

Penfigoide ampolloso: casuística de 32 años

Martha Patricia Solís-Arias^{1*}, Georgina Rodríguez-Gutiérrez¹, Alma Angélica Rodríguez-Carreón¹, Elisa Vega-Memije² y Luciano Domínguez-Soto³

¹Servicio Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.; ²Servicio Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.; ³Servicio de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Resumen

Objetivo: existen pocos datos epidemiológicos del penfigoide ampolloso (PA) en Latinoamérica. El objetivo de este estudio fue identificar la frecuencia y características clínicas del PA en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México y compararlos con las estadísticas internacionales. **Material y métodos:** se efectuó un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México durante el periodo comprendido entre enero de 1979 a diciembre 2011. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de PA. Se documentó: edad, sexo, inmunofluorescencia directa y enfermedades asociadas. **Resultados:** se obtuvo un total de 42 pacientes con diagnóstico de PA, de los cuales el 55% eran mujeres. El 66% fue mayor de 60 años. Se documentó asociación con diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades neurológicas. Durante la última década, la incidencia se triplicó en comparación con décadas anteriores. De las enfermedades ampollasas ocupa el segundo lugar en frecuencia con un 22%. **Conclusión:** los datos epidemiológicos de nuestros casos son similares a los reportados en la literatura mundial, salvo que la enfermedad ampollasas más frecuente es el pénfigo vulgar y no el PA, que ocupa el segundo lugar.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampolloso. Incidencia. México.

Abstract

Objective: there are few epidemiological data of bullous pemphigoid in Latin America. The aim of this study was to identify the frequency and clinical characteristics of bullous pemphigoid in the Mexico City, General Hospital Dr. Manuel Gea González, and compare this with international reports. **Materials and methods:** we conducted a retrospective analysis of patients from the Department of Dermatology in Mexico City, General Hospital Dr. Manuel Gea González, between January 1979 and December 2011. We included patients with a clinical and/or histological diagnosis of bullous pemphigoid recording age, sex, direct immunofluorescence, and associated diseases. **Results:** a total of 42 patients diagnosed with bullous pemphigoid were found, of which 55% were women. Two thirds of patients were over 60 years of age. The most common associated diseases were diabetes mellitus, hypertension and neurological disorders. The incidence has tripled in the last decade. In the group of blistering diseases, bullous pemphigoid ranked second in frequency with 22% of patients. **Conclusions:** our findings are similar to those reported in the literature, but differs being pemphigus vulgaris the most frequent in the group of autoimmune blistering diseases.

KEY WORDS: Bullous pemphigoid. Incidence. Mexico.

Correspondencia:

*Martha Patricia Solís-Arias
Servicio de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Avda. Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.
E-mail: mpatysss@yahoo.com
dra_elisa_vega@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 12-03-2013

Fecha de aceptación: 17-05-2013

Introducción

El PA pertenece al grupo de enfermedades ampollas autoinmunes subepidérmicas que se caracterizan por la producción de autoanticuerpos en contra de distintos componentes de la membrana basal. La distinción entre pénfigo y penfigoide se realizó por primera vez en 1953 por Lever WF, quien describió la diferencia entre la formación de una ampolla intraepidérmica y subepidérmica¹.

En el PA se producen autoanticuerpos dirigidos contra dos antígenos diferentes de los hemidesmosomas de la unión dermoepidérmica: el antígeno 1 del PA (BPAg1), de 230 kD, que es una proteína intracitoplasmática de la familia de las plaquinas, y el antígeno 2 del PA (BPAg2), de 180 kD, que es una proteína transmembranal, en su mayor parte con un dominio extracelular, y que está constituida mayoritariamente por colágeno XVII¹.

El penfigoide se caracteriza clínicamente por la formación de ampollas a nivel de piel y/o mucosas. Histológicamente se encuentra una ampolla subepidérmica, y por inmunofluorescencia existe un depósito de inmunoglobulinas (IgG) y/o complemento (C3) en la zona de la membrana basal².

En Europa occidental el PA es la causa más común de enfermedades ampollas, mientras que en países orientales es menos común³.

La incidencia internacional de PA se ha estimado entre 2.5-14 nuevos casos/millón/año²⁻⁷. En un estudio reciente prospectivo en Suiza, fueron reportados 12.7 nuevos casos/millón/año⁴. Estos hallazgos son similares a los de EE.UU. (10 nuevos casos/millón/año), Francia (10.4 nuevos casos/millón/año), Alemania (13.4 nuevos casos/millón/año) y Escocia (14 nuevos casos/millón/año)⁵⁻⁷. En comparación con otros países como Kuwait y Rumania, que reportan una incidencia mucho menor de 4.6 y 2.5 nuevos casos/millón/año, respectivamente^{3,9}.

