

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8995>

Penfigoide ampolloso infantil

Infantile bullous pemphigoid.

Irina Suley Tirado Pérez,¹ Edwin González González,² Luis Carlos Ramírez Gómez,³ Juan David Ruiz Restrepo,⁵ Verónica Herrera Roldán⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El grupo de enfermedades immunoampollosas subepidérmicas abarca muchos trastornos específicos; incluyen penfigoide ampolloso, enfermedad IgA lineal, dermatitis herpetiforme, epidermolisis ampollosa adquirida, entre otros. Estas enfermedades se caracterizan por una respuesta autoinmunitaria dirigida contra moléculas de adhesión de la piel, según la afectación se determina el enfoque de tratamiento. El penfigoide es la enfermedad ampollosa autoinmunitaria más común en ancianos, pero es bastante rara en la infancia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 9 años con penfigoide ampolloso manejado inicialmente en su localidad con antibiótico oral y esteroide tópico a lo cual no respondió, con exacerbación de las lesiones en la piel en cantidad y en su diseminación; fue remitido a nuestra institución donde se estableció el diagnóstico de penfigoide ampolloso; la evolución fue estacionaria, con poca respuesta al tratamiento, con recidivas a pesar de altas dosis de corticosteroide, por lo que fue necesario administrar inmunoglobulina, con lo que tuvo buena respuesta.

CONCLUSIONES: El penfigoide ampolloso es la dermatosis ampollosa subepidérmica autoinmunitaria crónica más usual, con aparición predominantemente en edad avanzada. Nuestro caso es inusual por tratarse de un paciente en edad pediátrica. Para el diagnóstico se requiere alta sospecha clínica e histológica y su confirmación se realiza mediante los hallazgos de inmunofluorescencia directa e indirecta.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampolloso; enfermedades ampollosas; niños; pediatría.

Abstract

BACKGROUND: The group of subepidermal immuno-bullous diseases encompasses many specific disorders. They include bullous pemphigoid, linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, and acquired epidermolysis bullosa, among others. These diseases are characterized by an autoimmune response directed against adhesion molecules of the skin, as the affectation determines the treatment approach. Pemphigoid is the most common autoimmune blistering disease in the elderly, but it is quite rare in childhood.

CLINICAL CASE: A 9-year-old male patient with bullous pemphigoid initially managed locally with oral antibiotics and topical steroids along with which did not respond, worsening skin lesions in quantity and dissemination; patient was referred to our institution where the diagnosis of bullous pemphigoid was established; the evolution was stationary, with little response to management, presenting recurrences despite high doses of corticosteroid, being necessary to use immunoglobulin with which he had a good response.

CONCLUSIONS: Bullous pemphigoid is the most common chronic autoimmune subepidermal bullous dermatosis, predominantly occurring in advanced age. Our case is unusual, in a pediatric patient. A high clinical and histological suspicion is required for the diagnosis and its confirmation is made through direct and indirect immunofluorescence findings.

KEYWORDS: Bullous pemphigoid; Bullous skin disease; Child; Pediatric.

¹ Médica epidemióloga, Máster en cuidado paliativo pediátrico, residente de pediatría, Corporación Universitaria Remington (CUR), Colombia.

² Médico pediatra.

³ Médico dermatólogo.

⁴ Médica patóloga. Clínica Sociedad Médica de Rionegro (SOMER), Colombia.

⁵ Médico patólogo, Universidad de Antioquia UDEA, Colombia.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Irina Suley Tirado Pérez
irinasuley@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Tirado-Pérez IS, González-González E, Ramírez-Gómez LC, Ruiz-Restrepo JD, Herrera-Roldán V. Penfigoide ampolloso infantil. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (4): 563-569.

