son portadores de las mutaciones R501X y 2282del4, respectivamente, por lo que consideramos al paciente como un heterocigoto compuesto con ambos alelos mutados (*trans*), lo cual implicaría una menor expresión y procesamiento de filagrina¹¹.

De acuerdo al mapa genético de la familia (Fig. 3) y las características clínicas (Tabla 1), se encontró que la mutación R501X tiene aparentemente una mayor expresividad que la 2282del4; sin embargo, solamente nuestro paciente presentó rasgos importantes de DA y la complicación de eczema herpético, probablemente

por la doble haploinsuficiencia causada por ambas mutaciones.

Para finalizar, éste es el primer caso de un paciente mexicano donde se relaciona de manera positiva la severidad y complicaciones de la DA con la presencia de las mutaciones R501X y 2282del4, por lo que analizar grupos más amplios de población mexicana con y sin DA permitirá conocer la prevalencia de la mutación en esta enfermedad y su relación con la DA, lo cual ayudaría a determinar el curso clínico de la DA en la población mexicana y dar un mejor tratamiento.

Agradecimientos

Los estudios genéticos del gen de la filagrina fueron posible gracias al financiamiento aportado por el Fondo de Apoyo a la Investigación C12-FAI-03-72.72 de la UASLP.

Bibliografía

1. Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res.* 2013;98(2):153-7.
2. Studdiford JS, Valko GP, Belin LJ, Stonehouse AR. Eczema herpeticum: making the diagnosis in the emergency department. *J Emerg Med.* 2011;40(2):167-9.
3. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Common Dermatoses in Children Referred to a Specialized Pediatric Dermatology Service in Mexico: A Comparative Study between Two Decades. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:351603.
4. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
5. Julián-González RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-López C, Ruiz-Maldonado R, Sáez-de-Ocariz M. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(5):580-3.
6. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:1315-27.
7. Cai SC, Chen H, Koh WP, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):200-3.
8. Greisenegger E, Novak N, Maintz L, et al. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2010;24:607-10.
9. Guidelines of care for atopic dermatitis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol.* 1992;26(3 Pt 2):485-8.
10. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38(3):337-42.
11. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet.* 2007;39:650-4.
12. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1892-908.
13. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Fernández-Rodríguez LG, et al. Admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on paternal lineages. *J Hum Genet.* 2012;57:568-74.
14. González FJ, Valdés-Rodríguez R, Ramírez-Eliás MG, Castillo-Martínez C, Saavedra-Alanis VM, Moncada B. Noninvasive detection of filaggrin gene mutations using Raman spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2011;2(12):3363-6.
15. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):507-13, 513.e1-7.