

# Penfigoide ampollar por fármacos: ¿entidad subdiagnosticada?

## Drug-Induced Bullous Pemphigoid: An Underdiagnosed Entity?

María Laura Galimberti,<sup>1</sup> Ana Clara Torre,<sup>2</sup> Paula AndreaENZ,<sup>3</sup> Alicia María Kowalczyk<sup>4</sup> y Ricardo Luis Galimberti<sup>5</sup>

### RESUMEN

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad infrecuente, de curso crónico y benigno, que aparece en personas de edad avanzada y se caracteriza por la presencia de ampollas subepidérmicas. En términos generales, el diagnóstico de las enfermedades ampollares se basa en las manifestaciones clínicas, los hallazgos histopatológicos y la inmunofluorescencia directa. Si bien la ausencia de alguno de estos métodos puede dificultar el mismo, una adecuada correlación clínico-patológica permite, en la mayoría de los casos, arribar al diagnóstico y realizar el tratamiento apropiado. El PA puede ser causado por fármacos y produce cuadros clínicos similares al PA idiopático. A continuación se presentan dos casos con diagnóstico de penfigoide ampollar por fármacos (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 204-208).

### Palabras clave:

penfigoide ampollar, fármacos.

### ABSTRACT

Bullous Pemphigoid is a chronic, infrequent benign disease of the elderly, characterized by the presence of subepidermal bullae. Diagnosis is based on clinical, histopathological and direct immunofluorescence findings. Though the absence of any of them hampers the diagnosis, a correct clinico-pathologic correlation is necessary to make the appropriate treatment. Drug induced-Bullous Pemphigoid presents with identical clinical features as those of the Idiopathic Bullous Pemphigoid. We present two patients with drug-induced Bullous Pemphigoid (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 204-208).

### Keywords:

bullous pemphigoid, drugs.

Fecha de recepción: 3/9/2010 | Fecha de aprobación: 16/9/2010

<sup>1</sup> Becaria de Investigación

<sup>2</sup> Médico asociado

<sup>3</sup> Médico de planta

<sup>4</sup> Subjefe del Servicio

<sup>5</sup> Jefe del Servicio de Dermatología. Profesor adjunto de Dermatología, UBA. Profesor asociado de la Escuela de Medicina del Hospital Italiano

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Ricardo Luis Galimberti, Hospital Italiano de Buenos Aires, Perón 4230, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ricardo.galimberti@hospitalitaliano.org.ar

## Introducción

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad infrecuente, de curso crónico y benigno, que aparece en personas de edad avanzada, y se caracteriza por la presencia de ampollas subepidérmicas. Su etiología no se conoce por completo, pero se sabe que su desarrollo está mediado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que forman parte de los hemidesmosomas (BP230 o BP180 kDa) que componen la membrana basal de la epidermis.<sup>1</sup> Los autoanticuerpos mencionados se encuentran presentes tanto a nivel sanguíneo como en la membrana basal epidérmica y pueden detectarse en la piel por inmunofluorescencia directa (IFD) y en la sangre por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

El penfigoide ampollar por fármacos (PAPF) o medicamento presenta características clínico-patológicas similares al PA idiopático (PAI). Los factores desencadenantes comprenden fármacos de uso sistémico o local, radiación o vacunas.<sup>2</sup> Si bien la bibliografía describe más de 30 fármacos de uso sistémico que podrían ocasionar esta patología,<sup>3</sup> la mayoría son comunicaciones de grupos pequeños de pacientes o de casos aislados, por lo que resulta arduo expedir conclusiones sobre la relación causal de esta enfermedad con los diversos agentes implicados.