ANTECEDENTES

Entre las enfermedades ampollas autoinmunitarias, el penfigoide ampolloso es la más común, con incidencia estimada de 10 casos por millón de habitantes por año en Estados Unidos y entre 4.5 y 14 casos por año en Europa central.¹ El penfigoide ampolloso se caracteriza por la existencia de autoanticuerpos IgG frente a dos proteínas hemidesmosomales (BP180 y BP230) localizadas en la zona de la membrana basal epitelial, dando lugar al cuadro clínico característico de ampollas cutáneas tensas. Es principalmente una enfermedad de ancianos con mayor prevalencia en mujeres que en hombres.^{2,3}

Las manifestaciones clínicas del penfigoide ampolloso pueden imitar una variedad de otras dermatosis inflamatorias. A menudo se manifiesta como prurito acompañado de lesiones excoriadas, eccematosas, lesiones papulares o urticariales, ya sean localizadas (pretibial, periostomal, etc.) o generalizado.^{3,4} Las ampollas pueden ocurrir concomitantemente o algunas semanas antes o hasta meses después del desarrollo de los primeros signos cutáneos acompañado de prurito. Los factores exactos que subyacen a las manifestaciones clínicas son variables. Las características clínicas con inflamación y los patrones no inflamatorios están influidos por el perfil de respuesta inmunitaria, como títulos de autoanticuerpo, la subclase de IgG, el isotipo inmunoglobulina predominante de los autoanticuerpos y epítomos reconocidos.⁴

Si bien el penfigoide ampolloso pediátrico es poco frecuente, su manifestación y curso difieren de los adultos. La mitad de los casos en pediatría ocurren en el primer año de vida. En un estudio de 81 lactantes con penfigoide ampolloso, todos los pacientes demostraron afectación acral y tuvieron valores de ELISA, BP180 NC16a significativamente más altos en comparación con los adultos. Esta predisposición a la afectación acral parece ocurrir sólo en lactantes pero no

en niños de otras edades.^{5,6} Los pacientes tienen pronóstico favorable en comparación con los adultos, ya que casi todos los niños logran la remisión con esteroides sistémicos y terapia única coadyuvante.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 9 años que inicialmente manifestó ampollas tensas en el abdomen y la espalda de incluso 2 cm de diámetro, con contenido claro, algunas con patrón en collar de perlas, observándose, además, erosión en la mucosa oral; fue manejado con oxacilina sin alivio, por lo que el paciente fue remitido a nuestra institución para valoración por dermatología.

Los análisis de laboratorio no mostraron alteraciones. Se realizaron dos biopsias de piel para estudio histológico y de inmunofluorescencia. El cuadro junto a la primera biopsia se interpretó como enfermedad ampollas subdérmica compatible con penfigoide ampolloso y se comenzó tratamiento ambulatorio con dapsona a dosis de 24 mg al día, prednisolona 5 mg al día. Debido a la escasa respuesta al tratamiento 10 meses después se tomó una segunda biopsia, se escalonó dapsona a 48 mg al día con administración prolongada de prednisolona 20 mg al día, con lo que las lesiones se fueron curando en el lapso de 6 meses; 4 meses más tarde el niño manifestó algunas ampollas tensas de similares características a las descritas en el primer episodio, generalizadas en el cuerpo sin afectar parte de la cara, y apareciendo, además, en la región occipital; se interpretó como recurrencia de penfigoide ampolloso, con empeoramiento de sus síntomas, aparición de más lesiones asociadas con prurito generalizado (**Figura 1**), observándose lesiones de tipo ampollas generalizadas, erosiones y lesiones costrosas, por lo que reingresó a la institución para manejo intrahospitalario adicionándose al manejo colchicina 0.5 mg/12 horas y se aumentó la dosis de dapsona a 60 mg al día y prednisolona 30 mg al día.



Figura 1. Lesiones de tipo ampollas generalizadas, erosiones y lesiones costrosas.

El paciente fue valorado en el contexto de manejo interdisciplinario por endocrinología y nefrología pediátrica, por administración crónica de esteroides; riesgo de talla baja, disminución de la densidad mineral ósea, bloqueo del eje adrenal, alteración de metabolismo de carbohidratos y alteración en las cifras de presión arterial, por lo que se inició tratamiento con hidroclorotiazida, calcio más vitamina D3, con función renal y ecografía de las vías urinarias y renal normales, realizando también desmote de esteroide en conjunto.

Ante la resistencia de la enfermedad a las dosis de dapsona y prednisolona administradas, se consideró tratamiento con inmunoglobulina intravenosa 400 mg/kg al día durante 5 días, aza-

tioprina 25 mg al día y se disminuyó la dosis de dapsona posteriormente. Además, se solicitaron exámenes para descartar penfigoide ampuloso paraneoplásico, con reporte normal de ecografía de abdomen total y radiografía de tórax. Hasta el momento el niño continúa sin lesiones activas en seguimiento ambulatorio dos meses después del tratamiento con inmunoglobulina.

