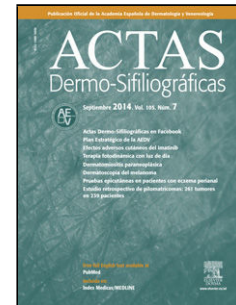


Journal Pre-proof

Unraveling the Link Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disease: A Single-center Study of 257 Patients

LM Nieto-Benito Ricardo Suárez-Fernández



PII: S0001-7310(25)00441-7
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.06.002>
Reference: AD 4403

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 3 August 2024

Accepted Date: 9 October 2024

Please cite this article as: Nieto-Benito L, Suárez-Fernández R, Unraveling the Link Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disease: A Single-center Study of 257 Patients, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.06.002>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4344

Original Article

Unraveling the Link Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disease: A Single-center Study of 257 Patients

[[Artículo traducido]]Penfigoide ampolloso y comorbilidad neurológica: ¿causa o consecuencia?
Estudio retrospectivo unicéntrico de 257 pacientes

Authors:

LM Nieto-Benito¹, and Ricardo Suárez-Fernández²,

1. Department of Dermatology, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain.

2. Department of Dermatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Corresponding author:

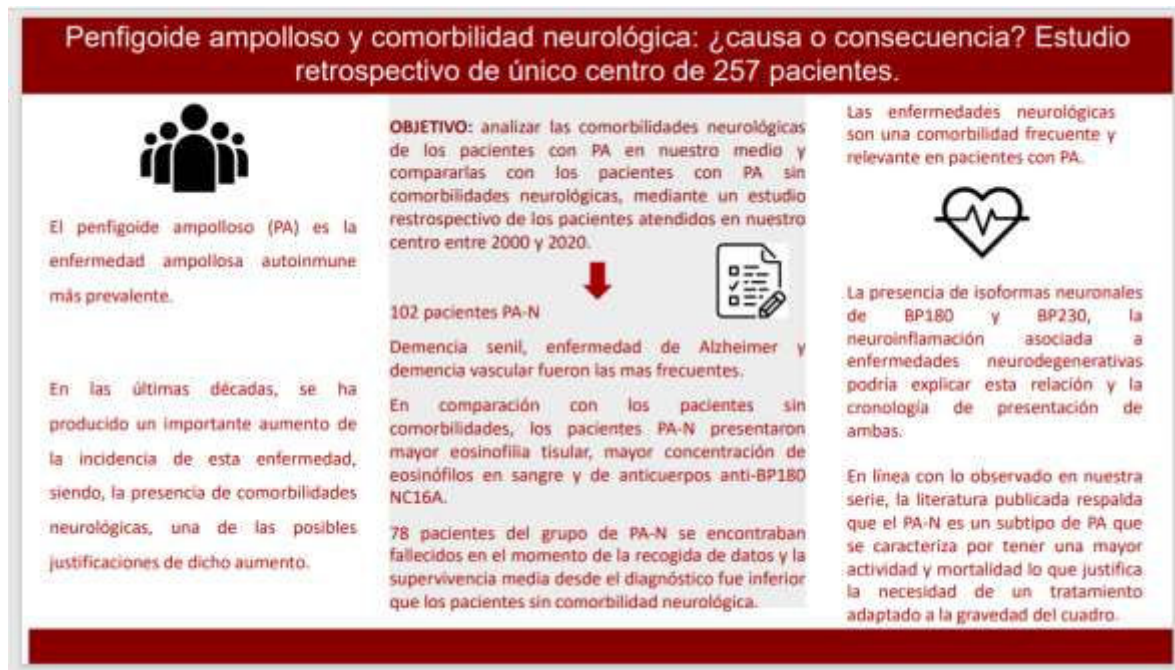
Lula María Nieto Benito, Department of Dermatology and Venereology, Clinica Universidad de Navarra

Marquesado de Santa Marta 1 St, Madrid, 28027 Madrid, Spain.

E-mail address: lula.m.nieto@gmail.com

Graphical abstract

fx1



Resumen:

Introducción: múltiples estudios han corroborado la asociación entre penfigoide ampolloso (PA) y enfermedad neurológica; en ellos, se ha planteado que los pacientes con PA asociado a enfermedad neurológica tendrían unas características clínicas e inmunológicas específicas, condicionando un subtipo especial de PA, que contaría con un peor pronóstico. **Objetivos:** determinar la prevalencia y características de los casos de PA asociados a comorbilidades

neurológicas (PA-N) y revisar la literatura publicada al respecto hasta la fecha. **Métodos:** estudio retrospectivo observacional de los casos de PA atendidos entre enero de 2000 y junio de 2020 en una consulta monográfica de enfermedades ampollas autoinmunes. **Resultados:** se determinaron las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, inmunológicas y evolutivas de 257 pacientes, de los cuales 102 presentaban comorbilidad neurológica. La demencia senil, enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular fueron las más frecuentes. En comparación con pacientes con PA sin enfermedad neurológica, los casos con esta comorbilidad presentaron mayores concentraciones de eosinófilos en sangre ($p = 0.000$) y de anticuerpos anti-BP180 IgG ($p = 0.007$) además de una mayor eosinofilia tisular ($p = 0.012$). En el momento de la recogida de datos, 78 pacientes con PA-N se encontraban fallecidos. **Conclusiones:** este estudio refleja la relevancia de las enfermedades neurológicas en pacientes con PA. Aunque la fisiopatogenia de esta asociación no ha sido bien establecida, la neuroinflamación presente en las enfermedades neurológicas, especialmente degenerativas, podría explicar la conexión neurocutánea y la relación cronológica entre ambas enfermedades.

Palabras clave: anti-BP180; anti-BP230; autoanticuerpos; enfermedad neurológica; eosinófilos; penfigoide ampolloso.

