

# Penfigoide ampollosa en paciente de mediana edad. A propósito de un caso.

## Penfigoide ampollosa en paciente de mediana edad. A propósito de un caso.

<sup>a</sup>Melissa Ramírez<sup>1</sup> , <sup>b</sup>Verónica Rotela<sup>1</sup> , <sup>c</sup>Luis Fabián Celias<sup>1</sup> , <sup>d</sup>Arnaldo Aldama<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Dermatología. San Lorenzo, Paraguay.

### RESUMEN

El penfigoide ampollosa es una enfermedad ampollosa autoinmune en la que se producen anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal. La mayoría en personas mayores de 75 años (principalmente ancianos), pero puede afectar a jóvenes y niños. Típicamente, sus lesiones son muy pruriginosas, aparecen ampollas tensas con contenido seroso o hemorrágico. Además de la clínica, para su diagnóstico se requiere confirmación histológica e inmunológica. Se presenta el caso de un hombre de mediana edad con este diagnóstico, probablemente asociado al consumo de Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA), cuyo único antecedente patológico personal era la hipertensión arterial en tratamiento con este fármaco.

**Palabras clave:** *penfigoide ampollosa, ampolla subepidérmica*

### SUMMARY

Bullous pemphigoid is an autoimmune blistering disease in which antibodies directed against components of the basement membrane are produced. Mostly in people over 75 years of age (mainly the elderly), but it can affect young people and children. Typically, their lesions are very itchy and tense blisters with serous or hemorrhagic content appear. In addition to the clinical features, histological and immunological confirmation is required for its diagnosis. The case of a middle-aged man with this diagnosis is presented, probably associated with the consumption of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI), whose only personal pathological history was high blood pressure under treatment with this drug.

**Keywords:** *bullous pemphigoid, subepidermal blister*

*a Residente de Dermatología*

*b Dermatóloga. Auxiliar de la Enseñanza.*

*c Dermatopatólogo. Director de la Dirección de Anatomía Patológica. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.*

*d Jefe de Cátedra y Servicio Dermatología, Hospital de Clínicas.*

Autor correspondiente:

*Dra. Melissa Ramírez*

*Email: melliram@hotmail.com*



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

## INTRODUCCIÓN

Incluido entre las dermatosis ampollares, el penfigoide ampoloso (PA) se caracteriza por ampollas tensas con predilección en extremidades que frecuentemente tienden a generalizarse. Como desencadenantes se describen ciertos fármacos (IECA, algunos antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.), traumatismos, radioterapia, fototerapia, entre otros. En su diagnóstico es fundamental el estudio histopatológico en donde se observa una ampolla subepidérmica, con infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos y en menor proporción neutrófilos.<sup>1,2</sup> A la inmunofluorescencia directa de piel perilesional, se muestran depósitos lineales de IgG y/o C3 en la zona de la membrana basal. El tratamiento se basa en el uso de corticoides e inmunosupresores. Su curso es generalmente autolimitado, pero el pronóstico depende de las condiciones individuales de cada paciente.

