

Penfigoide ampolloso

Diana Sugey Vera-Izaguirre,¹ Marcia Karam-Orantes,² Elisa Vega-Memije³

RESUMEN

Antecedentes: El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad autoinmune frecuentemente observada en pacientes de edad avanzada. Su diagnóstico se establece con la combinación de características clínicas, histológicas e inmunopatológicas. El PA se caracteriza por la presencia de ampollas tensas asentadas en piel normal o eritematosa que tienen predilección por las extremidades y frecuentemente la enfermedad tiende a generalizarse. En el estudio histológico se observa una ampolla subepidérmica, con predominio de eosinófilos. Los estudios de inmunofluorescencia (IF) directa de piel perilesional muestran depósitos lineales de IgG y/o C3 en la zona de la membrana basal (ZMB). Pueden utilizarse corticosteroides tópicos para el penfigoide localizado; para el generalizado se utilizan dosis altas de corticosteroides y otras drogas inmunosupresoras, como dapsone y azatioprina. El PA es una enfermedad autolimitada, pero su curso y pronóstico va a depender del estado general del paciente geriátrico.

Palabras clave: Penfigoide ampolloso (PA), ampolla subepidérmica, inmunofluorescencia (IF), corticosteroides (CE).

INTRODUCCIÓN

El término “penfigoide” es utilizado para un grupo de enfermedades que comparten características clínicas de vesículas y ampollas, que en la histopatología muestran una ampolla subepidérmica, con infiltrado

ABSTRACT

Background: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune bullous disease commonly seen in the elderly. The diagnosis is established in combination of clinical, histologic and immunopathologic features. BP is characterized by the presence of tense bullae arising on normal skin or on an erythematous base, that have a predilection for the extremities and often tends to be generalized. The direct immunofluorescence (IF) studies on perilesional skin reveal linear basement membrane zone (BMZ) deposits of IgG and/or C3. Topical corticosteroids can be used for localized bullous pemphigoid and they may also be considered for generalized pemphigoid. Other immunosuppressive drug therapy is considered for patients who require high maintenance doses of corticosteroid, cases of adverse effects, and for patients whose disease does not respond completely to corticosteroid therapy. The course and prognosis of BP are variable but in general is a self-limiting disease.

Key words: Bullous pemphigoid (BP), immunofluorescence (IF), corticosteroids (CE.)

inflamatorio rico en eosinófilos y en menor proporción neutrófilos, así como anticuerpos IgG tanto circulantes como unidos a piel, contra proteínas específicas de la zona de la membrana basal (ZMB). Hay tres tipos principales de penfigoide: 1) Penfigoide ampolloso (primariamente enfermedad cutánea). 2) Penfigoide de membranas mucosas (primariamente enfermedad de mucosas). 3) Penfigoide (herpes) gestacional (primariamente una enfermedad cutánea en mujeres embarazadas).¹

Este artículo está enfocado a revisar al penfigoide ampolloso, con lesiones dermatológicas. La enfermedad se considera una enfermedad ampollosa autoinmune. La base de la autoinmunidad del PA fue sugerida por Jordon et al (1967) con la identificación de los depósitos de IgG y componentes del complemento en la piel de los pacientes con PA.²

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en el mundo

¹ Médico residente de la Especialidad de Dermatología.

² Médico residente de la Subespecialidad de Cirugía Dermatológica.

³ Médico adscrito de la División de Dermatología.

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaría de Salud, México, D.F.

Correspondencia:

Dra. Diana Sugey Vera-Izaguirre.

División de Dermatología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, 14000 México, D.F.

Tel: 56653511. Extensión 168.

E-mail: dvi00@yahoo.com

occidental,^{1,3} con una incidencia estimada de 10 casos por millón² y con una incidencia anual estimada de seis a siete casos por millón en poblaciones de Francia y Alemania.⁴ Es principalmente una enfermedad de pacientes de edad avanzada, primariamente individuos mayores de 60 años de edad. Raramente se ha reportado en infantes y niños, sin embargo, se han reportado casos en pacientes de todas las edades. Afecta ambos sexos por igual y no existe una fuerte asociación con raza o localización geográfica. No se conoce asociación con ningún gen HLA clase II y PA^{1,3-6} y no han podido ser identificados los factores etiológicos. Se han reportado eventos como trauma cutáneo local (cirugía), exposición a radiaciones ionizantes o ultravioleta, vacunación y medicamentos sistémicos asociados con el inicio de PA como furosemida, benzotiazidas, espironolactona y diazepam.

