

# Penfigoide ampollar con presentación urticariforme: reporte de un caso

*Pemphigoid bullous with presentation urticariforme: report of a case*

**Natalie Torres P.<sup>1</sup>, María Yengle Ch.<sup>2</sup>**

## RESUMEN

*El penfigoide ampollar es una entidad autoinmune rara, que se presenta con más frecuencia en pacientes de edad avanzada. Ocasionalmente, cursa con una fase urticariforme prolongada, elevación de la inmunoglobulina E (IgE) y eosinofilia. Se presenta el caso de un paciente varón de 93 años, que ingresa por lesiones papulares y placas urticariformes, vesículas y ampollas tensas en tronco y extremidades, a predominio de miembros inferiores, donde se asocia edema marcado. Cursó con hipereosinofilia, elevación de IgE y un estudio histopatológico que mostró una ampolla subepidérmica con infiltrado eosinofílico en la dermis papilar. Recibió tratamiento con prednisona, observando respuesta clínica favorable.*

## ABSTRACT

*Bullous pemphigoid is a rare autoimmune disease, that occurs more frequently in elderly patients. Sometimes, it has a prolonged lengthy urticariform phase, immunoglobulin E elevated and eosinophilia. We present a 93 years-old male, who is hospitalized because of urticariform papules and plaques, vesicles and tense blisters in trunk and extremities, with predominance in lower limbs where marked edema is associated. He underwent hypereosinophilia, ig E elevation and histopathology study that showed a subepidermal blister with eosinophilic infiltration in deep dermis. He was treated with prednisona, observing favorable clinical response.*

## INTRODUCCIÓN

El penfigoide ampollar (PB) es una enfermedad ampollar autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos contra componentes de la estructura del hemidesmosoma.<sup>1</sup> Si bien es el subtipo de enfermedad ampollar más común en la mayor parte de países,<sup>2</sup> constituye una entidad poco frecuente, cuya incidencia varía según regiones; en Europa,

se estima una incidencia de 4.5 a 42 casos nuevos por millón por año.<sup>3-5</sup> Típicamente, afecta a pacientes por encima de 70 años; sin embargo, puede presentarse durante la juventud y la niñez,<sup>6</sup> siendo predominante en el sexo masculino.<sup>7</sup>

La patogenia del penfigoide buloso subyace en una reacción autoinmune dada la presencia de anticuerpos contra proteínas del hemidesmosoma, el BP180 (180KDa bullous pemphigoid antigen-2, BPAG2 o colágeno XVII) y BP230 (230KDa bullous pemphigoid antigen-1, BPAG1). La mayoría de pacientes cuenta con anticuerpos tipo inmunoglobulina (Ig) G contra el BP180.<sup>8</sup> La presencia de estos antígenos son detectados por linfocitos T y B, los cuales serían los responsables de la producción de inmunoglobulinas G y E; asimismo, activan las vías clásica y alterna del sistema de complemento (C3), que estimula la quimiotaxis de neutrófilos y la degranulación de mastocitos, cuyas enzimas inducen la separación dermo-epidérmica.<sup>9</sup> Algunos autores sugieren la participación de la interleukina 17 (IL-17), probablemente producida por el linfocito Th17, como +responsable de la producción de enzimas proteolíticas e interleukinas y el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos.<sup>10</sup> De otra parte, estudios han mostrado que la IgE contra el antígeno BP180 se asocia a la

1. Médico Residente del Servicio de Dermatología Hospital Nacional Dos de Mayo

2. Médico Asistente del Servicio de Dermatología Hospital Nacional Dos de Mayo

degranulación de mastocitos y a la presencia de eosinófilos circulantes y en la dermis, hallazgos compatibles con el eritema urticariano presente en el penfigoide buloso.<sup>11</sup>

Típicamente, las manifestaciones clínicas consisten en ampollas de contenido seroso o hemorrágico sobre lesiones eritematosas, urticariformes o eczematosas, o sobre piel sana, las cuales evolucionan a erosiones y costras y curan sin dejar cicatriz. Comúnmente, se presentan en hemiabdomen inferior, región proximal e interna de muslos, superficie flexora de antebrazos, axilas e ingles. El compromiso de la cavidad oral se limita al 10 – 30% de pacientes. Sin embargo, existen algunas formas de presentación atípicas, como el no buloso, dishidrótico, eritrodérmico, nodular, entre otros.<sup>7, 12</sup>

Se reporta el caso de un paciente con diagnóstico de penfigoide ampollar asociado a eosinofilia y elevación de inmunoglobulina E para discusión y revisión de la literatura.

