



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas en una serie de 9 pacientes con epidermólisis ampollosa adquirida

A. Barreiro-Capurro, J.M. Mascaró-Galy y P. Irazzo*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 23 de diciembre de 2012; aceptado el 25 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 26 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Epidermólisis
ampollosa adquirida;
Enfermedad
ampollosa
subepidérmica
autoinmune

Resumen

Introducción: La epidermólisis ampollosa adquirida es una enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune causada por autoanticuerpos contra el colágeno VII. Su clínica es heterogénea con afectación de la piel y las mucosas, pudiendo generar secuelas invalidantes. Existen diversas opciones terapéuticas frecuentemente insatisfactorias.

Objetivo: Revisar los casos de epidermólisis ampollosa adquirida diagnosticados durante un periodo de 26 años.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las características clínicas e inmunopatológicas de 9 pacientes con dicho diagnóstico.

Resultados: La mediana de edad de presentación fue de 37 años, el 66,67% de pacientes fueron mujeres. Asociaciones: neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal y procesos autoinmunes. La variante inflamatoria fue la más frecuente (6/9). La histología mostró constantemente una ampolla subepidérmica y la inmunofluorescencia directa la presencia de depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal. La inmunofluorescencia indirecta fue positiva en 6 pacientes, mostrando en todos ellos un patrón dérmico en piel separada. En 5 pacientes se determinaron los anticuerpos contra el colágeno VII por *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*, de los cuales 2 fueron positivos, e Inmunoblot con NC1 recombinante en 6 casos, positivo en todos ellos. La respuesta terapéutica fue variable.

Conclusiones: Se trata de una enfermedad rara, de clínica heterogénea, que puede inducir a confusión con otras enfermedades ampollosas subepidérmicas. Se requiere un alto índice de sospecha y el empleo de todos los métodos disponibles para establecer su diagnóstico. La correcta evaluación de la afectación cutáneo-mucosa y la instauración precoz de la terapéutica adecuada permitirá la detección de sus secuelas y de las complicaciones del tratamiento.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: PIRANZO@clinic.ub.es, piranzof@gmail.com (P. Irazzo).

KEYWORDS

Epidermolysis bullosa
adquisita;
Autoimmune
subepidermal bullous
disease

Retrospective Study of the Clinical, Histologic, and Immunologic Features of Epidermolysis Bullosa Acquisita in 9 Patients

Abstract

Introduction: Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is an autoimmune subepidermal blistering disease caused by autoantibodies to type VII collagen. The clinical presentation is variable, with skin and mucosal lesions that can cause significant dysfunction. Different treatment options exist, but the results are often unsatisfactory.

Objective: To review all the cases of epidermolysis bullosa acquisita (EBA) diagnosed at our hospital over a 26-year period.

Materials and methods: We performed a retrospective review of the clinical, histologic, and immunologic features of EBA in 9 patients.

Results: Mean age at presentation was 37 years and 66.67% of the patients were women. EBA occurred in association with malignant tumors, inflammatory bowel disease, and autoimmune disorders. The most common variant was inflammatory EBA (6 of the 9 cases). In all 9 patients, histology revealed a subepidermal blister and direct immunofluorescence showed linear deposits of immunoglobulin G and C3 in the basement membrane zone. Indirect immunofluorescence performed on salt-split skin substrate was positive in 6 patients and showed a dermal pattern in all cases. Five patients were tested for autoantibodies to type VII collagen using enzyme-linked immunosorbent assay, with positive results in 2 cases. Immunoblotting using recombinant noncollagenous domains (NC1) of type VII collagen was positive in all 6 cases in which it was performed. Response to treatment was variable.

Conclusions: EBA is a rare disease with a variable clinical presentation that can be confused with that of other subepidermal blistering diseases. Correct diagnosis requires a high level of clinical suspicion and the use of all available diagnostic tests. Thorough evaluation of cutaneous and mucosal involvement and prompt initiation of appropriate treatment will ensure the detection and prevention of dysfunction and treatment-related complications.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La epidermolisis ampollosa adquirida (EAA) es una enfermedad ampollosa subepidérmica crónica que afecta la piel y mucosas¹⁻³. Fue descrita originalmente por Roenigk et al.¹, en 1971 como un cuadro mecano-ampolloso (asociado a fragilidad cutánea), semejante a la epidermolisis ampollosa congénita, pero de inicio en la edad adulta y sin antecedentes familiares. En 1973 Kushniruk et al.⁴ describen la presencia de depósitos de IgG y C3 en la membrana basal en el examen de inmunofluorescencia directa (IFD) en la piel de estos pacientes. Yaoita et al.⁵ en 1981 demostraron por inmunomicroscopia electrónica la localización de los depósitos en la sublámina densa en la EAA y en la lámina lúcida en el penfigoide ampolloso. En 1984 Woodley et al.⁶ describen una proteína de 290 kDa como la diana antigénica en la EAA, que posteriormente se identificó como colágeno VII⁷. Posteriormente se describió una variedad inflamatoria con características clínicas similares al penfigoide ampolloso y otros subtipos que remedaban el penfigoide de mucosas o el penfigoide cicatricial de Brunsting-Perry⁸⁻¹⁰. Durante el curso de la enfermedad puede haber una transformación de una presentación clínica a otra o coexistir rasgos de ambas¹¹.

Se trata de una enfermedad poco frecuente, con una incidencia estimada de 0,2 casos/millón de habitantes^{2,3}. Debido a la baja prevalencia no se ha podido establecer si existe predilección racial, aunque se ha documentado una mayor prevalencia en individuos de raza negra y en coreanos^{12,13}. La edad de inicio suele ser entre los 40 y 50

años, aunque se han descrito casos en ancianos, en niños, así como un caso congénito por transmisión vertical de una madre afecta¹⁴⁻¹⁶.