## CASO CLÍNICO

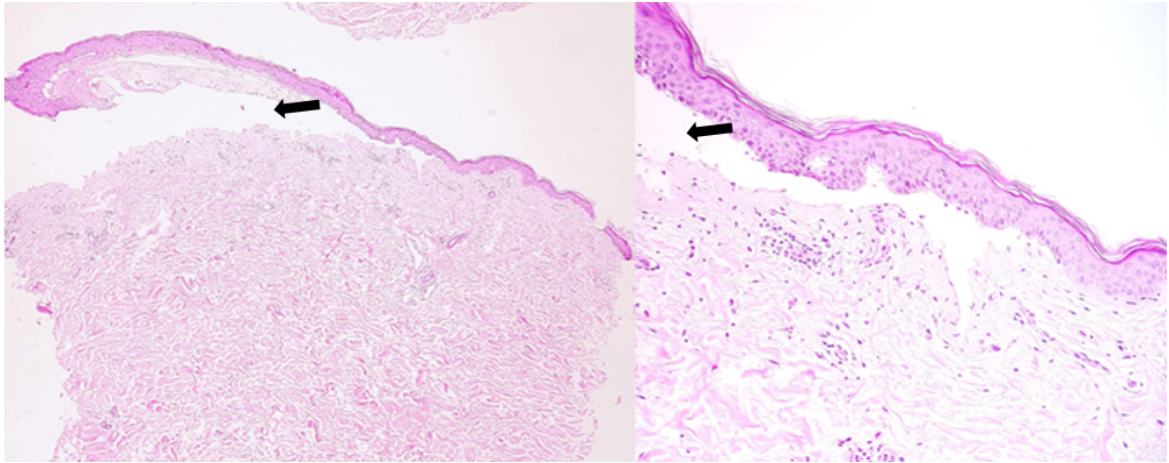
Varón de 53 años cuyo motivo de consulta fue prurito intenso y ampollas de 1 mes de evolución que iniciaron en cuero cabelludo, y que se extendieron a tronco y extremidades, y posteriormente aparecen en boca. Negó acompañarse de otros síntomas o haber tenido cuadro similar anterior. Hipertenso, en tratamiento regular con Enalapril.

*Examen físico:* ampollas flácidas y tensas, algunas aisladas, otras confluentes, de contenido seroso y hemorrágico, bordes regulares, límites netos, con predominio en tronco y miembros inferiores, algunas con costras en su superficie y una lesión ulcerosa en mucosa yugal. Además, máculas y placas hiperpigmentadas de bordes regulares y límites netos asentadas en tórax, espalda y extremidades. Signo de Nikolsky negativo. Ante enfermedad ampollar de etiología autoinmune probable, se procede a toma de muestra de biopsia para estudio histopatológico e inmunofluorescencia. (Figura 1 A y B)

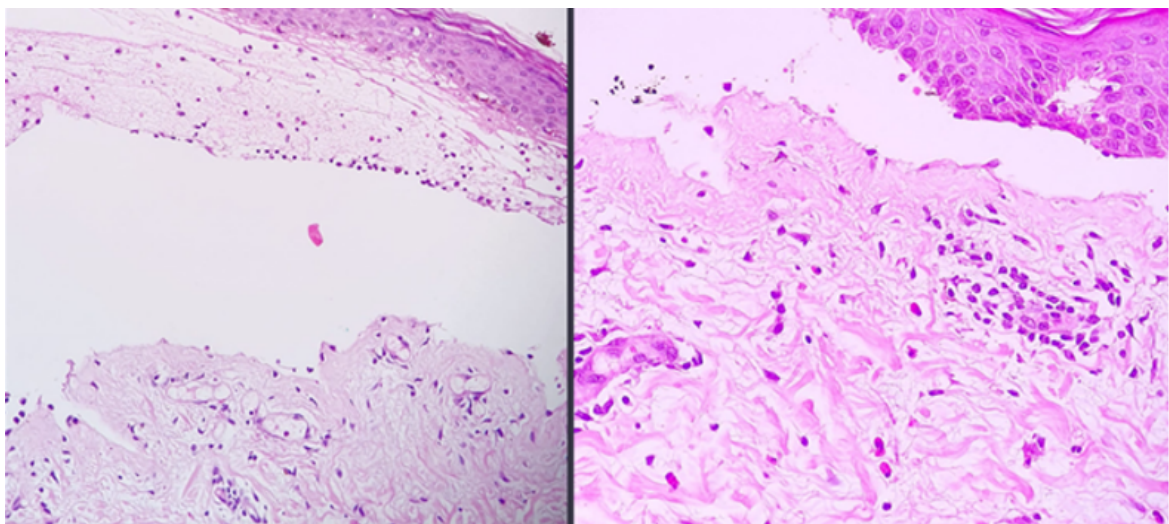


**Figura 1 A y B.** Clínica. Examen físico antes del tratamiento. Se visualizan ampollas de contenido seroso y hemorrágico, predominante en tronco y miembros inferiores. Llama la atención lesión ulcerosa en mucosa yugal.

