

Penfigoide ampoloso inducido por vildagliptina (Bullous pemphigoid induced by vildagliptin)

Geraldine López-Sánchez¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉

¹ Servicio de Medicina Interna y Endocrinología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. ² Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 22 de Diciembre de 2015.

Aceptado: 18 de Abril de 2016.

Publicación online: 30 de Abril de 2016.

[CASO CLÍNICO]

Resumen (español)

Penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad crónica, poco común, autoinmune y sub-epidérmica. La etiología no es completamente comprendida. Puede estar asociado con fármacos, radiación ultravioleta y exposición de rayos X. Hay algunos informes sobre la PA inducidos por gliptinas (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La enzima DPP-IV degrada péptido similar al glucagón 1, que es un potente estimulador de la producción y secreción de insulina. El DPP-IV, presente como una molécula en la superficie celular en las células inmunes, también juega un importante papel coestimulador en la activación inmune. Se presenta un caso de PA inducida por vildagliptina en una mujer de 61 años de edad que fue diagnosticado con diabetes tipo 2 y tratada con metformina y vildagliptina. Ocho meses después del inicio del tratamiento, la paciente presentó vesículas tensas con base eritematosa desarrollaron sobre los brazos y las piernas. El examen histológico de las lesiones confirmó el diagnóstico de PA. El tratamiento se suspendió y lesiones mejoraron dramáticamente después del cese del uso de los inhibidores de la DPP-IV evitando la necesidad de tratamiento sistémico. Este reporte confirma el riesgo de PA en pacientes expuestos a gliptinas.

Palabras clave (español)

Penfigoide ampoloso; Gliptinas; Vildagliptina; Dipeptidil peptidasa IV.

Abstract (english)

Bullous pemphigoid (BP) is an uncommon chronic, autoimmune, and sub-epidermal disease. Etiology is not entirely clear. It can be associated with drugs, ultraviolet irradiation, and X-ray exposure. There is a few numbers of reports on BP induced by gliptins (vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin) or dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. The enzyme DPP-IV degrades glucagon like peptide 1, which is a potent stimulator of insulin production and secretion. DPP-IV (CD26), present as a cell surface molecule on immune cells, also plays an important costimulatory role in immune activation. We present a case of BP induced by vildagliptin in 61-year-old female who was diagnosed type 2 diabetes and treated with vildagliptin and metformin. Eight months after treatment was started, tense vesicles with erythematous base developed over arms and legs. Histologic examination of lesions yielded BP. Treatment was discontinued and lesions improved dramatically after cessation DPP-IV inhibitors avoiding necessity for systemic treatment. These reports support the risk of BP in patients exposed to gliptins.

Keywords (english)

Bullous pemphigoid; Gliptins; Vildagliptin; Dipeptidyl peptidase IV.

Introducción

El penfigoide ampoloso (PA) inducido por fármacos es una alteración autoinmunitaria adquirida. Afecta, sobre todo, a personas mayores de 60 años, se distingue por erupción ampollosa pruriginosa generalizada, pero es rara la alteración de las membranas mucosas; puede ser polimorfa, por lo que es difícil establecer el diagnóstico, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas, en las que no aparecen lesiones ampollosas completamente desarrolladas. Los factores desencadenantes comprenden fármacos de uso sistémico o local, radiación o vacunas (1).

El PA es un ejemplo de enfermedad inmunitaria asociada con una respuesta humoral y celular, dirigida contra autoantígenos bien diferenciados: el BP 180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el BP230 (BP230 o BPAG1). El primero es una proteína transmembrana con gran dominio extracelular colagenoso, y el segundo es una proteína citoplásmica que pertenece a la familia de la plaquina (1,2). Se presenta un caso de paciente que desarrolló PA después del tratamiento con vildagliptina, un medicamento basado en la incretina utilizado para tratar el tipo 2 diabetes mellitus.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 61 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 quien consulta por presentar vesículas pruriginosas, tensas de entre 0,5 y 1 milímetro de diámetro de contenido seroso y con base eritematosa de dos semanas de

evolución en miembros superiores e inferiores (figura 1). Negaba fiebre, afección de mucosas o adenopatias. Refería tratamiento por ocho meses con vildagliptina (50 mg) y metformina (500 mg) dos veces al día. No refería antecedentes personales de hipertensión, enfermedad cerebrovascular, hipersensibilidad a fármacos, neoplasias o enfermedades autoinmunes. Tampoco refería antecedentes familiares de atopía. El signo de Nikolsky estaba ausente. Los valores de las pruebas hepáticas, renales y tiroideas estaban dentro de límites normales. El número de eosinófilos en sangre era normal. Los hallazgos de la inmunofluorescencia directa perilesional mostraron cúmulos de IgG y C3 de patrón lineal compatibles con PA. La evaluación histológica de las lesiones mostro disrupción dermoepidérmica, infiltrado eosinófilico y discreta reacción inflamatoria confirmando el diagnóstico (figura 2). El tratamiento con vildagliptina - metformina fue suspendido y la paciente fue controlada exclusivamente con dieta. Las lesiones involucionaron espontáneamente después de suspender el tratamiento.

