



Penfigoide bulloso

Blistering penfigoid

Cecilia Aguilar-Ventura¹, Joel Chalco-Huamán¹, Gadwyn Sánchez-Félix^{2,3}

RESUMEN

El penfigoide ampollar (PA) es la enfermedad autoinmune más frecuente de las enfermedades ampollares autoinmunes subepidérmicas (EAAS). De causa desconocida, con auto antígeno en la unión dermoepidérmica: BP 180 y/o BP 230, mediado por autoanticuerpos de IgG, asociado a trastornos neurológicos, neoplasias, enfermedades auto inmunitarias, cardiovasculares, entre otros. Así mismo más de 30 fármacos se relacionan al PA. Se caracteriza por lesiones que pueden progresar desde el eritema hasta la forma de placas urticarianas, a ampollas subepidérmicas tensas de contenido seroso y/o hemorrágico. El diagnóstico se realiza con la clínica, la anatomía patológica con despegamiento subepidérmica e infiltrado eosinófilo en las papilas dérmicas, IFD (inmunofluorescencia directa) IgG y C3 lineal en la membrana basal. El tratamiento será acorde a la severidad de la presentación clínica y a la respuesta inmunosupresora. De primera línea los corticoesteroides tópicos y/o sistémicos. Los inmunosupresores, como agentes ahorradores de esteroides, de segunda línea; entre otros. En este artículo hacemos una revisión actualizada de ésta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide, enfermedad autoinmune, auto antígeno.

Dermatol Peru 2019; 29 (4): 235-239

ABSTRACT

Blistering penfigoid (PA) is the most common autoimmune disease of underupright autoimmune blistering diseases (AAS). Of unknown cause, with antigen auto antigen in the junction of dermoepidermic: BP 180 and/or BP 230, mediated by IgG autoantibodies, associated with neurological disorders, neoplasms, autoimmune diseases, cardiovascular, among others. Also more than 30 drugs are related to PA. It is characterized by lesions that can progress from erythema to the form of hive plates, to tense seventy-up submerged blisters of serous and/or hemorrhagic content. Diagnosis is made with the clinic, pathological anatomy with suepidermal depegapement and eosynophile infiltrate in the dermal papillae, IFD (direct

immunofluorescence) IgG and linear C3 in the basal membrane. Treatment will be according to the severity of clinical presentation and immunosuppressive response. Topical and/or systemic corticosteroids. Immunosuppressants, such as steroidsaving agents, second-line; among others. In this article we do an updated review of this disease.

KEY WORDS: Penfigoid, autoimmune disease, antigen.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollares autoinmunes subepidérmicas (EAAS) son un grupo de desórdenes vesículo ampollosos, poco frecuentes, caracterizados por la presencia de autoanticuerpos contra elementos del complejo de adhesión dermoepidérmica de la membrana basal. Hasta la actualidad se han descrito siete EAAS asociadas a la alteración del sistema inmune; penfigoide ampollado (PA), penfigoide gestacional, penfigoide de membrana mucosa, enfermedad lineal de IgA, liquen plano penfigoide, penfigoide antip200 y epidermólisis ampollosa adquirida. Aunque

1. Médico residente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
2. Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
3. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

estas enfermedades comparten muchos hallazgos clínicos e histopatológicos, difieren en varios aspectos como los autoantígenos.^{1,2}

El PA es la enfermedad autoinmune más frecuente de las EAAS. De causa desconocida, con auto antígeno en la unión dermoepidérmica: BP 180 y/o BP 230, mediado por autoanticuerpos de IgG. (2). Asociado a trastornos neurológicos, neoplasias, enfermedades autoinmunitarias, cardiovasculares, entre otros. Así mismo más de 30 fármacos se relacionan al PA.^{2,3}

Se caracteriza por lesiones que pueden progresar desde el eritema hasta la forma de placas urticarianas (fase no ampollosa), a ampollas subepidérmicas tensas de contenido seroso y/o hemorrágico (fase ampollosa).