La etiología de la EAA es desconocida, pero el papel de los anticuerpos contra el colágeno VII en el desarrollo de la enfermedad parece evidente. La patogenicidad de estos anticuerpos ha sido demostrada por la aparición de ampollas en una recién nacida por la transferencia materno-fetal de dichos anticuerpos a partir de la sangre de su madre afecta de EAA. También se ha podido evidenciar *ex-vivo*: la incubación de criosecciones de piel humana con el suero de pacientes con EAA, en presencia de neutrófilos, produce una separación dermoepidérmica. El desarrollo de diferentes modelos *in vivo* mediante inmunización pasiva (transferencia de IgG anti-colágeno VII humano o de conejo a ratones) o activa (inmunización de determinadas estirpes de ratones con fragmentos inmunodominantes del NC1 del colágeno VII) ha permitido producir formas de EAA experimental¹⁶⁻¹⁹.

Histológicamente, las formas de EAA clásicas mecano-ampollosas se caracterizan por la presencia de ampollas subepidérmicas con escaso infiltrado inflamatorio. En las formas de EAA inflamatoria los infiltrados inflamatorios son de mayor intensidad, con la presencia de abundantes neutrófilos y en ocasiones de eosinófilos. La IFD muestra depósitos lineales, predominantemente de IgG, a lo largo de la membrana basal dermoepidérmica. En algunos pacientes también se pueden observar depósitos de C3, IgA, o IgM de intensidad variable^{4,5,20}. El examen con inmunofluorescencia indirecta (IFI) permite detectar, en algunos pacientes, la presencia de

autoanticuerpos circulantes en el suero de tipo IgG dirigidos contra la membrana basal dermoepidérmica. Se pueden emplear diferentes sustratos, como la piel humana o el esófago de mono⁵, pero los mejores resultados se obtienen empleando piel humana separada con cloruro sódico (NaCl) 1 M. Con esta última técnica se puede demostrar la unión de los autoanticuerpos en la EAA a la porción dérmica (suelo) de la separación, a diferencia de lo que sucede en el penfigoide ampuloso, donde se unen a la porción epidérmica de la separación. Aunque este método relativamente sencillo permite diferenciar la EAA del penfigoide ampuloso, no la diferencia de otras enfermedades ampulosas autoinmunes subepidérmicas con patrón dérmico (lupus eritematoso ampuloso, penfigoide anti-laminina-332, penfigoide anti- γ 1-laminina o penfigoide p: anti p105)²¹. En aquellos casos en los que la IFI es negativa se puede realizar una IFD previa separación de la biopsia con NaCl 1 M (o en biopsia de una ampolla provocada por succión). Dicha técnica muestra la localización de los depósitos de IgG en la porción dérmica de la membrana basal separada en la EAA, pero al igual que la IFI no permite la diferenciación de otras enfermedades con patrón dérmico²². Recientemente se ha descrito también el valor diagnóstico del patrón morfológico de los depósitos de anticuerpos en la membrana basal. En el caso de que los depósitos de IgG estén por encima de la sublámina densa (penfigoide ampuloso, penfigoide anti-laminina-332) se observa un patrón serrado con configuración en n (n-serrado). Si los depósitos se sitúan en la sublámina densa (EAA) el patrón serrado adopta una configuración en u (u-serrado). Esta técnica requiere que los cortes sean de menos de 4 μ m de grosor²³.

Cuando se realiza el análisis del suero de los pacientes con EAA mediante técnicas de inmunoblot utilizando extractos dérmicos, estos identifican unas bandas proteicas de aproximadamente 290-kDa y 145-kDa, correspondientes al colágeno VII completo (dímero) o a una de sus regiones (monómero). La mayoría de los epítomos antigénicos del colágeno VII se localizan en la porción NC1 (de 145-kDa). Por dicho motivo se puede emplear también la proteína recombinante NC1 producida en el laboratorio para realizar el análisis por Inmunoblot, o mediante la técnica de ELISA. La ELISA con NC1 recombinante es bastante más sensible y específica que la IFI con piel separada o el Inmunoblot con extractos dérmicos, y permite además cuantificar la cantidad de anticuerpos²⁴. Recientemente se ha desarrollado una técnica con colágeno VII total (que incluye tanto la región NC1, como la NC2) que es ligeramente más sensible que la técnica con NC1²⁵.

El método diagnóstico considerado idóneo es la microscopia inmunoelectrónica, dado que permite identificar la localización de los depósitos de inmunoglobulinas: en la sublámina densa en la EAA y en la lámina lúcida y en los hemidesmosomas en el penfigoide ampuloso^{5,20}. Sin embargo, se trata de una técnica complicada, disponible en muy pocos centros.

La correlación de la clínica con el resultado de los diferentes métodos diagnósticos permite establecer con cierta seguridad el diagnóstico de EAA, pero no diferenciarlo del lupus eritematoso sistémico ampuloso (LESA), ya que ambas enfermedades presentan anticuerpos patógenos frente al colágeno VII²⁶. En el LESA deben cumplirse los criterios de LES del *American College of Rheumatology*, las lesiones

predominan en zonas fotoexpuestas y su curso es menos refractario que el de la EAA²⁷.

Por lo que respecta al tratamiento de la EAA se han empleado diversos tratamientos frecuentemente ineficaces y de respuesta imprevisible, existen pocas series largas de pacientes y no hay estudios aleatorizados en esta enfermedad dada su infrecuencia^{3,28}.