Afecta más a adultos mayores, con un promedio de edad de 70-80 años¹³, con un predominio en mujeres. Se ha estudiado la asociación de PA con otras enfermedades como neoplasias, diabetes *mellitus* y alteraciones neurológicas. Sin embargo, es controversial si estas enfermedades son debidas a edad avanzada o si existe una correlación con esta afección¹.

En relación con la mortalidad en pacientes con PA, existen estudios que consideran que la mortalidad no es significativamente diferente a lo esperado para la población general por grupo de edad²¹. Múltiples

estudios europeos, realizados durante la última década, han demostrado una mortalidad aproximada del 40% en los pacientes dentro del siguiente año posterior al diagnóstico¹⁷⁻¹⁹. En Suiza, la mortalidad fue tres veces mayor a lo esperado para la población general de edad avanzada, siendo la asociación con enfermedad neurológica la de mayor riesgo para este resultado²⁰.

Existen pocos datos epidemiológicos sobre el PA en Latinoamérica¹². En México, no existen reportes epidemiológicos, pero sí existen reportes de casos aislados^{25,31,32,36}. El objetivo de este estudio es identificar la frecuencia de PA en el Hospital General de la Ciudad de México Dr. Manuel Gea González y establecer su distribución por sexo y edad, y comparar los resultados con las estadísticas nacionales e internacionales.

Material y métodos

Se efectuó un estudio retrospectivo y descriptivo en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México del periodo comprendido entre enero de 1979 a julio 2011, que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de PA.

La recolección de datos se obtuvo a partir de los registros histológicos del Servicio de Dermatología y de las correspondientes historias clínicas. Se tomaron en cuenta edad, sexo, inmunofluorescencia directa y enfermedades asociadas.

Resultados

En total, se encontraron 42 pacientes con diagnóstico histopatológico de PA, de los cuales 23 (55%) eran mujeres (Fig. 1), con una relación de 1.2:1. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 66.5 años, con un rango de 18 y 105 años. El grupo etario con mayor número de casos fue el comprendido entre los 80-90 años. El 66% de los pacientes fueron mayores de 60 años (Fig. 2).

En cuanto al cuadro clínico de 31 pacientes, el 71% presentó prurito. El 96% presentó vesículas o ampollas sobre una base eritematosa (40%). La afección en piel y mucosas se presentó solo en seis pacientes (Tabla 1).

En 17 pacientes se encontró una asociación con otras enfermedades: el 47% era hipertenso; 41% padecía diabetes *mellitus* tipo 2, y el 16% tenía antecedentes de una enfermedad neurológica. En dos pacientes se documentó una afección inmune previa: vitíligo y psoriasis (Fig. 3).

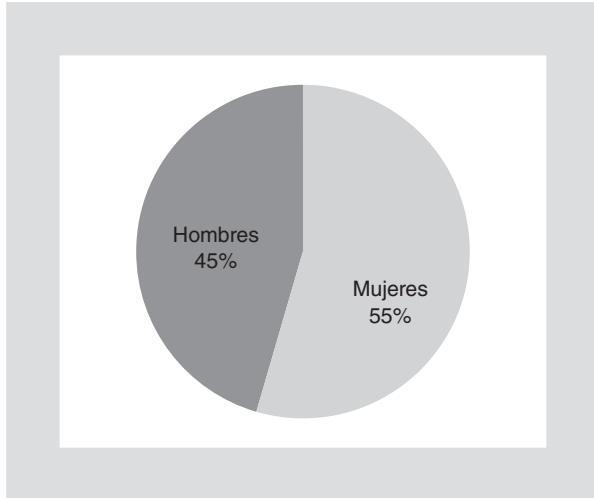


Figura 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo a género.

Tabla 1. Características del cuadro clínico

Cuadro clínico 31 pacientes	N.º de pacientes (%)
Presencia de prurito	22 (70.9%)
Morfología de las lesiones	
Vesícula/ampolla	30 (96%)
Base: eritematosa	12 (40%)
Piel normal	18 (60%)
Roncha, placa urticaria	9 (29%)
Erosión/úlceras	17 (54%)
Sitio de afección	
Solo piel	25 (80%)
Piel y mucosas	6 (20%)

Discusión

El PA se considera la enfermedad ampollosa más común en EE.UU., Inglaterra, Escocia, Alemania, Suiza, Francia y Singapur. Esto último llama la atención por su situación geográfica^{4-7,9}. El pénfigo es la enfermedad ampollosa más común en Rumania y en la mayoría de los reportes de países orientales como Kuwait, Tailandia, Malasia^{4,8,10,11}. En nuestro hospital, dentro de la clínica de enfermedades ampollosas, el pénfigo vulgar es el más frecuente, y ocupa el 61.13%. En segundo lugar, se encuentra el PA con 22.27% de los pacientes (Tabla 2), esto sin incluir los casos de penfigoide gestacional.

