

Penfigoide ampolloso probablemente desencadenado por vacuna COVID-19

Bullous pemphigoid probably triggered by COVID-19 vaccine

María Janeth Acosta Méndez,¹ Laura Calderón Suárez,² Juan Sebastián Bayona D'Vera,² Bruny Carolina Llamas Castellanos³ y Mariam Carolina Rolón Cadena⁴

¹ Dermatóloga, Sección de Dermatología, Fundación Santa Fe de Bogotá

² Médico, Universidad de Los Andes

³ Médico, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá

⁴ Patóloga, Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá

RESUMEN

Presentamos dos casos clínicos de pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias por aparición de lesiones ampollas, dolorosas y con daño extenso en la superficie corporal. Ambos casos tenían en común la aplicación de la vacuna contra COVID-19 antes de la aparición de las lesiones. Fueron valorados en el área de Dermatología, se consideró diagnóstico clínico de penfigoide ampolloso, y se confirmó por biopsia de piel e inmunofluorescencia. A ambos pacientes se les dio tratamiento inmunosupresor, con mejoría del daño cutáneo, pero desafortunadamente fallecieron por complicaciones de comorbilidades de base. Discutimos los posibles mecanismos involucrados en el desarrollo de esta patología.

PALABRAS CLAVE: penfigoide ampolloso, vacunación, virus SARS.

ABSTRACT

We present two cases who were admitted to the emergency room due to the painful blisters and the extensive affection of the body surface. Both cases had in common the application of COVID-19 vaccine prior to the dermatological lesions. The cases were evaluated by dermatology, considering a clinical diagnosis of bullous pemphigoid, and confirmed by basic skin biopsy and immunofluorescence. Both treated with immunosuppressive management with improvement in skin compromise, but died due to complications of underlying comorbidities. We discuss the possible mechanisms involved in the development of this pathology.

KEYWORDS: bullous pemphigoid, vaccination, SARS virus.

Introducción

El penfigoide ampolloso (PA) es una patología autoinmune que se caracteriza por el desarrollo de ampollas tensas sobre una base eritematosa.¹ Es parte de las dermatosis ampollas subepidérmicas de origen autoinmune y es mediada por anticuerpos contra las proteínas de los hemidesmosomas de la membrana basal.² Entre los factores que lo desencadenan se han identificado medicamentos, radiación, infecciones, trauma y, con menor frecuencia, las vacunas.³ Con la tendencia en aumento de vacunación contra COVID-19 en todo el mundo, se han descrito múltiples reacciones cutáneas secundarias a la vacuna.⁴ A continuación describimos dos casos de PA de novo, probablemente desencadenados por la administración de la vacuna de virus inactivado contra COVID-19.

Caso clínico 1

Hombre de 85 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal crónica (ERC); en tratamiento crónico con dapagliflozina, amlodipino, carvedilol, apixabán, furosemida, amiodarona y atorvastatina. Acudió a consulta con un cuadro de siete meses de aparición de novo, de ampollas tensas pruriginosas en la región facial con extensión al tórax, el abdomen y las extremidades; con antecedente de administración de segunda dosis de la vacuna CoronaVac una semana antes del cuadro. Mencionó tratamiento previo con múltiples medicamentos alopáticos (ácido fusídico, betametasona y clobetasol tópicos, limeciclina y cetirizina oral), sin mejoría. Decidió acudir a Urgencias por daño de la mucosa oral con disfagia.

CORRESPONDENCIA

Dra. María Janeth Acosta Méndez ■ mjamendez1961@hotmail.com ■ Teléfono: 5731 9772 6728
Fundación Santa Fe de Bogotá, Carrera 7 núm. 117-15, C.P. 110111, Bogotá, Colombia



Figura 1. **A:** Ampollas tensas, erosiones y eritema en la región toracoabdominal; **B:** ampollas con contenido serohemático en las palmas.

En el examen físico presentaba ampollas tensas de contenido seroso y hemático en el tórax, el abdomen, las extremidades, la ingle y la mucosa oral (figura 1A y B). Los estudios paraclínicos se muestran en la tabla 1.

