

Enfermedades ampollosas autoinmunes del grupo de los pénfigos

Juliana Calle Isaza¹, Isabel Cristina Ávila Gómez², Ana María Abreu Vélez³

RESUMEN

En muchas enfermedades dermatológicas se presentan ampollas, pero no todas son de etiología autoinmune. Para el estudio de las enfermedades ampollosas se deben tener en cuenta las manifestaciones clínicas, la historia de cómo y cuándo empezaron las ampollas, las características epidemiológicas e histológicas (por ejemplo, el nivel de la piel en el que se producen las ampollas) y la presencia o no de infiltrados inflamatorios. Para corroborar la etiología autoinmune de la enfermedad ampollosa es importante contar con los resultados de pruebas como la inmunofluorescencia directa e indirecta, el *immunoblotting*, el ensayo inmunoenzimático (ELISA), la inmunoprecipitación y la microscopía electrónica. La información sobre los títulos séricos de autoanticuerpos ayuda a orientar mejor el tratamiento inmunosupresor.

PALABRAS CLAVE

Autoinmunidad; Inmunofluorescencia Directa; Pénfigo; Vesícula

SUMMARY

Autoimmune blistering diseases of the pemphigus group

Blisters may appear in many dermatological diseases, but they are not necessarily of autoimmune etiology. For the study of blistering diseases, it is necessary to take into account the clinical aspects, the history of when and how blisters appeared, the epidemiological and histological information (for instance, the skin level at which blisters are located), and whether inflammatory infiltrates are present. In order to corroborate the autoimmune etiology of blisters, it is important to have the results of confirmatory tests such as direct and indirect immunofluorescence, immune blotting, enzyme-linked immune-assay (ELISA), immune precipitation, and electronic microscopy. Information on autoantibodies serum titers may help to conduct a more precise immunosuppressive therapy.

KEY WORDS

Autoimmunity; Blister; Direct Immunofluorescence; Pemphigus

¹ Médica, Universidad CES; dermatóloga, Universidad CES; dermatóloga, Hospital General de Medellín y Sunimedical IPS, Comfama, Medellín, Colombia.

² Bióloga, Magíster en Ciencias Básicas, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín.

³ Médica dermatóloga e inmunóloga, Georgia Dermatopathology Associates, Atlanta GA, Estados Unidos. Profesora de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia,

Correspondencia: Juliana Calle Isaza; julycalle@gmail.com

Recibido: julio 22 de 2013

Aceptado: febrero 17 de 2014

CONTEXTO HISTÓRICO

En el transcurso de la historia de la humanidad se ha llamado pénfigo a un sinnúmero de enfermedades que presentan ampollas. Solo en 1868, Ferdinand von Hebra publicó la definición de una enfermedad ampollosa crónica y letal a la que llamó pénfigo vulgar (PV) (1,2). Auspitz en 1881 describió un fenómeno histológico en el que se pierde la adherencia intercelular de los queratinocitos y lo llamó acantolisis (2-7). En 1964, Beutner y Jordan descubrieron la naturaleza de las enfermedades ampollas autoinmunes (EAA) y demostraron que los pacientes con pénfigo y penfigoides presentan autoanticuerpos, especialmente del tipo IgG, que se unen a las proteínas superficiales del queratinocito y generalmente activan el complemento (8). Estos autoanticuerpos son generalmente patogénicos, inducen pérdida de la adherencia celular en la epidermis y llevan a acantolisis (8). Clínicamente las EAA se caracterizan por presentar ampollas y/o pústulas intraepidérmicas, pero en algunas ocasiones solo se ve exfoliación (3-7,9). Sin embargo, muchas enfermedades dermatológicas pueden presentar estas manifestaciones clínicas, por ejemplo: los eczemas por edema intercelular pueden tener separación de las uniones entre las células y algunas infecciones virales y bacterianas (como el impétigo), así como ciertas afecciones hereditarias, tienen ampollas con acantolisis franca (10). El diagnóstico de los pénfigos se hace por histología usando la tinción de hematoxilina-eosina (HE), y por inmunofluorescencia directa (IFD) mediante la demostración del depósito de autoanticuerpos contra las proteínas transmembrana de los espacios intercelulares. Otros métodos se usan para detectar anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3 (Dsg1, Dsg3), las plectinas y algunas lamininas; son las pruebas de *immunoblotting* (IB) y de Elisa (1-14).

GRUPO DE LOS PÉNFIGOS

Existen varias clases de pénfigos, entre ellas: el pénfigo vulgar (PV), el pénfigo foliáceo (PF), el pénfigo inducido por drogas (PID), el pénfigo paraneoplásico (PPN), el pénfigo IgA e IgE, el pénfigo herpetiforme (PH) y los pénfigos foliáceos endémicos (PFE). Los subtipos superficiales de pénfigo están asociados con la presencia de anticuerpos principalmente contra la desmogleína 1 (Dsg1), glicoproteína desmosómica transmembranal de 160 kilodaltons (kDa). El pénfigo

vulgar (PV) está asociado con anticuerpos contra la desmogleína 3 (Dsg3), un componente desmosómico transmembranal de 130 kDa; un 50% de los sueros de pacientes con PV contienen también anticuerpos contra la Dsg1 (13,14). Una forma menos común de pénfigo es el PPN, en el que los pacientes tienen anticuerpos que inmunoprecipitan Dsg1, Dsg3, antígeno de penfigoide ampolloso (PA230), las desmoplaquinas, envoplaquina y periplaquinas (13,14).