## RELATO DEL CASO

Varón de 93 años, procedente de Huánuco, con antecedente de hiperplasia prostática benigna, acudió al nosocomio con un tiempo de enfermedad de cuatro meses, caracterizado por manchas eritematosas asociadas a prurito intenso, que iniciaron en miembros inferiores y, luego, se extendieron a miembros superiores y tronco. Dos meses después, se añadió edema en extremidades de curso intermitente.

Al examen, se encontraba con funciones vitales estables; se evidenciaron placas urticariformes irregulares y extensas en miembros superiores, desde dorso de manos (Fig. 1-A) hasta brazos, y en miembros inferiores, comprometiendo desde dorso de pies hasta rodillas (Fig.1-B); ingles y cara interna de muslos (Fig.1-C); pápulas eritematosas confluentes en cuello y tronco, ovaladas, mal definidas y múltiples; erosiones, vesículas y ampollas tensas miembros superiores y en miembros inferiores, a predominio de dorso de manos y pies, de 0.5 a 4 cm de diámetro, múltiples. Signo de Nikolsky: negativo. Edema blando con fovea (+++/+++)) en miembros inferiores, el cual asciende hasta rodillas. El resto del examen físico fue no contributivo.

Dentro de los exámenes de laboratorio, destacó la presencia de leucocitosis (13990), a expensas de eosinófilos en 54% (7554), y elevación de inmunoglobulina E total (1909 UI/ml). La serología para sífilis y ELISA VIH resultaron negativos. El estudio parasitológico demostró la presencia de *Giardia lamblia*. El mielograma y la citometría de flujo no mostraron cambios patológicos.

La radiografía de tórax mostró un nódulo pulmonar periférico en la base del lóbulo inferior izquierdo, cuyas

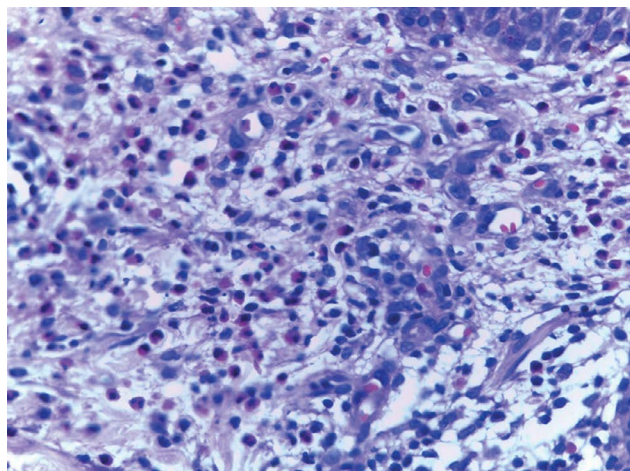


**Figura 1.** Placas urticariformes extensas con erosiones y ampollas tensas en dorso de manos (A), piernas, dorso de pies (B), ingles y cara interna de muslos (C)

características fueron compatibles con hamartoma según el estudio tomográfico.

