

REPORTE DE CASO – CASE REPORT

Pénfigo Bulloso.

Presentación de un caso y revisión de la literatura

José Antonio Sánchez Hernández, 1 Guillermo Muñoz Zurita, 1

Emmanuel Mendoza López, 1 Guillermo Islas Días, 1

Rosendo Briones Rojas, 2 Armando Tapia Hernández. 3

1 Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad

Autónoma de Puebla. 2 Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

3 Instituto de Ciencias BUAP. Puebla, México.

**E-mail: guimuzu2003@yahoo.com*

Acta Científica Estudiantil 2009; 7(1):49-56.

Recibido 02 Dic 08 – Aceptado 20 Feb 09

Resumen

Pénfigo Bulloso [PB] es la enfermedad ampollosa autoinmune más común de la piel, representando el 70% de las dermatosis autoinmunes, con un cuadro característico de ampollas tensas en la piel. Es más común en personas ancianas pero también puede afectar a jóvenes y niños; la causa de PB no es clara, siendo asociada a múltiples factores, el diagnóstico puede hacerse a partir de hallazgos clínicos, aspectos histológicos y técnicas inmunológicas. Su tratamiento consiste en suprimir los signos clínicos para tolerar la enfermedad de quien la padece, siendo los corticosteroides el tratamiento de elección, particularmente orales. Se presenta un caso clínico de paciente masculino con 33 años de edad al inicio de su padecimiento, residente de la ciudad de Puebla (México) e investigador de microbiología en suelos, a quién clínicamente se le diagnostica PB prescribiéndole de manera alternada corticosteroides orales que controlaron el cuadro por 5 años, debido a razones personales decide atenderse con homeópata quién prescribe tratamiento durante año y medio logrando aparente remisión de la enfermedad hasta la fecha actual.

Palabras Clave: Pénfigo Bulloso, enfermedad ampollosa autoinmune, antígeno pénfigo bulloso, corticosteroides.

(fuente: DeCS Bireme)

Abstract

Bullous Pemphigoid [BP] is the most common autoimmune blistering disease of the skin, representing 70% of the autoimmune dermatological diseases, with a characteristic square of tense blisters in the skin. It is more common in old people but also it can affect to young people and children; the cause of BP is not clear, being associated to multiple factors, the diagnosis can be made starting from clinical findings, histological aspects and immunological technical. Its treatment consists on suppressing the clinical signs to tolerate the disease of who suffers that it, being the corticosteroids the treatment of election, particularly oral. A clinical case is presented of masculine patient with 33 years of age at the beginning of its suffering, resident of the city of Puebla (México) and investigator of microbiology in grounds, to whom clinically is diagnosed BP prescribing itself to him of alternated way oral corticosteroids that controlled the square by 5 years, due to personal reasons he decides to be assisted with homeopath who prescribes treatment during year and a half obtaining apparent remission of the disease so far current.

Key Words: Bullous Pemphigoid, autoimmune blistering disease, Bullous Pemphigoid Antigen, corticosteroids.

(source: *DeCS Bireme*)

