Penfigoide de las mucosas relacionado con probable enfermedad inflamatoria intestinal: a propósito de un caso

Mucous membrane pemphigoid associated to a probable inflammatory bowel disease: a case report

Yasmin Alvaro¹, Liliana Olivares¹, Olga Forero¹, María E. Candiz¹ y Esteban Maronna²

¹Departamento de dermatología; ²Departamento de dermatopatología. Hospital de infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Resumen

El penfigoide de las mucosas, antes llamado penfigoide cicatrizal, es una enfermedad ampollar autoinmunitaria poco frecuente, que se caracteriza por ampollas tensas y erosiones, que comprometen sobre todo a las mucosas y al resolverse dejan cicatrices que pueden producir disfunciones notorias. Se presenta el caso de un paciente con penfigoide de las mucosas grave y extendido, con afectación cutánea y una especial relación con una probable enfermedad inflamatoria intestinal. Se realiza una revisión de casos notificados en las publicaciones médicas con esta relación.

Palabras clave: Penfigoide cicatrizal. Penfigoide de las mucosas. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Abstract

Mucous membrane pemphigoid, previously known as cicatricial pemphigoid, is a rare autoimmune bullous disease that affects primarily mucous membranes and occasionally the skin. It is characterized by tense blisters, erosions and subsequent scarring that can cause severe impairment. We present a patient with mucous membrane pemphigoid and cutaneous involvement, highlighting its association with an inflammatory bowel disease. We reviewed the literature in search for other cases with this association.

Key words: Cicatricial pemphigoid. Mucous membrane pemphigoid. Inflammatory bowel disease.

Introducción

El penfigoide de las mucosas (PM), antes denominado penfigoide cicatrizal, es una enfermedad ampollar autoinmunitaria dermoepidérmica, crónica, poco frecuente, que se distingue por ampollas tensas y erosiones que dejan cicatrices al resolverse¹. Afecta en particular a las mucosas, las más frecuentes de las

cuales son la oral y la ocular, con disfunciones graves que producen una gran morbilidad relacionada con las secuelas².

Existen escasas publicaciones que vinculen al PM con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se presenta el caso de un paciente con PM grave y compromiso extenso, tal vez en relación con EII.

Correspondencia:

*Yasmin Alvaro
E-mail: yasalvaro@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-06-2020

Fecha de aceptación: 23-04-2021

DOI: 10.24875/MCUT.20000057

Disponible en internet: 06-10-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(Suppl 1):30-35

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2021 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Caso clínico

Paciente masculino de 57 años que consultó por dermatosis en el polo cefálico y tronco de cinco meses de evolución, en nexa con disfagia, pérdida de peso de 10 kg y disminución de la agudeza visual. Tenía además el antecedente de diarrea crónica, fisuras anales y absceso perineal que precedían cuatro meses a la dermatosis.

Exploración física: sinequia conjuntival y ectropión en el ojo derecho con inyección conjuntival bilateral (Fig. 1). En la cavidad oral mostraba numerosas erosiones de fondo rojizo y sangrante en paladar y mucosa gingival (Fig. 2); ampolla tensa en el pilar anterior de la fosa amigdalina. En la cara había cicatrices atróficas y erosiones (Fig. 3). Lesiones de similares características se repetían en el tronco superior (Fig. 4), pliegues inguinales y glande (Fig. 5). En la región anal: fisuras dolorosas. Signo de Nikolsky negativo.

Estudios complementarios: a) estudios de laboratorio completos sin particularidades; b) serologías para HIV, hepatitis B y C negativas; c) anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), IgA de 100 UI/L (VN hasta 20 UI/L)-IgG de 60 UI/L (VN hasta 20 UI/L); d) biopsia de piel de dorso para histopatología: ampolla subepidérmica con moderado infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y abundantes eosinófilos (Figs. 6 y 7); e) inmunofluorescencia directa (IFD) con técnica de *salt split*: positiva para anticuerpos IgA con depósito en zona de la membrana basal (ZMB), costado epidérmico; f) inmunofluorescencia indirecta (IFI): positiva para anticuerpos IgG en la ZMB (título: 1/40); g) serologías por estudio de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) para desmogleínas 1 y 3, el antígeno menor del penfigoide ampollar (BP180 o BPAG2) (dominio NC16A), el antígeno mayor del penfigoide ampollar (BP230 o BPAG1) (dominio carboxiterminal-C terminal), envoplaquina y colágeno VII (dominio no colágeno tipo 1, NC1): negativas.