Por lo anterior se consideró diagnóstico clínico de penfigoide ampoloso (PA) probablemente secundario a la vacunación, puesto que se descartaron causas autoinmunes, neoplásicas y los fármacos utilizados venían de larga data, por lo que era poco factible su asociación. Se confirmó el diagnóstico con biopsia de piel (figura 2A y B) que presentaba desprendimiento parcial del epitelio subepidérmico asociado a fibrina y neutrófilos con infiltrado linfocitario perivasculoso y eosinófilos entremezclados, e inmunofluorescencia directa que mostraba positividad para IgG lineal y c3 lineal en el techo de la ampolla. Se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona intravenosa (500 mg/día) por tres días y betametasona 0.05% tópica en las lesiones, el paciente mostró respuesta favorable. Posteriormente se cambió manejo a metilprednisolona oral 16 mg (dosis aproximada de 0.5 mg/kg día) y azatioprina 50 mg, ambos cada 12 horas, con disminución progresiva de dosis de inmunosupresores hasta que se dio egreso por ausencia de lesiones activas. El paciente falleció dos meses después en otra institución por complicaciones de las patologías de base.

Caso clínico 2

Mujer de 79 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, ERC y carcinoma de lengua en remisión, en trata-

Tabla 1. Estudios paraclínicos, caso 1

PARACLÍNICOS	VALOR	VALORES DE REFERENCIA
Leucocitos (10 ³ /ul)	10 200	5 000-10 000
Hemoglobina (g/dL)	16.4	14-18
Hematocrito (%)	49.2	45-54
Plaquetas (10 ³ /ul)	242 000	150 000-450 000
Eritrosedimentación (mm/h)	2	0-15
Creatinina (mg/dL)	1.92*	0.72-1.18
Nitrógeno ureico (mg/dL)	47*	7.00-25.00
Sodio (mEq/l)	138	136-146
Potasio (mEq/l)	4.11	3.50-5.10
Cloro (mEq/l)	106.8	98-107
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.14	0-20
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.51	0-20
Bilirrubina total (mg/dl)	0.65	0.30-1
IgM Epstein-Barr (U/mL)	Negativo	-
IgM citomegalovirus	Negativo	-
Anti HVA IgM	Negativo	-
Ag HBS	Negativo	-
Anti HVC	Negativo	-
ASMA	Negativo	-
AMA	Negativo	-

ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; AMA: anticuerpos antimitocondriales; HVA: virus hepatitis A, HVC: virus hepatitis C, HBS: hepatitis B.

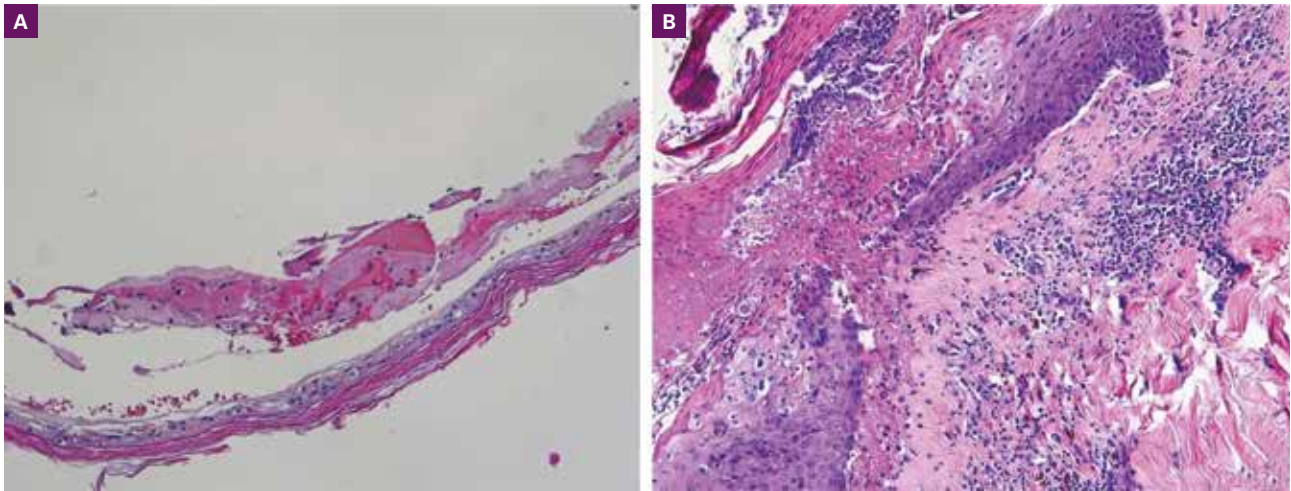


Figura 2. A: Tinción hematoxilina y eosina. Desprendimiento del epitelio en la zona subepidérmica asociado a fibrina y neutrófilos (10×); **B:** infiltrado linfoide perivascular superficial con ocasionales eosinófilos (40×).

