

# Dermatosis ampollares subepidérmicas neutrofílicas

## Neutrophilic subepidermal blistering dermatoses

Daniela Lucía Pérez<sup>1</sup>, Olga Lucía Forero<sup>2</sup>, Liliana Olivares<sup>3</sup> y María Emilia Candiz<sup>4</sup>

### RESUMEN

El grupo de las dermatosis ampollares subepidérmicas de predominio neutrofílico (DASEN) actualmente incluye: 1) la dermatitis herpetiforme (DH); 2) la dermatosis por depósito de IgA lineal (DIAL); 3) el pemfigoide de las mucosas (PM); 4) la epidermolísis ampollar adquirida variedad inflamatoria (EAA); 5) el pemfigoide antilaminina  $\gamma$ 1 y 6) el lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA). Tienen como característica en común la presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico, responsable de generar aspectos

clínicos característicos, como la presencia de placas eritematoedematosas que acompañan el despegamiento ampollar, y la excelente respuesta a la dapsona. Se analizarán la etiopatogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de estas seis entidades.

**Palabras clave:** ampollas subepidérmicas, infiltrado neutrofílico, dapsona.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (4):171-182

### ABSTRACT

*The neutrophilic subepidermal blistering dermatoses group now includes to: 1) herpetiformis dermatitis, 2) linear IgA disease, 3) mucous membrane pemphigoid, 4) inflammatory epidermolysis bullosa acquisita, 5) anti laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid and 6) bullous systemic lupus erythematosus. They have a common feature, a neutrophilic inflammatory infiltrate, responsible for generating characteristic*

*clinical features such as the presence of erythematous plaques with blistering detachment, and the excellent response to dapsone. This report will discuss the etiopathogenesis, clinical appearance, diagnosis and treatment of these six entities.*

**Key words:** subepidermal blisters, neutrophilic infiltrate, dapsone.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (4):171-182

<sup>1</sup> Médica Concurrente

<sup>2</sup> Médica de Planta

<sup>3</sup> Jefa de la Unidad de Dermatología

<sup>4</sup> Instructora de Residentes

Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, CABA, Argentina

Contacto del autor: Daniela Pérez

E-mail: perezdaniela@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 15/3/2016

Fecha de trabajo aceptado: 16/9/2016

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

El grupo de las dermatosis ampollares subepidérmicas de predominio neutrofílico (DASEN) incluye actualmente: 1) la dermatitis herpetiforme (DH); 2) la dermatosis por depósito de IgA lineal (DIAL); 3) el penfigoide de las mucosas (PM); 4) la epidermolísis ampollar adquirida variedad inflamatoria (EAA); 5) el penfigoide antilaminina  $\gamma 1$ ; y 6) el lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA).

Todas tienen en común un mecanismo fisiopatogénico en el cual los autoanticuerpos se dirigen a determinados antígenos de la unión dermoepidérmica (UDE) e inducen una reacción inflamatoria de predominio neutrofílico, con pérdida de la adhesión molecular y la subsiguiente formación de ampollas subepidérmicas<sup>1</sup>.

La UDE es una estructura compleja formada por queratinocitos basales, la membrana basal epidérmica y la parte superior de las papilas dérmicas<sup>2</sup>. Se divide en tres zonas: lámina lúcida, lámina densa y sublámina densa. En estas zonas se encuentran los diversos antígenos involucrados en las DASEN que describiremos a continuación (Figura 1):

En la lámina lúcida:

- El antígeno menor del penfigoide ampollar (BPAG2), de 180 kDa (BP180) o colágeno XVII: es

una glucoproteína de transmembrana terminal que se extiende a través de la lámina lúcida y llega a la lámina densa. Por proteólisis se separa dando un dominio extracelular de 120 kDa, denominado LAD1, y otro de 97 kDa, el LABD97. El BPAG2 está involucrado en el PM y en la DIAL<sup>2</sup>.

- La integrina  $\alpha 6$ - $\beta 4$  media la conexión del hemidesmosoma con la lámina densa. Es uno de los blancos antígenicos en el PM<sup>3</sup>.

En la lámina densa:

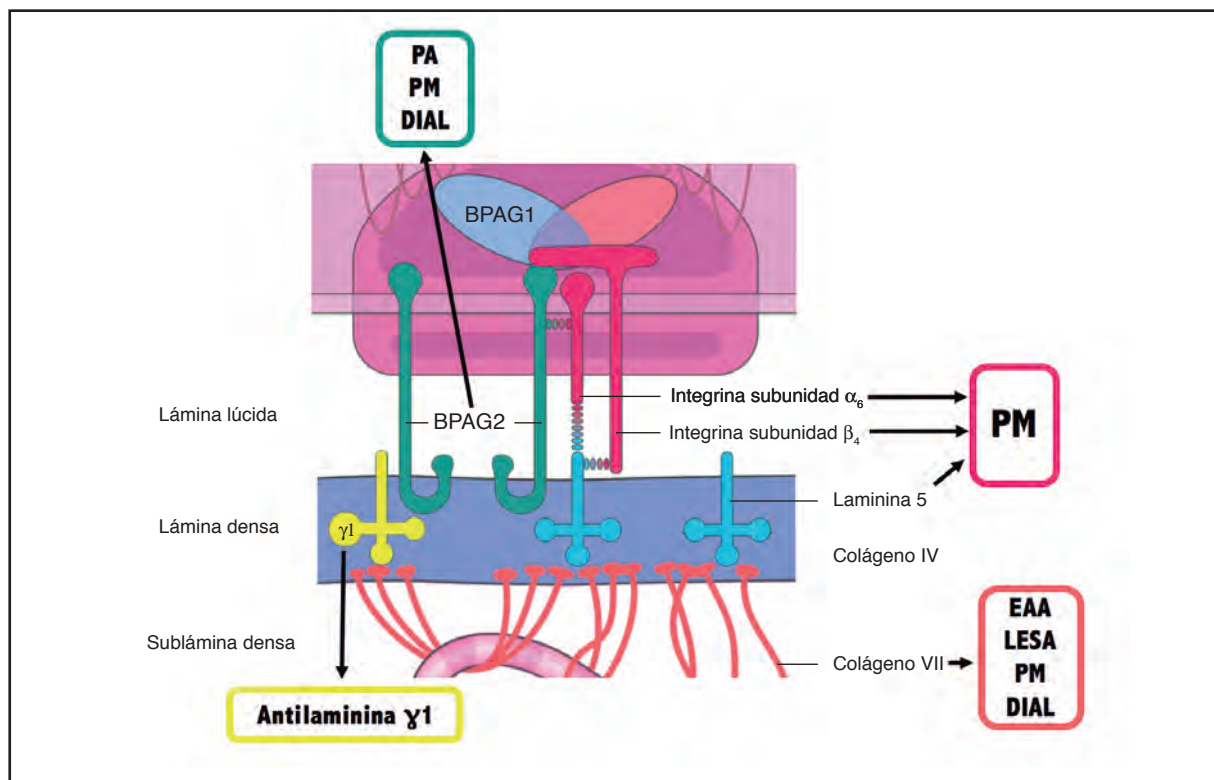
- La laminina 5 (laminina 332) o epilegrina, glucoproteína compuesta por tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), clave en el PM.