Para valorar el compromiso de mucosas se realizaron: estudio oftalmológico (anquilobléfaron en ojo derecho y conjuntivitis crónica bilateral); laringoscopia (erosiones, con biopsia inespecífica); videoendoscopia digestiva alta y tránsito esofágico (erosiones en paladar y faringe con estenosis esofágica no franqueable); anoscopia (fisuras anales y atrofia de mucosa anal); biopsias de mucosa esofágica y anal (ampolla subepidérmica con infiltrado con linfocitos, algunos eosinófilos y neutrófilos [Fig. 8]; resonancia magnética nuclear de piso pélvico: absceso perineal.

Figura 1. Afectación en el ojo derecho con sinequia conjuntival y ectropión.

Figura 2. Compromiso oral: erosiones en el paladar y la mucosa gingival.

Con los resultados obtenidos se estableció el diagnóstico de PM (ocular, oral, laríngea, esofágica, genital, anal y cutánea) en relación con probable EII en estudio.

Se indicó tratamiento con dexametasona (24 mg/día IV) junto con azatioprina (2 mg/kg/día VO) y gotas oftálmicas con ciclosporina y eritromicina. Un mes después, por falta de mejoría, se inició gammaglobulina intravenosa (2 g/kg dosis total) administrada en cinco días. Al tercer día de la infusión sobrevino sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina y se lo trasladó a la unidad de cuidados intensivos, con choque séptico y muerte posterior.

Si bien el estudio de la EII no pudo completarse, la diarrea anterior a la dermatosis, las fístulas perianales, el absceso perineal y los títulos elevados de ASCA determinaban una sólida sospecha de EII.

Figura 3. Ampolla tensa en el pilar anterior de la fosa amigdalina y compromiso cutáneo en la cara, con cicatrices atróficas y erosiones.

Figura 5. Compromiso genital: erosiones en el glande.

Figura 4. Compromiso cutáneo en el tronco con cicatrices atróficas y erosiones.

Figura 6. Histopatología de la biopsia del dorso: ampolla subepidérmica con leve infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis superficial (H-E, 100x).

Discusión

El PM es una enfermedad ampollar autoinmunitaria dermoepidérmica, crónica, infrecuente, que afecta a adultos mayores de 60 años con predominio en el sexo femenino¹⁻³.

Con respecto a la patogenia, si bien no se conoce con exactitud, se ha propuesto que existen diferentes factores. Por un lado, se relaciona con una predisposición genética determinada por el alelo HLA-DQB1*0301³. Además, es posible que exista algún

factor aún no determinado, quizá virus, fármacos o afecciones preexistentes, que precipitarían una respuesta inmunitaria o inflamatoria con exposición de antígenos previamente ocultos y formación de anticuerpos contra componentes de la membrana basal (fenómeno de dispersión de epítopos o *epitope spreading*)³. Se ha demostrado que es una entidad en la que los anticuerpos circulantes pueden afectar a uno o más antígenos, lo que se traduce en los diferentes resultados en la inmunofluorescencia con *salt split*, como se

Figura 7. Histopatología de la biopsia del infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y algunos eosinófilos del dorso (H-E, 400x).

Figura 8. Biopsia de la mucosa perianal: ampolla subepidérmica (H-E, 40x).

describe más adelante. Dichos antígenos son BP180, laminina 332 (laminina 5), subunidades $\beta 4$ y $\alpha 6$ de la integrina y, con menor frecuencia, BP230 y colágeno de tipo VII⁴. El extremo C terminal de BP180 y la laminina 332 son los principales antígenos del PM⁵.

El compromiso de la mucosa oral es el más frecuente y en muchas ocasiones la gingivitis descamativa representa la primera y única manifestación¹. La afectación ocular es la segunda en frecuencia; inicia como una conjuntivitis crónica bilateral, evoluciona con

tendencia a la formación de adherencias de la mucosa conjuntival (simbléfaron) y obliteración del saco conjuntival (anquilobléfaron) que pueden conducir a la ceguera³.

Otras mucosas afectadas en orden de frecuencia son nasofaríngea (sinusitis crónica, alteración del flujo aéreo, epistaxis), anogenital (estenosis, tenesmo), laríngea (disfonía, ronquera e incluso obstrucción de las vías respiratorias) y esofágica (disfagia, estenosis)^{3,6}. En el 25% de los casos se observa además compromiso cutáneo, que se manifiesta en la forma de ampollas tensas que generalmente se asientan sobre una base eritematosa y se resuelven con cicatrices atróficas¹.

Con respecto al diagnóstico, se utilizan en clínica cinco métodos: IFD, IFI, histopatología, serologías por ELISA y electrotransferencia. La IFD es positiva en 80% a 100% de los casos y se observa un depósito lineal de IgG o C3 y de modo ocasional IgA en la ZMB⁴.

La IFI identifica anticuerpos circulantes IgG o IgA en el suero del paciente, pero es positiva sólo en 20% a 30% de los casos⁶. Con la técnica de *salt split* se observa que las inmunoglobulinas se fijan con mayor frecuencia en el lado epidérmico de la piel, aunque algunas veces pueden hacerlo a nivel dérmico o en ambos lados de acuerdo con el antígeno causal⁴.