Introducción

PB es la enfermedad ampollosa autoinmune más común de la piel, en la cual los autoanticuerpos se dirigen contra los componentes de la membrana basal de la piel. Esta es manifestada por ampollas cutáneas generalmente sin extensión a la mucosa. [1,2,3] Representa el 70% de las dermatosis autoinmunes bullosas, es una enfermedad persistente, con remisión final en la mayoría de los casos dentro de los cinco años posteriores a su aparición, aunque puede haber recaídas o exacerbaciones. Es más común en personas ancianas incrementando su incidencia rápidamente por década más allá de los 60 años, pero también puede afectar a jóvenes y niños. Ambos sexos se ven afectados en forma similar y raramente se han reportado casos familiares. [1,2,4,5,6] Las cifras de incidencia no están disponibles para la mayor parte del mundo, pero se estima que es más frecuente en Occidente con una incidencia estimada de 6 a 7 casos por millón de habitantes por año en Francia y Alemania. En Reino Unido se desconoce pero se cree es similar y parece ser menos frecuente en el Lejano Oriente. Existe una tasa de mortalidad moderada que está asociada con la enfermedad y su tratamiento. [2,4,7] La causa de PB no es clara, el comienzo de la enfermedad ha sido asociado con ciertos fármacos incluyendo furosemide, sulfasalazine, ciertos antibióticos, penicilamine y captopril. Existen autores que afirman sobre algunos factores llamados inductores tales como inyecciones, luz ultravioleta y cicatrices por quemaduras; ocasionalmente se ha reportado asociado con otras enfermedades tales como diabetes mellitus (DM), artritis reumatoide, pénfigo foliáceo, dermatomiositis, colitis ulcerativa, entre otras. [8,9,10] La unión dermoepidérmica tiene tres componentes principales: el queratinocito basal, que incluye el complejo de anclaje de hemidesmosomas (sustrato de adhesión epitelial), la membrana basal y los filamentos de anclaje en la matriz extracelular de la dermis. Los componentes de la placa de hemidesmosomas incluyen el antígeno pénfigo bulloso 1 [AGPB1] o antígeno pénfigo bulloso 230 [AGPB230], un miembro de la familia de las plectinas que conectan la placa de hemidesmosomas a los filamentos de queratina del citoesqueleto de la célula basal y los componentes intraepiteliales de las proteínas transmembrana del antígeno pénfigo bulloso 2 [AGPB2], también llamado antígeno pénfigo bulloso 180 [AGPB180] o colágeno XVII (autoantígeno más involucrado en pénfigo bulloso) y la $\alpha 6 \beta 4$ integrina. Los filamentos de anclaje son los componentes extracelulares de los complejos de anclaje de hemidesmosomas. Este complejo incluye el dominio extracelular de AGPB2, $\alpha 6 \beta 4$ integrina, laminina-5 y LAD-1 (una proteína localizada en la lámina lúcida) que unen las células epiteliales de la membrana basal. Los filamentos de anclaje junto con el colágeno VII forman complejos de adhesión que unen al citoesqueleto intracelular a las placas de anclaje de la dermis. [11,12,13,14,15] En el pénfigo, autoanticuerpos IgG actúan contra los componentes de la unión dermo-epidérmica disparando una reacción autoinmune,

interfiriendo con la adhesión de los queratinocitos basales epidérmicos a la membrana basal, hay fragilidad de la piel que resulta en ampollas subepidérmicas. [3,11,15] Linfocitos autorreactivos TCD4 son probablemente cruciales en el inicio de la respuesta autoinmune, ya que responden al reconocimiento de distintos epitopos de la porción extracelular del AGPB2, produciendo citocinas tales como IL-4, IL-5, IL-13 y que presumiblemente induzcan a la producción de autoanticuerpos subtipo IgG4 Th2 dependiente, el cual ha sido visto en estados activos de esta enfermedad. Se piensa que también el sistema del complemento (tanto la vía clásica como la alternativa) juega un rol crítico en la quimioatracción celular inflamatoria a la membrana basal tal como la eosinofilia tisular en las ampollas y que pueden también ser causales de estas lesiones [3,10,15,16,17] En pacientes con PB y herpes gestacional (una enfermedad inmunológicamente idéntica y propia del embarazo) los anticuerpos reconocen en el 90% de los casos uno de cuatro epitopos principales relacionados con la porción extracelular del AGPB2 terminación NC16A [noncollagenous domain 16], específicamente en la porción terminal-NH₂, seguido otros como la porción central y terminal-COOH; aunque también anticuerpos directos contra AGPB1 a menudo están presentes en el pénfigo bulloso. [11,14,15,18] En estados tempranos la enfermedad a menudo es difícil de reconocer y puede imitar una gran variedad de condiciones clínicas, el cuadro característico es el desarrollo de ampollas tensas, que pueden originarse en la piel inflamada o la piel de apariencia normal. Comienza por una erupción cutánea urticarial o eritematosa, el grado de prurito varía de ninguno a intenso y puede preceder a la aparición de las ampollas, las cuales son simétricas, contienen un líquido claro o teñido con sangre. Habitualmente las ampollas se diseminan por todo el cuerpo, con predilección por las zonas de flexión de los miembros, cara anterior de abdomen y muslos, aunque también se producen formas localizadas. [2,4,8,10,19]

En casos típicos, el diagnóstico puede hacerse a partir de tres elementos: Hallazgos clínicos, aspectos histológicos y técnicas inmunológicas. PB puede ser distinguido de otras enfermedades ampollosas de la piel al reunir por lo menos tres de cuatro de los siguientes criterios diagnósticos: ausencia de cicatrices atróficas, ausencia de lesiones en mucosas, sin extensión importante a la cabeza y cuello y una edad mayor a los 70 años. Esta enfermedad es clínica e inmunológicamente distinta del grupo de enfermedades intraepiteliales autoinmunes cuyos síntomas cursan con cuadros erosivos tanto en piel y mucosas. [4,11,20] Aunque la clínica nos lleva a encontrar un correcto diagnóstico, el método fiable es la técnica de inmunofluorescencia [IF]: tanto la IF directa que muestra los depósitos de los autoanticuerpos de IgG y el Complemento [C3] en la unión dermoepidérmica y la IF indirecta que muestra los autoanticuerpos circulantes dirigidos contra las proteínas de la membrana basal: AGPB 1 y 2. También es útil para una localización más precisa del sitio de unión antígeno anticuerpo, lo que ayuda a separar de otras enfermedades bullosas autoinmunes como la epidermólisis bullosa adquirida y el lupus eritematoso sistémico bulloso donde la fluorescencia está en la base de la ampolla o unión dérmica, del pénfigo bulloso donde la fluorescencia está generalmente en la parte superior, en la unión epidérmica. [1,2,8,20,21,22,23] Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros

casos atípicos tales como aquellas enfermedades ampollosas con predominio a la mucosa, con topografías inusuales o lesiones ampollosas que dejan cicatriz; y aquellas enfermedades autoinmunes con depósitos de IgG (pénfigo cicatricial, epidermólisis bullosa, epidermólisis bullosa adquirida) que pueden ser descartadas por técnicas moleculares o inmunológicas más sofisticadas. Eritema multiforme, dermatosis por IgA linear, pénfigo vulgar, pénfigo paraneoplásico, algunos desordenes bullosos inducidos por drogas, impétigo e infecciones virales agudas pueden ser confundidos con PB a la primera consulta. [3,4,7,20] El objetivo del tratamiento consiste en suprimir los signos clínicos de PB suficientemente para tolerar la enfermedad de quien la padece (reducción de las formaciones ampollosas, lesiones por urticaria y prurito), esta condición a menudo corre un lapso de meses a años por parte del paciente. Algunos autores consideran este padecimiento autolimitable y que usualmente remite de manera independiente en cinco años posteriores a su aparición. [7,21,24] Los corticosteroides sistémicos representan el tratamiento estándar, particularmente orales; pero pueden estar asociados con efectos adversos graves, incluidas algunas muertes, sobre todo en los ancianos por arriba del 40% de defunciones anuales bajo estas condiciones. Entre los esquemas se incluyen: prednisona o prednizolona, azatioprina, dapsona, metrotexato, ciclosporina, ciclofosfamida, recambio plasmático, eritromicina, tetraciclina y nicotinamida; algunos de estos tienen el potencial para producir efectos adversos graves, como mayor sensibilidad a infecciones serias, daño renal y hepático y supresión de la médula ósea; además, muchos son muy costosos. Algunos recomiendan el uso de esteroides muy potentes, que pueden ser adecuados en la enfermedad moderada y localizada, no obstante, el alto costo tiende a ser igualmente un gran problema para el esquema completo de tratamiento. Otros autores refieren el reemplazo de corticosteroides sistémicos por tópicos, dando altas dosis de dermocorticoides como dosis de inducción a la terapia (clobetasol propionate: 30-40g por día). Sin importar el corticosteroide preescrito, la dosis de inducción debe ser mantenida cerca de un mes, logrando la desaparición completa de las lesiones; la evaluación semanal de la eficacia al tratamiento se basará en la aparición de nuevas ampollas por día. Luego, la dosis puede irse estrechando en un periodo de 4-6 meses hasta mantener una dosis equivalente a 5-7mg de prednisona por día o de 20-30g por semana de clobetasol propionate. En casos severos es necesario recurrir de la plasmaféresis que remueve los autoanticuerpos y mediadores inflamatorios desencadenantes. [1,2,4,7,11,22,24] El pronóstico muchas veces no es alterado con el tratamiento, siendo la sobrevivencia muy pobre, con una tasa de mortalidad entre el 25 al 40% después de un año de tratamiento. [2,4,25]

Caso

Paciente masculino que contaba con 33 años de edad al inicio de su padecimiento (Mayo de 1992), originario de la población de Atlixco en Puebla, México, actualmente reside en la ciudad de Puebla, casado e investigador de microbiología en suelos. Refiere como antecedentes ser sensible al piquete de mosco desde niño que le ocasiona reacción alérgica, haber estado expuesto a insecticidas órgano fosforados por mas de 10 años y haber trabajado en un