## Caso clínico 1

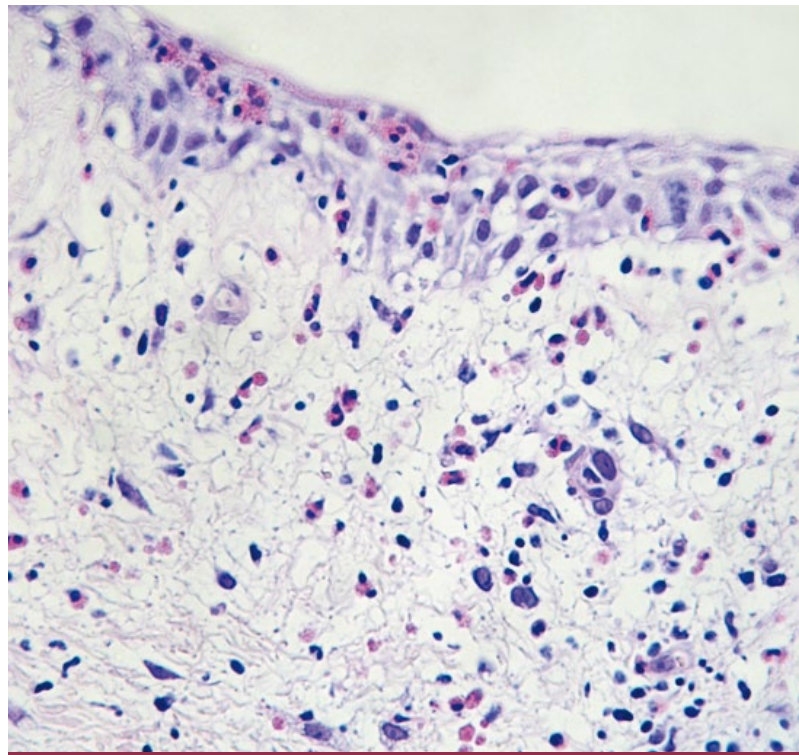
Paciente varón de 89 años con antecedentes de hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio, en tratamiento con atenolol 50 mg/día y aspirina 200 mg/día, que ingresó en nuestra institución por un cuadro de hemorragia digestiva alta. Se le realizó una videoendoscopia digestiva alta que evidenció una úlcera gástrica prepilórica con un coágulo adherido (clasificación III según Forrest) y una colonoscopia bajo anestesia (propofol y sevoflurane) que resultó normal. Requirió múltiples transfusiones de glóbulos rojos e inició tratamiento con omeprazol 40 mg/día y clonazepam 0,5 mg/día.

A la semana de su ingreso, desarrolló un cuadro caracterizado por pápulas eritematosas, redondeadas, de tamaño variable, pruriginosas, algunas excoriadas, localizadas en el dorso; una ampolla de contenido seroso, redondeada, de alrededor de 1 cm de diámetro localizada en hombro izquierdo; y una lesión ampollar ovalada, de 2 cm de diámetro, tensa, con contenido serohemático que asentaba sobre piel sana, y múltiples costras hemáticas ovaladas de disposición lineal a nivel del pliegue inguinal derecho (foto 1). El paciente negó autotraumatismos.

En el laboratorio se observó anemia (hematocrito 29,7%), con el resto de las determinaciones dentro de parámetros normales. Se realizaron dos biopsias con sacabocado de 4 mm, una de la lesión ampollar de ingle para histopatología y otra de piel sana perilesional para IFD. El estudio histológico mostró una ampolla subepidérmica con un contenido



**Foto 1.** Ampolla tensa localizada en pliegue inguinal acompañada de costras hemáticas.



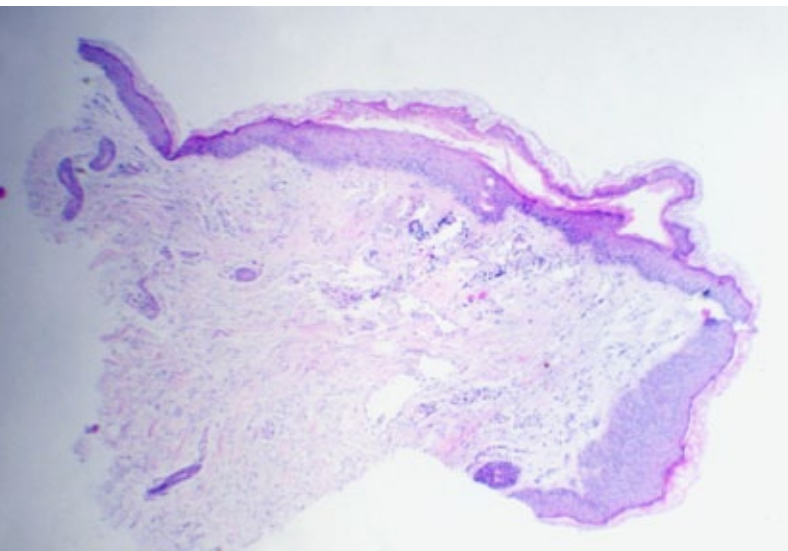
**Foto 2.** Obsérvese infiltrado con abundantes eosinófilos, linfocitos y monocitos en la dermis papilar (10 x).

rico en polimorfonucleares a predominio de eosinófilos, e infiltrados con abundantes eosinófilos, linfocitos y monocitos en la dermis papilar (foto 2). La IFD fue negativa.