Con respecto a la histopatología, se reconocen ampollas subepidérmicas con infiltrados inflamatorios constituidos por linfocitos, histiocitos y también cantidades variables de neutrófilos y eosinófilos¹.

Las serologías por ELISA disponibles en el servicio de los autores permiten en la actualidad la detección de anticuerpos en el suero del paciente contra los epítomos más frecuentes de los seis antígenos principales de las enfermedades ampollares autoinmunitarias (desmogleínas 1 y 3, envoplaquina, dominio NC16A del BP180, C-terminal del BP230 y sector NC1 del colágeno tipo VII)⁷. En los casos de PM, en los que los antígenos son los epítomos mencionados de BP180, BP230 y colágeno de tipo VII, las serologías por ELISA pueden ser una herramienta útil. Sin embargo, estos antígenos pueden tener falsos negativos si el anticuerpo se dirige a un epítomo o antígenos no presentes en este kit serológico (laminina 332, subunidades $\beta 4$ y $\alpha 6$ de la integrina). Además, sólo detecta anticuerpos de tipo IgG, y no IgA, que están presentes en casi 60% de los pacientes con PM⁸. Por lo tanto, los resultados positivos contribuyen al diagnóstico, pero los resultados negativos no lo descartan.

El tratamiento depende del sitio afectado, la gravedad de la enfermedad y su avance^{3,9}. La mayoría de los

autores considera que los pacientes se pueden dividir en los de bajo riesgo, cuando sólo está afectada la mucosa oral, con o sin compromiso cutáneo, y los de alto riesgo, cuando hay lesiones oculares, faríngeas, laríngeas, esofágicas o genitales⁹. En pacientes de bajo riesgo se utilizan medidas terapéuticas locales, como corticoides tópicos de alta potencia dos a cuatro veces al día o intralesionales e inmunomoduladores como tacrolimus al 0.1%^{3,4,9}. Se deben acompañar de medidas generales como una estricta higiene bucal y el uso de colutorios con un esquema de gargarismos¹.

En caso de que no haya respuesta al tratamiento local, se sugiere administrar dapsona a dosis de 50 a 200 mg/día como monoterapia o junto con meprednisona (0.5-1 mg/kg/día)^{9,10}. En los pacientes de alto riesgo está indicada la combinación de esteroides sistémicos y un inmunosupresor adicional¹⁰. Entre éstos se recomiendan la azatioprina (2-3 mg/kg/día), ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día) o micofenolato de mofetilo (30-40 mg/kg/día) junto con meprednisona (1 mg/kg/día) o dosis equivalentes. Se ha descrito el uso de inmunoglobulina intravenosa, como se utilizó en el caso grave y resistente de este paciente, y de agentes biológicos como rituximab, infliximab o etanercept^{1,11}. De todas formas, los pacientes con PM requieren un seguimiento de largo plazo por la posibilidad de recurrencia de esta enfermedad crónica¹.

Penfigoide de las mucosas y su vinculación con enfermedad inflamatoria intestinal

Existen publicaciones que vinculan anomalías ampollares autoinmunitarias con la EII. De ellas, la más citada es la dermatosis por IgA lineal (DIAL) en relación con colitis ulcerosa (CU)¹². Sin embargo, en las publicaciones médicas se describen casos de otros trastornos ampollares autoinmunitarios como el penfigoide ampollar (PA) y epidermólisis ampollar adquirida (EAA) variedad inflamatoria, pénfigo por IgA y PM, como se describe en este artículo¹²⁻¹⁴.

Se formuló como hipótesis que la inflamación de la mucosa intestinal en la EII podría estimular una respuesta inmunitaria humoral a los antígenos epiteliales del colon, con la posterior reactividad cruzada de los anticuerpos contra los antígenos epiteliales de la piel (fenómeno de *epitope spreading*)¹². Esto se ha demostrado en los pacientes con EAA, en la cual los anticuerpos IgG contra el colágeno VII reaccionan también en la mucosa colónica (con técnicas de IFD e IFI)¹⁴.

Diversos trabajos han demostrado otros antígenos expresados a nivel colónico, que también están

presentes en la piel. Dichos antígenos son BP180, desmogleína 1, desmocolina 2 y probablemente desmogleína 3^{13,15}. En el año 2004, Selby, et al. describieron a un paciente con PA y CU y postularon que la plectina (proteína expresada tanto en la piel como en el intestino con una estructura similar al BP230) era el antígeno que ocasionaba la reacción cruzada¹⁶.

En la mayoría de los casos, la EII precede al cuadro cutáneo. Se ha señalado que la actividad inflamatoria colónica se relaciona con la actividad de la dermatosis. Esto se observa con mayor claridad en los pacientes con DIAL y CU sometidos a colectomía total con remisión de ambas entidades¹⁷.

