



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Asociación entre penfigoide ampuloso e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4: estudio de cohortes retrospectivo



J. Magdaleno-Tapial*, C. Valenzuela-Oñate, Á. Esteban Hurtado, J.M. Ortiz-Salvador, D. Subiabre-Ferrer, B. Ferrer-Guillén, M. Giacaman-von der Weth, M. García-Legaz Martínez, Á. Martínez-Domenech, P. Hernández-Bel, A. Esteve-Martínez, G. Pérez-Pastor, V. Zaragoza-Ninet, A. García-Rabasco, A. Martínez-Aparicio, J.L. Sánchez-Carazo, A. Pérez-Ferriols y V. Alegre-de Miquel

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 19 de octubre de 2018; aceptado el 13 de julio de 2019

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Penfigoide ampuloso;
Inhibidores
dipeptidilpeptidasa-
4;
Gliptinas;
Vildagliptina;
Linagliptina

Resumen

Antecedentes: La asociación entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y el penfigoide ampuloso (PA) se ha demostrado en varios estudios. El objetivo principal de este estudio era estimar el uso del tratamiento con iDPP-4i en pacientes diagnosticados de PA en nuestro entorno

Material y métodos: Seleccionamos pacientes diagnosticados histológicamente de PA en nuestro departamento entre octubre de 2015 y octubre de 2018. Realizamos una revisión retrospectiva para evaluar los datos clínicos-epidemiológicos y los patrones de inmunofluorescencia directa (IFD).

Resultados: De los 70 pacientes diagnosticados con PA durante el período de estudio, el 50% eran diabéticos y el 88,57% de ellos estaban siendo tratados con un iDPP-4 en el momento del diagnóstico de PA. El iDPP-4 más frecuente era la linagliptina (utilizada en el 18,6% de los pacientes), seguida de la vildagliptina (el 17,1%). La mediana de tiempo de latencia entre el inicio del tratamiento con iDPP-4 y el diagnóstico de PA fue de 27,5 meses, siendo de 16 meses para la linagliptina y 39 meses para la vildagliptina (log Rank < 0,01). La IFD fue negativa. Un resultado negativo de DIF fue significativamente más común en pacientes que no fueron tratados con un DPP-4i. El patrón DIF más fuertemente (y significativamente) asociado con el tratamiento con DPP-4i fueron los depósitos lineales de inmunoglobulina G a lo largo de la unión dermoepidérmica. El tratamiento con DPP-4i se retiró en el 87% de los pacientes y el 96% de ellos logró una respuesta completa.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jormagta@gmail.com (J. Magdaleno-Tapial).

KEYWORDS

Bullous pemphigoid;
Dipeptidyl peptidase
4 inhibitors;
Gliptins;
Vildagliptin;
Linagliptin

Conclusión: El tratamiento con DPP-4i es muy común en pacientes con BP en nuestro entorno. El período de latencia entre el inicio del tratamiento y el inicio de la PA parece ser más corto con linagliptina que con otros tipos de gliptinas. Los pacientes que reciben tratamiento con DPP-4i pueden mostrar patrones DIF diferentes a los que no reciben tratamiento

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Association Between Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Cohort Study

Abstract

Background: The association between dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4i) and bullous pemphigoid (BP) has been demonstrated in several studies. The main aim of this study was to estimate the use of DPP-4i treatment in patients diagnosed with BP in our setting.

Methods: We selected patients histologically diagnosed with BP in our department between October 2015 and October 2018 and performed a retrospective chart review to assess clinical and epidemiological data and direct immunofluorescence (DIF) patterns.

Results: Of the 70 patients diagnosed with BP during the study period, 50% were diabetic and 88.57% of these were being treated with a DPP-4i when diagnosed with BP. The most common DPP-4i was linagliptin (used in 18.6% of patients), followed by vildagliptin (17.1%). The median latency period between initiation of DPP-4i treatment and diagnosis of BP was 27.5 months for all treatments, 16 months for linagliptin, and 39 months for vildagliptin (log rank < 0.01). A negative DIF result was significantly more common in patients not being treated with a DPP-4i. The DIF pattern most strongly (and significantly) associated with DPP-4i treatment was linear immunoglobulin G deposits along the dermal-epidermal junction. DPP-4i treatment was withdrawn in 87% of patients and 96% of these achieved a complete response.

