

ENFERMEDAD AMPOLLAR MIXTA ESTUDIO DE 15 CASOS ENTRE 1978-1996 EN EL H.U.C. PROPOSICION DE CRITERIOS DIAGNOSTICOS

*Dra. Adriana Calebotta**
*Dra. María Luz Negrín D. **
*Dra. Kyria Borelli C. **
*Dra. Elena Muriel**
*Dra. Omaira C. de Camejo.**

Calebotta A, Negrín D. ML, Borelli CK, Muriel E, De Camejo C.O. Enfermedad Ampollar Mixta. Estudio de 15 casos entre 1978-1996 en el H.U.C. Proposición de criterios diagnósticos. *Derm. Venez.* 1997; 35: 73-77

RESUMEN

No siempre las enfermedades vesículo-ampollares de compromiso autoinmune presentan características clínicas, histológicas y de inmunofluorescencia directa concluyentes. Desde 1974 se viene utilizando el término de Enfermedad Ampollar Mixta para este grupo de enfermedades, no estando claro si es una entidad diferente o la coexistencia de dos enfermedades ampollares. En el presente trabajo se estudian las historias de 15 pacientes con el diagnóstico de enfermedades ampollares, realizado en el H.U.C. entre los años marzo de 1978 a agosto de 1996, encontrándose constantes que permiten proponer el uso de criterios mayores y menores para la inclusión en ese diagnóstico.

Palabras Clave: Enfermedad ampollar mixta. Pénfigo

ABSTRACT

Clinical, histological and direct immunofluorescent characteristics of the autoimmune bullous diseases are not always conclusive.

Since 1974 they have been enclosed under the name of Mixed Bullous Diseases for which is not clear whether it is a different entity or the coexistence of two bullous diseases.

Our study is the review of 15 clinical records of patients diagnosed as having bullous diseases at the H.U.C. between March 1978 and August 1996 from which a proposal to use mayor a minor criteria for the diagnose of such entity is made.

INTRODUCCION

Las enfermedades vesículo-ampollares de compromiso autoinmune, Pénfigo Vulgar, Penfigoide ampollar, Dermatitis Herpetiforme, en la mayoría de los casos, presentan características clínicas, histológicas y de inmunofluorescencia directa claras, que llevan a un diagnóstico seguro.⁽¹⁾ Sin embargo, desde 1955, se tienen reportes sobre casos que creaban confusión para su denominación en el momento de hacer el diagnóstico, ya que no había correlación entre la clínica,

la histología, el curso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.⁽²⁻³⁾ Aún después de la utilización de parámetros inmunológicos existen ciertos casos difíciles de catalogar con un diagnóstico determinado.⁽⁴⁾ En 1974 Barranco sugiere el término de Enfermedad ampollar mixta⁽⁵⁾, desde entonces han sido muchos los reportes de pacientes que presentan dificultades diagnósticas ya que no concuerdan con lo que se había establecido como característico para cada enfermedad ampollar como tal, por lo que se han englobado bajo la denominación de Enfermedad ampollar mixta. Sin embargo, existe la controversia de que ésta sea una entidad única o, es la coexistencia de dos

enfermedades ampollares. Habría que agregar que en nuestro medio la deficiencia de métodos diagnósticos más sofisticados nos llevan a esclarecer todavía menos estas imbricaciones de patologías a diferencia que lo que ocurre en centros con más recursos.

En este estudio se intenta determinar criterios que nos orienten para catalogar una enfermedad ampollar como mixta.

OBJETIVOS

1. Conocer la casuística de los pacientes con Enfermedad ampollar mixta, que se presentaron en el Servicio de Dermatología del Hospital

* Hospital Universitario de Caracas.
Postgrado de Dermatología,
Universidad Central de Venezuela

Universitario de Caracas, en el lapso comprendido entre marzo de 1978 hasta agosto de 1996.

