



# Penfigoide ampolloso

## Bullous pemphigoid

Josefina De Peña-Ortiz,\* Alberto Ramos-Garibay,† Laura Ortiz-Lobato,§ Valeria Álvarez-Rivero<sup>¶</sup>

### RESUMEN

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollosa autoinmune ocasionada por el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas BP180/BPAG2 y BP230/BPAG1e ubicadas en los hemidesmosomas del estrato espinoso. Se presenta en general en adultos mayores a 60 años de edad, caracterizándose clínicamente por la existencia de múltiples ampollas tensas de gran tamaño, acompañadas o no de prurito, sobre todo en extremidades superiores e inferiores. En este artículo se comunica el caso de una paciente de 46 años de edad con diagnóstico de penfigoide ampolloso, más queratodermia palmo-plantar adquirida.

**Palabras clave:** Penfigoide ampolloso, ampollas tensas, queratodermia palmo-plantar.

### ABSTRACT

*Bullous pemphigoid is an autoimmune bullous disease caused by antibodies directed against BP180/BPAG2 and BP230/BPAG1e proteins of the hemidesmosomes located in the spinous stratum. It affects individuals older than 60 year, manifesting with multiple large tense blisters alone or accompanied by pruritus of variable intensity, as well as other primary skin lesions seen in the four extremities. In this article we present the case and evolution of a 46 year-old female patient with the diagnosis of bullous pemphigoid plus palmoplantar keratoderma.*

**Keywords:** Bullous pemphigoid, tense blisters, palmoplantar keratoderma.

## PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El término «penfigoide» fue introducido por Lever en 1953.<sup>1</sup> Éste se define como una enfermedad crónica, inflamatoria, de origen autoinmune, constituida por múltiples vesículas y ampollas subepidérmicas en piel, y en ocasiones en mucosas, las cuales cursan con episodios de exacerbación y remisión espontáneos. El penfigoide ampolloso (PA) pertenece al espectro clínico del penfigoide, que engloba también penfigoide de membranas mucosas, penfigoide gestacional, dermatosis ampollar por IgA lineal y epidermólisis ampollosa adquirida, entre otros.<sup>2</sup>

## Epidemiología

Se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores, con ligero predominio en mujeres. Su incidencia anual es de 4 a 22 casos por millón de habitantes, considerándose una entidad poco frecuente. No obstante, múltiples cohortes la consideran como la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en países occidentales.<sup>3</sup> La población más afectada son los adultos a partir de 60 años de edad, en promedio a los 80 años. El riesgo de presentar PA se relaciona con la edad: a mayor edad, se incrementa el riesgo. Raros, pero descritos, son los pacientes pediátricos.<sup>4,5</sup> Hasta 11% se relacionan con malignidad, siendo la leucemia linfocítica la más frecuente. Otros tipos de cáncer asociados, aunque sin eviden-

\* Dermatóloga encargada del Servicio de Enfermedades Ampollosas.

† Dermatopatólogo.

§ Médico adscrito.

¶ Residente del primer año de Dermatología.



cia significativa son renal (RR 2.23), laríngeo (RR 2.22) y mama (RR 0.77).<sup>6</sup>

### Fisiopatología

Su etiología se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas BP180/BPAG2 y BP230/BPAG1e de los hemidesmosomas ubicados en el estrato espinoso, estructuras de unión celular responsables de la cohesión dermoepidérmica, con respuesta inmune humoral y celular dirigida hacia estos elementos.<sup>7</sup> Algunos factores de riesgo conocidos son: edad mayor a 85 años, cursar con neuropatías (demencia, eventos cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson), ingerir diuréticos de asa, espironolactona, neurolépticos.<sup>8</sup>

La posible explicación de la asociación entre PA y cáncer se basa en el hecho de haber observado que la producción de autoanticuerpos dirigidos contra la membrana basal hace reacción cruzada contra anticuerpos dirigidos hacia antígenos tumorales y/o crecimiento tumoral, lo anterior inducido por agentes externos.<sup>9</sup>

### CUADRO CLÍNICO

La sospecha inicial se basa en las características clínicas de topografía y morfología; sin embargo, su diagnóstico definitivo requiere de la confirmación histopatológica y por inmunofluorescencia.<sup>10</sup> El PA cuenta con un amplio espectro de presentaciones clínicas. La fase temprana o prodrómica (o variantes atípicas no ampollosas) se caracteriza por signos y síntomas inespecíficos, acompañados de prurito de intensidad variable, aislado o en asociación con lesiones urticariformes, papulares o eccematosas excoriadas, con duración de semanas e incluso meses. La fase ampollosa se caracteriza por la presencia de ampollas tensas 1-4 cm de diámetro de contenido seroso o serohemático, no cicatrizales, junto con vesículas, erosiones, costras hemáticas y placas eritematosas o urticariformes, de evolución asintomática o pruriginosa. Predomina en extremidades inferiores, como cara interna de muslos, fosa poplíteica y fosa cubital, así como región inguinal, región axilar, abdomen y cuello. La mucosa oral se afecta en 10-30% de los pacientes. Es bilateral y con tendencia a la simetría.<sup>8,11</sup>

