



## ORIGINAL

# [Artículo traducido] Asociación entre eosinófilos de sangre periférica y cutáneos con la gravedad del penfigoide ampuloso y los resultados terapéuticos

P.M. Garrido<sup>a,\*</sup>, M. Aguado-Lobo<sup>a</sup>, P. Espinosa-Lara<sup>a</sup>, L. Soares-Almeida<sup>a,b,c</sup> y P. Filipe<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE (CHULN), Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Clínica Universitaria de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Unidad de Investigación Dermatológica, Instituto de Medicina Molecular, Universidad de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recibido el 8 de enero de 2022; aceptado el 29 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 30 de agosto de 2022

## PALABRAS CLAVE

Dermatosis ampulosa;  
Penfigoide ampuloso;  
Eosinofilia;  
Eosinófilos

## Resumen

**Antecedentes y objetivos:** El infiltrado inflamatorio dérmico rico en eosinófilos es una característica histológica destacada de penfigoide ampuloso (PA) y eosinofilia en sangre periférica, que se ha documentado en el 50-60% de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, el impacto de los niveles de eosinófilos circulantes y en infiltrados dérmicos en el PA sigue sin comprenderse. El objetivo principal de este estudio fue investigar la asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica y en infiltrados dérmicos y las características clínicas e inmunológicas de esta enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con PA entre 2011 y 2020.

**Resultados:** El estudio de cohorte incluyó 233 pacientes con PA. El recuento de eosinófilos basal medio en sangre periférica fue de  $956,3 \pm 408,6 \times 10^6/L$  y el número medio de eosinófilos tisulares en la zona dérmica clave fue de  $30,5 \pm 19$ . Los pacientes con presentación diseminada (es decir, ASC > 50%) tuvieron conteos de eosinófilos en sangre periférica significativamente superiores ( $p = 0,028$ ). El compromiso mucoso estuvo significativamente asociado a un conteo de eosinófilos cutáneo inferior ( $p = 0,001$ ). La necesidad de cuidados hospitalarios y las recaídas estuvieron significativamente asociadas a conteos de eosinófilos en sangre periférica más elevados ( $p = 0,025$ ;  $p = 0,020$ , respectivamente). Entre los 68 pacientes que experimentaron recidiva, 31 tuvieron eosinofilia en sangre periférica (es decir,  $> 500 \times 10^6/L$ ) en recaída (44,2%). Los conteos de eosinófilos en sangre periférica basales y en recaída se correlacionaron significativamente ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.021>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pedro.mi.garrido@gmail.com](mailto:pedro.mi.garrido@gmail.com) (P.M. Garrido).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.025>

0001-7310/© 2022 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/>).

**Conclusiones:** Los niveles de eosinófilos en sangre periférica y cutáneos pueden constituir biomarcadores útiles para la actividad de la enfermedad y los resultados terapéuticos en el PA. Supervisar los conteos de eosinófilos en sangre periférica puede ayudar a detectar la recidiva tempranamente.

© 2022 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/>).

## KEYWORDS

Bullous dermatosis;  
Bullous pemphigoid;  
Eosinophilia;  
Eosinophils

## Association of Peripheral Blood and Cutaneous Eosinophils With Bullous Pemphigoid Disease Severity and Treatment Outcomes

### Abstract

**Background and aims:** A dermal inflammatory infiltrate rich in eosinophils is a prominent histological feature of bullous pemphigoid (BP) and peripheral blood eosinophilia has been documented in 50–60% of BP patients. Nevertheless, the impact of circulating and dermal infiltrate eosinophil levels on BP remains poorly understood. The main objective of this work was to investigate the association of peripheral blood and dermal infiltrate eosinophil levels with clinical and immunological characteristics of the disease.