En el presente trabajo hemos analizado las características demográficas, clínicas, inmunopatológicas, así como la respuesta terapéutica de una serie de pacientes con EAA diagnosticados durante el periodo comprendido entre los años 1985 y 2011 en nuestra institución.

Pacientes y métodos

Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de EAA en el Hospital Clínic de Barcelona en el periodo comprendido entre los años 1985 y 2011 en función de criterios clínicos, histológicos e inmunopatológicos. Se analizaron todos los datos demográficos, clínicos, inmunopatológicos y terapéuticos disponibles.

La IFI empleando piel humana separada NaCl 1 M, según la técnica convencional, se realizó utilizando el suero obtenido en una fase de actividad²¹. La IFD con piel separada se practicó según la técnica descrita por Gammon²². Los estudios de Inmunoblot se realizaron utilizando extractos dérmicos y en algunos casos también proteínas recombinantes codificando para la fracción NC1 del colágeno VII. La técnica de ELISA se realizó utilizando diferentes moléculas recombinantes del colágeno VII (His-hCVII-NC1 y NC2-His-hCVII-NC1 NC2-H) según el procedimiento descrito por los autores²⁵.

Resultados

Identificamos 9 pacientes con diagnóstico de EAA durante el periodo 1985-2011. La mediana de edad de presentación fue de 37 años, 3 varones y 6 mujeres (relación hombre:mujer de 1:2). La mediana de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue de 7 meses (rango de 1 a 72 meses).

La forma de presentación más frecuentemente observada fue la inflamatoria (6/9) (fig. 1). La variedad clásica mecanoampulosa ocurrió en los pacientes de edad más avanzada (todos ellos mayores de 72 años) (fig. 2). En un paciente se produjo un cambio de fenotipo clínico de penfigoide ampuloso a penfigoide de Brunsting-Perry (caso 5 [tabla 1]). Solo en 2 casos la afectación fue exclusivamente cutánea. De los 7 pacientes con compromiso de mucosas todos mostraron afectación oral, 2 de ellos genital, 2 conjuntival y un paciente afectación faríngea, laríngea y esofágica.

Al revisar la asociación con otras enfermedades y procesos destacó una asociación frecuente a neoplasias malignas (5 neoplasias en 3 pacientes: 2 de pulmón, un carcinoma de cérvix, uno de mama y un melanoma maligno), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (una enfermedad de Crohn y una colitis ulcerosa), así como procesos autoinmunes o autoanticuerpos circulantes (una anemia hemolítica, una neuritis óptica, una tiroiditis, 4 anticuerpos antinucleares [AAN] positivos) (tabla 1).

En todos los casos de EAA con la forma clásica el examen histológico mostró una ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio muy escaso. En los 6 pacientes

Tabla 1 Características clínicas e inmunopatológicas de los pacientes con epidermólisis ampollosa adquirida

N	Sexo/edad al diagnóstico ^a	Tiempo previo al diagnóstico ^b	Antecedentes patológicos				Fenotipo	Mucosas	Histología
			Neoplasia	Enfermedades autoinmunes	EII	Otras enfermedades			
1	M/77	24	No	No	No	DMNID, HTA, DL	No inflamatorio	Oral	Ampolla subepidérmica con escasa reacción inflamatoria
2	v/74	12	Adenocarcinoma bronquial	No	No	DMNID, EPOC, talasemia, CH VHC, IgG lambda monoclonal	No inflamatorio	No	Ampolla subepidérmica con escasa reacción inflamatoria
3	M/37	72	Carcinoma de cérvix, adenocarcinoma de pulmón	Anemia hemolítica Coombs +, AAN 1:160, antiADN 22	No	No	Inflamatorio	Oral, genital, faríngea, laríngea	Ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos, eosinófilos y leucocitoclasia
4	v/34	5	No	No	Colitis ulcerosa	No	Inflamatorio	No	Espongiosis eosinofílica
5	v/32	60	No	Tiroiditis autoinmune	Enfermedad de Crohn	No	Inflamatorio	Oral, conjuntival	Ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos y eosinófilos. Formación de microabscesos papilares
6	M/26	1	No	AAN 1:320 moteado	No	Asma	Inflamatorio	Oral	Ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos y eosinófilos
7	M/64	3	Melanoma, adenocarcinoma de mama, poroma ecrino	AAN 1:160, neuritis óptica autoinmune, liquen plano	No	Osteoporosis, EPOC, rinitis alérgica	Inflamatorio	Oral, genital	Espongiosis eosinofílica
8	M/19	6	No	AAN 1:1280, anti ADN débil, anti Ro+	No	Artritis	Inflamatorio	Oral, esofágica	Ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos
9	M/72	1	No	No	No	Hepatitis tóxica	No inflamatorio	Oral, conjuntival	Ampolla subepidérmica con escasa reacción inflamatoria

Tabla 1 (Continuación)