SEMIOLÓGIA DE LOS PÉNFIGOS

Cuando se hacen presión y tracción sostenidas de la piel ya sea en la periferia de las ampollas o en la piel sana y esta se separa fácilmente, se denomina signo de Nikolsky (1-14), que raramente puede ocurrir también en el síndrome estafilocócico de piel escaldada o en la necrosis epidérmica tóxica (10). En estas enfermedades también se ha descrito el color amarillo de las uñas.

PÉNFIGO VULGAR (PV)

Es la forma más común de pénfigo en América del Norte, Japón y Europa, especialmente en población judía asquenazí en la que hay mucha agregación genética intrafamiliar (15). Afecta a hombres y mujeres de edad media, con un pico de inicio en la cuarta y quinta décadas. En estudios de HLA existe fuerte concordancia con los haplotipos de la clase II como son HLA-II, DR4 y DRW6 (15,16). Se cree que, además de la base genética, lo pueden desencadenar factores como el estrés, la exposición a pesticidas órgano-fosforados o al sol, las quemaduras, las dietas ricas en ajo y ciertos medicamentos (17). Por lo general, las lesiones se ven inicialmente en las mucosas (oral, ocular, nasal, uretral, vaginal, anal), como única manifestación que puede preceder a las de la piel, pero en otros casos ocurren tanto en la piel como en las mucosas (18-20). Muchos estudios inmunológicos no han sido concluyentes sobre los antígenos que predominan en cada forma de presentación. Además del signo de Nikolsky se describió el de Asboe-Hansen (extensión de la lesión al presionar la ampolla). En el PV las ampollas curan sin dejar cicatriz. También pueden verse lesiones periungueales (paroniquia) y ungueales (onicolisis, hemorragias subungueales). En el PV, la respuesta inmune está dirigida contra la Dsg 3, pero se han descrito también otros anticuerpos contra la

Dsg1, la envoplaquina, la periplaquina e incluso las desmoplaquinas. Se especula que estos anticuerpos producen las lesiones clínicas mediante la ruptura de los desmosomas y la activación del complemento (18-21). Aparecen ampollas flácidas y dolorosas que se rompen y dejan grandes áreas denudadas. La característica histopatológica del PV usando la tinción de HE es una ampolla con acantolisis suprabasal e infiltrado perivascular linfohistiocitario; la IFD muestra depósitos intercelulares principalmente de IgG y complemento; además, mediante inmunofluorescencia indirecta se encuentran anticuerpos circulantes (13).

Se han descrito muchos modelos de PV en cultivos celulares, al igual que en animales: por transferencia pasiva o activa de Ac se producen ampollas en ratones recién nacidos de tipo Balb-C, por lo que se piensa que sean patogénicos (9,20-23).

PÉNFIGO VEGETANTE

Es una variedad rara del PV cuyas lesiones erosivas tienden a aparecer en los pliegues, la boca, la zona inframamaria, el ombligo y las áreas en que una parte de la piel por sobrepeso reposa sobre otra; se forman placas vegetantes verrucosas y en general malolientes (24). Se distinguen dos variantes, a saber: 1) Neumann, en la que las lesiones erosivas comunes del PV posteriormente desarrollan vegetaciones, y 2) Hallopeau, de mejor pronóstico, cuyas lesiones son vegetantes desde el comienzo de la enfermedad. Por tinción con HE se observan hiperplasia epidérmica con papilomatosis, marcada espongirosis eosinofílica y ampollas suprabasales. Puede haber acumulación de eosinófilos (24).

PÉNFIGO INDUCIDO POR DROGAS (PID)

Siempre que se evalúe a un paciente con cualquier enfermedad ampollosa es importante interrogar por el consumo de medicamentos y/o de terapias herbarias o de complementación hormonal. Clínicamente, el PID es por lo general indistinguible del pénfigo foliáceo (PF) y en algunas ocasiones puede ser similar al PV (25,26). Existen varios medicamentos con grupo sulfhidrilo que están identificados como desencadenantes de pénfigo: captopril, penicilamina y sales de oro (25-28). También medicamentos del grupo fenol: heroína, ácido acetil-salicílico y levodopa, y

medicamentos no tiol-no fenol como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los canales del calcio y algunos antiinflamatorios no esteroideos (25-28) (figura 1).

PÉNFIGO NEONATAL (PN)

Se produce por el paso transplacentario de anticuerpos maternos durante el embarazo y es autolimitado (29). La tinción con HE muestra una ampolla intraepidérmica por acantolisis; las células basales se disponen perpendicularmente a la ampolla como "fila de lápidas" y en el techo de la misma descansa el resto de las capas epidérmicas. En el interior de la ampolla a menudo se observan queratinocitos aislados (acantolíticos) y la IFD es similar a la de la madre (28).