El diagnóstico se realiza con la clínica, la anatomía patológica con despegamiento subepidérmica e infiltrado eosinófilo en las papilas dérmicas, IFD (inmunofluorescencia directa) IgG y C3 lineal en la membrana basal.

El tratamiento será acorde a la severidad de la presentación clínica y a la respuesta inmunosupresora. De primera línea los corticoesteroides tópicos y/o sistémicos. Los inmunosupresores, como agentes ahorradores de esteroides, de segunda línea; entre otros.

EPIDEMIOLOGÍA

El PA es la dermatosis ampollar autoinmunitaria subepidérmica más frecuente, se describe típicamente en personas mayores a 70 años, con una edad media de presentación de 66 a 83 años en diferentes cohortes alrededor del mundo.^{4,5} Casos excepcionales se han descrito en adultos jóvenes y niños, siendo la incidencia en menores de 50 años inferior a 5 casos por 100000 habitantes. Es más frecuente en mujeres que varones (1.3 -2.1/ 1), además de existir variaciones epidemiológicas por ubicación geográfica y origen étnico.^{6,7}

La incidencia anual del PA alrededor del mundo ha sido estimado entre 2.5 a 70 nuevos casos por millón de habitantes, por lo que aun es considerada una enfermedad huérfana (<5/100 000 habitantes); sin embargo, en las dos últimas décadas se ha reportado el incremento progresivo de su incidencia, asociada a múltiples causas, entre ellas, principalmente el incremento de la esperanza de vida, al que se asocia mayor prevalencia de algunas neoplasias malignas, el aumento de la prescripción de fármacos asociados al PA como las gliptinas y neurolépticos; y el incremento de los trastornos neurológicos.^{8,9,10}

La mortalidad al año del primer brote agudo se encuentra entre 20 y 40 % en las diferentes series siendo las tasas

en cohortes europeas mayores a las estadounidenses y asiáticas. El riesgo de mortalidad es por lo tanto, 2- 3.4 veces mayor con respecto a las tasas estandarizadas para la edad.^{2,4,11,12}

Este aumento de la mortalidad de los pacientes con PA incluso con tratamiento no está del todo claro. Sin embargo, se asocia a infecciones a causa del tratamiento inmunosupresor y comorbilidades neuropsiquiátricas.^{1,13}

En Latinoamérica y el Perú solo se cuentan con reportes y series de casos^{14,15}.

PATOGENIA

El PA es una enfermedad inmunitaria, de causa desconocida, con una respuesta humoral y celular, dirigida contra autoantígenos: el BP 180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII (proteína transmembrana con gran dominio extracelular colagenoso), y el BP 230 o BPAG1 (proteína citoplásmica que pertenece a la familia de la plaquina), ambos componentes de los hemidesmosomas, que son complejos que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma.^{1,2}

La respuesta humoral esta mediada por anticuerpos, usualmente IgG que se une al péptido BP 180, específicamente, a la región inmunodominante constituida por el dominio NC16A no colagenoso. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes con PA producen reactividad al Ig E e Ig A, aproximadamente 40 y 60 % respectivamente. Del 50 -70 % de los pacientes con PA el anticuerpo contra el péptido BP230 es reconocido en suero.^{1,16,17,18}

La respuesta celular esta mediada por linfocitos T autorreactivos a BP 180 y BP230, siendo probable que estos estimulen a los linfocitos B para la producción de autoanticuerpos. Los linfocitos T autorreactivos presentan un fenotipo CD 4+ y producen respuesta Th1 (ITF γ) y Th2 (IL 4, IL 5 e IL 13)^{1,16,19,20}.

La unión de los autoanticuerpos y los antígenos diana forman las ampollas subepidérmicas, que sucede por mecanismos mediados por receptores de la fracción constante (Fc), que consiste en la activación del complemento y el reclutamiento de células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y macrófagos), que contribuyen al daño celular por liberación de citoquinas como; IL 4, IL 5, IL 8 y IL 17, y la catoxina.^{1,16,21}

La mayoría de los casos son idiopáticos; sin embargo, existen factores externos asociados a la aparición de PA, como la radiación ultravioleta, radioterapia, fármacos y vacunas. Casos de PA posterior a la terapia con UVA

y UVB, han sido descritos en pacientes con psoriasis, dermatitis atópica y micosis fungoide²².