N	Inmunofluorescencias			ELISA col VII	Inmunoblot
	IFD	IFD piel separada	IFI piel separada		
1	IgG, C3	NR	Dérmico, 1:320	NR	Laminina 332 (IgG4)- negativo, Colágeno VII (NC1 para IgG1, IgG3, IgG4)-positivo
2	IgG, IgM, C3	Dérmico	Negativa	Negativo	Anti laminina 332 (IgG4)- negativo, Colágeno VII (NC1 para IgG1, IgG3, IgG4)-positivo
3	IgG, IgA, C3	NR	Dérmico, IgA e IgG 1:320	Positivo	NC1: IgG4 ++ IgA positivo
4	IgG, C3	Dérmico	Negativa	NR	Laminina 332 (IgG4)- negativo Colágeno VII (NC1 para IgG1, IgG3, IgG4)-positivo
5	IgG, IgA, C3	Dérmico	Dérmico, 1:160	Negativo	Laminina 332- negativo, Colágeno VII (NC1 para IgG1, IgG3, IgG4)-negativo
6	IgG, IgA, C3	Dérmico	NR	NR	NR
7	IgG, C3	Dérmico	Dérmico, 1:20	Positivo	NR
8	IgG, IgM, IgA, C3, fibrinógeno	Dérmico	Dérmico, 1:20 (AAN dermoepidérmico)	Negativo	NC1: IgG1-IgG4-IgA Colágeno VII positivo
9	IgG, C3	NR	Dérmico	NR	NR

AAN: anticuerpos antinucleares; CH por VHC: cirrosis hepática por virus de hepatitis C; DL: dislipidemia; DMNID: diabetes mellitus no insulinodependiente; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ELISA col VII: enzyme-linked immunoabsorbent assay for collagen VII; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial. IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; NR: no realizado.

^aAño; ^bMeses.

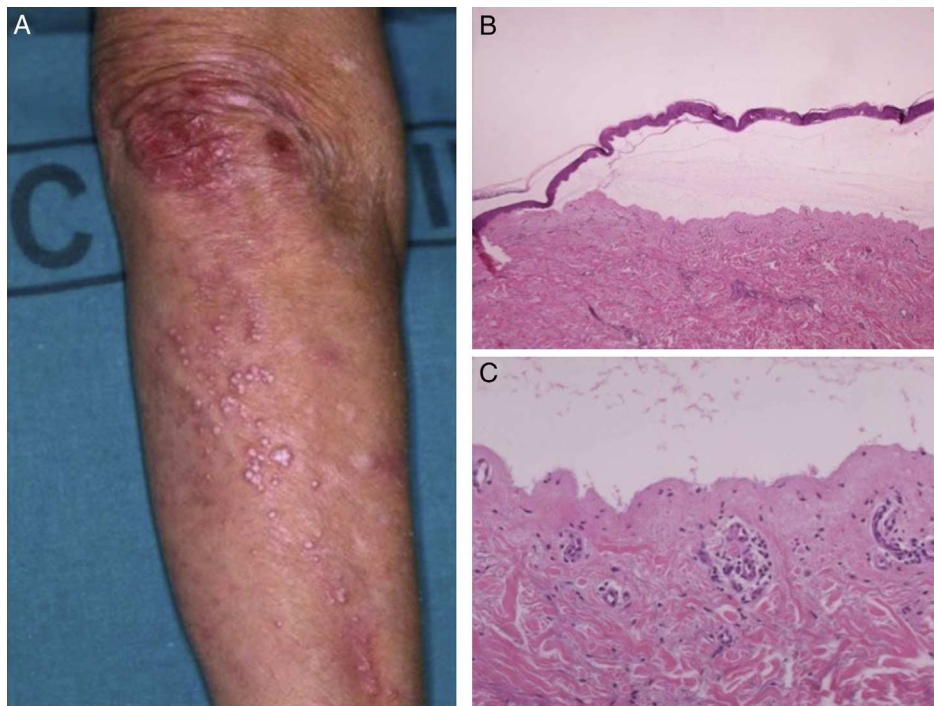


Figura 1 A. Variante clínica clásica: cicatrices en zonas de fricción, presencia de quistes de millium. B. Hematoxilina-eosina ($\times 40$), ampolla subepidérmica. C. Hematoxilina-eosina ($\times 100$), escaso infiltrado inflamatorio.

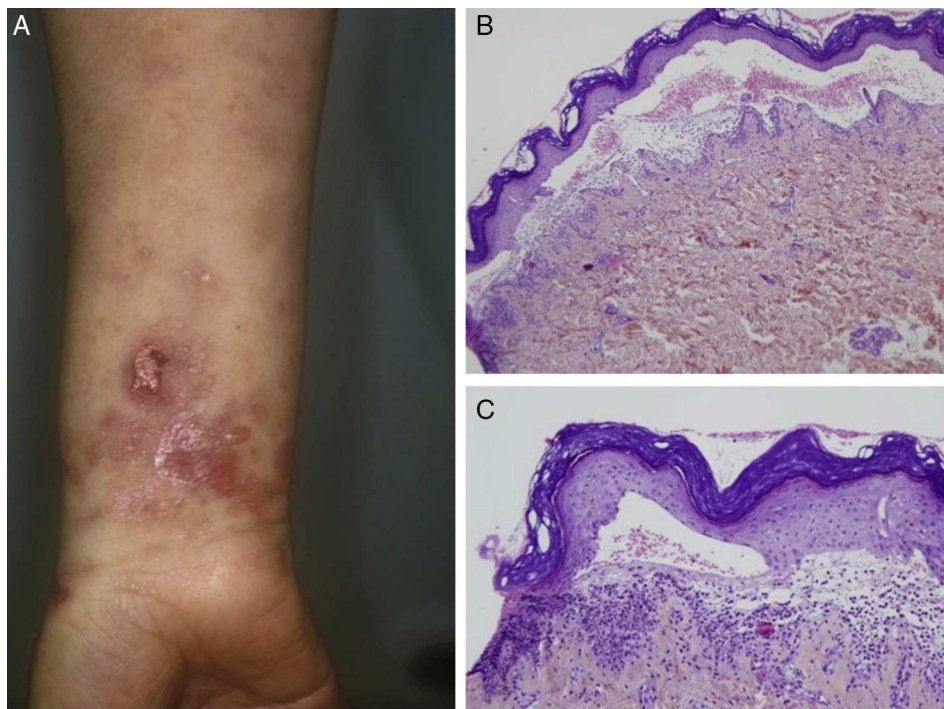


Figura 2 A. Variante clínica inflamatoria, tipo penfigoide ampolloso. B. Hematoxilina-eosina ($\times 40$): ampolla subepidérmica. C. Hematoxilina-eosina ($\times 100$): infiltrado inflamatorio importante con predominio de neutrófilos y escasos eosinófilos.