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO (PPN)

Anhalt y colaboradores describieron el pénfigo asociado a malignidad, hicieron en 1990 la descripción molecular y acuñaron el nombre, pero esta entidad había sido descrita por muchos investigadores décadas atrás (28,29). Se caracteriza clínicamente por erosiones orales persistentes, muy dolorosas y refractarias al tratamiento médico, acompañadas de múltiples manifestaciones cutáneas y neoplasias internas (26). El cuadro clínico más llamativo es la mucositis. El PPN difiere de los otros pénfigos en que las ampollas acantolíticas se asocian con necrosis de queratinocitos, cambios vacuolares en la basal y en ocasiones infiltrado inflamatorio liquenoide (29-33). Se presenta más a menudo en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, aunque puede aparecer en individuos con timoma o enfermedad de Castleman (29-33). Anhalt y colaboradores (32) determinaron los siguientes criterios para el diagnóstico de la enfermedad: (1) presencia de ulceraciones dolorosas en las mucosas con lesiones cutáneas polimorfas en el contexto clínico de una neoplasia confirmada u oculta; (2) acantolisis, dermatitis de interfase o queratinocitos necróticos; (3) depósito intercelular y en la zona de la membrana basal (ZMB) de IgG y/o complemento, detectado mediante IFD, y detección de anticuerpos circulantes similares a los del pénfigo; (4) presencia de complejos inmunes característicos circulantes (29-33). Camisa y colaboradores (33) revisaron posteriormente estos criterios diagnósticos. La etiología del PPN son los cambios inmunológicos celulares y humorales producidos por

la presencia de un tumor (29-33). Esta enfermedad no solo afecta las mucosas y la piel, sino que puede afectar el pulmón y llevar a bronquiolitis obliterante; por

tal motivo, se propuso el nombre de síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico (29-33). Su pronóstico está ligado al de la neoplasia de base.

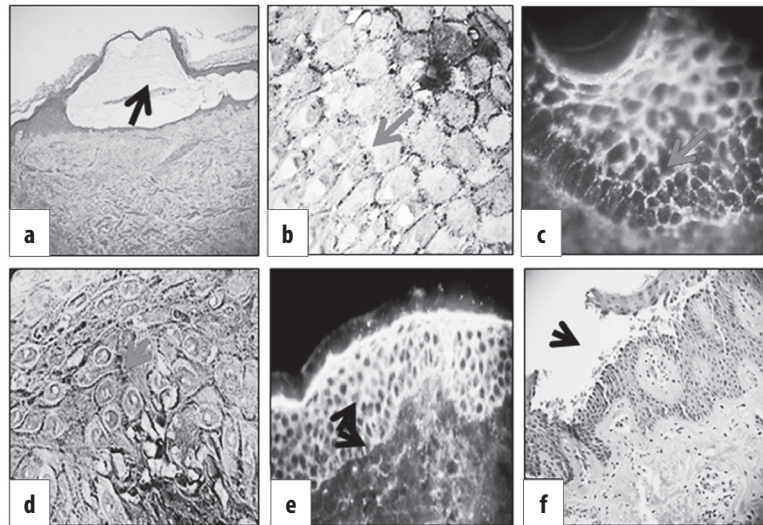


Figura 1. Histopatología del pénfigo: **a:** ampolla intraepidérmica (flecha; 10X). Tinción de hematoxilina y eosina (HE). **b.** Inmunohistoquímica (tinción con anti-IgG): presencia típica de anticuerpos contra las uniones celulares de los queratinocitos (flecha; 40X). **c.** Microscopía de inmunofluorescencia que muestra la separación entre los espacios de los desmosomas (flecha; 40X). **d.** Microscopía inmunoelectrónica que muestra la separación entre los espacios de los desmosomas (flecha; 40X). **e.** Inmunofluorescencia directa usando anticuerpo contra fibrinógeno humano conjugado con isotiocianato de fluoresceína: positividad contra las uniones intercelulares y contra la zona de la membrana basal en un caso de síndrome de Senear Usher. Se usó Topro 3 para teñir de rojo los núcleos de las células (flechas; 10X). **f.** Tinción de HE: ampolla subcórnea con acantolisis entre los queratinocitos en un caso de pénfigo foliáceo endémico de El Bagre (flecha; 20X).

(Los autores han liderado en el ámbito mundial la estandarización de la técnica de inmunohistoquímica para el diagnóstico de enfermedades ampollosas autoinmunes y también la estandarización de la técnica de inmunofluorescencia con múltiples fotóforos).

PÉNFIGO FOLIÁCEO (PF)

Es el más superficial de los pénfigos y se produce la mayoría de las veces por anticuerpos de tipo IgG contra la Dsg1 (34-40). El PF es una enfermedad ampollosa que puede presentarse en cualquier parte del mundo, pero es infrecuente especialmente en países desarrollados.