Se decidió discontinuar el tratamiento con clonazepam y omeprazol, y se inició tratamiento con loratadina 10 mg/día, dipropionato de betametasona el 0,1% en crema con vehículo optimizado 2 veces/día y emolientes locales, observándose involución completa de las lesiones luego de 48 horas, sin reaparición de las mismas.



**Foto 3.** Placas urticariformes eritematosas de bordes netos, algunas con configuración anular, de tamaño variable. La flecha marca la ampolla lineal.



**Foto 4.** Obsérvese la reepitelización de la base ampollar con un techo formado por epidermis necrótica (4 x).

## Caso clínico 2

Paciente varón de 81 años con antecedentes de demencia, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, carcinomas cutáneos múltiples y trombosis venosa profunda, que se internó por neumonía adquirida de la comunidad. Como medicación habitual recibía aspirina 100 mg/día, levodopa 250 mg cada 6 hs y levotiroxina 50 µg/día. Durante su internación, inició tratamiento con ampicilina/sulbactam 1,5 g endovenoso cada 6 horas por 7 días e hidrocortisona endovenosa 50 mg cada 12 horas por 5 días.

A las 24 horas de finalizar el tratamiento con hidrocortisona, el paciente presentó placas urticariformes eritematosas de bordes netos, algunas de configuración anular, de tamaño

variable, localizadas en hemiabdomen inferior, raíz de muslos y miembros superiores (foto 3). En el pliegue antecubital derecho presentaba una ampolla lineal de 4 cm x 0,5 cm, tensa, de contenido seroso, que asentaba sobre piel sana.

Los resultados de los estudios de laboratorio no revelaron datos positivos. Se efectuaron biopsias con sacabocado de 4 mm de la placa urticariforme situada en muslo y de la ampolla de antebrazo para estudio histológico, y una de la piel sana perilesional a la ampolla para IFD.

Con sospecha de penfigoide ampollar asociado al tratamiento con ampicilina/sulbactam se decidió suspender este antibiótico e iniciar tratamiento con hidrocortisona intravenosa 300 mg/día.

El estudio histológico de la ampolla mostró reepitelización de la base ampollar con un techo formado por epidermis necrótica (foto 4). La biopsia correspondiente a las lesiones urticariformes evidenció una epidermis atrófica, vasodilatación capilar e infiltrados linfomonocitarios aislados en la dermis papilar. La IFD reveló depósito lineal de IgG en la membrana basal.

Instaurado el tratamiento, el paciente evolucionó de forma favorable, presentando involución total de las lesiones luego de 5 días, sin reaparición de las mismas.

## Comentarios

Las reacciones secundarias a fármacos comprometen con mayor frecuencia la piel y el tracto gastrointestinal. Si bien los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos son los principales agentes causales,<sup>4</sup> a menudo es difícil establecer con certeza la responsabilidad del fármaco como agente etiológico. Los factores que deben tenerse en cuenta se relacionan con el paciente (sexo, edad y comorbilidades), el fármaco (dosis y tiempo de exposición) y el cuadro clínico (comunicaciones previas, duración y tiempo de aparición). La gran cantidad de variables a considerar y las dificultades que esto conlleva, condujo a la creación de algoritmos que evalúan la probabilidad de que una manifestación determinada sea una reacción secundaria a fármaco. El más conocido y utilizado por su validez es el *score* de Naranjo (véase cuadro 1).<sup>5</sup>

Teniendo en cuenta este score en los casos presentados, el cuestionario arroja un valor de 5 para cada paciente, por lo que se considera probable que los fármacos se relacionen con la reacción.

Las erupciones ampollares por fármacos se pueden dividir en dos grupos: 1) las dermatosis que imitan enfermedades ampollares clásicas, y 2) las enfermedades dermatológicas con ampollas (véase cuadro 2).<sup>2</sup> El PAPF se encuentra dentro del primer grupo.