con clínica inflamatoria se apreció un infiltrado formado por abundantes neutrófilos y eosinófilos, con presencia ocasional de microabscesos en la dermis papilar. En 2 casos se observó espongiosis eosinofílica. En el estudio de IFD fue constante la presencia de depósitos lineales

de IgG y de C3 en la membrana basal, de intensidad variable (fig. 3). En 5 (56%) existían además depósitos de otros conjugados (tabla 1). En 8 de los pacientes se realizó la IFI en piel humana separada con NaCl 1 M, resultando positiva con patrón dérmico en 6 de ellos (75%) (fig. 4). En uno de

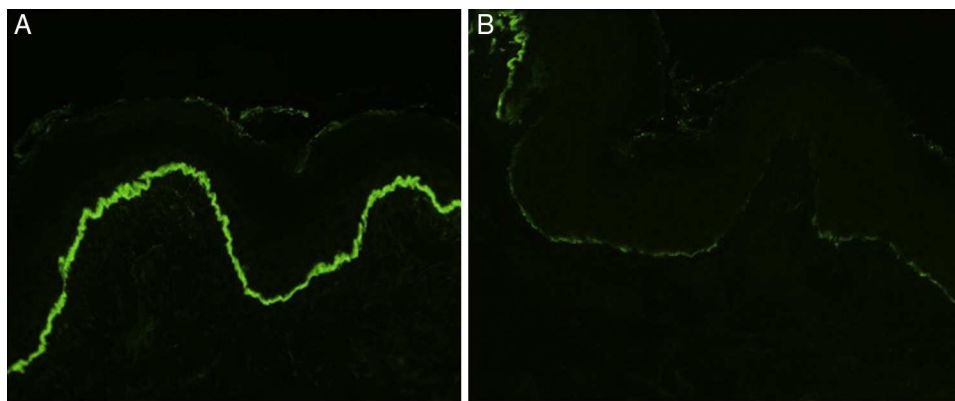


Figura 3 Inmunofluorescencia directa con un patrón característico de epidermolisis ampollosa adquirida ($\times 200$), depósitos lineales intensos de IgG (A) y muy tenues de C3 (B) a lo largo de la unión dermoepidérmica.

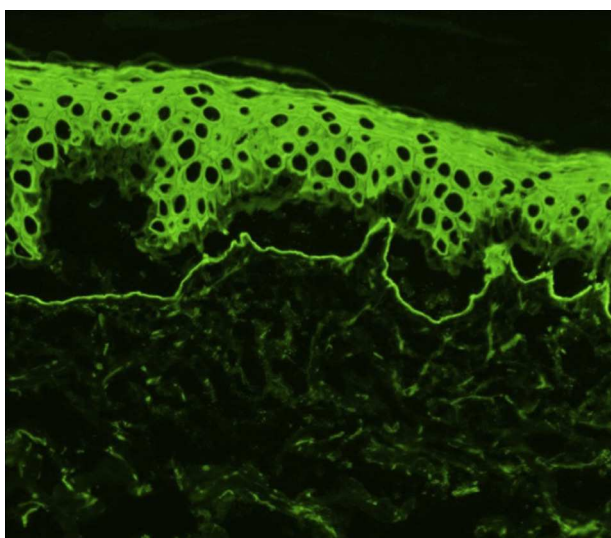


Figura 4 Inmunofluorescencia indirecta con piel separada con NaCl 1 M ($\times 200$), los anticuerpos están dirigidos contra la parte dérmica (suelo de la ampolla).

los pacientes (caso 6 [tabla 1]) el examen de IFI se realizó en otro centro, mostrando exclusivamente la presencia de ANA, y no dispusimos de suero para realizar el estudio en piel separada. La IFD con piel separada se practicó en 6 de los pacientes mostrando en todos ellos (incluyendo los 2 casos con IFI negativa y la paciente en la que no se practicó estudio de IFI), un patrón exclusivamente dérmico de los depósitos de IgG.

En 5 pacientes se realizó ELISA para colágeno VII, siendo positivo en 2 (40%). En 6 pacientes se practicó estudio de Inmunoblot resultando positivo en 5 (83%) de ellos (tabla 1) (fig. 5). Se detectó la presencia de ANA en 4 pacientes (44%), en una de ellas como hallazgo aislado (caso 6 [tabla 1]), en 2 en asociación con otras enfermedades autoinmunes (casos 3 y 7 [tabla 1]). La paciente 8 (tabla 1), a pesar de tener ANA y anti-ADN positivos, no cumplió en ningún momento de su evolución los criterios de LES de la *American College of Rheumatology*. En esta paciente, además, la falta de respuesta a corticoides y dapsona a dosis altas y la buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina

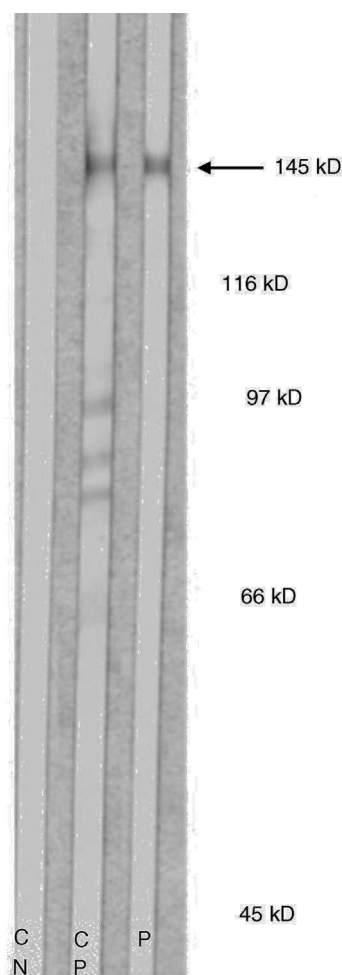


Figura 5 Inmunoblot con proteínas recombinantes (paciente 3). Se observa una banda de 145 kD (correspondiente a la región NC1 del colágeno VII).

CN: control negativo; CP: control positivo; P: suero paciente.

intravenosa (IGIV) asociada a colchicina, nos inclinó a considerar el diagnóstico de EAA más que el de LESA, si bien ambos procesos tienen características inmunológicas semejantes y existe un cierto solapamiento.

Tabla 2 Tratamientos/respuesta

Paciente	Corticoides	Colchicina	Dapsona	IGIV (2 g/kg)	Infliximab	Aza	Mtx	Cya	Rituximab	Respuesta terapéutica
1	PDN 30 mg/sin respuesta	No tolerancia	Sin respuesta	RC	No	No	No	No	No	RC sin tratamiento
2	No	1 mg/RC	No	No	No	No	No	No	No	RC sin tratamiento
3	PDN 50 mg/RP	2 mg/RP	100 mg/RP	RP (+PDN + colchicina)	No	No	No	No	No	RP con tratamiento
4	PDN 30 mg/RP	No	100 mg/RC	No	No	No	No	No	No	RC con tratamiento
5	PDN 30 mg/sin respuesta	No tolerancia	100 mg/metahemoglobinemia	RP	RP	Sin respuesta	Sin respuesta	No	RP	RC con tratamiento
6	PDN 15 mg, deflazacort 60 mg/RP	No	100 mg/RC	No	No	No	No	No	No	RC sin tratamiento
7	PDN 25 mg/RC	No	50 mg/RC	No	No	No	No	No	No	RC con tratamiento
8	PDN 60 mg/RP	1 mg/RC	150 mg/sin respuesta	RC	No	No	No	No	No	RC con tratamiento
9	MTP 60 mg, PDN 10 mg/sin respuesta	No	No	No	No	Sin respuesta	No	No valorable exitus	No	No valorable (exitus por TEP)

AZA: azatioprina; CyA: ciclosporina; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; MTP: metilprednisolona; MTX: metotrexato; PDN: prednisona; RC (respuesta completa) sin tratamiento: ausencia de lesiones en un periodo mínimo de 2 meses; RC con tratamiento: ausencia de lesiones con tratamiento mínimo (igual o equivalente a 8 mg/d metilprednisolona con o sin dapsona o colchicina por mínimo de 2 meses); RP (respuesta parcial) sin tratamiento: lesiones nuevas transitorias que curan en una semana sin tratamiento por un mínimo de 2 meses; RP con tratamiento mínimo: lesiones nuevas transitorias que curan en una semana en paciente con tratamiento mínimo. TEP: tromboembolismo pulmonar.

Se realizaron diversos tratamientos desde el momento del diagnóstico con respuesta clínica variable en la mayoría de los pacientes y difícil control de la enfermedad en 2 casos (casos 3 y 5 [tabla 2]). La paciente número 3 inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con respuesta parcial, se añadió colchicina 1 mg/12 h y posteriormente dapsona 100 mg/día con poco resultado, por lo que se inició tratamiento con IGIV a dosis altas (2 g/kg), y ante la falta de respuesta se añadió prednisona y colchicina con control parcial de la enfermedad. En el curso de su enfermedad se detectó un adenocarcinoma pulmonar con posterior desarrollo de metástasis y desenlace fatal. El caso número 5, el más refractario de todos, realizó diversos tratamientos suspendidos bien por efectos adversos bien por falta de respuesta; en diciembre de 2007 recibió tratamiento con rituximab (375 mg/m²/semana, 4 semanas) con buena respuesta cutánea, pero persistiendo la gingivitis erosiva. Actualmente se encuentra en remisión completa con dosis mínimas de corticoides, dapsona y colchicina. Destacamos la excelente respuesta a las IGIV de una paciente con la forma clásica que fue refractaria a todos los tratamientos previos (caso 1 [tabla 2]).

Discusión

La EAA es una enfermedad poco frecuente que afecta predominantemente a adultos¹⁻³. En nuestro estudio la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 37 años, y encontramos un predominio en mujeres, al igual que en las 4 únicas series publicadas²⁹⁻³².

La forma clásica mecano-ampollosa corresponde a la que se reportó en la descripción original de la EAA. Tiene un fenotipo bastante característico que facilita la orientación diagnóstica; sin duda por ello la mayoría de los casos inicialmente publicados correspondían a esta presentación clínica. Desde la descripción de la variedad inflamatoria se ha documentado un incremento progresivo de casos diagnosticados de esta forma. Posiblemente el mayor conocimiento de la EAA y el empleo adecuado de los métodos diagnósticos disponibles ante la sospecha clínica ha permitido establecer este diagnóstico en pacientes que de otra forma serían diagnosticados de penfigoide ampoloso. La variedad clínica más frecuente en nuestra serie fue la inflamatoria, al igual que en las series recientemente publicadas. Sin embargo, hemos observado un predominio de la forma clásica en los pacientes de edad más avanzada, lo que no se ha descrito en los otros estudios²⁹⁻³². No tenemos una explicación para este hallazgo y el bajo número de pacientes no permite obtener conclusiones al respecto. La asociación de la EAA con otras enfermedades es bien conocida, siendo probablemente la más establecida la EII, y en particular la enfermedad de Crohn^{1,3}. La presencia de colágeno VII en el epitelio intestinal podría explicar esta asociación como un fenómeno de expansión de epítomos, hipótesis apoyada por la presencia de anticuerpos circulantes contra el colágeno VII en aproximadamente un 68% de pacientes con enfermedad de Crohn (aunque no presenten enfermedad cutánea)^{33,34}. En nuestra serie la incidencia de neoplasias fue superior a la de EII. Se han descrito casos aislados asociados a diferentes neoplasias, sin embargo ninguna de las series publicadas hasta ahora hace referencia a esta asociación. El curso de

la enfermedad en nuestros pacientes no parece sugerir un proceso paraneoplásico. De hecho, las 3 neoplasias previamente conocidas estaban en remisión en el momento del inicio de la EAA. En la paciente 3 hubo un retraso diagnóstico de 72 meses, detectándose la neoplasia en el momento del establecimiento del diagnóstico en nuestro hospital; no recibió fármacos inmunosupresores que pudieran actuar como desencadenante. En el paciente 2 la neoplasia comenzó tras la remisión completa de la EAA y había sido tratado exclusivamente con colchicina.

Con respecto al examen histológico, tal como se ha documentado en la literatura, el grado de inflamación clínica se correlacionó con la intensidad del infiltrado inflamatorio. La IFD no permitió el diagnóstico diferencial de la EAA con el penfigoide ampoloso, a pesar de que, tal como está descrito, observamos a menudo una mayor intensidad de los depósitos de IgG respecto a los de C3, a diferencia de lo que sucede en el penfigoide, en el que los depósitos de C3 son más intensos³⁵. La IFD con piel separada fue el método diagnóstico de mayor sensibilidad, mostrando un patrón dérmico en todos los pacientes estudiados. La IFI con piel separada fue negativa solo en 2 pacientes. En cuanto a los patrones morfológicos de inmunodepósito en IFD, serrados en «n» o en «u», no los pudimos valorar en nuestra serie, posiblemente debido a problemas técnicos como el grosor de las secciones. Es necesario comentar que en el caso 5 las pruebas realizadas no permiten una confirmación diagnóstica definitiva de EAA. La negatividad de los anticuerpos anti-BP 180, la afectación mucosa, la asociación con enfermedad de Crohn y el curso tórpido y refractario a los tratamientos sugieren un diagnóstico probable de EAA, aunque no descartamos que se trate de una EAA por IgA por no haber podido realizar ELISA para anticuerpos IgA, si bien el paciente mostraba depósitos de IgG en la membrana basal mucho más intensos que los de IgA y de C3.

La respuesta terapéutica fue muy variable y no siempre satisfactoria. Destacamos el excelente resultado de las IGIV en una paciente con una forma clásica que había sido refractaria a múltiples tratamientos previos (tabla 2). Basándonos en nuestra experiencia, nuestra propuesta terapéutica para la EAA sería iniciar prednisona 0,5 mg/kg (o equivalente) asociando colchicina 1-2 mg/día y/o dapsona 25-100 mg/día. Si la respuesta permite la disminución de la dosis de prednisona hasta 5 mg (o su supresión) se mantendría esta medicación. En caso de no poder disminuir la corticoterapia (a pesar de administrar dosis de hasta 100 mg de dapsona y 2 mg de colchicina) sugerimos añadir a dicho tratamiento las IGIV. Actualmente el uso de rituximab parece mostrar una eficacia superior (y un coste menor), por lo que en casos refractarios podría plantearse como una buena opción, si bien nuestra experiencia con este fármaco en EAA se limita a un solo paciente.

En resumen, presentamos la primera serie de EAA en España. Al igual que en las 4 únicas series publicadas incluyendo 38, 30, 14 y 12 casos²⁹⁻³², observamos un predominio de las formas inflamatorias. Es importante en primer lugar la sospecha clínica y la optimización de los métodos diagnósticos disponibles que permitan establecer un diagnóstico de certeza. Lehman et al.³⁶ proponen un algoritmo diagnóstico en enfermedades ampolosas autoinmunes, con valoración del coste de las diversas pruebas y el empleo racional de las mismas. Una vez establecido el diagnóstico debe realizarse

una evaluación exhaustiva de la extensión de la enfermedad y detección de posibles procesos patológicos asociados, e iniciar un tratamiento adecuado que permita la prevención de sus secuelas en aquellos casos con afectación ocular, de mucosa respiratoria o digestiva. La respuesta terapéutica a un fármaco determinado es poco valorable por tratarse de una enfermedad muy heterogénea.

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye un número bajo de pacientes. Es necesario realizar estudios prospectivos multicéntricos que permitan un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en esta enfermedad, de la eficacia de los diversos fármacos y establecer la individualización del tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. C. Sitaru por la realización de ELISA para colágeno VII. Al Dr. J. Herrero y al Dr. A. Guilabert por la realización de los Inmunoblots.

Bibliografía

- Roenigk Jr HH, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol.* 1971;103:1-10.
- Hallel-Halevy D, Nadelman C, Chen M, Woodley D. Epidermolysis bullosa acquisita: Update and review. *Clin Dermatol.* 2001;19:712-8.
- Gupta R, Woodley D, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012;30:60-9.
- Kushniruk W. The immunopathology of epidermolysis bullosa acquisita. *Can Med Assoc J.* 1973;108:1143-6.
- Yaoita H, Briggaman A, Lawley TJ. Epidermolysis bullosa acquisita: Ultrastructural and immunological studies. *J Invest Dermatol.* 1981;76:288-92.
- Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med.* 1984;310:1007-15.
- Woodley DT, Burgeson RE, Lunstrum G, Bruckner-Tuderman L, Reese MJ, Briggaman RA. The epidermolysis bullosa acquisita antigen is the globular carboxyl terminus of type VII procollagen. *J Clin Invest.* 1988;81:683-7.
- Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler Jr CE. Epidermolysis bullosa acquisita-a pemphigoid like disease. *J Am Acad Dermatol.* 1984;820-32.
- Gammon WR, Briggaman RA, Wheeler Jr CE. Epidermolysis bullosa acquisita presenting as an inflammatory bullous disease. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:382-7.
- Kurzthals G, Stolz W, Meurer M, Kunze J, Braun-Falco O, Krieg T. Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1991;127:391-5.
- Wiemw N, Lambert J, Moerman M, Geerts ML, Temmerman L, Naeyaert JML. Epidermolysis bullosa acquisita with combined features of bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Dermatology.* 1999;198:310-3.
- Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, Busson M, Heller M, Aucouturier F, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB1*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2386-93.
- Lee CW. Prevalences of subacute cutaneous lupus erythematosus and epidermolysis bullosa acquisita among Korean/oriental populations. *Dermatology.* 1998;197:187.
- Arpey CJ, Elewski BE, Moritz DK, Gammon WR. Childhood epidermolysis bullosa acquisita: Report of three cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:706-14.
- Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, Bourgault-Villada I, Fraitag S, Goudié G, et al. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol.* 1997;133:1122-6.
- Abrams ML, Smidt A, Benjamin L, Chen M, Woodley D, Mancini AJ. Congenital epidermolysis bullosa acquisita: Vertical transfer of maternal autoantibody from mother to infant. *Arch Dermatol.* 2011;147:337-41.
- Sitaru C, Kromminga A, Hashimoto T, Bröcker EB, Zillikens D. Autoantibodies to type VII collagen mediate Fc gamma-dependent neutrophil activation and induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *Am J Pathol.* 2002;161:301-11.
- Sitaru C, Mihai S, Otto C, Chiriac MT, Hausser I, Dotterweich B, et al. Induction of dermal-epidermal separation in mice by passive transfer of antibodies specific type VII collagen. *J Clin Invest.* 2005;115:870-8.
- Sitaru C, Chiriac MT, Mihai S, Büning J, Gebert A, Ishiko A, et al. Induction of complement-fixing autoantibodies against type VII collagen results in subepidermal blistering in mice. *J Immunol.* 2006;177:3461-8.
- Nieboer C, Boorsma DM, Woerdeman MJ. Epidermolysis bullosa acquisita: Immunofluorescence, electron microscopic and immunoelectron microscopic studies in four patients. *Br J Dermatol.* 1980;102:383-92.
- Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti lamina lucida and anti sublamina densa anti BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0M sodium chloride separated skin. *J Invest Dermatol.* 1984;82:139-44.
- Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:1990.
- Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MCJM. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol.* 2004;151:112-8.
- Chen M, Chan LS, Cai X, O'Toole EA, Sample JC, Woodley DT. Development of ELISA for rapid detection of type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 1997;108:68-72.

25. Licarete E, Ganz S, Recknagel MJ, di Zenzo G, Hashimoto T, Hertl M, et al. Prevalence of collagen VII specific autoantibodies in patients with autoimmune and inflammatory diseases. *BMC Immunol.* 2012;13:16.
26. Herrero-González JE, Mascaró Jr JM, Herrero C, Dilling A, Zillikens D, Sitaru C. Autoantibodies from patients with BSLE inducing recruitment of leukocytes to the dermoepidermal junction and subepidermal splits in cryosections of human skin. *Arch Dermatol.* 2006;142:1513–6.
27. Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:924–33.
28. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: What's new? *J Dermatol.* 2010;37:220–30.
29. Buijsrogge JJ, Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol.* 2011;165:92–8.
30. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa adqquisita retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Dermatol Venereol.* 2011;91:307–12.
31. Marzano AV, Cozzani E, Fanoni D, de Pità O, Vassallo C, Berti E, et al. Diagnosis and disease severity assessment of epidermolysis bullosa acquisita by ELISA for anti-type VII collagen autoantibodies: An Italian multicentre study. *Br J Dermatol.* 2013;168:80–4.
32. Delgado L, Aoki V, Santi C, Gabbi T, Sotto M, Maruta C. Clinical and immunopathological evaluation of epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:12–8.
33. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J. Type VII collagen exists in human intestine and serves as an antigenic target in patients with inflammatory bowel disease. *J Invest Dermatol.* 1997;108:542.
34. Hundorfean G, Neurath MF, Sitaru C. Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. *J Cell Mol Med.* 2010;10:403.
35. Smoller BR, Woodley DT. Differences in direct immunofluorescence staining patterns in epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:674–8.
36. Lehman J, Camilleri M, Gibson L. Epidermolysis bullosa acquisita: Concise review and practical considerations. *Int J Dermatol.* 2009;48:227–33.