Hallazgos patológicos

Al paciente se le realizaron dos biopsias coloreadas con hematoxilina-eosina, la primera fue una muestra del hemiabdomen derecho realizada en marzo de 2019 y la segunda fue tomada del antebrazo derecho en diciembre de 2020. Las dos muestras presentaron hallazgos histológicos

similares, en las que se observó piel con una ampolla subepidérmica, ocupada por abundante infiltrado polimorfonuclear y la dermis subyacente mostró infiltrado inflamatorio con distribución perivascular (**Figura 2**). En ambas imágenes se observó infiltrado predominantemente de eosinófilos, en la dermis de predominio perivascular con la misma tinción (**Figura 3**). Con aumento de 40x en la segunda biopsia se evidenció abundante infiltrado polimorfonuclear de neutrófilos y eosinófilos. Además, se realizó inmunofluorescencia directa, donde se apreció positividad lineal para C3 e IgG (**Figura 4**). Al correlacionar la clínica con la histología y la inmunofluorescencia directa se estableció el diagnóstico de penfigoide ampolloso.

DISCUSIÓN

Con menos de 100 casos reportados en la bibliografía, el penfigoide ampolloso en niños es un trastorno autoinmunitario poco común. Las características diagnósticas son similares para pacientes pediátricos y para adultos, por tanto, debe considerarse parte de la misma enfermedad.⁶ Sin embargo, la característica

clínica del penfigoide ampolloso en niños es la distribución acral de las lesiones cutáneas y la afectación frecuente de las mucosas, las cuales son raras en pacientes adultos.^{7,8}

Por lo general, el penfigoide ampolloso infantil se diagnostica según los criterios de Nemeth:¹ paciente menor de 18 años con lesiones cutáneas ampollas, con o sin afectación de las mucosas; hay características histopatológicas de penfigoide ampolloso (ampollas subepidérmicas con cantidad variable de eosinófilos) e inmunofluorescencia (IF) directa mostrando depósito lineal de IgG, C3 o ambos en la zona de la membrana basal. Todos estos criterios se encontraron en el caso comunicado.⁹

Antes de la introducción de nuevas técnicas diagnósticas la diferenciación entre el penfigoide ampolloso, la epidermólisis ampollasa adquirida y el lupus eritematoso sistémico ampolloso era difícil. Han surgido nuevas pruebas, como la existencia de autoanticuerpos contra regiones específicas; por ejemplo, en la región NC16A de BP180 se detectaron mediante ensayo de inmunotransferencia y otras técnicas como ELI-

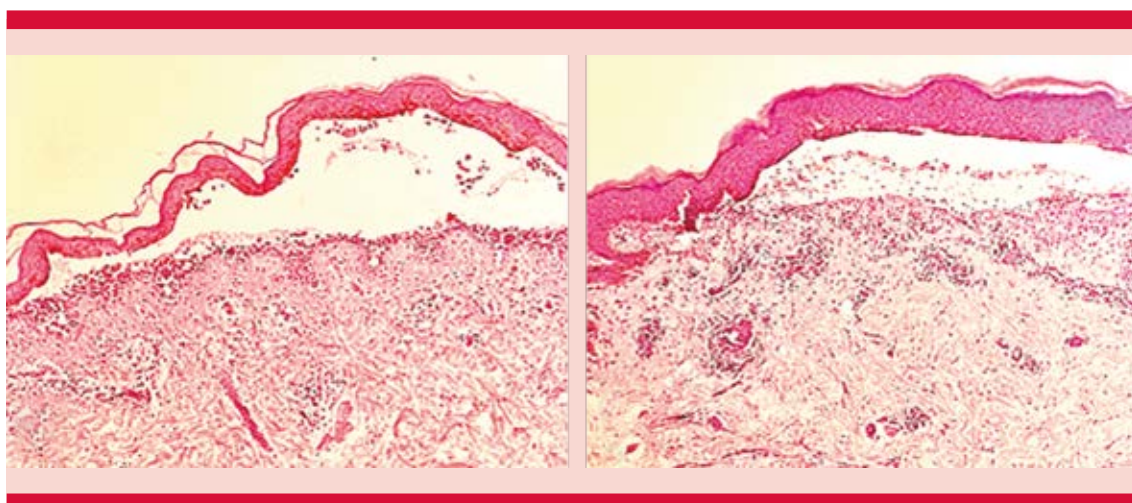


Figura 2. Hematoxilina-eosina, aumento de 4X. Primer estudio histopatológico. En ambas muestras se observa una ampolla subepidérmica e infiltrado predominantemente de eosinófilos en la dermis de predominio perivascular.