Se cree que el PAPF puede ser inducido por múltiples fármacos tanto de uso sistémico como de uso local<sup>6</sup> (véase cuadro 3).<sup>3,7</sup>

Entre los mismos, cabe destacar por su frecuencia a los anti-

CUADRO 1. Score de Naranjo

		SÍ	NO	NO SABE
1	¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	1	0	0
2	¿Se produjo la reacción adversa (RA) después de administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0
3	¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	1	0	0
4	¿Reapareció la RA tras la readministración del fármaco?	2	-1	0
5	¿Existen causas alternativas (distintas del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	2	0
6	¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	1	0
7	¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	1	0	0
8	¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	1	0	0
9	¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	1	0	0
10	¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	1	0	0

El score total determina categoría de probabilidad: **definitivo: mayor o igual a 9, probable: 8-5, posible: 1-4, dudoso: igual a 0.** Obtenido de Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reaction, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, 30: 239-245.

inflamatorios no esteroides, los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, la furosemida y los  $\beta$ -bloqueantes.<sup>8</sup> Asimismo, se han descrito casos vinculados con radioterapia<sup>9</sup>, radiación ultravioleta<sup>10</sup> y con la vacuna de la influenza.<sup>11</sup>

Luego de la exposición al agente causal, la aparición del cuadro de PAPF tiene un período de latencia desconocido. El fármaco puede actuar de dos maneras: 1) ser la causa de la enfermedad o 2) ser el gatillo que la desencadene. En el primer caso, se trata de cuadros ampollares agudos que ceden en forma completa y rápida al suspender el fármaco; y en el segundo, de casos más crónicos que evolucionan a penfigoide ampollar idiopático a pesar de ser discontinuado el agente responsable.<sup>12</sup> En los casos presentados, se considera que las manifestaciones descritas corresponden a cuadros inducidos por fármacos.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de PAPF pueden ser no inmunológicos o inmunológicos. Por un lado, diferentes fármacos compuestos por grupos tioles (d-penicilamina, captopril, etc.) serían capaces de producir en forma directa la separación dermoepidérmica sin mediar mecanismos inmunitarios. Por otro lado, algunos fármacos que contienen grupos haptenos podrían alterar la antigenicidad de la lámina lúcida y conducir a la formación de anticuerpos que ocasionarían la enfermedad ampollar. Además, algunos fármacos actuarían por medio de la inhibición de la actividad de los linfocitos T CD8 supresores, posibilitando la generación de autoanticuerpos.<sup>3</sup>

Las características más importantes del PAPF que deben tenerse en cuenta a la hora de sospechar el diagnóstico son: que aparece en personas más jóvenes que el PAI, que involucra las mucosas con mayor frecuencia y que, en la mayoría de los casos, el cuadro remite espontáneamente con mínimas intervenciones terapéuticas.<sup>3</sup> Si bien los pacientes presentados eran añosos y las lesiones no comprometían mucosas, en ambos casos el cuadro remitió rápidamente con el tratamiento local instaurado.

Las manifestaciones clínicas son similares al PAI y se caracterizan por la presencia de ampollas tensas que asientan sobre piel sana, eritematosa o lesiones urticariformes. Existen también presentaciones atípicas con presencia de lesiones cicatrizales<sup>13</sup>, papulosas o nodulares,<sup>14</sup> o similares a eritema fijo medicamentoso o eritema multiforme<sup>15</sup>. La localización más habitual de las mismas es el abdomen inferior, la región anterior de muslos y los antebrazos.

En el estudio histológico de las lesiones suelen observarse ampollas subepidérmicas, con un infiltrado dérmico superficial compuesto por linfocitos, histiocitos y eosinófilos. La IFD de piel sana perilesional muestra depósitos lineales de IgG, C3 o ambos, en la membrana basal.

Los pacientes presentados corresponden a enfermos de edad avanzada con lesiones ampollares escasas y resultados de histología e inmunofluorescencia controvertidos. La clara correlación temporal entre la instauración de nuevos tratamientos y la aparición de las lesiones, y la rápida desaparición

