

PENFIGOIDE AMPOLLOSO, HERPES GESTACIONAL Y PENFIGOIDE CICATRICIAL

Dr. L. Requena

DEFINICIÓN

El *penfigoide ampolloso* es una enfermedad ampollosa autoinmune que cursa con ampollas subepidérmicas originadas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de los hemidesmosomas de la unión dermo-epidérmica. El *herpes gestacional* es una rara enfermedad ampollosa autoinmune idéntica desde el punto de vista etiopatogénico, histopatológico e inmunopatológico al penfigoide ampolloso, que se desarrolla en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre del embarazo o los primeros días del puerperio. El denominado *penfigoide cicatricial* probablemente agrupa varias enfermedades ampollosas distintas desde el punto de vista antigénico que cursan con ampollas y cicatrices en las superficies mucosas.

ETIOLOGÍA

Está bien establecido que en el *penfigoide ampolloso* se producen autoanticuerpos dirigidos contra dos antígenos diferentes de los hemidesmosomas de la unión dermo-epidérmica: el antígeno mayor o antígeno 1 del penfigoide ampolloso (BPAg1), de 230 kDa, que es una proteína intracitoplasmática de la familia de las plaquinas, y el antígeno menor o antígeno 2 del penfigoide ampolloso (BPAg2), de 180 kDa, que es una proteína transmembrana, en su mayor parte con un dominio extracelular, y que está constituida mayoritariamente por colágeno XVII. Parece ser que en el *herpes gestacional* los autoanticuerpos van dirigidos fundamentalmente contra una fracción no colágena situada cerca de la membrana celular de la porción más proximal del dominio extracelular del BPAg2, denominada NC16A. El papel patógeno de los autoanticuerpos frente a estos antígenos de los hemidesmosomas en pacientes con penfigoide ampolloso ha sido demostrado por estudios

in vitro e *in vivo* y los niños recién nacidos de madres con herpes gestacional pueden desarrollar ampollas subepidérmicas durante los primeros días de vida debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos, pero las ampollas desaparecen en pocos días cuando estos anticuerpos han ido catabolizados. En el caso del denominado *penfigoide cicatricial* se producen autoanticuerpos frente a diferentes antígenos de la unión dermo-epidérmica, existiendo varias formas clínicas de la enfermedad y en el momento actual sólo se han identificado los antígenos de algunas de estas variantes.

CLÍNICA

El *penfigoide ampolloso* es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente. El proceso se desarrolla preferentemente en ancianos como una erupción generalizada (Figura 1), que comienza por placas urticariformes pruriginosas, sobre las que se desarrollan ampollas grandes y tensas, inicialmente de contenido seroso, pero que en pocas horas se torna hemorrágico (Figura 2). Aunque cualquier área de la superficie corporal puede verse afectada, las grandes flexuras y la parte baja del tórax y abdomen suelen mostrar lesiones más intensas. Las ampollas son más resistentes que las del pénfigo vulgar porque están cubiertas por la epidermis en todo su espesor, pero también pueden romperse dejando áreas erosivas. Cuando las ampollas se secan se cubren de costras y nuevas ampollas surgen en la vecindad. Lo habitual es que un paciente en un momento dado presente lesiones en distintos estadios evolutivos, por lo que el cuadro clínico es polimorfo. Las lesiones remiten sin dejar cicatriz, aunque a veces se observa hipo o hiperpigmentación residual en las áreas donde previamente han asentado las ampollas. A diferencia del pénfigo vulgar, sólo el 10-30% de los



Figura 1. *Penfigoide ampoloso, con lesiones ampollosas salpicadas por prácticamente toda la superficie corporal.*



Figura 2. *Penfigoide ampoloso en el que algunas de las ampollas tienen un contenido seroso, mientras que el de otras es claramente hemorrágico.*

pacientes con penfigoide ampoloso presenta afectación de mucosas y el signo de Nikolski es negativo.

Atendiendo a la morfología clínica y a la distribución de las lesiones se han descrito algunas variantes clínicas de penfigoide con personalidad propia, que incluyen:

- Penfigoide vesiculoso: Con vesículas de peque-

ño tamaño que recuerdan clínicamente a las de la dermatitis herpetiforme.

