

Penfigoide ampolloso

Bullous pemphigoid

Jacqueline J. Cabanillas-Becerra¹, Cecilia Guerra-Arias²

RESUMEN

El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad cutánea ampollar subepidérmica autoinmunitaria que habitualmente se presenta en ancianos. Clásicamente el PA se caracteriza por presentar ampollas tensas, grandes en piel normal o eritematosa, con o sin prurito. Es difícil identificar al penfigoide ampollar prodrómico (PAP) o en estadio temprano. El PAP no se presenta con lesiones vesiculares o ampollares como el penfigoide clásico. Se han publicado reportes en los que la enfermedad se manifiesta como prurito generalizado sin lesiones visibles, placas urticarianas, placas eritematosas, parches de eccema y dishidrosis, lesiones tipo prúrigo nodular, eritrodermia y lesiones vegetantes. Se reporta el caso de un paciente en la octava década de su vida que acude a nuestro servicio por presentar cuadro clínico e histopatológico de PA; mediante la anamnesis encontramos que debutó con la forma no ampollar del penfigoide, siendo tratado por diferentes diagnósticos sin mejoría hasta que presentó la fase ampollar clásica siendo el diagnóstico evidente. Presentamos este caso para tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de aquellas lesiones inespecífica de curso tórpido, el estadio temprano del PA, pues un reconocimiento y tratamiento temprano puede prevenir la progresión a PA clásica cuyo curso es crónico, con fases de exacerbaciones y remisiones espontáneas, que puede resultar en morbilidad significativa.

Palabras clave. Penfigoide ampolloso, Penfigoide ampollar prodrómico, Ampolla subepidérmica.

ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal blistering skin disease that typically occurs in the elderly. Classically (BP) is characterized by tense blisters, large normal or erythematous skin, with or without pruritus. It is difficult to identify the prodromal bullous pemphigoid (PBP) or early stage. The PBP is not presented with vesicular lesions or bullous pemphigoid such as classic. Reports have been published in which the disease manifests as generalized pruritus without visible lesions, urticarial plaques, erythematous plaques, patches of eczema and dyshidrosis, nodular prurigo-like lesions, erythrodermia and vegetative lesions. We report the case of a patient in the eighth decade of his life referred to our department to present clinical and histopathological picture bullous pemphigoid; through history we find that debuted with

the bullous pemphigoid is not being treated for different diagnoses did not improve until presented by the classic blister stage diagnosis being evident. We present this case to account for the differential diagnosis of those injuries nonspecific chronic course, the early stage of the BP, as an early recognition and treatment can prevent progression to classical PA whose course is chronic, with periods of exacerbations and spontaneous remissions, which can result in significant morbidity.

Key words. Bullous pemphigoid, Prodromal bullous pemphigoid, Subepidermal blistering.

INTRODUCCIÓN

En 1953, Lever describió el penfigoide ampolloso (PA) como una enfermedad clínica e histopatológica diferente al pénfigo vulgar. El PA se considera una enfermedad ampollosa autoinmune. La base de la autoinmunidad del PA fue sugerida por Jordon y col. (1967), con la identificación de los depósitos de IgG y componentes del complemento en la piel de los pacientes con PA.¹

1 Médico Residente de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú.

2 Médico Asistente de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú.

El PA es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en el mundo occidental,^{2,3} con una incidencia estimada de diez casos por millón y con una incidencia anual estimada de seis a siete casos por millón en poblaciones de Francia y Alemania.⁴

El PA afecta sobre todo a personas mayores de 60 años. Raramente se ha reportado en infantes y niños, con aproximadamente 50 casos reportados en el mundo.^{5,6} Sin embargo, se han reportado casos de PA en pacientes de todas las edades. Afecta ambos sexos por igual y no existe una fuerte asociación con raza o localización geográfica.⁷ El PA es un ejemplo de enfermedad inmunitaria asociada con una respuesta humoral y celular, dirigida contra autoantígenos bien diferenciados: el BP 180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el BP230 (BP230 o BPAG1). El primero es una proteína transmembrana con gran dominio extracelular colagenoso, y el segundo es una proteína citoplásmica que pertenece a la familia de la plaquina. Estos antígenos son componentes de los hemidesmosomas, que son complejos que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma. En los epitelios complejos estratificados y en otros, como la piel y las membranas mucosas, se distingue por erupción ampollosa pruriginosa generalizada, pero es rara la alteración de las membranas mucosas. La erupción puede ser polimorfa, por lo que es difícil establecer el diagnóstico, sobre todo, en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas, en las que no aparecen lesiones ampollas completamente desarrolladas.^{8,9}