- La laminina  $\gamma 1$ , de 200 kDa, es una subunidad que forma parte de 11 tipos de lamininas, como 6 (311), 7 (321) y 10 (511). Es responsable del desarrollo del penfigoide antilaminina  $\gamma 1$ <sup>4,5</sup>.

- El colágeno IV, que no está involucrado actualmente con ninguna entidad.

En la sublámina densa:

- Las fibrillas de anclaje compuestas principalmente por colágeno VII, un homotrímero formado por tres cadenas idénticas de 290 kDa. Tiene un dominio globular no colágeno N-terminal (NC1), que es el principal blanco antígeno en EAA, LESA, PM y DIAL<sup>3</sup>.



**FIGURA 1:** Unión dermoepidérmica. BPAG2 (antígeno menor del penfigoide ampollar), PA (penfigoide ampollar), PM (penfigoide de las mucosas), DIAL (dermatosis por IgA lineal), EAA (epidermolísis ampollar adquirida), LESA (lupus eritematoso sistémico ampollar). Modificada de referencia 3.

## 1. DERMATITIS HERPETIFORME

**1.A. Definición:** la DH o enfermedad de Dühring-Brocq se caracteriza por ser una dermatosis ampollar polimorfa, intensamente pruriginosa, de distribución simétrica y predominio en las superficies extensoras, asociada a la enteropatía sensible al gluten, de evolución crónica y recurrente<sup>6</sup>.

**1.B. Prevalencia:** la prevalencia en la población caucásica es de 10 a 40/100.000 personas<sup>6</sup>, los hombres son afectados en mayor proporción que las mujeres (2:1). La edad de inicio varía entre los 20 y los 40 años, es rara en los niños<sup>6-8</sup>. En los pacientes con DH se observó un aumento de la incidencia de genotipos HLA-DR3, HLA-DQw2 en el 80 a 90%; y de HLA-B8 y HLA-DQ8 en el 10 a 20% de los casos<sup>7</sup>.

**1.C. Etiopatogenia:** el primer mecanismo inflamatorio se produce a nivel intestinal, donde el gluten genera una respuesta inflamatoria en las vellosidades que desencadena la producción de IgA antiendomiso y antitransglutaminasa tisular. Se cree que hay una reacción cruzada con la transglutaminasa epidérmica que se manifiesta en la respuesta inflamatoria de la piel<sup>7</sup>.

**1.D. Clínica:** las lesiones cutáneas se inician con pápulas eritematosas o placas urticarianas en las que asientan vesículas que predominan en la periferia<sup>7</sup>, algunas agrupadas en ramilletes. Alternan, en oportunidades, con francos despegamientos ampollares tensos, a veces hemorrágicos, sobre todo si aparecen en las palmas. El cuadro se acompaña de intenso prurito o sensación urente (muchas veces es el síntoma inicial y el motivo de consulta), y evoluciona con erosiones, costras y excoriaciones, que le confieren el característico polimorfismo lesional. Se reparan con hipopigmentación o hiperpigmentación residual<sup>6</sup>. Su distribución es casi siempre simétrica, en las zonas extensoras y de roce, como los codos, las rodillas, los glúteos, los hombros y la región sacra (Foto 1)<sup>9</sup>. Se dice que la DH “se ve de atrás”. También pueden estar afectados el cuero cabelludo y la región de la nuca, mientras que rara vez lo están las mucosas. No hay compromiso del estado general<sup>6</sup>. Si bien todos los pacientes tienen, en distinto grado, compromiso gastrointestinal, solo el 10 al 20% presentan alguna sintomatología (distensión, dolor abdominal, diarrea)<sup>6</sup>.

**1.E. Histopatología e inmunofluorescencia:** las lesiones tempranas muestran acumulación de neutrófilos (microabscesos) y algunos eosinófilos en los vértices de las papilas dérmicas. En las lesiones de mayor tiempo de evolución se observan ampollas con despegamiento dermoepidérmico<sup>7</sup>.

En la IFD se evidencian depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas; este es el patrón más frecuente

(85%). También se describen depósitos granulares en la membrana basal<sup>8</sup>. Un 50% de los pacientes presenta depósitos de C3 en las papilas dérmicas. Tanto los depósitos de IgA como de C3 no se modifican con el tratamiento con dapsona, pero se ven afectados con la dieta sin gluten<sup>6,8</sup>. La IFI es negativa, aunque se detectan anticuerpos IgA circulantes, como antigliadina, antirreticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular. Estos últimos son los más específicos y la disminución de sus títulos pone en evidencia la adhesión del paciente a la dieta sin gluten<sup>10</sup>.

**1.F. Asociaciones:** la DH se asocia a la enfermedad celíaca en la totalidad de los pacientes. También se relaciona con gastritis atrófica, anemia perniciosa y enfermedades autoinmunitarias: trastornos tiroideos, diabetes, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren y vitiligo<sup>6</sup>, mientras que se discute su asociación con los linfomas<sup>8</sup>.

