

11212
10
24



S.S.A.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

PROFESORA DEL CURSO: Dra. Obdulia Rodriguez Rodriguez

DIRECTORA DEL CURSO: Dra. Obdulia Rodriguez Rodriguez

ESTUDIO DE 83 CASOS DE PENFIGO

DE 1982 A 1989.

TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DRA. AMAIA PRECIADO PEREZ DE SAN ROMAN

ASESORA: Dra. María Teresa Zambrano

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pág.
1.- INTRODUCCION	1
2.- OBJETIVOS	2
3.- HISTORIA	3
4.- GENERALIDADES	
DEFINICION Y CONCEPTO	4
EPIDEMIOLOGIA	4 - 5
CLASIFICACION CLINICA	5
MANIFESTACIONES CLINICAS	6 - 14
FORMAS CLINICAS ESPECIALES	14 - 17
ENFERMEDADES ASOCIADAS	17 - 19
HISTOPATOLOGIA	20 - 22
INMUNOPATOLOGIA	23 - 25
ETIOPATOGENIA	26 - 34
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	35
CURSO Y PRONOSTICO	36 - 37
TRATAMIENTO	38 - 52
5.- MATERIAL Y METODOS	53
6.- RESULTADOS	54 - 67
7.- COMENTARIOS	68 - 73
8.- CONCLUSIONES	74 - 76
9.- BIBLIOGRAFIA	77 - 87

1. INTRODUCCION

En los últimos veinte años numerosos estudios han venido a confirmar que el pénfigo es una enfermedad autoinmune.

No existen dudas en cuanto a la existencia de anticuerpos fijados y circulantes ni de su participación en los mecanismos patogénicos del proceso, pero queda todavía por descifrar si intervienen directamente en la producción de la lesión o bien mediante la activación de enzimas proteolíticas. Tampoco está aclarada la acción del complemento y de los polinucleares.

Con el advenimiento de los esteroides en los años cincuenta el pronóstico del pénfigo mejoró de manera drástica. Aunque en la actualidad los corticoides todavía son el tratamiento de elección, en los últimos años su asociación con otras drogas inmunosupresoras, auténticas "ahorradoras de esteroides", permiten mayor eficacia en la terapéutica a largo plazo.

Al ser el pénfigo una enfermedad que constituye una amenaza para la vida y el bienestar del paciente, cuanto más tempranamente se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento efectivo, más fácil resulta su control. Desafortunadamente hemos observado en términos generales, un desconocimiento de la enfermedad dentro de la formación del médico y, por ende, de su diagnóstico y manejo. Por este motivo nos pareció interesante hacer una revisión de los casos de pénfigo observados en la clínica de enfermedades ampollasas para conocer cual es su frecuencia, evolución y respuesta al tratamiento.

2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- I) Revisar y actualizar el tema.
- II) Conocer la frecuencia de la enfermedad en general y de sus variedades clínicas en el centro.
- III) Analizar la medicación administrada tanto en sus efectos benéficos como indeseables.
- IV) Valorar la evolución clínica de los pacientes.
- V) Correlacionar nuestros datos con los de la literatura.

3. DATOS HISTORICOS MAS RELEVANTES

El término pénfigo, proviene del griego "pemphix", que significa burbuja, dado por Hipócrates, quien describió una fiebre penfigoide no caracterizada por ampollas y que probablemente no correspondía a pénfigo (1).

Fué Wichman en 1791, quien dió el nombre de "pénfigo" a una enfermedad ampollosa crónica que correspondía a lo que hoy reconocemos como pénfigo.

Desde entonces, todas las enfermedades ampollosas de la piel se agruparon bajo la denominación de pénfigo.

En 1953, Lever, basado en aspectos clínicos, características histológicas y curso natural, consideró el pénfigo vulgar como una entidad diferente del penfigoide buloso (2).

A partir de la demostración por Beutner y Jordan en 1965 (3), de la existencia de autoanticuerpos circulantes, dirigidos contra un antígeno situado en la superficie de las células epiteliales, tanto en las mucosas como en la piel, se abrió una vía para el conocimiento de la patogénia de esta enfermedad, considerándola como un proceso autoinmune.

4. GENERALIDADES

DEFINICION Y CONCEPTO

Se denomina pénfigo a un grupo de enfermedades ampulosas autoinmunes, crónicas, caracterizadas por la formación de ampollas intraepidérmicas acantolíticas, que afectan piel y membranas mucosas. Los anticuerpos anti sustancia intercelular son los responsables de la enfermedad. (Lever y Hashimoto, 1969) (4).

EPIDEMIOLOGIA

El pénfigo es una enfermedad rara. La incidencia varía de 0.5 a 3.2 casos por 100.000 habitantes por año, siendo esta mayor en la raza judía (5-6).

Afecta a ambos sexos por igual, sin embargo por debajo de los veinte años puede haber una prevalencia mayor en el sexo femenino (7).

Se presenta con preferencia entre los cuarenta y sesenta años de edad, si bien no queda excluido en otras. El caso más joven referido en la literatura es el de un niño de tres años (6) y el de mayor edad, un adulto de ochenta y nueve (8-9).

Aunque extremadamente raro, se han documentado casos de pénfigo familiar por estudios de histopatología e inmunofluorescencia (10-11).

Se ha sugerido que existe una predisposición genética para el pénfigo, por el hallazgo de una frecuencia aumentada de HLA-A 10 y HLA-A 13 en estos pacientes (12-13).

Por otro lado, en dos series independientes de pacientes judíos se encontró un aumento marcado de la frecuencia de HLA-DR4, con más del 90%

de pacientes expresando este fenotipo (14). Se desconoce el significado que pueda tener esta asociación. Algunos autores han sugerido que puede clasificarse el pénfigo como una enfermedad "HLA-concordante", en la cual, casi todos los pacientes tienen un HLA específico, como ocurre con la espondilitis anquilosante (14).

CLASIFICACION CLINICA

En función del nivel al que se producen las ampollas intraepidérmicas, pueden distinguirse dos variantes principales, que difieren también en su forma de presentación clínica (14).

1. Superficial

Pénfigo foliáceo:

Pénfigo eritematoso (Síndrome de Senear-Usher).

Pénfigo foliáceo endémico.

2. Profundo

Pénfigo vulgar:

Pénfigo vegetante.

El pénfigo vulgar y su variante el pénfigo vegetante se consideran los más graves. El foliáceo y su variante el pénfigo eritematoso son considerados más benignos.

El pénfigo foliáceo endémico o "fogo selvagem", representa una variante con características especiales, endémico en ciertas áreas de Brasil y Sudamérica.

MANIFESTACIONES CLINICAS

PENFIGO VULGAR

Variedad más frecuente caracterizada por el brote incesante de ampollas más o menos generalizado a piel y membranas mucosas. Sin embargo, el inicio de la enfermedad puede ser sumamente insidioso. Este "período de inicio", previo a la generalización de las lesiones, es incostante y de duración muy variable.

En un gran porcentaje de enfermos no se establece una "fase de estado", con afección de extensas áreas cutaneomucosas, hasta los cuatro o doce meses de la aparición de las primeras lesiones (15).

En el 50 a 70% de los casos el proceso se inicia en cavidad oral, con aparición de ampollas que tienden rápidamente a romperse dejando superficies erosivas más o menos dolorosas. La totalidad de la cavidad oral puede verse afectada, pero más comunmente se observan las lesiones en la mucosa bucal, palatina y gingival (16).

El 90% de los pacientes tienen lesiones orales en algún momento durante el curso de su enfermedad. En raras ocasiones la enfermedad puede quedar confinada en esta localización sin extenderse a otras áreas (17).

Con menor frecuencia la enfermedad puede iniciarse afectando otras mucosas tales como la conjuntiva, faringe, vulva, cervix, esófago y mucosa rectal (2-18).

Las lesiones pueden desarrollarse también en algún punto de la piel y quedarse restringidas a esa zona durante varios meses.

La afección ungueal es extremadamente rara. Se ha descrito la aparición de onicomadesis, líneas de Beau, cicatriz del lecho ungueal y hemo-

rragias subungueales, siendo lo más frecuente la onicomadesis, que se cree provocada por la afección de la matriz ungueal.

El número de uñas lesionadas es variable, y su curso suele ser paralelo al del resto de las lesiones cutaneomucosas del pénfigo (19-20).

Después de un tiempo variable desde el inicio del proceso, y en algunas ocasiones desde el principio, se produce la generalización de la enfermedad, con aparición progresiva de ampollas por cualquier punto del tegumento, si bien las zonas más frecuentemente comprometidas son la piel cabelluda, cara, tronco, zonas de presión, axilas e ingles (15).

Existen estudios que sugieren que la distribución clínica de las lesiones puede estar determinada por variaciones regionales en la expresión del antígeno del pénfigo vulgar (21).

Sobre una piel de apariencia normal aparecen ampollas flácidas, de 1 a 10 cm, que al romperse dejan al descubierto áreas denudadas, que se cubren de costras hemorrágicas y melicéricas. Las lesiones curan sin dejar cicatriz, pero es frecuente observar hiperpigmentación temporal.

Las lesiones orales con frecuencia son recalcitrantes y persisten aún cuando las lesiones de la piel han sido controladas (17).