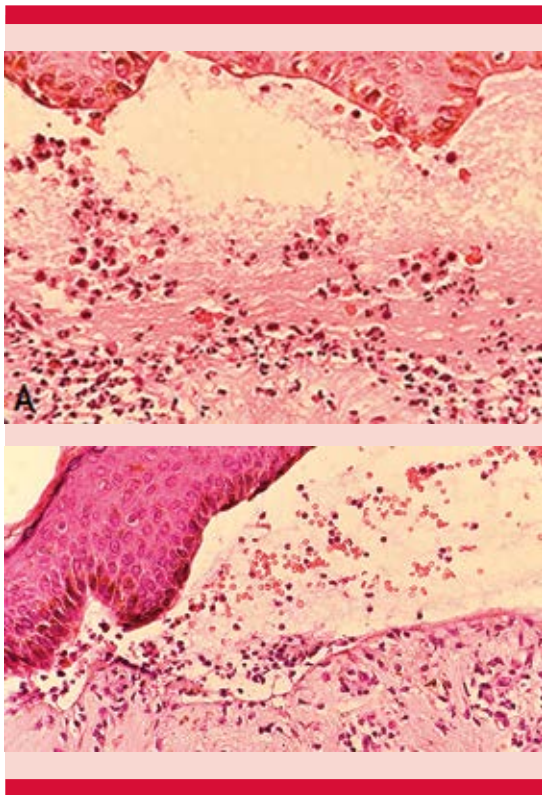


Figura 3. Hematoxilina-eosina, aumento de 40X. Segundo estudio histopatológico. Las dos imágenes representan que el contenido de la ampolla está constituido por abundante infiltrado polimorfonuclear de neutrófilos y eosinófilos.

SA. Estos hallazgos muestran que el ensayo de inmunotransferencia es ligeramente más sensible que ELISA para detectar la existencia de autoanticuerpos contra NC16A.^{6,7} Las concentraciones de autoanticuerpos IgG contra NC16A se han relacionado claramente con la actividad de la enfermedad en adultos con penfigoide ampuloso. En nuestro paciente no se encontraron autoanticuerpos de IgA circulantes contra la zona lineal de la membrana basal. Esto difiere de los hallazgos de las series más grandes descritas en la bibliografía, que plantean la relación entre el penfigoide ampuloso y la dermatosis ampullosa IgA lineal, el trastorno ampuloso autoinmunitario más común en los niños.^{9,10}

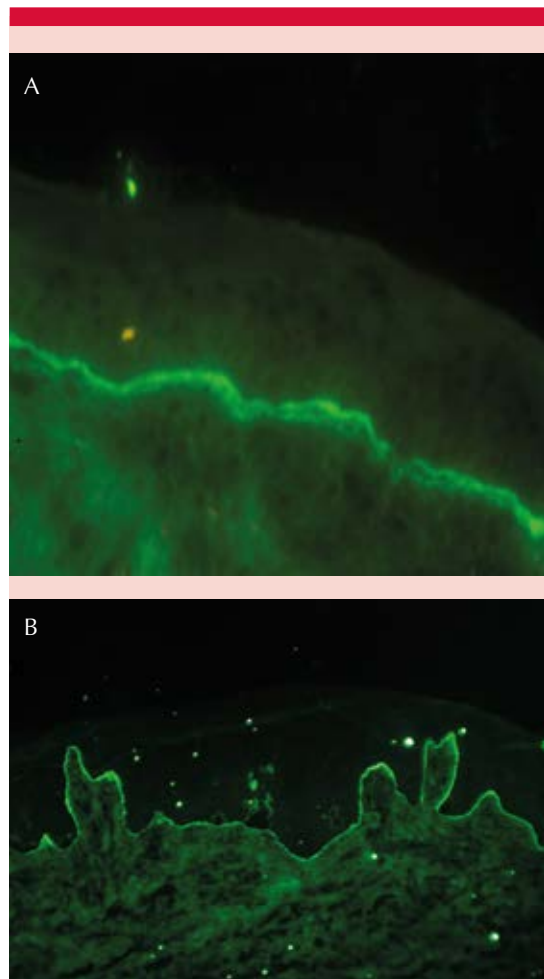


Figura 4. Inmunofluorescencia directa. Marcación lineal positiva para C3 (A) e IgG (B) en la unión dermoepidérmica.