**1.G. Tratamiento:** la dieta sin gluten es primordial; permite reducir y eliminar el requerimiento de medicación, pero este efecto se evidencia después de 9 meses a un año, en promedio. La enfermedad intestinal muestra una mejoría más rápida que la cutánea<sup>8</sup>. La dapsona es el tratamiento de primera línea en los brotes; en los adultos la dosis inicial es de 100-150 mg/día. Las lesiones evidencian una rápida respuesta, con alivio de los síntomas a partir de las 3 horas de iniciado el tratamiento y ausencia de nuevas lesiones al tercer día<sup>6</sup>.



FOTO 1: Dermatitis herpetiforme en los glúteos.

## 2. DERMATOSIS POR IgA LINEAL

**2.A. Definición:** es una enfermedad autoinmunitaria adquirida poco frecuente, caracterizada por ampollas subepidérmicas y la presencia de depósitos lineales homogéneos de IgA en la membrana basal<sup>11</sup>.

**2.B. Prevalencia:** afecta tanto a los niños de entre 6 meses y 6 años (enfermedad ampollar crónica de la infancia)<sup>12</sup>, como a los adultos de 40 a 60 años<sup>11,13</sup>, con un leve predominio en las mujeres. La presencia del haplotipo HLA-B8 se ha relacionado con un inicio más temprano de la enfermedad<sup>11</sup>. La mayoría de los casos es de etiología idiopática, aunque hay cierta asociación a fármacos (como vancomicina, diclofenac, piroxicam, naproxeno, captopril, penicilina y sus derivados) y enfermedades inflamatorias intestinales que podrían desencadenarla<sup>14</sup>. Los adultos con DIAL tienen una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos. Se describieron también casos relacionados con cáncer renal y vesicular<sup>11</sup>.

**2.C. Etiopatogenia:** son múltiples los blancos antígenicos involucrados en la DIAL, entre ellos se encuentran: el BPAg2 en su forma completa, las proteínas de 97 kDa (LABD97) y 120 kDa (LAD1) (producto de la proteólisis del BPAg2), su porción extracelular compuesta por un dominio no colágeno (NC16A), el BPAg1 y el colágeno VII<sup>11-15</sup>.

**2.D. Clínica:** su aparición puede ser aguda o desarrollarse en forma gradual, con un gran polimorfismo lesional y prurito leve a moderado. Se caracteriza por la aparición de placas urticarianas, pápulas, vesículas y ampollas tensas que asientan sobre piel normal o sobre una base eritematosa<sup>13</sup>. En los adultos, las lesiones suelen ubicarse en las superficies extensoras de los miembros, el tronco, los glúteos y la cara. Su distribución puede ser simétrica o asimétrica, y pueden agruparse en forma anular, lo que les da la configuración característica de rosetas o collar de perlas (Foto 2), donde se visualizan despegamientos ampollares en la periferia de la lesión. Estas evolucionan con erosiones y costras. Las mucosas se ven afectadas en un 70% de los casos; las más comprometidas son la bucal y la conjuntival<sup>11,12</sup>. Las formas relacionadas con fármacos pueden evocar similitudes clínicas con el eritema multiforme, la necrólisis epidérmica tóxica y el exantema morbiliforme sin ampollas<sup>13</sup>. En este grupo es menos frecuente el compromiso de las mucosas.

**2.E. Histopatología e inmunofluorescencia:** la histopatología muestra una ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos en su interior y aislados eosinófilos. En la dermis superficial se evidencia un infiltrado de predominio neutrofílico que forma, a veces,



FOTO 2: Patrón en rosetas.

microabscesos en las papilas dérmicas (Foto 3). La IFD demuestra la presencia de depósitos lineales y homogéneos de IgA en la zona de la membrana basal. En algunos casos también se ven depósitos de IgG y C3<sup>13</sup>. La IFI es positiva en un 30% de los casos en los adultos y en un 75% en los niños<sup>12</sup>. Los resultados con la técnica de *salt split* van a depender de los antígenos involucrados; por eso, pueden verse anticuerpos que se pegan en el lado epidérmico (BPAg2, LAD1, LABD97), el dérmico (LAD285, colágeno VII) o en ambos.

**2.F. Tratamiento:** si bien los esteroides se utilizan al inicio, el tratamiento de elección es la dapsona por su buena y rápida respuesta. En los casos inducidos por drogas, las lesiones pueden, incluso, involucionar solo con la suspensión de estas. En los pacientes más graves se utiliza terapia esteroidea asociada a inmunosupresores, como el micofenolato mofetil (dosis de 1-3 g/día) o la ciclosporina (3-6 mg/kg/día).

### 3. PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

**3.A. Definición:** el PM, antes denominado penfigoide cicatrizal, es una enfermedad ampollar autoinmunitaria inflamatoria crónica, con compromiso de las mucosas y, ocasionalmente, de la piel.

**3.B. Prevalencia:** es una patología rara, más frecuente en las mujeres (1,5-2:1)<sup>16</sup>, con una media de edad de aparición entre los 60 y los 80 años, aunque también se describieron casos en los niños<sup>17</sup>.

**3.C. Etiopatogenia:** no se conoce con exactitud, pero se cree que podrían ser virus o drogas estructuralmente similares a componentes de la UDE que dispararían una respuesta inmunitaria, con la formación de autoanticuerpos contra dichos componentes<sup>17</sup>. Los principales blancos antigénicos son: BPAg2, lamina 332, subunidades  $\beta 4$  y  $\alpha 6$  de la integrina y, con menor frecuencia, BPAg1 y colágeno de tipo VII<sup>16</sup>. Se describieron casos de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson que luego desarrollaron PM, por lo que los autores sugerirían este síndrome como posible factor desencadenante del efecto *epitope spreading* en el PM<sup>17</sup>. El fenómeno de *epitope spreading* o expansión de epítomos explica cómo un proceso inflamatorio primario, a través del daño tisular, libera y expone un antígeno previamente oculto y genera una respuesta autoinmune secundaria contra este nuevo antígeno.

