

Penfigoide ampoloso secundario al uso de calcioantagonista

Laura Peña*, Virginia Salazar**

Resumen

El penfigoide ampoloso (PA), es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en el mundo occidental, con incidencia estimada de 10 casos por millón. Afecta a pacientes mayores de 60 años. Se ha relacionado con una larga lista de fármacos; se desconoce el mecanismo por el que ocurre, una hipótesis es que estos fármacos modifican la respuesta inmune o alteran los antígenos de la membrana basal en pacientes con predisposición genética. Los diagnósticos diferenciales incluyen dermatitis herpetiforme y dermatosis lineal por IgA. Caso clínico: paciente masculino de 76 años, con antecedentes de hipertensión arterial tratada con amlodipino, quien presenta lesiones tipo ampollas extensas que confluyen, ubicadas en región anterior de ambas piernas hasta tercio medio de muslos, y región anterior de miembros superiores hasta tercio proximal de brazos, incluyendo superficies flexoras, no descamativas, de superficie lisa, sin secreción, signo de Nikolsky negativo. La biopsia de piel reporta dermatitis de patrón vesicoampollar, presencia de bula sup-epidérmica con escasa celularidad, dermis papilar y reticular con edema e infiltrado constituido por eosinófilos. El tratamiento tiene como finalidad suprimir dicha respuesta, el objetivo es la cicatrización y los corticoides sistémicos son el fármaco de elección.

Conclusión: Los fármacos de uso habitual y frecuente, son los desencadenantes más frecuentes de esta patología, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Palabras Clave: Penfigoide ampoloso, biopsia, glucocorticoides.

Abstract

Bullous pemphigoid secondary to amlodipine ingestion

This illness is the most frequent autoimmune disease in the western hemisphere (estimated incidence 10/1 million cases). It affects patients older than 60 years and has been related to many drugs. The mechanism is unknown, but one hypothesis is that these drugs modify the immune answer or alter the basal membrane antigens in patients with a genetic predisposition. The differential diagnosis include herpetiform dermatitis and linear dermatosis caused by IgA. We present a male patient, 76 years old and treated with amlodipine for high blood pressure. He consulted for ampoulous extense lesions in his lowrer limbs and arms, Nikolsky sign was negative. Skin biopsy was reported a vesicoampoular dermatitis, subepidermal bulla, edema and eosinophil infiltrate. The treatment is aimed to supress this immune answer and are basically, steroids.

* Residente de postgrado de Medicina Interna .Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

** Médico internista.

Introducción

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en el mundo occidental, tiene una incidencia estimada de 10 casos por millón y afecta generalmente a pacientes mayores de 60 años de edad⁽¹⁾.

Es una enfermedad inmunitaria asociada a respuesta humoral y celular dirigida contra autoantígenos bien caracterizados como lo son: el antígeno BP 180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el antígeno BP230 (BP230 o BPAG1), mientras el primero es una proteína transmembrana con un gran dominio extracelular colagenoso, el último es una proteína citoplasmática de la familia de los queratinocitos, compuesto por 2649 aminoácidos originalmente identificado como el autoantígeno diana en el penfigoide ampollar. Estos dos antígenos son componentes de los hemidesmosomas, que son complejos de adhesión que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma en los epitelios complejos estratificados y en otros, como la piel y las membranas mucosas^(1,2).

El PA suele afectar a personas mayores de 60 años, con mayor incidencia entre los mayores de 90 años. Sin embargo, no es exclusivo de los adultos, la incidencia anual estimada en un estudio reciente llevado a cabo en Israel fue de 2,36 nuevos casos por millón en niños menores de un año de edad, lo que sugiere que no es tan poco frecuente en esta población como se pensaba anteriormente. Aunque no tiene predilección geográfica ni racial, es más frecuente en hombres. Varios alelos de clase HLA II, son más prevalentes en la población con PA, como es el caso del HLA DQB1 *0301 que está presente con frecuencia en los afectados de raza blanca⁽²⁾.