Existen formas endémicas, una forma esporádica y otra que parece ser una mezcla entre pénfigo y lupus: el síndrome de Senear-Usher o pénfigo eritematoso o seborreico (34-40). La forma endémica del PF se llama

así (PFE) debido a los focos nativos de la misma en Túnez, Colombia, Brasil, Perú y Venezuela (35-40). El PF afecta más las áreas seborreicas; se caracteriza clínicamente por descamación o costras meliséricas; son raras las ampollas pues la piel se exfolia fácilmente y se ve solo el eritema (35-41). Es raro que se afecten las mucosas, pero se lo ha descrito en los ojos y los genitales (41,42) así como en la mucosa oral en forma subclínica. En la histología se observan ampollas subcórneas con acantolisis. Con la IFD se observa un depósito de IgG intercelular en la epidermis, pero se pueden encontrar otras inmunoglobulinas y

complemento. El PF y sus variantes se pueden exacerbar por el sol y el calor. En un tercio de los casos de pénfigo eritematoso se pueden presentar anticuerpos antinucleares (ANAS). La tinción con HE en el pénfigo seborreico muestra, además de la histología típica del pénfigo foliáceo, ampollas acantolíticas que se localizan superficialmente, en el estrato granuloso, hiperqueratosis, papilomatosis y algunas lesiones psoriasisiformes. La IFD muestra depósito de reactantes en la unión dermoepidérmica y en la sustancia intercelular.

PÉNFIGO FOLIÁCEO ENDÉMICO (PFE)

Descrito en la selva tropical de Suramérica, principalmente en Brasil, Perú y Colombia, así como en Túnez (35-40). Su característica más importante es la de ser la única enfermedad autoinmune endémica que se presenta en una región geográfica específica; afecta en muchos casos a grupos familiares, especialmente de razas indígenas; predomina en zonas rurales, afecta a personas pobres en zonas de deforestación y minería y tiende a desaparecer cuando dichas zonas se convierten en ciudades más pobladas (35-43). Los datos epidemiológicos están a favor de que el PFE se desencadena por la exposición de individuos genéticamente susceptibles a factores medioambientales (35-41). Por tal razón, esta enfermedad es un modelo ideal para estudiar las interacciones del medio ambiente, el sistema inmune y quizá los mecanismos genéticos. En Brasil el PFE se llama *Fogo selvagem* (FS) y se lo ha relacionado con la picadura del mosquito *Simulium pruinosum* así como con infecciones por leishmanias y tripanosomas, pero ningún estudio ha sido concluyente (37). Las personas afectadas por FS generalmente tienen antígenos leucocitarios humanos (HLA) de los tipos DRB1*-A24; DRB1*-1406; DRB1*-0404 y DRB1*-1402 (37-43). En Brasil ocurrieron más de 15.000 casos principalmente en los estados de Goiás, Paraná, Mato Grosso do Sul, Sao Paulo y Minas Gerais, pero ya existen muy pocos (35,36). En Colombia se reportaron dos focos uno con las características del síndrome de Senear-Usher en las zonas del Bajo Cauca y la Moñona (38,42-44) y otro muy similar al FS en el sur del país (45). Nuestro grupo ha liderado las investigaciones en el foco del bajo Cauca. El foco de PFE de El Bagre difiere

del foco endémico de Túnez; en este último país el 70% de los casos ocurren en mujeres en edad reproductiva y amas de casa y no se han descrito casos familiares, a diferencia de los focos en Brasil y en Colombia. En contraste, en El Bagre 98% de los pacientes viven en el área rural y 93% son hombres mestizos entre 35 y 60 años de edad. Solo se han afectado unas pocas mujeres posmenopáusicas (5%) (42-44). Los pacientes en su mayoría son mineros que también practican la agricultura. Como en el FS, en el pénfigo de El Bagre existen familiares afectados aproximadamente en un tercio de los casos, y a diferencia de los pacientes con FS que en su mayoría presentan autoanticuerpos contra las moléculas de la superficie de los queratinocitos, los del foco endémico tienen una inmunorreacción similar a la del Senear-Usher (40-42) (figura 1). Por medio del *immunoblotting* (IB) se detectaron anticuerpos en el suero de estos enfermos contra las Dsg1 y Dsg3 y contra otras moléculas de la familia de las plectinas y antígenos del penfigoide ampolloso (13).

DERMATOSIS INTRACELULAR IgA (PÉNFIGO IgA)

La mayoría de los pénfigos se presentan por depósitos intercelulares de IgG; sin embargo, alrededor de 1982 se empezó a describir una serie de enfermedades como pénfigos superficiales con depósitos en su mayoría localizados entre la epidermis y la dermis con IgA (46-51). Se han informado algunas enfermedades ampollas que cursan con depósitos intercelulares de IgA, que se unen a componentes dentro y fuera del desmosoma (49-51). Clínicamente se dice que se asemejan a la presentación del PF. Histológicamente presentan ligera acantolisis y un gran infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos en toda la extensión de la epidermis (46-51). Datos recientes sugieren que los autoanticuerpos en la dermatosis pustular subcorneal son contra las desmocollinas 1 (Dsc1) (45-47). El pénfigo por IgA parece ser más común en mujeres en la sexta década de la vida (50). Clínicamente se caracteriza por la aparición de vesículas y ampollas que se erosionan y dan la apariencia de pústulas o placas eritematosas (46-51). Según la literatura mundial, la dermatosis intracelular IgA está asociada con una gammapatía IgA aproximadamente en 20% de los casos y en menor proporción con cáncer pulmonar (46-51).

