

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i6.10847>

Penfigoide ampolloso desencadenado por sitagliptina

Sitagliptin-induced bullous pemphigoid.

José Luis Arenas Pérez,¹ Alan García Hernández,⁶ Irlanda Ríos Andraca,² Víctor Cortés Sánchez,³ María de Jesús Valdés González,⁴ José Luis Gálvez Romero⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El penfigoide ampolloso es una enfermedad autoinmunitaria, caracterizada por la formación de ampollas subepiteliales más el depósito de inmunoglobulinas y complemento dentro de la zona de la membrana basal epidérmica. Los signos y síntomas pueden preceder a la formación de ampollas; éstas suelen ser tensas, miden entre 1 y 5 cm de diámetro y se sitúan sobre una base eritematosa urticariforme o no inflamatoria.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 61 años, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina y sitagliptina, quien comenzó a experimentar síntomas después de 39 meses del consumo de este último fármaco. Inicialmente notó la aparición de “pequeñas ampollas” en el brazo izquierdo sobre una base eritematosa, acompañadas de prurito, que aumentaron de tamaño y afectaron de manera generalizada el cuerpo. A la exploración se observó una dermatosis generalizada que afectaba las extremidades superiores e inferiores, el tórax anterior y posterior, las nalgas y la piel cabelluda, constituida por ampollas tensas de contenido seroso y algunas de contenido hemático, con un diámetro de 5 cm, de forma regular, con bordes precisos y evolución crónica. El signo de Nikolsky fue negativo y el de Asboe-Hansen positivo.

CONCLUSIONES: El penfigoide ampolloso debe considerarse una reacción adversa a la administración de inhibidores de la DPP-4, así como en pacientes geriátricos con polifarmacia. En el paciente del caso no se observaron esos factores de riesgo potenciales.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampolloso; inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV; ampollas; sitagliptina.

Abstract

BACKGROUND: Bullous pemphigoid is an autoimmune disease characterized by the formation of subepithelial blisters plus the deposition of immunoglobulins and complement within the area of the epidermal basement membrane. Signs and symptoms may precede the formation of blisters, which are characterized by being tense, having a diameter of 1 to 5 cm, being on an erythematous urticarial or non-inflammatory base.

CLINICAL CASE: A 61-year-old male patient with type 2 diabetes treated with metformin and sitagliptin, began experiencing symptoms after 39 months of consumption of the latter drug. Initially, he noticed the appearance of “small blisters” on the left arm on an erythematous basis, accompanied by itching. These blisters progressed in size and generally affected his body. Upon examination, a generalized dermatosis was observed affecting the upper and lower extremities, anterior and posterior thorax, buttocks, and scalp, consisting of tense blisters with serous content and some with blood content, with a diameter of 5 cm, of a regular shape with precise edges, of chronic evolution. Nikolsky’s sign was negative, and Asboe’s sign was positive.

¹ Médico residente de tercer año de medicina interna.

² Dermatóloga, servicio de Dermatología.

³ Geriatra, servicio de Geriatria.

⁴ Patóloga, servicio de Patología.

⁵ Inmunólogo, servicio de Metodología e Investigación.

Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Puebla, México.

⁶ Médico residente de dermatología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, ISSSTE. Universidad de Guadalajara, Jalisco.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3071-5360>

Recibido: abril 2024

Aceptado: mayo 20024

Correspondencia

Alan García Hernández
algh061292@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arenas-Pérez JL, García-Hernández A, Ríos-Andraca I, Cortés-Sánchez V, Valdés-González MJ, Gálvez-Romero JL. Penfigoide ampolloso desencadenado por sitagliptina. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (6): 874-878.

CONCLUSIONS: Bullous pemphigoid should be considered an adverse reaction to the administration of DPP-4 inhibitors, as well as in geriatric patients with polypharmacy. In this case no such potential risk factors were observed.

KEYWORDS: Bullous pemphigoid; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Blistering; Sitagliptin.

ANTECEDENTES

El penfigoide ampollosa es una enfermedad dermatológica autoinmunitaria, caracterizada por ampollas subepidérmicas, causada por anticuerpos dirigidos hacia los componentes de la membrana basal. El término penfigoide lo describió Leaver en 1953 al realizar su trabajo comparativo con pénfigo. Jordán y Beutner practicaron técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta de lesiones de pacientes con penfigoide y demostraron autoanticuerpos dirigidos en la zona de la membrana basal.¹

Es más frecuente en población geriátrica, a partir de la octava década de la vida, sin predominio de sexo ni raza. La incidencia de penfigoide ampollosa ha aumentado en las últimas décadas debido a que la población geriátrica tiene mayor predisposición a recibir medicamentos que pueden desencadenar esta enfermedad.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años, originario y residente de Puebla de Zaragoza, México, sin antecedentes familiares de atopia, cáncer, enfermedades autoinmunitarias o hematológicas, sólo carga genética materna y paterna de diabetes tipo 2. Padecía diabetes tipo 2 de 15 años de diagnóstico en tratamiento con metformina a dosis de 850 mg vía oral cada 24 horas y si-

tagliptina 100 mg vía oral cada 24 horas, este último iniciado 39 meses antes de la aparición de las lesiones.