La etiología autoinmunitaria del PA se confirma de forma indirecta, por su incidencia con distintos haplotipos de complejos de histocompatibilidad principalmente clase II y su respuesta al tratamiento con inmunosupresores⁽³⁾.

El PA suele manifestarse en forma aguda y subaguda. Aunque no ocurre en todos los casos, puede presentar una fase prodrómica, de duración variable, en la que los signos y síntomas son inespecíficos, con prurito, excoriaciones, lesiones eccematosas, papulosas y urticarianas⁽²⁾.

En la etapa ampollar, múltiples ampollas, en general grandes y tensas, surgen sobre piel aparentemente normal o piel eritematosa, así como también sobre pápulas y placas urticarianas o de eccema que a veces siguen un patrón figurado o anular. El signo de Nikolsky es negativo y el contenido de las ampollas, puede ser seroso o hemorrágico. En la mayoría de los casos las ampollas duran varios días, y dejan posteriormente grandes áreas erosionadas que tienden a repararse con rapidez, en forma centrífuga. En algunos casos, pueden dejar cambios post-inflamatorios residuales como hiper o hipopigmentación⁽²⁾.

Habitualmente las lesiones siguen una distribución simétrica y predominan en zonas flexoras, región inguinal, tronco y abdomen inferior. En un 10-35% compromete mucosas, que en gran parte de los casos se limita a la cavidad oral⁽²⁾.

El PA se ha relacionado con gran cantidad de fármacos (espironolactona, furosemida, bumetamida, D-penicilamina, amoxicilina, ciprofloxacino, yoduro potásico, sales de oro, captopril), aunque se desconoce el mecanismo por el que ocurre. Una hipótesis es que estos fármacos modifican la respuesta inmune o alteran los antígenos de la membrana basal en pacientes con predisposición genética⁽³⁾.

Si bien se desconoce la causa por la cual se producen éstos autoanticuerpos, otros numerosos factores desencadenantes han sido implicados como: traumas, quemaduras, radioterapia, radiación ultravioleta (UVB, UVA)⁽²⁾.

Las patologías que se observan con mayor frecuencia en los pacientes con PA incluyen diabetes mellitus, deterioro cognitivo severo y enfermedades cerebrovasculares. Otros muestran que pacientes con enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, trastorno uni o bipolar tendrían un aumento significativo de PA^(2,4).

Entre las enfermedades autoinmunes, la psoriasis y el liquen plano son las que se asocian con mayor frecuencia al PA. También se han descrito casos de coexistencia de pénfigo, anemia perniciosa, artritis reumatoide y vitíligo^(2,3).

La detección de los posibles factores desencadenantes, particularmente en adultos mayores, expuestos a varias medicaciones, es primordial

para el diagnóstico de esta entidad. Por lo que el control o eliminación del factor desencadenante, puede facilitar de forma decisiva, la curación del paciente con PA⁽⁴⁾.

El diagnóstico de PA se basa en la clínica, histología, inmunofluorescencia (IF) y caracterización de los antígenos por estudios de inmunohistoquímica. En pacientes con enfermedad ampollar se realiza el diagnóstico de PA con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%, cuando se evidencian depósitos lineales de IgG, C3 o ambos en la unión dermoepidérmica y 3 de los siguientes cuatro criterios clínicos están presentes: **1)** edad mayor a 70 años, **2)** ausencia de cicatriz atrófica, **3)** ausencia de compromiso mucoso, (si bien está descrito una afectación de mucosas en bajo porcentaje), y **4)** ausencia de lesiones ampollares en cabeza y cuello⁽²⁾.

El diagnóstico histológico típico (ampolla intra ó subepidérmica) y los estudios inmunológicos, confirman asertivamente el diagnóstico.