**3.D. Clínica:** el PM afecta principalmente las mucosas, acompañándose o no del compromiso de la piel. Cabe destacar que, en las mucosas, es infrecuente encontrar ampollas intactas, y sí principalmente erosiones, debido a la fragilidad epitelial y a la rotura de estas producida por la masticación<sup>17</sup>. El compromiso oral es el más frecuente (85%) y afecta las encías, la muco-

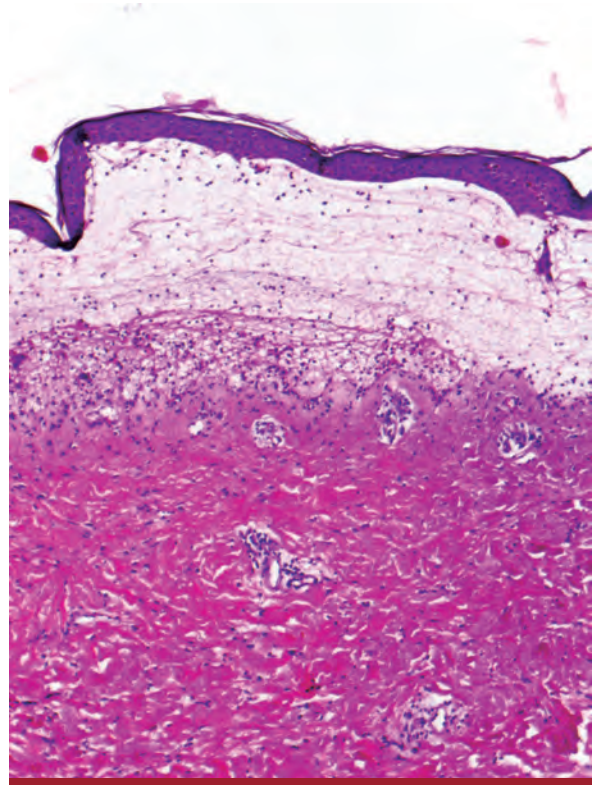


FOTO 3: Ampolla subepidérmica con infiltrado neutrofilico.

sa yugal y el paladar (Foto 4) y, en menor medida, el surco alveolar, la lengua y los labios. Evoluciona formando adherencias, casi siempre entre la mucosa yugal y las encías. La gingivitis descamativa es común<sup>17</sup>. El compromiso ocular es el segundo en frecuencia (64%) y puede ser la única localización. Se inicia como una conjuntivitis crónica unilateral que progresa a la bilateralidad. Su evolución natural muestra sinequias y fibrosis, con complicaciones, como entropión, triquiasis, simbléfaron, anquilobléfaron, opacificación de la córnea y ceguera<sup>17,18</sup> (Foto 5). El PM también puede afectar otras mucosas, como la nasal (ulceraciones en el septum), la laríngea (disfonía, ronquera, incluso obstrucción de las vías aéreas), la faríngea (odinofagia), la esofágica (disfagia), la genital (fimosis) y la anal (estenosis, tenesmo)<sup>17</sup>. En el 25 al 35% de los casos se observan lesiones en la piel, y rara vez dominan el cuadro<sup>16</sup>, con pequeñas ampollas tensas que asientan sobre una base eritematosa y afectan el cuero cabelludo, la cabeza, el cuello (penfigoide de Brunsting-Perry) y la parte superior del tronco<sup>17</sup>.

**3.E. Histopatología e inmunofluorescencia:** la histopatología es similar a la del penfigoide ampollar, con la presencia de una ampolla subepidérmica, pero con infiltrado de neutrófilos, linfocitos e histiocitos y, en menor medida, de eosinófilos. En las mucosas también pueden observarse plasmocitos y, específicamente



**FOTO 4:** Compromiso oral del penfigoide de las mucosas.



**FOTO 5:** Compromiso ocular del penfigoide de las mucosas.

en la mucosa ocular, mastocitos<sup>16</sup>. La IFD es positiva en un 80 a 100%, y muestra un depósito lineal de IgG y/o C3, y ocasionalmente IgA, en la UDE. Con la técnica de *salt split* las inmunoglobulinas circulantes se fijan al lado epidérmico de la piel, aunque en ocasiones pueden dar a nivel dérmico o en ambos lados. El anticuerpo involucrado con mayor frecuencia con el lado epidérmico es el anti-BPAg2, mientras que en la dermis se asocia el antilaminina 332<sup>17</sup>. Por *immunoblotting* se demostró que los pacientes con PM que muestran reactividad en el suero para anticuerpos antilaminina 332 presentan una clínica más agresiva, con severo compromiso ocular y/o laríngeo/faríngeo, acompañado de lesiones en la piel y evolución desfavorable. También se ha asociado la presencia de estos anticuerpos a linfomas y tumores sólidos en el pulmón, el estómago, el colon, el ovario y la próstata. Por estas características se lo identifica como penfigoide cicatrizal antiepilégrina<sup>17</sup>.

**3.F. Tratamiento:** el tratamiento depende de la severidad y progresión de las lesiones. Tiene como objetivos limitar la progresión de la enfermedad, evitar la formación de cicatrices y obtener un período prolongado sin rebotes. Se debe instaurar un tratamiento intensivo desde el comienzo, principalmente cuando se trata del compromiso ocular, laríngeo o esofágico, para evitar la formación de adherencias o, incluso, la alteración de las funciones. Además, es importante el trabajo interdisciplinario con oftalmología, otorrinolaringología y gastroenterología<sup>16</sup>. En los casos leves, son efectivas las aplicaciones tópicas de corticosteroides de alta potencia o ciclosporina, esta última de preferencia en la localización ocular. Cuando se asocia a lesiones en la piel, se pueden tratar en forma tópica y, si es necesario, se agregan corticosteroides orales<sup>16</sup>. Si el PM es moderado o severo, se administran esteroides sistémicos, solos o asociados a inmunosupresores. Si el riesgo del paciente es moderado, también se puede recurrir a la dapsona como monoterapia o asociada a corticosteroides<sup>16</sup>. En caso de requerirse una intervención quirúrgica por las complicaciones, debe realizarse una vez que la dermatosis se haya controlado y, preferentemente, haya remitido<sup>17</sup>.

#### 4. EPIDERMÓLISIS AMPOLLAR ADQUIRIDA

**4.A. Definición:** es una enfermedad autoinmunitaria rara, crónica y de etiología desconocida.

**4.B. Prevalencia:** suele comenzar en la adultez, entre los 40 y los 60 años<sup>19</sup>. Afecta por igual a hombres y mujeres. Hay una mayor incidencia del fenotipo HLA-DR2, al igual que en el LESA, por lo que se sugiere que estarían inmunológicamente relacionados, ya que el gen HLA-DR2 participaría en la autoinmunidad contra el colágeno VII<sup>20</sup>.