Muchos pacientes presentan una erupción prodrómica, erupción pre-ampollosa que consiste en máculas eritematosas, pápulas urticariformes y placas o, con menor frecuencia, lesiones eccematosas.⁴ Las vesículas y ampollas tienden a diseminarse y ocasionalmente forman rosetas.

Las lesiones típicas son ampollas tensas y grandes, las cuales tienen predilección por las extremidades (cara interna de muslos y áreas flexurales de brazos y piernas), área inguinal, axilas, abdomen y cuello^{1,5,6} (Figuras

1 y 2). Se involucra de forma menos común cara y piel cabelluda.⁷ El líquido de la ampolla es comúnmente claro, pero ocasionalmente puede ser hemorrágico. Estas ampollas frecuentemente permanecen intactas y no se deforman con la presión, su ruptura conduce a la formación de erosiones que evolucionan a costras y ocasionalmente pueden ser invadidas por bacterias patógenas. La dermatosis puede ser leve o intensamente pruriginosa o incluso ser asintomática. Pueden presentarse lesiones en mucosas,^{5,6} la frecuencia varía del 8% al 50%^{1,4} y es la mucosa oral la más afectada. Dentro de otras membranas mucosas involucradas se incluyen faringe, uretra y conjuntiva; las lesiones tienden a ser leves y transitorias y son generalmente observadas en pacientes con enfermedad cutánea extensa.¹

Existen múltiples variantes clínicas de la enfermedad: penfigoide dishidrosiforme, penfigoide vesicular, penfigoide nodular, penfigoide vulvar localizado de la infancia, penfigoide localizado pretibial y penfigoide vegetante.^{6,8}

Las características histológicas de la biopsia de una ampolla reciente son las mismas para el penfigoide ampoloso o gestacional e incluyen la presencia de ampolla subepidérmica con infiltración moderada a densa de eosinófilos y otras células inflamatorias dentro de la cavidad de la ampolla. No hay necrosis de la epidermis subyacente, excepto de la porción media



Figura 1.



Figura 2.

Figuras 1 y 2. Penfigoide ampoloso. Dermatitis generalizada, constituida por ampollas tensas con líquido claro y exulceraciones.

del techo de la ampolla, donde la ampolla tiene más tiempo de aparición. En algunos casos, los eosinófilos pueden ser observados en una dirección en aproximación con la ZMB. Los linfocitos también se observan frecuentemente y, en casos raros, predominan los neutrófilos. El infiltrado inflamatorio usualmente es confinado a la dermis papilar y a la porción superficial de la dermis reticular. Puede haber también edema en dermis papilar (*Figura 3*). Los diagnósticos diferenciales histológicos incluyen casos de dermatitis herpetiforme, dermatosis lineal por IgA cuando presentan el número incrementado de eosinófilos. Contrariamente, de for-

ma ocasional existen casos de PA que presentan un número incrementado de neutrófilos. En estas situaciones, la inmunofluorescencia (IF) directa es probablemente la forma más fácil de distinguirlos.⁸

Los procedimientos diagnósticos convencionales para el PA, como la (IF) directa e indirecta, e inmunoblot (IB); se han complementado con el método sensible y específico de ELISA.⁹

La (IF) es la investigación más notable para realizar el diagnóstico; la IF directa muestra depósitos de autoanticuerpos (IgG) en la unión dermo-epidérmica (*Figura 4*) y la IF indirecta muestra autoanticuerpos

