

# Penfigoide ampollar como signo de alarma de una neoplasia interna

Bullous pemphigoid as alarm sign of an internal neoplasia

MARÍA DOLORES CASTILLO MENÉNDEZ\*, MANUEL SABATÉS MARTÍNEZ\*\*,  
ANA DOLORES LÓPEZ MARQUET\*\*\*, MARLENE CURBELO ALONSO\*\*\*\*

\*Master en Educación, Especialista de ii grado en Dermatología, Profesora e Investigadora Auxiliar.

\*\*Master en Enfermedades Infecciosas. Especialista de ii grado en Dermatología, Profesor Asistente.

\*\*\*Especialista de i grado en Dermatología.

\*\*\*\*Especialista de ii grado en Dermatología, Especialista de i grado en mgib, Profesora Instructora.

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico

"Dr. Gustavo Aldereguía Lima".

## RESUMEN

**S**E PRESENTA UN VARÓN DE 65 AÑOS DE EDAD CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE UN PENFIGOIDE AMPOLLAR. MOSTRABA MÚLTIPLES AMPOLLAS DISEMINADAS, CON EXULCERACIONES Y COSTRAS. SE DETECTÓ UNA LESIÓN TUMORAL MALIGNA DE MAMA EN EL CUADRANTE SÚPERO EXTERNO IZQUIERDO. DESPUÉS DE LA EXTIRPACIÓN DEL TUMOR EL CUADRO CLÍNICO DERMATOLÓGICO REMITIÓ POR TRES AÑOS. SE PRESENTA EL CASO POR LA ASOCIACIÓN DIRECTA QUE TIENE CON UNA NEOPLASIA INTERNA, POR LO QUE LA ENTIDAD DEBE CONSIDERARSE UN SIGNO PARANEOPLÁSICO.

**PALABRAS CLAVE:** PENFIGOIDE AMPOLLAR, NEOPLASIA INTERNA, PARANEOPLÁSICO

## ABSTRACT

**W**E PRESENT A 65 YEAR OLD MALE PATIENT WITH BULLOUS PEMPHIGOID. HE PRESENTED WITH MULTIPLE DISSEMINATED BULLAE, ULCERATIONS AND CRUSTRATION. A BREAST MALIGNANT TUMOUR WAS DETECTED IN THE UPPER LEFT EXTERNAL QUADRANT. AFTER TUMOUR EXCISION COMPLETE REMISSION OF CUTANEOUS LESIONS WAS OBSERVED DURING A THREE YEARS FOLLOW-UP. THE CASE IS PRESENTED DUE TO THE DIRECT ASSOCIATION WITH AND INTERNAL NEOPLASIA (DUCTAL CARCINOMA), SO THIS ENTITY SHOULD ALSO BE CONSIDERED AS A PARANEOPLASTIC SIGN.

**KEY WORDS:** AMPOLLAR PEMPHIGOID, INTERNAL NEOPLASIA, PARANEOPLASIA

## Introducción

La piel, como un gran órgano de revestimiento que aísla nuestros órganos internos del medio ambiente siempre cambiante, también se comporta como indicador de los cambios que se producen en los órganos revestidos por ella, por tanto, en la misma puede aparecer el primer signo de alarma de una gran variedad de enfermedades sistémicas, entre ellas de una neoplasia interna.

## CORRESPONDENCIA:

Dra. María Dolores Castillo Menéndez  
Calle 45, Edif. 1, apto. 1, # 38 y 40  
Cienfuegos, Cuba, CP: 55100.  
Tel. 53-43-519686.  
Correo electrónico: dolores@jagua.cfg.sld.cu,  
dolorescast@yahoo.es.

Una enfermedad dermatológica que puede aparecer y con la cual se debe tener cuidado es el penfigoide ampollar, padecimiento que se encuentra en el grupo de las enfermedades ampollares junto al pénfigo y la enfermedad de Duhring, entre otras.<sup>1</sup>

El penfigoide ampollar (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente, W. Lever la describió por primera vez en 1953. Consiste en una enfermedad ampollosa subepidérmica, de curso crónico, caracterizada por la unión de autoanticuerpos tipo IgG y complemento C3 al antígeno del penfigoide, una glucoproteína transmembrana de BP180 (antígeno menor) o BP230 kD (antígeno mayor, desmoplaquina I) situada en los hemidesmosomas del queratinocito basal, a nivel de la membrana lúcida (antígeno del penfigoide ampolloso I y II).