Abstract:

Background: Multiple studies have corroborated the association between bullous pemphigoid (BP) and neurological diseases; patients with both diseases (BP-N) have been associated with a worse prognosis and specific clinical and immunological characteristics, defining a different subtype of BP. **Objectives:** we aimed to determine the prevalence and characteristics of BP cases with neurological comorbidities (BP-N) and review the related published literature. **Methods:** We conducted a retrospective, observational study of BP

cases treated at a referral center for autoimmune blistering diseases from January 2000 through June 2020. **Results:** We collected epidemiological, clinical, histopathological, progression and laboratory data from a total of 257 cases, 102 of which were BP-N. Senile dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia were the most frequent **neurological** comorbidities. Compared with cases without neurological comorbidities, BP-N cases had more intense tissue eosinophilia ($p = 0.012$) and higher concentrations of circulating eosinophils ($p = 0.000$), and anti-BP180 IgG antibodies ($p = 0.007$). At the time of data collection, 78 BP-N were deceased. **Conclusions:** Our case series highlighted the relevance of neurological comorbidities in BP patients; although the pathogenesis is still to be elucidated, the neuroinflammation present in neurodegenerative diseases could explain the neurocutaneous link and the chronological relationship between these entities.

Keywords: anti-BP180; anti-BP230; autoantibodies; bullous pemphigoid; eosinophils; neurological disease

Introducción

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente de la piel y las mucosas.¹⁻³ Aunque se define como una afección poco frecuente, la tasa de incidencia del PA ha ido aumentando a lo largo del tiempo, atribuido a factores como el envejecimiento de la población, las comorbilidades neurológicas y neoplásicas, los casos inducidos por fármacos y el creciente conocimiento de las variantes no bullosas y atípicas del PA.¹⁻⁴

El PA afecta predominantemente a pacientes mayores de 65 años y el riesgo de desarrollarlo aumenta con la edad.^{2,3} En un paciente típico, el PA se ha asociado clásicamente a afecciones neurológicas,^{5,6} que están estrechamente relacionadas con la edad avanzada^{3,5} y han mostrado una prevalencia creciente en la población general.⁷ Además, los casos de PA relacionados con

fármacos han contribuido al aumento de la tasa de incidencia.^{8,9} Se han identificado fármacos psicotrópicos y del sistema nervioso central como inductores potenciales de afecciones dermatológicas, incluido el PA.^{4,8,9}

Varios estudios han caracterizado los casos de PA con comorbilidades neurológicas (PA-N)¹⁰⁻¹⁶ mostrando características clínicas y serológicas específicas,¹¹ peor pronóstico¹² y mayores tasas de mortalidad.¹³ Sin embargo, la mayoría de los estudios se realizaron en muestras pequeñas y se centraron en aspectos epidemiológicos, a menudo sin incluir un grupo control (pacientes con PA sin enfermedades neurológicas)¹²⁻¹⁴.

Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia del PA-N, incluyendo a todos los pacientes con PA tratados en un centro terciario de referencia para enfermedades ampollas autoinmunes, y evaluar las características clínico-patológicas e inmunológicas, el tratamiento, la evolución y el pronóstico de los casos de PA-N frente a los casos de PA sin comorbilidades neurológicas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo para analizar la relación entre el PA y la neurodegeneración en pacientes tratados desde enero de 2000 hasta junio de 2020.

El diagnóstico de PA se basó en los criterios propuestos por el Foro Europeo de Dermatología en colaboración con la Academia Europea de Dermatología y Venereología, actualizados en sus guías de práctica clínica sobre el manejo del PA.¹⁷ Sólo se incluyeron los casos confirmados que cumplieran, al menos, 3 de los 4 criterios (clínico, histopatológico, serológico [incluyendo inmunofluorescencia indirecta (IFI) y/o ensayo inmunoenzimático (ELISA)] e inmunofluorescencia directa (IFD). Se excluyeron los pacientes con otras afecciones dermatológicas distintas al PA.

Se recogieron datos de las bases de datos de los departamentos de dermatología y dermatopatología, incluyendo la edad de inicio, el sexo, la fecha y las comorbilidades al momento del diagnóstico del PA. Así mismo se recogió el consumo de fármacos en los 6 meses previos al diagnóstico del PA, las características clínicas, incluyendo la superficie corporal (SC) afectada, la localización, la presencia de prurito, la simetría y la afectación del cuero cabelludo y de las mucosas, el recuento absoluto de eosinófilos en el momento del diagnóstico, el perfil de anticuerpos séricos (microscopía IFI y ELISA), los hallazgos histopatológicos (las ampollas subepidérmicas, el infiltrado inflamatorio y la intensidad del infiltrado eosinofílico), el patrón de IFD, el tratamiento del PA, la necesidad de hospitalización, y causa y fecha de fallecimiento, especialmente en el PA-N.

Las comorbilidades neurológicas se evaluaron en función de si precedieron a la aparición del PA o se desarrollaron durante su curso, ya que las fechas exactas del diagnóstico y la medicación eran difíciles de determinar basándose, únicamente, en los historiales médicos.

Los casos de PA se clasificaron en 4 grupos en función de la afectación del BSA: generalizada ($>50\%$), tronco y extremidades ($<50\%$), tronco ($<50\%$), extremidades ($<50\%$) y otras (cuando no correspondían a los criterios anteriores). También se registró la afectación del cuero cabelludo y de las mucosas.

Debido a la falta de información extraída de las historias clínicas, no pudimos evaluar la presencia de un fenotipo inflamatorio/no inflamatorio ni estimar ninguna puntuación de gravedad de la enfermedad (BPDAI o IGA).

En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó una biopsia cutánea con tinción de hematoxilina y eosina (H&E) e IFD. Se revisaron las muestras de las lesiones cutáneas para evaluar la presencia de ampollas subepidérmicas y de infiltrado inflamatorio y la intensidad del infiltrado eosinofílico.