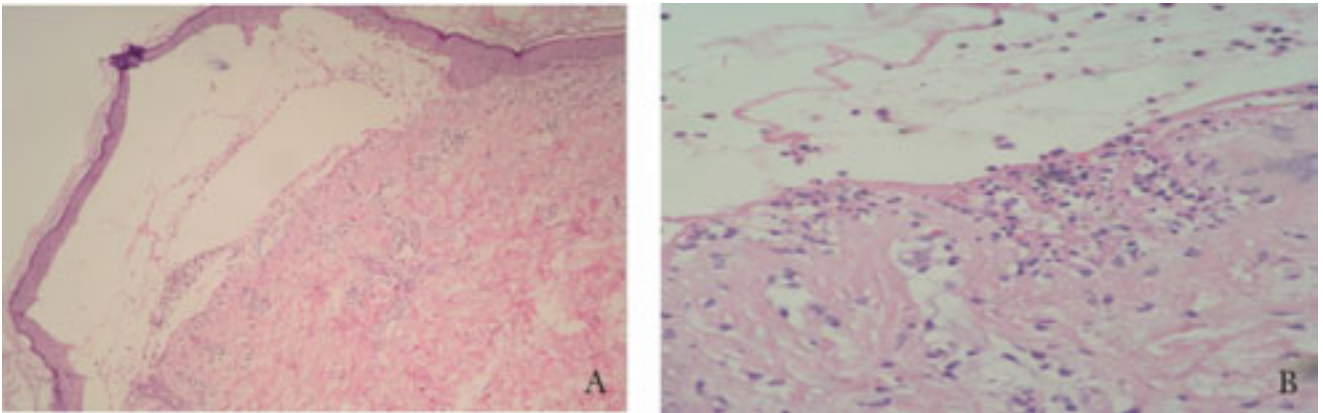


Figura 3. A. Formación de ampollas subepidérmicas e infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos y eosinófilos en la dermis y cavidad de la ampolla, por microscopia de luz. B. Un acercamiento muestra el infiltrado rico en eosinófilos (tinción de hematoxilina-eosina 4 y 60x).

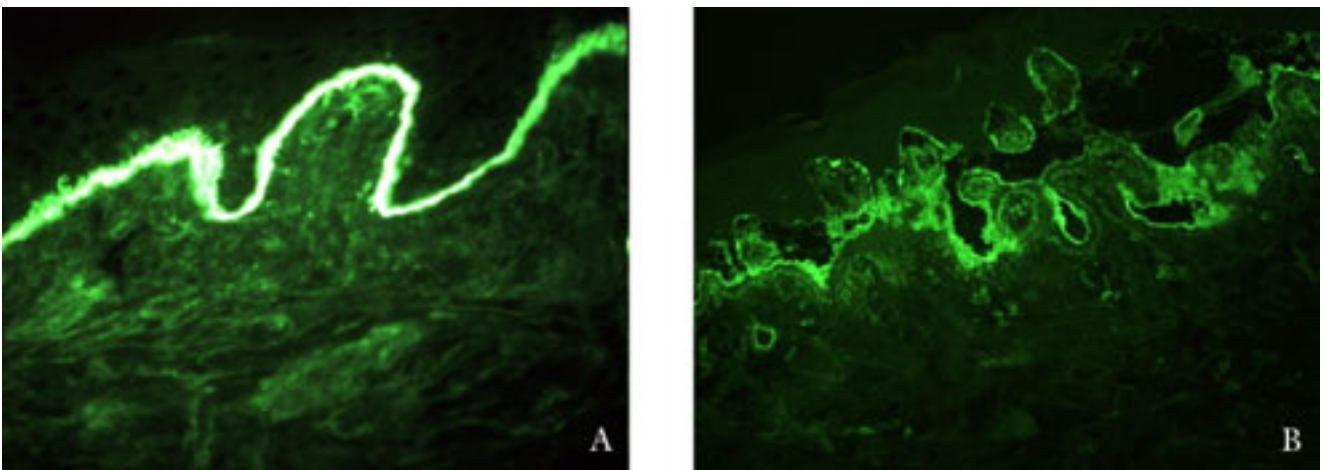


Figura 4. Penfigoide ampoloso. A. Estudios de inmunofluorescencia directa de piel perilesional que demuestran depósitos continuos de IgG en un patrón lineal a lo largo de la zona de la membrana basal. B. Depósitos de C3.