2. Conocer su distribución por edad, sexo y enfermedades asociadas.
3. Conocer las presentaciones clínicas más frecuentes, características histopatológicas y el patrón de inmunofluorescencia directa que se presentó en dichos pacientes.
4. Se buscará, sobre la base de los resultados obtenidos, poder establecer patrones clínicos, histológicos e inmunopatológicos para el diagnóstico de Enfermedad ampollar mixta.

MATERIALES Y METODOS

En este estudio analizamos 188 casos de pacientes que consultaron al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas entre marzo de 1978 hasta agosto de 1996 con enfermedades vesiculoampollares, a quienes se les realizó descripción clínica detallada, biopsia de piel teñida con Hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa con anticuerpos Anti Ig G, Ig M, A y C3 humanos marcados con fluoresceína de INCSTAR Corporation y se utilizó microscopio con luz fluorescente marca Zeiss.

Criterios de inclusión:

1. Todos los pacientes con enfermedades vesiculoampollares cuyos diagnósticos clínicos, histológicos y de inmunofluorescencia directa se imbricaban y no eran concluyentes.

Criterios de exclusión:

1. Correlación completa entre la clínica, histología e inmunofluorescencia directa.

2. Reporte clínico no definido.
3. Estudio histológico o inmunofluorescencia directa no realizada o no concluyente.

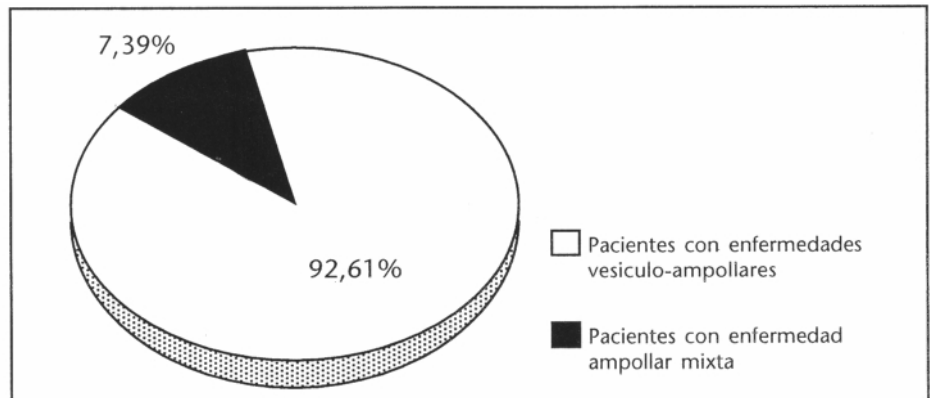
RESULTADOS

De los 188 pacientes con enfermedad vesiculoampollar estudiados en nuestro servicio entre 1978 a 1996, encontramos 15 pacientes (7.98%) que llenaban los criterios de inclusión para el presente trabajo (gráfico 1). Los datos de éstos pacientes están detallados en la Tabla 1.

De éstos pacientes 8 (53,33%) eran de sexo masculino y 7 (46,67%) eran de sexo femenino. El rango de edades oscilaba entre 20 meses y 76 años, siendo la X= 52,45 años (tabla 2).

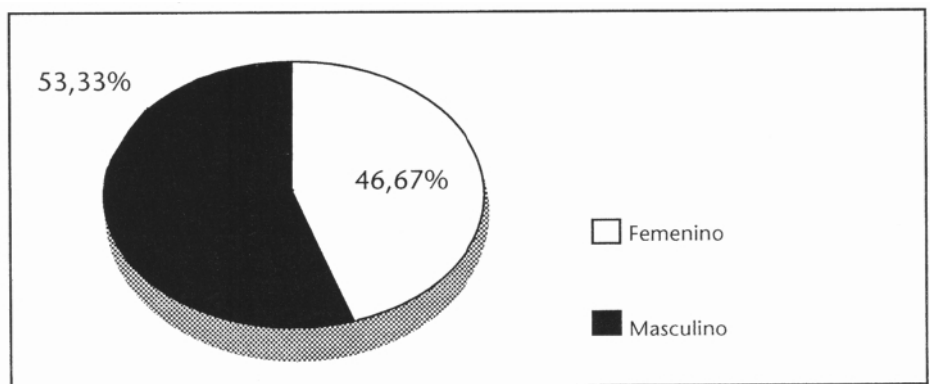
No hubo tendencia hacia un diagnóstico clínico determinado y fue amplia la gama de enfermedades ampollares sugeridas, sin embargo la presentación clínica más frecuente fue compatible con Penfigoide ampollar (Figura 1) donde hubo 3 pacientes, seguido de Dermatitis herpetiforme, Pénfigo vulgar vs penfigoide ampollar y enfermedad ampollar de EAP,