PÉNFIGO HERPETIFORME (PH)

Se caracteriza por manifestaciones clínicas cuya semiología recuerda la dermatitis herpetiforme, incluyendo la morfología, el prurito y la respuesta terapéutica adecuada a sulfonas, y por rasgos histopatológicos e inmunopatológicos del pénfigo. Epidemiológicamente es una enfermedad rara. Aparece con mayor frecuencia entre los 30 y 80 años y afecta a ambos sexos por igual. Clínicamente se manifiesta como una erupción de lesiones cutáneas eritematosas, urticariformes, eritematovesiculosas, papulosas o ampollosas, con lesiones coalescentes de morfología anular, con frecuencia de distribución herpetiforme, y habitualmente pruriginosas. La afectación mucosa puede ocurrir en algunos casos. Los diagnósticos diferenciales incluyen los penfigoides, la dermatitis herpetiforme, la dermatosis IgA lineal y, en ocasiones, el PF o *fogo selvagem*.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE LOS PÉNFIGOS

Hay que tener en cuenta las enfermedades dermatológicas que producen ampollas, entre ellas, las de etiología bacteriana como el impétigo (causado por *Streptococcus pyogenes* y/o *Staphylococcus aureus*) (3-6,10); el síndrome de piel escaldada por *S. aureus*, que puede confundirse fácilmente con una variedad de PF, aunque estas infecciones son más frecuentes en menores (3-6,10). Las erisipelas y las celulitis generalmente causan ampollas. La escabiosis, enfermedad parasitaria por *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis*, también puede producir ampollas con eczema e intenso prurito. Enfermedades virales como la varicela y el herpes zóster producen ampollas sobre una base eritematosa, pero se diferencian de los pénfigos porque las ampollas son tensas, ovaladas con pústulas y costras (3-6,10). La enfermedad mano-pie-boca causada por enterovirus Coxsackie A16 es causa común de ampollas y erosiones en la boca de niños pequeños (3-6,10). También entran en el diagnóstico diferencial de los pénfigos el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, que pueden ser producidos por *Mycoplasma*, infecciones virales y muchos medicamentos (3-6,10). Las reacciones a drogas tanto en su forma localizada (erupción fija por drogas) como en las generalizadas son una de las causas más comunes de ampollas (3-6,10). La enfermedad de Grover y el liquen plano ampolloso incluyendo su

variedad planopilaris son causantes de ampollas (3-6, 10). El liquen escleroso especialmente en el área vulvar puede presentar ampollas muchas veces asociadas al rascado. El lupus ampolloso, especialmente la forma sistémica, y la porfiria cutánea tarda pueden producir pequeños quistes y ampollas y también son parte del diagnóstico diferencial de los pénfigos; en estas dos últimas enfermedades hay fotosensibilidad (3-6,10). El pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet pueden producir ampollas (3-6,10).

FACTORES DESENCADENANTES

La luz ultravioleta, el calor, el estrés, la radiación, los insecticidas órgano-fosforados, infecciones luego de picaduras de insectos del género *Simulium*, la leishmaniasis, unturas ceremoniales (pénfigo de Túnez), mercurio, níquel, cianuro y otros metales y metaloides (pénfigo endémico de El Bagre), medicamentos, base genética especialmente cuando hay muchos matrimonios entre los familiares (los pénfigos endémicos).

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ACANTOLISIS

Los autoanticuerpos y la activación del complemento, las proteasas y sus inhibidores, la inmunidad innata tipos B y T así como otros mediadores inflamatorios y la presentación antigénica continua por células profesionales (20-23).

GENERALIDADES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL GRUPO PÉNFIGO

La piel y las mucosas son órganos en constante renovación, los más pesados (de 3 a 4 kg) y más amplios del cuerpo humano (de 1,5 a 2 m²). Entre sus propiedades básicas están la impermeabilidad, la resistencia y la flexibilidad. La piel está en permanente relación con los demás órganos y tiene varias funciones básicas como la protección (contra fuerzas mecánicas y agentes físicos [radiación ultravioleta], químicos y microbianos); la transmisión del dolor, la regulación de la temperatura, el metabolismo de la vitamina D y la eliminación de noxas mediante el sudor.