El prurito normalmente ausente o leve, puede llegar a ser severo, sobre todo cuando se desarrollan nuevas ampollas. El dolor causado por la denudación extensa puede ser considerable con pequeños movimientos (14).

Al ejercer una presión con deslizamiento sobre la piel aparentemente sana se produce desprendimiento de la epidermis (Signo de Nikolky), aunque característico, no exclusivo puesto que puede observarse en otros procesos tales como pénfigoide buloso, necrosis epidérmica tóxica y ciertas variantes de epidermolisis bulosa.

Cuando las ampollas no se han roto, una presión ejercida sobre el techo de las mismas, determina su ampliación por la debilidad de adhesión entre las células de la epidermis (Signo de Aschoe-Hansen) (22).

Paralelamente a la evolución del cuadro cutáneo-mucoso pueden establecerse síntomas generales, tales como fiebre, debilidad, anorexia, signos de hipoproteínemia y un cuadro final de caquexia que conduce a la muerte si no se insalaura tratamiento.

Aunque comunmente no se reportan alteraciones de laboratorio, puede encontrarse eosinofilia periférica (12% según Combes y Canizares) (23) sobre todo en el momento de los brotes.

PENFIGO VEGETANTE

Representa el 1 a 2 % de todos los casos de pénfigo (24).

Se ha dividido clásicamente en dos subtipos que comparten características clínicas, inmunológicas e histológicas similares. El tipo Neuman, cuya evolución y pronóstico es muy similar al pénfigo vulgar, y el tipo Hallopeau, que se considera una forma menos severa (24).

Para Beutner (25), el tipo de Hallopeau puede representar una piodermia con lesiones vegetantes, señala que ambas variedades de pénfigo vegetante fueron descritas antes de la introducción de la acantólisis como criterio diagnóstico. En su opinión la clasificación mencionada, actualmente sólo tiene interés histórico.

En etapas tempranas las lesiones cutáneas son semejantes a las del pénfigo vulgar, predominan las ampollas flácidas, pero en las etapas de curación se desarrollan vegetaciones hipertróficas en las áreas denudadas que dejaron las ampollas rotas. Estas lesiones vegetantes en etapas tempranas producen

un exudado seroso o purulento y frecuentemente se cubren con pequeñas pústulas. En otros casos las pústulas representan la lesión primaria más común, para dar paso rápidamente a lesiones verrugosas.

Los sitios más frecuentemente afectados son las axilas, ingles y superficies flexoras. Se debe enfatizar que en el pénfigo vulgar se pueden formar estas vegetaciones igualmente en las áreas intertriginosas, sin embargo su número es menor.

La cavidad oral se encuentra comprometida en el 92% de los pacientes (24). El vermellón de los labios es asiento frecuente de la afección, mientras que la mucosa oral raramente desarrolla lesiones vegetantes. Además de la mucosa oral, otras mucosas pueden estar afectadas.

Recientemente, en un serie de 12 pacientes con pénfigo vegetante, se encontró que el 50% tenían lengua cerebriforme (26). Este signo puede preceder a la aparición de lesiones cutáneas (26). También se han encontrado casos asociados a *Cutis verticis gyrata* (24).

PENFIGO FOLIACEO

Descrito por Cazenave en 1884. Es menos común que el pénfigo vulgar, representa una forma superficial y menos grave.

Esta variante se manifiesta inicialmente como grupos recurrentes de erosiones superficiales, poco profundas, acompañadas por áreas de eritema, es-cama y costras. Puede haber pequeñas ampollas intactas pero se visualizan raramente.

Las lesiones se localizan primeramente en la cara, piel cabelluda, parte superior de torax o la espalda. Puede extenderse hasta afectar toda la superficie corporal. En estados avanzados, eventualmente, puede ocurrir eritrodermia exfoliativa (?).

La enfermedad puede permanecer localizada hasta un año antes de extenderse, o puede hacerlo rápidamente desde el episodio inicial.

Las lesiones orales no son comunes y cuando se presentan consisten en pequeñas erosiones superficiales, menos graves que las del pénfigo vulgar (27).

Se presenta con mayor frecuencia entre la cuarta y quinta década de la vida, es muy raro en los niños, sólo se han reportado 11 casos de 1955 a 1980 (28).

PENFIGO FOLIACEO ENDEMICO

Llamado también fuejo salvaje o pénfigo foliáceo brasileño.

El Grupo Cooperativo de Investigación para el estudio del fuego salvaje considera más correcto el término de pénfigo foliáceo endémico, ya que recientemente se han reportado casos en Colombia, Paraguay y Perú, además del conocido foco brasileño (29).

Desde el punto de vista clínico, histológico e inmunológico es similar al pénfigo foliáceo. Los factores más importantes que distinguen estas dos enfermedades son sus características epidemiológicas (29).

En Brasil existen más de 15.000 casos registrados. La mayoría de los focos predominantes han ido cambiando de acuerdo a la invasión de la civilización en zonas rurales. Actualmente los estados con mayor prevalencia de la enfermedad son Goiás, Mato Grosso do Sul, Paraná y São Paulo (30).

La población de riesgo la constituyen predominantemente los campesinos que viven o trabajan en áreas endémicas.

Esta distribución geográfica peculiar ha permitido especular la existen-

cia de un agente infeccioso o ambiental, que puede precipitar la enfermedad en personas genéticamente predispuestas, pero ese agente no ha sido aún identificado.

El pico de incidencia de nuevos casos ocurre al final de la estación de lluvias cuando la población de insectos es muy abundante.

Aunque existen numerosos casos familiares, no se han reportado casos de transmisión de la enfermedad al personal hospitalario o a través de sangre o fluidos corporales (29).

Por otro lado, se han identificado dos interesantes anomalías inmunológicas que apoyan la hipótesis infecciosa. La primera es la elevación en el suero de los niveles del péptido tímico, alfa-1 timosina, péptido frecuente en personas con enfermedades virales (31).

La segunda, es la identificación de un anticuerpo específico contra la queratina en 20% de los pacientes. Se han encontrado autoanticuerpos contra filamentos intermedios, por ejemplo queratina y vimentina, en enfermedades reumáticas y en infecciones virales como sarampión, hepatitis viral y mononucleosis infecciosa. Ciertos antígenos virales comparten características parecidas con estos filamentos intermedios, por lo que se piensa que pueden producirse reacciones cruzadas entre anticuerpos (32).

La enfermedad afecta a niños y adultos jóvenes con un pico de incidencia en la segunda y tercera década de la vida.

Clinicamente es similar al pénfigo foliáceo. Actualmente se distinguen varias formas de presentación clínica (29):

Forma localizada (forma fustrá): Las lesiones consisten en placas queratósicas, redondas u ovales, amarillo-marrón o violáceas, en áreas seborreaf-

cas de cara y tronco, de evolución crónica.

Forma generalizada: Se distinguen a su vez, tres formas de presentación clínica:

a) Ampollosa-exfoliativa: Es una forma aguda, en la que predominan las ampollas, con un componente menor de lesiones erosivas crónicas, semejando dermatitis exfoliativa. Puede acompañarse de malestar general, fiebre y artralgias.

b) Exfoliativa-eritodérmica: En estos pacientes las lesiones predominantes consisten en extensas erosiones superficiales, exudativas y costrosas.

c) Placas queratósicas diseminadas: Lesiones similares a las vistas en la forma localizada de la enfermedad, son aquí, generalizadas.

Forma hiperpigmentada: Se observa en pacientes que se encuentran en remisión. La hiperpigmentación puede restringirse a las áreas previamente lesionadas, o bien, ser difusa, afectando a piel previamente sana.

La mayoría de los pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento con esteroides únicamente, sin embargo, en un pequeño porcentaje, la enfermedad sigue un curso crónico, requiriendo terapia auxiliar inmunosupresora.

20% de pacientes experimentan remisiones espontáneas (29).

Muchos niños afectados por la enfermedad sufren retardo del crecimiento, el cual, paradójicamente se reanuda al instaurar el tratamiento. Otras complicaciones observadas son azoospermia y cambios de personalidad (33).

PENFIGO FRITEMATOSO

También se le conoce como pénfigo seborreico y como Síndrome de

Senear-Ushen, por ser estos autores quienes lo describieron en 1926.

Se acepta actualmente que representa una forma localizada y menos grave de pénfigo foliáceo, con características de lupus eritematoso y de dermatitis seborrética.

Las lesiones cutáneas consisten en placas eritematosas, escamosas, hiperqueratósicas y costrosas, limitadas a regiones seborreicas. En cara adoptan una distribución en alas de mariposa sobre áreas malares y dorso de la nariz, semejando lupus eritematoso. Generalmente no hay compromiso de mucosas. Las lesiones empeoran tras la exposición solar. La piel previamente dañada por rayos-X, predispone al desarrollo de la enfermedad (34).

Ocurre en todos los grupos de edad, con un rango entre los 15 a 84 años (35).

Afecta a ambos sexos, con ligero predominio en mujeres por debajo de los veinte años (36).

Muchos pacientes con pénfigo eritematoso comparten características inmunológicas de pénfigo y lupus.