GRAFICO 1
Distribución de pacientes con enfermedad ampollar mixta en la población estudiada.



Pacientes que consultaron al Servicio de Dermatología del HUC desde 1978 hasta 1996

GRAFICO 2
Distribución por sexo de los pacientes con enfermedad ampollar mixta



Historias Médicas del H.U.C.

TABLA 1
DATOS GENERALES

Nº paciente	edad/sexo	Dx clínico	Dx Histológico	IFD	Patrón	Enfer. asociadas
1	70a/F	PA vs PV	PA	IgG + C3 +	Panal- LC	Retardo mental
2	60a/F	Enf amp. EAP	DH	IgG + C3 +	LC Panal	-
3	59a/M	Enf amp. EAP	PA	IgA +	Panal	EPBOC HTA
4	37a/M	D. H.	DH	IgG + IgA +	Panal LD	-
5	74a/M	P.A.	PA	IgG-IgA C3 +	Panal Panal	HTA+ADC prostata
6	19a/M	PA.	Dermatitis subaguda	IgM + C3 +	LC panal	Dermatitis seborreica
7	75a/J`	Enf Amp vs EAM	PA	IgA + C3 +	Panal Panal+LC	Artritis reumatoide
8	60a/M	PA vs EP	PA	IgG-IgA C3 +	Panal+LC Panal	
9	48a/F EAM	PV vs	PA vs DH	IgG + C3 +	Panal+LC Panal	
10	68a/F	PA	PA	IgG + C3 +	Panal Panal+LC	CA broncogénico
11	76a/M	LE amp.	PA vs PV	IgG +	Panal	CA esófago
12	65a/M	PA vs PV	PV	IgG + C3 +	Panal LC	Linfoma no Hodgkin
13	40a/F	PE vs DH	Pénfigo eritematoso	IgG + C3 +	Panal LC	
14	34a/F	DH vs acro papulosis	DH vs LE	IgG-IgA C3 +	Panal LC	
15	20m/M	PA vs DH	PA vs DH	IgG + C3 +	LC LC + panal	-

PA: Penfigoide ampollar. DH: Dermatitis herpetiforme. PV: Pénfigo vulgar.

LE: Lupus eritematoso. PE: Pénfigo eritematoso. LC: lineal contiínua.

LD: lineal discontinúa. * No tenían enfermedd asociada. - Dato no reportado.

Fuente: Historias médicas del HUC

TABLA 2:
Distribución por edad.

Grupos etarios (años)	N° de Casos
0-19	2
20 - 39	2
40-59	3
60 - 79	8
80 o más	0

Fuente: Historias médicas del HUC.

TABLA 3:
Distribución según el diagnóstico clínico.

Diagnóstico Clínico	N° casos
Penfigoide ampollar (P.A.)	3
Dermatitis herpetiforme (DH)	1
Lupus eritematoso ampollar	1
Enfermedad ampollar EAP	2
Pénfigo vulgar vs EA	1
Pénfigo vulgar vs Penfigoide ampollar	2
P.A. vs eritema polimorfo ampollar	1
Erupción medicamentosa vs enfermedad ampollar EAP	1
DH vs Acropapulosis	1
DH vs Pénfigo eritematoso	1
DH vs Penfigoide ampollar	1

Fuente: Historias médicas del HUC.