Conclusions: DPP-4i treatment is very common in patients with BP in our setting. The latency period between start of treatment and onset of BP seems to be shorter with linagliptin than with other types of gliptins. Patients receiving DPP-4i treatment may show different DIF patterns to those not receiving treatment.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en nuestro medio¹. Es debida a la presencia de autoanticuerpos circulantes frente a proteínas que conforman los hemidesmosomas de la unión dermoepidérmica (antígenos BP180 y BP230) y se caracteriza habitualmente por formación de placas urticariformes intensamente pruriginosas y ampollas tensas afectando a toda la superficie cutánea, con predilección en los pliegues siendo la afectación de mucosas infrecuente². En los últimos 20 años la incidencia de esta enfermedad ha aumentado de 2 a 4 veces. Este aumento se relaciona con la administración de diversos fármacos como la espirolactona. En los últimos años se ha observado la asociación de PA con la administración de antidiabéticos orales de la familia de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP-4), también conocidos como gliptinas^{3,4}. Esta asociación no se observó en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

El objetivo de nuestro estudio es estimar la prevalencia de iDPP-4 entre los pacientes diagnosticados histológicamente de PA en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia durante octubre de 2015 y octubre de 2018, así como valorar si existen diferencias en

el tiempo de aparición de PA en función del tipo de gliptina empleada.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, unicéntrico, en el servicio de Dermatología del Hospital General de Valencia entre octubre de 2015 y octubre de 2018 en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados histológicamente de PA. Estos pacientes se seleccionaron de forma continua a través de la base de datos de biopsias de nuestro servicio. Se descartaron aquellos pacientes con otras dermatosis ampollosas o con penfigoides cicatriciales o paraneoplásicos.

Tras la selección de la muestra se realizó una búsqueda retrospectiva a través de las historias clínicas electrónicas de cada paciente para obtener los datos de las distintas variables incluidas en el estudio: sexo, edad, antecedente de diabetes, tratamiento actual con iDPP-4, tipo de gliptina, meses entre que había sido pautado el fármaco y había consultado en nuestro servicio por la clínica, patrón de inmunofluorescencia directa (IFD) y respuesta al tratamiento en función de la retirada o no del iDPP-4. Los patrones de IFD

que se analizaron fueron la presencia de depósitos lineales de IgG, del factor 3 del complemento (C3) y la presencia de depósitos de IgM. Todos los pacientes fueron tratados con corticoides orales y aquellos en tratamiento con iDPP-4 fueron remitidos a su médico de atención primaria para retirada del fármaco y sustitución por otro antidiabético de distinta familia. Se consideró respuesta completa la desaparición total de las lesiones, mientras que se consideró respuesta parcial la presencia de lesiones que requirieron de tratamiento corticoideo tópico u oral.

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* versión 21.0. Las variables continuas están expresadas con la mediana \pm intervalo intercuartílico (ICC). Las variables cualitativas están expresadas con el número entero más el porcentaje. Para los contrastes de hipótesis entre variables cuantitativas se empleó la prueba de la ji cuadrado de Pearson (test χ^2). Se realizó un análisis de supervivencia mediante una curva de Kaplan Meyer entre el tiempo de aparición en meses de PA y las diferentes gliptinas empleadas, contrastándose con una prueba de los rangos logarítmicos (test de log rank). Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 70 pacientes fueron diagnosticados histológicamente de PA en los 3 años de seguimiento del estudio, siendo 35 (50%) hombres y 35 (50%) mujeres con una edad mediana de 82 años y un ICC de 38 – 97 años. Del total de pacientes, 35 (50%) eran diabéticos tipo 2 de los cuales 31 (88,5%) estaban en tratamiento actual con un iDPP-4. Las características demográficas de los pacientes en función de si se encontraban en tratamiento con gliptinas se resumen en [tabla 1](#).

