

Lesiones ampollosas en un paciente anciano diabético en tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4



Belén Morales Franco

Médica adjunta.

Servicio de Urgencias. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao de Cieza.
Gerencia de Área IX del Servicio Murciano de Salud. Murcia.



Marta Cano Gómez

Médica especialista en medicina de familia.

Centro de Salud de Abarán. Gerencia de Área IX del Servicio Murciano de Salud. Murcia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Nuestro paciente es un varón de 79 años, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos, con medicación para hipertensión, diabetes de tipo 2 y epilepsia, consistente en enalapril, amlodipino, insulina glargina, levvetiracetam y, desde dos meses antes de nuestra valoración, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (IDPP4) (vildagliptina en dosis de 50 mg/12 horas), que consultó en atención primaria por lesiones ampollosas, de inicio unos días antes en las cuatro extremidades y posterior extensión al tronco, pruriginosas, que respetaban las mucosas, sin otros síntomas de particular relevancia, y que no relacionaba con exposición a ningún posible alérgeno. Se derivó a urgencias del hospital para valoración.

En la exploración física, presentaba buen estado general, constantes normales, ampollas sobre base

eritematosa en brazos y piernas, tensas, de contenido seroso, de unos 10 mm de diámetro, erosiones y costras, y con signo de Nikolski negativo (las capas superiores de la epidermis no se movían lateralmente con la presión o el roce de la piel adyacente a una ampolla) (fig. 1 A y B). En el hemograma, destacaba una ligera leucocitosis de 12 000/ μ L y, en la bioquímica, glucemia de 123 mg/dL, urea de 37 mg/dL y creatinina de 0,92 mg/dL.

Se realizó diagnóstico de presunción de penfigoide ampolloso, teniendo en cuenta un estudio que describió los criterios clínicos que considerar ante un paciente con una erupción ampollosa para plantear este diagnóstico: ausencia de cicatrices atróficas; afectación de cabeza y cuello; afectación de mucosas, y edad superior a 70 años. Establecieron que el cumplimiento de tres de estos cuatro criterios presentaría una sensibilidad del 90 %, una especificidad del



FIGURA 1. A y B) Ampollas y erosiones en la piel del paciente en la primera consulta. C y D) Antebrazo derecho y pierna izquierda tras iniciar el tratamiento.

83 % y un valor predictivo positivo del 95 % para el diagnóstico de penfigoide ampolloso¹.

Se prescribió tratamiento con antihistamínicos (cetirizina en dosis de 10 mg/día) y corticoides orales (prednisona en dosis de 0,5 mg/día) y se concertó revisión a los 30 días en consulta, observando entonces mejoría de las lesiones, presentando erosiones, ya sin ampollas francas, que iban sanando sin dejar cicatrices (fig. 1 C y D).

Simultáneamente, se derivó al paciente a las consultas de dermatología, donde —para confirmar el diagnóstico— se llevó a cabo biopsia cutánea con inmunofluorescencia directa (IFD) en la piel y estudio de anticuerpos específicos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en suero.

DISCUSIÓN

La ampolla en el penfigoide ampolloso es subepidérmica y, a menudo, contiene muchos neutrófilos y eosinófilos. La IFD muestra depósitos lineales de inmunoglobulina (Ig) G lineal y de complemento a lo largo de la zona de la membrana basal (unión dermoepidérmica). La IFI muestra depósitos de IgG circulante en el lado epidérmico de una preparación de piel normal dividida con sal (es decir, el sustrato de prueba)².

En el diagnóstico diferencial, se deben considerar el pénfigo vulgar, la dermatitis herpetiforme, la epidermolisis ampollosa adquirida, la dermatosis IgA lineal, el penfigoide de mucosas y otras enfermedades aún más infrecuentes (como el penfigoide anti-laminina 332, o el penfigoide antilaminina gamma-1) en función de la clínica, la histología y los hallazgos de los estudios de IFD e IFI² (tabla 1). El estudio histológico, inmunológico y diversos datos analíticos hacen posible resolver el diagnóstico diferencial².

El penfigoide ampolloso es una enfermedad subepitelial autoinmunitaria poco común. No se ha demostrado su causa, aunque, según estudios recientes, involucra autoanticuerpos contra las proteínas hemidesmosómicas BP180 y BP230, lo que lleva al desprendimiento en la unión dermoepidérmica y a la formación de ampollas³. También se han sugerido diferentes posibles desencadenantes, que pueden ser fármacos como furosemida, espironolactona, omeprazol, anticuerpos monoclonales contra la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1; del inglés, *programmed cell death protein 1*) y su ligando 1 (PD-L1; del inglés, *programmed cell death protein 1-ligand 1*), sulfasalazina, penicilina, penicilamina, etanercept, antipsicóticos..., así como los IDPP4 (sobre todo, la vildagliptina^{3,4}). También vacunas⁵, diferentes desencadenantes físicos (incluidos traumatismos, radioterapia para el cáncer de mama, radiaciones ul-

Lesiones ampollosas en un paciente anciano diabético en tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4