En 1968, Chorzelski y Jablonska demostraron por IFD de piel perilesional, depósitos de IgG y C, en los espacios intercelulares y en la unión dermoepidérmica en 5 de 6 pacientes con pénfigo eritematoso (37). Estos hallazgos han sido corroborados posteriormente por otros autores (34).

Por otro lado, cuando la piel no expuesta se examina por inmunofluorescencia, se observan depósitos de IgG y C en la unión dermoepidérmica en 23 a 40% de los pacientes (35).

La IgG encontrada contiene cadenas lambda o kappa, pero nunca, ambos tipos en un mismo paciente como ocurre en el pénfigo vulgar. Esto sugiere

que puede tratarse de un antígeno diferente, el implicado en la patogénia de ambos procesos (34).

En el examen del suero por IFI, se encuentran anticuerpos antisustancia intercelular en 80 a 100% de pacientes (35). Además en un 31 a 83%, según las series, se observan anticuerpos antinucleares, con títulos, que oscilan entre 1:10 a 1:320 (34-35).

Existen algunos casos publicados en la literatura de coexistencia de pénfigo eritematoso y lupus eritematoso sistémico. Beutner y cols. describieron un paciente con manifestaciones de lupus eritematoso, eritema en alas de mariposa y erupción bulosa concomitante. El paciente, un hombre de 33 años, tenía signos de lupus eritematoso un año antes del desarrollo de lesiones en piel. La biopsia de una lesión facial reveló IgG en la sustancia intercelular de la epidérmis e IgG y C en la unión dermoepidérmica (34).

Jablonska y cols., describieron un paciente con pénfigo eritematoso, timoma, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico (37). Orfanos y cols., describieron un paciente con lupus eritematoso cutáneo que desarrolló pénfigo eritematoso varios años después (34). En todos los casos las lesiones de pénfigo fueron confirmadas por microscopía óptica y electrónica.

FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES

PENFIGO HERPETIFORME

Es un tipo de pénfigo poco frecuente. Sus principales características son: 1) un cuadro clínico inicial atípico semejando otras enfermedades ampollasas, principalmente una dermatitis herpetiforme, un penfigoide ampolloso o una dermatosis ampollosa IgA lineal; 2) un cuadro histológico con espongiosis

eosinofílica y dificultad para evidenciar la existencia de un proceso acantolítico, siendo necesarias varias biopsias para ello; 3) depósito de anticuerpos antisustancia intercelular epidérmica en los estudios de inmunofluorescencia, y 4) una respuesta favorable a las sulfonas y/o corticoides a dosis incluso menores que en otros tipos de pénfigo. A veces algunos pacientes necesitan corticoides e inmunosupresores. Aunque es una variante de pénfigo poco frecuente, estudios recientes de largo tiempo de seguimiento demuestran un curso relativamente benigno (38-39).

En brotes posteriores los pacientes pueden mantener el patrón de pénfigo herpetiforme o semejar un pénfigo eritematoso o foliáceo o incluso un pénfigo vulgar (40).

PENFIGO INDUCIDO

Un pequeño grupo de pacientes refieren una historia clara de un medicamento como factor precipitante de su enfermedad. El agente más frecuentemente implicado es la Penicilamina, sin embargo otras drogas como piroxicam, penicilina, captopril, tiopromina, rifampicina, alfa-mercaptopropionil glicina, fenobarbital, fenilbutazona y herofna, también se describen como inductoras de pénfigo (41-42).

La penicilamina como inductora de pénfigo ocurre en 3 a 10% de los pacientes, entre los 6 a 12 meses de estar recibiendo la droga por otro proceso, manifestándose clínicamente, casi siempre, como pénfigo foliáceo (42).

El proceso es reversible en casi todos los casos al suspender la medicación. Sin embargo, un 30% requieren tratamiento con esteroides y/o agentes inmunosupresores (41).

El mecanismo de como la penicilamina induce pénfigo permanece desconocido. Se han propuesto varias teorías para explicar este fenómeno. Algunos estudios muestran una frecuencia aumentada de HLA-B15 en estos pacientes (43). Esto sugiere que la penicilamina puede desencadenar la producción de anticuerpos en personas genéticamente predispuestas.

Por otro lado, se piensa que la penicilamina podría interferir con la queratinogénesis normal, y modificar la estructura antigénica de la membrana de los queratinocitos y la cohesión intercelular (acantólisis bioquímica) (44-45).

La actividad inmunosupresora de la penicilamina sobre los linfocitos T helper podría ser el factor favorecedor de la aparición de auto-anticuerpos anti-epidérmis (46).

PFNFIGO Y EMBARAZO

La presencia de pénfigo durante el embarazo es sumamente raro. Se ha descrito únicamente en 10 mujeres embarazadas, confirmándose el diagnóstico por histología e inmunología en 8. Del producto de esos 10 embarazos, 5 nacieron vivos y 5 muertos. De los 5 nacidos vivos, 3 presentaban ampollas y erosiones cutáneas al momento del nacimiento, con histología e inmunología compatibles, mientras que los otros 2, no tenían evidencia de enfermedad; 4 de los 5 nacidos muertos presentaban algún hallazgo por histología y/o inmunología que hacían pensar en pénfigo. El quinto feto no fué evaluado (47-48).

Los neonatos afectados tenían anticuerpos circulantes detectable, con títulos inferiores o iguales a los maternos. Estos hallazgos sugieren la exis-

tencia de transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos (49-50).

PENFIGO EN NIÑOS

El pénfigo en niños es muy poco común. Se conocen aproximadamente 30 casos. La mayoría tienen pénfigo vulgar y un pequeño porcentaje pénfigo foliáceo (51). En el 80%, el sitio inicial de la afección es la cavidad oral, con afectación posterior de la piel. En la mayoría, la enfermedad es grave, requiriendo altas dosis de glucocorticoides. Ocasionalmente necesitan drogas inmunosupresoras para lograr su control (41).

Las complicaciones, como consecuencia de largos períodos de tratamiento son frecuentes, especialmente retardo del crecimiento, infecciones y apariencia cushinoide (51).

PENFIGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Existen referencias en la literatura de la coexistencia de pénfigo con varias enfermedades autoinmunes, así como con otros desordenes. Se le ha encontrado asociado a artritis reumatoide, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, aplasia de glóbulos rojos, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad de Graves, penfigoide buloso, psoriasis, dermatosis acantolítica transitoria y liquen plano (41). Muchos de estos reportes representan probablemente la coexistencia de dos o más enfermedades de forma coincidental.

Sin embargo, plantea también la posibilidad de un mecanismo patógeno único, que implique alteraciones en el sistema de regulación responsable del mantenimiento de la homeostasis inmunológica en condiciones normales.

La coexistencia de pénfigo con timoma y/o miastenia gravis se ha descrito en aproximadamente 30 pacientes. 13 de estos, presentaron la triada com-

pleta de pénfigo, miastenia gravis y timoma (41). La mayoría de los pacientes desarrollarán clínicamente pénfigo foliáceo o eritematoso, sin embargo, varios otros sufrirán pénfigo vulgar.

En la mayor parte de los pacientes la miastenia es evidente clínicamente antes que el pénfigo. Un estudio prospectivo demostró que un alto porcentaje de pacientes con miastenia y timoma tenían anticuerpos circulantes de pénfigo sin enfermedad clínica (41).

Se desconoce la naturaleza exacta de la relación entre estas tres enfermedades pero existen algunas evidencias que sugieren que los anticuerpos del pénfigo pueden unirse a las células epiteliales en los corpusculos de Hassal del timo. Por otro lado, muchos reportes en la literatura sostienen el concepto que el timo y la epidermis tienen una relación interactiva con linfocitos T y que ambas estructuras comparten diversos receptores en la superficie de sus células, así como antígenos citoplasmáticos comunes (41).

PEÑFIGO ASOCIADO A NEOPLASIAS

En el pasado se pensó que el pénfigo estaba asociado con un aumento del riesgo para desarrollar neoplasias internas. En este sentido, Krain y Bierman reportaron que el 12% de los pacientes con pénfigo de su serie, presentaron una neoplasia interna (52). Sin embargo, estudios posteriores no han demostrado que exista una inter-relación clara, y nos muestran que solo 2 a 3% de los pacientes tienen dicha asociación (41).

Se han descrito varios mecanismos para explicar la asociación entre pénfigo y neoplasia (47-48): 1) producción de anticuerpos por el tumor o por el individuo; 2) determinantes antigénicos semejantes entre el tumor y la

sustancia intercelular epidérmica, dando lugar a reacciones antigénicas cruzadas; 3) trastorno inmunológico primario que lleve al desarrollo del tumor y a la producción de varios anticuerpos, y 4) inmunosupresión producida por el tratamiento del pénfigo con corticoides e inmunosupresores.

Varios autores han apuntado que cuando existe una neoplasia subyacente al pénfigo adquiere una presentación atípica (57). Se debe descartar una neoplasia en aquellos pacientes que presentan: 1) respuesta insatisfactoria a los corticoides; 2) rápido deterioro, desproporcionado a las manifestaciones del pénfigo, y 3) un pénfigo con presentación atípica.



Pénfigo vulgar: Extensas zonas denudadas, restos de ampollas rotas, costras melicéricas y sanguíneas en cara y tronco. Afectación ocular y labial.



Arriba. Pénfigo vulgar: lesiones
orales (encías).