El PA debe diferenciarse de otras enfermedades caracterizadas por la presencia de ampollas subepidérmicas como la dermatitis herpetiforme, la epidermólisis ampollosa adquirida y la dermatosis IgA lineal⁽³⁾.

En la mayoría de los casos, la clínica, los hallazgos histológicos y la IF son suficientes para el diagnóstico de PA. En algunos casos, en los que la IF es negativa, las pruebas inmunoquímicas son útiles para confirmar el diagnóstico⁽²⁾.

El análisis de inmuoabsorción ligada a enzimas (ELISA), utiliza proteínas recombinantes con regiones del ag BP180 (como el dominio NC16A). Esta técnica es muy específica (70-95%) y sensible (90-100%). Cuando se utilizan proteínas recombinantes del ag BP 230 la sensibilidad y la especificidad es menor. Y cuando se utiliza el dominio NC16A y otras porciones extracelulares del antígeno BP180 o combinaciones del BP180 y el BP230 la sensibilidad aumenta al 100%, superando a la IF^(2,4).

Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 76 años, con antecedentes de hipertensión arterial tratado con amlodipino 5 mg al día desde hace 15 años, quien refiere desde hace 1 mes, lesiones tipo ampollas, confluentes, localizadas en tercio proximal, medio

y distal de extremidades superiores e inferiores, con eritema, acompañada de prurito generalizado. Al examen físico: Piel engrosada, edematizada, con lesiones tipo ampollas extensas que confluyen, ubicadas en región anterior de ambas piernas hasta tercio medio de muslos, y región anterior de miembros superiores hasta tercio proximal de brazos, incluyendo superficies flexoras de los dedos, de bordes eritematosos, superficie lisa, sin secreción en su interior, signo de Nikolsky negativo.

Extremidades inferiores



Extremidades superiores



Discusión

El PA es una respuesta autoinmune anormal con una respuesta inflamatoria prominente. El tratamiento tiene como finalidad suprimir dicha respuesta y el objetivo, es la cicatrización.

En la bibliografía existen casos diagnosticados de penfigoide ampolloso provocado por captopril, Mallet et al⁽⁴⁾ describen una paciente de 77 años que 50 días después de iniciar tratamiento con captopril (50 mg/día), presentó erupción polimorfa que fue diagnosticada como penfigoide ampolloso con la ayuda de la histología, a pesar de no realizar la inmunofluorescencia directa. El captopril fue retirado y el cuadro remitió a las 2 semanas con la ayuda de corticoides sistémicos. En 1993, Fitzgerald describió el caso de una paciente de 78 años que presentó una enfermedad clínica e histológicamente compatible con penfigoide ampolloso, 8 meses después del inicio de un tratamiento con captopril. La enfermedad fue diagnosticada por erupción ampollosa subepidérmica, puesto que la inmunofluorescencia fue negativa. El cuadro cedió a las 4 semanas de la retirada del fármaco y con la instauración de una terapia corticoidea sistémica⁽⁴⁾.

Nuestro paciente presentó erupción ampollosa y antecedentes del uso de amlodipino de larga data; este paciente presentó clínica, histología e inmunofluorescencia directa compatibles con penfigoide ampolloso. La erupción cedió completamente a las 6 semanas de la retirada del fármaco, más el uso de esteroides tópicos y sistémicos. El paciente permanecía sin lesiones en la última revisión realizada (a los 9 meses), por lo que se piensa que la amlodipina fue la causante del cuadro.

Se han propuesto diferentes mecanismos patogénicos para las enfermedades ampollas provocadas por éstos fármacos, que pueden dividirse en mecanismos inmunológicos y bioquímicos.

Los corticoides sistémicos constituyen el tratamiento de elección del penfigoide ampolloso. Se suele administrar prednisona, a una dosis inicial de 40-60 mg/día, durante 2-3 semanas y luego reducirla gradualmente. Habitualmente es necesario dejar una dosis de mantenimiento de 10 mg/día durante 6 semanas⁽¹⁾.