En la histopatología de la lesión en placa, se evidenció focos de espongirosis en la epidermis e infiltrado de eosinófilos en la dermis papilar (Fig. 2); la lesión vesicular mostró la presencia de una ampolla subepidérmica (Fig. 3-A), con un infiltrado a predominio de eosinófilos en la dermis papilar





**Figura 2.** Biopsia de placa urticariforme con intenso infiltrado eosinofilo en dermis papilar.

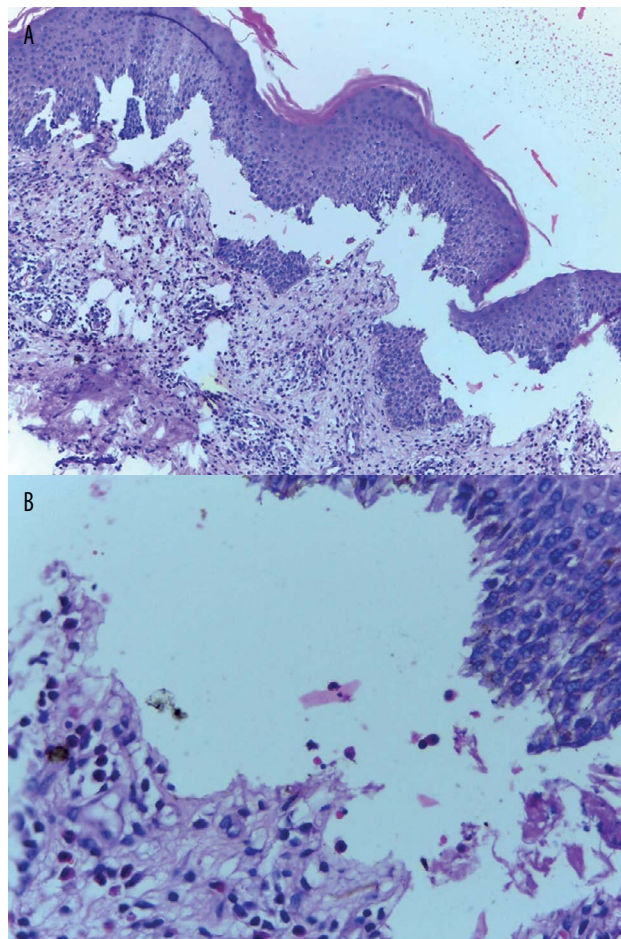
y en el interior de la ampolla (Fig. 3-B), así como focos de espongiosis eosinofílica en la epidermis adyacente, hallazgos compatibles con penfigoide buloso.

Se instauró tratamiento con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día, observándose reducción en la aparición de nuevas lesiones. El hemograma de control mostró disminución del recuento de leucocitos (8610) y de eosinófilos (1894) en el cuarto día de tratamiento. Asimismo, recibió metronidazol debido a la parasitosis. El paciente fue dado de alta y retornó a su lugar de procedencia sin controles posteriores.

## DISCUSIÓN

Se reporta el caso de un paciente con manifestaciones iniciales urticariformes y pruriginosas de meses de evolución, con posterior aparición de ampollas; esta presentación de tipo no – bulosa se ha descrito en aproximadamente 20% de pacientes con una duración variable entre semanas a meses, fase durante la cual el diagnóstico constituye un reto.<sup>7</sup> Se ha observado que la formación de lesiones urticariformes y eritema, así como la severidad de las mismas, se relacionan con la presencia de anticuerpos IgE contra el BP180.<sup>13</sup> Tanto la eosinofilia como la elevación de inmunoglobulina E son hallazgos comunes, involucrados en la patogenia de la enfermedad y se presume que participan en la fase prodrómica eritematosa prolongada, como se ha observado en este y otros casos reportados en la literatura.<sup>11, 14</sup>

Aunque en la mayor parte de casos, como en este, no se identifica algún factor precipitante, existen algunos asociados; dentro de ellos, fármacos como enalapril, furosemida, fenacetina, ibuprofeno, entre otros; agentes físicos como la radiación ultravioleta; infecciones, y alimentos.<sup>7</sup> De otro lado, la asociación con neoplasias malignas es aún controversial.<sup>15</sup>



**Figura 3.** Ampolla subepidérmica (A) con presencia de eosinófilos dentro de la ampolla y dermis papilar (B)

El diagnóstico del penfigoide ampolloso se basa en la combinación de criterios clínicos, histopatológicos e inmunológicos. La presencia de una ampolla tensa con separación dermo – epidérmica, demostrada por histopatología, o una inmunofluorescencia directa positiva para IgG o C3, además de tres de los siguientes criterios: edad mayor de 70 años, ausencia de cicatrices atróficas, ausencia de compromiso de mucosas y ausencia de lesiones predominantemente en cabeza y cuello.<sup>16,17</sup> De acuerdo a esto, el caso presentado cumple con todos los criterios clínicos, además de la demostración de una ampolla subepidérmica en la histopatología.