Se han descritos más de 30 fármacos relacionan al PA que incluyen, principalmente los diuréticos (furosemida, tiazidas), antibióticos (amoxicilina, ciprofloxacino, vancomicina), antipsicóticos (fenotiacinas), antihipertensivos (captopril) y antidiabéticos orales principalmente los inhibidores de DPP-4 (sitagliptina), este último grupo relacionado al incremento progresivo de la incidencia de PA en los últimos años. El mecanismo por el que los fármacos desencadenan el PA es incierto, es probable que la predisposición genética contribuya, modificando la respuesta inmunitaria o alterando componentes de los hemidesmosomas^{1,3,16}.

Existen reportes de PA asociados a neoplasias malignas principalmente gastrointestinales, neumológicas, vesicales y linfoproliferativas^{23,24}.

Más rara es la asociación con afectaciones del sistema inmune, se encuentran casos descritos con enfermedad celiaca, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, lupus eritematoso y con otras dermatosis como psoriasis y liquen plano^{6,25}.

Estudios recientes han demostrado la asociación creciente del PA con trastornos neurologicos (infarto cerebral, alzheimer, parkinson, epilepsia y tumores cerebrales); sin embargo, se desconoce aún el mecanismo fisiopatológico. Es posible la reactividad cruzada entre isoformas neuronales y epiteliales del Antígeno-1 (BP230), que están codificadas por el gen de la distonina (DST). Además, los pacientes con PA que expresan el alelo del HLA de clase II DQB1 están más asociados con patologías neurológicas²⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución habitual de las lesiones cutáneas progresa desde maculas y manchas eritematosas a placas urticariformes y ampollas subepidérmicas tensas que posteriormente erosionan, y finalmente, se resuelven por completo^{1,27}.

El PA suele manifestarse de forma aguda y subaguda. Aunque no ocurre en todos los casos, puede presentar una fase prodrómica, de duración variable, con signos y síntomas inespecíficos, como prurito, excoriaciones, lesiones eccematosas, papulosas y urticarianas^{26,28}.

La fase ampollar se caracteriza por presencia de múltiples ampollas que varían entre 1 a 4 cm, tensas, de contenido seroso y/o hemorrágico. (Figura N° 1) Predominan en zonas flexoras, región inguinal, tórax y abdomen inferior. Solo un 10-35% tienen compromiso de mucosas, usualmente limitados a cavidad oral; sin embargo, de han descrito



Figura 1. Ampollas penfigoide.

casos raros con afectación ocular, nasal, faríngea, esofágica y región anogenital^{26,29,30}

Pueden dejar manchas hipo o hiperpigmentadas post inflamatorias, y ocasionalmente dejar cicatriz.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del PA se realiza por medio de características clínicas compatibles asociadas a criterios histopatológicos como acantolisis subepidérmica con infiltrado eosinofílico en dermis superficial y sin necrosis en el techo de la ampolla^{1,2}.

El Gold estándar para el diagnóstico de PA, con elevada sensibilidad (90.8 - 95.7%) y valor predictivo negativo (95.4 - 97.3%), es la inmunofluorescencia directa (IFD), biopsia tomada de piel perilesional, que evidencia

deposición lineal de IgG (anticuerpo contra BPAG2) o fragmentos del complemento (C3) a lo largo de la unión dermoepidérmica^{31,32}. (Figura N°2)

La presencia de anticuerpos contra el péptido BP180, específicamente el segmento extracelular más próximo a la membrana plasmática, denominado NC16A, por el método de ELISA confirma el diagnóstico con una sensibilidad y especificidad del 94% y 97 % respectivamente; sin embargo, también pueden detectarse anticuerpos anti NC16A en el penfigoide gestacional y dermatosis IgA^{33,34}.

