

## CARTAS CIENTÍFICAS

## Penfigoide ampoloso asociado al tratamiento con linagliptina en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica



### Bullous pemphigoid associated with linagliptin treatment in diabetic patients with chronic kidney disease

El penfigoide ampoloso es una enfermedad autoinmune adquirida caracterizada por la producción de anticuerpos tipo IgG contra proteínas hemidesmosómicas de la membrana basal epidérmica (antígenos BP180 y BP230). Afecta principalmente a personas de edad avanzada y se manifiesta clínicamente por la aparición de ampollas subepidérmicas<sup>1</sup>. Existe una larga lista tanto de agentes físicos como de fármacos relacionados con su patogénesis, aunque en muchos casos no se consigue identificar el agente causal. Sin embargo, debemos sospechar este diagnóstico cuando aparecen lesiones ampollosas en un paciente que ha introducido recientemente un nuevo fármaco.

En los últimos años se han comunicado casos de penfigoide ampoloso asociados a la administración de inhibidores de la DPP4 en pacientes con diabetes, fundamentalmente con vildagliptina y sitagliptina<sup>2-5</sup>, siendo excepcionales los casos descritos por linagliptina<sup>3-6</sup>. En un reciente artículo de Kridin y Bergman se observa que el tratamiento con vildagliptina aumenta el riesgo de penfigoide ampoloso (OR: 9,28; IC 95%: 4,54-18,99) frente a linagliptina (OR: 6,61; IC 95%: 2,28-19,17)<sup>5</sup>.

A continuación, describimos tres casos de penfigoide ampoloso asociados al uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética (expresada en estadios de filtrado glomerular [G] y albuminuria [A]) (fig. 1).

**Caso 1.** Varón de 84 años, entre cuyos antecedentes destacaban: hipertensión arterial (HTA), DM2, dislipidemia mixta, hiperuricemia con gota y nefrectomía izquierda por carcinoma renal. Sin datos de retinopatía diabética (RD) ni neuropatía y sin complicaciones macrovasculares; la última HbA<sub>1c</sub> era del 6,7%. En tratamiento antidiabético con metformina 1.000 mg/24 h y repaglinida 0,5 mg/24 h. Tras el diagnóstico de enfermedad renal crónica (G4A3), se suspendió metformina y se inició linagliptina 5 mg/día. Seis meses después el paciente presentó lesiones ampollosas en las extremidades superiores y el tronco, y tras ser evaluado 2 semanas más tarde por dermatología, se estableció el



**Figura 1** Lesiones ampollosas en diferentes estadios evolutivos en los pacientes 1-3 (de izquierda a derecha: imágenes superiores, paciente 1; esquina inferior izquierda, paciente 2; inferior derecha, paciente 3).

diagnóstico clínico de penfigoide ampoloso. Se administró prednisona 30 mg y se suspendió linagliptina, con resolución completa a las 3 semanas.

**Caso 2.** Mujer de 83 años con antecedentes de HTA, DM2, obesidad, dislipidemia mixta e hiperuricemia sin gota, sin otra patología conocida. Sin datos de RD ni neuropatía, no complicaciones macrovasculares; HbA<sub>1c</sub> del 7,2%. En tratamiento antidiabético con metformina 850 mg/12 h y vildagliptina 50 mg/12 h en los últimos 2 años. Tras establecer el diagnóstico de enfermedad renal crónica (G4A2), se suspendió metformina y se sustituyó vildagliptina por linagliptina 5 mg/24 h. Un mes más tarde consultó en el servicio de urgencias por presentar lesiones ampollosas en las extremidades. Con el diagnóstico clínico de posible penfigoide ampoloso, se inició prednisona oral a dosis de 30 mg/día. Un mes después fue valorada por dermatología, que confirmó el diagnóstico de penfigoide ampoloso, manteniendo el tratamiento con prednisona a dosis de 15 mg/día y añadiendo un corticoide tópico y un ciclo de doxiciclina oral. Al examinarla 2 meses después, persistía el brote de penfigoide, por lo que se decidió suspender linagliptina e iniciar repaglinida. Un mes más tarde, tras presentar una gran mejoría clínica, se pudo retirar la prednisona. En la evaluación realizada a los 2 meses, el cuadro clínico se había resuelto.