Abajo. Pénfigo vegetante:
lesiones húmedas, vegetantes, en
región genital.



Pénfigo foliáceo: casi toda la superficie corporal esta afectada,cubierta de costras hemáticas,eritema y escama.



Pénfigo seborreico: erosiones superficiales,costras y escama en la zona "de mariposa" de la cara y en areas seborreicas de tronco.

HISTOPATOLOGIA

Los primeros cambios observados en el pénfigo vulgar consisten en edema intercelular y desaparición de los puentes intercelulares en las capas más inferiores de la epidérmis. La pérdida de cohesión entre las células epidérmicas, proceso conocido como acantólisis, lleva a la formación de ampollas intraepidérmicas suprabasales.

Las células basales, aunque separadas entre sí por la pérdida de los puentes intercelulares, permanecen unidos a la epidérmis como una "hilera de lapidas". Las células acantólicas contenidas en la cavidad ampollar muestran frecuentemente cambios degenerativos, aparecen redondeadas, con núcleo hiper cromático grande y citoplasma homogéneo. Ocasionalmente pueden encontrarse también leucocitos polimorfonucleares.

La acantólisis puede afectar también el epitelio de estructuras anexiales. En algunos casos, pueden verse focos de eosinófilos invadiendo la epidérmis, este hallazgo ha sido denominado por Emmerson y Wilson-Jones "espongiosis eosinofílica" (54).

Frecuentemente se observa en el piso de las ampollas crecimiento ascendente irregular de las papilas, tapizadas por una sola hilera de células basales, denominadas vellosidades; también se observa proliferación descendente de bandas de células epidérmicas en los espacios interpapilares. En las ampollas más antiguas, debido a la regeneración, la base puede constar de más de una capa de células.

La inflamación dérmica generalmente es mínima y esta constituida predominantemente por eosinófilos y escasas células plasmáticas.

En el pénfigo foliáceo, la acantólisis se produce a nivel subcórneo o en la capa granulosa. En el interior de las ampollas se observan células a-

acantolíticas y, al igual que en el pénfigo vulgar, el infiltrado es muy escaso y en el mismo puede haber algunos eosinófilos. En estadios avanzados las lesiones muestran hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, papilomatosis, queratosis folicular y fenómenos de disqueratosis en la capa granulosa.

La imagen histopatológica observada en el pénfigo eritematoso es semejante a la del pénfigo foliáceo, pero en el estudio con inmunofluorescencia directa pueden coexistir los hallazgos típicos del pénfigo y los del lupus eritematoso (41).

Además de las lesiones del pénfigo vulgar en el pénfigo vegetante, se produce una intensa respuesta hiperplásica epidérmica, con hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis, y en las lesiones recientes una característica diagnóstica importante, la formación de abscesos intraepidérmicos de eosinófilos (55).

En ocasiones, la imagen histológica puede ser difícil de distinguir de otros procesos; se plantean en especial problemas de diagnóstico diferencial entre el pénfigo vulgar, el pénfigo benigno familiar y algunos casos de dermatosis acantolítica transitoria; el pénfigo vegetante con algunas micosis vesículo pustulosas o el exantema tóxico del recién nacido y los pénfigos superficiales con el impétigo contagioso o el síndrome de escaldadura estafilocócica de la piel (41).

CITODIAGNOSTICO DE Tzanck

Permite demostrar de forma rápida la presencia de células epidérmicas acantolíticas en las ampollas de pénfigo vulgar. Para ello, se toma un extendido de la base de una ampolla reciente y se colorea con Giemsa y papanicolau.

Sin embargo, como a veces se ven también células acantolíticas en diver-

Las enfermedades vesículo-ampollosas o pustulosas no acantolíticas, el examen citológico representa simplemente una prueba preliminar que no suplanta el examen histológico.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Por estudios de microscopía electrónica el evento primario observado en el pénfigo vulgar, es la disolución parcial de la sustancia del cemento intercelular, hecho que acontece al iniciarse la acantólisis. Simultáneamente se produce ensanchamiento del espacio intercelular mientras los desmosomas permanecen intactos (56).

Posteriormente, la ampliación del espacio intercelular conduce a la separación de las placas de adherencia de los desmosomas, quedando una placa de unión ónica con tonofilamentos adherentes en la periferia de cada célula.

Una vez ocurrida la disolución de los desmosomas se produce retracción de los tonofilamentos hacia el área perinuclear y eventualmente la degeneración final de las células acantolíticas. Los hemidesmosomas que sirven de unión de los queratinocitos basales con la membrana basal no contienen cemento intercelular, por lo que permanecen intactos.

1. INMUNOPATOLOGIA

MICROSCOPIA INMUNOFLORESCENTE

La primera evidencia que sugirió un mecanismo autoinmune como responsable de la patogénia del pénfigo, fué dada por Beutner y cols., al demostrar que los pacientes con pénfigo vulgar tenían anticuerpos circulantes dirigidos contra la sustancia del cemento intercelular (3).

Por técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD) se encuentran depósitos lineales de IgG en el espacio intercelular de la epidérmis en virtualmente el 100% de los pacientes con enfermedad activa, por lo que este hallazgo es considerado por muchos autores como requisito diagnóstico (15). Además, en 30 a 50% de los pacientes, se pueden encontrar también depósitos de IgA o IgM, y hasta en un 50%, depósitos de C3. En lesiones tempranas anteriores al tratamiento pueden verse en ocasiones, depósitos de C1q y C4 (57).

Los mejores resultados se obtienen generalmente de biopsias tomadas de piel perilesional.

Con técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) se encuentran anticuerpos IgG circulantes en 80 a 90% de los pacientes, y están presentes en todas las variedades de pénfigo (58). Se han observado anticuerpos circulantes de las cuatro subclases de IgG.

Los anticuerpos de pénfigo reaccionan con los epitelios estratificados escamosos de varios mamíferos, por ello, para su titulación se han utilizado como sustrato mucosas y piel, ya sean humanas o animales. Existe gran controversia, en cuanto a la elección del sustrato más óptimo. Algunos autores recomiendan el uso de la epidérmis humana como el sustrato más reactivo en la prueba de IFI, mientras que recientemente Sabolinski y cols., han demostrado que el esfago

del cerdo de guinea en pacientes con pénfigo foliáceo o fuego salvaje (59-60).

Aunque la presencia de anticuerpos dirigidos contra la sustancia intercelular se considera diagnóstica de pénfigo, hay que recordar la existencia de anticuerpos pénfigo-like en individuos con títulos elevados de anticuerpos del grupo sanguíneo A y B, en el suero de pacientes con quemaduras extensas, y que aunque si bien como un hallazgo excepcional también se han publicado en una infección por *Trichophyton rubrum* y en dos casos de erupciones morbiliformes por penicilina (61).

En la mayoría de los pacientes, los títulos de anticuerpos se correlacionan con la gravedad de la afección (62). Los niveles de anticuerpos son elevados cuando la erupción cutánea está activa, y son bajos cuando la enfermedad es inactiva (63). Sin embargo, esta relación no siempre se mantiene durante el curso de la enfermedad, y no puede ser utilizada confiablemente como la única guía para el manejo de un paciente en particular.

Creswell y cols. (63), demostrarán que solo 15% de pacientes presentan aumento del título de anticuerpos antes de una recaída, hallazgo también observado por otros autores (62).

Recientemente se han efectuado estudios que correlacionan las fluctuaciones en la actividad clínica de la enfermedad con las subclases de IgG predominantes. Parece ser, que IgG es el indicador más sensitivo de actividad; siendo IgG4 más frecuente en pacientes que se encuentran en remisión. Se especula que esta IgG pueda servir de anticuerpo bloqueante de otras subclases de IgG (64).

MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA

Estos estudios incluyen el uso de IgG humana marcada con inmunoperoxidasas. En la piel afectada se encuentran depósitos de reactantes inmunes en los espacios intercelulares confinados en la membrana celular sin extenderse al interior del citoplasma (41).



Arriba izquierda: ampolla intraepi-
démica suprabasal de pénfigo
vulgar y vegetante, el piso de
la ampolla esta formado por células
basales.

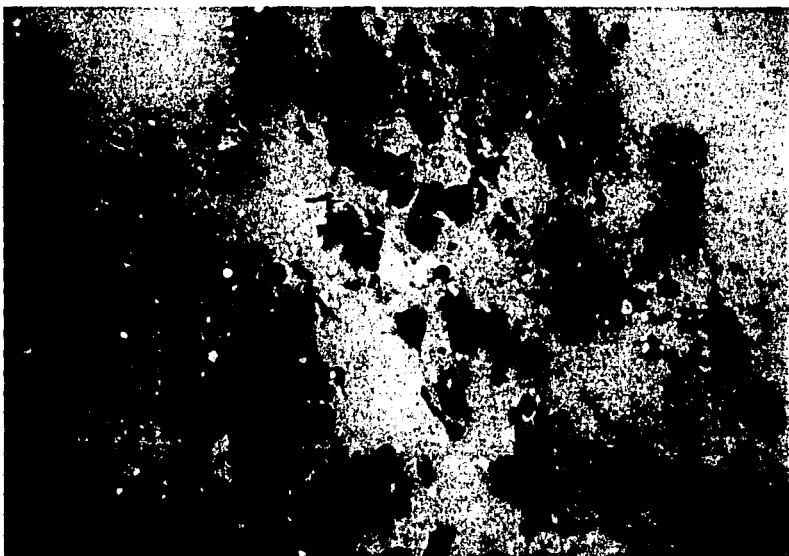


Abajo derecha: se observa ampolla
subcornea del pénfigo foliáceo y
seborreico.