En cuanto al manejo, el principal tratamiento del penfigoide ampuloso actualmente son los glucocorticoides y los agentes inmunosupresores. Los glucocorticoides han reducido significativamente la mortalidad del penfigoide ampuloso.^{11,12} Los inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo y la azatioprina pueden disminuir la producción de autoanticuerpos. Pueden administrarse tratamientos que pueden disminuir rápidamente las concentraciones de autoanticuerpos circulantes, como el intercambio de

plasma y la inyección de inmunoglobulina intravenosa (IgIV), según el estado del paciente.^{13,14}

La principal causa de muerte de los pacientes con penfigoide está relacionada con los efectos secundarios de los glucocorticoides y los agentes inmunosupresores, más que con la enfermedad. Por tanto, ha existido la necesidad de encontrar alternativas de tratamiento más innovadoras, eficaces y seguras. La capacidad de desarrollar anticuerpos monoclonales para dirigirse a mediadores específicos de enfermedades ha revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunitarias. Los anticuerpos anti-CD20, como el rituximab, pueden inducir el agotamiento de las células B secretoras de autoanticuerpos. El rituximab combinado con corticosteroides sistémicos a corto plazo se considera ahora una estrategia de tratamiento de primera línea.¹⁴ Otros fármacos en investigación que se dirigen al CD20 para tratar el penfigoide incluyen veltuzumab y ofatumumab. Se ha demostrado que el ofatumumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de segunda generación, es una opción terapéutica segura y eficaz contra las enfermedades autoinmunitarias.^{14,15}

Si bien está menos descrito en el penfigoide ampolloso que en el pénfigo, el rituximab ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento. Sin embargo, la alta tasa de incidencia de infecciones con rituximab ha limitado su administración. El rituximab puede combinarse con inmunoglobulina intravenosa, disminuyendo este riesgo. Los pacientes resistentes al tratamiento convencional o, bien, con efectos colaterales relacionados con la terapia pueden tratarse con inmunoglobulina intravenosa, como monoterapia con beneficio clínico demostrado. Un ensayo con distribución al azar doble ciego de 56 pacientes con penfigoide ampolloso demostró que un solo ciclo de inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg/día durante 5 días) tuvo un efecto positivo en el curso de la enfermedad; también se ha prescrito de forma segura en pacientes pediátricos.³ Este esquema se utilizó en el caso descrito.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunitarias ampollasas es bueno; se recomienda un seguimiento a largo plazo para evitar recaídas. La tasa de recaída del penfigoide ampolloso varía entre el 27.8 y el 53% después de la remisión de la enfermedad, mientras que la mayoría de las recaídas ocurren temprano (dentro de los 6 meses) durante la remisión. La administración prolongada de corticosteroides con una dosis baja combinada con inmunosupresores e inmunoglobulina intravenosa son útiles para reducir la tasa de recaída.^{6,16}

Actualmente la evolución del penfigoide infantil está escasamente descrita en la bibliografía, pero parece grave con una serie que muestra sólo el 18.2% de remisión completa sin tratamiento con un seguimiento de 5.2 años. Las recaídas fueron sistemáticas y la remisión completa de tiempo fue el más largo, con retraso medio de 37.2 meses (15 a 86 meses).¹⁷ Debe tenerse presente que en adultos se describe la relación con trastornos neurológicos como demencia, enfermedad de Parkinson e isquemia, por lo que el seguimiento de los pacientes es fundamental para determinar complicaciones a largo plazo en edad pediátrica.^{17,18}

Las lesiones de las mucosas parecen ser más frecuentes en los niños, como el paciente del caso comunicado, pero se curaron y no recurrieron. La edad del paciente llama la atención, ya que es más usual un inicio temprano en edad menor a dos años; sin embargo, es clasificable en la manifestación juvenil reportada en la bibliografía. El paciente tuvo resistencia al manejo de primera línea con escasa respuesta a medicamento como corticoide (prednisolona) iniciando con 5 mg al día hasta alcanzar dosis de 25 mg al día y dapsona 24 mg al día durante seis meses, pero ante la escasa respuesta clínica se aumentó a 30 mg al día y 60 mg al día, respectivamente, además de recibir colchicina 0.5 mg cada 12 horas.