circulantes directamente dirigidos contra las proteínas de la membrana basal que se localizan en el lado epidérmico de la piel en la técnica de SALT split.³

Una biopsia perilesional para la IF directa muestra depósitos lineales de IgG y/o C3 en la ZMB en cerca del 100% de los casos; se pueden observar adicionalmente otras inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgD, o IgE) en la misma distribución.^{4-6,8} La IgG es la inmunoglobulina más comúnmente observada en un 60% a 90% de los casos en donde la IgG4 es la subclase predominante.⁸ La IF indirecta puede ser positiva en más del 90% de los pacientes con PA.

Los autoanticuerpos reaccionan con 2 componentes de los hemidesmosomas del epitelio estratificado: el antígeno del PA 230 (BP230) y el antígeno 180 (BP180).^{9,10} El antígeno del PA 230 ha sido implicado en la organización de los filamentos de queratina y es localizado en la placa de los hemidesmosomas de forma intracelular. El antígeno del PA 180, está involucrado en el anclaje del epitelio estratificado a la membrana basal subyacente, es una proteína transmembrana tipo II.

El PA es una enfermedad que resulta de una respuesta autoinmune anormal (autoanticuerpos) con una respuesta inflamatoria prominente (infiltrado celular). Las terapias del PA tienen como finalidad suprimir la inflamación y/o respuesta inmune. Antes de elegir la terapia, se deben considerar las variables relacionadas con la enfermedad (extensión del involucro y los síntomas) y con el paciente (edad; otras enfermedades como diabetes, hipertensión). El objetivo del tratamiento es la cicatrización de las lesiones existentes y la prevención de nuevas lesiones. La aparición de una lesión no requiere del incremento de la dosis del tratamiento.^{1,4,11}

En la literatura se menciona el uso de los corticosteroides tópicos potentes para el PA localizado. Un estudio reciente sugiere que incluso deben considerarse como tratamiento para el PA generalizado.¹² Para la enfermedad leve a moderada, las tetraciclinas y nicotinamida son una buena opción terapéutica.^{3,13}

La mayoría de los pacientes con PA generalizado requieren de terapia sistémica. Los corticosteroides son los agentes sistémicos más comúnmente utilizados.¹ Los corticosteroides tienen tanto efectos antiinflamatorios como inmunosupresores que resultan en una disminución de los linfocitos circulantes, eosinófilos, monocitos y basófilos. Los neutrófilos circulantes aumentan porque existe una liberación incrementada

de la médula ósea, una disminución en su remoción de la circulación y un aumento en su acumulación de la pared de los vasos.¹ La prednisona es el agente más frecuentemente utilizado y es suficiente como monoterapia en la mayoría de los casos. La dosis es de 0.5-1 mg/kg/día dependiendo de la severidad de la enfermedad. Se han utilizado los pulsos de corticosteroides con metilprednisolona intravenosa 1 mg diario por 3 días consecutivos para el control inicial de una enfermedad severa.¹⁴ Se debe pensar en la utilización de otros agentes inmunosupresores sólo si la dosis de los corticosteroides no se puede reducir a niveles aceptables, presencia de efectos adversos y en los pacientes en quienes su enfermedad no responde completamente con la terapia con corticosteroides. La azatioprina es el principal agente establecido, seguido del metotrexate.^{3,13} Otros inmunosupresores también frecuentemente utilizados son la ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato de mofetilo.^{1,4,5,15}

