

Liquen plano penfigoide: una entidad clinicopatológica poco frecuente

Paula A. Aristizábal¹; Janine Orejuela-Eraza²; Juan David Ruiz Restrepo³



RESUMEN

El liquen plano penfigoide es una dermatosis autoinmune adquirida infrecuente, con características de liquen plano y de penfigoide ampoloso, que afecta principalmente a los jóvenes. La teoría más aceptada sobre su origen es la *propagación de epítomos*, en donde el proceso inflamatorio liquenoide daña la membrana basal epidérmica y expone autoantígenos. Clínicamente presenta lesiones liquenoides clásicas y ampollas tensas sobre la piel leisional, como la piel perilesional y la piel sana; en el estudio histopatológico se encuentra una reacción liquenoide con formación de ampolla subepidérmica y presencia de eosinófilos; en la inmunofluorescencia directa hay depósito de IgG o C3 en la membrana basal. Su tratamiento se orienta a controlar el liquen plano para frenar la estimulación antigénica que lleva a la formación de autoanticuerpos contra los componentes de la membrana basal. Para esto se usan principalmente los esteroides tópicos o sistémicos, según si las lesiones son localizadas o generalizadas respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis autoinmune; Liquen plano penfigoide; Liquen plano; Penfigoide ampoloso

1. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-1024>
2. Médica, residente de Patología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4173-5364>
3. Dermatopatólogo, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2370-2916>

Correspondencia: Paula A Aristizábal; **email:** paula.aristizabal@udea.edu.co.

Recibido: 12/12/2023x; **aceptado:** 22/12/2023

Cómo citar: Aristizábal PA, Orejuela-Eraza J, Ruiz Restrepo JD. Liquen plano penfigoide: una entidad clinicopatológica poco frecuente. Parte II. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 2023;31(4): 318-322.

DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1901>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

LICHEN PLANUS PEMPHIGOIDES: A RARE CLINICOPATHOLOGICAL ENTITY

SUMMARY

Lichen planus pemphigoid is a rare acquired autoimmune dermatosis with characteristics of lichen planus and bullous pemphigoid, which mainly affects young people. The most accepted theory about its origin is “epitope spreading,” where the lichenoid inflammatory process damages the epidermal basement membrane, exposing autoantigens. Clinically, it presents classic lichenoid lesions and tense blisters on the lesional skin, as well as on the perilesional skin and healthy skin. In the histopathological study, a lichenoid reaction is found with the formation of a subepidermal blister and the presence of eosinophils. In the direct immunofluorescence there is a deposit of IgG and C3 in the basement membrane. Its treatment is aimed at controlling lichen planus to stop the antigenic stimulation that leads to the formation of autoantibodies against components of the basement membrane. For this, topical or systemic steroids are mainly used, depending on whether the lesions are localized or generalized, respectively.

KEY WORDS: Autoimmune dermatosis; Bullous pemphigoid; Lichen planus pemphigoides; Lichen planus.

INTRODUCCIÓN

El liquen plano pemfigoide (LPP) es una dermatosis autoinmune adquirida poco común, en la cual se presentan características clínicas, histológicas e inmunopatológicas tanto del liquen plano (LP) como del pemfigoide ampolloso (PA)⁽¹⁾. Se desarrolla principalmente en niños y adultos jóvenes y se caracteriza por la presencia de lesiones liquenoides clásicas de distribución predominantemente acral y ampollas tensas tanto en la piel lesional, como en la piel perilesional y en la piel sana⁽²⁾, de tal manera que su principal diagnóstico diferencial es el liquen plano ampolloso (LPA).

EPIDEMIOLOGÍA

El LPP es una enfermedad autoinmune rara y de la cual se desconoce su prevalencia exacta. Se estima que tienen una incidencia entre 0,3 y 1 caso por cada 1.000.000 habitantes^(3,4). Su edad media de aparición es de 46 años, con un rango entre los 4 y 85 años⁽²⁾; sin embargo, hay algunos casos reportados en niños con una edad media de 12 años⁽⁵⁾. La proporción hombre:mujer muestra un ligero predominio femenino en los adultos, de aproximadamente 0,8 hombres por cada mujer⁽²⁾; no obstante, en niños y adolescentes esta se invierte, con una proporción de 2,25-3,3 hombres por cada mujer^(2,5,6).

ETIOPATOGENIA

La patogénesis del LPP aún no se comprende plenamente⁽⁶⁾ y se ha postulado que el LPP podría ser una variante del PA o tratarse de una asociación entre el LP y el PA⁽⁶⁾. Independientemente de esto, los mecanismos patogénicos que finalmente resultan en la escisión subepidérmica pueden ser similares o compartidos entre las diferentes dermatosis ampollas autoinmunes⁽²⁾.