Arriba: Inmunofluorescencia directa: presencia de depósitos de IgG entre las células del estrato espinoso.

Abajo: Citodiagnóstico de Izanck: células epidérmicas acantolíticas.



ETIOPATOGENIA

MECANISMO DE PRODUCCION DE LAS LESIONES

Se considera que las lesiones del pénfigo se desarrollan de acuerdo al siguiente esquema:

El primer paso, la producción de anticuerpos IgG, es el resultado de un estímulo no conocido. Estos anticuerpos se unen a un antígeno situado en la superficie de las células epidérmicas. La importancia que desempeñan los anticuerpos en la producción de la enfermedad es poco clara, y es más controvertida aún, la secuencia de eventos que siguen a la unión de los mismos.

Han recibido mucha atención dos modelos diferentes pero no exclusivos.

El primero basado en los hallazgos de Hasimoto y cols. (41). Estos autores, identificaron un activador de plasminógeno (AP) en el sobrenadante de cultivos de células epidérmicas humanas incubadas con IgG de pénfigo. De acuerdo con estos investigadores, el incremento en el plasminógeno luego de la unión de las células con el autoanticuerpo, y la subsecuente activación de plasmina, serían los responsables de la acantólisis (65).

El segundo modelo, por Kawana y cols. (41), propone que los anticuerpos del pénfigo son capaces de fijar complemento, alterando de esta forma la integridad de la membrana celular produciéndose acantólisis (fig.1).

Investigaciones recientes han propuesto otros posibles mecanismos que podrían estar involucrados en la acantólisis inducida por los autoanticuerpos.

Es posible, por ejemplo, que el antígeno reconocido por los autoanticuerpos sea una molécula importante en la adhesión de las células epidérmicas (65).

El entrecruzamiento de este antígeno inducido por los autoanticuerpos podría alterar las propiedades adhesivas del antígeno o desencadenar eventos

ACANTOLISIS EN PENFIGO

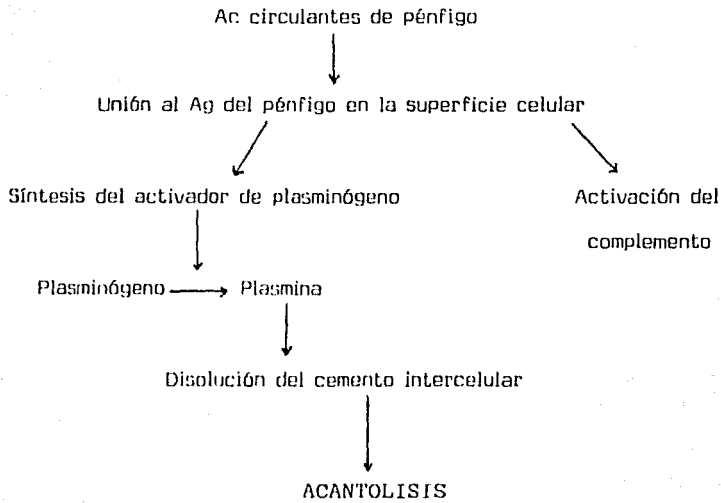


Fig.1. Modelo propuesto del mecanismo de producción de la acantólisis. (tomado de la modificación de Cruz PD, Coldiron BM, Sontheimer MD. J AM ACAD DERMATOL 1987;16:4/2-80).

que conducen a una alteración de la adhesividad celular. Así, Patel y cols.(66), estudiarán la propiedad de los autoanticuerpos de unirse a la superficie celular de queratinocitos murinos en cultivo. Dichos autores, demostrarán mediante inmunoelectromicroscopia la secuencia dinámica de eventos que ocurren después de la unión del anticuerpo a la membrana celular. Los anticuerpos que inicialmente estaban distribuidos en la superficie celular en forma difusa y homogénea, se agrupan en grupos. Subsecuentemente estos anticuerpos son internalizados en vesículas submembranosas y fusionados con lisosomas en el interior de la célula. Estos cambios coinciden con el desarrollo de ensanchamiento de los espacios intercelulares.

La señal inicial que desencadena la acantólisis podría ser la fijación, entrecruzamiento e internalización de los antígenos del pénfigo. Esta hipótesis está basada en las observaciones que la molécula entera de IgG y su fragmento F(ab')₂ del pénfigo, se unen a la superficie de los queratinocitos, son internalizadas y producen enfermedad in vivo, mientras que los fragmentos Fab' se unen a la superficie celular, pero no se internalizan o producen enfermedad (65-66).

Ninguno de los mecanismos propuestos explica adecuadamente la secuencia completa de eventos que conducen a la formación de ampollas en el pénfigo.

PATOGENICIDAD DE LOS ANTICUERPOS DE PÉNFIGO IN VITRO

Los estudios in vitro ofrecen otro tipo de evidencias sobre el papel patógeno de los autoanticuerpos del pénfigo en la inducción de acantólisis. Schitz y Michel (67) y Morioka y cols. (65) demostrarán que el suero de pacientes o la fracción IgG, induce acantólisis en explantes de piel en cultivo. Farb y cols. y Díaz y Marcelo, demostrarán que la IgG de pénfigo produce despegamiento

de las células epidérmicas en cultivos primarios de células epidérmicas murinas (65-68). El despegamiento no ocurre cuando estos cultivos son tratados con IgG humana normal, IgG obtenidas del suero de pacientes con otras enfermedades autoinmunes, o IgG conteniendo anticuerpos específicos para grupos sanguíneos A y B que son expresados en la superficie de células epidérmicas.

PATOGENICIDAD DE LOS ANTICUERPOS EN ANIMALES DE EXPLRIMENTACION

La existencia de pénfigo en animales domésticos no fué documentada hasta 1975, describiéndose en perros, gatos y caballos. Desde entonces, se han hecho investigaciones para reproducir experimentalmente la enfermedad en animales de laboratorio en un intento de entender la patogenia de la enfermedad.

Samms y cols. (69) transfundieron plasma de pacientes con pénfigo a ratones, y demostrarón mediante IFD depósitos de anticuerpos, pero no consiguiéron producir lesión clínica. Estudios posteriores utilizarón la inyección local de anticuerpos de pénfigo en piel de conejo y en mucosa y piel de mono presentándose en ellos, formación incostante de ampollas.

El mejor modelo de pénfigo vulgar in vivo fué descrito por Anhalt y cols. en 1982 (65). Ellos demostrarón que cuando se administran intraperitonealmente las fracciones IgG purificadas del suero de los pacientes con pénfigo vulgar en dosis adecuadas a ratones BALB/c neonatos se reproducen las lesiones clínicas, histológicas e inmunológicas de estas enfermedades humanas en dichos animales. Estos cambios patológicos no se observan en animales que reciben dosis equivalentes de IgG normal. La severidad de la enfermedad producida en estos animales es dependiente de la dosis total de IgG administrada y del título de autoanticuerpos detectados en el suero del ratón. Las lesiones inducidas pueden mantenerse en tanto se continúen las inyecciones, pero una vez

suspendidas cesa la aparición de nuevas lesiones y comienzan a curarse las lesiones antiguas. Estos estudios han sido confirmados y ampliados por Peterson y Wuepper (41). Ellos aislan el antígeno de pénfigo y con él sensibilizan conejos para producir anticuerpos de pénfigo, estos son inoculados en ratas recién nacidas, provocando la enfermedad. Estas investigaciones demuestran el éxito de la transferencia pasiva del pénfigo en animales de experimentación.

EL ANTIGENO EN PENFIGO

Se han identificado varios antígenos en el pénfigo. Son glucoproteínas producidas por las células epidérmicas, se expresan en la superficie celular y parecen tener funciones de adhesión, encontrándose en íntima relación con los desmosomas.

Díaz y cols. aislaron de la saliva, una glicoproteína de 40-50 kdalton de peso, secretada por las células de la mucosa oral que reaccionaba con los anticuerpos del pénfigo (41-68).

En el pénfigo vulgar se han encontrado otros tres antígenos glucoprotéicos extraídos de cultivos de células epidérmicas humanas y de rata. Los dos primeros identificados pesan 130 y 80 kdalton respectivamente. El más recientemente descrito pesa 35 kdalton (70).

Estas variaciones observadas en el tamaño de las moléculas del antígeno pueden deberse a los diferentes métodos utilizados para aislarlo o a la existencia de más de un tipo. Aunque se ha conseguido aislar y caracterizar al antígeno en cultivos de células epidérmicas humanas, la naturaleza exacta del antígeno in vivo permanece sin ser elucidada.

Publicaciones recientes indican que el pénfigo foliáceo y el fuego salvaje comparten antígenos, siendo éstos distintos a los antígenos del pénfigo vulgar.