Al sospechar otra enfermedad relacionada, se solicitó un segundo estudio histopatológico y aumento en la dosis; ante manejo resistente se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa 400 mg/kg al día durante 5 días y azatioprina 25 mg al día y se disminuyó la dosis de dapsona posteriormente a 25 mg al día; actualmente el paciente muestra mejoría clínica y continúa con controles ambulatorios.

CONCLUSIONES

Se comunica el caso de un paciente en edad escolar con las características clínicas, histopatológicas e inmunológicas de penfigoide ampolloso infantil, que manifestó ampollas diseminadas con falta inicial de respuesta al tratamiento.

El penfigoide ampolloso es una enfermedad infrecuente y de buen pronóstico en la edad pediátrica.

REFERENCIAS

1. Imbernón-Moya A, Aguilar A, Burgos F, Gallego MÁ. Penfigoide ampolloso tipo eritema multiforme. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2016; 107 (8): 689-91. DOI: 10.1016/j.ad.2016.02.008.
2. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, Sinha AA. A retrospective study of patient-reported data of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid from a US-based registry. *Front Immunol* 2019; 10: 2219. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02219.
3. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (1): 26-51. DOI: 10.1007/s12016-017-8633-4.
4. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32 (2): 217-32. DOI: 10.1016/j.iac.2012.04.002.
5. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature: Lichen planus pemphigoides. *Int J Dermatol* 2013; 52 (4): 406-12. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05693.x.
6. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (3): 479-85. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.06.032.
7. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kiritsi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis, and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9 (1): 185. DOI: 10.1186/s13023-014-0185-6.
8. Pankakoski A, Panelius J, Salava A, Kluger N. Bullous pemphigoid in three paediatric patients in Finland. *Acta Derm Venereol* 2020; 100 (6): adv00086-2. DOI: 10.2340/00015555-3445.
9. Patsatsi A, Kyriakou A, Werth VP. Bullous pemphigoid in adolescence. *Pediatr Dermatol* 2019; 36 (2): 184-8. DOI: 10.1111/pde.13717.
10. Martínez-De Pablo MI, González-Enseñat MA, Vicente A, Gilaberte M, Mascaró JM. Childhood bullous pemphigoid: Clinical and immunological findings in a series of 4 cases. *Arch Dermatol* 2007; 143 (2). DOI:10.1001/archderm.143.2.215.
11. Ayala-Cortés AS, Martínez-Cabrales SA, Welsh O, Rosales-Solis G, Vázquez-Martínez O, Ocampo-Candiani J. Childhood bullous pemphigoid: A treatment challenge. *J Pediatr* 2016; 179: 271-271.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.085.
12. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2014; 105 (4): 328-46. DOI: 10.1016/j.ad.2012.10.022.
13. Kridin K, Ahn C, Huang WC, Ansari A, Sami N. Treatment Update of Autoimmune Blistering Diseases. *Dermatol Clin* 2019; 37 (2): 215-28. DOI: 10.1016/j.det.2018.12.003.
14. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun* 2019; 2: 100014. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100014.
15. Heymann WR. Bullous pemphigoid: Rituximab to the rescue? *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (5): 1089-90. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.058.
16. Wang Y, Mao X, Wang Y, Zeng Y, Liu Y, Jin H, et al. Relapse of bullous pemphigoid: an update on this stubborn clinical problem. *Ann Med* 2018; 50 (3): 234-9. DOI: 10.1080/07853890.2018.1443346.
17. Welfringer-Morin A, Bekel L, Bellon N, Gantzer A, Boccara O, Hadj-Rabia S, et al. Long-term evolving profile of childhood autoimmune blistering diseases: Retrospective study on 38 children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (6): 1158-63. DOI: 10.1111/jdv.15456.
18. Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N, Kapp A, Gibbs BF, et al. Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (5): 925-9. DOI: 10.1111/jdv.15444.