**Material and methods:** Retrospective cohort study including all patients diagnosed with BP between 2011 and 2020.

**Results:** The study cohort included 233 patients with BP. The mean baseline peripheral blood eosinophil count was  $956.3 \pm 408.6 \times 10^6/L$  and the mean number of tissue eosinophils at the dermal hot spot area was  $30.5 \pm 19.0$ . Patients with disseminated presentation (i.e. BSA > 50%) had significantly higher peripheral blood eosinophil counts ( $P = .028$ ). Mucosal involvement was significantly associated with lower dermal eosinophil count ( $P = .001$ ). Requiring inpatient care and relapsing were significantly associated with high peripheral blood eosinophil count ( $P = .025$ ;  $P = .020$ , respectively). Among the 68 patients who experienced a relapse, 31 had peripheral blood eosinophilia (i.e.  $> 500 \times 10^6/L$ ) at relapse (44.2%). Peripheral blood eosinophil counts at baseline and at relapse were significantly correlated ( $r = 0.82$ ,  $P < .001$ ).

**Conclusions:** Peripheral blood and cutaneous eosinophils levels may be useful biomarkers for disease activity and treatment outcomes in BP. Monitoring peripheral blood eosinophil counts may allow early detection of relapse.

© 2022 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 subepidérmica más común<sup>1</sup>. El PA afecta principalmente a los pacientes mayores y está asociado a tasas significativas de morbilidad y mortalidad<sup>2</sup>. En las últimas dos décadas se ha reportado una tendencia de incidencia creciente de entre 1,9 y 4,3 veces en los datos de diferentes países europeos<sup>3,4</sup>. La incidencia creciente de PA a lo largo del tiempo se ha asociado al envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de enfermedades neurológicas, y el incremento de los fármacos asociados al desarrollo de PA, en particular los inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4)<sup>5</sup>.

Diversas observaciones respaldan el rol patogénico de los eosinófilos en el PA. El infiltrado inflamatorio dérmico rico en eosinófilos es una característica histológica destacada, habiéndose documentado eosinofilia en sangre periférica en el 50-60% de los pacientes de PA<sup>6,7</sup>. Además, los niveles de eosinófilos en sangre periférica y cutáneos se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad<sup>7,8</sup>. Los eosinófilos parecen ser células efectoras clave para el inicio y la progresión de PA. De hecho, el infiltrado de eosinófilos cutáneos es una característica temprana, que precede a la formación de

ampollas<sup>9</sup>. La desgranulación de eosinófilos y la liberación de trampas de eosinófilos extracelulares y proteínas granulosas promueven la formación de lesiones<sup>10,11</sup>.

Aunque se va acumulando evidencia creciente sobre la contribución de los eosinófilos a la patogenia de PA, la influencia de los niveles de eosinófilos circulantes y cutáneos en el fenotipo de PA sigue sin comprenderse. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la asociación entre los niveles de eosinófilos circulantes y cutáneos y las características clínicas e inmunológicas de la enfermedad.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de PA entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020, en un centro de atención terciaria. Dicho estudio fue aprobado por el Comité de Ética local.

El diagnóstico de PA fue establecido conforme a los criterios siguientes: (1) visión clínica e histopatológica sugestiva de PA; (2) depósitos lineales de IgG y/o C3 a largo de la unión dérmico-epidérmica mediante microscopio de inmunofluorescencia directa (DIF) de biopsia cutánea perilesional; y (3) presencia de anticuerpos IgG circulantes anti-BP180 y/o

BP230, identificada mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas BP180 NC16A/BP230 (ELISA).

Excluimos a todos los pacientes con causa alternativa de eosinofilia en sangre periférica y tisular, incluyendo dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, infección parasitaria y linfoma. También se excluyó a todos los pacientes tratados con fármacos que afectaran al recuento eosinofílico en el momento del diagnóstico de PA, incluyendo esteroides sistémicos e inmunosupresores.

Se revisaron los recuentos de eosinófilos previos a la administración de cualquier tratamiento. Se clasificaron los recuentos de eosinófilos en sangre periférica como: normales si eran inferiores a  $500 \times 10^6/L$ , altos si estaban comprendidos entre  $500$  y  $1.500 \times 10^6/L$ , y muy altos si superaban el valor de  $1.500 \times 10^6/L$ . Los niveles de autoanticuerpos IgG anti-BP180 NC16A y anti-BP230 en sangre periférica fueron medidos mediante ELISA (Euroimmun, Lúbeck, Alemania). Se determinó la seropositividad sobre la base de los valores de corte propuestos por el fabricante (es decir, 20 U/mL).