COMPLEJOS INMUNES

En el suero de algunos pacientes con pénfigo se han encontrado complejos inmunes circulantes. Aunque para algunos autores existe una correlación entre los niveles de estos complejos en el suero y la actividad de la enfermedad, estos hallazgos no han podido ser verificados. Se desconoce el papel exacto que juegan estos complejos en la enfermedad, parece ser que se producen como consecuencia, más que como causa, del daño en los tejidos (73).

MEDIADORES E INTERACCIONES CELULARES

En el infiltrado de pacientes con pénfigo se encuentran frecuentemente eosinófilos y en menor proporción, polimorfo nucleares, aunque su papel en la producción de las lesiones es desconocido. Existen también evidencias de la participación de otras células.

Utilizando cultivos de órgano de piel humana con plasma de pacientes con pénfigo se han encontrado plaquetas, además de eosinófilos, neutrófilos y monocitos, adheridos a las células epidérmicas. Otros estudios revelaron que suspensiones de lisados de plaquetas eran capaces de aumentar la acantólisis en presencia de IgG de pénfigo y en ausencia de activador de plasminógeno (74).

Investigaciones recientes en 11 pacientes con pénfigo vulgar, mostraron aumento en el número de linfocitos T activadores y supresores, junto con aumento de células de Langerhans en los infiltrados (74). Por otro lado, se ha encontrado una disminución de interleucina 2 en linfocitos obtenidos de pacientes con pénfigo vulgar, aunque hasta la fecha se desconoce el significado de estas observaciones (41).

El antígeno del pénfigo foliáceo es un polipéptido de 160 kdalton, denominada desmogleína 1, una proteína de los desmosomas (71).

COMPLEMENTO

El papel del C en la patogénesis del pénfigo es controvertida debido a que el anticuerpo solo, en ausencia de C, puede inducir acantólisis *in vitro*. Sin embargo, muchos estudios han demostrado depósitos del C en el espacio intercelular por IFD.

Existen evidencias de que hay activación de C por la observación de reducción en los niveles de complemento hemolítico total, así como en los niveles individuales en el fluido de las ampollas.

Los primeros intentos para demostrar la capacidad de los anticuerpos del pénfigo para fijar C fracasaron, pero estudios posteriores demostraron que esta fijación se da en algunos pacientes.

También se ha observado que el C puede aumentar el despegamiento celular epidérmico inducido por los anticuerpos, probablemente por un mecanismo de citotoxicidad complemento-dependiente (65).

Anhalt y cols. (72), demostraron que los autoanticuerpos pueden también producir lesiones cutáneas en ratones deficientes en C5 y en ratones BA1B/c que han sido tratados con veneno de cobra para eliminar las reservas de C.

Estos experimentos demuestran que aunque no esencial para la iniciación y propagación de la acantólisis, la activación del C puede aumentar la patogenicidad de los anticuerpos bajo ciertas condiciones.

PROTEINASAS

Farb y cols. fueron los primeros que evidenciaron la existencia de un mecanismo enzimático en la inducción de acantólisis.

Utilizando cultivos de tejido de células epidérmicas humanas demostraron que los anticuerpos del pénfigo estimulaban la liberación de proteinasas y que estas, podrían ser las responsables del despegamiento celular (41). Posteriormente Hashimoto y cols. demostraron que la proteinasa responsable era el activador de plasminógeno (AP) (65).

De acuerdo con estos investigadores, como consecuencia de la unión de las células al anticuerpo del pénfigo, se sintetizan AP en los queratinocitos, el cual, es liberado extracelularmente, catalizando la transformación de plasminógeno en plasmina, la cual, degrada proteínas intracelularmente y de esta forma se completa la acantólisis (Fig.2).

Investigadores recientes, utilizando cultivos de células epidérmicas murinas tratadas con IgG de pénfigo han demostrado que la incorporación de dexametasona puede inhibir la actividad AP; no obstante, estos autores no han podido probar que la dexametasona inhiba la producción de acantólisis, por lo tanto no se ha llegado a demostrar si el incremento en la actividad AP es un evento primario o un fenómeno secundario resultante del despegamiento epidérmico (61).

ACTIVADOR DE PLASMINOGENO

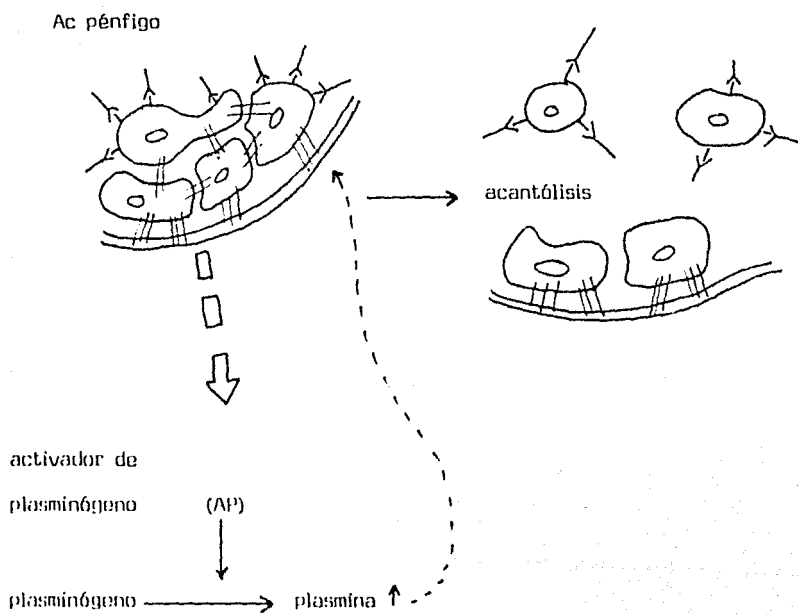


Fig.2

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es diferente para cada variedad.

Pénfigo vulgar: debe diferenciarse del pénfigo benigno crónico familiar, pénfigoide ampolloso, pénfigoide cicatricial, dermatitis herpetiforme, epidermolisis bulosa, líquen buloso, ampollas de porfiria, impétigo, prúrigo ampolloso, eritema polimorfo, toxidermias ampollosas.

En los casos de pénfigo de localización exclusivamente oral se debe de hacer diagnóstico diferencial con estomatitis aftosa recurrente, estomatitis herpética aguda, enfermedad de Behçet, gingivostomatitis necrotizante, enfermedad mano-pie-boca y estomatitis de contacto.

Pénfigo vegetante: se puede confundir con tuberculosis, sífilis vegetantes por su localización genital, toxidermias vegetantes.

Pénfigo foliáceo: debe diferenciarse de eritrodermias exfoliantes.

Pénfigo eritematoso: Puede confundirse con lupus eritematoso y dermatitis seborreica.

CURSO Y PRONOSTICO

Antes del advenimiento de los esteroides, el pénfigo vulgar fué considerado una enfermedad letal. 50% de los pacientes morían dentro de su primer año de diagnóstico. La mortalidad estimada era del 60 a 90% (1-41-75). Con la introducción de los esteroides los índices de mortalidad descendieron de un 15 a 45% (76-77), en los últimos años este porcentaje se ha reducido a un 5 a 15% (78).

Este continuo descenso en la mortalidad es debido, en parte, a la introducción de nuevas modalidades terapéuticas (agentes inmunosupresores y plasmaféresis), aunque esta puede no ser la única explicación. La instauración temprana de la terapia, el diagnóstico precoz, y quizás la más importante, el mejor y más oportuno tratamiento de las numerosas complicaciones derivadas de la terapia esteroidea han contribuido a la mejora del pronóstico del pénfigo.

Las causas más comunes de muerte en los pacientes de pénfigo son las infecciones y el embolismo pulmonar (79-80).

La bacteria patógena más frecuente es *Staphylococcus aureus*, siendo la piel el primer sitio de infección. La septicemia que conduce a fatales consecuencias es precedida con frecuencia por neumonía (81). Las infecciones por hongos y virus también son frecuentes en pacientes tratados con glucocorticoides y/o agentes inmunosupresores (82).

Varios autores consideran que los siguientes indicadores pronósticos juegan un importante papel a la hora de evaluar a los pacientes:

Edad del paciente al inicio de la enfermedad. El pronóstico es peor cuando la enfermedad se presenta después de los 50 años (76).

Progresión de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con actividad mínima por períodos prolongados de tiempo, tienen mejor pronós-

tico, que aquellos con diseminación rápida de su enfermedad (81).

Inicio del tratamiento. Los pacientes en los que se instaura el tratamiento entre el primero y sexto mes de efectuado el diagnóstico, tienen mejor pronóstico (80-81).

Extensión de la enfermedad. Es un importante indicador pronóstico. Pacientes con enfermedad muy extensa, tienen un aumento de su mortalidad (83).

Dosis requerida de glucocorticoides para conseguir el control de la enfermedad. La mayoría de las muertes ocurren en pacientes que reciben más de 180 mg/día de prednisona (81).

Variante clínica. El pénigo vulgar tiene el peor pronóstico con alta mortalidad. Las demás formas clínicas, generalmente tienen un curso más benigno con mortalidad más baja (41).

El curso del pénigo es variable e impredecible para cada paciente en particular. Así, en una serie de 63 pacientes seguidos por 15 años, 10% murió por complicaciones del tratamiento, 8% murieron por causas no relacionadas con su enfermedad o tratamiento, 40% estuvieron libres de enfermedad no requiriendo tratamiento, 15% necesitarán de dosis bajas de esteroides y/o inmunosupresores para permanecer en remisión, 27% necesitaron tratamiento constante por brotes continuos. El intervalo entre las recurrencias fué variable, de 2 meses a 10 años (84).