miento crónico con linagliptina, amlodipino, eritropoyetina y vitamina B12. Presentaba de novo, aparición de lesiones ampollas dolorosas con prurito prodromico de seis meses de evolución, una semana después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna CoronaVac. Había sido valorada extrainstitucionalmente en el área de Dermatología, donde se confirmó el diagnóstico de penfigoide ampolloso mediante biopsia de piel. Se comenzó tratamiento con azatioprina 50 mg/día y prednisona 40 mg/día, esta última se suspendió por agudización de ERC. Acudió a Urgencias por exacerbación de lesiones y dolor.

En el examen físico se observó estado general regular, somnolienta, con múltiples ampollas, algunas tensas y otras erosionadas, en el tórax, el abdomen y las extremidades (**figura 3A y B**). La biopsia de piel sugirió penfigoide ampolloso (**figura 4A y B**) con hallazgos que mostraban clivaje subepitelial asociado a fibrina, neutrófilos y eosinófilos al interior de la ampolla con infiltrado linfoide perivascular superficial, y la inmunofluorescencia directa fue positiva linealmente para IgM y C3, expresados en el techo de la ampolla. Los estudios paraclínicos se muestran en la **tabla 2**. Una vez descartadas etiologías como infecciones



Figura 3. A: Ampollas y erosiones en la región toracoabdominal anterior; **B:** ampollas y erosiones en el tronco posterior.

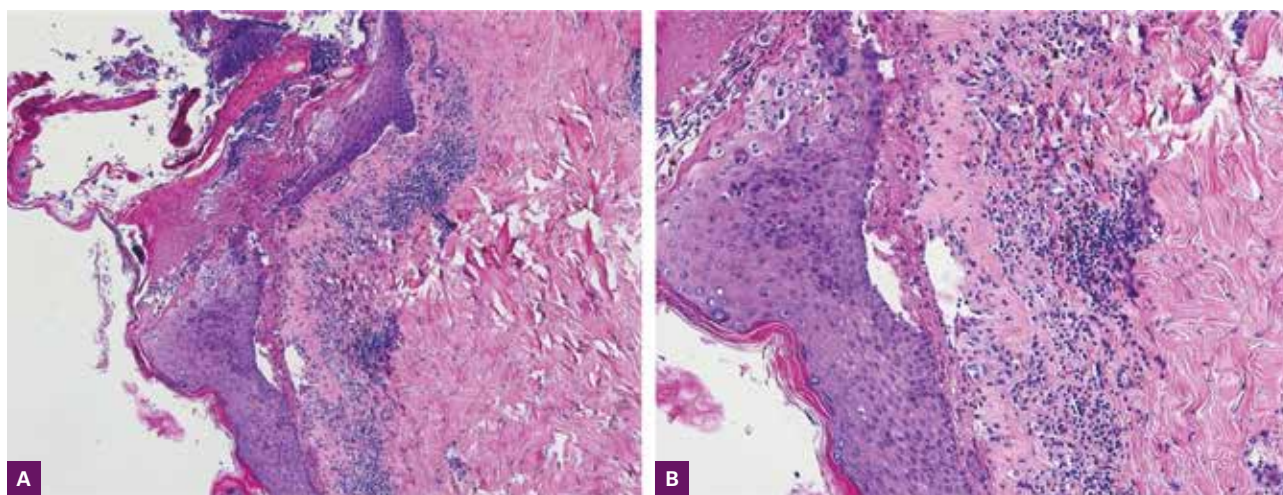


Figura 4. A: Tinción hematoxilina y eosina. Formación de clivaje subepitelial asociado a fibrina, neutrófilos y eosinófilos al interior de la ampolla (10x); **B:** infiltrado linfocitario perivascular superficial con algunos eosinófilos (40x).