Durante los últimos años, la incidencia de PA en nuestro servicio ha aumentado en forma considerable (Fig. 4). Esto coincide con otros estudios como el realizado por Langan, et al., en Inglaterra, donde se reportó un incremento estimado por año del 17%.

Durante los 11 años que se analizaron aumentó 4.8 veces la incidencia. Estos hallazgos también se han descrito en Francia y Alemania².

En este estudio, el PA fue más frecuente en mujeres, al igual que en la mayoría de los reportes, donde la relación mujer a hombre va desde 1.3:1 a 2.7:1^{11,15}. El promedio de edad es de 66.5 años. La incidencia aumenta con la edad (Fig. 2). Estos datos apoyan las estadísticas de estudios previos, donde se ha descrito que en la población mayor de 80 años la incidencia aumenta de 150-180 pacientes nuevos/millón/año. En pacientes mayores de 90 años el riesgo es 297 veces mayor que en menores de 60 años^{6,14,15}.

La enfermedad también puede afectar a jóvenes. En nuestro servicio, durante los últimos 32 años se han documentado 10 pacientes con PA, con un promedio de edad de 37 años. Bourdon-Lanoy¹⁶ encontraron 74 pacientes con PA con edad de 46 ± 11 años, en

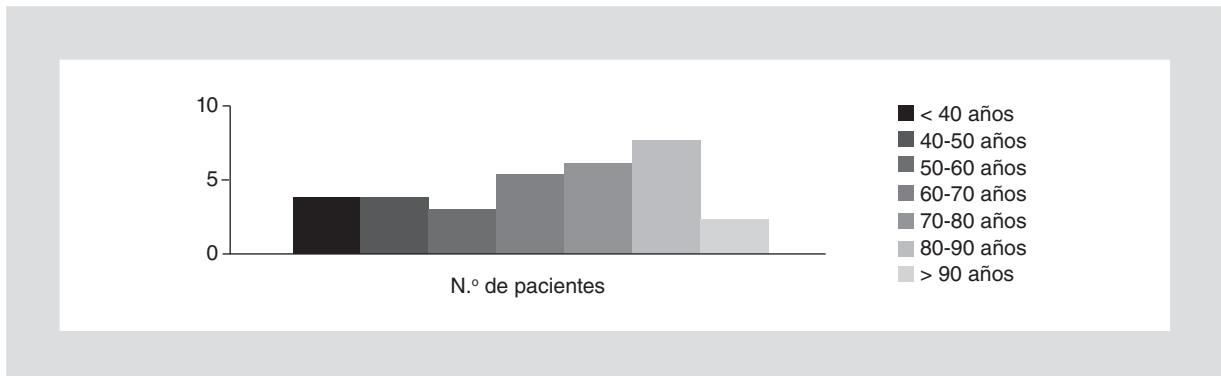


Figura 2. Edad al diagnóstico de PA (Hospital General de la Ciudad de México Dr. Manuel Gea González).

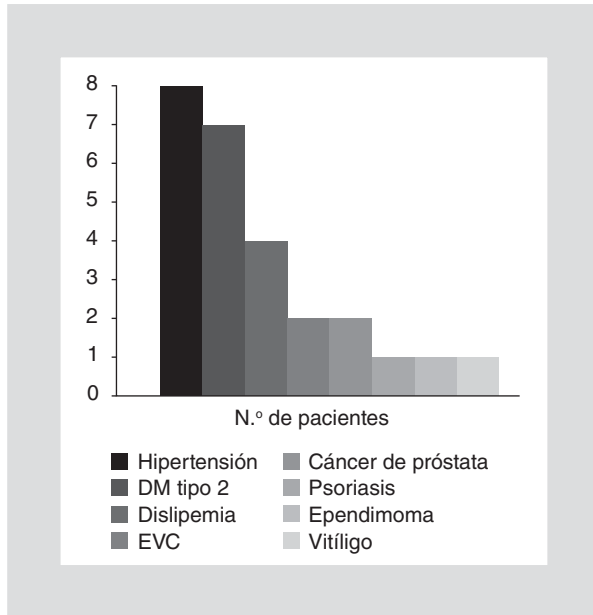


Figura 3. Asociación con otras enfermedades.

un periodo de 30 años, en quienes la enfermedad se presentó en una forma más severa y activa, probablemente, por la mayor expresión de autoanticuerpos anti-BP180, que se considera marcador de mal pronóstico. Además, en estos pacientes se documentó una mayor incidencia de dermatosis asociadas con daño a la membrana basal (dermatitis atópica, liquen plano y psoriasis), se desconoce su etiología; sin embargo, puede relacionarse por autoinmunización en contra de los componentes de los hemidesmosomas¹⁶.