TABLA 4:
Distribución según patrón histológico.

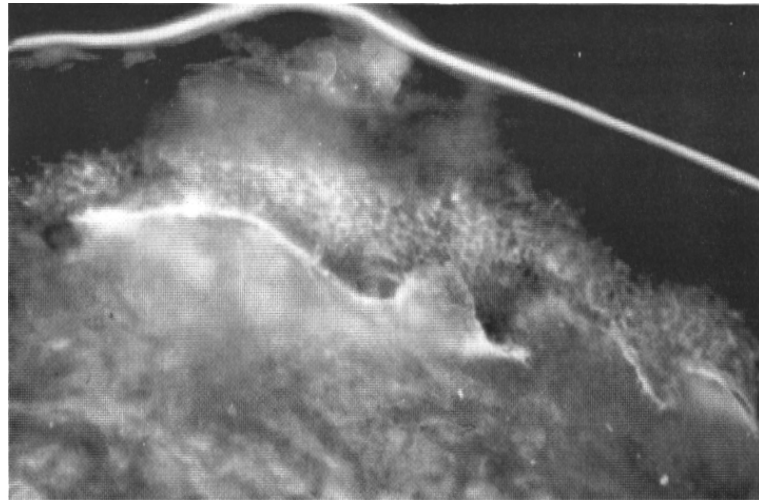
Patrones	N° Casos
Penfigoide ampollar (PA)	6
Pénfigo vulgar (PV)	1
Dermatitis herpetiforme (DH)	2
Pénfigo eritematoso	1
Dermatitis subaguda	1
PA vs PV	1
DH vs LES	1
PA vs DH	2

Fuente: Historias médicas del HUC.



Detalle de paciente con Enfermedad Ampollar mixta que presentaba clínica de Penfigoide Ampollar

FIGURA 2



Estudio de inmunofluorescencia directa donde se observan depósitos de IgG con patrón intercelular mas depósitos continuos en la unión dermoepidérmica.

TABLA N° 5:
Distribución según el patrón de inmunofluorescencia

Patrón	N° Casos
Pénfigo vulgar (PV)	3
Penfigoide ampollar (PA)	1
Dermatitis herpetiforme (DH)	0
PV vs PA	10
PV vs DH	1

Fuente: Historias médicas del HUC

cada uno con 2 pacientes. El resto de los diagnósticos tenían un paciente. (Tabla N° 3).

De los diagnósticos histológicos fue el Penfigoide ampollar con 6 pacientes el más frecuente, en segundo lugar Dermatitis herpetiforme y penfigoide ampollar vs dermatitis herpetiforme con 2 pacientes. Los restantes diagnósticos histopatológicos tenían un paciente cada uno.

En la inmunofluorescencia directa (IFD) los depósitos de anticuerpos más frecuentes fueron de IgG y de C3. 10 de los pacientes presentaron patrón combinado intercelular epidérmico ("panal de abeja") combinado con depósitos de Inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal en forma lineal continua. Tres pacientes presentaron patrón en panal de abejas solo. (Tabla 4). Ninguno con patrón lineal solo.

Las 7 pacientes de sexo femenino presentaron patrón mixto con depósito intercelular y lineal continuo en la unión dermoepidérmica. No se aprecia ninguna tendencia histológica o de inmunofluorescencia directa en el sexo masculino.

De los 15 pacientes con enfermedad ampollar mixta, sólo se lograron obtener datos de enfermedades asociadas en 11 casos; de éstos, 4 presentaron neoplasias: ADC de próstata, CA broncogénico, CA de esófago y Linfoma no Hodgkin. Otras enfermedades fueron: hipertensión arterial, enfermedad pulmonar bronco-obstructiva crónica, retardo mental y artritis reumatoide, un paciente en cada caso. 4 pacientes no tenían enfermedades asociadas.