Discusión

La vildagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 y está indicada en el adulto con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con otros fármacos o con insulina. Aún no está claro porque provocan PA, pero es probable que actúe como desencadenante en pacientes con susceptibilidad subyacente, modificando la respuesta inmunitaria o alterando las propiedades antigénicas de la membrana basal epidérmica.

El PA es una enfermedad ampollosa autoinmune de la que desconoce asociación con algún

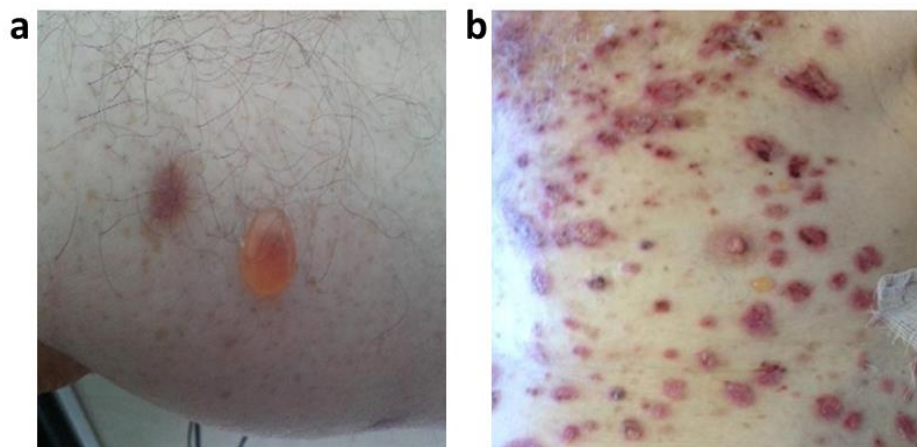


Figura 1. Lesiones cutáneas del Penfigoide ampoloso

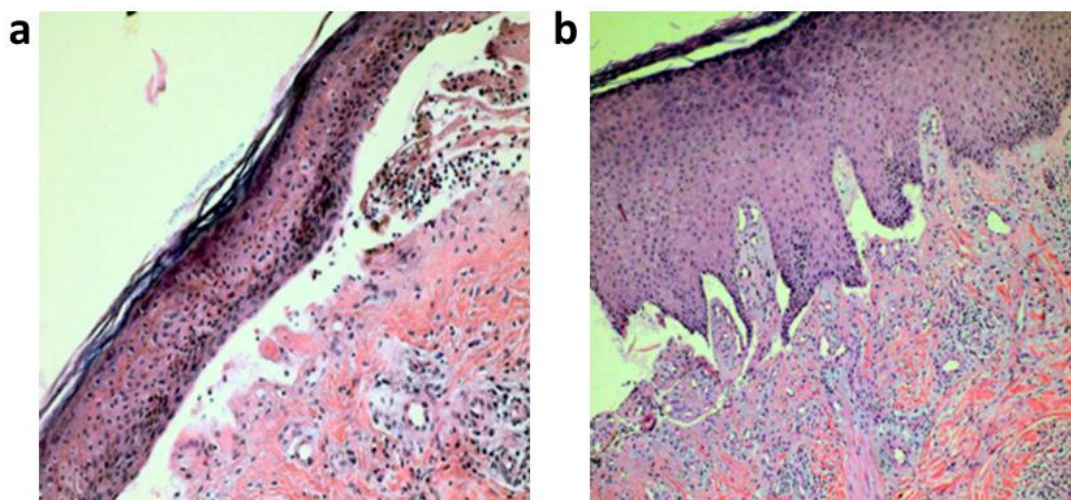


Figura 2. Biopsia de la vesícula en penfigoide ampollosa. 2a. Formación de vesículas sub-epidérmicas e infiltrado inflamatorio en la cavidad de la ampolla. Coloración de hematoxilina-eosina 10x. **2b.** Infiltrado rico en eosinófilos en la dermis. Coloración de hematoxilina-eosina 20x.

gen HLA. Las lesiones son vesículas tensas, grandes, en extremidades (cara interna de muslos y áreas de flexión de brazos y piernas), zona inguinal, axilas, abdomen y cuello (2). Puede presentar erupción prodrómica pre-ampollosa con máculas eritematosas, pápulas, placas urticariformes y lesiones eczematosas. Estas vesículas permanecen intactas, no se deforman bajo presión y su ruptura produce erosiones que evolucionan a costras.

Las características histológicas de la vesícula incluyen infiltración moderada a densa de eosinófilos y otras células inflamatorias, sin necrosis de la epidermis, excepto de la porción media. El infiltrado inflamatorio está confinado a la dermis papilar y a la porción superficial de la dermis reticular. Los diagnósticos diferenciales incluyen dermatitis herpetiforme y dermatosis lineal por IgA cuando presentan aumento en la cantidad de eosinófilos.