Aún no se identifican los factores etiológicos del PA. En la mayoría de los casos, es probable la asociación con enfermedades malignas que se manifiestan conforme avanza la edad, contrario a la aparición durante la infancia, en la que, no existe relación. Otros factores son las enfermedades inflamatorias del intestino y las alteraciones inmunitarias, como artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis y lupus eritematoso.¹⁰ Se ha relacionado estas asociaciones con una susceptibilidad determinada genéticamente para desarrollar enfermedades autoinmunitarias. Además, se ha relacionado el PA con algunas dermatosis, como psoriasis y liquen plano, y con trastornos neurológicos, como esclerosis múltiple, síndrome de Shy-Drager y esclerosis lateral amiotrófica. Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de PA con la administración de diuréticos, analgésicos, antibióticos, yoduro de potasio, sales de oro y antihipertensivos (captopril). Hasta el momento son poco claros el por qué estos fármacos provocan el PA. Es probable que actúen como desencadenantes en pacientes con susceptibilidad genética subyacente, ya sea modificando la respuesta

inmunitaria o alterando las propiedades antigénicas de la membrana basal epidérmica.¹¹ También se han descrito casos asociados con la vacunación DPT en niños.¹²

Las manifestaciones clínicas pueden ser polimorfas y se distinguen dos fases: fase no ampollosa y fase ampollosa.

En la fase no ampollosa, los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, con prurito de leve a severo, solo o con máculas eritematosas, pápulas urticariformes o como placas de borde irregular similares a las del eritema multiforme, duran semanas o meses. Estos hallazgos no específicos pueden ser la única manifestación de la enfermedad.

La fase ampollosa se caracteriza por la formación de vesículas y ampollas en la piel, aparentemente sana o eritematosa, junto con pápulas o placas urticariformes e infiltradas. Las ampollas son tensas, miden entre 1 y 4 cm de diámetro, de contenido claro, o hemorrágico. Cuando las ampollas se rompen, dejan grandes erosiones que se cubren con costras melicéricas y sanguíneas. Una característica de estas lesiones es que se curan rápidamente y dejan una zona pigmentada residual, pero no cicatriz. Las lesiones suelen distribuirse de forma simétrica y predominan en las caras flexoras de las extremidades, la cara interna de los muslos y la parte inferior del tronco y el abdomen. Es menos común la afección en la cara y piel cabelluda. Entre 10% y 50% de los pacientes manifiestan lesiones en la cavidad oral y con menor frecuencia en las mucosas ocular, nasal, faríngea y anogenital.^{13,14}

Se han descrito diferentes variantes clínicas, como: penfigoide pretibial, caracterizado por esta ubicación anatómica; penfigoide dishidrosiforme, de localización palmoplantar; penfigoide nodular, semejante al prurigo nodular; penfigoide eritrodérmico; penfigoide vesicular, semejante a la dermatitis herpetiforme; penfigoide gestacional, que se presenta en último trimestre de la gestación; penfigoide infantil, con una variante especial de localización vulvar.

Los hallazgos histopatológicos del PA dependerán del estadio evolutivo de las lesiones. En el estadio vesicular bien establecido, la ampolla es subepidérmica con infiltrado de eosinófilos en la dermis papilar. En el estadio ampollar tardío, puede haber ampolla subepidérmica con reepitelización en el lecho de la misma. En la inmunopatología con los estudios de inmunofluorescencia (IF) directa se demuestra que la inmunoglobulina implicada es la Ig G y además la fracción C3 del complemento y la precipitación de la fluorescencia tiene patrón lineal a lo largo de la unión dermoepidérmica. En ocasiones es difícil diferenciar al PA de la epidermolisis bulosa adquirida incluso por IF, por lo que se recurre a la prueba de solución

salina, en el caso del PA la fluoresceína se deposita en el techo de la ampolla y en el caso de la epidermólisis bulosa adquirida en la base de la misma.