En cuanto a la relación de PM con EII, se realizó una búsqueda bibliográfica (PUBMED, RIMA) y se identificaron sólo tres casos, dos de ellos con CU y uno con enfermedad de Crohn (EC). En dos de los casos, la EII precedió al PM por años, mientras que el paciente con EC lo manifestó de manera concomitante^{12,13,18}. En este caso, si bien los síntomas digestivos precedieron a las lesiones cutáneas, el tiempo fue sólo de cuatro meses.

En cuanto a los métodos diagnósticos, en el paciente presentado la IFD con técnica de *salt split* incidió en el techo de la ampolla, lo que hace suponer que los probables antígenos causales según las publicaciones médicas pueden ser BP180, BP230 o la subunidad $\alpha 6-\beta 4$ de la integrina⁴. No fue factible detectar el antígeno causal por técnicas de ELISA. Los resultados serológicos negativos en este paciente podrían explicarse como un falso negativo del BP180 o BP230 o bien como la ausencia de integrinas en el kit⁷.

Si bien en este caso no pudo completarse el diagnóstico de certeza de EII por la muerte del paciente, la clínica consistente y los títulos de ASCA elevados en valores significativos son muy indicativos de este diagnóstico.

El interés de la publicación reside en presentar una enfermedad ampollar de muy baja frecuencia, grave y extendida que requiere atención interdisciplinaria para valorar la extensión del compromiso de otras mucosas y sus anomalías adjuntas. Por otro lado, se resalta la relación con la EII, lo que hace aún más particular este caso. Esta vinculación depende tal vez de la inflamación de la mucosa intestinal que precipitaría una reacción inmunitaria humoral, con la posterior reactividad cruzada contra los antígenos epiteliales de la piel.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores Pablo Muñoz, jefe de unidad del servicio, y Miguel Lumi, médico de

planta especialista, y también al Servicio de Coloproctología del Hospital Udaondo.

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Yancey KB. Penfigoide cicatrizal. En: Fitzpatrick Dermatología en medicina general. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell D, Wolff K (eds.). 8va ed. Buenos Aires: Panamericana, 2014:616-622.
2. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):268-280.
3. Tula M. Penfigoide de las mucosas. *Dermatol Argent.* 2012;18(2):16-23.
4. Pérez DL, Forero OL, Olivares L, Candiz ME. Dermatitis ampollares subepidérmicas neutrofilicas. *Dermatol Argent.* 2016;22(4):171-182.
5. Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. *Front Immunol.* 2019;10:34.
6. Casnati-Gubern BE, Cuestas M. Penfigoide de membranas mucosas. A propósito de dos casos clínicos. *Odontostomatología.* 2010;12(15):13-24.
7. Candiz ME, Forero O, Olivares L, Muñoz de Toro M, Crinti J, Lanfrancini M, et al. Diagnóstico serológico de patologías ampollares autoinmunitarias. *Dermatol Argent.* 2018;24(4):177-184.
8. Schmidt E, Benoit S, Kampik D, Hille K, Geerling G. Wiederherstellung der Sehfähigkeit beim Schleimhautpemphigoid durch Keratoprothese aus dem Tibiaknochen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(10):1024-1026. German.
9. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, Mello DS, Gordhilo JO, Marsillac PF, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):33-47.
10. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):370-379.
11. Amber KT, Maglie R, Solimani F, Eming R, Hertl M. Targeted therapies for autoimmune bullous diseases: current status. *Drugs.* 2018;78(15):1527-1548.
12. Shipman AR, Reddy H, Wojnarowska F. Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the pemphigoid group and inflammatory bowel disease: two case reports and literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(5):461-468.
13. Sotiriou MC, Foo CW, Scholes CT, Zane JJ. Immunobullous disease and ulcerative colitis: a case series of six patients. *Br J Dermatol.* 2015;173(3):792-796.
14. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, et al. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with Crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol.* 2002;118(6):1059-1064.
15. Bruckner AL, Fitzpatrick JE, Hashimoto T, Weston WL, Morelli JG. Atypical IgA/IgG pemphigus involving the skin, oral mucosa, and colon in a child: a novel variant of IgA pemphigus? *Pediatr Dermatol.* 2005;22(4):321-327.
16. Selby L, De Castro F, De Villiers WJ. The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1768-1770.
17. Walker SL, Banerjee P, Harland CC, Black MM. Remission of linear IgA disease associated with ulcerative colitis following panproctocolectomy. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1341-1342.
18. Woźniak K, Górkiewicz A, Olszewska M, Schwartz RA, Kowalewski C. Cicatricial pemphigoid vegetans. *Int J Dermatol.* 2007;46(3):299-302.