**Caso 3.** Mujer de 78 años con antecedentes de HTA, DM2, enfermedad renal crónica (G4A2) y miocardiopatía hipertrofica no obstructiva. Sin datos de RD ni neuropatía, no

complicaciones macrovasculares. Consultó por mal control metabólico con HbA<sub>1c</sub> persistente superior al 8,5%, por lo que se añadió linagliptina a su tratamiento antidiabético (insulina glargina 72 UI/24 h y repaglinida 1 mg/8 h). A los 4 meses consultó a su médico de atención primaria por la aparición de lesiones ampollosas pruriginosas sobre base eritematosa en toda la superficie corporal, de 2 semanas de evolución. Fue remitida a dermatología, que confirmó el diagnóstico de penfigoide ampolloso, probablemente desencadenado por linagliptina, sin realizar biopsia. Al mes se suspendió el tratamiento con linagliptina y se añadió un ciclo corto de corticoides tópicos y sistémicos (prednisona 10 mg oral en pauta descendente), desapareciendo las lesiones en un mes.

En nuestros tres pacientes, existe una relación temporal entre la administración de linagliptina y el desarrollo del penfigoide ampolloso, así como una remisión completa de las lesiones tras la retirada del fármaco (entre una semana y un mes, similar a estudios previos)<sup>7</sup>. Además, en todos los casos se objetiva la ausencia de recurrencia de la enfermedad en la reevaluación meses después de su suspensión<sup>2</sup>.

El mecanismo fisiopatológico por el que los pacientes en tratamiento con inhibidores de la DPP4 desarrollan el penfigoide es aún desconocido, aunque se sabe que las gliptinas tienen múltiples acciones biológicas. Muchos tipos de células de la piel, incluidos los queratinocitos, expresan DPP4, que participa en la producción de citocinas, la diferenciación tisular y el metabolismo del colágeno. Además, los inhibidores de la DPP4 también podrían aumentar el reclutamiento de eosinófilos en la dermis a través de la quimioquina CCL11/eotaxina<sup>2</sup>. Todas estas propiedades podrían favorecer la aparición de penfigoide ampolloso en pacientes susceptibles, ya sea modificando la respuesta inmune y/o alterando las propiedades antigénicas de la membrana basal epidérmica<sup>6</sup>.

Hasta el momento, no hay evidencia de que los pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica debida a nefropatía diabética sean más susceptibles de desarrollar penfigoide ampolloso o de producir autoanticuerpos contra BP180<sup>8</sup>. Cabe destacar que en la paciente 2, que llevaba 2 años en tratamiento con vildagliptina, el deterioro de la función renal y el cambio de inhibidor de la DPP4 desencadenaron el cuadro clínico, pero no se descarta que estuviera previamente inmunizada tras el tratamiento con vildagliptina. Aunque no hemos encontrado justificación en la bibliografía revisada, nos planteamos que el empeoramiento de la función renal pueda estar influyendo en la aparición de este cuadro.

Estos tres casos confirman que el penfigoide ampolloso inducido por inhibidores de la DPP4 debe ser considerado como efecto adverso de grupo, aunque se necesitan más estudios para poder establecer una relación causal inequívoca<sup>7</sup>.

## Autoría

Belén Sánchez López-Muelas: autor principal. Salomé Muray Cases, Fátima Illán Gómez, Gloria García Guzmán, María Elena Arjonilla Sampedro: participación en la concepción, adquisición de datos y revisión del borrador del manuscrito.

## Bibliografía

1. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeon J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care*. 2011;34:133.
2. Béne J, Moulis G, Bennani I, Coupe P, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016;175:296–301.
3. Ildelfonso Mendoça FM, Martín-Gutiérrez FJ, Ríos-Martín JJ, Camacho Martínez F. Three cases of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors- one due to linagliptin. *Dermatology*. 2016;232:249–53.
4. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol*. 2018;57:810–6.
5. Kridin J, Bergman R. Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: estimating the risk of the new agents and characterizing the patients. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1152–8.
6. Haber R, Fayad AM, Stephan F, Obeid G, Tomb R. Bullous pemphigoid associated with linagliptin treatment. *JAMA Dermatol*. 2016;152:224–6.
7. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1133–40.
8. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:249–53.

Belén Sánchez López-Muelas<sup>a,\*</sup>, Salomé Muray Cases<sup>b</sup>, Fátima Illán Gómez<sup>a</sup>, Gloria García Guzmán<sup>a</sup> y María Elena Arjonilla Sampedro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belensanchezlm@hotmail.com](mailto:belensanchezlm@hotmail.com) (B. Sánchez López-Muelas).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.11.003>  
2530-0164/

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.