La serología puede emplearse también para el seguimiento en el tratamiento.³⁵

TRATAMIENTO

Los tratamientos más estudiados para esta entidad actúan por diferentes mecanismos. Algunos buscan suprimir el proceso inflamatorio como los corticoides (sistémicos y tópicos), otros intentan disminuir la producción de autoanticuerpos como los corticoides en altas dosis, agentes ahorradores de esteroides, IG IV, anti-CD 20, entre otros^{26,36}.

Como primera línea tenemos a los corticoides, donde se recomienda el uso de prednisona a dosis de 0,5 a 1 mg / kg / día. Los corticosteroides tópicos potentes, que también controlan el PA generalizado con una eficacia similar a corticosteroides sistémicos y con pocos efectos secundarios^{16,30}.

El tratamiento con inmunosupresores sistémico está indicado para casos de PA moderado y severo, siendo los

más empleados azatioprina (0,5-2,5 mg/kg/d), micofenolato mofetil (1,5-3 mg/d), ciclofosfamida (1-3 mg/kg/d), otros con menor evidencia son clorambucilo (0,1 mg/kg/d), ciclosporina (1-5 mg/kg/d) y Leflunomida. También se han probado con algún éxito en series pequeñas, y pueden servir como alternativa terapéutica metotrexato, sulfapiridina con dapsona; tetraciclinas con o sin nicotinamida^{1,13,36}.

En pacientes severos, recalcitrantes o refractarios (por lo menos a 2 inmunosupresores), se podría emplear el anti-CD20 (rituximab), anticuerpo monoclonal anti-IgE, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis^{1,37,38}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Christian DS, Enno S. Resolution in bullous pemphigoid. *Seminars in Immunopathology*. 2019. 41:645–654. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00759-y>.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013; 381(9863):320-332.
3. Víctor WA, María MQ, Luis C, Victoria RO, Arnaldo AC. Penfigoide ampolloso relacionado a vancomicina: a propósito de 2 casos. *Rev. Nac. (Itauguá)*.
4. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert Lehembré S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. (2012) 132:1998–2004. doi: 10.1038/jid.2012.35.
5. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol*. (2006) 45:523–8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02533.X.
6. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K and Sinha AA (2019) A Retrospective Study of Patient-Reported Data of Bullous Pemphigoid and Mucous Membrane Pemphigoid From a US-Based Registry. *Front. Immunol*. 10:2219. doi: 10.3389/fimmu.2019.02219.
7. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. (2009) 161:861–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09300.x
8. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:220. Published 2018 Aug 20. doi:10.3389/fmed.2018.00220.
9. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. (2010) 49:768–74. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04345.
10. Thorslund K, Seifert O, Nilzen K, Gronhagen C (2017) Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005-2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res* 309(9):721–727.
11. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:92-99.
12. Khalaf K, Wesal S, Reuven B. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 72–77. doi: 10.2340/00015555-2930.
13. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D et al (2015) Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 172(4):867–877.
14. Solis-Arias MP, Rodríguez-Gutiérrez G, Rodríguez-Carreón A et al. Penfigoide Ampolloso, casuística de 32 años. *Gaceta Médica de México*, 2013: 149.
15. Aguilera, Daniela Carvajal, et al. Enfermedades ampollares autoinmunes: caracterización clínica, respuesta terapéutica y mortalidad en un centro universitario de Chile. *Piel*. 2020; 35(1):10-15.
16. Bernard P, Borradori. Pemphigoid Group. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 4rd ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2019: p. 510-19.
17. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D et al (2017) Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 177(1):141–151.
18. Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, Schlumberger V et al (2012) Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 166(5): 964–970.