En cuanto a enfermedades sistémicas asociadas, llama la atención que la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 fue mayor en nuestros pacientes (41%) en comparación con la población general mexicana mayor de 60 años (21.2%). No existe diferencia entre la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes con PA y la población general (47 y 50%, respectivamente). Esta asociación no se ha demostrado ser estadísticamente significativa en estudios previos¹.

Dos pacientes tenían antecedente de otras dermatosis de afección inmune (vitíligo y psoriasis). Se ha reportado la asociación de PA con varias enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, lupus eritematoso y trombocitopenia autoinmune^{25,27-29}. Probablemente, se relaciona con un aumento en la susceptibilidad genética para desarrollar enfermedades autoinmunes, y en los últimos años se ha reportado la asociación de interleucina 17 (IL-17) con estas enfermedades autoinmunes, incluyendo otras dermatosis como psoriasis, liquen

Tabla 2. Estadística de enfermedades ampollas del Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F.

Enfermedades	N.º de pacientes	Porcentaje
Pénfigo vulgar	118	61.13%
PA	43	22.27%
Pénfigo seborreico	12	6.20%
Pénfigo foliáceo	10	5.18%
Pénfigo vegetante	4	2.07%
Dermatitis herpetiforme	3	1.55%
Penfigoide gestacional	2	1.03%
Pénfigo paraneoplásico	1	0.50%
Epidermolisis bullosa adquirida	1	0.50%
Totales 1979-2011	195	100%

plano y vitíligo. Arakawa, et al. reportaron que en PA la inflamación está regulada por células Th17³⁰.

Por lo tanto, esta asociación con dermatosis inflamatorias no es solo por la inflamación a nivel de la unión dermoepidérmica que lleva a la formación de autoanticuerpos¹. Es también por la producción de IL-17 por las células T cooperadoras (Th17), que desempeñan un papel importante en su patogénesis³⁰.

En los últimos años, se reportó asociación del PA con alteraciones neurológicas tales como evento

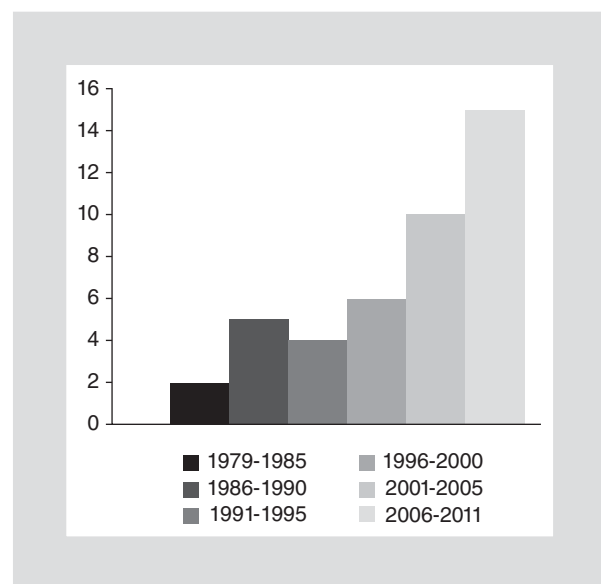


Figura 4. Incidencia en el tiempo, PA. (Hospital General de la Ciudad de México Dr. Manuel Gea González).

vascular cerebral (EVC), deterioro cognitivo mayor, enfermedades psiquiátricas, epilepsia y, especialmente, esclerosis múltiple^{23,26}; de hecho, en el 16% de nuestros pacientes existía el antecedente de enfermedad neurológica. Por lo tanto, es importante investigar estos antecedentes en los pacientes con PA antes de considerar que el trastorno neurológico se debe a la edad, hipertensión u otras comorbilidades, puesto que existe evidencia de la expresión de ambos antígenos del pemfigoide (BP180 y BP230), tanto en piel y en otros órganos como el sistema nervioso central, incluyendo retina, tejido muscular, epitelial y su función como molécula de adhesión en la matriz celular^{22,24,33-35}.

Una de las limitantes importantes de este estudio fue la falta de datos serológicos que apoyaran el diagnóstico clínico patológico realizado en estos casos; y solo se realizó inmunofluorescencia directa en 15 pacientes.