- Penfigoide vegetante o nodular: Con lesiones que recuerdan a las del prurigo nodular.
- Liquen plano-penfigoide: En pacientes en los que coexisten lesiones de liquen plano y de penfigoide ampoloso.
- Penfigoide localizado pretibial: En pacientes

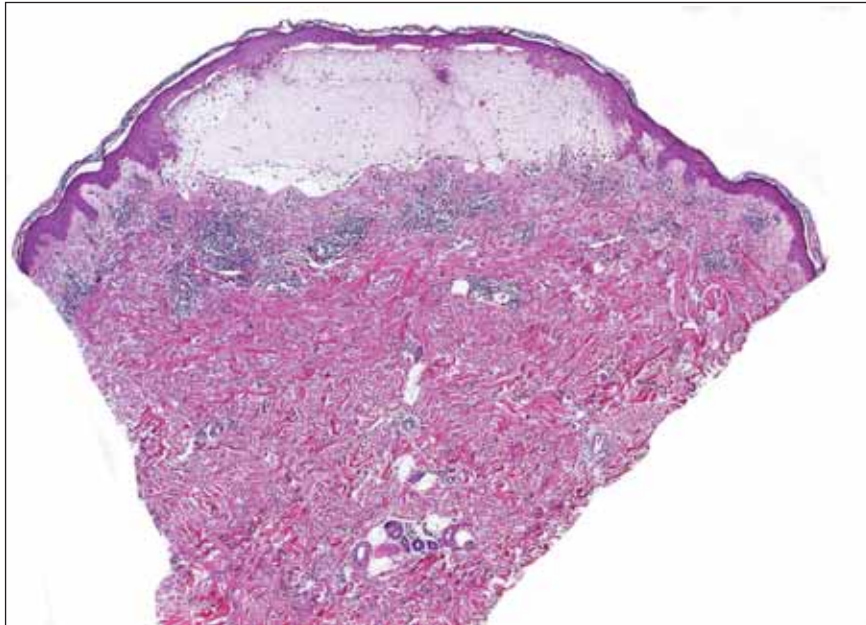


Figura 3. Histopatología del penfigoide ampoloso mostrando una ampolla grande, unilocular y subepidérmica.

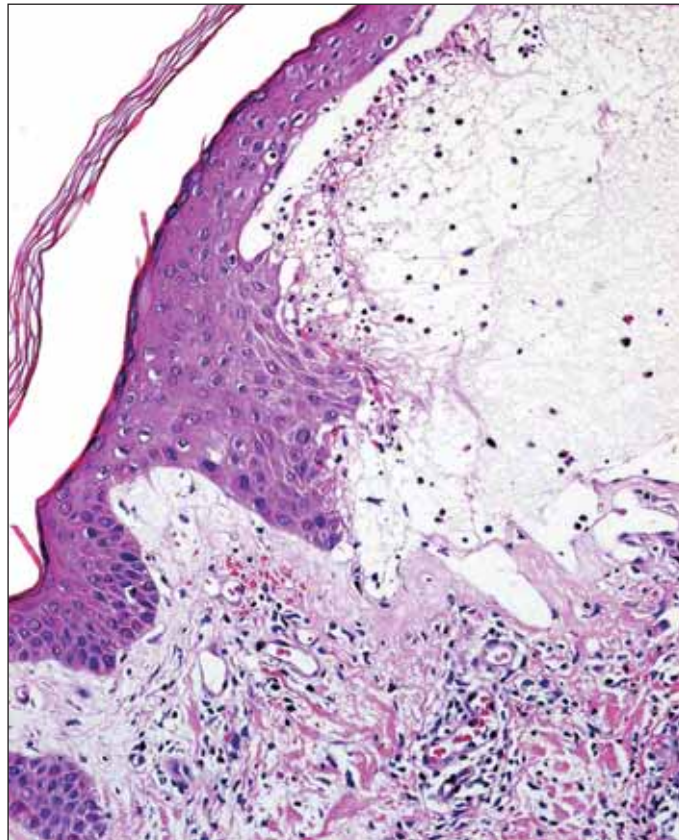


Figura 4. En el borde de la ampolla se observa un edema intenso que despega la epidermis de la dermis así como la presencia de eosinófilos en la cavidad de la ampolla.

que sufren brotes recidivantes de lesiones ampollas localizadas siempre en la región pretibial.