**4.C. Etiopatogenia:** en la EAA los autoanticuerpos se dirigen contra el dominio no colágeno 1 (NC1) del colágeno VII e inducen una disminución de las fibrillas de anclaje; se desconoce el mecanismo exacto<sup>21</sup>. Aún no se determinó por qué algunos pacientes desarrollan o no un patrón inflamatorio<sup>22</sup>.

**4.D. Clínica:** la enfermedad tiene cinco presentaciones clínicas:

- No inflamatorias (no se desarrollará en esta oportunidad):

- ✓ Clásica.

- Inflamatorias (son las que contienen infiltrado inflamatorio con neutrófilos):

- ✓ Símil penfigoide ampollar.

- ✓ Símil penfigoide cicatrizal.

- ✓ Símil penfigoide de Brunsting-Perry.

- ✓ Símil dermatosis ampollar por depósito de IgA lineal.

#### EAA símil penfigoide ampollar

Representa el 25% de las EAA y consiste en una dermatosis ampollar inflamatoria generalizada<sup>20</sup>. Las lesiones ampollares son tensas y asientan sobre placas eritematoedematosas (Foto 6). Pueden observarse zonas con tan solo eritema o placas urticarianas<sup>21</sup>. El prurito es el síntoma acompañante. Son raros los signos de fragilidad cutánea, cicatrices y formación de quistes de *millium*<sup>20</sup>.



FOTO 6: Epidermólisis ampollar adquirida símil penfigoide ampollar.

### EAA símil penfigoide cicatrizal

Si bien en las otras formas de EAA se pueden ver afectadas las mucosas, en la forma símil penfigoide cicatrizal estas dominan el cuadro. Presentan, por lo general, erosiones y cicatrices en la mucosa bucal, la región superior del esófago, las conjuntivas, el ano y la vagina, con lesiones similares en la piel o no<sup>20</sup>.

### EAA símil penfigoide de Brunsting-Perry

En el penfigoide ampollar cicatrizal de Brunsting-Perry hay vesículo-ampollas que afectan la cabeza y el cuello, con cicatrices residuales y compromiso mucoso mínimo o ausente. Los antígenos involucrados son el BPAG1, el BPAG2 y la laminina 5. La variedad de EAA símil penfigoide de Brunsting-Perry presenta una clínica semejante, pero los Ac están dirigidos contra el colágeno VII<sup>23</sup>.

### EAA símil dermatosis ampollar por depósitos de IgA lineal

Consiste en una dermatosis ampollar subepidérmica, con infiltrado neutrofílico y depósitos lineales de IgG y/o C3 en la unión dermoepidérmica, contra el colágeno de tipo VII. Suele presentar ampollas tensas,

dispuestas en forma anular (con aspecto de rosetas), y ocasionalmente compromete las mucosas<sup>22</sup> (Foto 7).

**4.E. Histopatología e inmunofluorescencia:** la histopatología de la EAA variedad inflamatoria presenta ampollas subepidérmicas con infiltrado de predominio neutrofílico; a veces se evidencian eosinófilos<sup>20</sup>. En la IFD se destacan depósitos lineales de IgG (a veces acompañadas por IgA o IgM) en la UDE<sup>20</sup>. La IFI con técnica de *salt split* muestra anticuerpos unidos al lado dérmico de la ampolla artificial. Cuando no se dispone de técnicas de *immunoblotting* o serologías, la EAA puede confundirse con el penfigoide antilaminina  $\gamma 1$ , ya que ambas impactan sobre la base de la ampolla.

**4.F. Tratamiento:** las variantes inflamatorias de la EAA muestran mejor respuesta terapéutica que la no inflamatoria<sup>20</sup>. El tratamiento de primera línea se basa en la asociación de corticosteroides sistémicos (dosis según la gravedad del caso) con colchicina o dapsona. También se han encontrado beneficios con ciclosporina, micofenolato mofetil, plasmaféresis, anti-TNF- $\alpha$  (infliximab), rituximab y talidomida<sup>24</sup>. Son importantes las medidas generales y de sostén, como cuidar las heridas y evitar los traumatismos, y también la fotoprotección<sup>21</sup>.



FOTO 7: Epidermólisis ampollar adquirida símil DIAL.



## 5. PENFIGOIDE ANTILAMININA $\gamma 1$

**5.A. Definición:** es una patología autoinmunitaria ampollar rara y relativamente nueva en la que el blanco antigénico es la laminina  $\gamma 1$ .

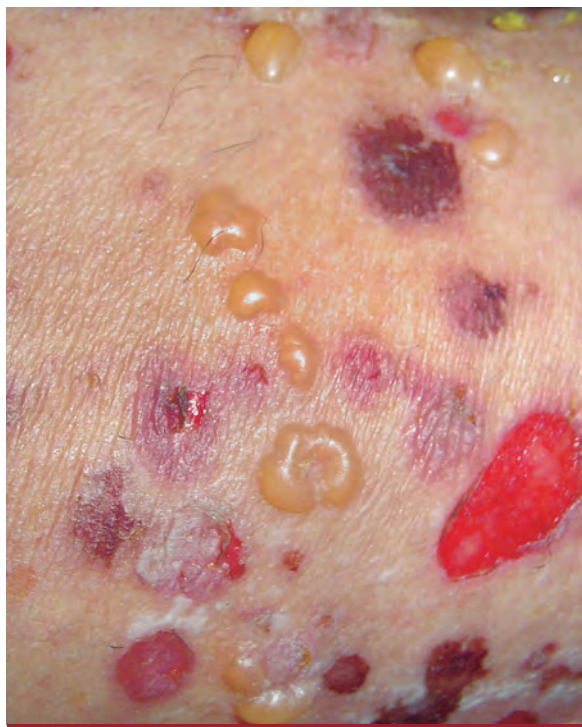
**5.B. Prevalencia:** la media de edad de presentación es de 50 a 90 años, con un leve predominio en los varones<sup>4</sup>. Se ha comunicado la asociación con la psoriasis en casi la mitad de los pacientes<sup>5,25</sup>.