Su padecimiento inició en marzo de 2023 con la aparición de “pequeñas ampollas” (**Figura 1**) localizadas en el brazo izquierdo sobre una base eritematosa, acompañadas de prurito, que posteriormente evolucionaron no sólo en el tamaño, sino también en la distribución, con afectación generalizada.

A la exploración física se observó una dermatosis generalizada que afectaba las extremidades superiores e inferiores, el tórax anterior y posterior, las nalgas y la piel cabelluda, constituida por ampollas tensas de contenido seroso y algunas de contenido hemático, con diámetro de 5 cm, de forma regular con bordes precisos y evolución crónica. El signo de Nikolsky fue negativo y el de Asboe-Hansen positivo. **Figura 2**

Por observación clínica se sospechó el diagnóstico de penfigoide ampollosa; la prueba del parche cutáneo no fue concluyente y se tomó biopsia de la lesión, cuyo estudio mostró una ampolla subepidérmica acompañada de infiltración de eosinófilos. **Figura 3**

En la inmunofluorescencia directa se detectaron depósitos lineales de autoanticuerpos IgG circulantes que se unían a la membrana basal.

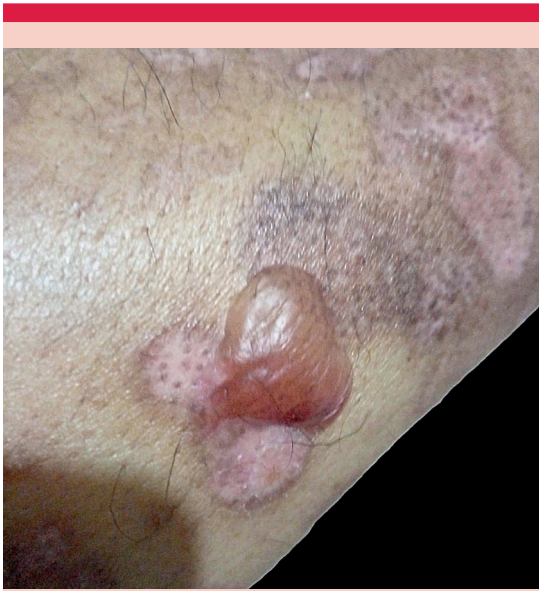


Figura 1. Ampolla tensa de contenido serohemático.

DISCUSIÓN

La sitagliptina es un hipoglucemiante oral que pertenece al grupo de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (i DPP4); su mecanismo de acción es inhibir esa enzima, que se encarga de la degradación de incretinas. Sus efectos dermatológicos secundarios descritos son: reacción de hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema y enfermedades ampollosas.³

Los dipeptidil peptidasa-4 correspondientes a CD26+ se expresan en numerosas células inmunitarias, principalmente linfocitos T; por lo tanto, se cree que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 influyen en la pérdida de tolerancia inmunitaria hacia las moléculas de la piel. La reacción de hipersensibilidad de tipo II se relaciona con la combinación de la exposición prolongada al fármaco y la susceptibilidad hereditaria (genotipo HLA-DQB1*03:01). Esta afirmación se fundamenta en la identificación de diversos autoanticuerpos en individuos con



Figura 2. Penfigoide ampollosa generalizada, caracterizado por ampollas tensas y erosiones.

penfigoide ampollosa que están en tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. Estos autoanticuerpos incluyen los dirigidos contra la proteína BP180 completa, autoanticuerpos que se dirigen específicamente a proteínas adicionales que se encuentran en el hemidesmosoma, así como anticuerpos contra BP230 y laminina-332.⁴⁻⁸

Este caso es de suma relevancia, ya que el paciente tenía factores de riesgo y no consumía más de cinco medicamentos (polifarmacia), que pudieran desencadenar el penfigoide ampollosa.^{5,6}

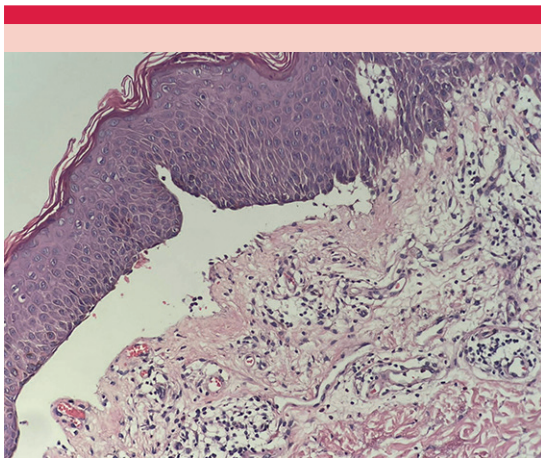


Figura 3. Ampolla subepidérmica con infiltrado de eosinófilos y células mononucleares.