Tabla 2. Estudios paraclínicos, caso 2

PARACLÍNICOS	VALOR	VALORES DE REFERENCIA
Leucocitos ($10^3/\mu\text{l}$)	4 800	5 000-10 000
Hemoglobina (g/dL)	9.6*	12-16
Hematocrito (%)	29.2*	36-48
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$)	309 000	150 000-450 000
Eritrosedimentación (mm/h)	124*	0-15
Creatinina (mg/dL)	6.27*	0.55-1.02
Nitrógeno ureico (mg/dL)	112*	7.00-25.00
Sodio (mEq/l)	136.5	136-146
Potasio (mEq/l)	5.38	3.50-5.10
Calcio (mmol/L)	1.30	1.16-1.32
Magnesio (mg/dl)	1.65	1.90-2.50
Fósforo (mg/dl)	4.2	2.50-5.00
ALT (u/l)	7	0-35
AST (u/l)	12	0-35
Fosfatasa alcalina (U/L)	104	30-120
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.07	0-20
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.22	0-20
Bilirrubina total (mg/dl)	0.29	0.30-1

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

y neoplasias, se consideró como probable desencadenante el antecedente reciente de vacunación, también valoramos los fármacos como un disparador, aunque poco probables dado que venían en uso de larga data.

Se inició manejo con metilprednisolona intravenosa 500 mg/día, azatioprina oral 25 mg/día y betametasona

tópica 0.05% cada 12 horas, con disminución progresiva de inmunosupresores. Además, se comenzó terapia de reemplazo renal por nefrología. Aun cuando la paciente presentó remisión de la mayoría de las lesiones, requirió antibioticoterapia empírica y soporte vasopresor por signos de choque. La paciente falleció cinco días después del ingreso por choque séptico refractario a manejo, posiblemente de origen en los tejidos blandos.

Discusión

Las dermatosis ampollas subepidérmicas autoinmunes son un grupo de patologías dermatológicas caracterizadas por la alteración de la unión dermoepidérmica mediada por autoanticuerpos.² Dentro de éstas, la más común es el penfigoide ampolloso (PA), caracterizado por la presencia de anticuerpos contra las proteínas de la membrana basal BP180 y BP230.² Clínicamente aparece como ampollas tensas pruriginosas que pueden o no estar precedidas por prurito, lesiones urticariformes o eccematosas.² Usualmente afecta el abdomen, los muslos, los antebrazos y las axilas, aunque también puede comprometer las palmas y las plantas.²

El diagnóstico de penfigoide ampolloso se da por correlación clínico-patológica y puede ser confirmado mediante histología con inmunofluorescencia.⁵ Como en los casos aquí expuestos, y en los diferentes reportes publicados en la literatura sobre PA secundario a vacunación para COVID-19, la histopatología básica se caracteriza por un clivaje subepidérmico e infiltrado dérmico inflamatorio de eosinófilos y neutrófilos.^{3,4,6,10} Por su parte, la inmunofluorescencia directa muestra ampollas subepidérmicas con depósitos lineales en la membrana basal de IgG y C3, raramente IgM, que típicamente se expresan en el lado epidérmico o techo de la ampolla.^{4,6}

Se han identificado múltiples factores desencadenantes del PA: medicamentos, quemaduras, radiación, exposición ultravioleta, vacunas, entre otros.² De esta manera, la vacunación es un potencial factor disparador del PA, con casos que incluyen inmunizaciones contra el sarampión, virus del papiloma humano, varicela zóster, influenza y hepatitis B.⁷ Además, con la actual pandemia por COVID-19 y el desarrollo masivo de vacunación contra éste, se ha reportado un gran número de reacciones cutáneas secundarias a ésta.⁴ Entre estas manifestaciones se ha visto un aumento significativo de reporte de casos de PA secundario a diversos tipos de vacunas contra COVID-19.⁸⁻¹⁰

En cuanto al mecanismo por el cual la vacuna para COVID-19 puede inducir PA, es controvertido y aún no se ha dilucidado a profundidad por diversas razones. En primer lugar, éste es el primer uso de vacunas de ARNm en humanos, lo que ha generado un vacío literario para comprender su papel inmunomodulador.⁷ Además, porque se ha descrito ausencia de relación entre la estructura molecular de la vacuna y los antígenos de la membrana basal propios del PA.¹ Sin embargo, se han propuesto teorías que sostienen la probabilidad de generación de una respuesta inmunitaria más intensa a la inmunoprofilaxis secundaria a predisposición genética de las personas.³