Se revisaron muestras cutáneas de la lesión con tinción hematoxilina y eosina (H&E) en términos de niveles de eosinófilos por parte de tres dermatopatólogos (MAG, PEL, LSA). En cada muestra, se identificaron puntos calientes representativos de una mayor densidad de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio dérmico. Se recontó el número de eosinófilos en cada punto caliente utilizando un objetivo de paso alto único  $\times 400$  (HPF) (un punto caliente de gran área ampliada).

Los datos fueron analizados utilizando IBM SPSS Statistics® (Paquete Estadístico para Ciencias Sociales, versión 24, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, comparándose mediante la prueba  $\chi^2$ . Se analizaron los datos no normalmente distribuidos mediante la prueba *U* de Mann-Whitney para subgrupos independientes, y las pruebas de Wilcoxon para subgrupos dependientes. Las variables continuas se presentaron como medias y desviaciones estándar. Dichas variables fueron comparadas utilizando la prueba *t* de Student. Todos los valores *p* reportados fueron bidireccionales, siendo el valor 0,05 indicativo de significación estadística.

## Resultados

### Características descriptivas y comorbilidades de la población de estudio

La cohorte del estudio incluyó 233 pacientes con PA, de los cuales 123 (52,8%) eran hombres. La edad media (DE) en el momento del diagnóstico fue de 79,3 (9,3) años, siendo la edad media de 81 años (rango 51-101).

En general, 113 pacientes (48,5%) tenían diabetes mellitus de tipo 2 al iniciarse el PA. Setenta y dos pacientes (30,9%) desarrollaron PA durante el tratamiento con inhibidores de DPP-4. El inhibidor de DPP-4 más frecuentemente descrito fue vildagliptina ( $n = 36$ ; 50%), seguido de linagliptina ( $n = 24$ ; 33,3%) y sitagliptina ( $n = 12$ ; 16,7%). El tiempo de latencia medio entre la introducción del inhibidor de DPP-4 y el inicio de PA fue de 18 meses (rango 4-96 meses).

Noventa y tres pacientes (39,9%) tenían enfermedad neurológica concomitante. La enfermedad neurológica asociada

más común fue la demencia ( $n = 48$ ; 20,6%), seguida de la enfermedad cerebrovascular ( $n = 31$ ; 13,3%), enfermedad de Parkinson ( $n = 16$ ; 6,9%) y la epilepsia ( $n = 9$ ; 3,9%).

Las características descriptivas de los pacientes se detallan en la [tabla 1](#).

### Asociación entre los niveles de eosinófilos circulantes y cutáneos y las características del PA

El recuento principal de eosinófilos circulantes fue de  $956,3 \pm 408,6 \times 10^6/L$ . En el área de puntos calientes cutáneos, el número medio de eosinófilos fue de  $30,5 \pm 19$ . El número de eosinófilos presentes en infiltrados dérmicos guardó una relación directa con los niveles de eosinófilos circulantes ( $r = 0,234$ ,  $p = 0,004$ ). La relación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica e infiltrados dérmicos y las características demográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes de PA se detallan en la [tabla 2](#).

Los niveles de eosinófilos de infiltrados dérmicos fueron significativamente superiores en los pacientes con PA acompañado de enfermedad neurológica ( $p = 0,032$ ). Por contra, los pacientes tratados con inhibidores DPP-4 tenían niveles considerablemente menores de eosinófilos, tanto en sangre periférica como en el área cutánea de puntos calientes ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,013$ , respectivamente). Con respecto a la distribución anatómica de las lesiones, que presentaban una forma diseminada de PA (es decir, *body surface area* [BSA]  $> 50\%$ ) fue considerablemente más frecuente en el grupo de niveles de eosinófilos circulantes ( $p = 0,028$ ). Además, el compromiso de pies y manos fue también más frecuente en este grupo ( $p = 0,029$ ). El compromiso mucoso estuvo considerablemente asociado a un nivel de eosinófilos más bajo en el área de puntos calientes del infiltrado dérmico ( $p = 0,001$ ).