El penfigoide ampolloso se describe con un inicio clínico de prurito moderado a grave, con o sin lesiones urticarianas, seguido por la aparición de ampollas semanas o meses después; sin embargo, en el paciente del caso la enfermedad inició de forma súbita.⁷

La incidencia global del penfigoide ampolloso varía entre 2 y 14 casos por cada millón de personas al año. Hasta donde sabemos, éste es el primer caso de penfigoide ampolloso inducido por sitagliptina documentado en México. En 2016 Sánchez y Villasmil informaron el primer caso de penfigoide ampolloso asociado con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.^{8,9} La incidencia de esta afección ha aumentado con el paso de los años, pero no hay registros de esta enfermedad en México, donde la metformina, la insulina y otros medicamentos antidiabéticos son los tratamientos más prescritos, por lo que este efecto secundario no es ampliamente conocido.

Existe una alta prevalencia de diabetes tipo 2 en México y en los últimos años se han indicado tempranamente agonistas del receptor del péptido 1 comparable al glucagón, inhibidores

del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, por lo que es muy probable que surjan más casos similares al comunicado.

En un estudio multicéntrico Ugurer y colaboradores demostraron que había mayor incidencia de penfigoide ampolloso con la administración de sitagliptina (10.3%) y menor incidencia con la de saxagliptina, por lo que deberemos considerar el cambio de prescripción de otras moléculas de este grupo de antidiabéticos orales con la finalidad de evitar reacciones adversas dermatológicas.¹⁰

El tiempo de ingesta de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 tiene relación epidemiológica con el penfigoide ampolloso: 53 meses para saxagliptina, 39 meses para vildagliptina, 36 meses para sitagliptina y 16 meses para linagliptina.¹¹

Para comprender mejor la fisiopatología, el periodo de latencia y evaluar la relación riesgo-beneficio de recomendar la administración prolongada de estos medicamentos en pacientes diabéticos, es necesario ampliar el alcance de la investigación. La diabetes tipo 2, la administración de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y el consumo prolongado de los mismos debe considerarse una tríada clínica capaz de inducir penfigoide ampolloso, por lo que estos pacientes requieren estrecha vigilancia.

El tratamiento prescrito al paciente del caso fue la suspensión inmediata de la sitagliptina con cambio a liraglutida y administración de prednisona por vía oral a dosis de 75 mg cada 24 horas, azatioprina por vía oral a dosis de 50 mg cada 24 horas y aplicación de fomentos con sulfato de cobre dos veces al día. La dermatosis del paciente mostró mejoría progresiva hasta su remisión completa en respuesta a los tratamientos indicados, con mejoría de la calidad de vida. **Figura 4**



Figura 4. Alivio de lesiones de penfigoide ampolloso después del tratamiento y de la suspensión del medicamento causal.

El penfigoide ampolloso es una enfermedad crónica que se distingue por brotes espontáneos. Alrededor del 30% de estos pacientes experimentan una recaída en el primer año de tratamiento, con afectación extensa y demencia como factores de riesgo independientes. Aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan una recaída en los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento.^{1,5}

CONCLUSIONES

Con la alta prevalencia e incidencia de casos de diabetes tipo 2, hay una creciente prescripción de inhibidores de la DPP4 para un adecuado control glucémico; sin embargo, es importante tomar en cuenta esta reacción adversa, así como la edad avanzada del paciente y la polifarmacia.

REFERENCIAS

1. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94 (2): 133-146. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199007>
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381 (9863): 320-332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61140-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61140-4)
3. Zaresharifi S, Niroomand M, Borran S, Dadkhahfar S. Dermatological side effects of dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors in diabetes management: a comprehensive review. *Clin Diabetes Endocrinol* 2024; 10 (1): 6. <https://doi.org/10.1186/s40842-024-00165-w>
4. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1238. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01238>
5. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, et al. Bullous Pemphigoid and other pemphigoid dermatoses. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (10): 1061. <https://doi.org/doi:10.3390/medicina57101061>
6. Heng YK, Lim YL. Cutaneous adverse drug reactions in the elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15 (4): 300-307. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000181>
7. Martinez N, Gadler T, Benson A, et al. Bullous pemphigoid: A multifactorial review of a dermatologic mystery. *Adv Emerg Nurs J* 2021; 43 (4): 272-278. <https://doi.org/10.1097/TME.0000000000000372>
8. Sánchez GL, Villasmil ER. Penfigoide ampolloso inducido por vildagliptina. *Avances en Biomedicina* 2016; 5 (1).
9. Omori R, Miyagaki T, Kubo M, et al. Sitagliptin-associated bullous pemphigoid with autoantibodies against BP230 and laminin-332. *Int J Dermatol* 2022; 61 (5): e184-e186. <https://doi.org/10.1111/ijd.15762>
10. Ugurer E, Ozkur E, Altunay IK, et al. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: A multicenter study in Istanbul. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2022; 56 (3): 375-380. 2022. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.30111>
11. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Hurtado ÁE, et al. Asociación entre penfigoide ampolloso e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4: estudio de cohortes retrospectivo. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2020; 111 (3): 249-53. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.07.003>