En el momento del diagnóstico, el tipo de iDPP-4 más empleado fue la linagliptina en 13 (18,6%) pacientes del total, seguido de la vildagliptina en 12 (17,1%), la sitagliptina en 5 (7,1%) y la saxagliptina en uno (1,4%). En 8 (11,4%) pacientes, esta era la segunda gliptina que les había sido pautada. Anteriormente 6 de ellos habían sido tratados con sitagliptina, uno con vildagliptina y uno con linagliptina, con una mediana de tiempo de tratamiento con dicho fármaco de 9 meses (RIQ 4). De los 31 pacientes en tratamiento actual con iDPP-4, 25 (80,64%) de ellos lo hacían de forma combinada con metformina, 5 (16,13%) lo hacían de forma única y uno (3,22%) de ellos lo tomaba en combinación con sulfonilurea.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de PA posteriormente al inicio del tratamiento con gliptinas, con una mediana de tiempo de 27,5 meses (ICC 33). La mediana de tiempo en meses (ICC) desde el inicio del tratamiento de cada una de las gliptinas hasta la aparición de lesiones de PA fue de 39¹³ para la vildagliptina, 36⁷ para la sitagliptina, 16³ para la linagliptina y 53 (0) para la saxagliptina (log rank $< 0,011$). La [figura 1](#) muestra la curva de supervivencia entre los diferentes tipos de gliptinas para la aparición de PA.

Se realizó IFD en 67 (95,7%) de todos los pacientes. Los resultados de la IFD en función de los distintos patrones analizados están descritos en la [tabla 2](#).

De los 31 pacientes en tratamiento con iDPP-4, a todos se les recomendó la retirada del fármaco, lo que se produjo en 27 (87%) de ellos. En 26 (83,8%) se obtuvo una respuesta completa de la enfermedad, mientras que uno no volvió a la consulta por éxitus. De los 4 pacientes a los que no se les retiró el fármaco, 3 (9,6%) de ellos obtuvieron una respuesta parcial, mientras que uno perdió el seguimiento.

Discusión

La relación entre los iDPP-4 y el PA ha sido demostrada en varios estudios de casos-controles, pero no en nuestro medio. El mecanismo patogénico subyacente todavía no ha sido aclarado. Se sabe que la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) es un receptor de plasminógeno de la superficie celular que se expresa en los queratinocitos y en otros tipos celulares como las células endoteliales y los linfocitos T. La activación de la DPP-4 *in vitro* da lugar a la formación de plasmína, una proteasa que escinde la BP-180 a través del dominio NC-16A. Por otra parte, se ha demostrado *in vivo* que la inhibición de este receptor a través de los iDPP-4 puede aumentar la actividad de citoquinas proinflamatorias como la eotaxina CCL11, dando lugar al reclutamiento dérmico de eosinófilos y a la formación de ampollas⁵.

En 3 años han sido diagnosticados de PA un total de 70 pacientes. Teniendo en cuenta la población asignada al Hospital General de Valencia (aproximadamente 370.000 personas), esta incidencia es aproximadamente 3 veces mayor a la publicada en un estudio francés (21,7 casos por millón de personas al año)⁶. Esto podría explicarse por varias razones. Existen datos sobre el incremento de casos de PA en los últimos años⁶, entre otros motivos por el aumento en el uso de los iDPP-4 así como por otros fármacos. Eso añadido a que el estudio francés sobre la incidencia está publicado hace casi 8 años, es de esperar que la incidencia se haya incrementado. Por otra parte, es complejo estimar

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes diagnosticados de penfigoide ampolloso

	En tratamiento con iDPP-4	Sin exposición a iDPP-4	p valor
Total	31	39	
Sexo			0,09
Hombre	19 (54,3%)	16 (47,3)	
Mujer	12 (34,3%)	23 (65,7%)	
Edad media en años (DS)	77,71 (8,4)	77,38 (12,9)	0,1
Clínica			0,7
Fase urticarial/eccema	10 (32%)	13 (33%)	
Fase ampollosa	6 (19%)	10 (25%)	