Los niveles de anticuerpos IgG anti-BP180 NC16A guardaron una relación directa con los niveles de eosinófilos circulantes y de infiltrados dérmicos ( $r = 0,356$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = 0,197$ ,  $p = 0,43$ , respectivamente). El nivel medio de anticuerpos IgG anti-BP180 NC16A fue significativamente superior en el grupo de niveles de eosinófilos circulantes ( $p < 0,001$ ). No se encontró correlación alguna con los anticuerpos IgG anti-BP230.

La necesidad de atención hospitalaria guardó una relación significativa con el mayor nivel basal de eosinófilos circulantes ( $p = 0,025$ ). Además, la recidiva fue también más frecuente en los pacientes con mayor nivel basal de eosinófilo circulantes ( $p = 0,020$ ). La mayoría de las recidivas se produjo dentro de los primeros seis meses del estudio ( $n = 56/68$ ; 82,4%). Entre los 68 pacientes que experimentaron recidiva de PA, 19 tenían cifras altas y 12 cifras muy altas de eosinófilos circulantes durante la recaída (27,9 y 16,6%, respectivamente). En dichos pacientes, las cifras de eosinófilos circulantes basales y durante la recaída guardaron una correlación significativa ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ). Muchos pacientes con recidiva y altos niveles basales de eosinófilos circulantes presentaron también eosinofilia en sangre periférica en la recidiva ( $n = 22/31$ ; 71%). Por contra, solo dos pacientes sin cifras elevadas basales de eosinófilos circulantes presentaron posteriormente eosinofilia en sangre periférica durante la recaída ( $n = 2/37$ ; 5,4%).

**Tabla 1** Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con PA

Características descriptivas	
<i>Edad durante el diagnóstico, años</i>	
Media (DE)	79,3 (9,3)
<i>Sexo, n (%)</i>	
Varón	123 (52,8%)
<i>Comorbilidades, n (%)</i>	
Diabetes mellitus tipo 2	113 (48,5%)
Enfermedad neurológica	93 (39,9%)
Neoplasia	33 (14,2%)
<i>PA asociado a inhibidor de DPP-4, n (%)</i>	
Vildagliptina	37 (15,9%)
Linagliptina	23 (9,9%)
Sitagliptina	12 (5,1%)
<i>PA asociado a anti-PD-1, n (%)</i>	
	1 (0,4%)
<i>Distribución de las lesiones ampollosas; n (%)</i>	
Miembros superiores	205 (88%)
Miembros inferiores	202 (86,7%)
Tronco	199 (85,4%)
Manos y pies	169 (72,5%)
Cabeza y cuello	57 (24,5%)
Compromiso mucoso	39 (16,7%)
Presentación diseminada (es decir, ASC > 50%)	113 (48,5%)
<i>Nivel de eosinófilos circulantes, basal (<math>\times 10^6/L</math>)</i>	
Media (DE)	956,3 (408,6)
<i>Nivel de eosinófilos circulantes, basal; n (%)</i>	
Normal ( $< 500 \times 10^6/L$ )	96 (41,2%)
Alto ( $500-1.500 \times 10^6/L$ )	114 (48,9%)
Muy alto ( $> 1.500 \times 10^6/L$ )	23 (9,9%)
<i>Nivel de eosinófilos en infiltrado dérmico (<math>n^\circ</math> células/área de puntos calientes)</i>	
Media (DE)	30,5 (19)
<i>Nivel de eosinófilos en infiltrado dérmico; n (%)</i>	
Ausencia (0)	8 (3,4%)
Bajo ( $< 25$ )	75 (32,2%)
Intermedio (25-50)	67 (28,8%)
Alto ( $> 50$ )	83 (35,6%)
<i>ELISA IgG anti-BP180 NC16A</i>	
Valor ELISA, media (DE); (U/mL)	128,4 (85,2)
<i>ELISA IgG anti-PA230 IgG</i>	
Valor ELISA, media (DE); (U/mL)	32,0 (27,4)
<i>Depósitos lineales de inmunorreactivos mediante inmunofluorescencia directa, n (%)</i>	
C3	226 (97%)
IgG	208 (89,3%)
IgA	17 (7,3%)
IgM	5 (2,1%)
C3 aislado	18 (7,7%)
<i>Tratamiento; n (%)</i>	
Prednisona oral ( $> 0,5$ mg/kg/día)	219 (94%)
Tetraciclina	109 (46,8%)
Inmunosupresores adyuvantes	74 (31,8%)
Tratamiento tópico aislado	5 (2,1%)