**5.C. Etiopatogenia:** desde su descripción en 1996, se han realizado numerosos estudios para determinar el blanco antigénico. Se observó que los Ac se dirigían contra una proteína ácida N-glucosilada no colágena de 200 kDa. Los últimos estudios sugieren que se trata de la laminina  $\gamma 1$ . Esta forma parte de 11 tipos de lamininas, de las cuales las lamininas 6, 7 y 10 se expresan en la unión dermoepidérmica, entre la lámina lúcida y la lámina densa, y contribuyen a la adhesión por fuera de los hemidesmosomas<sup>4,5</sup>. Por eso, se ha propuesto un nuevo nombre: penfigoide antilaminina  $\gamma 1$ .

**5.D. Clínica:** no presenta un patrón clínico particular, sino que puede evocar al penfigoide ampollar, la EAA, la DIAL o la DH. Las lesiones son heterogéneas respecto de su morfología, localización y extensión. Lo más frecuente es encontrar una clínica similar a la del penfigoide ampollar, caracterizada por placas urticariformes, papulovesículas y erosiones, como también ampollas tensas, de contenido seroso o hemorrágico (Foto 8). Estas se localizan en la cara, el tronco, las extremidades y, a veces, en las palmas y las plantas. Se curan sin dejar cicatriz y, en casos aislados, se observan quistes de *millium*. En algunos pacientes predominan en los pliegues inguinales y axilares. Las mucosas bucal y genital pueden estar afectadas en un 20%<sup>25,26</sup>.

**5.E. Histopatología e inmunofluorescencia:** muestran una ampolla subepidérmica, con moderado a denso infiltrado inflamatorio neutrofilico. Se ha observado también la formación de microabscesos en las papilas dérmicas cercanas a las ampollas. En algunos casos el infiltrado es mixto de neutrófilos y eosinófilos; en otros, se hallaron solo eosinófilos<sup>25,26</sup>. La IFD evidencia depósitos lineales de IgG y C3 en la zona de la membrana basal y, en algunos casos, también se observaron depósitos lineales de IgA. Con la técnica de *salt split* se demuestra que los Ac se unen al lado dérmico de la ampolla. Por *immunoblotting* se reconoce la laminina  $\gamma 1$ , de 200 kDa. También se observaron pacientes que presentaron una respuesta simultánea a la laminina  $\gamma 1$  y al BPAg2, BPAg1, laminina 5 y colágeno VII. Estos casos se verían explicados por el fenómeno de *epitope spreading*<sup>4,25,26</sup>.

**5.F. Tratamiento:** se basa en corticoterapia, sola o combinada con dapsona. También se describieron ca-



**FOTO 8:** Ampollas tensas de contenido seroso y hemático.

sos con excelente respuesta solo con dapsona<sup>26</sup>. Otros posibles tratamientos son: tetraciclinas, ciclosporina, colchicina, azatioprina y ustekinumab<sup>4,25</sup>. Presenta una rápida respuesta al tratamiento y se resuelve sin dejar cicatrices. El curso es variable y puede haber remisiones permanentes o recaídas.

## 6. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO AMPOLLAR

La presencia de lesiones vesicoampollares en un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) puede deberse a tres mecanismos:

- La asociación con una enfermedad ampollar (por ejemplo, LES y pénfigo).
- Que el denso infiltrado inflamatorio y la degeneración hidrópica severa generen despegamientos ampollares.
- El fenómeno de *epitope spreading*, con exposición del colágeno VII y posterior desarrollo de anticuerpos contra este (lupus eritematoso sistémico ampollar).

**6.A. Definición:** el LESA es una manifestación infrecuente del LES (5%).

**6.B. Prevalencia:** muestra predominio femenino y se asocia al HLA-DR2<sup>28</sup>.

**6.C. Etiopatogenia:** en el LESA los anticuerpos están dirigidos contra el colágeno VII.

**6.D. Criterios diagnósticos:** se utilizan los criterios de Gammon y Briggaman<sup>28</sup>:

- Diagnóstico de LES (según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología).
- Lesiones vesiculo-ampollares que comprometen zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas.
- Histología que muestre ampollas subepidérmicas con infiltrado neutrofílico.
- IFD con depósito lineal de IgG, IgM, IgA y/o C3 en la UDE.
- Evidencia de anticuerpos contra el colágeno VII.
- Visualización de anticuerpos contra el colágeno VII mediante microscopía electrónica.

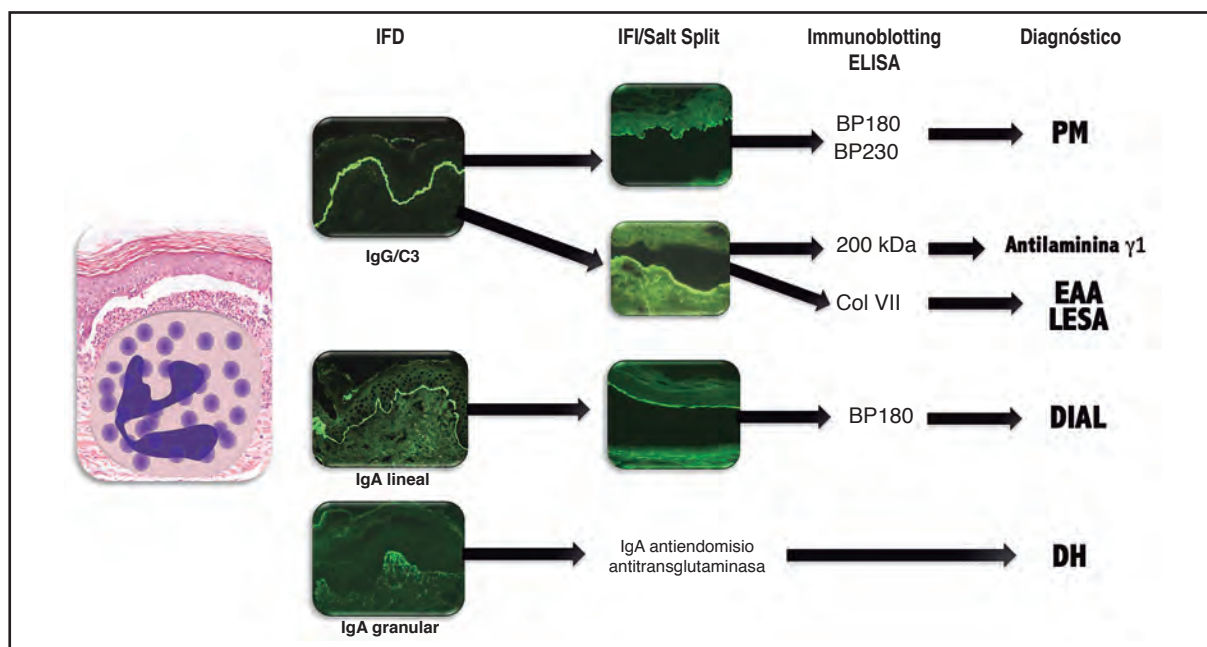
**6.E. Clínica:** el LESA se caracteriza por presentar un brote ampollar agudo, generalizado, con escaso o nulo prurito, que por lo general no deja cicatrices<sup>27</sup>.