Anatomía Patológica: formación ampollar sub-epidérmica, cuyo techo está constituido por la epidermis completa. El contenido presenta fibrina y escasos eritrocitos extravasados, así como aislados eosinófilos. (Figuras 2 y 3)

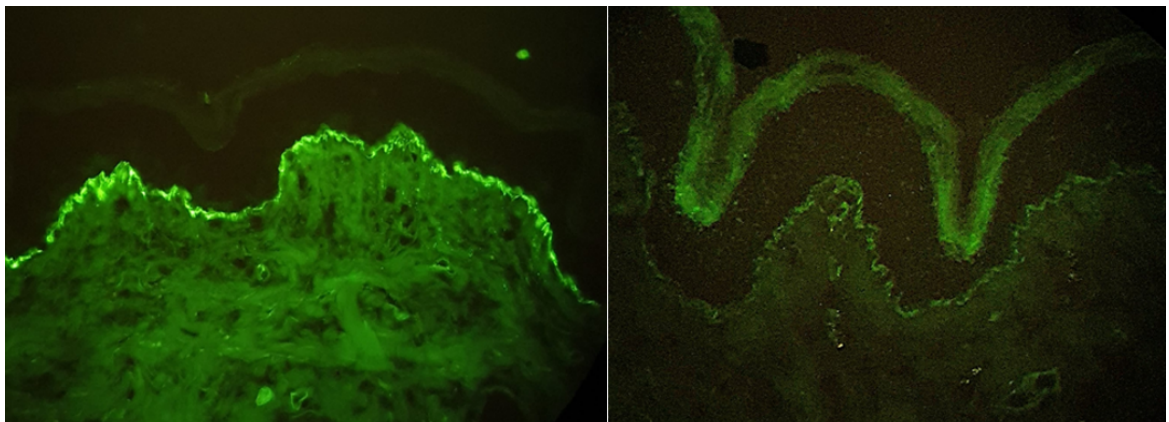


**Figura 2.** Histopatología. Tinción de H&E. Ampolla subepidérmica (flechas) 5x y 10x, respectivamente.



**Figura 3.** Histopatología. Tinción H&E. Ampolla subepidérmica con epidermis íntegra. Presencia de eosinófilos. Aumento 10x y 20x, respectivamente.

**Inmunofluorescencia Directa:** IgM negativo, C3 (1) + positivo, IgG (3) + intenso en la membrana basal epidérmica y en las paredes vasculares. (Figura 4 A y B)



**Figura 4.** Inmunofluorescencia directa. Imagen A: depósito IgG 3 (+) a lo largo de la membrana basal. Se repite nuevamente estudio y se evidencia además C3 1(+) como se aprecia en la imagen B.

Diagnóstico: Penfigoide ampoloso.

Tratamiento y Evolución: Se inició Prednisona 50 mg/día por 3 semanas, sin embargo, ante aparición de nuevos brotes se aumentó dosis a 75 mg/día y se agregó Azatioprina 100 mg/día con buena respuesta. Ante ausencia de nuevos brotes y remisión de lesiones preexistentes, se realizó esquema de descenso gradual de corticoides con buena respuesta. Paciente en seguimiento regular y controles periódicos con escasas lesiones activas e hiperpigmentación residual. (Figura 5)

Una larga lista de fármacos se ha relacionado con el desencadenamiento del penfigoide ampollar, aunque se desconoce a ciencia cierta el mecanismo.<sup>1,4</sup> (Tabla 1). Se ha planteado que estos fármacos pudieran modificar la respuesta inmune o bien alterar los antígenos de la membrana basal en pacientes con predisposición genética determinada. En el caso de nuestro paciente el principal factor común descrito como causal en la literatura era el consumo del conocido IECA, enalapril, no constando asociación con algún otro probable desencadenante.