Debido a la pérdida de la integridad de la barrera cutánea en el pénfigo, al tratamiento inmunosupresor que requieren estos pacientes y a la naturaleza autoinmune de su enfermedad, la principal amenaza

contra la vida son las sobreinfecciones y en nuestro medio la uncinariasis. En los casos leves se debe evitar la exposición innecesaria a infecciones procurando no tener al paciente en albergues u hospitales. Lo anterior no es tan sencillo para los casos graves en los que se requiere hospitalización para controlar los trastornos hidroelectrolíticos, administrar analgesia y brindar cuidados de la piel similares a los que reciben los pacientes quemados, lo que se puede hacer en una unidad de quemados o en su defecto en una unidad de cuidado intensivo. En estas unidades se hacen aislamiento de los pacientes y una higiene suave de la piel evitando los jabones; se aplican vendajes que mantengan la piel húmeda, pero sin exceso; se evalúan el estado metabólico y el nutricional y se administra una dieta hiperproteica para suplir la gran demanda de proteínas de la piel para la repitelización (47).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS PÉNFIGOS

El objetivo del tratamiento de las enfermedades del grupo pénfigo es lograr la inducción y el mantenimiento de la remisión, aunque se permiten algunas ampollas ocasionales, con la menor dosis posible del medicamento y buscando el menor riesgo de complicaciones asociadas al tratamiento. Debido a la posible gravedad de estas enfermedades, el tratamiento debe ser sistémico e iniciarse lo más tempranamente que sea posible (52-55). Es importante destacar que no existen numerosos estudios que comparen las diferentes modalidades terapéuticas para estas enfermedades y que el número de los pacientes participantes es limitado. Los corticosteroides sistémicos se usaron aproximadamente desde 1950 y hubo una gran disminución de la altísima tasa de mortalidad del PV (56). En promedio se observa una rápida mejoría al utilizarlos con disminución de la aparición de nuevas ampollas en dos a tres semanas y cicatrización de las existentes en ocho semanas aproximadamente (53-55). Por tal motivo, se acepta que los esteroides son la piedra angular en el tratamiento de las enfermedades del grupo de los pénfigos (53-55). Con dosis altas (mayores de 80 mg de prednisona) se observan tasas más altas de complicaciones que con dosis bajas. En algunos casos se ha demostrado un efecto benéfico adicional con el uso de pulsos de metil-prednisona por 1 a 5 días, pero esta práctica se reserva para los casos recalcitrantes

por su alto índice de efectos secundarios (53-55). Es importante anotar que se han utilizado diferentes inmunosupresores junto con los corticosteroides sistémicos con el fin de potenciar el efecto clínico y disminuir la tasa de efectos secundarios de estos (55); con mucha frecuencia se usa la azatioprina. En diferentes ensayos clínicos se ha demostrado que permite mermar la dosis total de esteroides y prolonga el tiempo de remisión, pero también aumenta los efectos secundarios especialmente las infecciones (55). Es importante recalcar que su acción no se observa hasta después de seis semanas. Se debe ajustar la dosis, en los sitios donde esté disponible la medición del nivel sérico de la enzima TMPT (Tiopurin-metiltransferasa), por lo general, entre 2,5 y 3 mg/kg/día (54). Entre los principales efectos adversos están los gastrointestinales, la mielosupresión y dolores articulares. No existen datos estadísticamente concluyentes que favorezcan el uso del mofetil-micofenolato sobre el de azatioprina (56). El mofetil-micofenolato es uno de los medicamentos de uso más reciente para el tratamiento de las EAA y su perfil farmacológico lo nivela con los corticosteroides (54). Estudios recientes han demostrado que el uso del mofetil-micofenolato junto con esteroides sistémicos hace que se alcance más rápido la remisión de la enfermedad y sean menos frecuentes las recaídas, aunque tiene menor poder como ahorrador de esteroides comparado con la azatioprina (54,56). La dosis diaria recomendada es de 2 a 3 gramos (54). Se ha administrado ciclofosfamida por vía oral diariamente o en pulsos intravenosos mensuales combinada siempre con esteroides sistémicos (50-52) y ha demostrado tener más efecto ahorrador de esteroides que el mofetil-micofenolato, pero menor que la azatioprina (53-55). La dosis oral es de 2 a 2,5 mg/kg/día y la dosis en pulsos es de 15 mg/kg/cada 4 semanas (57-59). Por sus muchos efectos secundarios como infertilidad, cáncer e infecciones no es un tratamiento de primera línea, sino que se reserva para casos refractarios a la terapia convencional (57-59). Desde 1989 se usa la gammaglobulina intravenosa a altas dosis en pacientes con casos graves de pénfigo junto con esteroides sistémicos y otros inmunosupresores (57-59). El uso de un ciclo único no demostró eficacia ni modificó el curso de la enfermedad, pero su administración mensual sí indujo la remisión y permitió mantenerla y disminuir los títulos de anticuerpos circulantes (54). La dosis propuesta es de 400 mg/kg/día en 3 a 5 días

consecutivos cada mes (54). Los principales efectos adversos están relacionados con la administración del producto que contiene una alta carga proteica: fiebre, escalofríos, malestar general, hipotensión y diversos síntomas gastrointestinales (51). El Rituximab® (anticuerpo anti-CD20) se ha usado en casos graves y refractarios de pénfigo. Generalmente se administra junto con esteroides sistémicos y/o inmunosupresores adyuvantes. Se ha demostrado que ha inducido remisión sostenida hasta por 12 meses (57-59). La plasmaféresis ha sido poco eficaz y debido a la hiperviscosidad que produce se reportó un aumento en la mortalidad por trombosis e infecciones (60).