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PA se basa en la combinación de hallazgos clínicos, histológicos e inmunopatológicos. En

la histopatología se observa: espongirosis eosinofílica o desprendimiento subepidérmico con eosinófilos; en la inmunofluorescencia: depósitos de IgG y/o C3 en la membrana basal y presencia de autoanticuerpos circulantes contra BP180 y/o BP230 con ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).<sup>12</sup> La sensibilidad y especificidad de un paciente mayor que 70 años, sin involucro de cabeza ni mucosas, con ampollas subepidérmicas asociadas a depósitos lineales de IgG o C3 a lo largo de la membrana basal es de 90 y 83%, respectivamente.<sup>7</sup> Su asociación con malignidad es controversial; no obstante, se recomienda el escrutinio de comorbilidades y factores de riesgo; al ser pacientes de edad avanzada, la probabilidad de encontrar cáncer es mayor.<sup>12</sup> Estudios de tamizaje con base en malignidades asociadas incluyen biometría hemática, química sanguínea completa, mastografía, ultrasonido renal y laringoscopia.

### TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es controlar las lesiones cutáneas y el prurito, y minimizar los efectos adversos. El medicamento de elección depende de la gravedad del cuadro y las condiciones generales del paciente. No existe duración establecida; se continúa 6-12 meses de acuerdo a su intensidad y extensión. El tratamiento de elección en cuadros generalizados o con más de 10 ampollas nuevas por día es la ingesta de esteroides sistémicos 0.5-1 mg/kg/día. En caso de PA localizado o de menor extensión, los esteroides tópicos se consideran terapia de primera línea. Si no hay respuesta adecuada, se puede iniciar con esteroides por vía oral, 40 mg/día, con dosis de reducción.<sup>2</sup> La fase intensiva de tratamiento se caracteriza por esteroides sistémicos durante una a dos semanas con reducción progresiva a lo largo de seis a nueve meses o esteroides tópicos de alta potencia durante un mes con reducción a lo largo de un año. La fase de mantenimiento incluye una dosis baja de esteroides tópicos u orales durante uno a seis meses posterior a la resolución de las lesiones activas. Terapias de segunda línea (incapacidad de control de lesiones, contraindicaciones o comorbilidades) serán los ahorradores de esteroides: azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida y clorambucilo. Otras opciones en adición a esteroides son nicotinamida, tetraciclinas, doxiciclina y dapsona. Agentes utilizados con menor frecuencia son los inhibidores de calcineurina y terapias biológicas (etanercept, rituximab).<sup>11,13</sup>



**Figura 1:** Ampollas tensas de contenido seroso sobre piel no eritematosa.



**Figura 3:** Aspecto de la planta derecha con escama amarillenta, gruesa, adherente, y úlceras superficiales.

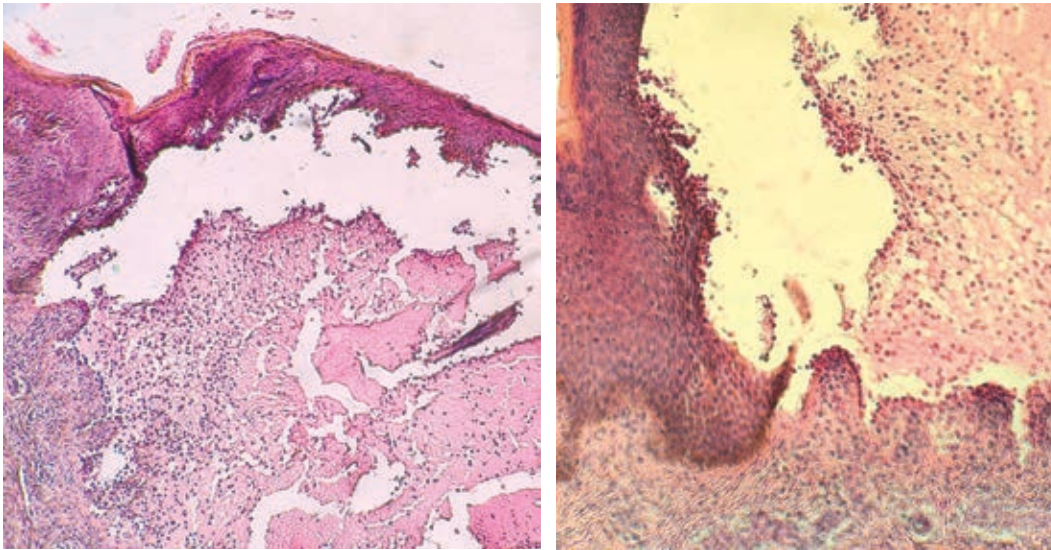


**Figura 2:** Manchas hiperpigmentadas de coloración marrón oscuro, ampollas tensas serosas que confluyen en varias placas.