Tabla 1 (continuación)

<i>Número de líneas de tratamiento</i>	
Media (DE)	1,8 (1)
<i>Atención hospitalaria; n (%)</i>	
	89 (39,2%)
<i>Recidiva; n (%)</i>	
	68 (29,2%)
<i>Nivel de eosinófilos circulantes, recidiva (<math>\times 10^6/L</math>)</i>	
Media (DE)	949,4 (412)
<i>Nivel de eosinófilos circulantes, recidiva; n (%)</i>	
Normal ( $< 500 \times 10^6/L$ )	37 (54,4%)
Alto ( $500-1.500 \times 10^6/L$ )	19 (27,9%)
Muy alto ( $> 1.500 \times 10^6/L$ )	12 (17,6%)

PA: penfigoide ampoloso; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; n: número; DE: desviación estándar; BSA: *body surface area*.

## Discusión

El presente estudio reveló que los niveles de eosinófilos circulantes y cutáneos están asociados a la gravedad de PA y los resultados del tratamiento. La eosinofilia en sangre periférica se asoció también a la enfermedad extensiva y al compromiso de pies y manos. Además, predijo un mayor riesgo de necesidad de atención hospitalaria y recidiva. Los niveles de eosinófilos circulantes y tisulares estuvieron asociados a altos títulos de anticuerpos IgG anti-BP180 NC16A. Los infiltrados inflamatorios bajos en eosinófilos predijeron un incremento de la prevalencia de compromiso mucoso.

Los estudios previos habían aportado conclusiones no concluyentes de la influencia de los niveles de eosinófilos circulantes en las características clínicas e inmunológicas de PA. También se ha reflejado recientemente que los niveles de eosinófilos circulantes guardaban una correlación positiva con los niveles circulantes de IgG e IgE anti-BP180 y la gravedad de la enfermedad<sup>7,12</sup>. Kridin reportó que los pacientes con PA y eosinofilia tenían una mayor tasa de compromiso palmoplantar y extensión de la enfermedad. Por contra, los pacientes con niveles normales de eosinófilos tendían a tener características clínicas atípicas, incluyendo mayor compromiso en mucosa y cabeza/cuello<sup>7</sup>.

Aunque un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos es una característica bien conocida de PA, la relación entre los niveles tisulares de eosinófilos y la presentación del PA está también bien establecida. Izumi et al. mostraron que los pacientes que acudieron con un fenotipo inflamatorio con eritema y placas urticarianas tenían una seropositividad incrementada de IgG anti-BP180 NC16A y un número elevado de eosinófilos infiltrantes en las secciones cutáneas de la lesión<sup>13</sup>. Además, también se habían correlacionado recientemente los niveles tisulares de eosinófilos con la gravedad de la enfermedad<sup>8</sup>.

El presente estudio respalda la asociación de los niveles altos de eosinofilia en sangre periférica y dérmicos con la gravedad de PA. De igual modo, encontramos una asociación entre las formas diseminadas de la enfermedad y los altos títulos de IgG anti-BP180 NC16A, siendo bien conocido que van en paralelo a la actividad de PA. Por contra, encontramos una asociación significativa entre el compromiso mucoso y los niveles más bajos de eosinófilos dérmicos,

**Tabla 2** Relación entre los niveles de eosinófilos circulantes y en infiltrados dérmicos y las características demográficas, clínicas e inmunológicas de los pacientes con PA