laboratorio de investigación con estreptomina, kanamicina y ácido nalidixico durante 6 meses sin tomar las adecuadas protecciones. Su padecimiento se inicia gradualmente con prurito y posteriormente ardor en sien derecha, tórax y hombro derecho seguida de la aparición de ampollas con contenido hialino de 3 mm de circunferencia aproximadamente en ambas sienes y que cuando confluían entre si medían hasta 2 cm. de diámetro; posteriormente aparecieron en tórax, brazo derecho, espalda, región occipital, antebrazos y cara interna de muslo derecho, por lo que acude a facultativo quién originalmente le diagnóstica impétigo y le prescribe Rifampicina en spray y una pomada con antibiótico no especificado durante 3 meses sin encontrar resolución de su problema, posteriormente se realiza cultivo de líquido vesicular resultando negativo hacia algún agente específico, razón por el cual acude a dermatólogo quién clínicamente le diagnostica PB prescribiéndole de manera alternada y por periodos de 6 meses: meticorten (prednisona) 25mg cada 8 horas, novacort (cloprednol) 5mg cada 12 horas y calcort (deflazacort) 6mg cada 8 hrs. con uso estricto de ropa interior de algodón. El tratamiento antes prescrito controló el cuadro por aproximadamente 5 años, por razones económicas y tediosas del tratamiento decide atenderse con médico homeópata quién le prescribe tratamiento no especificado durante un año con seis meses y al parecer logra su curación ya que las lesiones no han vuelto a aparecer hasta la fecha actual quedando cicatrices en abdomen y antebrazo derecho por lesiones del rascado crónico como se puede observar en las fotos [Figuras 1, 2 y 3].

Discusión

Hasta la actualidad se desconoce la causa de PB, muchos autores refieren ciertos antecedentes genéticos o exposiciones a determinados factores que pueden contribuir a la enfermedad, mucho de lo anterior entra en debate sin dejar nada en específico. En el caso que presentamos, es importante recalcar algunos puntos que el interrogatorio aporta y que posiblemente fueron factores desencadenantes en el inicio y curso de la enfermedad.

Algunos autores consideran los antecedentes familiares como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, sin embargo en nuestro caso el interrogatorio no hace referencia a ningún antecedente hereditario de importancia. Otro de los antecedentes, posiblemente el más importante, es la exposición del paciente a ciertos fármacos, específicamente hablando: estreptomina, kanamicina y ácido nalidixico, el manejo de estos medicamentos sin el uso de guantes dejaron durante un periodo de 6 meses, el contacto directo entre la piel del paciente con cada uno de estos fármacos, lo que pudiera dentro de ese lapso haber desencadenado las respuestas inmunológicas específicas a la unión dermoepidérmica. [8,9,10]

Según la literatura, el diagnóstico fiable para PB consiste en pruebas inmunológicas con la detección de anticuerpos contra antígenos específicos de la unión dermoepidérmica; en la presentación de este caso, el diagnóstico fue clínico pues no se utilizaron pruebas específicas para el diagnóstico de esta enfermedad, sin embargo, el paciente cumplía con tres de cuatro criterios diagnósticos también referidos por los mismos autores y que su presencia de las mismas hace alusión a

la enfermedad: ausencia de cicatrices atróficas, ausencia de lesiones en mucosas y sin extensiones dérmicas importantes a la cabeza y cuello. En base a lo anterior y a la limitación de la sintomatología por corticosteroides no podemos debatir el acierto por parte del dermatólogo en el diagnóstico de la enfermedad. [4,11,20]

De acuerdo a la bibliografía actual el tratamiento del PB sigue siendo el mismo, es decir, a base de esteroides sintomáticos generales así como tratamiento de las posibles complicaciones; por lo tanto el tratamiento solo es conservador y no resuelve de fondo el problema.

En el caso que nos ocupa, el paciente recurrió a la medicina alternativa a base de extractos de vegetales ignorando los principios activos usados, obteniendo aparentemente buenos resultados pues hasta el momento no ha manifestado recaídas; sin embargo, algunos autores consideran este padecimiento autolimitable desapareciendo de manera independiente; por todo lo anterior, nosotros no podemos determinar si en verdad remitió su padecimiento con este tipo de medicina o por si sola se autolimitó. [7,21,24]

Con base a su remisión, los mismos autores estiman que después de un lapso de cinco años los pacientes mejoran de manera independiente sin encontrar hasta la actualidad una explicación sólida; bajo la presentación de este caso, el paciente remitió en un periodo aproximado de 8 años posteriores a la aparición de PB, lo que deja más en duda si su mejora fue por la terapéutica empleada dentro del año y medio de tratamiento, o si la enfermedad desapareció hasta la fecha por el curso natural de esta misma. [7,21,24] Si bien el paciente hasta la actualidad no ha manifestado recaídas, aún conserva cicatrices de aspecto atrófico en abdomen y brazo derecho (Fotografías 1, 2 y 3), la explicación de las mismas no forma parte del cuadro clínico de pénfigo buloso, sin embargo, estas podrían explicarse debido a la alta recurrencia de las lesiones que el paciente refería sobre los sitios antes mencionados cuando se rascaba debido al prurito intenso que precedía a la aparición de las vesículas. [2,4,8,10,19]

Al parecer poco se ha hecho con respecto a la búsqueda de una cura, tal vez porque la incidencia de esta enfermedad es poco frecuente, sin embargo es importante ya que puede ocasionar la muerte sobre todo en pacientes de avanzada edad, el hecho de que el paciente encontró solución a este problema en la medicina alternativa demuestra que aún falta mucho por investigar en cuanto a la cura de este tipo de patología.