Morales Franco B *et al.*

TABLA 1. Diagnósticos diferenciales del penfigoide ampolloso

	Pénfigo vulgar	Penfigoide ampolloso	Dermatitis herpetiforme	Epidermolísis ampollosa adquirida
Etiología	Autoinmunitaria			
Histología	Pérdida de adhesión entre queratinocitos, acantólisis	Pérdida de adhesión entre epidermis y dermis, eosinófilos	Microabscesos papilares de neutrófilos	Despegamiento subepidérmico con infiltrado inflamatorio
Ampollas	Intraepidérmicas Flácidas	Subepidérmicas Tensas		
Incidencia (casos/habitantes)	0,1-0,5/100 000	0,2-3/100 000	1/10 000	0,2/1 000 000
Edad de aparición	40-60 años	>60 años (ancianos)	20-50 años (jóvenes)	40-60 años
Frecuencia por sexo	Hombres = mujeres		Hombres > mujeres	Hombres = mujeres
Evolución	Crónica			
Clínica	Ampollas, se desprende piel, dejan erosiones dolorosas	Ampollas sobre piel normal o eritematosa o placas de aspecto urticarial	Ampollas y lesiones urticariformes	Fácil formación de ampollas después de un traumatismo menor o espontáneas
Localización	Difusa	Abdomen, extremidades (zonas de flexión)	Cuero cabelludo, espalda, extremidades (zonas de extensión)	Zonas de traumatismo
Afectación de la boca	Suele empezar	Rara	Intensa	No
Prurito	No	Frecuente	Intenso	No
Signo de Nikolski	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Anticuerpos	Contra desmogleína (desmosomas)	Contra hemidesmosomas (BPAG12)	Contra transglutaminasa 3 y 2	Contra el colágeno VII
Inmunofluorescencia directa	IgG en epidermis en forma de red	IgG y C3 en la unión dermoepidérmica lineal	Depósito granular de IgA (con/sin C3) en la unión dermoepidérmica	Depósito lineal de IgG y complemento en la unión dermoepidérmica
Asociación	Otras enfermedades autoinmunitarias (miastenia grave, timoma)	Fármacos Infecciones	Enfermedad celíaca	Mieloma múltiple, amiloidosis, linfoma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico
Tratamiento	Corticoides Inmunosupresores	Corticoides Inmunosupresores	Dieta sin gluten Sulfona oral	Corticoides Dapsona Cuidado meticuloso de la piel
Pronóstico	Mortalidad ≤10 % con tratamiento; mayor sin tratamiento	Más benigno	Determinado por enfermedades asociadas	Depende de la gravedad de la enfermedad

C3: fracción 3 del complemento; Ig: inmunoglobulina.

Lesiones ampollas en un paciente anciano diabético en tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4

Morales Franco B *et al.*

travioleta...)⁶, trastornos dermatológicos (psoriasis⁷, liquen plano⁸, algunas infecciones...) y otras enfermedades como diabetes mellitus, artritis reumatoide, colitis ulcerosa y esclerosis múltiple⁸.

Se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores⁹. Suele ser una enfermedad autolimitada, aunque puede durar varios años. La mortalidad actual, según distintos estudios, varía desde el 6 hasta el 40%². La presencia de prurito afecta de forma importante a la calidad de vida de los pacientes. Además, las lesiones erosivas representan una posible puerta de entrada para una infección, predisponen a la pérdida de líquidos y electrolitos, y favorecen alteraciones de la termorregulación.

En cuanto al tratamiento, se debe procurar el uso de fármacos con el mejor perfil de seguridad que sea posible, e intentar actuar sobre el componente inflamatorio de la enfermedad, teniendo en cuenta que el tratamiento en sí no es curativo. Los corticoides tópicos o sistémicos son en general el tratamiento de primera elección acompañados de antihistamínicos. En caso de presentación localizada, el tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia puede ser suficiente para controlar la enfermedad y, por tanto, sería el tratamiento de elección².

Cuando la respuesta a la corticoterapia es incompleta, está contraindicada o se asocian efectos secundarios, fármacos no inmunosupresores como tetraciclinas, eritromicina, nicotinamida, sulfona y antibióticos pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante.

También existen estudios con tratamientos dirigidos a diferentes vías inmunitarias, que parecen dar resultados en casos graves, como: rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20; dupilumab, que se dirige al receptor α de la interleucina (IL)-4; omalizumab, anticuerpo anti-IgE; inhibidores del complemento como nomacopán y avdoralimab; inhibidores de IL-17 e IL-23, como secukinumab y

tildrakizumab, y antagonistas del receptor Fc neonatal, como efgartigimod alfa³.

Debemos tener, además, en cuenta que, generalmente, estos cuadros se presentan en personas de edad avanzada, frecuentemente con comorbilidad y polimedicadas, siendo, por tanto, pacientes frágiles, con mayor riesgo de presentar complicaciones y efectos secundarios a la medicación². Por ello, deben ser tratados precozmente y seguir su evolución, tanto en las consultas de atención primaria como en las de dermatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1075-80.
2. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifilográf.* 2014;105(4):328-46.
3. Karakioulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in bullous pemphigoid treatment: a comprehensive pipeline update. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):195-212.
4. Sánchez López-Muelas B, Muray Cases S, Illán Gómez F, García Guzmán G, Arjonilla Sampedro ME. Penfigoide ampolloso asociado al tratamiento con linagliptina en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(5):338-9.
5. Hung CT, Chang YL, Wang WM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid: clinical, laboratory, and histological features, and possible pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14101.
6. Acosta Méndez MJ, Calderón Suárez L, Bayona D'Veira JS, Llamas BC, Rolón MC. Penfigoide ampolloso probablemente desencadenado por vacuna COVID-19. *Dermatología DCMQ.* 2023;21(4):1056.
7. Vázquez Aguilar G, Rivera Gómez MI, Pulido Díaz N. Asociación de psoriasis en placas y penfigoide ampolloso: reporte de caso. *Dermatología CMQ.* 2017;15(1):14-7.
8. Aristizabal Díaz PA, Orejuela-Erao J, Ruiz Restrepo JD. Liquen plano penfigoide: una entidad clinicopatológica poco frecuente. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2024;31(4):318-22.
9. Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(6):593-9.