DISCUSION

El diagnóstico de las enfermedades ampollares depende de la identificación de características clinicopatológicas⁽⁶⁾. Cada método diagnóstico ya sea clínico, histopatológico o de inmunofluorescencia, provee de parte de la solución al problema diagnóstico, el cual requiere de concordancia entre estos tres parámetros; cuando esto no ocurre surge el dilema de si se trata de una enfermedad ampollar mixta.

En el intento por definir el concepto de enfermedad ampollar mixta, son muchos los casos publicados y aún existe la controversia de si se trata de una entidad única diferente o la coexistencia de dos enfermedades ampollares.⁽⁵⁾

La confirmación diagnóstica requeriría además, de una variedad de estudios inmunohistoquímicos e inmunológicos⁽⁷⁾ como inmunofluorescencia indirecta, inmunomicroscopia electrónica o inmunoprecipitado⁽⁸⁾, técnicas éstas que han limitado nuestra investigación por no contar con ellas.

De todos los pacientes con enfermedad ampollar que se analizaron, encontramos que 7,98% correspondían a enfermedades ampollares mixtas, no pudiendo compararlo con los hallazgos de otros autores, ya que en la literatura sólo existen reportes de casos aislados.

En base a nuestros hallazgos y dentro de las limitaciones técnicas en nuestro medio, proponemos los siguientes criterios para el diagnóstico de una Enfermedad ampollar mixta, con la única finalidad de ordenar y esclarecer los diagnósticos de enfermedades ampollares confusas:

Criterios mayores:

- Histología compatible con Penfigoide ampollar y/o Dermatitis herpetiforme.
- Inmunofluorescencia directa con patrón mixto en panal de abejas y lineal continuo de IgG y C3.
- No correlación entre la histología y la inmunofluorescencia directa.

Criterios menores:

- Pacientes con edad comprendida entre 60-70 años con clínica de Penfigoide ampollar.
- Enfermedad neoplásica asociada.

Tres (3) criterios mayores o dos (2) criterios mayores más dos (2) criterios menores, harían el diagnóstico de Enfermedad ampollar mixta.

Bystryn y colaboradores⁽¹⁰⁾ describen una enfermedad ampollar mixta paraneoplásica. Esto podría estar relacionado con el hallazgo de que una tercera parte de nuestros pacientes

presentaron enfermedades neoplásicas asociadas. No podemos comprobar que estos 4 casos sean síndromes paraneoplásicos, por las limitaciones antes mencionadas.

Nosotros dejamos abierta la posibilidad de aplicar los criterios propuestos en este trabajo para determinar la validez de los mismos. La evolución clínica sería uno de los parámetros para confirmar esa validez e idealmente seguir buscando nuevos parámetros que nos ayuden a definir con mayor precisión una Enfermedad ampollar mixta. En todo caso creemos que el uso de estos criterios para catalogar una enfermedad ampollar poco clara, ayudaría por lo menos a una mejor sistematización de diagnóstico de egreso hospitalario hasta el momento inclasificable.

CONCLUSIONES

1. No encontramos diferencia en la incidencia de Enfermedad ampollar mixta en cuanto a sexo.
2. El grupo etario predominante fue el de 60 a 79 años.
3. El patrón histológico dominante es el compatible con Penfigoide ampollar y/o Dermatitis Herpetiforme.
4. Los depósitos más frecuentes fueron IgG y C3, con patrones de inmunofluorescencia directa mixta (panal de abeja más lineal continua).
5. Todas las pacientes de sexo femenino presentaron inmunofluorescencia directa mixta.
6. Un tercio de nuestros pacientes presentaron enfermedad neoplásica asociada.
7. Podemos sospechar una enfermedad ampollar mixta cuando no se corresponden los hallazgos histológicos con la inmunofluorescencia directa, o que ésta última tenga patrón combinado.
8. Una Enfermedad ampollar mixta es aquella que cumpla con los criterios diagnósticos propuestos.