TABLA No. 13

SITUACION DE LOS 37 PACIENTES QUE SEGUIAN EN CONTROL EN ENERO DE 1990

No. de pacientes

En tratamiento con dosis de prednisona de 40 mgr. o superiores.....	7
En tratamiento con dosis de mantenimiento. Con lesiones.....	9
En tratamiento con dosis de mantenimiento. Sin lesiones.....	11
Sin tratamiento. Sin lesiones.....	10
T O T A L	37

TRATAMIENTO

El tratamiento del pénfigo fué desalentador hasta el advenimiento de los corticoides en los años cincuenta.

En un intento de combatir la enfermedad se usaron muchos medicamentos que en la actualidad son considerados como ineficaces. Así, algunos autores pensaron que eran de gran valor drogas como, acetarsona y carbasona (compuestos orgánicos de arsénico pentavalente), aceite de hígado de bacalao, quinina, ergotamina, estricnina y suramina sódica entre otros (1).

En la actualidad, la base de la terapéutica del pénfigo la constituyen los corticoides sistémicos. Durante los últimos años se han sumado al tratamiento otras drogas tales como, inmunosupresores, sulfonas, plasmaféresis y sales de oro principalmente, con la intención de disminuir las dosis y el tiempo de administración de esteroides, y por ende, sus efectos adversos, buscando aliviar y tal vez prolongar la supervivencia de estos pacientes.

La primera referencia del tratamiento del pénfigo con corticoides fué publicada por Thorn y cols. en 1950, pero los primeros en popularizar su uso fueron Lever y White (78).

Son bien conocidos los múltiples mecanismos de acción y efectos farmacológicos que ejercen los corticoides. En el pénfigo, su efecto benéfico parece deberse a su capacidad para inhibir la síntesis de anticuerpos. Por estudios in vitro, se ha podido demostrar que sólo las grandes dosis son capaces de lograr esta inhibición.

Esta puede no ser la única explicación. Muchos pacientes mejoran a pesar de encontrarse anticuerpos en su sangre. Bystryn (79), observó que las lesiones individuales desaparecían después de inyecciones intralesionales de corticoides, las cuales, no tienen efecto sobre los niveles de anticuerpos séricos.

Mecanismo de acción	MTX	CCF	AZA
Depresión respuesta inmune primaria	2+	2+	2+
Depresión respuesta inmune secundaria	+	2+	+
Efecto antiinflamatorio	+	+	2+
Depresión inmunidad celular	+	2+	+
Efecto mitótico	2+	+	2+
Linfopenia	+	2+	+

Fig.3

Efectos secundarios	MTX	CCF	AZA
Supresión medula osea	+	+	+
Daño hepático	2+	-	+
Teratogénesis	+	+	+
Intolerancia gastrointestinal	+	+	-
Infección	2+	+	+
Caida de pelo	+	2+	-
Azoospermia	+	2+	-
Anovulación	-	2+	-
Úlceras orales	2+	-	-
Cistitis	-	2+	+

Fig.4

El METOTREXATE, antagonista del ácido fólico, usado inicialmente en el tratamiento del pénfigo vulgar por Lever y Goldberg (88).

Ha demostrado ser un agente terapéutico de gran valor, especialmente cuando se usa en combinación con esteroides. Las dosis recomendadas son de 25 a 50 mgr/semanales por vía intramuscular (84).

Actualmente se ha limitado su uso por agravar las lesiones orales ya existentes y provocar la aparición de nuevas, y por predisponer al desarrollo de infecciones graves que comprometen la vida de los pacientes. Esta totalmente contraindicado en pénfigo de localización exclusivamente oral (83-89).

Tanto la CICLOFOSFAMIDA, agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada, como la AZATIOPRINA, un análogo de las purinas derivado de la 6-mercapto-purina, se han usado solos o combinados con esteroides en el tratamiento del pénfigo, a dosis de 50 a 150 mgr/día.

Los efectos con ambas drogas no se observan hasta pasado un período de latencia de 1 a 2 meses desde el inicio de la terapia, por lo cual, no deben ser usados como droga única en fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con formas leves. Usados junto con esteroides permiten disminuir las dosis de estos, y por lo tanto, sus efectos secundarios. Estos resultados se basan en observaciones hechas en pacientes individuales, desafortunadamente no hay datos en la literatura de estudios controlados de grandes series para comprobarlos (90-91-92).

Bystryn, en una extensa revisión de todos los estudios disponibles del uso de inmunosupresores en pénfigo, no encontró diferencias significativas en la mortalidad o proporción de remisiones entre los pacientes tratados con esteroides junto con azatioprina o ciclofosfamida, comparando con la mortalidad o proporción de remisiones, en los pacientes tratados únicamente con esteroides (79).

Un estudio posterior de 44 pacientes llevado a cabo por Smolle, demuestra una tasa de mortalidad a los 5 años de 0% en los pacientes tratados inicialmente con azatioprina y esteroides, comparando con una mortalidad del 17%, en el mismo período de tiempo en pacientes tratados con esteroides sólo (41).

En otro estudio reciente realizado por Abel y cols. en 37 pacientes tratados con esteroides y azatioprina, a los cuales siguieron por 4 a 16 años, mostró una tasa de mortalidad total de 7%. Los efectos secundarios fueron poco frecuentes, y atribuidos a los esteroides más que a la azatioprina. Este estudio representa la primera investigación de la eficacia y seguridad a largo plazo de un agente inmunosupresor (93).

Sin embargo, no hay que olvidar que los inmunosupresores tienen serios efectos adversos. Hacen falta estudios comparativos de los efectos secundarios entre pacientes tratados con regímenes combinados con aquellos tratados con esteroides solo.

Podemos concluir que, en el momento actual, las indicaciones para el uso de drogas inmunosupresoras son:

1. Tratamiento inicial de pacientes con contraindicaciones relativas para el uso de esteroides, o de aquellos, con mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios durante la terapia.
2. Pacientes que no responden a altas dosis de esteroides, administrados por largos períodos de tiempo.
3. Aquellos pacientes en que los intentos por reducir las dosis de esteroides se asocian con reactivación de la enfermedad.

Otro agente introducido primeramente por Pennys y cols. para el tratamiento del pénfigo, es el ORD.

En su estudio de 18 pacientes tratados con sales de oro por cuatro años, 72% mejoraron, ninguno murió y la remisión completa fué inducida en 8 (94).

Casos individuales y estudios de pequeños grupos también muestran que las sales de oro son efectivas en el manejo del pénfigo. Sin embargo, no existen diferencias significativas en la proporción de remisiones entre pacientes tratados con oro sólo, comparando con los tratados con esteroides únicamente (79).

Tampoco hay que olvidar, que aunque se puede iniciar el tratamiento únicamente con sales de oro, su efecto terapéutico no se observa hasta 6 semanas después de iniciar la medicación.

En cuanto a su mecanismo de acción, se sabe que las sales de oro tienen actividad antiinflamatoria, disminuyendo la liberación de histamina y de diversas enzimas lisosómicas, pudiendo actuar en este sentido en la supresión de la formación de ampollas en el pénfigo.

Su función sobre la inmunidad celular y humoral es controvertida. Aunque se detecta una disminución de las inmunoglobulinas séricas, que en el enfermo se traduce por un descenso de los anticuerpos antiepiteliales, no se observa directamente un efecto inmunosupresor y posiblemente este hallazgo sea un fenómeno secundario al mismo tratamiento y poco conocido todavía (95).

Las dosis habituales son de 25 a 50 mgr. semanales hasta que la dosis acumulativa llega a 1 gr. Una vez conseguida la remisión, las dosis semanales se reducen a una al mes para después discontinuar el tratamiento (94-95-96).

El tratamiento con oro no está exento de complicaciones. Los efectos tóxicos más comunes son los que afectan la piel y las mucosas (Fig.5). Puede inducir trombocitopenia, supresión de la médula ósea, glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, reacciones tóxicas severas como encefalitis, hepatitis e infiltrados pulmonares (95).

REACCIONES MUCOCUTANEAS DE LAS SALES DE ORO

Prurito generalizado

Sabor metálico

Vulvitis

Vaginitis

Faringitis

Glositis

Erupción inespecífica

Erupción tipo liquen plano

Erupción tipo pitiriasis rosada

Acné

Vasculitis

Eritema nudoso

Crisiasis

Púrpura

Eritema multiforme

Dermatitis seborreica

Fig.5

Otras terapias que se han reportado como beneficiosas en el manejo del pénfigo son sulfonas, ciclosporina y etretinato.

La SULFONA se ha usado en el tratamiento del pénfigo sola o como terapéutica coadyuvante de los esteroides. Su mecanismo de acción en esta enfermedad es desconocido. Se aprecia una mejor respuesta en los pénfigos superficiales y/o cuando se detecta espongiosis eosinofílica en la biopsia, sin embargo, se ha descrito buena respuesta en todas las formas de pénfigo (97-98).