Dentro del diagnóstico diferencial de las dermatosis eosinofílicas a considerar, se incluye al síndrome de Wells en su variante ampollar, descartada por la ausencia de edema en la dermis y figuras en flama, y el pénfigo, el cual cursa también con eosinofilia periférica y dérmica, pero con características clínicas que lo distinguen del penfigoide ampolloso.<sup>18</sup>

El tratamiento de primera elección es el clobetasol tópico en casos leves o moderados, o los corticoides orales (prednisona 0.5–0.75 mg/kg/día) en casos de enfermedad generalizada; sin embargo, muchas veces, se prefiere la vía oral dada la dificultad en la aplicación del tratamiento tópico en pacientes adultos mayores. Como tratamiento de segunda línea se encuentran las tetraciclinas, dapsona e inmunomoduladores (azatioprina, metotrexate, micofenolato mofetilo), y de tercera línea, anticuerpos monoclonales, inmunoglobulina endovenosa, plasmáferesis y ciclofosfamida; sin embargo, estos no han sido validados.<sup>19,20</sup>

El penfigoide buloso suele autolimitarse, aunque luego de varios años, usualmente menos de cinco. Con el uso de corticoides sistémicos puede obtenerse la remisión completa del cuadro en 6 a 10 meses. Los datos sobre mortalidad varían ampliamente según estudios, oscilando entre 6 y 40%. Debe tenerse en cuenta que la posibilidad de complicaciones del tratamiento y el riesgo de mortalidad se encuentra relacionada a la edad avanzada y comorbilidades propias de estos pacientes.<sup>21</sup>

El caso presentado corresponde a un paciente con diagnóstico de penfigoide buloso en una presentación atípica (no –bulosa), asociado a eosinofilia y elevación de IgE séricos, probablemente secundario a la presencia de anticuerpos tipo IgE contra el BP180. Estos hallazgos se correlacionan con la fase urticariforme y prurito observados en el paciente, por lo cual es importante considerar a esta entidad como diagnóstico diferencial en pacientes de edad avanzada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, Brancaccio G, Ruocco V, Lo Schiavo A. Bullous pemphigoid: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):400-12.
- Zhao CY, Murrell DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2015, 4(F1000 Faculty Rev):1313.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008; 337: a180.
- Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):424–27.
- Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity.* 2012;45:55-70.
- Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:41-8.
- Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):3-16.
- Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):391-9.
- Furue M, Kadono T. Bullous pemphigoid: What's ahead? *J Dermatol.* 2016;43(3):237-40.
- Toosi S, Bystryjn JC. Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Med Hypothesis.* 2010;74:727-8.
- Ujiie H. IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: supporting role, or leading player? *J Dermatol Sci.* 2015;78(1):5-10.
- James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin.* Clinical Dermatology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2011.
- Cho YT, Liao SL, Wang LF, Chu CY. High serum anti-BP180 IgE levels correlate to prominent urticarial lesions in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2016;83(1):78-80.
- Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR, et al. Humanization of autoantigen. *Nat Med.* 2007;13:378–83.
- Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol.* 2016;43(2):125-33.
- Vaillant L, Bernard P, Joly P, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol.* 1998; 134(9):1075–80.
- Joly P, Courville P, Lok C, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology.* 2004; 208(1):16–20.
- Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):189-213.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):867-77.
- Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(4):328-46.
- Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1998-2004.

Correspondencia:  
Dra. Natalia Torres P.  
Email: natarresp.14@outlook.com

Recibido: 20-05-17  
Aceptado: 27-06-17