- Penfigoide dishidrosiforme: Con lesiones vesículo-ampollosas en los espacios interdigitales de los dedos de las manos y los pies que recuerdan a un eczema dishidrótico.

El *herpes gestacional* es una rara enfermedad ampollosa autoinmune con características clínicas, histopatológicas e inmunopatológicas idénticas a las del penfigoide ampolloso. El proceso aparece en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio precoz. Se han descrito casos raros en mujeres asociados a mola hidatidiforme o a coriocarcinoma, pero no existen ejemplos descritos en hombres con coriocarcinoma. Parece ser que existe una susceptibilidad individual para desarrollar herpes gestacional, ya que la mayoría de las pacientes son HLA-DR3 o HLA-DR4. Las lesiones consisten en placas urticariformes salpicadas de vesículas que empiezan alrededor del ombligo y desde aquí se extienden rápidamente por la piel del abdomen y los grandes pliegues. Las palmas y las plantas suelen estar respetadas. Rara vez existe afectación de la mucosa oral y las pacientes que desarrollan un herpes gestacional con un embarazo muestran recurrencia del proceso con los embarazos sucesivos, apareciendo cada vez las lesiones cutáneas más precozmente y con mayor intensidad. La mayoría de las pacientes experimentan una gran mejoría con el parto y las lesiones desaparecen durante las primeras semanas del puerperio, aunque se han descrito algunos casos en los que el proceso se inició en el puerperio precoz. Algunas pacientes con historia de herpes gestacional padecen pequeños rebrotes de lesiones cutáneas con la menstruación y la toma de anticonceptivos orales. En algunos casos, el recién nacido de una madre con herpes gestacional puede presentar ampollas, debido al paso transplacentario de anticuerpos. Sin embargo el proceso es autolimitado y estas ampollas desaparecen en pocos días o semanas, cuando los anticuerpos maternos se han eliminado. El herpes gestacional no provoca mortalidad infantil, aunque algunos estudios han encontrado que los recién nacidos de madres con herpes gestacional son más frecuentemente prematuros o tienen bajo peso al nacer.

Dentro del denominado *penfigoide cicatricial*, también conocido como penfigoide benigno de las mucosas, se agrupan un grupo de procesos ampollosos autoinmunes que cursan con ampollas afectando a las superficies mucosas y que dejan cicatriz como lesión residual. Se conocen en la

actualidad seis variantes clínicas de penfigoide cicatricial, aunque el antígeno hacia cual van dirigidos los autoanticuerpos no está identificado en todas estas variantes:

1. Penfigoide cicatricial con anticuerpos anti-laminina-5 (previamente denominada anti-epiligrina): La laminina 5 se encuentra en la lámina densa, y se une a las integrinas de la lámina lúcida por arriba y a los filamentos de anclaje de colágeno VII por abajo. Los pacientes con este tipo de penfigoide cicatricial padecen ampollas y cicatrices en las mucosas oral y ocular y en algunos de estos pacientes el penfigoide cicatricial era paraneoplásico.
2. Penfigoide cicatricial con afectación ocular exclusivamente: Los autoanticuerpos van dirigidos contra la subunidad β_4 de la integrina $\alpha_6\beta_4$, que es otra de las proteínas transmembrana, en su mayor parte de dominio extracelular de los hemidesmosomas de la unión dermo-epidérmica.
3. Penfigoide cicatricial con lesiones cutáneas y mucosas: Los anticuerpos van dirigidos contra la fracción más distal del dominio extracelular del BPAg2.
4. Penfigoide cicatricial con lesiones orales exclusivamente.
5. Penfigoide cicatricial con afectación de varias mucosas, pero sin afectación cutánea.
6. Penfigoide cicatricial de Brunsting-Perry: Cursa con lesiones cutáneas localizadas en cara, cuero cabelludo y parte alta del tronco, pero sin afectación de mucosas. Las lesiones del cuero cabelludo pueden ocasionar una alopecia cicatricial.