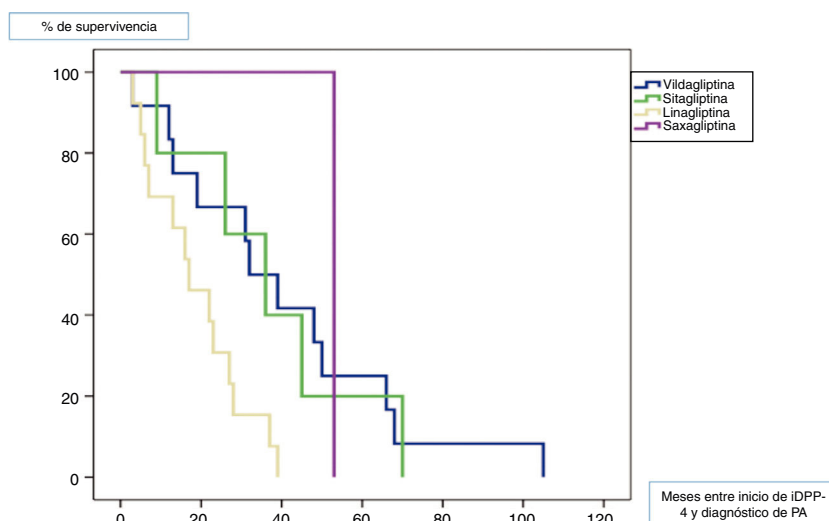


Figura 1 Mediana de tiempo de latencia entre el inicio del iDPP-4 y el diagnóstico de PA.

Tabla 2 Patrones IFD analizados en los pacientes diagnosticados de penfigoide ampolloso

Patrón IFD	En tratamiento con iDPP-4	Sin exposición a iDPP-4	p valor
Negativo	3	11	0,04
IgG lineal positivo/negativo	24/6	20/17	0,02
C3 lineal positivo/negativo	24/6	22/15	0,72
C3 granular positivo/negativo	0/30	1/36	0,3
IgA en células inflamatorias positivo/negativo	3/27	4/33	0,9
IgA lineal positivo/negativo	3/27	1/37	0,2
Fibrinógeno en dermis positivo/negativo	0/30	1/36	0,3
IgM en cuerpos coloides positivo/negativo	1/29	1/36	0,8
IgM lineal positivo/negativo	1/29	1/36	0,8

En negrita valores con significación estadística ($p < 0,05$).

la prevalencia únicamente sobre la población asignada al hospital dado que algunos de los pacientes diagnosticados de PA en estos años son de fuera de nuestra área.

Se estima que estos fármacos pueden aumentar el riesgo de PA hasta un 2,8, especialmente con vildagliptina y, en menor medida, con linagliptina^{5,7}. Además, se ha reportado en series cortas de pacientes que el PA inducido por iDPP-4 aparece con un fenotipo poco inflamatorio^{8,9}. Kridin y Bergman (con un gran estudio de casos-contrroles) no encuentran diferencias en cuanto al patrón clínico de presentación del PA (más allá de mayor afectación mucosa)⁷. Al ser un estudio retrospectivo, la descripción clínica de las lesiones era muy pobre, así como la valoración explícita a nivel mucosa, además de no encontrar diferencias en los casos que hemos recogido. Aunque muchos de estos fármacos se emplean en combinación con metformina (en nuestra cohorte el 80,64%), este fármaco no se ha relacionado con un aumento del riesgo de PA ni en análisis univariantes ni en multivariantes⁷.

La latencia mediana entre el inicio de tratamiento con estos antidiabéticos y el inicio de la enfermedad varía sustancialmente en función de los diferentes estudios, desde 6 a 26,4 meses⁷. La latencia mediana en nuestra cohorte es ligeramente superior (27,5 meses) tal vez porque tuvimos en cuenta como inicio de la enfermedad el momento en el que

estos pacientes consultaron en nuestro servicio. Teniendo en cuenta que estos pacientes probablemente tardaron cierto tiempo en consultar, tal vez nuestros resultados hubieran estado en consonancia con los estudios previos. No hemos encontrado estudios que comparen la latencia de aparición del PA en función del tipo de gliptina empleada. En nuestra cohorte el fármaco que más precozmente dio lugar a la aparición de PA fue la linagliptina. Revisando la literatura parece que los tiempos de latencia con esta gliptina son similares a los de nuestra cohorte, aunque suelen ser casos aislados^{10,11}.

El patrón IFD es similar tanto en los PA asociados con iDPP-4 como en aquellos donde no están implicados estos fármacos. En nuestra cohorte, se ha relacionado de forma estadísticamente significativa la negatividad en la IFD con la ausencia de iDPP-4, mientras que la presencia de una IgG lineal en la unión dermoepidérmica era más frecuente de forma estadísticamente significativa en aquellos PA asociados a iDPP-4. Aunque infrecuente, se han identificado pacientes con diagnóstico de PA en los que la IFD es inicialmente negativa o indeterminada, requiriendo en este caso de una segunda biopsia para el diagnóstico¹². Según nuestra cohorte, los falsos negativos son menores en aquellos pacientes tratados con iDPP-4, aunque no se confirmó con una segunda IFD. Además, en estos pacientes la detección

de IgG lineal con o sin C3 parece más sensible en el diagnóstico de PA. Este hallazgo es frecuente en los pacientes con PA inducido por fármacos en general y no solo en los casos inducidos por iDPP-4. No hemos encontrado estudios que evalúen la diferencia de patrones en la IFD de PA según la presencia de estos antidiabéticos.