En relación con el infiltrado eosinofílico, se tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E) secciones de $6\mu\text{m}$ de muestras de lesiones cutáneas para evaluar la intensidad. Se identificaron los puntos más representativos, que fueron revisados por 2 dermatopatólogos expertos diferentes y 2 dermatólogos. El número de eosinófilos se evaluó con un objetivo de campo de alta potencia (HPF) $40\times$ (barra de escala: $100\mu\text{m}$). Se distinguieron un total de 3 categorías: presentes, muy intensos ($++$), cuando >21 ; presentes, poco intensos ($+$), cuando $5-20$; no presentes o escasos ($\times$), cuando <5 eosinófilos/HPF.

Para evaluar el nivel de la ampolla y diferenciar el PA de otras enfermedades ampollosas subepidérmicas, se utilizó la tinción inmunohistoquímica del colágeno tipo IV. La tinción en la porción dérmica de las ampollas se consideró compatible.

Los anticuerpos IgG anti-BP180 detectados fueron los dirigidos contra el dominio 16A no colágeno (NC16A). Esta prueba de laboratorio se incluyó en un kit ELISA comercial que incluía la detección de autoanticuerpos IgG frente a la desmogleína 1, la desmogleína 3, el BP180 y el colágeno tipo VII ("MESACUP anti-Skin profile TEST"). La detección de autoanticuerpos BP180 y BP230 de longitud completa no se probó por no estar disponible. Los anticuerpos anti-membrana basal epidérmica y anti-sustancia cementante intercelular se detectaron mediante IFI.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como un número total con porcentajes y las continuas como medias, con desviación estándar en distribuciones simétricas o medianas y rangos intercuartílicos en variables asimétricas.

Las características demográficas, clínicas, histopatológicas y de laboratorio se compararon entre los grupos con y sin PA, utilizando la prueba del chi cuadrado (o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario) para las variables categóricas y la prueba de la t de Student (o la prueba de la U de Mann-Whitney/prueba W de Wilcoxon cuando fue necesario) para las variables continuas. Se utilizó la prueba f bilateral para la prueba de varianza igual. El análisis estadístico se realizó con Stata (versión 16 de StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

Resultados

Se incluyeron 257 casos de PA, de los cuales el 59,9% eran hombres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de $80,49 \pm 10,83$ años. De ellos, 102 (39,7%) tenían diagnosticada una enfermedad neurológica en el momento del diagnóstico del PA, siendo las más frecuentes la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. En todos los casos, la enfermedad neurológica precedió a la aparición del PA. A ningún paciente se le diagnosticó >1 enfermedad neurológica. Las comorbilidades neurológicas de los pacientes incluidos en este estudio se muestran en la tabla 1 Tabla 1.

En 60 casos se introdujeron fármacos nuevos en los 6 meses previos al diagnóstico de PA, incluidos psicofármacos [donepezilo ($n = 1$) y lacosamida ($n = 1$)], antibióticos [ciprofloxacino ($n = 2$), levofloxacino ($n = 1$), moxifloxacino ($n = 1$) y rifampicina ($n = 1$)] e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4i) [vildagliptina ($n = 27$), linagliptina ($n = 17$), sitagliptina ($n = 5$) y saxagliptina ($n = 2$)]. Un total de 19 pacientes en los que estaba presente la introducción de DPP4i y 2 casos de psicofármacos (donepezilo y lacosamida) correspondieron al grupo del PA-N.

No se evidenciaron diferencias significativas en las características epidemiológicas y clínicas (BSA) entre los grupos (Tabla 2 Tabla 2).

Sin embargo, las diferencias inmunopatológicas y serológicas entre los grupos fueron notables (Tabla 3 Tabla 3). A pesar de la ausencia de diferencias en la eosinofilia sanguínea en el momento del diagnóstico, la mediana del recuento absoluto de eosinófilos fue mayor en el grupo del PA-N ($p = 0,000$).

Además, en comparación con el grupo no neurológico, el grupo del PA-N presentaba un elevado infiltrado inflamatorio eosinofílico (eosinofilia tisular) que se cuantificó como “presente, muy intenso” (76,5% frente a 62%) ($p = 0,012$) (Tabla 3).

En comparación con el grupo del PA no neurológica, los pacientes con el PA-N presentaron una tasa de positividad similar (> 9 U/mL) de IgG anti-BP180-NC16A ($p = 0,143$), pero una mayor concentración de estos anticuerpos ($p = 0,007$). Se realizaron estudios serológicos en 66 pacientes (64,7%) del grupo del PA-N.

La mediana más alta de anticuerpos anti-BP180 se encontró entre los pacientes con enfermedad de Alzheimer [84,01 U/mL, rango intercuartílico (IQR) 87,43], seguidos muy de cerca por la esclerosis múltiple (86,93 U/mL). La demencia vascular presentó la mediana de títulos de anticuerpos más baja (12,23 U/mL, IQR 61,26) (Tabla 4 Tabla 4).

No hubo diferencias en cuanto a recurrencia/agudizaciones ($p = 0,181$) o necesidad de hospitalización ($p = 0,773$). Sin embargo, en cuanto al tratamiento, aunque el número de líneas terapéuticas necesarias para alcanzar el control de la enfermedad fue similar ($p = 0,253$), los pacientes con el PA-N requirieron dosis más altas de corticosteroides sistémicos ($> 0,5$ mg/kg/día) ($p = 0,035$) (Tabla 3). En cuanto al tiempo de supervivencia en la cohorte global ($n = 257$), las dosis $> 0,5$ mg/kg/día no se asociaron con un mal pronóstico (duración de la estancia y/o muerte).

En el momento de la recogida de datos, el número de pacientes fallecidos era significativamente mayor en el grupo del PA-N ($n = 78$, 76,5% frente a $n = 77$, 49,7%) ($p = 0,000$). En los casos del PA-N, el tiempo medio hasta la muerte desde el diagnóstico del PA fue de $5,37 \pm 0,57$ años, inferior al de la cohorte general ($6,69 \pm 0,42$ años). En el grupo del PA-N, 5 pacientes fallecieron en el mismo año y otros 5 fallecieron 1 año después del diagnóstico del PA.

Discusión

Nuestras observaciones sugieren la fuerte relación existente entre los pacientes con PA y las comorbilidades neurológicas, especialmente en relación con el aumento del recuento absoluto de eosinófilos, la eosinofilia tisular, los títulos de autoanticuerpos y la mortalidad, sobre todo en los primeros años tras el diagnóstico.

Numerosos estudios han aportado pruebas sólidas y convincentes de esta asociación.^{10-16,18-20} En comparación con la población general, se ha estimado que los pacientes con enfermedades neurológicas -específicamente neurodegenerativas- tienen un riesgo entre 1,8 y 10,7 veces mayor de desarrollar un PA.^{11,14,19}

Estudios previos han informado de que entre el 30% y el 60% de los casos de PA presentan, al menos, 1 trastorno neurológico durante el curso de su enfermedad dermatológica, generalmente

ya presente en el momento del diagnóstico del PA.¹²⁻¹⁴ Además, algunos autores considerarían esta relación sólo si la enfermedad neurológica precede al proceso dermatológico.^{19,20}

En diferentes estudios retrospectivos de casos y controles,¹²⁻¹⁴ se encontró una relación muy significativa entre el PA y las enfermedades neurológicas ($p < 0,01$), siendo la demencia senil la comorbilidad más frecuente. Cabe destacar que los pacientes con un PA-N eran de mayor edad que los que padecían un PA no neurológico.^{13,14}

Siguiendo los pasos de investigaciones anteriores, descubrimos que el 39,7% de los pacientes con un PA presentaban afecciones neurológicas en el momento del diagnóstico del PA. La demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y el ictus/demencia vascular fueron las comorbilidades más frecuentes en nuestra cohorte. Sin embargo, no pudimos encontrar diferencias de edad y sexo entre el PA-N y el PA no neurológico.

Además, se ha descrito una fuerte relación con las enfermedades psiquiátricas,^{19,20} y los fármacos psicotrópicos y del sistema nervioso central se han asociado con el desarrollo del PA.^{4,8,9} Varpuluoma et al.⁸ hallaron que la exposición a periciazina, melperona, haloperidol, biperideno y risperidona en los 2 años previos se asociaba con un mayor riesgo de PA.

De forma controvertida, otros estudios han demostrado la nula relación que existe entre estos fármacos y la enfermedad y han atribuido la conexión al trastorno neurológico/psiquiátrico subyacente más que a los fármacos en sí.²¹ También se ha postulado que la coexistencia del PA y las enfermedades neurológicas es una mera coincidencia debido a la avanzada edad de estos pacientes.¹⁹⁻²¹

Por lo tanto, el mecanismo subyacente, que puede ser la fisiopatología del trastorno o el fármaco prescrito para su control, es en gran parte desconocido y sigue siendo objeto de debate.²² Se necesitan estudios apropiados y bien diseñados para investigar el efecto independiente de los fármacos neuropsiquiátricos en el desarrollo del PA.

En 1 estudio sobre el impacto de los DPP4i [que son fármacos orales indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)] en el desarrollo del PA, la prevalencia de ictus/demencia vascular fue mayor en el grupo DPP4i frente al grupo no DPP4i ($p = 0,015$).²³

En nuestra serie, un total de 51 pacientes habían estado expuestos a DPP4i antes del diagnóstico del PA; 9 de los 19 pacientes con PA-N en tratamiento con DPP4i presentaban demencia vascular. Aunque relevantes, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que la DMT2 podría ser un factor de confusión, dado sus riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares inherentes.

Investigaciones recientes se han centrado en la caracterización del PA-N destacándolo como un subtipo distinto de PA, caracterizado por un infiltrado eosinofílico tisular más intenso, mayores niveles de autoanticuerpos, enfermedad grave, peor pronóstico y mayores tasas de mortalidad.^{10,11,13-16,24,25}

En un estudio retrospectivo, Baum et al.²⁵ revisaron la correlación de la eosinofilia tisular con la respuesta al tratamiento, las comorbilidades y la evolución de la enfermedad en 137 pacientes con el PA. Las enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Parkinson, la demencia, el ictus, la epilepsia y la esclerosis múltiple, estaban presentes en 39 casos (28,47%), la mayoría de los cuales (48,4%) presentaban un infiltrado eosinofílico tisular significativo ($p = 0,011$).

Esta asociación también se observó en nuestra cohorte. También observamos que el recuento absoluto de eosinófilos era mayor en el grupo de PA-N frente al de PA no neurológico ($p < 0,001$). Además, observamos títulos relativamente altos de autoanticuerpos anti-BP180 en pacientes con el PA-N ($p = 0,007$), especialmente en los que padecían la enfermedad de Alzheimer.

Tanto los autoanticuerpos anti-BP180 como los anti-BP230 se han demostrado en casos de PA-N,^{11,15,16} dada una asociación más significativa con estos últimos.¹⁵ Los autoanticuerpos son marcadores de la actividad de la BP26 y los títulos elevados de anticuerpos y la eosinofilia sanguínea y tisular se han asociado con inflamación,²⁶ mayor gravedad de la enfermedad^{27,28} y mayor mortalidad, lo que implica la necesidad de una terapia agresiva.²⁹

La patogenia de las enfermedades neurológicas, concretamente en lo que se refiere a la neurodegeneración, se basa en la neuroinflamación.³⁰ Dada la frecuente coexistencia del PA y trastornos neurológicos, la relación cronológica y la existencia de isoformas neuronales de PA180 y PA230, se cree que el vínculo entre el PA y las enfermedades neurológicas implica la presencia de neuroinflamación, que podría exponer a la PA180 y la PA230, dando lugar así a la producción de autoanticuerpos.

Estos autoanticuerpos circulantes pueden migrar a la piel, generar una reacción de reticulación uniéndose a los BP180 y BP230 cutáneos en la unión dermoepidérmica y, en última instancia, provocar la formación de ampollas. Sin embargo, los mecanismos exactos de esta conexión neurocutánea siguen sin estar claros y se necesitan más pruebas y estudios para establecer la conexión adecuada y concreta.

Conclusiones

Esta amplia serie de casos, con las limitaciones de un estudio retrospectivo, pone de relieve la importancia de las comorbilidades neurológicas en los pacientes con PA. Nuestras observaciones, coherentes con la literatura existente, sugieren que el PA-N se asocia con niveles más elevados de autoanticuerpos anti-BP180, eosinofilia tisular y mayor mortalidad, particularmente en los

primeros años tras el diagnóstico. Estas características se han asociado a inflamación sistémica, gravedad de la enfermedad y mal pronóstico. Por lo tanto, los clínicos deben tener en cuenta las comorbilidades neurológicas cuando tengan que tomar una decisión sobre las estrategias terapéuticas de los pacientes con un PA para garantizar un control adecuado de la enfermedad.

Aprobación ética

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (CEIC). Se obtuvo la aprobación de nuestro comité ético institucional antes del diseño y elaboración de este trabajo. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Financiación

Los autores no han recibido ninguna ayuda económica ni financiación para este proyecto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para este artículo.

Declaración sobre la fuente de datos

LMNB tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la exactitud del análisis de estos.

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S Cozzani F E.

S Marzano F A.V.

S Caproni F M.

S Feliciani F C.

S Calzavara-Pinton F P.

S Cutaneous Immunology Group of SIdEMaST

AT Bullous pemphigoid: Italian guidelines adapted from the EDF/EADV guidelines

JT G Ital Dermatol Venereol

V 153

D 2018

P 305-L 315

DOI 10.23736/S0392-0488.18.06006-6

<original_ref>[1] Cozz</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Persson F M.S.M.

S Harman F K.E.

S Vinogradova F Y.

S Langan F S.M.

S Hippisley-Cox F J.

S Thomas F K.S.<ET-AL>

AT Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998–2017: a population-based cohort study

JT Br J Dermatol

V 184

D 2021

P 68-L 77

DOI 10.1111/bjd.19022

<original_ref>[2] Pers</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Kridin F K.

S Ludwig F R.J.

AT The growing incidence of bullous pemphigoid: overview and potential explanations

JT Front Med (Lausanne)

V 5

D 2018

P 220

DOI 10.3389/fmed.2018.00220

<original_ref>[3] Kridin</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Liu F S.D.

S Chen F W.T.

S Chi F C.C.

AT Association between medication use and bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis

JT JAMA Dermatol

V 156

D 2020

P 891-L 900

DOI 10.1001/jamadermatol.2020.1587

<original_ref>[4] Li</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Petrera F M.R.

S Tampoia F M.

S Guida F S.

S Abbracciavento F L.

S Fumarulo F R.

S Foti F C.

AT Bullous pemphigoid and neurologic diseases: toward a specific serologic profile?

JT Endocr Metab Immune Disord Drug Targets

V 18

D 2018

P 662-L 664

DOI 10.2174/1871530318666180731115226

<original_ref>[5] Petr</original_ref>

</BIB>

<BIB>

6

S Chen F J.

S Li F L.

S Chen F J.

S Zeng F Y.

S Xu F H.

S Song F Y.<ET-AL>

AT Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain

JT Gerontology

V 57

D 2011

P 211-L 216

DOI 10.1159/000315393

<original_ref>[6] Chen</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Deuschl F G.

S Beghi F E.

S Fazekas F F.

S Varga F T.

S Christoforidi F K.A.

S Sipido F E.<ET-AL>

AT The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017

JT Lancet Public Health

V 5

D 2020

P e551-L e567

DOI 10.1016/S2468-2667(20)30190-0

<original_ref>[7] Deusc</original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Varpuluoma F O.

S Jokelainen F J.

S Försti F A.K.<ET-AL>

AT Drugs used for neurologic and psychiatric conditions increase the risk for bullous pemphigoid: a case–control study

JT J Am Acad Dermatol

V 81

D 2019

P 250-L 253

DOI 10.1016/j.jaad.2019.02.017

<original_ref>[8] Varpu</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Lloyd-Lavery F A.

S Chi F C.C.

S Wojnarowska F F.

S Taghipour F K.

AT The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case–control study

JT JAMA Dermatol

V 149

D 2013

P 58-L 62

DOI 10.1001/2013.jamadermatol.376

<original_ref>[9] LL</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Lai F Y.C.

S Yew F Y.W.

S Lambert F W.C.

AT Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 30

D 2016

P 2007-L 2015

DOI 10.1111/jdv.13660

<original_ref>[10] Lai</original_ref>

</BIB>

<BIB>

11

S Messingham F K.N.

S Miller F A.D.

S Narayanan F N.S.

S Connell F S.J.

S Fairley F J.A.

AT Demographics and autoantibody profiles of pemphigoid patients with underlying neurologic diseases

JT J Invest Dermatol

V 139

D 2019

DOI 10.1016/j.jid.2019.01.034

C 1860–6.e1

<original_ref>[11] Mess</original_ref>

</BIB>

<BIB>

12

S Papakonstantinou F E.

S Limberg F M.M.

S Gehring F M.

S Kotnik F N.

S Kapp F A.

S Gibbs F B.F.<ET-AL>

AT Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 33

D 2019

P 925-L 929

DOI 10.1111/jdv.15444

<original_ref>[12] Papakonstanti</original_ref>

</BIB>

<BIB>

13

S Kalinska-Bienias F A.

S Lukowska-Smorawska F K.

S Jagielski F P.

S Kowalewski F C.

S Wozniak F K.

AT Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland

JT Arch Dermatol Res

V 309

D 2017

P 709-L 719

DOI 10.1007/s00403-017-1772-x

<original_ref>[13] Ka</original_ref>

</BIB>

<BIB>

14

S Kalińska-Bienias F A.

S Kowalczyk F E.

S Jagielski F P.

S Bienias F P.

S Kowalewski F C.

S Woźniak F K.

AT The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: case-control study in a specialized Polish center

JT Adv Clin Exp Med

V 28

D 2019

P 637-L 642

DOI 10.17219/acem/90922

<original_ref>[14] Ka</original_ref>

</BIB>

<BIB>

15

S Ständer F S.

S Hammers F C.M.

S Vorobyev F A.

S Schmidt F E.

S Hundt F J.E.

S Sadik F C.D.<ET-AL>

AT Coexistence of bullous pemphigoid with neuropsychiatric comorbidities is associated with anti-BP230 seropositivity

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 35

D 2021

P 2067-L 2073

DOI 10.1111/jdv.17304

<original_ref>[15] St</original_ref>

</BIB>

<BIB>

16

S Wang F Y.

S Mao F X.

S Wang F D.

S Hammers F C.M.

S Payne F A.S.

S Wang F Y.<ET-AL>

AT Anti-BP180 autoantibodies are present in stroke and recognize human cutaneous BP180 and BP180-NC16A

JT Front Immunol

V 10

D 2019

P 236

DOI 10.3389/fimmu.2019.00236

<original_ref>[16] Wan</original_ref>

</BIB>

<BIB>

17

S Borradori F L.

S Van Beek F N.

S Feliciani F C.

S Tedbirt F B.

S Antiga F E.

S Bergman F R.<ET-AL>

AT Updated S2K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 36

D 2022

P 1689-L 1704

DOI 10.1111/jdv.18220

<original_ref>[17] Bor</original_ref>

</BIB>

<BIB>

18

S Kridin F K.

S Hübner F F.

S Recke F A.

S Linder F R.

S Schmidt F E.

AT The burden of neurological comorbidities in six autoimmune bullous diseases: a population-based study

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 35

D 2021

P 2074-L 2078

DOI 10.1111/jdv.17465

<original_ref>[18] Kri</original_ref>

</BIB>

<BIB>

19

S Försti F A.K.

S Jokelainen F J.

S Ansakorpi F H.

S Seppänen F A.

S Majamaa F K.

S Timonen F M.<ET-AL>

AT Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study

JT Sci Rep

V 6

D 2016

P 37125

DOI 10.1038/srep37125

<original_ref>[19] F</original_ref>

</BIB>

<BIB>

20

S Langan F S.M.

S Groves F R.W.

S West F J.

AT The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case–control study

JT J Invest Dermatol

V 131

D 2011

P 631-L 636

DOI 10.1038/jid.2010.357

<original_ref>[20] La</original_ref>

</BIB>

<BIB>

21

S Kridin F K.

S Zelber-Sagi F S.

S Kridin F M.

S Cohen F A.D.

AT Bullous pemphigoid and neuropsychiatric medications: an influence of drugs or of underlying conditions?

JT J Am Acad Dermatol

V 88

D 2023

P e137

DOI 10.1016/j.jaad.2019.03.091

<original_ref>[21] Kridi</original_ref>

</BIB>

<BIB>

22

S Varpuluoma F O.

S Jokelainen F J.

S Tasanen F K.

S Huillaja F L.

AT Reply to: Comment on ``Bullous pemphigoid and neuropsychiatric medications: an influence of drugs or of underlying conditions?''

JT J Am Acad Dermatol

V 88

D 2023

P e139

DOI 10.1016/j.jaad.2019.04.025

<original_ref>[22] Varp</original_ref>

</BIB>

<BIB>

23

S Lindgren F O.

S Varpuluoma F O.

S Tuusa F J.

S Ilonen F J.

S Huilaja F L.

S Kokkonen F N.<ET-AL>

AT Gliptin-associated bullous pemphigoid and the expression of dipeptidyl peptidase-4/CD26 in bullous pemphigoid

JT Acta Derm Venereol

V 99

D 2019

P 602-L 609

DOI 10.2340/00015555-3166

<original_ref>[23] Lind</original_ref>

</BIB>

<BIB>

24

S Gambichler F T.

S Segert F H.

S Höxtermann F S.

S Schmitz F L.

S Altmeyer F P.

S Teegen F B.

AT Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 29

D 2015

P 1758-L 1762

DOI 10.1111/jdv.12995

<original_ref>[24] Gam</original_ref>

</BIB>

<BIB>

25

S Baum F S.

S Engler Markowitz F M.

S Lyakhovitsky F A.

S Gershon F R.

S Aviv F H.

S Segal F Z.<ET-AL>

AT Skin eosinophil counts in bullous pemphigoid as a prognostic factor for disease severity and treatment response

JT Acta Derm Venereol

V 103

D 2023

DOI 10.2340/actadv.v102.2938

C adv00850

<original_ref>[25] Bau</original_ref>

</BIB>

<BIB>

26

S Ujiie F H.

AT What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid

JT J Dermatol

V 50

D 2023

P 140-L 149

DOI 10.1111/1346-8138.16654

<original_ref>[26] Ujii.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

27

S Gore Karaali F M.

S Koku Aksu F A.E.

S Cin F M.

S Leblebici F C.

S Kara Polat F A.

S Gurel F M.S.

AT Tissue eosinophil levels as a marker of disease severity in bullous pemphigoid

JT Australas J Dermatol

V 62

D 2021

P e236-L e241

DOI 10.1111/ajd.13547

<original_ref>[27] Gore</original_ref>

</BIB>

<BIB>

28

S Park F S.H.

S Lee F S.H.

S Kim F J.H.

S Kim F S.C.

AT Circulating eosinophil and neutrophil counts correlate with disease severity in bullous pemphigoid

JT Ann Dermatol

V 30

D 2018

P 544-L 549

DOI 10.5021/ad.2018.30.5.544

<original_ref>[28] Park</original_ref>

</BIB>

<BIB>

29

S Kridin F K.

AT Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation

JT Br J Dermatol

V 179

D 2018

P 1141-L 1147

DOI 10.1111/bjd.16679

<original_ref>[29] Krid</original_ref>

</BIB>

<BIB>

30

S Julio F T.A.

S Vernal F S.

S Massaro F J.D.

S Silva F M.C.

S Donadi F E.A.

S Moriguti F J.C.<ET-AL>

AT Biological predictors shared by dementia and bullous pemphigoid patients point out a cross-antigenicity between BP180/BP230 brain and skin isoforms

JT Immunol Res

V 66

D 2018

P 567-L 576

DOI 10.1007/s12026-018-9028-1

<original_ref>[30] Julio</original_ref>

</BIB>

</BIBL>

ART

Bullous Pemphigoid and Neurological Comorbidity: Cause or Consequence?

A Single-Center Retrospective Study of 257 Patients

=

Penfigoide ampolloso y comorbilidad neurológica: ¿Causa o consecuencia?

Un estudio retrospectivo unicéntrico de 257 pacientes

Bullous pemphigoid (BP) is the most prevalent autoimmune blistering disease. In recent decades, there has been a significant increase in the incidence rate of this disease with the presence of neurological comorbidities being one of the possible justifications for this increase.

=

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más prevalente. En las últimas décadas, se ha producido un aumento significativo en la tasa de incidencia de esta enfermedad, siendo la presencia de comorbilidades neurológicas una de las posibles justificaciones de este aumento.

OBJECTIVE:

To analyze the neurological comorbidities of patients with BP in our setting and compare them with BP patients without neurological comorbidities, through a retrospective study of patients treated at our center between 2000 and 2020.

=

OBJETIVO:

Analizar las comorbilidades neurológicas de los pacientes con PA en nuestro medio y compararlas con los pacientes con PA sin comorbilidades neurológicas, mediante un estudio retrospectivo de los pacientes tratados en nuestro centro entre 2000 y 2020.

102 BP-N Patients

=

102 pacientes con PA-N

Senile dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia were the most frequent. Compared to patients without comorbidities, BP-N patients exhibited greater tissue eosinophilia, higher blood eosinophil concentration, and higher anti-BP180 NC16A antibody levels.

=

La demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular fueron las más frecuentes. En comparación con los pacientes sin comorbilidades, los pacientes con PA-N presentaban mayor eosinofilia tisular, mayor concentración de eosinófilos en sangre y mayores niveles de anticuerpos anti-BP180 NC16A.

A total of 78 patients from the BP-N group had died at the time of data collection, and the median survival from diagnosis was lower than that of patients without neurological comorbidity.

=

Un total de 78 pacientes del grupo de PA-N habían fallecido en el momento de la recogida de datos, y la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue inferior a la de los pacientes sin comorbilidad neurológica.

Neurological diseases are a frequent and relevant comorbidity in patients with BP.

=

Las enfermedades neurológicas son una comorbilidad frecuente y relevante en los pacientes con un PA.

The presence of neuronal isoforms of BP180 and BP230, and the neuroinflammation associated with neurodegenerative diseases could explain this relationship and the chronology of presentation of both.

=

La presencia de isoformas neuronales de BP180 y BP230, y la neuroinflamación asociada a las enfermedades neurodegenerativas podrían explicar esta relación y la cronología de la presentación de ambas.

In line with what was observed in our series, the published literature supports that BP-N is a subtype of BP characterized by greater activity and mortality, which justifies the need for treatment adapted to the severity of the condition.

=

En consonancia con lo observado en nuestra serie, la literatura publicada apoya que el PA-N es un subtipo de PA caracterizado por una mayor actividad y mortalidad, lo que justifica la necesidad de un tratamiento adaptado a la gravedad del cuadro.

Tabla 1 Comorbilidades neurológicas en los pacientes con PA incluidos en el estudio.

Enfermedad neurológica	PA-N (n, %) (n = 102)	Todos los pacientes con PA (n, %) (n = 257)
Demencia senil	26 (25,5)	26 (10,1)
Enfermedad de Alzheimer	26 (25,5)	26 (10,1)
Demencia vascular	26 (25,5)	26 (10,1)
Enfermedad de Parkinson	17 (16,6)	17 (6,6)
Esclerosis lateral amiotrófica	3 (2,9)	3 (1,2)
Esclerosis múltiple	2 (2)	2 (0,8)
Demencia por cuerpos de Lewy	2 (2)	2 (0,8)

PA: penfigoide ampolloso; PA-N: pacientes con penfigoide ampolloso con comorbilidades neurológicas.

Tabla 2 Comparación entre grupos de las características epidemiológicas y clínicas.

	PA-N (n, %) n = 102	PA No-neurológico (n, %) n = 155	Valor-p
<i>Edad media (±DE) (años)</i>	81,66 (±9,06)	77 (±10,88)	0,078
[0,1-4]			
<i>Sexo</i>			0,771
■ Femenino	42 (41,2)	61 (39,4)	
■ Masculino	60 (58,8)	94 (60,6)	
[0,1-4]			
<i>Presentación Clínica (% BSA afectado)</i>			0,163
■ Generalizado (>50%)	35 (34,3)	46 (29,6)	
■ Tronco y extremidades (<50%)	51 (50,0)	71 (45,8)	
■ Tronco (<50%)	5 (4,9)	8 (5,2)	
■ Extremidades (<50%)	11 (10,8)	28 (18,1)	
■ Otros (<50%)	0	2 (1,3)	
[0,1-4]			
<i>Afectación del cuero cabelludo</i>			0,563
■ Sí	10 (9,8)	12 (7,7)	
■ No	92 (90,2)	143 (92,3)	
[0,1-4]			
<i>Afectación de las mucosas</i>			0,853
■ Sí	6 (5,9)	10 (6,5)	
■ No	96 (94,1)	145 (93,5)	
[0,1-4]			
<i>Prurito</i>	102 (100)	155 (100)	0,764
[0,1-4]			
<i>Lesiones simétricas</i>			0,689
■ Sí	97 (95,1)	149 (96,1)	
■ No	5 (4,9)	6 (3,9)	

PA: penfigoide ampoloso; PA-N: pacientes con penfigoide ampoloso con comorbilidades neurológicas; BSA: superficie corporal; NS: no significativo,

Tabla 3 Características inmunológicas, histopatológicas, de progresión y comparación entre grupos.

	PA-N (n, %) n = 102	PA No-neurológico (n, %) n = 155	Valor-p
Eosinofilia sanguínea (>500 células/mm³)	32 (31,4)	37 (23,9)	0,163
[0,1-4]			
Recuento absoluto de eosinófilos			0,000
Mediana [IQR] (células/mm³)	500 [700]	300 [575]	
[0,1-4]			
Intensidad del infiltrado eosinofílico (H&E)			0,012
Presente, muy intenso (++)	78 (76,5)	96 (62)	
Presente, no intenso (+)	22 (21,5)	57 (36,8)	
Ausente (-)	2 (2)	2 (1,2)	
[0,1-4]			
Características histopatológicas (H&E)			
Ampollas subepidérmicas	102 (100)	154 (99,4)	0,235
Infiltrado inflamatorio	100 (98,3)	152 (98,6)	0,633
[0,1-4]			
Patrón de inmunofluorescencia directa (IFD)			0,173
IgG linear + C3	76 (74,5)	96 (61,9)	
C3 linear	20 (19,5)	40 (25,8)	
IgG linear	2 (2)	3 (1,9)	
IgG linear + C3 + IgM	2 (2)	9 (5,8)	
C3 linear + IgM	1 (1)	0	
C3 linear + IgM + IgA	1 (1)	1 (0,6)	
Fibrinógeno	0	5 (3,2)	

FD Negativo	0	1 (0,6)	
[0,1-4]			
Detección de anticuerpos anti-BP180 (ELISA)			0,143
Positivo (>9 U/mL)	49 (48,3)	66 (42,9)	
Negativo	17 (16,7)	38 (22,4)	
Total	66 (64,7)	104 (67,1)	
[0,1-4]			
			0,007
Concentración de anticuerpos anti-BP180 (ELISA)			
Media ($\pm$ DE) (U/mL)	62,06 ($\pm$ 57,8)	40,24 ($\pm$ 48,9)	
Mediana (IQR) (U/mL)	47,44 [95,02]	16,36 [64,1]	
[0,1-4]			
Tratamientos prescritos			0,035
Corticosteroides tópicos	102 (100)	155 (100)	
Corticosteroides sistémicos	94 (92,2)	122 (78,7)	
$<0,5$ mg/kg/día	77 (75,5)	101 (65,2)	
$>0,5$ mg/kg/día	17 (16,7)	11 (7,1)	
Tetraciclinas	12 (11,8)	17 (10,9)	
Azatioprina	25 (24,5)	38 (24,5)	
Metotrexato	8 (7,8)	13 (8,4)	
Dapsona	4 (3,9)	7 (4,5)	
Rituximab	0	6 (3,9)	
[0,1-4]			
Número de tratamientos prescritos			0,253
Media ($\pm$ DE)	1,88 ($\pm$ 0,81)	2,18 ($\pm$ 0,98)	
Mediana	2	2	

[0,1-4]			
Número de recidivas			0,181
	83 (81,4)	115 (74,2)	
	15 (14,7)	30 (19,4)	
	3 (2,9)	7 (4,5)	
	1 (1)	2 (1,3)	
	0	1 (0,6)	
[0,1-4]			
Hospitalización (días)	38 (37,5)	55 (35,5)	0,773
Fallecido en el momento de la recogida de datos	78 (76,5)	77 (49,7)	0,000

PA: penfigoide ampolloso; PA-N: pacientes con penfigoide ampolloso con comorbilidades neurológicas; C3: complemento C3; IFD: inmunofluorescencia directa; ELISA: ensayo inmunoenzimático; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; IQR: rango intercuartílico (p25-p75); H&E: hematoxilina-eosina; mm3: milímetro cúbico; n: número total; NS: no significativo,

Tabla 4 Tasa de detección y concentración de autoanticuerpos anti-BP-180 en función de las comorbilidades neurológicas,

Enfermedad neurológica	Anticuerpos anti-BP180 positivos (n, %)	Anticuerpos anti-BP180 negativos (n, %)	Concentración de anticuerpos anti-BP180 Media ($\pm$ DE) (U/mL)	Concentración de anticuerpos anti-BP180 Mediana (IQR) (U/mL)
Demencia senil	10 (9,8)	3 (2,9)	54,23 ($\pm$ 57,01)	40,96 (80,91)
Enfermedad de Alzheimer	18 (17,6)	1 (1)	96 ($\pm$ 64,11)	84,01 (87,43)
Demencia vascular	9 (8,8)	8 (7,8)	37,79 ($\pm$ 47,01)	12,23 (61,26)
Enfermedad de Parkinson	8 (7,8)	4 (3,9)	50,19 ($\pm$ 49,05)	36,85 (91,71)
Esclerosis lateral amiotrófica	1 (1)	0	46,12	46,12

Esclerosis múltiple	1 (1)	0	89,63	89,63
Demencia con cuerpos de Lewy	1 (1)	1 (1)	65,56 ($\pm 83,15$)	65,56

Se consideró detección positiva de anticuerpos anti-BP180 cuando $>9 \text{ U/mL}$,