Si exceptuamos esta última variante, prácticamente todos los pacientes con penfigoide cicatricial muestran afectación de la mucosa bucal, con lesiones erosivas dolorosas y sangrantes afectando a la mucosa de las encías, que generalmente se interpretan como "gingivitis descamativa". También puede afectarse la mucosa del paladar duro, la mucosa yugal, la lengua, la úvula y en casos intensos las mucosas laríngea, faríngea, esofágica y genital. Lo más grave es la afectación de la mucosa conjuntival, ya que brotes repetidos de lesiones de penfigoide cicatricial afectando a la conjuntiva determinan sequedad ocular, sinequias, adherencias y erosiones corneales que curan con opacidades corneales y que a la larga pueden causar graves secuelas, pudiendo incluso llegar a la ceguera. Sólo el 25% de los pacientes con penfigoide cicatricial presentan lesiones cutáneas, que consisten en placas eritematosas, con erosiones y costras que curan con cicatriz y que se localizan preferentemente en la cara, cuero cabelludo y parte alta del

tronco. A veces, la remisión de las ampollas cutáneas deja quistes de milio como lesión residual.

HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones del *penfigoide ampoloso* consisten en ampollas uniloculares subepidérmicas (Figura 3), en las que la epidermis se desprende en bloque sin alteración aparente de sus queratinocitos y las papilas dérmicas quedan desnudas conservando su festoneado. En los bordes de la ampolla se observa un intenso edema de la dermis papilar y tanto en la cavidad de la ampolla como en la dermis subyacente existe un infiltrado inflamatorio de intensidad variable, con abundantes eosinófilos (Figura 4). Los estudios de IFD muestran un depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal y por IFI se detectan anticuerpos circulantes anti-membrana basal en el suero de la mayoría de los pacientes con penfigoide ampoloso, aunque su título no se correlaciona con la extensión de las lesiones. Los hallazgos histopatológicos en las lesiones de *herpes gestacional* son idénticos a los del penfigoide ampoloso, aunque por IFD el depósito lineal a lo largo de la zona de la membrana basal es predominantemente de C3 y sólo el 25% de los casos muestra también un depósito lineal de IgG. Los estudios de IFI en el suero de pacientes con herpes gestacional han obtenido resultados variables respecto a la presencia de anticuerpos circulantes anti-membrana basal.

En las lesiones mucosas de *penfigoide cicatricial* se observa una ampolla subepitelial, con edema del corion subyacente. En brotes sucesivos en la misma localización se produce una cicatriz en banda en el corion superficial. Un hallazgo histopatológico característico de las lesiones cutáneas de penfigoide cicatricial es el hecho de que la grieta de separación entre epidermis y dermis de la ampolla subepidérmica rodea también el epitelio de los anejos a todo lo largo de la dermis adventicial, pero ya hemos señalado que este hallazgo sólo se observa en el 25% de los pacientes con penfigoide cicatricial, que es el porcentaje de pacientes que muestran lesiones cutáneas además de las mucosas. Los estudios de IFD en las biopsias de penfigoide cicatricial demuestran un depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la zona de la membrana basal, mientras que los de IFI sólo detectan anticuerpos circulantes anti-membrana basal en el 20% de los pacientes. Cuando se realizan los estudios de inmunofluorescencia sobre piel separada con C1Na, que produce una separa-

ción dermo-epidérmica a nivel de la lámina lúcida, la mayoría de los pacientes con penfigoide cicatricial muestran fijación de inmunoglobulinas en el lado epidérmico de la ampolla, excepto los pacientes con penfigoide cicatricial anti-laminina 5, que muestran fijación en el lado dérmico, porque la laminina 5 está situada en la lámina densa, debajo de la lámina lúcida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico, el penfigoide ampoloso debe diferenciarse del pénfigo vulgar. En general, las ampollas del pénfigo vulgar son más flácidas y se rompen más fácilmente, dejando grandes áreas erosivas. La afectación de la mucosa bucal es prácticamente constante en los pacientes con pénfigo vulgar y el signo de Nikolski es positivo. Los estudios histopatológicos de las lesiones muestran una ampolla intraepidérmica de localización suprabasal, con las células de la capa basal pegadas a la dermis y dando la imagen de "hilera de lápidas". Además los estudios de IFD e IFI demuestran el depósito intercelular de IgG entre los queratinocitos epidérmicos.