Referencias

1. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with Bullous Pemphigoid. N Engl J Med, Vol. 346, No. 5. January 31, 2002.
2. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Intervenciones para el Penfigoide Buloso (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus. Mayo del 2006; Num 1.
3. Lawrence Chan, MD. Bullous Pemphigoid. eMedicine, September 2, 2005.
4. Bernard P .Bullous pemphigoid. Orphanet Encyclopedia May 2006.
5. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk Factors for Lethal Outcome in Patients With Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol. Vol 138, July 2002; 903-908.

6. Roujeau JC, Lok C, Garin SB, et al. High Risk of Death in Elderly Patients With Extensive Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. Vol. 134, Apr 1998; 465-469.
7. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 214-221.
8. Bower C. Bullous pemphigoid: guide to diagnosis and treatment. *Prescriber* 19 June 2006.
9. Kavak A, Parlak AH, Çetinkaya R, Tüzüner. Bullous pemphigoid on an incision scar of total knee prosthesis. *Indian J Dermatol* 2006; 51:70-72.
10. Öztürkan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Tükdogan P, Inanir I, Lekili M. Bullous pemphigoid associated with prostate adenocarcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70: 39-41
11. Stern RS. Bullous Pemphigoid Therapy - Think Globally, Act Locally. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 5. January 31, 2002.
12. Koster J, Geerts D, Favre B, Borradori L, Sonnenberg A. Analysis of the interactions between BP180, BP230, plectin and the integrin $\alpha 6 \beta 4$ important for hemidesmosome assembly. *Journal of Cell Science* 116, 387-399, 2003.
13. Nishizawa Y, Uematsu J, Owaribe K. HD4, a 180 kDa Bullous Pemphigoid Antigen, Is a Major Transmembrane Glycoprotein of the Hemidesmosome. *J. Biochem*, Vol. 113, No. 4, 493-501, 1993.
14. Agosto GD, Latini A, Carducci M, et al. Evaluation of Recombinant Antigen-Based Assays for Diagnosis of Bullous Autoimmune Diseases. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, July 2004, p. 762-765.
15. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 116, No. 5. May 2006.
16. Nelson KC, Zhao M, Schroeder PR, et al. Role of different pathways of the complement cascade in experimental bullous pemphigoid. *J. Clin. Invest.* 116:2892-2900, 2006.
17. Sharma PK, Rath N, Sharma SK, Gautham RK, Kar HK. Eosinophilic leukemoid reaction in a case of bullous pemphigoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68:359-360.
18. Schumann H, Baetge J, Tasanen K, et al. The Shed Ectodomain of Collagen XVII/BP180 Is Targeted by Autoantibodies in Different Blistering Skin Diseases. *American Journal of Pathology*. 2000;156:685-695.
19. Goel A, Balchandran C, Shenoi SD, Pai SB. Non-bullous variant of bullous pemphigoid: Role of immunofluorescence in diagnosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:294-295.
20. Vaillant L, Bernard P, Joly P, et al. Evaluation of Clinical Criteria for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. Vol. 134; Sep 1998; 1075-1080.
21. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A Systematic Review of Treatments for Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. Vol 138, Mar 2002; 385-389.
22. Korman NJ. Oral and Topical Corticosteroids in Bullous Pemphigoid. *N Engl J Med*, Vol. 347: 143-145, No. 2. July 11, 2002.
23. Iranzo P, López I, Robles MT, et al. Bullous Pemphigoid Associated With Mantle Cell Lymphoma. *Arch Dermatol*. Vol. 140, Dec 2004.
24. Goon ATJ, Tan SH, Khoo LSW, Tan T. Tetracycline and Nicotinamide for the Treatment of Bullous Pemphigoid: Our Experience in Singapore. *Singapore Med J* 2000 Vol 41(7): 327-330.
25. Joly P, Benichou J, Lok C, et al. Prediction of Survival for Patients with Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2005; 141:691-698.

Figuras 1, 2 y 3. Abdomen del paciente vista lateral y anterior, pueden observarse cicatrices tróficas por el rascado crónico en distintos puntos de la región.