Por técnicas de inmunoblot se identifican los antígenos conocidos como BP 230 Y BP180.

El diagnóstico de PA se realiza en base a la presentación clínica típica, a las características histológicas y, lo que es más decisivo, a los hallazgos positivos en los estudios de microscopía de IF directa e indirecta.

El tratamiento del PA se basa más en la experiencia clínica que en los estudios controlados. Los corticoides sistémicos representan el tratamiento mejor validado, en la enfermedad generalizada un régimen de prednisona oral, de 0,5 a 1 mg/kg/d, suele controlar la enfermedad en una a dos semanas; la dosis se disminuye progresivamente en un período de seis a nueve meses. El uso de otros inmunosupresores es controvertido, es preferible usarlos como tratamiento de segunda línea, los agentes más empleados son la azatioprina (0,5-2,5 mg/kg/d), micofenolato de mofetil (1,5-3 mg/d), ciclofosfamida (1-3 mg/kg/d), otros menos empleados son clorambucilo (0,1 mg/kg/d), ciclosporina (1-5 mg/kg/d) y leflonamida. Se han probado con algún éxito en series pequeñas, y pueden servir como alternativa terapéutica fármacos antiinflamatorios como metotrexato, sulfapiridina con dapsona; tetraciclinas c/s nicotinamida. La combinación de nicotinamida (500 a 2 000 mg/d) y minociclina o tetraciclina se ha probado con algún éxito en series pequeñas, y puede servir como alternativa terapéutica. En casos resistentes al tratamiento se describe el uso de inmunoglobulinas por vía endovenosa, plasmaféresis y fotoféresis extracorpórea, rituximab y daclizumab.¹⁵

El curso y el pronóstico del PA son variables, pues es una enfermedad crónica que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones espontáneas. La mayoría de los pacientes tienen remisión posterior al tratamiento, usualmente se alivia cinco años después de establecer el diagnóstico. La mortalidad varía entre 0% y 40%, principalmente en los pacientes de mayor edad y con efectos adversos del tratamiento.¹⁶

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 85 años, procedente de Lima. Acude al servicio de dermatología con un tiempo de enfermedad de 6 meses de evolución caracterizado por prurito corporal, sin lesiones en piel, posteriormente se agregan episodios de pápulas y placas en extremidades superiores, tórax y abdomen que al resolverse dejaban hiperpigmentaciones postinflamatorias. Los episodios son recurrentes en el tiempo acudió con dermatólogos en varias oportunidades sin encontrar mejoría, siendo el prurito era lo que más



Figura 1. Lesiones ampollares sobre piel eritematosa en la cara anterointerna de los muslos.

aquejaba a la paciente finalmente acude a nuestro servicio con lesiones ampollares en extremidades.

Como antecedentes personales la paciente sufre de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Niega alergias cutáneas, asma y rinitis alérgica. No historia de atopía en familia.

Al examen clínico paciente en aparente regular estado general, en piel lesiones ampollares de tamaño variable entre



Figura 2. Lesiones vesicoampollares en la cara flexora del miembro superior izquierdo.



Figura 3. Ampollas de contenido seroso sobre una base eritematosa.

0,5 y 3 cm, tensas de contenido seroso, múltiples sobre base eritematosa en piel caras flexoras de extremidades superiores y cara anterointernas de muslos a predominio de estos (Figuras 1-3). No compromiso mucoso ni palmo-plantar. Nikolski negativo. Resto del examen clínico general sin alteraciones.

Exámenes auxiliares

Hemograma: leucocitos, 8 900/mm³; hematíes, 5 180 000/mm³; segmentados, 70%; eosinófilos, 8,5%; monocitos, 5%; linfocitos, 12%. Hemoglobina, 13 g/dL; hematocrito, 46%; plaquetas, 423 000/mm³.