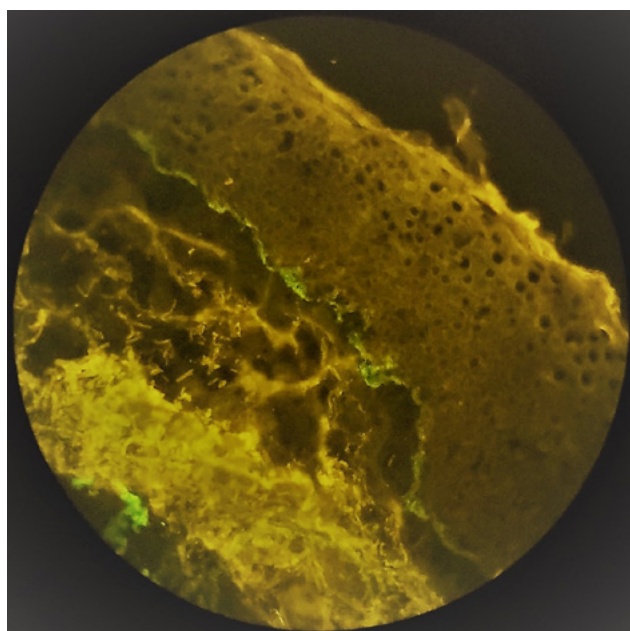


Figura N° 2. IFD penfigoide ampolloso.

19. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M (2006) Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 176(3):2015–2023.
20. Rensing-Ehl A, Gaus B, Bruckner-Tuderman L, Martin SF (2007) Frequency, function and CLA expression of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 16(1):13–21.
21. Schulze FS, Beckmann T, Nimmerjahn F, Ishiko A, Collin M, Kohl J et al (2014) Fcγ receptors III and IV mediate tissue destruction in a novel adult mouse model of bullous pemphigoid. *Am J Pathol* 184(8):2185–2196.
22. Bravo E, Claudio Z, Kochubei A, Sánchez G. Desarrollo de penfigoide buloso en paciente con psoriasis vulgar. *Dermatol Perú* 2014; vol 24. 56-57.
23. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM Jr, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2018. doi: 10.1111/ajd.12764.
24. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):691–699. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.006.
25. 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;31:391-9.
26. Claudia GSI, Alexandre CG, Ana MR, Danielle SM, Juliana OG, Paula FM, ET AL. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Brazilian Society of Dermatology*. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940207>
27. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L (2018) Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 54(1):26–51.
28. Vernal S, Julio T, Cruz F, Turatti A, Ishii N, Hashimoto T, et al. Bullous Pemphigoid Associated with Ischemic Cerebrovascular Accident and Dementia: Exclusive Blistering Lesions on the Upper Hemiparetic Limb. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26:179-82.
29. Aoki V, Maruta W, Santi CG. Dermatoses Vesicobolhosas Autoimunes. In: Belda Jr. W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de Dermatología*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 417-28.
30. Noguera, M., Lombardi, V., Rossi, M. Penfigoide ampollar. *Forum de Residentes. Arch. Argent. Dermatol*. 2013; 63: 76-84.
31. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011; 29:66-72.
32. Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:748-753.
33. Domínguez, M. C., Fernández, R. S., & Ochaita, P. L. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollas subepidérmicas autoinmunes. *Actas Dermo-Sifilográficas*. 2006; 97(8), 485-502.
34. Julio T, Vernal S, Turatti A, Roselino AM. Anti-desmogleins autoantibodies detected by ELISA and blotting in bullous pemphigoid: what do they mean? *Int J Dermatol*. 2018;57:124-7.
35. 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;172:867-77.
36. Laura P, Virginia S. Penfigoide ampolloso secundario al uso de calcioantagonista. *Med Interna (Caracas)* 2016; 32 (1): 2.
37. Maxim P, Rachel E, Taryn D, Xiwen Z, Yuan L, et al. Rituximab therapy in patients with bullous pemphigoid: A retrospective study of 20 patients. *The American Academy of Dermatology*, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.049>.
38. María AY. Enfoque terapéutico del penfigoide ampollar. *DERMATOL PERU* 2017;VOL 27 (4) 189.

Correspondencia: Dra. Cecilia Aguilar Ventura
Email: gadwynsanfe@gmail.com



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA