

Casos Clínicos

Penigoide ampolloso tras tratamiento con amlodipino

Bullous pemphigoid after treatment with amlodipine

B. Monteagudo¹, C. de las Heras¹, P. Bouza², M. Almagro⁴, JC Álvarez³, JM Cacharrón¹

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Nefrología. ³Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novo Santos. Ferrol. España.

⁴Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

Correspondencia:

B. Monteagudo Sánchez
Servicio de Dermatología
Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novo Santos
Estrada de San Pedro de Leixa, s/n
15405 Ferrol. España
e-mail: benims@hotmail.com

Resumen

El penigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune más frecuente. Puede aparecer tras la administración de medicación intravenosa, oral o tópica, UVB, PUVA, radioterapia o el uso de agentes físicos o químicos. Describimos un caso de una erupción ampollosa tras 30 días de tratamiento con amlodipino.

(B. Monteagudo, C. de las Heras, P. Bouza, M. Almagro, JC Álvarez, JM Cacharrón. Penigoide ampolloso tras tratamiento con amlodipino. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36(6):308-311)

Palabras clave: amlodipino, bloqueantes de los canales del calcio, penigoide farmacoinducido.

Summary

Bullous pemphigoid is the most frequent immune-mediated subepidermal blistering disease of the skin. Bullous pemphigoid may follow intravenous, oral or topical administration of medications and UVB, PUVA, radiotherapy and use of physical or chemical agents. A patient with bullous eruption after 30 days on regimen with amlodipine is reported.

Key words: amlodipine, drug induced pemphigoid, calcium channel blocker.

El penigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente de la piel. Se trata de un erupción ampollosa subepidérmica con depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica dirigidas contra el antígeno del PA 1 (230 kD) y el antígeno del PA 2 (180 kD). Afecta principalmente a personas de edad avanzada. Clínicamente se caracterizada por ampollas a tensión, pruriginosas, localizadas sobre todo en extremidades, parte baja del tronco y áreas intertrigina-sas[1]. Se trata generalmente con corticoides sistémicos, a menudo en combinación con otros inmunosupresores; aunque recientemente se ha visto que los corticoides tópicos mas potentes (propionato de clobetasol 0,05%) son más eficaces que la prednisona oral[2, 3].

La etiología de la mayoría de los casos de PA es desconocida, ocurre esporádicamente sin un agente precipitante claro. Se ha descrito como síndrome paraneoplásico, pero la incidencia de neoplasias en estos pacientes no parece mayor que en la población normal. Coexiste a menudo con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la anemia perniciosa, la esclerosis múltiple, la miastenia gravis, el vitílico; así como asociada a diabetes mellitus, psoriasis y liquen plano. También puede aparecer tras la administración de medicación intravenosa, oral o tópica, UVB, PUVA, radioterapia, o inmunizaciones (vacunas)[4-6].

Describimos el caso de una mujer de 70 años que presentó una erupción ampollosa tras 30 días de tratamiento con amlodipino.

Caso clínico

Mujer de 70 años de edad, con los antecedentes personales de diabetes mellitus tipo II, neuropatía y retinopatía diabética, hipertensión e hipercolesterolemia, a tratamiento desde hace más de un año con atorvastatina, bromazepam, doxazosina mesilato, furosemida y dobesilato cálcico.

Consultó por la aparición, 2 semanas antes, de una erupción cutánea pruriginosa seguida de la aparición de lesiones ampollas. Un mes antes del inicio del cuadro cutáneo comenzó tratamiento con amlodipino besilato (Astudal®) a una dosis de 5 mg/día, que había aumentado a 10 mg/día 20 días después. La paciente no refería historia personal ni familiar de cuadros cutáneos similares, ni alergias medicamentosas conocidas.

A la exploración dermatológica, se observaron múltiples ampollas tensas de contenido claro, y otras con contenido más turbio y hemorrágico de predominio en escote, extremidades superiores e inferiores (Figuras 1 y 2). En algunas localizaciones estas ampollas se asentaban sobre una piel de aspecto eczematoso. No se encontraba afectación de mucosas.

Se realizó una biopsia de una de las lesiones del muslo derecho, cuyo estudio histopatológico mostró en la epidermis una ligera acantosis e hiperqueratosis, ampollas subepidérmicas y un infiltrado inflamatorio leucocitario rico en eosinófilos de predominio en la dermis papilar y en el interior de la ampolla subepidérmica. En algunas zonas se apreciaba necrosis focal de los queratinocitos (Figuras 3 y 4). La inmunofluorescencia directa de una biopsia de la piel perilesional presentó depósitos lineales de C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica.

Se estableció el diagnóstico de penigoide ampolloso inducido por amlodipino, se inició tratamiento con 60 mg/día de prednisona y se suspendió el amlodipino.



Figura 1. Ampollas tensas localizadas en el escote, algunas de contenido claro, y otras de contenido hemorrágico.



Figura 2. En el brazo derecho se observan ampollas a tensión sobre una piel de aspecto eczematoso.