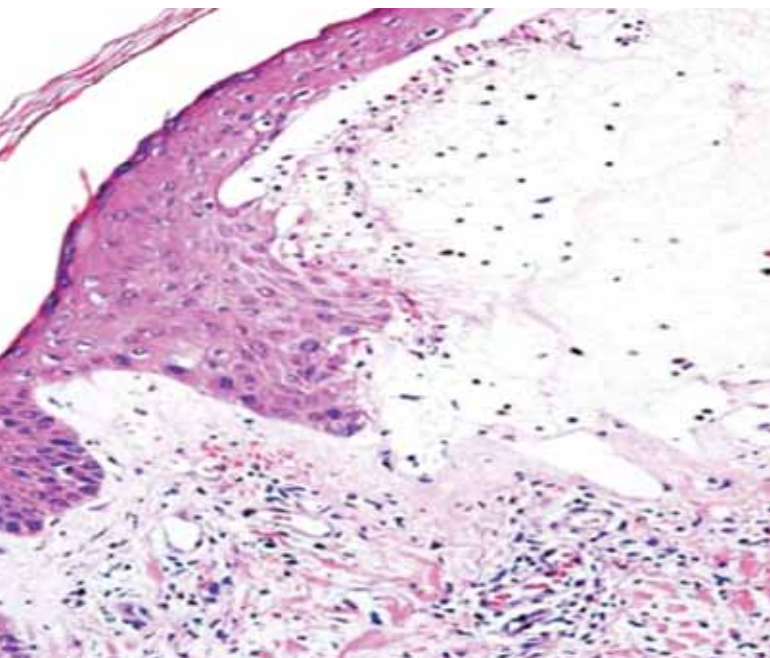


Figura 4. Ampolla subepidérmica con infiltrado eosinofílico.

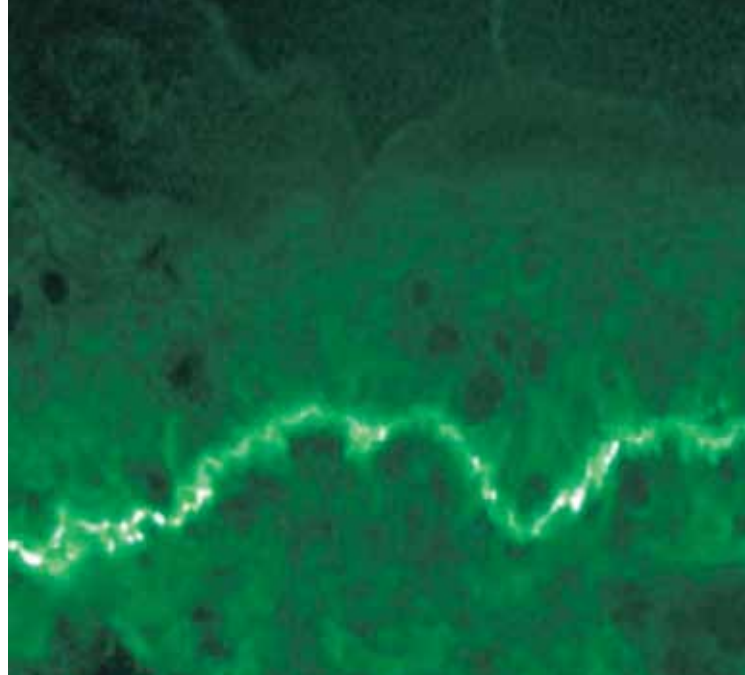


Figura 5. Inmunofluorescencia directa: Ig G patrón lineal.

Glucosa, 253 mg/dL; urea, 30 mg/dL; creatinina, 1 mg/dL. Electrolitos dentro de los límites normales.

Sedimento orina no patológico. Thevenon en heces no patológico.

Radiografía de tórax sin alteraciones. Tomografía toracoabdominopélvica sin alteraciones.