	Nivel de eosinófilos circulantes		Valor p	Nivel de eosinófilos en infiltrados dérmicos		Valor p
	Normal (n = 96)	Alto o muy alto (n = 137)		Ausencia-bajo (n = 83)	Intermedio-alto (n = 150)	
<i>Edad durante el diagnóstico, años</i>						
Media (DE)	77,2 (9)	79,7 (9,8)	0,090	78,9 (9,5)	79,8 (8,8)	0,478
<i>Sexo, n (%)</i>						
Mujer	42 (43,8)	81 (59,1)	0,054	42 (50,6)	81 (54,0)	0,579
Varón	54 (56,3)	56 (40,9)		41 (49,4)	69 (46,0)	
<i>Comorbilidades, n (%)</i>						
Diabetes mellitus tipo 2	54 (56,3)	59 (43,1)	<b>0,039</b>	53 (63,9)	60 (40)	<b>0,012</b>
PA asociado a inhibidor DPP-4	39 (40,7)	33 (24,1)	<b>0,008</b>	33 (39,7)	39 (26)	<b>0,013</b>
Enfermedad neurológica	38 (39,6)	55 (40,1)	0,987	27 (32,5)	66 (44)	<b>0,032</b>
Neoplasia	12 (12,5)	21 (15,3)	0,825	15 (18,1)	16 (10,7)	0,162
<i>Distribución de las lesiones ampollosas, n (%)</i>						
Miembros superiores	79 (82,2)	126 (92)	0,141	80 (96,4)	125 (83,3)	0,662
Miembros inferiores	78 (81,2)	124 (90,5)	0,204	76 (91,6)	126 (84)	0,678
Tronco	85 (88,5)	114 (83,2)	0,128	78 (94,0)	121 (80,7)	0,566
Manos y pies	61 (63,5)	108 (78,8)	<b>0,029</b>	58 (69,9)	111 (74,0)	0,082
Cabeza y cuello	28 (29,1)	29 (21,1)	0,207	27 (32,5)	30 (20)	0,104
Compromiso mucoso	19 (19,8)	20 (14,6)	0,185	24 (28,9)	15 (10)	<b>0,001</b>
Presentación diseminada (es decir, ASC > 50%)	39 (40,6)	74 (54,0)	<b>0,028</b>	43 (51,8)	70 (46,7)	0,868
<i>ELISA IgG anti-BP180 NC16A</i>						
Media (DE); (U/mL)	96,7 (84,4)	164,9 (71,5)	< <b>0,001</b>	119,5 (86,9)	134,2 (84,9)	0,419
<i>ELISA IgG Anti-BP230</i>						
Media (D)E; (U/mL)	23,0 (15,8)	41,5 (36,2)	0,154	22,7 (22)	43,0 (28,7)	0,101
<i>Depósitos lineales de inmunorreactivos mediante inmunofluorescencia directa, n (%)</i>						
C3	92 (95,8)	134 (97,8)	0,563	79 (95,2)	147 (98)	0,794
IgG	78 (81,3)	130 (94,9)	0,223	82 (98,8)	126 (84)	0,381
IgA	7 (7,3)	10 (7,3)	0,799	7 (7,3)	10 (7,3)	0,799
IgM	2 (2,1)	3 (2,2)	1	2 (2,1)	3 (2,2)	1,000
C3 aislado	8 (8,3)	10 (7,3)	0,656	7 (7,3)	11 (7,3)	1,000
<i>Tratamiento; n (%)</i>						
Prednisona oral (> 0,5 mg/kg/día)	86 (89,6)	133 (97,1)	0,487	81 (97,6)	138 (92)	0,987
Tetraciclina	46 (47,9)	63 (46)	0,632	41 (49,3)	68 (45,3)	0,675
Inmunosupresor adyuvante	29 (30,2)	45 (32,8)	0,742	29 (34,9)	45 (30)	0,557
Tratamiento tópico aislado	3 (3,1)	2 (1,5)	0,993	2 (2,4)	3 (2)	0,887
<i>Número de líneas de tratamiento</i>						
Media (DE)	2,0 (1,1)	2,0 (1)	0,928	1,8 (0,9)	1,9 (1,1)	0,455
Atención hospitalaria; n (%)	29 (30,2)	60 (43,8)	<b>0,025</b>	38 (45,8)	51 (34)	0,118
Recidiva; n (%)	18 (18,8)	50 (36,5)	<b>0,020</b>	27 (32,5)	41 (27,3)	0,626

Los valores significativos se muestran en negrita.

PA: penfigoide ampoloso; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; n: número; DE: desviación estándar; BSA: *body surface area*.

en concordancia con un estudio reciente que reportó una mayor prevalencia de compromiso mucoso en los pacientes con infiltrado inflamatorio pobre en células<sup>14</sup>.