La eficacia de los corticoides sistémicos ha sido

demostrada por diversos estudios y está establecida por una amplia experiencia clínica. En la mayoría de los casos se considera el tratamiento de elección si la terapia tópica no es suficiente o no puede ser aplicada y siempre que no estén contraindicados. Los fármacos más empleados son la prednisona y prednisolona^(5,6).

En general, se observa una respuesta favorable a los corticoides sistémicos ya en las primeras semanas de tratamiento, lo que nos permite entonces reducir la dosis. A menudo se consigue una remisión completa en un plazo de 6-10 meses, pudiendo suspender totalmente este tratamiento⁽⁶⁾.

Los tratamientos más estudiados para esta entidad actúan por diferentes mecanismos. Algunos de ellos buscan suprimir el proceso inflamatorio como los corticoides (sistémicos y tópicos), otros intentan disminuir la producción de autoanticuerpos como los corticoides en altas dosis, agentes ahorradores de esteroides entre ellos azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, clorambucilo y metotrexate. La inmunoglobulina endovenosa, plasmaféresis, inmunoadsorción, el rituximab y omalizumab son otras modalidades terapéuticas utilizadas con menor frecuencia en esta patología^(2,6).

El tratamiento con inmunosupresores es preferible usarlo de segunda línea, los agentes más empleados son la azatioprina (0,5-2,5 mg/kg/d), micofenolato mofetil (1,5-3 mg/d), ciclofosfamida (1-3 mg/kg/d), otros menos empleados son clorambucilo (0,1 mg/kg/d), ciclosporina (1-5 mg/kg/d) y Leflunomida. También se han probado con algún éxito en series pequeñas, y pueden servir como alternativa terapéutica fármacos antiinflamatorios como metotrexato, sulfapiridina con dapsona; tetraciclinas c/s nicotinamida. En casos resistentes al tratamiento se describe el uso de inmunoglobulinas por vía endovenosa, plasmaféresis, rituximab y daclizumab⁽⁵⁾.

Otro método que también ha sido estudiado como terapia adyuvante en enfermedades ampollares autoinmunes severas es la inmunoadsorción. La experiencia en el tratamiento de PA es limitada, por lo que se requieren estudios controlados para evaluar su eficacia y seguridad en esta entidad. Esta sería una opción para el tratamiento de aquellos

casos de PA severo con persistencia de enfermedad por más de 3 meses y refractaria a por lo menos dos inmunosupresores. La inmuoadsorción se basa en la separación del plasma del resto de los componentes celulares por filtración o centrifugación y posteriormente por medio de una sustancia adsorbente, se remueven las inmunoglobulinas⁽²⁾.

Es importante recordar que fármacos de uso habitual y frecuente, son los desencadenantes más frecuentes de esta patología, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Referencias

1. Vera-Izaguirre, D., Karam-Orantes, M., Vega-Memije, E. Penfigoide ampoloso. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González. 2006; 7(1): 27-32.
2. Noguera, M., Lombardi, V., Rossi, M. Penfigoide ampollar. Forum de Residentes. Arch. Argent. Dermatol. 2013; 63: 76-84.
3. Requena, L. Penfigoide ampoloso, herpes gestacional y penfigoide cicatricial. Dermatopatología. 457-464.
4. Zaballo, P., Morales A., Rodero, J., Lafuente, F., Grasa, M., Martín, J., Carapeto, F. Penfigoide ampoloso producido por captopril. El Sevier Medicina Cutánea. 2002; 30:1-3.
5. Canabillas-Becerra, J., Guerra-Arias, C. Penfigoide ampoloso. Dermatolog Peru 2011; 21 (2): 70-75.
6. Fuertes de Vega, I., Iranzo-Fernández, P., Mascaró-Galy, J. Penfigoide ampoloso: Guía de manejo práctico. El Sevier Actas Dermosifiliog.2013:1-19.