Histopatológicamente el penfigoide ampoloso debe diferenciarse de la epidermolisis ampollosa adquirida, la dermatitis herpetiforme y la dermatosis IgA lineal. La epidermolisis ampollosa adquirida puede mostrar una imagen histopatológica prácticamente idéntica a la del penfigoide ampoloso, con una ampolla subepidérmica y con un depósito lineal de IgG a lo largo de la zona de la membrana basal. En estos casos, se recurre a realizar los estudios de inmunofluorescencia sobre una piel que se ha mantenido durante 24 horas en una solución 1 molar de C1Na. Esta solución produce una separación dermo-epidérmica a nivel de la lámina lúcida y al realizar ahora los estudios de inmunofluorescencia, en el caso del penfigoide ampoloso se observa un depósito lineal de IgG en el techo de la ampolla, o más rara vez en el techo y en el suelo de la ampolla, pero no sólo en el suelo como es el caso de la epidermolisis ampollosa adquirida. La dermatitis herpetiforme muestra vesículas subepidérmicas multiloculares, que contrastan con la gran ampolla subepidérmica unilocular del penfigoide ampoloso. Estas vesículas subepidérmicas multiloculares están constituidas por microabscesos de neutrófilos que ocupan las papilas dérmicas y los estudios de IFD demuestran un depósito granular de IgA en estas papilas. Finalmente, la dermatosis IgA lineal también puede mostrar una imagen histopatológica idéntica a la del penfigoide

ampollosos, pero en este caso los estudios de IFD demuestran un depósito lineal de IgA a lo largo de la zona de la membrana basal y no de IgG como es el caso del penfigoide ampolloso.

El herpes gestacional debe diferenciarse de la erupción polimorfa del embarazo, que es un proceso que aparece durante el primer o segundo trimestre del embarazo y se caracteriza por la aparición de pápulas y placas pruriginosas múltiples salpicadas por la pared del abdomen, parte alta del tronco y extremidades, con tendencia a disponerse linealmente a lo largo de las estrías de distensión. Histopatológicamente, las lesiones de la erupción polimorfa del embarazo muestran edema de la dermis superficial y un infiltrado perivascular e intersticial superficial y profundo con abundantes eosinófilos, pero en los estudios de IFD no se detecta ningún depósito.

Finalmente las lesiones mucosas del penfigoide cicatricial obligan a descartar en pénfigo vulgar que sólo afecte a la mucosa bucal, el liquen erosivo de mucosa bucal, la aftosis oral recidivante y el eritema exudativo multiforme. En estos casos los estudios histopatológicos y de inmunofluorescencia son imprescindibles.

TRATAMIENTO

Los corticoides sistémicos constituyen el tratamiento de elección del penfigoide ampolloso. Se suele administrar prednisona, a una dosis inicial de 40-60 mg/día, durante 2-3 semanas y luego reducirla gradualmente. Habitualmente es necesario dejar una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. En algunas formas de penfigoide localizado con pocas lesiones pueden ser suficientes los corticoides tópicos. Los casos leves de herpes gestacional pueden manejarse con corticoides tópicos y anti-histamínicos por vía oral, pero en la mayoría de los casos hay que recurrir también a los corticoides orales. Habitualmente, con este tratamiento no se producen efectos secundarios importantes para el feto porque en el tercer trimestre del embarazo ya está suficientemente formado.

El penfigoide cicatricial responde peor que el penfigoide ampolloso a todos los tratamientos ensayados. Se han empleado corticoides orales, sulfona, ciclofosfamida y azatioprina con resultados variables. Todos estos tratamientos pueden ser eficaces para remitir los brotes, pero el peligro es la cicatrización y las secuelas en la mucosa ocular, que en brotes sucesivos pueden ocasionar erosiones y sinequias y acabar con ceguera del paciente.