En relación con aquellos casos en los que la reacción se desarrolla rápidamente posterior a la aplicación de la vacuna, se ha planteado la hipótesis de que exista un PA subclínico o una variante de esta enfermedad no diagnosticada, que favorezca su reactivación secundaria a la inmunoprofilaxis.⁷ También se ha propuesto que el tiempo de latencia entre la administración de la vacuna y los síntomas puede reflejar el periodo de producción de anticuerpos, sin embargo, no se puede descartar una relación coincidental.⁴ Dada la dificultad para establecer una relación de causalidad entre la vacunación por COVID-19 y el desarrollo de PA, la recurrencia de reacciones cutáneas tipo PA tras los refuerzos de la inmunoprofilaxis contribuyen a dilucidar esta relación y puede plantearse como campo de investigación a futuro.³

Por otro lado, en cuanto al tratamiento del PA, éste tiene como finalidad el control sintomático, la curación cutánea y la detección de aparición de nuevas lesiones.⁵ Para esto se cuenta con el uso de corticosteroides, en su mayoría en conjunto con fármacos adyuvantes inmunomoduladores como azatioprina o ciclosporina.⁵ Es importante tener en cuenta que la población más afectada por PA son las personas de mayor edad, que el tratamiento se debe adaptar de acuerdo con las comorbilidades de cada paciente y mantener una vigilancia cercana para evitar posibles complicaciones.⁵

Conclusión

Debido a la vacunación masiva contra COVID-19 de la población en todo el mundo, es importante reconocer las reacciones cutáneas que se pueden dar secundarias a ésta. Los casos expuestos, así como múltiples reportes previos, describen el desarrollo de novo o reactivación del PA tras la inmunoprofilaxis con los diferentes tipos de vacuna para COVID-19 con los que se cuenta hasta ahora, así como sus desenlaces. Su reconocimiento temprano, instauración de tratamiento y vigilancia es fundamental para favorecer el pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-López I, Moyano-Bueno D y Ruiz-Villaverde R, Bullous pemphigoid and COVID-19 vaccine, *Med Clin* (Barcelona) 2021; 157(10):e333-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34119340/>.
2. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ y Lehman JS, Subepithelial autoimmune blistering dermatoses: clinical features and diagnosis, *J Am Acad Dermatol* 2021; 85(1):1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684496/>.
3. Agharbi FZ, Eljazouly M, Basri G, Faik M, Benkirane A, Albouzi A *et al.*, Bullous pemphigoid induced by the AstraZeneca COVID-19 vaccine, *Ann Dermatol Venereol* 2022; 149(1):56-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686374/>.
4. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA y Kim RH, Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination, *J Cutan Pathol* 2022; 49(1):34-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292611/>.
5. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V y Maruta CW, Bullous pemphigoid, *An Bras Dermatol* 2019; 94(2):133-46. Disponible en: <http://journal.anaisdedermatologia.org.br/en-bullous-pemphigoid-articulo-S0365059620305778>.
6. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A *et al.*, Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: a registry-based study, *J Am Acad Dermatol* 2022; 86(1):113-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34517079/>.
7. Tomayko MM, Damsky W, Fathy R, McMahon DE, Turner N, Valentin MN *et al.*, Subepidermal blistering eruptions, including bullous pemphigoid, following COVID-19 vaccination, *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(3):750-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275656/>.
8. Schmidt V, Blum R y Möhrenschrager M, Biphasic bullous pemphigoid starting after first dose and boosted by second dose of mRNA-1273 vaccine in an 84-year-old female with polymorbidity and polypharmacy, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(2):e88-90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.17722>.
9. Damiani G, Pacifico A, Pelloni F e Iorizzo M, The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: is the second dose therefore contraindicated?, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(10):e645-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169578/>.
10. Young J, Mercieca L, Ceci M, Pisani D, Betts A y Boffa MJ, A case of bullous pemphigoid after the SARS-COV-2 mRNA vaccine, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(1):e13-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547137/>.