A los 2 meses la paciente ya estaba sin tratamiento corticodeo y no presentaba lesiones. Posteriormente se reintrodujo el amlodipino reapareciendo el cuadro cutáneo y confirmando el carácter causal de este fármaco.

Comentario

Algunas enfermedades autoinmunes pueden ser inducidas ocasionalmente por medicamentos, sobre todo el lupus eritematoso sistémico y el pénfigo. Muchos casos de pénfigo se han atribuido a medicamentos que contienen grupos sulfidrilos como el captoril y la penicilamina[7, 8].

Hay poco más de 30 medicamentos descritos como inductores o agravantes de un PA. En un estudio relacionaban los neurolepticos y los diuréticos (antagonistas de aldosterona) con el desarrollo de PA[7-9], pero hay muchos otros fármacos como la furosemida, penicilinas, D-penicilamina, cloroquina, gabapentina, sulfasalazina, terbinafina, enoxaparina sódico y otros[10-16].

Los autores dividen la evolución de los casos en PA inducidos o agudos que ceden tras suspender el fármaco, y crónicos o desencadenados que evolucionan como un PA idiopático. Histológicamente es similar al esporádico, pero presenta con mayor frecuencia necrosis focal de los queratinocitos y ausencia en el depósito de IgG en la membrana basal, hechos que se dan en nuestro caso[7, 12, 13].

En la literatura no se describen hallazgos clínicos o de laboratorio que distingan un PA idiopático de uno inducido por medicamentos, por lo que su diagnóstico debe basarse en una historia sobre la cronología de la ingesta del fármaco y la aparición de las lesiones cutáneas, la evolución del PA, y la observación de que suelen ser pacientes más jóvenes que los de la forma idiopática[11].

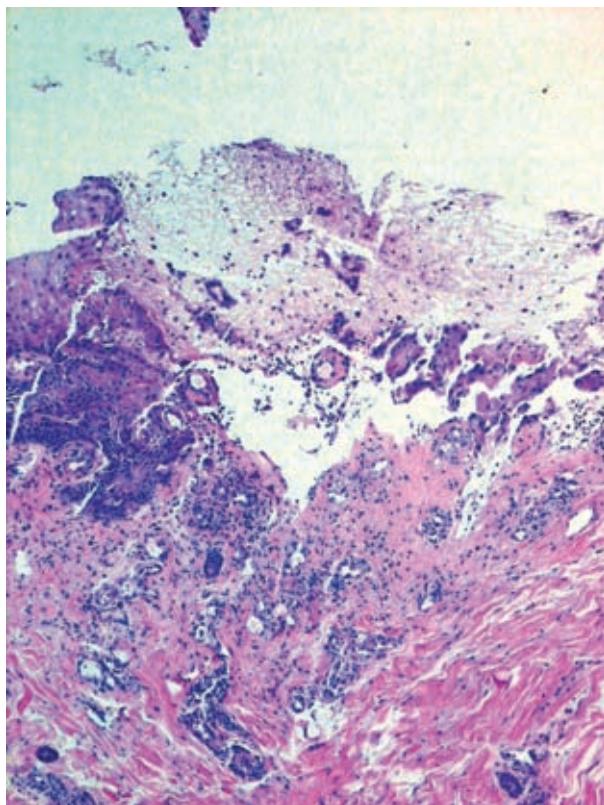


Figura 3. Ampolla subepidérmica e infiltrado inflamatorio con gran número de eosinófilos. (H-E x 100).

En el tratamiento el primer paso es la suspensión de la ingesta del fármaco sospechoso, y aunque se piense en una enfermedad inducida por fármacos, siempre puede tratarse de una enfermedad desencadenada, por lo que el tratamiento complementario con corticoides u otros inmunosupresores debe basarse en la clínica del paciente[7].

Los bloqueantes de los canales del calcio suelen presentar otro tipo de reacciones cutáneas como edema en extremidades inferiores, telangiectasias faciales, hiperplasia gin-

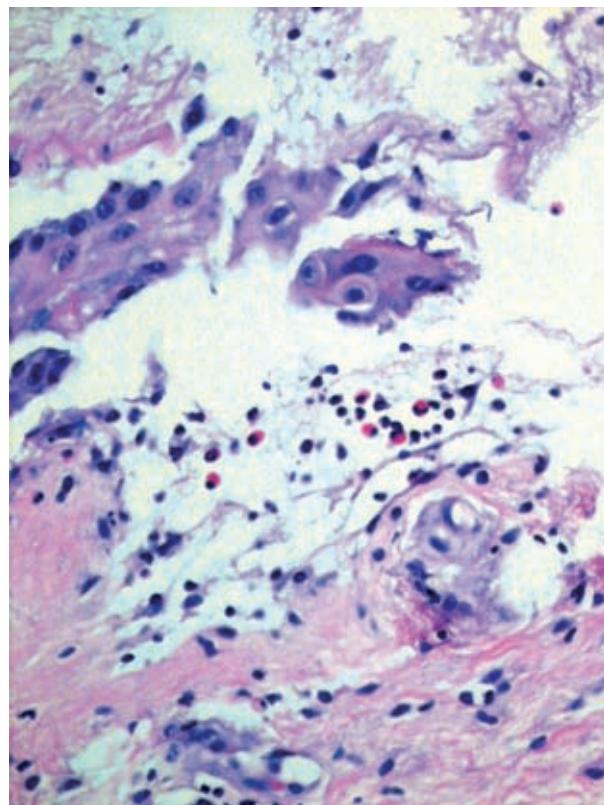


Figura 4. A mayor detalle el infiltrado inflamatorio con eosinófilos. (H-E x 400).