La suspensión del tratamiento se asoció a una remisión clínica completa en la mayoría de los pacientes, confirmando datos similares previamente descritos¹³. Otros autores en cambio no encuentran diferencias en cuanto a la respuesta clínica entre los pacientes a los que se les suspende la gliptina y a los que la continúan¹⁴.

La principal limitación de nuestro estudio es la recogida de datos de forma retrospectiva. Esto ha impedido que valoremos las características clínicas de los pacientes dado que en muchos casos no se encontraba disponible en la historia clínica previa. Además, hubiera sido interesante estudiar los valores serológicos de anticuerpos antimembrana basal de los pacientes y observar si existen diferencias entre aquellos pacientes bajo tratamiento con gliptinas y aquellos que no las tomaban (pese a que en algún estudio no se han encontrado)⁷. En nuestro caso no realizamos estos marcadores analíticos de rutina, sino únicamente en aquellos pacientes con discrepancia clínico-patológica donde la IFD es negativa. Como ventaja frente a otros estudios, consideramos que hemos evitado un sesgo de Berkson seleccionando todos los pacientes diagnosticados histológicamente de PA. El pequeño tamaño muestral es un inconveniente a la hora de extraer conclusiones firmes, aunque es muy similar o incluso mayor que los estudios con más número de casos publicados.

Como conclusión, la prevalencia de tratamientos con iDPP-4 entre los pacientes diagnosticados de PA es elevada. El patrón de IFD en estos pacientes puede diferir con respecto a los que no se están administrando estos fármacos, con una mayor tasa de positividad en la inmunofluorescencia directa para la combinación IgG-C3 lineal. También observamos que el tiempo de latencia desde el inicio del fármaco y la aparición de PA es menor con linagliptina que con el resto de gliptinas de forma significativa. La supresión del tratamiento con iDPP-4 asociado al tratamiento habitual del PA da como resultado respuestas clínicas completas en la práctica totalidad de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Takama H, Yoshida M, Izumi K, Yanagishita T, Muto J, Ohshima Y, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-associated Bullous Pemphigoid: Recurrence with Epitope Spreading. *Acta Derm Venereol.* 2018.
2. Kawaguchi Y, Shimauchi R, Nishibori N, Kawashima K, Oshitani S, Fujiya A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-associated bullous pemphigoid: A retrospective study of 168 pemphigoid and 9,304 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig.* 2018.
3. Arai M, Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A disproportionality analysis based on the Japanese adverse drug event report database. *Diabetes Care.* 2018;41:2-130.
4. Varpuluoma O, Försti A-K, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Vildagliptin significantly increases the risk of bullous pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138:61-1659.
5. Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, et al. Inhibition of CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enhances CCL11/Eotaxin-Mediated Recruitment of Eosinophils In Vivo. *J Immunol.* 2008;81:7-1120.
6. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1998-2004.
7. Kridin K, 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.
8. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiiie H, et al. Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2201-2210.
9. 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;57:6-810.
10. Mai Y, Nishie W, Sato K, Hotta M, Izumi K, Ito K, et al. Bullous pemphigoid triggered by thermal burn under medication with a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: A case report and review of the literature. *Front Immunol.* 2018;9:542.
11. Mendonça FMI, Martín-Gutierrez FJ, Ríos-Martín JJ, Camacho-Martínez F. Three cases of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors - one due to linagliptin. *Dermatol Basel Switz.* 2016;232:53-249.
12. Fudge JG, Crawford RI. Bullous pemphigoid: A 10-year study of discordant results on direct immunofluorescence. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:472-5.
13. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:6-1090.
14. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, IngenHousz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bernard P, et al. Higher frequency of dipeptidyl peptidase IV inhibitor intake in bullous pemphigoid patients than in the French general population. *J Invest Dermatol.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.045>.