Su diagnóstico se establece con la combinación de las características clínicas, histológicas e inmunopatológicas.<sup>1-8</sup>

Se presenta el caso por la asociación directa que guardó esta afección con una neoplasia interna, por lo que en ocasiones la entidad se debe considerar un signo de alarma.

### Presentación del caso

Paciente mujer de 65 años de edad, color de piel mestiza, de procedencia urbana, con antecedentes de asma bronquial desde pequeña y diabetes *mellitus* tipo II desde hace ocho años e hipertensión arterial. Comenzó con lesiones ampollares diseminadas en axilas, tronco, miembros superiores, regiones inguinales y muslos, acompañadas de ardor y picazón intensa. Fue valorada en su área de salud e ingresó en el Hospital de Trinidad, donde le diagnosticaron "pénfigo vulgar". Le dieron de alta con este diagnóstico sin tratamiento completo. A los tres días llegó al cuerpo de guardia del hospital provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, donde fue valorada por el clínico, quien decidió su ingreso para un mejor estudio y tratamiento en el Servicio de Dermatología.

Los datos generales reflejados en su historia clínica fueron los siguientes:

- APP: asma bronquial, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial.
- APF: mama diabética.
- *Datos positivos en el examen físico:* paciente obesa, facie deprimida, aspecto en estado crítico, mucosas ligeramente hipocoloreadas, con tendencia a saliva espesa, sin otros signos de deshidratación.
- *Mucosas:* libres de lesiones.
- *Piel:* lesiones eritematosas en forma de círculos o diana, más evidentes hacia el borde, con ampollas grandes más o menos de 2 a 5 cm de diámetro, tensas, duras, brillantes, en bordes de lesiones maculares y en piel sana, diseminadas en axilas, cuello, antebrazos, tronco, abdomen, regiones inguinales y muslos, que al romper dejan áreas exulceradas y costras en diferentes estadios. Signo de Nikolsky negativo. (Figuras 1 a 3)
- *Mama:* se palpó lesión tumoral redondeada, de consistencia dura y pétrea al tacto, adherida a planos profundos, de aproximadamente 3 cm de diámetro, localizada en cuadrante superior externo izquierdo.
- *Evolución en sala:* presentó una evolución tórpida, con cifras elevadas y mantenidas de glucemia; las lesiones en piel mejoraban poco e incluso fueron en aumento, provocando intenso prurito e insomnio en ocasiones, a



Figura 1. Se observan múltiples ampollas, costras y exulceraciones en el cuello y tronco antes del tratamiento quirúrgico.



Figura 2. Se observan múltiples ampollas, costras y exulceraciones en el cuello.



Figura 3. Antes del tratamiento quirúrgico, se observan múltiples ampollas de diferente tamaño en brazos.

pesar de los tratamientos impuestos con esteroides y ciclofosfamida, entre otros. Fue valorada por el Servicio de Cirugía General el cual realizó BAAF y biopsia de la lesión tumoral de la mama, los cuales arrojaron como resultado un carcinoma ductal. Se interconsultó en el comité de tumores donde se estableció el caso como estadio: T2 No Mo y se indicó tratamiento quirúrgico radical de mama y quimioterapia ulterior.

#### Exámenes complementarios:

- Hb. 13,8 g/litro
- Eritro. 128 mm/hora
- Leucograma:  $8,3 \times 10^9$ /litro
- Eosinófilos 0,27
- Glucemia: 15,5 mmol/litros (manteniéndose en cifras elevadas durante su evolución en sala)
- E.K.G: taquicardia sinusal.
- Biopsia de piel. La coloración de hematoxilina y eosina mostró ampollas subepidérmicas, sin acantólisis e infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos dentro de ella y diseminados en la dermis. (Figuras 4 a 7)

La inmunofluorescencia directa mostró depósitos de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica.

- BAAF (mama): positivo de células neoplásicas, la muestra presentó abundantes células anaplásicas sueltas y en pequeños grupos que afectaban la grasa.
- Biopsia de mama: carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado.
- Evolución posterior: después de la intervención quirúrgica radical, se valoró a la paciente desde el punto de vista dermatológico y se observó notable mejoría de sus



Figura 4. Coloración de hematoxilina y eosina: a menor aumento se observa ampolla subepidérmica, sin acantólisis.