La azatioprina es un antimetabolito de las purinas y un imidazol derivado de la mercaptopurina; interactúa con los compuestos sulfhidrilo como el glutatión. Es utilizada a dosis de 2-5 mg/kg/día.^{1,16} El metotrexate es un antimetabolito y es un análogo del ácido fólico. La dihidrofolato reductasa (DHFR) reduce el folato a tetrahidrofolato, se utiliza a dosis de 10-25 mg semanalmente. La ciclofosfamida es un agente alquilante; los tejidos de proliferación y con altos rangos de mitosis son más susceptibles,¹ es utilizada a dosis de 1-2 mg/kg/día.¹⁷ La ciclosporina suprime la inmunidad celular significativamente y en menor grado la humoral, se utiliza a dosis de 6 mg/kg/día (en dos dosis iguales).¹⁸ El micofenolato de mofetilo es un inhibidor de la síntesis de purina en células T y B activadas. Se ha utilizado exitosamente como terapia coadyuvante, por ser ahorrador de corticosteroides, y también como monoterapia. El efecto terapéutico puede ser esperado después de 6 a 8 semanas de la administración continua de 0.5-1 g diariamente.⁴

Con terapias alternativas, el tratamiento puede llevarse a cabo con 50-200 mg/día de dapsona o 500-1,500 mg/día de sulfapiridina (asociada a menor hemólisis en comparación con la dapsona). La respuesta se obtiene después de 2 a 12 semanas. La dapsona y sulfapiridina se han utilizado de forma efectiva en pocos casos,¹⁹⁻²² administrada ya sea como monoterapia o en combinación con corticosteroides. La dapsona se inicia usualmente a dosis de 25-50 mg diarios, con un incremento semanal de 25 mg hasta obtener los efectos deseados. Su

mecanismo de acción en enfermedades inflamatorias no está bien entendido, se cree que inhibe la mieloperoxidasa mediada por el sistema citotóxico, el cual probablemente juega un papel en la destrucción de tejido por la quimiotaxis de neutrófilos.¹¹ Los efectos anti-inflamatorios de la dapsona se observan particularmente en las dermatosis con acumulación de neutrófilos, como la dermatitis herpetiforme y enfermedad lineal por IgA. En PA el rango de respuesta es alrededor del 45%, a pesar de que en unas series fue sólo del 15%.¹³ Se debe excluir la presencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la cual predispone al paciente a los efectos adversos hematológicos. Casi siempre puede observarse cierto grado de meta-hemoglobinemia (en personas jóvenes, un 15-20% es bien tolerado), siendo severa en pacientes deficientes de la enzima. La anemia hemolítica que se observa en pacientes dosis-dependientes se presenta en las primeras semanas de tratamiento. La hemólisis ocurre en el 100% de los pacientes, quienes reciben dosis de 200 a 300 mg diarios. Ambos efectos pueden reducirse con el tratamiento con cimetidina 400 mg de dos a tres veces al día o dosis altas de vitamina E 800 IU/día. El Probenecid reduce la excreción de dapsona, con lo que incrementa los efectos adversos.^{4,11}

Otros tratamientos se han reportado efectivos en el manejo del PA, incluyéndose la plasmaféresis,^{23,24} altas dosis de IgG intravenosa,^{25,26} tetraciclinas o eritromicina con o sin nicotinamida,²⁷ clorambucil,²⁸ tacrolimus²⁹ y talidomida.¹

La plasmaféresis consiste en el vaciamiento de la sangre del paciente, utilizando un filtro que separa los elementos celulares del plasma y regresando sólo los elementos celulares al paciente. Este procedimiento da como resultado la capacidad de remover los autoanticuerpos patogénicos. Altas dosis de IgG intravenosa es una fuente humana purificada de IgG del plasma. Las tetraciclinas y nicotinamida se utilizan usualmente juntas para el tratamiento de dermatosis ampollas autoinmunes. Las tetraciclinas tienen un efecto anti-inflamatorio así como propiedades moduladoras inmunes. El mecanismo no es claro, pero inhiben la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos. La nicotinamida es una vitamina cuyo mecanismo de acción en las enfermedades ampollas y otras dermatosis es desconocido. El clorambucil es también un agente alquilante del tipo de la mostaza nitrogenada que inhibe la síntesis del DNA.¹ El tacrolimus reduce aparentemente las lesiones urticariformes.⁴

El curso y pronóstico del PA es variable. A diferencia del pénfigo vulgar, el penfigoide ampolloso es una enfermedad que se autolimita y que usualmente se resuelve dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico. Exacerbaciones siguen a remisiones y son usualmente leves.^{1,4} A pesar de la introducción de los corticosteroides sistémicos, la mortalidad del PA no se ha mejorado y varía entre 0% y 40%.⁴ El riesgo de muerte aumenta con incremento de la edad en el inicio de la enfermedad y en la dosis de corticosteroides así como con la disminución de la albúmina sérica. La muerte ocurre frecuentemente dentro de las primeras 12 semanas de inicio del tratamiento.³⁰ Las causas de muerte incluyen efectos adversos de la terapia, debilidad generalizada y enfermedad subyacente asociada.