Además, la muestra de pacientes de la cual se pudo obtener antecedentes personales patológicos fue pequeña, por lo que es necesario implementar un protocolo de estudio prospectivo que incluya todos estos datos para obtener datos concluyentes.

Conclusión

En los últimos años, se ha observado un incremento en las tasas de incidencia de PA; este incremento puede ser por el aumento en la esperanza de vida de la población en general, mayor conocimiento de la entidad o mejores técnicas diagnósticas. Además, algunos de estos casos puede ser por error en clasificación o un verdadero aumento en incidencia que requiere mayor investigación.

Posiblemente existen factores genéticos y ambientales que expliquen el porqué en nuestra población la enfermedad ampollosa más frecuente es el pénfigo vulgar y no el PA, como está reportado en la mayor parte de la literatura.

Bibliografía

- Schmidt E, Della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):427-38, viii-ix.
- Langan SM, Smeeth L. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – Incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Br Medical J*. 2008;337:a180.
- Baican A, Chiriac G. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):768-74.
- Korman NJ. Bullous pemphigoid: the latest in diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Dermatol*. 1998;134:1137-41.
- Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-East Scotland. *Br J Dermatol*. 2005;153:424-7.
- Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:434-40.

- Bernard P, Vaillant L, Labeille B. Incidence and distribution of sub-epidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol*. 1995; 131(1):48-52.
- Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004;43(12): 876-81.
- Wong SN, Chua SH. Bullous pemphigoid seen at the National Skin Centre: a 2-year retrospective review. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31:170-4.
- Adam BA. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. *Int J Dermatol*. 1992;31:42-5.
- Kulthanan K, Chularojanamontri L. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(1):66-72.
- Clinica de enfermedades ampollas. Centro dermatológico Pascua. <http://www.facmed.unam.mx/pascua/consult4.htm>.
- Parker SR, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Dermatol Clin*. 2011;29(1):69-79.
- Jung M, Kippes W, Messer G. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2 Pt 1):266-8.
- Marazza G, Pham HC, Schärer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009;161:861-8.
- Bourdon-Lanoy E, Roujeau JC. Bullous pemphigoid in young patients: a retrospective study of 74 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(2):115-22.
- Swerlick RA, Korman NJ. Bullous pemphigoid: what is the prognosis? *J Invest Dermatol*. 2004;122.
- Rzany B, Partscht K. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. 2002;138(7):903-8.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346(5):321-7.
- Cortés B, Marazza G, Naldi L. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2011.
- Parker SR, Dyson S. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):582-8.
- Jedlickova H, Hlubinka M. Bullous pemphigoid and internal diseases – A case-control study. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):96-101. Epub 2009 Oct 2.
- Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):631-6.
- Chen J, Li L, Chen J, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57(3):211-6.
- Tirado-Sánchez A, Montes-de-Oca G. Coexistence of bullous pemphigoid, vitiligo, and thyroid disease: a multiple autoimmune syndrome? *Dermatol Online J*. 2005;11(2):20.
- Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:637-43.
- Marcet B, Sibaud V, Geniaux M, Taieb A. Bullous pemphigoid, primary biliary cirrhosis and vitiligo: a multiple autoimmune syndrome? *Ann Med Intern*. 2002;153(5):349-50.
- Pasic A, Ljubojevic S, Lipozencic J, Marinovic B, Loncaric D. Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(4):426-7.
- Deguchi M, Tsunoda T, Tagami H. Resolution of bullous pemphigoid and improvement of vitiligo after successful treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(1):14-5.
- Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, et al. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol*. 2011;20:1022-4.
- Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(3):152-5. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.009. Epub 2011 Apr 14.
- Castellano Suárez JL. Gingival disorders of immune origin. *Med Oral*. 2002;7(4):271-83.
- Van den Bergh F, Eliason SL, Giudice GJ. Type XVII collagen (BP180) can function as a cell-matrix adhesion molecule via binding to laminin 332. *Matrix Biol*. 2011;30(2):100-8.
- Steiner-Champlaud MF, Schneider Y, Favre B, et al. BPAG1 isoform-b: complex distribution pattern in striated and heart muscle and association with plectin and alpha-actinin. *Exp Cell Res*. 2010;316(3):297-313.
- Claudepierre T, Manglapus MK, Marengi N, et al. Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J Comp Neurol*. 2005;487(2):190-203.
- Vega González MT, Peña Ortiz J, Ramos Garibay A, Llergo Valdez R. Pemfigoide ampolloso asociado con carcinoma epidermoide de pene. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatología Rev Mex*. 2009;53:100-5.