gival, enrojecimiento facial, fotosensibilidad, púrpura, exantemas maculopapulares, melanoniquia...[17-21]. Se han publicado muy pocos casos de PA inducidos por bloqueantes de canales de calcio en relación con el nifedipino[17, 22].

En definitiva, nuestro caso se trata de un PA inducido por amlodipino. Con ello tratamos de alertar sobre la importancia de descartar la inducción de PA por un fármaco, ya que la retirada de éste puede resolver el cuadro cutáneo.

Bibliografía

- Jainta S, Sitaru C, Zillikens D. El penfigoide ampolloso y el penfigoide gestacional. En: España Alonso A, Mascaro Galy JM, editors. Enfermedades ampollosas. Grupo Aula Médica, 2004; pp. 149-58.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
- García Doval I, Conde A, Mayo E, Cruces MJ. Sustitución de corticoterapia sistémica por tópica en pacientes con penfigoide ampolloso generalizado y iatrogenia esteroidea grave. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:186-8.
- Sacher C, Konig C, Schafffetter Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann. Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology* 2001;202:54-7.
- Leconte-Boulard C, Dompmartin A, Verneuil L, Thomine E, Joly P, Rogerie MJ, Leroy D. Pemphigoide localisée après radiothérapie. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:70-2.
- Mérida C, Martínez Escribano JA, Frías JF, Sánchez Pedreño P, Corbalán R. Penfigoide ampolloso en lactante tras vacunación. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:255-7.
- Jones Caballero M, Fernández Peñas P. Erupciones cutáneas medicamentosas ampollosas. En: Fernández Herrera J, Requena Caballero L, editors. Erupciones cutáneas medicamentosas. Signament Edicions, S.L., 2003; pp. 111-9.
- Bastuji Garin S, Joly P, Picard Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs

- associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996;132:272-6.
9. Modeste AB, Cordel N, Courville PH, Gilbert D, Lauret PH, Joly P. Pemphigoïde progressive après arrêt d'un d'un diurétique contenant de l'aldactone. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:56-8.
 10. Koch CA, Mazzaferri EL, Larry JA, Fanning TS. Bullous pemphigoid after treatment with furosemide. *Cutis* 1996;58:340-4.
 11. Borch JE, Andersen KE, Clemmensen O, Bindslev Jensen C. Drug-induced bullous pemphigoid with positive patch test and *in vitro* IgE sensitization. *Acta Derm Venereol* 2005;85:171-2.
 12. Millard TP, Smith HR, Black MM, Barker JNWN. Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:263-5.
 13. Zachariae COC. Gabapentin-induced bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2002;82:396-7.
 14. Vaccaro M, D'Amico D, Borgia F, Guarneri F, Cannava SP. Bullous pemphigoid following use of sulphasalazine for ulcerative colitis: drug-induced eruption or true association? *Dermatology* 2001;203:194-5.
 15. Aksakal BA, Ozsoy E, Arnavut O, Ali Gurer M. Oral terbinafine-induced bullous pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2003;37:1625-7.
 16. Dyson SW, Lin C, Jaworsky C. Enoxaparin sodium-induced bullous pemphigoid-like eruption: a report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:141-2.
 17. Ioulios P, Charalampou M, Efrossini T. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: a review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol Online J* 2003; 9:6.
 18. Casado Jimenez M, Piteiro Bermejo AB. Reacciones cutáneas por medicamentos antihipertensivos. En: Fernandez Herrera J, Requena Caballero L, editors. Erupciones cutáneas medicamentosas. Signament Edicions, S.L., 2003; pp. 257-68.
 19. Pedrinelli R, Dell'Osma G, Melillo E, Mariani M. Amlodipine, enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:621-5.
 20. Cooper SM, Wojnarowska F. Photo-damage in Northern European renal transplant recipients is associated with use of calcium channel blockers. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:588-91.
 21. Sladden MJ, Mortimer NJ, Osborne JE. Longitudinal melanonychia and pseudo-Hutchinson sign associated with amlodipine. *Br J Dermatol* 2005;153:219-20.
 22. Brenner S, Ruocco V, Bialy Golan A, Tur E, Flaminio C, Ruocco E, Lombardi ML. Pemphigus and pemphigoid-like effects of nifedipine on in Vitro cultured normal human skin explants. *Int J Dermatol* 1999;38:36-40.