Hasta la fecha, se conocen alrededor de 10 casos de PA inducido por gliptinas. Skandalis y col. (3) reportaron 5 casos en pacientes tratados con inhibidores DPP- 4 (4 vildagliptina y 1 sitagliptina) combinado con metformina después de 2 a 13 meses de tratamiento. Pasmatzí y col. (4) describieron 2 casos luego de 2 meses de tratamiento con vildagliptina y metformina. Béné y col. (5) reportaron 3 casos en pacientes que utilizaban vildagliptina en diferentes combinaciones farmacológicas.

El PA es una enfermedad que resulta de una respuesta autoinmune anormal (autoanticuerpos) con una respuesta inflamatoria prominente (infiltrado

celular). Los autoanticuerpos reaccionan con 2 componentes que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma de los hemidesmosomas del epitelio estratificado: antígeno PA 230 (BP230) y antígeno 180 (BP180). El primero es una proteína transmembrana con dominio extracelular colagenoso y el segundo es una proteína citoplásmica transmembrana tipo II que pertenece a la familia de la plaquina y está involucrado en el anclaje del epitelio estratificado a la membrana basal subyacente (6).

En la piel, muchas células expresan DPP- 4 (incluyendo queratinocitos) que están involucradas en producción de citoquinas, diferenciación tisular y metabolismo del colágeno. Algunos factores son modulados por la DPP- 4 in vivo como pro-glucagón (7). El potencial biológico de las gliptinas induce modificaciones en la respuesta inmune y/o alteraciones antigénicas de la membrana basal de la epidermis llevando al desarrollo del PA. Se ha demostrado que la inhibición de la DPP-4 potencia la selección de eosinófilos mediado por CCL11 / eotaxina en la dermis y promueve la captación de linfocitos en diferentes enfermedades cutáneas (8,9). Se observa activación de las proteinasas que juega un papel crucial en la transformación y/o destrucción del antígeno BP180, elemento central de la autoinmunidad en PA. Debido a que la DPP-4 no posee actividad significativa sobre la gelatinasa (10), es posible que produzcan modificaciones en la actividad de proteasas afines, con actividad marcada contra la

gelatinasa, lo que afectaría la membrana basal epidérmica.

El diagnóstico de la enfermedad se establece con base en la manifestación clínica típica, las características histopatológicas y, lo que es más decisivo, los hallazgos positivos en estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta. Cuando la inmunofluorescencia indirecta resulta negativa, los estudios de inmunohistoquímica son útiles y necesarios para demostrar la respuesta de los anticuerpos a los destinatarios de la enfermedad, sobre todo el BP180 y BP230 (2). En el diagnóstico diferencial se incluyen otras enfermedades ampollosas, como IgA lineal del adulto, dermatitis herpetiforme, eritema polimorfo y pénfigo.

El PA es una enfermedad que resulta de una respuesta autoinmune anormal (autoanticuerpos) con

una respuesta inflamatoria prominente (infiltrado celular). El tratamiento del PA se basa en suprimir la inflamación y/o respuesta inmune. Antes de elegir la terapia, se deben considerar las variables relacionadas con la enfermedad (extensión y severidad de los síntomas) y con el paciente (edad, patologías asociadas como diabetes, hipertensión). Una de las debilidades de este caso clínico es que no se puede asegurar la relación causa-efecto entre vildagliptina y PA. Sin embargo, desde un punto de vista cronológico, la interrupción del fármaco produjo la resolución del cuadro. Aunque la vildagliptina se asoció con metformina, parece poco probable que esta última fuese responsable de las manifestaciones, ya que no se ha descrito ningún caso de PA durante el tratamiento con metformina por más de 20 años (5).

Referencias

- Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 399-405. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: an update on pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2010; 27: 1-19. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 249-53. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care.* 2011; 34: e133. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, Jean-Pastor MJ, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF, Gautier S. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29: 112-4. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Fairley JA, Bream M, Fullenkamp C, Syrbu S, Chen M, Messingham KN. Missing the target: characterization of bullous pemphigoid patients who are negative using the BP180 enzyme-linked immunosorbant assay. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 395-403. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- List JF, He H, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 receptor and proglucagon expression in mouse skin. *Regul Pept.* 2006; 134: 149-57. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *J Immunol.* 2008; 181: 1120-7. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Hildebrandt M, Schabath R. SDF-1 (CXCL12) in haematopoiesis and leukaemia: impact of DPP IV/CD26. *Front Biosci.* 2008; 13: 1774-9. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
- Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, Li N, Rubenstein D, Shapiro SD, An L, Giudice GJ, Diaz LA, Senior RM, Liu Z. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid. *Matrix Biol.* 2012; 31: 38-44. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]

Como citar este artículo: López-Sánchez G, Reyna-Villasmil E. Penfigoide ampolloso inducido por vildagliptina. *Avan Biomed* 2016; 5: 46-9.