**Figura 5. Clínica.** Examen físico post tratamiento. Remisión de lesiones ampollasas. Hiperpigmentación residual en tronco y miembros inferiores.

## DISCUSIÓN

El penfigoide ampoloso es una enfermedad ampollosa autoinmune en la que se producen anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal, en la unión dermoepidérmica de los queratinocitos basales.

La mayoría de estos anticuerpos son de clase IgG y se unen principalmente a 2 proteínas hemidesmosómicas, los antígenos BP180 (BPAG2) y BP230 (BPAG1). Su incidencia en países desarrollados es del 0,2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes.<sup>3</sup> Incidencia similar en hombres y mujeres. La mayoría de los afectados son principalmente ancianos, pero se han descrito casos en jóvenes y niños. En nuestro caso paciente de mediana edad, con presentación de lesiones típicas e histopatología e inmunofluorescencia compatibles. Se ha asociado su aparición con distintas neoplasias, sin embargo, aun sin estudios concluyentes, ya que las neoplasias también aumentan en frecuencia en los ancianos.

A la clínica aparecen vesículas que rápidamente se vuelven ampollas llegando a alcanzar incluso un tamaño grande y suelen tener un contenido seroso o hemorrágico. A medida que las ampollas envejecen, se van haciendo flácidas y se rompen, dejando erosiones y costras serosas o hemorrágicas.<sup>2,5</sup> Se localizan principalmente en el tronco y en la superficie flexora de las extremidades, siendo infrecuente que se afecte la cabeza y el cuello. El compromiso mucoso raro, está presente solo hasta en el 30% de los casos, principalmente a nivel oral. Las lesiones mucosas suelen ser leves y transitorias, y generalmente se presentan en pacientes con enfermedad cutánea extensa, como el caso descrito en nuestro paciente. El signo de Nikolsky suele ser negativo. Las ampollas se resuelven sin dejar cicatriz, a menudo dejando una hiperpigmentación postinflamatoria.

Si bien en la histopatología la presencia de eosinófilos como célula predominante orienta más al diagnóstico del PA debido al patrón de espongirosis eosinofílica que presenta, este patrón típico es más

Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para PA		
<b>Edad</b>	- Mayores de 60 años	
<b>Enfermedades neurológicas y psiquiátricas</b>	- Esclerosis múltiple	
	- Demencia	
	- Enfermedad de Parkinson	
	- Enfermedad cerebrovascular	
	- Epilepsia	
	- Esquizofrenia	
	- Trastornos de personalidad	
<b>Enfermedades dermatológicas inflamatorias</b>	- Liquen plano	
	- Psoriasis	
<b>Fármacos</b>	- AINES (Ibuprofeno)	
	- IECA	- Enalapril
		- Captopril
	- Diuréticos	- Furosemida
		- Espironolactona
	- D-penicilamina	
	- Neurolepticos	- Fenotiazina
		- Fluoxetina
	- Antibióticos	- Ampicilina
		- Amoxicilina
		- Ciprofloxacina
	- Anti DPP-IV (gliptinas)	- Vildagliptina
		- Linagliptina
- Anti PD-1/PDL-1	- Pembrolizumab	
<b>Infecciones</b>	- VIH	
	- HHV	
	- CMV	
	- VEB	
<b>Factores físicos</b>	- Trauma	
	- RUV (PUVA, UVB o fototerapia dinámica)	
	- Helicobacter Pylori	
<b>Vacunas</b>	- Difteria / Tétanos/ Tos ferina (DPT)	
	- Haemophilus influenza B	
	- Poliomielitis	
	- Neumococo	
	- Gripe porcina.	

**Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para Penfigoide Ampollar.** AINES: antiinflamatorios no esteroideos, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anti DPP-IV: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, anti PD-1/PDL-1: anticuerpos monoclonales dirigidos a las vías de la proteína de muerte celular programada 1 y al ligando de muerte celular programada 1, Anti TNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral, HHV: Virus Herpes Humano, CMV: Citomegalovirus, VEB: virus de Epstein-Barr, HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, VHB: Virus Hepatitis B, VHC: Virus de Hepatitis C, RUV: Radiación ultravioleta.

**Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para el Penfigoide Ampollar.** Guías de Manejo de Penfigoide Ampollar 2021. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología, julio 2021.

frecuente en las lesiones iniciales o fases pre-ampollosas, por ello, su visualización depende del tiempo en que son obtenidas las muestras histopatológicas.<sup>2,6</sup>

Para la inmunofluorescencia directa se aconseja no biopsiar ampollas, pues los depósitos autoinmunes se encuentran degradados y se alteraría el resultado. Se recomienda tomar la muestra de la piel sana perilesional, evidenciándose depósitos lineales de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica en aproximadamente el 90% de los pacientes.<sup>6,7,8</sup>

El tratamiento del PA está basado en fármacos antiinflamatorios como los corticoides tópicos, la sulfona (Di-amino-difenil sulfona), las sulfamidas o antibióticos con propiedades antiinflamatorias como las tetraciclinas; fármacos cuyo objetivo es disminuir la producción de anticuerpos patógenos como los corticoides sistémicos, azatioprina, mico-fenolato, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina o rituximab u otros fármacos que aumentan la eliminación de anticuerpos patógenos

del suero como las inmunoglobulinas endovenosas a dosis altas o la plasmaféresis.<sup>9,10,11</sup> En el caso de nuestro paciente fue terapia combinada con corticoides y la azatioprina como inmunosupresor, logrando controlar la enfermedad.

El penfigoide ampoloso suele ser una enfermedad autolimitada, aunque puede durar varios años, generalmente menos de 5.<sup>2,12</sup> La mortalidad varía desde el 6 al 40%, siendo más frecuente en ancianos e individuos debilitados. La presencia de prurito y sus lesiones propias afectan de forma importante la calidad de vida de los pacientes.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no conflicto de intereses.

**Financiamiento:** Este reporte de caso fue realizado mediante financiación propia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampoloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2014 [citado el 8 de septiembre de 2023];105(4):328–46. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-penfigoide-ampoloso-guia-manejo-practico-articulo-S0001731013000367>
2. Forero E, Chalem M, Vásquez G, Jauregui E, Medina LF, Pinto Peñaranda LF, et al. Gestión de riesgo para la prescripción de terapias bio-lógicas. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2016;23(1):50–67. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2021/09/Guias-de-manejo-de-PA.pdf>
3. Bologna JL. *Dermatología* (2 Volúmenes). 4a Edición. 4a. ELSEVIER CASTELLANO; 2018.
4. Garriga Casanovas A. Penfigoide ampoloso asociado a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *Aten Primaria* [Internet]. 2023 [citado el 9 de septiembre de 2023];55(4):102587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102587>
5. Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi C-C, Taghipour K, Boyle RJ, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Libr* [Internet]. 2023 [citado el 9 de septiembre de 2023]; 2023(8). Disponible en: [https://www.cochrane.org/es/Cd002292/SKIN\\_tratamientos-para-el-penfigoide-buloso](https://www.cochrane.org/es/Cd002292/SKIN_tratamientos-para-el-penfigoide-buloso)
6. Guías de Manejo de Penfigoide Ampollar 2021. Grupo de Trabajo Enfermedades Ampollares Autoinmunes. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología. Julio 2021
7. Vera-Izaguirre DS, Karam-Orantes M, Vega-Memije E. Penfigoide ampoloso. *Rev Hosp M Gea Glz*. 2006;7(1):27-32.
8. Pérez DL., Forero OL., Olivares L., CandizME. Dermatitis ampollares subepidérmicas neutrofílicas. *Dermatol Argent* 2016; 22: 171-182.
9. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol* 2017; 62:237-250
10. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, et. ál. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172: 867-877.
11. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2017; 16:445-455.
12. Botargues M, Enz P, Musso C. Tratamiento con corticoides. *Evid Act Pract Ambul* 2011; 14: 33-36.