Las biopsias obtenidas, mostraron disrupción dermoepidérmica con infiltrado eosinofílico (Figura 4); el diagnóstico se confirma con la IF directa de la piel perilesional, al evidenciarse cúmulos de Ig G y C3 de patrón lineal (Figuras 5 y 6).

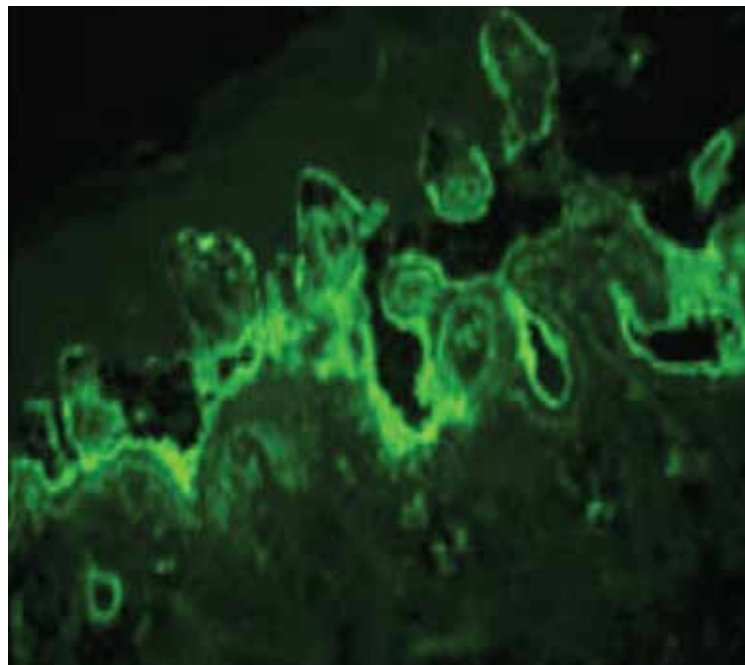


Figura 6. Inmunofluorescencia directa: C3 de patrón lineal.

DISCUSIÓN

El estadio temprano del PA fue reportado, por primera vez, por Bean, en 1976, en siete pacientes, en los que se pensaba que presentaban una dermatitis herpetiforme atípica.¹⁷ Es difícil identificar al PA prodrómico (PAP) o en estadio temprano. El PAP no se presenta con lesiones vesiculares o ampollares. Las formas clínicas de presentación son diversas: prurito generalizado sin lesiones visibles,¹⁸ placas tipo urticaria, parches de eccema, lesiones símil dermatitis herpetiforme, parches y placas eritematosas, lesiones tipo eritema multiforme y lesiones vegetaciones. Hay estudios en los que las placas tipo urticaria eran la forma más frecuente de presentación de la enfermedad.^{19,20}

Histológicamente, el PAP es diferente del PA. Se pueden encontrar dos patrones: 1) una dermatitis espongiforme eosinofílica sin despegamiento subepidérmico;²¹ 2) un infiltrado eosinofílico en dermis sin cambios epidérmicos. Cuando se encuentra alguno de estos hay que realizar IFD confirmatoria que revelará depósito de Ig G y C3 en la zona de membrana basal.

La mayoría de los pacientes responde bien con bajas dosis de corticosteroides sistémicos, tetraciclina, y/o corticoides tópicos de alta potencia. Philina y col.¹⁹ realizaron seguimiento a 48 pacientes por un periodo de uno a tres años. Cinco presentaron recaída de la enfermedad un año más tarde. Cuatro pacientes progresaron a PA. Un paciente falleció por causa desconocida. Debido a que esta enfermedad afecta a individuos de edad avanzada, las comorbilidades existentes en estos pacientes pueden complicar la enfermedad.

Los factores de riesgo de incremento de mortalidad y morbilidad ocasionada por el PA han sido atribuidas a el uso de corticoides orales, edad avanzada, demencia y sexo femenino.²² Históricamente, el PA clásico fue tratado con corticoides o inmunosupresores. Es bien conocido los efectos adversos asociados a los corticoides. Joly y col. reportan que los pacientes con PA clásico podrían ser controlados con corticoides tópicos de alta potencia.²³ Sin embargo, Bystryn y col. sostienen que la aplicación diaria de estos puede tener efecto sistémico similar o mayor que los encontrados en pacientes tratados con corticoides sistémicos.²⁴ Algunas publicaciones han confirmado que los pacientes con PA localizado pueden manejarse con corticoides tópicos de alta potencia y/o una combinación de tetraciclina con niacinamida. Esta combinación podría considerarse una modalidad de tratamiento beneficiosa para pacientes con PA con compromiso limitado, y en los que existen contraindicaciones para el uso de inmunosupresores orales.

El tratamiento de primera línea en el PAP es corticoide tópicos de alta potencia y/o tetraciclinas. Cuando un paciente no responde a este tratamiento, se debe optar por uno de segunda línea como los corticoides sistémicos (1 mg/kg/d) o inmunosupresores ahorradores de corticoides.²⁵

La forma de inicio de la enfermedad de la paciente presentada estaría en relación con la forma prodrómica del PA, recibiendo tratamientos diversos y evolucionando de manera tórpida, por lo que en estos casos debemos replantearnos el diagnóstico y tener al PA prodrómico dentro del diagnóstico diferencial. Debido a las diversas formas clínicas de presentación de PAP que pueden remedar eccemas, dermatitis herpetiforme, eritrodermia, etc es necesario realizar biopsias para anatomía patológica e IF para poder realizar el diagnóstico de esta entidad, pues un reconocimiento y tratamiento temprano de PAP puede prevenir la progresión a Penfigoide clásico y por tanto disminuir la morbilidad y mortalidad asociada al uso de medicaciones sistémicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US Medical Center. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1091-95.
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly. diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20:664-78.
- Khumalo NP, Wojnarowska F, et al. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2002;138:385-89.
- Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid. Recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-26.
- Martinez De-Pablo MI, Gonzalez-Ensenat MA, Vicente A, et al. Childhood bullous pemphigoid: clinical and immunological findings in a series of 4 cases. *Arch Dermatol.* 2007;143:215-20.
- Fisler RE, Saeb M, Liang MG, et al. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2003;25:183-9.
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly. diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20:664-78.
- Freedberg I, Eisen ZA, Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 5.ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 704-9.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatología.* Madrid: Mosby, 2004:463-9.
- Selby L, De Castro F, De Villiers WJS. The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1768-70.
- Rook A, Wilkinson DS, Ebling ESG, Champion RH, Burton JC. *Tratado de Dermatología.* 4.a Ed. Barcelona: Doyma, 1986. p. 2472-83.
- Baykal C, Okan G, Sarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:348-50.
- Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA. Autoimmune blistering skin diseases. *Arch Dermatol.* 1991;127:378-86.
- Cotell S, Robinson ND, Chan LS. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med.* 2000;18(3):288-99.
- Patton T, Korman NJ. Bullous pemphigoid treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(17):2403-11.
- Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: Low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138:903-8.
- Bean SF, Micehl B, Furey N, et al. Vesicular pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1976;112:1402-1404.
- Alonso-Llamazares J, Rogers RS III, Oursler JR, et al. Bullous pemphigoid presenting as generalized pruritus: observations in six patients. *Int J Dermatol.* 1998;37:508-514.

19. Lamb PM, Abell E, Tharp M, Frye R, Deng J-S. Prodromal bullous pemphigoid. *Internat J Dermatol.* 2006;45:209-214.
20. Sun C, Chang B, Gu H. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: A retrospective analysis of 24 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:233-237.
21. Ruiz E, Deng J-S, Abell EA. Eosinophilic spongiosis: a clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:973-976.
22. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:903-908.
23. Joly P, Roujeau J, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346:321-327.
24. Bystryń J-C, Wainwright BD, Shupack JL. Oral and topical corticosteroids in bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;347:143-145.
25. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, et al. A systemic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:385-389.

Correspondencia:
Dra. Jacqueline J. Cabanillas-Becerra
Correo electrónico: jjcbmedic@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-3-2011
Fecha de aceptación: 31-3-2011