La teoría más aceptada sobre su origen es a través del fenómeno de *propagación de epítomos*, en donde el proceso inflamatorio primario que ocurre en el LP daña la membrana basal epidérmica, lo que produce la liberación y exposición de antígenos de esta zona, específicamente componentes del colágeno tipo XVII (BP180) y el BP230, entre otros, que son proteínas estructurales de los hemidesmosomas en la unión dermoepidérmica^(2,5,7). Esto promueve una respuesta autoinmune secundaria que lleva a la formación de autoanticuerpos IgG contra estas proteínas y, posteriormente, a la formación de ampollas debido a las funciones efectoras de la porción Fc^(2,5,6). Lo anterior también se respalda sobre la evolución natural de las lesiones cutáneas, dado que las liquenoides típicamente preceden a las ampollas⁽²⁾. Además, el depósito de C3 en la unión dermoepidérmica encontrado en algunas biopsias de piel indica una participación del complemento en su patogénesis⁽²⁾.

La mayoría de los casos de LPP son idiopáticos. Sin embargo, esta entidad también se ha asociado con el consumo de medicamentos como los inhibidores de la

enzima convertidora de la angiotensina, la simvastatina, el pembrolizumab, entre otros; infecciones virales (varicela y virus de la hepatitis B); fototerapia; y neoplasias malignas como el cáncer de colon ⁽⁴⁻⁶⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LPP es una entidad clínica heterogénea que presenta dos tipos de lesiones cutáneas fundamentales: las lesiones liquenoides características del LP y las ampollas tensas típicas del PA. También puede afectar mucosas, con estrías blancas, erosiones y ampollas ⁽⁶⁾, y las uñas con surcos longitudinales, atrofia, distrofia e incluso onicomadesis ⁽²⁾.

El brote cutáneo suele iniciar con las lesiones liquenoides consistentes en pápulas y placas poligonales, purpúricas y pruriginosas, que tienen superficie brillante con estrías de Wickham y se localizan preferentemente en las superficies extensoras de las extremidades; también hay casos reportados en la literatura con presentaciones generalizadas y eritodérmicas ^(1,2). Semanas a meses después, aunque pueden presentarse de forma simultánea, inician las ampollas tensas de contenido seroso, que al romperse dejan erosiones redondeadas, que afectan tanto la piel con lesiones liquenoides como la piel perilesional y la piel sana. Estas ampollas pueden presentarse en cualquier sitio de la superficie cutánea y mucosa; sin embargo, tienen predominio por las extremidades, especialmente las piernas. En los niños con frecuencia hay compromiso palmoplantar, en tanto que en los adultos las palmas y las plantas suelen respetarse ⁽⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

La prueba de referencia para el diagnóstico del LPP requiere una adecuada correlación clínica, histopatológica e inmunopatología ⁽²⁾. Maggard y colaboradores sugieren que deben cumplirse tres requisitos para considerar su diagnóstico: 1) Lesiones liquenoides clínica e histológicamente; 2) Tinción lineal a lo largo de la membrana basal de IgG o C3 en estudios de inmunofluorescencia o pruebas serológicas para autoanticuerpos contra BP180 y BP230; y 3) Descartar otros diagnósticos diferenciales ⁽⁷⁾.

Histológicamente se caracteriza por una combinación de LP y PA. La lesión ampollosa muestra la separación subepidérmica con múltiples eosinófilos en el líquido de la ampolla y la lesión liquenoide usualmente tiene hiperqueratosis focal, hipergranulosis, infiltrado linfocítico en forma de banda subepidérmica y dermatitis de interfase con cambio vacuolar en la unión dermoepidérmica y queratinocitos apoptóticos (cuerpos de Civatte) ⁽²⁾. En ciertos casos hay un infiltrado liquenoide en los márgenes de la ampolla ⁽⁸⁾. En la dermis se observa un infiltrado perivascular leve de linfocitos con o sin neutrófilos y eosinófilos ⁽⁸⁾.

La *inmunofluorescencia directa* de las lesiones ampollosas será positiva para el depósito de IgG o C3 en la zona de unión dermoepidérmica ⁽²⁾. Por el contrario, las lesiones liquenoides pueden mostrar una banda irregular de fibrinógeno en la unión dermoepidérmica y cuerpos coloides en la dermis papilar ⁽²⁾.

	LPP	LPA
Edad	Niños y jóvenes	Adultos
Sexo	En niños predomina en hombres; en adultos predomina en mujeres	Predomina en mujeres
Etiopatogenia	Anticuerpos contra componentes de la membrana basal	Daño intenso de la membrana basal
Clínica	Ampollas tensas en la piel lesional, perilesional y sana	Ampollas tensas solo en las lesiones liquenoides
Histopatología	Presencia de eosinófilos	Predominan los cuerpos de Civatte y los cuerpos coloides
IDF	Depósito de IgG y C3 en la membrana basal	Negativa

Tabla 1. Principales características del liquen plano penfigoide y el liquen plano ampoloso
IDF: inmunofluorescencia directa; LPA: liquen plano ampoloso; LPP: liquen plano penfigoide.