CONCLUSIONES

El PA es la enfermedad ampollas autoinmune más frecuente del mundo occidental. El objetivo del tratamiento es suprimir los signos clínicos del PA lo suficiente para hacerlo tolerable para el paciente. La mayoría de los pacientes con PA generalizado requieren de terapia sistémica. Los efectos inmunomoduladores de los corticosteroides usualmente conducen a una rápida supresión de la formación de ampollas; de hecho son el tratamiento principal desde su desarrollo, sin embargo, a pesar de su introducción de forma sistémica, la mortalidad del PA no se ha mejorado; por lo que aun cuando el penfigoide ampolloso es una enfermedad que se autolimita hay que brindarle la atención necesaria de forma cautelosa y precisa.

REFERENCIAS

1. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly. diagnosis and management. *Drugs Aging* 2003; 20: 664-78.
2. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US Medical Center. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1091-95.
3. Khumalo NP, Wojnarowska F et al. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 138: 385-89.
4. Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid. recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 319-26.
5. Fitzpatrick's et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Sixth Edition; Volume I: 574-79.
6. Bologna JL, Jean L, Jorizzo JL, Joseph L, Rapini RP. *Dermatology Mosby* 2003: 463-470.
7. Sison-Fonacier L, Bystryrn JC. Regional variations in antigenic properties of skin: a possible cause for disease-specific distribution of skin lesion. *J Exp Med* 1986; 164: 2125-30.

8. Barnhill RL, Crouson AN. *Textbook of dermatopathology*. McGraw-Hill Second edition. 1998: 181-83.
9. Mariotti FG, Terracina M, Ruffelli M., Cordiali-Fei P, Sera F, Zambruno G, Mastrogiacomo A, Di Zenzo G. Development of a novel ELISA system for detection of anti-BP 180 IgG and characterization of autoantibody profile in bullous pemphigoid patients. *British Journal of Dermatology* 2004; 151: 1004-10.
10. Diaz LA et al. Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180-kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestations sera. Immunolocalization of this protein to the hemidesmosome. *J Clin Invest* 1990; 86: 1088-94.
11. Diya F, Mutasim M. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 859-877.
12. Rojjeau JP, Benichou J et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-27.
13. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS et al. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147: 214-21.
14. Eaglstein WH, Siegel J. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1157-65.
15. Fine JD. Management of acquired bullous skin disease. *New Engl J Med* 1995; 333: 1475.
16. Ahmed AR. Azathioprine. *Int J Dermatol* 1981; 20: 461-69.
17. Ahmed AR. Cyclophosphamide review of relevant pharmacology and clinical use. *J Am Acad Dermatol* 1984; 6: 1115-1126.
18. Thivolet J, Barthelemy H, Rigot-Muller G et al. Effects of cyclosporine on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985; I: 334-335.
19. Person JR. Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. *Arch Dermatol* 1997; 113: 610-615.
20. Venning VA et al. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989; 120: 83-87.
21. Bouscarat F et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 686.
22. Jeffes EW, Ahmed AR. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1991; 25: 691-697.
23. Goldberg NS, Roenigk Jr HH et al. Plasmapheresis therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1484-85.
24. Roujeau JC, Guillaune JC, Morel P et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984; II: 486-89.
25. Engin L, Ahmed AR. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: analysis of current data. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 83-88.
26. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 825-35.
27. Thomas I, Khorenian S, Arbesteld DM. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 74-77.
28. Milligan A, Hutchinson P. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 769-01.
29. Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003; 139: 813-15.
30. Rzany B, Partscht K, Jung M et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-27.