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad del PV se estima entre el 5% y el 10%; los casos de muerte se asocian principalmente a infecciones graves y a complicaciones del tratamiento inmunosupresor. Se cree que la tasa de mortalidad es menor en los pacientes con PF, pero no se dispone de datos al respecto por la presencia de focos endémicos.

COMPLICACIONES

Existen dos tipos de complicaciones en este grupo de enfermedades: las propias de ellas y las inherentes al tratamiento. Entre las propias están las infecciones cutáneas secundarias a la pérdida de la función de barrera, que pueden ser localizadas o llevar a sepsis, deshidratación grave, desnutrición por la pérdida proteica, alteraciones hidroelectrolíticas y de la temperatura corporal. En cuanto a los efectos asociados a la terapia inmunosupresora, los más ampliamente descritos son los de los esteroides, como reactivación de infecciones latentes (herpes y micobacterias), inmunosupresión, sangrado gastrointestinal, aumento de peso, redistribución de la grasa corporal, osteoporosis, hiperglicemia, hipertricosis, catarata y muchos otros bien conocidos (56).

CONCLUSIONES

Las enfermedades del grupo pénfigo son ampollas, autoinmunes e intraepidérmicas; se pueden presentar también erosiones y costras, afectar las mucosas y, por su gravedad, poner en peligro la vida de los individuos afectados. El diagnóstico diferencial se basa en la clínica y en la confirmación histológica del sitio de

la acantolisis y del patrón de IFD. Es llamativa la presencia de ciertos focos endémicos con características peculiares de comportamiento clínico. Como todas las enfermedades ampollas, el tratamiento se basa en los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores que disminuyan la producción de anticuerpos circulantes y favorezcan la repitelización, aunque estas terapias no están exentas de riesgos y aumentan la incidencia de infecciones graves.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buzina DŠ, Marinović B. From pemphix to desmogleins. *Clin Dermatol*.2011; 29(4):355-9.
2. Auspitz H. *System der Hautkrankheiten*. Wien: Wilhelm Braumüller; 1881.
3. Megahed M. Intraepidermal blistering diseases. In: Megahed M. *Histopathology of blistering diseases: with clinical, electron microscopic, immunological and molecular biological correlations*. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 49-53.
4. McKee P, Calonje J, Granter S. Acantholytic disorders. In: McKee P, Calonje J, Granter S. *Pathology of the skin with clinical correlations*. Boston: Elsevier Mosby; 2005. p. 139-71.
5. Hong W, Brandling-Bennett HA, Harrist TJ. Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular disease. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworosky C, Johnson B, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 10th ed. Philadelphia: Lippencott-Raven; 2010. p. 246-67.
6. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
7. Radoš J. Autoimmune blistering diseases: histologic meaning. *Clin Dermatol*.2011; 29(4):377-88.
8. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris proteins by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-10.
9. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive

- transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med*. 1982;306(20):1189–96.
10. Shear NH, Knowles S, Shapiro L. Cutaneous reactions to drugs. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, McGraw Hill, 7 ed. McGraw Hill. 2007, 355-362.
 11. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):374–81.
 12. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(2):233–43, v–vi.
 13. Abreu-Velez AM, Beutner EH, Montoya F, Bollag WB, Hashimoto T. Analyses of autoantigens in a new form of endemic pemphigus foliaceus in Colombia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(4):609–14.
 14. Abreu-Vélez AM, Yepes MM, Patiño PJ, Bollag WB, Montoya F. A sensitive and restricted enzyme-linked immunosorbent assay for detecting a heterogeneous antibody population in serum from people suffering from a new variant of endemic pemphigus. *Arch Dermatol Res*. 2004;295(10):434–41.
 15. Wilson C, Wojnarowska F, Mehra NK, Pasricha JS. Pemphigus in Oxford, UK, and New Delhi, India: a comparative study of disease characteristics and HLA antigens. *Dermatology*. 1994 Jan;189 Suppl:108–10.
 16. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(19):7658–62.
 17. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44(6):470–6.
 18. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*. 1991;67(5):869–77.
 19. Meurer M, Milins JL, Rogers RS, Jordon RE. Oral pemphigus vulgaris. A report of ten cases. *Arch Dermatol*. 1977;113(11):1520–4.
 20. Abreu-Velez AM, Yepes-Naranjo MM, Avila IC, Londoño ML, Googe PB, Velásquez-Velez JE, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 9, alpha-1 antitrypsin, metallothionein and urokinase type plasminogen activator receptor in skin biopsies from patients affected by autoimmune blistering diseases. *Our Dermatol Online*. 2013; 4(3): 275-280.
 21. Abreu-Velez AM, Calle Isaza J, Howard MS. Cyclooxygenase 2 is present in the majority of lesional skin from patients with autoimmune blistering diseases. *Our Dermatol Online*. 2013; 4(4):476-8.
 22. Abreu-Velez AM, Roselino AM, Howard MS. Mast cells, Mast/Stem Cell Growth Factor receptor (c-kit/cd117) and IgE may be integral to the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *Our Dermatol Online*. 2013; 4(Suppl.3): 596-600
 23. Abreu-Velez AM, Googe PB, Howard MS. *In situ* immune response in skin biopsies from patients affected by autoimmune blistering diseases. *Our Dermatol Online*. 2013; 4(Suppl.3): 606-612.
 24. Meziane M, Mernissi F. [Pemphigus vegetans: a rare dermatosis of the folds]. *Pan Afr Med J*. 2013;15:134.
 25. Sirois DA, Fatahzadeh M, Roth R, Ettlin D. Diagnostic patterns and delays in pemphigus vulgaris: experience with 99 patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1569–70.
 26. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 29(4):455–7.
 27. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*. 11(4):507–13.
 28. Tarang G, Anupam V. Incidence of vesicobullous and erosive disorders of neonates. *J Dermatol Case Rep*. 2011;5(4):58–63.
 29. Sehgal VN, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol*. 2009;48(2):162–9.
 30. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin*. 2011;29(4):607–12.
 31. Mahajan VK, Sharma V, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma AL, Abhinav C, et al. Paraneoplastic pemphigus: a paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome or autoimmune multiorganopathy? *Case Rep Dermatol Med*. 2012;2012:207126.

32. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729–35.
33. Camisa C, Helm TN, Liu YC, Valenzuela R, Allen C, Bona S, et al. Paraneoplastic pemphigus: a report of three cases including one long-term survivor. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(4):547–53.
34. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):405–12, viii.
35. Steffen C, Thomas D. The men behind the eponym: Francis E. Senear, Barney Usher, and the Senear-Usher syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(5):432–6.
36. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(4):657–69.
37. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol.* 1996;107(1):68–75.
38. Abrèu-Vélez AM, Hashimoto T, Bollag WB, Tobón Arroyave S, Abrèu-Vélez CE, Londoño ML, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):599–608.
39. Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, Jimenez G, Rojas I, Galarza C. Endemic pemphigus foliaceus in the Peruvian Amazon. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(6):594–600.
40. Toumi A, Saleh MA, Yamagami J, Abida O, Kallel M, Masmoudi A, et al. Autoimmune reactivity against precursor form of desmoglein 1 in healthy Tunisians in the area of endemic pemphigus foliaceus. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):19–25.
41. Abreu Velez AM, Yi H, Gao W, Smoller BR, Grossniklaus HE, Howard MS. Antibodies to pilosebaceous units along their neurovascular supply routes in a new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia, South America. *Eur J Dermatol.* 2001; 21(3):371–5.
42. Abreu-Vélez AM, Howard MS, Hashimoto T, Grossniklaus HE. Human eyelid meibomian glands and tarsal muscle are recognized by autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in El-Bagré, Colombia, South America. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3):437–47.
43. Abreu-Vélez AM, Robles EV, Howard MS. A new variant of endemic pemphigus foliaceus in El-Bagré, Colombia: the Hardy-Weinberg-Castle law and linked short tandem repeats. *N Am J Med Sci.* 2009;1(4):169–78.
44. Abrèu-Vélez AM, Javier Patiño P, Montoya F, Bollag WB. The tryptic cleavage product of the mature form of the bovine desmoglein 1 ectodomain is one of the antigen moieties immunoprecipitated by all sera from symptomatic patients affected by a new variant of endemic pemphigus. *Eur J Dermatol.* 2003; 13(4):359–66.
45. Rodríguez G, Sarmiento L, Silva A. Pénfigo foliáceo en indígenas colombianos. *Rev Soc Col Dermatol.* 1993;2:91-4.
46. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, Kumar V, Michel B, Helm F, et al. IgA pemphigus foliaceus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(1):89–97.
47. Stolz W, Bieber T, Meurer M. Is the atypical neutrophilic dermatosis with subcorneal IgA deposits a variant of pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol.* 1989;121(2):276–9.
48. Wallach D, Foldès C, Cottenot F [D. Wallach, C. Foldès, F. Cottenot: "Subcorneal pustulosis, superficial acantholysis and monoclonal IgA". 1982]. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127(11):1037–41.
49. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 19(6):683–9.
50. Hodak E, David M, Ingber A, Rotem A, Hazaz B, Shamai-Lubovitz O, et al. The clinical and histopathological spectrum of IgA-pemphigus--report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15(6):433–7.
51. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, Miyasato M, Chidgey MA, Garrod DR, et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1997;109(2):127–31.
52. Abreu Velez AM, Smith JG, Howard MS. Subcorneal pustular dermatosis an immunohisto-pathological perspective. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(5):526–9.
53. Lehman JS, Murrell DF, Camilleri MJ, Kalaaji AN. Infection and infection prevention in patients

treated with immunosuppressive medications for autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):591–8.

54. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):926–37.
55. Jessop S, Khumalo NP. Pemphigus: a treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(3):147–54.
56. Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. A review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol*. 1979;1(1):2–31.
57. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with

prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2041–8.

58. Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity*. 2006;39(7):591–9.
59. Schmidt E, Herzog S, Bröcker E-B, Zillikens D, Goebeler M. Long-standing remission of recalcitrant juvenile pemphigus vulgaris after adjuvant therapy with rituximab. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):449–51.
60. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol*. 1988;124(11):1659–63.