Diagnósticos diferenciales

El principal diagnóstico diferencial es el LPA (**Tabla 1**), el cual comúnmente se diagnostica erróneamente como LPP⁽⁹⁾. Dentro de sus diferencias tenemos que el LPP ocurre en pacientes más jóvenes y que las ampollas aparecen en la piel normal que no alberga lesiones de LP; por otro lado, en el LPA las ampollas se desarrollan solo en las pápulas liquenoides, probablemente como resultado de un daño basal inusualmente grave y el edema dérmico acompañante^(8, 9). Además, la afectación ungueal y las lesiones en las mucosas presentes en el LPA también ayudarán a hacer la distinción^(8, 9). En cuanto a la histopatología, los cuerpos de Civatte y los coloides son más prominentes en el LPA, el infiltrado inflamatorio tendrá un predominio de eosinófilos en el LPP y la inmunofluorescencia para el LPA será negativa⁽⁹⁾.

Dentro del PA, otro diagnóstico que debe tenerse en cuenta, no habrá lesiones de LP y pese a que los antígenos del PA y del LPP son los mismos, los epítomos objetivos son diferentes para cada entidad⁽¹⁰⁾. Además del PA y el LPA, otras dermatosis forman parte del diagnóstico diferencial; por ejemplo, el lupus eritematoso cutáneo subagudo atípico puede presentarse con características clínicas similares al LPP, lo que subraya la importancia de un estudio inmunológico completo para demostrar la presencia de autoanticuerpos⁽²⁾.

TRATAMIENTO

Por tratarse de una entidad poco frecuente, no hay evidencia científica basada en ensayos clínicos controlados. La mayoría de los autores sugieren enfocar el manejo en el tratamiento del LP con el objetivo de suprimir el estímulo antigénico producto del daño inflamatorio en la membrana basal⁽²⁾.

En la enfermedad localizada se aconseja como primera línea el uso de esteroides tópicos y en la enfermedad generalizada, el tratamiento con esteroides sistémicos, de los cuales el más usado es la prednisona en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día. En la enfermedad refractaria se recomienda asociar al tratamiento dapsona o isotretinoína por su mejor perfil de seguridad; sin embargo, otros autores prefieren el uso de la ciclosporina^(1, 2, 6). También se ha descrito el tratamiento con tetraciclinas, nicotinamida, hidroxiclороquina y otros medicamentos inmunosupresores como la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y el metotrexato⁽²⁾.

CONCLUSIONES

El LPP es una dermatosis autoinmune adquirida rara con características del LP y el PA, que debe sospecharse especialmente en niños y adultos jóvenes con lesiones liquenoides y ampollas tensas. El diagnóstico se establece con la correlación entre los hallazgos clínicos, histológicos y la inmunofluorescencia directa y su tratamiento debe encaminarse a controlar el liquen plano, principalmente con esteroides tópicos o sistémicos.

Puntos clave

- El LPP es una dermatitis autoinmune adquirida que afecta principalmente a jóvenes y que presenta características tanto de LP como de PA.
 - Los pacientes presentan lesiones liquenoides clásicas y ampollas tensas que se forman sobre la piel lesional, perilesional y sana.
 - El tratamiento del LPP busca controlar el LP y frenar la estimulación antigénica que lleva a la formación de anticuerpos contra componentes de la membrana basal.
-

REFERENCIAS

1. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(3):140-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.04.001>
2. Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Front Immunol.* 2019;10:1389. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01389>
3. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Al-saleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol.* 2004;43(12):876-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02292.x>
4. Ch'en PY, Song EJ. Lichen planus pemphigoides successfully treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2022;31:56-8. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.11.011>
5. Egiebor E, Rohan C, Shamma HN. Lichen planus pemphigoides temporally associated with molluscum contagiosum virus treatment. *JAAD Case Rep.* 2023;35:115-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2023.03.010>
6. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52(4):406-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05693.x>
7. Maggard R, Culton DA, Blake A, Googe P, Miedema J. What is Lichen planus pemphigoides? A highlight of three cases with discussion of differential diagnosis and suggestion of simple classification guidelines. *An Bras Dermatol.* 2023;98(3):378-81. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.08.007>
8. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology.* 4.^a edición [Internet]. Elsevier; 2014.
9. Tripathy DM, Vashisht D, Rathore G, Sengupta P. Bullous Lichen Planus vs Lichen Planus Pemphigoides: A Diagnostic Dilemma. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(2):282-4. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_275_21
10. Liu SS, Howard T, Fattah YH, Adams A, Hanly AJ, Karai LJ. Lichen Planopilaris Pemphigoides: A Novel Bullous Dermatitis Due to Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitor Therapy. *Am J Dermatopathol.* 2023;45(4):246-9. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000002392>