Observamos que los pacientes con altos niveles de eosinófilos circulantes tenían un riesgo incrementado de atención hospitalaria y recidiva tras el control exitoso de la enfermedad. Por contra, los niveles de eosinófilos en el infiltrado dérmico no estuvieron asociados a los resultados del tratamiento. Por tanto, los altos niveles de eosinófilos en sangre periférica pueden indicar una presentación clínica más recalcitrante que precise un manejo más agresivo. De forma notable, casi la mitad de los pacientes que experimentaron recidiva tenían niveles altos o muy altos de eosinófilos circulantes en el momento de la misma. Es más, encontramos una correlación fuerte y significativa entre los niveles de eosinófilos circulantes basales y durante la recaída. Nuestros resultados actuales sugieren que los niveles de eosinófilos circulantes pueden constituir un biomarcador de la recidiva en el PA. Muchos casos de recidiva clínica de PA se producen durante los primeros seis meses de seguimiento. Por tanto, la supervisión de los niveles de eosinófilos circulantes durante este periodo puede permitir la detección temprana de recidivas, particularmente en los pacientes con altos niveles basales de eosinófilos circulantes.

Nuestro estudio reveló una asociación considerable entre las comorbilidades de los pacientes con PA y los niveles de eosinófilos circulantes y en infiltrados dérmicos. De manera similar a estudios previos, los pacientes diabéticos tratados con inhibidores DPP-4 tenían menores niveles de eosinófilos en sangre periférica e infiltrados dérmicos<sup>15-17</sup>. Por contra, encontramos que los pacientes con PA y enfermedad neurológica tenían probabilidad de presentar altos niveles de eosinófilos circulantes e infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos. A pesar de haberse reportado previamente la asociación entre las enfermedades neurológicas en el PA y los altos niveles de eosinófilos circulantes, su asociación con altos niveles de eosinófilos dérmicos se ha identificado únicamente en un estudio recientemente publicado<sup>8,18</sup>.

Se ha sugerido ampliamente la contribución fundamental de los eosinófilos a la patogenia del PA, aumentándose la creciente evidencia de sus acciones biológicas. El incremento de la expresión de eotaxina-1 e interleucina (IL)-5, dos mediadores clave en el reclutamiento y activación de eosinófilos, ha sido demostrado en la sangre periférica y fluidos ampollosos de los pacientes de PA<sup>19,20</sup>. Tras la activación, en presencia de autoanticuerpos de PA, los eosinófilos contribuyen directamente a la formación de ampollas en el PA. Los eosinófilos desgranulan y liberan proteínas granulares, tales como la proteína catiónica de eosinófilos, las trampas extracelulares de eosinófilos y la metaloproteínasa de la matriz, que contribuyen directamente a la degradación de los antígenos del PA y la división de la unión dérmico-epidérmica<sup>10,11</sup>.

Los eosinófilos pueden ser un objetivo para las nuevas terapias del PA<sup>21</sup>. De hecho, el número creciente de tratamientos exitosos del PA con omalizumab respalda esta estrategia<sup>22,23</sup>. Otros fármacos emergentes y potenciales para el tratamiento de PA incluyen bertilimumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que focaliza eotaxina-1, y los anticuerpos monoclonales anti-IL5 tales como mepolizumab y benralizumab<sup>15,24,25</sup>. La determinación

de los niveles de eosinófilos circulantes y dérmicos puede jugar un papel en términos de selección de pacientes para dichos tratamientos. Aunque son claramente prometedores, son necesarios más estudios para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias dirigidas a los eosinófilos en el manejo del PA.

La principal limitación del presente estudio es su diseño retrospectivo. La evaluación de la gravedad de la enfermedad estuvo limitada por la falta de datos sobre el Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). Además, los niveles tisulares de eosinófilos fueron evaluados en una biopsia de punción única de la lesión. Sin embargo, se obtuvieron biopsias de todos los pacientes procedentes de la lesión cutánea con mayor inflamación, y el recuento fue realizado por tres dermatopatólogos. Podría haberse dado una selección de casos más graves y recalcitrantes, ya que el estudio fue realizado en un centro de atención terciaria. Sin embargo, nuestro estudio arroja luz sobre una cuestión que no ha sido plenamente investigada hasta ahora. Además, aporta una percepción nueva sobre la relación entre las características clínicas e inmunológicas de PA y los niveles de eosinófilos en sangre periférica e infiltrados dérmicos.