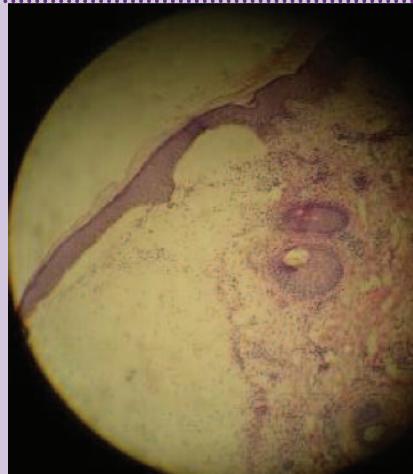


Figura 5. Ampolla subepidérmica a mediano aumento.

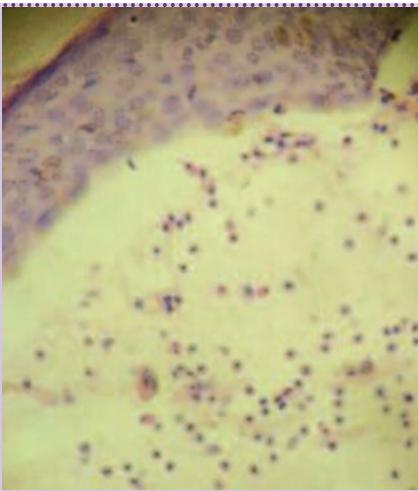


Figura 6. A mayor aumento, ampolla subepidérmica con infiltrado de eosinófilos, mononucleares y neutrófilos.

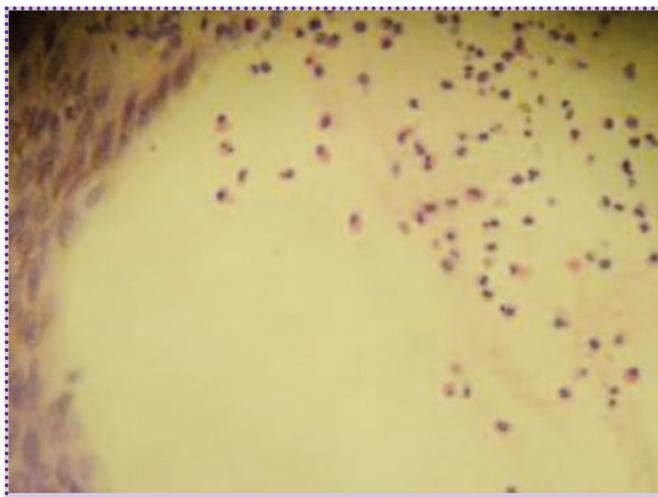


Figura 7. Ampolla subepidérmica con abundante infiltrado de eosinófilos.

lesiones con desaparición de todas las ampollas y resto de lesiones. (Figuras 8 y 9)

Se ha mantenido en observación durante tres años después de los tratamientos y no ha presentado brote de lesiones ampollares, ni recidivas o metástasis del tumor.

## Discusión

El penfigoide ampollar (PA) se caracteriza por erupción de bulas tensas, subepidérmicas, en una piel con lesiones urticariales o normal. En la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de IgG y C<sub>3</sub> a lo largo de la membrana basal epidérmica. La localización es en axilas, cara anterior de muslos, ingle, abdomen, caras flexoras de antebrazos y piernas. La afectación de las mucosas es leve. Sin embargo, su presentación puede ser polimórfica, razón por la que es de difícil diagnóstico sobre todo en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas.<sup>1-10</sup>

El PA es un ejemplo de enfermedad inmunitaria asociada a una respuesta humoral y celular dirigida contra autoantígenos bien caracterizados: el antígeno BP180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el antígeno BP230 (BP230 o BPAG1), mientras el primero es una proteína transmembrana con un gran dominio extracelular colagenoso, el último es una proteína citoplasmática que pertenece a la familia de la plaquita. Estos dos antígenos son componentes de los hemidesmosomas, que son complejos de adhesión 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. La etiología autoinmunitaria del PA se confirma de forma indirecta por su incidencia con distintos haplotipos de complejos de histocompatibilidad principal clase II (MHC) y su respuesta al tratamiento con inmunosupresores.<sup>1-6</sup>