**CUADRO 2. Erupciones ampollares por fármacos****1. Dermatitis que imitan enfermedades ampollares clásicas**

Pénfigo por fármacos

Penfigoide por fármacos

Penfigoide cicatrizal por fármacos

Dermatitis IgA lineal por fármacos

Dermatitis herpetiforme

**2. Enfermedades dermatológicas con ampollas**

Eritema fijo por fármacos

Eritema multiforme

Síndrome de Steven-Johnson

Líquén plano ampollar

**CUADRO 3. Fármacos relacionados con penfigoide ampollar**

Amoxicilina	Metildopa
Ampicilina	Nadolol
Vacuna para influenza	Omeprazol
Arsénico	Penicilamina
Azapropazon	Penicilina
Captopril	Fenacetina
Clonidina	Extractos placentarios
Cloroquina	Ioduro de potasio
Dactiomicina	Practolol
Enalapril	PUVA
Flupentixol	Risperidona
Furosemida	Sulfonamida
Oro tiosulfatado	Tiopronina
Ibuprofeno	Tiobutirato
Interleuquina 2	Tolbutamida
Ácido mefenámico	

Modificado de Vassileva S. Drug-Induced Pemphigoid: Bullous and Cicatricial, *Clinics in Dermatol.*, 1998, 16: 379-387.

Agregado de Millard T.P., Smoth H.R., Black M.M., Barker J.N. Bullous Pemphigoid developing during systemic therapy with Chloroquine, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, 24: 263-5.

ción de las mismas luego de la suspensión del agente y el inicio del tratamiento, permiten suponer que ambos cuadros representan reacciones por fármacos, el primero debido a omeprazol y el segundo a ampicilina.

De lo mencionado se desprende que diferenciar el PAI del PAFF representa un desafío diagnóstico, sobre todo en aque-

llos pacientes mayores de 60 años que suelen recibir más de un fármaco. A pesar de los avances en el conocimiento de las enfermedades ampollares, aún queda mucho por comprender acerca del papel de los fármacos en la génesis del PA. Es probable que el desarrollo de nuevas técnicas inmunológicas permita en el futuro definir el rol antigénico de estos agentes e identificar diferentes anticuerpos que contribuyan con nuevos criterios diagnósticos.

**Bibliografía**

1. Yancey K.B. The Pathophysiology of autoimmune blistering diseases, *J. Clin. Invest.*, 2005, 825-828.
2. Jones-Caballero, Fernández Peñas P. Erupciones cutáneas medicamentosas ampollares, en Fernández Herrea J., Requena Caballero L. *Erupciones cutáneas medicamentosas*, Barcelona, Signament Ediciones, 2003, 111-119.
3. Vassileva S. Drug-Induced Pemphigoid: Bullous and Cicatricial, *Clinics in Dermatol.*, 1998, 16:379-387.
4. Lucas L.M., Colley C.A. Recognizing and reporting adverse drug reactions, *West. J. Med.*, 1992, 156:172-175.
5. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, 30: 239-245.
6. Bastuji-Garin S., Joly P., Picard-Dahan C., Bernard P. et al. Drugs associated with bullous pemphigoid, *Arch. Dermatol.*, 1996, 132: 272-276.
7. Millard T.P., Smoth H.R. Black M.M., Barker J.N. Bullous Pemphigoid developing during systemic therapy with Chloroquine, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, 24: 263-265.
8. Bastuji-Garin S. Joly P., Picard-Dahan C., Bernard P. et al. Drugs Associated With Bullous Pemphigoid: A Case-Control Study, *Arch. Dermatol.*, 1996, 132: 272-276.
9. Calokoglu E., Anadolu R., Erdem C., Calikoglu T. Localized bullous pemphigoid as an unusual complication of radiation therapy, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2002, 16: 646-647.
10. Pfau A., Hohenleutner U., Hohenleutner S., Eckert F. et al. UV-A-provoked localized bullous pemphigoid, *Acta Derm. Venereol.*, 1994, 74: 314-316.
11. Downs A.M., Lear J.T., Bower C., Kennedy C.T. Does influenza vaccination induce bullous pemphigoid? A report of four cases, *Br. J. Dermatol.*, 1998, 138: 363.
12. Ruocco V., Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs, *Int. J. Dermatol.*, 1991, 30: 307-312.
13. Liu H.N., Su W.P., Rogers R.S. 3rd. Clinical variants of pemphigoid, *Int. J. Dermatol.*, 1986, 25: 17-27.
14. Hodak E., Ben-Shetrit A., Ingber A., Sandbank M. Bullous pemphigoid-an adverse effect of ampicillin, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1990, 15:50-52.
15. Fellner M.J., Engber P. Localized bullous pemphigoid resembling fixed-drug eruption, *N. Y. State J. Med.*, 1979, 79: 1085-1087.