En conclusión, los niveles de eosinófilos circulantes y cutáneos pueden ser biomarcadores útiles de la actividad de la enfermedad y los resultados del tratamiento del PA. La supervisión de los niveles de eosinófilos circulantes y dérmicos puede permitir la detección temprana de la recidiva. Y, además, la inhibición de la actividad de los eosinófilos puede constituir una estrategia, de cara a las nuevas terapias para el PA.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015;307:291-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-014-1531-1>.
- Patrício P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:203-10, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04737.x>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.35>.
- Persson MSM, Harman KE, Vinogradova Y, Langan SM, Hippisley-Cox J, Thomas KS, et al. Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998-2017: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2021;184:68-77, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19022>.
- Kridin K, Ludwig RJ. The growing incidence of Bullous pemphigoid: overview and potential explanations. *Front Med*. 2018;5:1-7, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00220>.
- Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:879-81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(87\)80227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(87)80227-X).
- Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Br J Dermatol*. 2018;179:1141-7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16679>.

8. Gore Karaali M, Koku Aksu AE, Cin M, Leblebici C, Kara Polat A, Gurel MS. Tissue eosinophil levels as a marker of disease severity in bullous pemphigoid. *Aust J Dermatol*. 2021;62:e236–41, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.13547>.
9. Borrego L, Maynard B, Peterson EA, George T, Iglesias L, Peters MS, et al. Deposition of eosinophil granule proteins precedes blister formation in bullous pemphigoid: comparison with neutrophil and mast cell granule proteins. *Am J Pathol*. 1996;148:897–909.
10. Ståhle-Bäckdahl M, Inoue M, Giudice GJ, Parks WC. 92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest*. 1994;93:2022–30, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117196>.
11. Amber KT, Chernyavsky A, Agnoletti AF, Cozzani E, Grando SA. Mechanisms of pathogenic effects of eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin on human keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2018;27:1322–7, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13782>.
12. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcεRI, in bullous pemphigoid. *PLoS One*. 2014;9:e107725, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107725>.
13. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, et al. Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2016;136:2201–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.622>.
14. Ständer S, Hammers CM, Vorobyev A, Schmidt E, Zillikens D, Ghorbanalipour S, et al. The impact of lesional inflammatory cellular infiltrate on the phenotype of bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1702–11, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17303>.
15. Izumi K, Bieber K, Ludwig RJ. Current clinical trials in pemphigus and pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:978, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00978>.
16. Horikawa H, Kurihara Y, Funakoshi T, Umegaki-Arao N, Takahashi H, Kubo A, et al. Unique clinical and serological features of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Dermatol*. 2018;178:1462–3, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16479>.
17. Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:501–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.048>.
18. Gambichler T, Segert H, Höxtermann S, Schmitz L, Altmeyer P, Teegen B. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1758–62, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12995>.
19. Shrikhande M, Hunziker T, Braathen LR, Pichler WJ, Dahinden CA, Yawalkar N. Increased coexpression of eotaxin and interleukin 5 in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:277–80, <http://dx.doi.org/10.1080/000155500750012162>.
20. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H, et al. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol*. 2000;143:112–6, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03599.x>.
21. Garrido PM, Queirós CS, Travassos AR, Borges-Costa J, Filipe P. Emerging treatments for bullous pemphigoid. *J Dermatol Treat*. 2022;33:649–61, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1782325>.
22. Lonowski S, Sachsman S, Patel N, Truong A, Holland V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*. 2020;6:228–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdcrr.2020.01.002>.
23. Garrido PM, Alexandre MI, Travassos AR, Filipe P. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid efficiently treated with omalizumab. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14160, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14160>.
24. Simon D, Yousefi S, Cazzaniga S, Bürgler C, Radonjic S, Houriet C, et al. Mepolizumab failed to affect bullous pemphigoid: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 pilot study. *Allergy*. 2020;75:669–72, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13950>.
25. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor  $\alpha$  mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1344–53.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004>.