**Figura 4:** Palma con escama fina y liquenificación.





**Figura 5:**

*Epidermis con acantólisis, ampolla subepidérmica con contenido de fibrina y eosinófilos (H&E 4x).*

### Pronóstico

El penfigoide ampollosa (PA) se caracteriza por episodios espontáneos de exacerbaciones y remisiones (meses o años); 30% de los pacientes recae dentro del primer año (aquellos con afección extensa y factores de riesgo como demencia), y 50% reincidirá a los tres meses posterior a la suspensión del tratamiento.<sup>14</sup> El pronóstico se ve afectado por la edad y el estado funcional. La mortalidad en adultos mayores de países occidentales durante el primer año se calcula en 10-40%. Otros factores que influyen en el pronóstico y mortalidad son las comorbilidades concomitantes y la ingesta de altas dosis de esteroides y/o inmunosupresores sistémicos.<sup>13,15</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino, de 46 años de edad, originaria de Oaxaca y residente de la Ciudad de México; soltera, nuligesta, con el antecedente de exposición a humo de leña durante 16 años, y el de ser portadora de dermatitis atópica, quien acude por presentar una dermatosis diseminada a tronco, extremidades superiores e inferiores, de las que afecta hemiabdomen inferior, cara anterior de antebrazos, palmas, así como muslos y piernas en todas sus caras, y plantas. Bilateral y con tendencia a la simetría. Dermatosis de aspecto polimorfo, constituida por numerosas ampollas tensas, de contenido seroso, de diferentes tamaños y formas, algunas de ellas denudadas, que se asentaban sobre piel de aspecto normal. En las plantas se observaba escama

amarillenta gruesa y adherente, con algunas pápulas eritematosas. Refería un mes de evolución dolorosa (**Figuras 1 a 4**). Con la impresión clínica de penfigoide, se solicitan exámenes de laboratorio y gabinete, en los que destaca fosfatasa alcalina 267 UI/L, deshidrogenasa láctica 974.8 UI/L, examen general de orina con datos sugestivos de infección de vías urinarias, radiografía de tórax con infiltrado retículo-nodular en ambas bases pulmonares, mastografía con zona de aumento de la densidad focal en mama izquierda, citología vaginal sin lesión intraepitelial y/o cáncer.

Se realiza biopsia de piel que reporta epidermis acantósica, con ampolla subepidérmica que contiene fibrina y eosinófilos (**Figura 5**). Se establece el diagnóstico histopatológico de penfigoide ampollosa y se inicia esquema de tratamiento con prednisona 40 mg/día, con dosis de reducción, fomentos secantes y cremas reparadoras de la barrera cutánea. La paciente evoluciona favorablemente, con resolución de las lesiones. Continúa en observación con citas mensuales en el Servicio de Enfermedades Ampollosas. A su vez fue referida a la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM AC) para estudio de lesión mamaria.

### COMENTARIO

El interés de publicar este caso radica en la inusual presentación y por la manipulación como queratodermia en la región palmo-plantar. Al interrogatorio dirigido, la paciente refirió falta de higiene regular y malas condiciones de vivienda (superficies no pavimentadas), las cuales contribuyeron al desarrollo de

la queratodermia. Se le está dando seguimiento a la evolución de la paciente.

### REFERENCIAS

1. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 477-481. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
2. Bagci IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 445-455. doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.010.
3. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 1998-2004.
4. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 637-643.
5. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal autoimmune blistering disease: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33: 367-374.
6. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 691-699. doi: 10.1080/07853890.2018.1443346.
7. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: Pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11: 175-197. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044313.
8. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18: 513-528. doi: 10.1007/s40257-017-0264-2.
9. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM Jr, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: a meta-analysis. *Australas J Dermatol.* 2018; 59: 253-260. doi: 10.1111/ajd.12764.
10. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 482-489.
11. Vera-Izaguirre DS, Karam-Orantes M, Vega-Memije E. Penfigoide ampolloso. *Rev Hosp Gea Glz.* 2006; 7: 27-32.
12. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2019; 94: 133-146. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199007.
13. Kridin K, Schwartz N, Cohen AD, Zelber-Sagi S. Mortality in bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis of standardized mortality ratios. *J Dermatol.* 2018; 45: 1094-1110. doi: 10.1111/1346-8138.14503.
14. Wang Y, Mao X, Wang Y, Zeng Y, Liu Y, Jin H et al. Relapse of bullous pemphigoid: an update on this stubborn clinical problem. *Ann Med.* 2018; 50 (3): 234-239. doi: 10.1080/07853890.2018.1443346.
15. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 328-346. doi: 10.1016/j.ad.2012.10.022.

#### Correspondencia:

**Dra. Valeria Álvarez Rivero**

Dr. Vértiz No. 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.

Tel: 55 5538-7033 y 55 5519 6351

**E-mail:** valeria.alvarez.r@gmail.com