Las lesiones pueden aparecer en cualquier sitio de la piel, pero las áreas predilectas son: zona superior del tronco, cuello, regiones supraclaviculares, pliegues axilares y superficies flexoras y extensoras. La región geniana de la cara puede estar afectada. En el cuero cabelludo deja una alopecia cicatrizal<sup>27</sup>. Las áreas expuestas al sol son las más afectadas, aunque las lesiones también pueden aparecer en zonas no fotoexpuestas. Puede afectar las mucosas bucal, nasal y vulvar<sup>27</sup>. Se manifiesta con vesículas y ampollas que se asientan sobre piel normal o eritematosa; son tensas, de contenido seroso o hemorrágico, y al romperse evolucionan con erosiones, costras y máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Por lo general, estas lesiones son múltiples, se expanden rápidamente hacia la periferia y se unen formando figuras alargadas e irregulares. Según el predominio de las lesiones

y la distribución, puede simular el penfigoide ampollar, la DH o la variante inflamatoria de la EAA<sup>27</sup>.

**6.F. Histopatología e inmunofluorescencia:** se observan ampollas subepidérmicas con acúmulos de neutrófilos que forman microabscesos en la punta de las papilas dérmicas. Los neutrófilos pueden distribuirse en banda dentro de la dermis papilar y en la cavidad de la ampolla. Otros hallazgos son: moderado infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis superficial y media compuesto principalmente por linfocitos; presencia de polvo nuclear en los microabscesos papilares y depósito de mucina en la dermis reticular<sup>28</sup>. La IFD muestra depósito lineal de IgG (con menor frecuencia IgM, IgA y C3) en la zona de la membrana basal<sup>28</sup>. Con la técnica de *salt split* se evidencia que los Ac se pegan en el piso de la ampolla<sup>28</sup>. Por *immunoblotting* se demostró que los Ac IgG antimembrana basal se unen al colágeno de tipo VII y a su extremo NC1<sup>27</sup>.

**6.G. Tratamiento:** la dapsona es el tratamiento indicado y es efectiva en dosis bajas (25-50 mg/día). Si se trata de un LESA en el contexto de un LES activo, requiere asociarse a corticosteroides sistémicos y/o inmunosupresores<sup>27</sup>. Las lesiones de LESA no suelen responder bien a altas dosis de glucocorticoides sistémicos, pero en los pacientes que no toleran la dapsona o que son refractarios a ella, se describe la asociación de esteroides con azatioprina, con buena respuesta, aunque más lenta. También hay evidencia del uso de micofenolato mofetil y de rituximab, ambos con gran éxito terapéutico<sup>27</sup>.



**FIGURA 2:** Algoritmo diagnóstico de las DASEN.

## CONCLUSIONES

Las dermatosis ampollares subepidérmicas de predominio neutrofílico presentan diversas dificultades a la hora de su diagnóstico, ya que tienen similitudes clínicas entre sí y una histopatología común. Las técnicas de inmunofluorescencia e *immunoblotting* son indispensables para el diagnóstico diferencial (Figura 2).

Al realizar una IFD se pueden encontrar tres patrones: depósito lineal de IgG o C3, depósito lineal de IgA o depósito granular de IgA. Este último es característico de la DH y el depósito lineal de IgA corresponde a la DIAL.

Con la técnica de *salt split* se pone en evidencia hacia qué sectores de la UDE están dirigidos los anticuerpos; así, hay dos resultados posibles: cuando los anticuerpos se peguen sobre la lámina lúcida (PM, DIAL), la fluorescencia se verá en el techo (lado epidérmico) de la ampolla artificial, y cuando se peguen sobre la lámina densa (penfigoide antilaminina  $\gamma$ 1) y/o sublámina densa (EAA, LESA) se verá en el piso (lado dérmico) de la ampolla. De esta forma, conociendo los blancos antigénicos de las DASEN y su ubicación en la UDE podemos aproximarnos al diagnóstico.

El diagnóstico de certeza se realiza por *immunoblotting*, técnica aún no disponible en la Argentina, que identifica el antígeno responsable.

Por último, se destaca el papel de la dapsona (inhibidor de la migración de neutrófilos) en la terapia de las DASEN, con una excelente respuesta.

## ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpos
Ag	Antígeno
BP180	Antígeno de 180 kDa
BPAG1	Antígeno mayor del penfigoide ampollar
BPAG2	Antígeno menor del penfigoide ampollar
DASEN	Dermatosis ampollares subepidérmicas neutrofílicas
DH	Dermatitis herpetiforme
DIAL	Dermatosis por IgA lineal
EAA	Epidermolísis ampollar adquirida
HLA	Antígeno mayor de histocompatibilidad
IFD	Inmunofluorescencia directa
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
LAD	<i>Linear IgA disease</i>
LES	Lupus eritematoso sistémico
LESA	Lupus eritematoso sistémico ampollar
NC1	Dominio no colágeno N-terminal
PM	Penfigoide de las mucosas
UDE	Unión dermoepidérmica