Se ha descrito asociada a enfermedades inflamatorias del intestino y con otras alteraciones autoinmunitarias como la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto, la dermatomiositis, el lupus eritematoso y la trombocitopenia autoinmunitaria. Además se le ha relacionado con algunas dermatosis como psoriasis y liquen plano, así como con trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, síndrome de Shy-Drager o esclerosis lateral amiotrófica. Se ha asociado a su vez a diferentes fármacos entre los que se incluyen: diuréticos (furosemida, bumetanida), analgésicos (fenacetina), penicilamina-D, antibióticos (amoxicilina, ciprofloxacina), yoduro potásico, oro y captopril.<sup>1-14</sup>

Algunos autores la incluyen dentro del grupo de afecciones paraneoplásicas debido a la frecuente presentación



Figura 8. Áreas eritematosas residuales después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de base.



Figura 9. Otras áreas eritematosas residuales después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de base.

simultánea o curso paralelo con ciertos cánceres (tubo digestivo, vejiga urinaria, pulmón, procesos linfoproliferativos); otros plantean que es probable que la asociación esté condicionada por la edad avanzada de los pacientes y no por la enfermedad en sí.<sup>1-3,6-8,10,14</sup>

El penfigoide ampollar puede comenzar en un lugar localizado, muy a menudo en la zona pretibial, y permanecer así en el curso de toda la enfermedad o generalizarse después. Se han descrito casos de la enfermedad en los que existía una erupción vesiculosa limitada a palmas de manos y/o plantas de los pies, denominada penfigoide dishidrosiforme.

Existen diferentes formas clínicas o de presentación de la enfermedad como: bulosa generalizada, vesicular, vegetante, eritrodérmica generalizada, urticarial, nodular y acral (dishidrosiforme, frecuente en niños).

No existen diferencias entre uno y otro sexo; la edad de comienzo más frecuente es de 65 a 75 años, aunque se han publicado casos en niños de corta edad.<sup>1-9,12-14</sup>

## Histopatología

Los cambios histológicos consisten en ampollas subepidérmicas, ausencia de acantólisis y presencia de un infiltrado dérmico superficial rico en eosinófilos, los cuales también se pueden encontrar dentro de la ampolla.

**Inmunofluorescencia.** La IFD muestra depósitos lineales de IgG, C3 o ambos a lo largo de la zona de la membrana basal (ZMB) tanto en la piel enferma como en la sana.

En la IFI se ha encontrado la presencia de niveles de IgG aproximadamente en 80% de los sueros de los pacientes con penfigoide buloso.<sup>1-5,15-17</sup>

**Diagnóstico diferencial.** La diferenciación clínica se debe hacer con enfermedades como el pénfigo, dermatitis herpetiforme, penfigoide cicatricial, herpes gestacional, epidermolisis bulosa, porfiria cutánea tarda, eritema multiforme, dermatosis medicamentosas, dermatosis lineal IgA, entre otros, pero deberá realizarse sobre la base de los datos histopatológicos y confirmarse mediante la IFI e IFD.<sup>1-10,14</sup>

**Tratamiento.** El fármaco de elección en los casos generalizados es la prednisona en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, pues se ha observado una respuesta clínica favorable en 70-80% de los pacientes después de 2 a 3 semanas del tratamiento. Una vez obtenida una mejoría clínica se debe reducir la dosis hasta alcanzar una dosis mínima de mantenimiento. Debe indicarse suplemento de calcio y vitamina D en caso de uso prolongado de esteroides.

El uso de inmunosupresores es controvertido, es preferible usarlos como tratamiento de segunda línea cuando los corticoides por sí solos no controlan la enfermedad o están contraindicados, los agentes más empleados son la azatioprina (imuran) (0,5-2,5 mg/kg/día), clorambucil (0,1 mg/kg/día), ciclofosfamida (1-3 mg/kg/día), ciclosporina (1-5 mg/kg/día), metrotexate (2,5-15 mg/semanales) y micofenolato de mofetil (1,5-3 mg/día).

En los casos en que esté contraindicado el uso de los esteroides sistémicos, se puede usar: a) eritromicina o tetraciclina (500 mg cada 6 horas) + niacinamida 50-250 mg/día; b) dapsona 50-200 mg/día; c) ciclosporina 6-10 mg/día y d) en casos resistentes al tratamiento se emplean inmunglobulinas por vía endovenosa, plasmaférésis y fotoférésis extracorporeal.

En cuanto al tratamiento local se recomienda el uso de clobetazol (ungüento).<sup>1-9,14</sup>

Si presenta asociación con una neoplasia interna, con frecuencia el tratamiento quirúrgico de la misma hará desaparecer el cuadro dermatológico, como ocurrió con nuestra paciente.

## REFERENCIAS

1. Vera Gordillo ME y Ollague Torres JM, *Penfigoide ampolloso paraneoplásico, reporte de un caso*, Rev Cient Sociedad Ecuatoriana Dermatología, 2006; 3 (2), aprox. 5 pp. Disponible en <http://www.medicosecuador.com/revistadermatologia/vol3num2/casosclinicos/penfigoide.html>, consultada el 30 de agosto de 2007.
2. Vera Izaguirre DS, Karam Orantes M y Vega Memije E, *Penfigoide ampolloso*, Rev Hosp M Gea Glz. 2006; 7 (1): 27-32. Disponible en: <http://www.medicographic.com/espanol/e-htms/e-h-gea/e-gg2006/e-gg06-1/em-ggo6if.htm>.
3. Chan L, "Bullous Pemphigoid", *Medicine from WebMD*, last updated, April 9, 2007. Disponible en: <http://www.emedicine.com/derm/topic64.htm>, consultada el 30 de agosto de 2007.
4. Catacora JG, *Enfermedades ampollares: bases de diagnóstico y tratamiento*, Revista Diagnóstico 2004; 43 (4): 170-74. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/jul-seto4/182-185.html>.
5. Salmon-Ehr, Bernard P, *Physiopathologie des dermatoses bulleuses autoinmunes de la fonction dermo-épidermique*, Ann Dermatol Venereol 1998; 125: 817-823.
6. Worjanrowska F, Kirtschig G, Hight AS, Vennig VA y Khumalo NP, *Guidelines for the management of bullous pemphigoid*, Br J Dermatol 2002; 147: 214-221.
7. Roser, Tamarit, *Grupo del Penfigoide*, Valencia, 2003. Disponible en: <http://web.udl.es/usuaris/dermatol/ProtocolosWeb/Ampollas/Autoinmunes/Penfigoide.html>, consultada el 3 de septiembre de 2007.
8. Pérez Hernández M y Navarro Domínguez JL, "Enfermedades ampollares", en Manssur Katrib J Díaz Almeida JG y Cortés Hernández M, *Dermatología*, Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 2002; 141-142.
9. Santi CG y Alonso FF, "Dermatosis vesicobolhosas", en Cucé C y Festa Neto LC, *Manual de dermatología*, 2<sup>a</sup> ed., Editora Etheneu, São Paulo, 2001; pp. 80-81.
10. Casado Jiménez M, Soto Melo J y Contreras Rubio F, *Penfigoide ampolloso. Presentación de un caso localizado con lesiones papulosas urticariformes y con posible relación con neoplasia visceral*. Actas Dermo-Sifilográficas, 1981;72 (1-2): 43-48.
11. Repiso Moreno M, Daroca Pérez R, y Elizondo Pernaut MJ, *Un caso de lesiones ampollas generalizadas*, Medifam, periódico en Internet, 2003, 13 (1): 57-60. Disponible en: [http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682003000100009&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682003000100009&lng=es&nrm=iso), citado el 17 de junio de 2007.
12. Aldama Caballero AB, Rivelli V, Correa J, Mendoza G y Gorostiaga G, *Enfermedades ampollas autoinmunes en niños*, Pediatría, 2003; 30 (2): 28-32.
13. Mérida C, Martínez Escribano JA, Frías JF, Sánchez Pedreño P y Corbalán R, *Penfigoide ampolloso en lactante tras vacunación*, Actas Dermo-Sifilográficas, 2005; 96 (4): 261-263.
14. Lindelof B, Islam N, Ellward G y Alfors L, *Pemphigoid and cancer*, Arch Dermatol 1990; 126: 66-68.
15. Stanley JR, "Bullous Pemphigoid", en Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA y Katz SI, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, vol. 1, 6<sup>a</sup> ed., McGraw Hill, Nueva York, 2003; pp.574-579.
16. Yancey K y Egan C, *Pemphigoid: Clinical, Histologic, Immunopathologic, and Therapeutic Considerations*, JAMA 2000; 284: 350-356.
17. Lever S, *Histopathology of the skin: text and atlas*, 8<sup>a</sup> ed., Lippincott, Williams and Wilkins, Saint Louis; 1997. Monografía en cr-rom.