## BIBLIOGRAFÍA

- Otten J, Hashimoto T, Hertl M, Payne A, et al. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Curr Mol Med* 2014;14:69-95.
- Campos M, Suárez R, Lázaro P. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollas subepidérmicas autoinmunes. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:485-502.
- Yancey K, Allen D. The biology of the basement membrane zone. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, et al. *Dermatology*. España: Elsevier; 2008:403-415.
- Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E, et al. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:185-191.
- Dainichi T, Koga H, Tsuji T, Ishii N, et al. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010;37:231-238.
- Ronaghy A, Katz S, Hall R. Dermatitis herpetiforme. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014:642-648.
- Berti F, Hissa-Elian A, Milanez M, Scaff V. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol* 2013;88:594-599.
- Clarindo M, Soligo E, Ruaro R, Possebon A, et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol* 2014;89: 865-877.
- Hull C, Zone J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatoses. En Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, et al. *Dermatology*. España: Elsevier; 2008:447-456.
- Fossati L. Enfermedad celíaca y piel. *Dermatol Argent* 2008;14:355-361.
- Rao C, Hall R. Dermatitis por depósito lineal de inmunoglobulina A y enfermedad ampollar crónica de la infancia. En Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014:623-629.
- Escuti G, Chiesura V, Hernández M, Valente E, et al. Dermatitis por depósito lineal de IgA: comunicación de tres casos y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol* 2014;64:7-10.
- Venning V. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011;29:453-458.
- Hull C, Zone J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, et al. *Dermatology*. España: Elsevier; 2008:447-456.
- Otten J, Hashimoto T, Hertl M, Payne A, et al. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Curr Mol Med* 2014;14:69-95.
- Yancey K. Penfigoide cicatrizal. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014:616-622.
- Tula M. Penfigoide de las mucosas. *Dermatol Argent* 2012;18:16-23.
- Beruschi M, Bolatti M, Marinescu S, Ardissonne C, et al. Penfigoide de las mucosas: nuestra experiencia de 14 años. *Dermatol Argent* 2009;15:260-266.
- Zambrano M. Epidermolísis ampollar adquirida. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:240-253.
- Woodley D, Chen M. Epidermolísis ampollar adquirida. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014:634-641.
- Ludwig R. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatology* 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/812029>.
- Gupta R, Woodley D, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012;30:60-69.

23. Martín J, Pinazo I, Molina I, Monteagudo C, et al. Cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type. *Int J Derm* 2009;48:293-294.
24. Pizzariello G, Forero O, Candiz ME, Tula M, et al. Novedosa terapéutica en epidermólisis ampollar adquirida: talidomida. *Act Terap Dermatol* 2011;34:98-101.
25. Majima Y, Yagi H, Tateishi C, Groth S, et al. A successful treatment with ustekinumab in a case of antilaminin- $\gamma$ 1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Derm* 2013;168:1367-1369.
26. Munsch C, Prey S, Joly P, Meyer N, et al. Pemphigoïde anti-p200: réponse spectaculaire à la dapsona. *Ann Der Ven* 2011;138:739-742.
27. González L, Vásquez G, Restrepo M. Enfermedad cutánea ampollosa en el lupus eritematoso sistémico. *latreia* 2012;25:229-239.
28. Grover C, Khurana A, Sharma S, Singal A. Bullous systemic lupus erythematosus. *Indian J Dermatol* 2013;58:492.

## CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *Las DASEN se caracterizan por:*
  - A- Acantólisis, infiltrado neutrofílico y poca respuesta a la dapsona.
  - B- Ampollas subepidérmicas, placas eritematosas y respuesta a la dapsona.
  - C- Ampollas subepidérmicas, infiltrado eosinofílico y placas eritematosas.
  - D- Ampollas subcórneas, infiltrado neutrofílico y placas eritematosas.
- 2) *Marque la relación incorrecta:*
  - A- LAD1 = DIAL.
  - B- Epilegrina = PM.
  - C- Colágeno IV = LESA.
  - D- Colágeno VII = EAA.
- 3) *La DIAL:*
  - A- No compromete las mucosas.
  - B- Solo se presenta en los adultos.
  - C- Se caracteriza por ampollas con patrón en rosetas.
  - D- No está relacionada con fármacos.
- 4) *Marque lo incorrecto con respecto a la DH:*
  - A- La IFD muestra depósitos granulares de IgA.
  - B- "Se ve de atrás".
  - C- El prurito es muy leve.
  - D- El tratamiento de elección es la dieta sin gluten.
- 5) *Con respecto al PM:*
  - A- Compromete con mayor frecuencia la mucosa conjuntival.
  - B- No deja secuelas.
  - C- No presenta compromiso de la piel.
  - D- Tiene múltiples blancos antigénicos.
- 6) *Con respecto a la EAA variedad inflamatoria, marque lo incorrecto:*
  - A- Presenta múltiples variedades clínicas.
  - B- Es más frecuente en los niños.
  - C- Los Ac se dirigen contra el colágeno VII.
  - D- Tiene mejor respuesta terapéutica que la variedad no inflamatoria.
- 7) *Marque lo incorrecto con respecto al penfigoide antilaminina  $\gamma$ 1:*
  - A- Antes se lo llamaba penfigoide anti-p200.
  - B- En su patogenia está involucrado el fenómeno de *epitope spreading*.
  - C- La laminina  $\gamma$ 1 se ubica en la sublámina densa.
  - D- No tiene una clínica específica.
- 8) *¿Cuál es la técnica para hacer el diagnóstico certero de penfigoide antilaminina  $\gamma$ 1?*
  - A- IFD.
  - B- *Immunoblotting*.
  - C- IFI.
  - D- Histopatología.
- 9) *El LESA:*
  - A- Es una manifestación frecuente del LES.
  - B- Por la técnica de *salt split* los Ac se pegan del lado dérmico.
  - C- El blanco antigénico es el BPAg.
  - D- No responde a la dapsona.
- 10) *Marque la opción correcta:*
  - A- El depósito de IgA granular es característico de DIAL.
  - B- Si por la técnica de *salt split* la fluorescencia se ve del lado epidérmico, se puede estar frente a EAA, LESA o antilaminina  $\gamma$ 1.
  - C- La EAA, el LESA y el penfigoide antilaminina  $\gamma$ 1 presentan la misma fluorescencia, por lo que es importante la clínica y el *immunoblotting* para distinguirlos.
  - D- El PM presenta IgA lineal.

**Respuestas correctas Vol. XXII- N° 3, 2016: 1. C / 2. B / 3. A / 4. D / 5. B / 6. A / 7. D / 8. B / 9. B / 10. D**