Las dosis utilizadas van de 100 a 300 mgr/día y permiten la reducción e incluso la suspensión de los corticoides (97-99).

En un estudio reciente, 9 pacientes con pénfigo foliáceo fueron tratados con dapsona como droga inicial, 5 de ellos respondieron a las dos semanas de tratamiento, con disminución de al menos el 50% de sus lesiones.

Los autores recomiendan ensayar esta combinación, ya que la toxicidad global de la misma es menor que si se añaden inmunosupresores (100).

No hay que olvidar que las sulfona produce en todos los pacientes un cierto grado de anemia hemolítica, por lo general asintomática, pero que puede descompensar a pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria. Con el fin de disminuir los riesgos de toxicidad debe practicarse una analítica de control antes de iniciar el tratamiento, luego semanalmente hasta conseguir el control de la enfermedad, y después con periodicidad mensual. Una reducción significativa de la hemoglobina (menor de 10-12 g) o una granulocitopenia o la aparición de sintomatología secundaria a metahemoglobinemia, obliga a suspender el tratamiento.

La CICLOSPORINA, es un potente inmunosupresor, utilizado principalmente en la profilaxis y tratamiento del rechazo de órganos transplantados. Aunque su mecanismo exacto de acción continúa estudiándose, parece ser que actúa selectivamente sobre los linfocitos T cooperadores. Produce supresión reversible de la inmunidad celular y humoral sin producción de leucopenia o efectos tóxicos sobre la médula ósea. Su principal efecto colateral es la nefrotoxicidad, que puede ser minimizada usando dosis bajas y midiendo los niveles séricos de la droga (101-102).

Thivolet y cols. reportan mejoría con el uso de ciclosporina a dosis de 5 a 10 mg/Kg/peso en dos pacientes con pénfigo vulgar, así como en un paciente con pénfigo eritematoso y en otro con pénfigo foliáceo (103).

Barthelemy y cols. estudiaron el efecto de la ciclosporina en 9 pacientes con pénfigo vulgar. De 4 pacientes tratados únicamente con ciclosporina, solamente uno mejoró. Otros 4, resistentes a la terapia con esteroides mejoraron después de la incorporación de ciclosporina. El último paciente tratado desde el comienzo con terapia combinada (ciclosporina-corticoides) no mostró ninguna mejoría. Los autores concluyen que la droga no parece ser adecuada en la fase aguda del pénfigo, pero usada junto con esteroides permite una disminución significativa de las dosis de estos (104).

Otra droga que ha mostrado ser eficaz en un paciente con pénfigo vegetante y en otro con pénfigo herpetiforme es el ETRETINATO (41).

No obstante, se necesitan más trabajos clínicos antes de poder extraer conclusiones de los efectos potenciales que estas dos drogas pueden ejercer en el tratamiento del pénfigo.

Uno de los más recientes tratamientos para el manejo del pémfigo es la PLASMAFERESIS. Este procedimiento permite, al menos temporalmente, una deplección rápida de los niveles de anticuerpos circulantes (105).

El primer caso de mejoría con plasmaféresis en un paciente de pémfigo fué documentado en 1987 (106). Desde entonces existen numerosas publicaciones de casos individuales y estudios no controlados en varios pacientes, que intentan verificar el éxito potencial de la plasmaféresis como tratamiento auxiliar en el pémfigo.

Todos estos estudios refieren la necesidad de un tratamiento conjunto con inmunosupresores o altas dosis de esteroides con el objeto de prevenir el rebote en el título de anticuerpos que se produce una vez concluida la plasmaféresis. En este rebote están implicados dos procesos diferentes; el primero es secundario o menos importante, y se produce a las 24 a 48 horas, debido a la difusión pasiva de inmunoglobulinas extravasculares dentro del compartimento vascular, y no puede ser alterado porque se trata de un fenómeno físico. El segundo ocurre a los 2 o 3 días y alcanza su pico máximo a la semana, se debe a un mecanismo de retroalimentación que regula los niveles de anticuerpos en el suero. Esta síntesis de nuevos anticuerpos como resultado de la deplección causada por la plasmaféresis puede prevenirse mediante el uso de inmunosupresores (79-107).

En el momento actual la plasmaféresis está indicada en aquellos pacientes con enfermedad extensa y actividad, que no responden a terapia convencional.

Los efectos secundarios de la plasmaféresis incluyen; disminución de los factores de la coagulación, alteración en el balance electrolítico, infecciones, fiebre, escalofríos, hipotensión y dificultad para el acceso venoso.

Otro procedimiento ensayado con éxito en un paciente con pénfigo vulgar es la FOTOFERESIS EXTRACORPÓREA. Este tratamiento implica la ingestión de 8-metoxi-psoraleno seguido del paso de la sangre del paciente a través de un aparato que la expone a la luz ultravioleta. Aunque hace falta un protocolo de investigación, esta interesante nueva modalidad de terapéutica puede servir como régimen de tratamiento y como modelo que permita elucidar la fisiopatología del pénfigo (41).

Recientemente, Naito y cols. han propuesto un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento del pénfigo con INHIBIDORES DE PROTEINASA SERINA. En experimentación animal demuestran que dos inhibidores de proteínasa serina; uno sintético, la FOY-305; y el otro, un inhibidor plasmático natural la alfa 1-IP, son capaces de inhibir la acantólisis inducida en ratones por inyección intraperitoneal de anticuerpos de pénfigo (108).

Para el TRATAMIENTO TÓPICO se emplean fomentos con sulfato de cobre al 1/1000 o permanganato de potasio al 1/10.000 si hay infección secundaria y muchas costras, posteriormente se cubre la superficie afectada con talco esteril o una pasta al agua.

En períodos de descamación es mejor usar lubricantes. También son eficaces los esteroides tópicos en casos de enfermedad leve o en formas no ampollosas. Para las lesiones orales puede usarse lidocaina viscosa o enjuagues con solución salina y peróxido de hidrógeno diluido. Una mezcla oral de 10 ml de Decadron, 30 ml de tetraciclina, 20 ml de Benadryl disueltos en 60 ml de lidocaina viscosa empleada como enjuague durante cinco minutos antes de las comidas, con frecuencia proporciona un alivio importante (109).

Los corticoides intralesionales resultan muy eficaces para el control de casos leves con pocas lesiones. En casos más extensos para lograr la resolución de lesiones recalcitrantes, o para el tratamiento de nuevas lesiones en pacientes bien controlados sin necesidad de recurrir al aumento de la dosis de esteroides sistémicos. Una buena opción para esta modalidad terapéutica es el acetinado de triancenolona diluido en suero salino (3 a 4 mg/ml). En lesiones orales pueden usarse concentraciones más altas ya que son más resistentes a la atrofia (79).

Aunque para el tratamiento del pénfigo se han propuesto regímenes muy diferentes, los empleados por Bystryn (79) y Luis Díaz (110) son muy acertados. A continuación resumimos brevemente las pautas generales seguidas por estos autores.

La terapia inicial se determina por la extensión y el grado de progresión de la enfermedad cuando el paciente es visto por primera vez. Inicialmente se administran 60 a 100 mgr de prednisona al día, sola o combinada con inmunosupresores en casos particulares.

Para evaluar la eficacia del tratamiento se emplean dos signos clínicos; la estimación del nº de lesiones nuevas aparecidas semanalmente y el grado de curación de las mismas; y la determinación serológica del título de anticuerpos.

Si después de 6 a 8 semanas continúan formándose ampollas nuevas, la dosis de esteroides se aumenta a 150 mgr/día. Si a pesar de estas dosis la enfermedad no se controla ni clínicamente ni serológicamente, debe considerarse la combinación con terapia auxiliar. Esta incluye las opciones siguientes

- * Tratamiento auxiliar con inmunosupresores, sulfonas o sales de oro.
- * 40 a 120 U/día de corticotropín intravenoso.

- * Otro tipo de corticoide en dosis equivalentes a prednisona.
- * Terapia por pulsos con succinato sódico de metilprednisolona.
- * Plasmáferesis conjuntamente con inmunosupresores o prednisona.

Una vez conseguido el control,este tratamiento se mantiene hasta que aproximadamente el 80% de las lesiones estan curadas,no se observa ningun signo de actividad clínica y se aprecia descenso en los títulos de anticuerpus circulantes. Posteriormente la dosis de prednisona se disminuye gradualmente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 mgr a días alternos. Después de la completa supresión de los esteroides, los inmunosupresores se retiran en un período de uno a dos meses.

Si aparecen nuevas lesiones mientras se esta reduciendo la dosis de esteroides se pueden utilizar corticoides intralesionales,y si a pesar de todo no se consigue el control,las dosis de prednisona deben ser incrementadas al 25-50%.

Una vez que el paciente se encuentra en remisión sin recibir tratamiento alguno,se evalua cada 3 o 4 meses en busca de signos de actividad clínica y serológica.

Con este metodo,estos autores consiguen remisiones prolongadas (18 a 48 meses) en 1/3 de sus pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una cuidadosa historia clínica del paciente,dirigida a evaluar antecedentes de úlcera duodenal, diabetes o exposición a tuberculosis,en cuyo caso se debe administrar 300 mgr/día de Isoniacida mientras dure el tratamiento.

También se practica examen general de orina,biometría hemática y una radiografía de torax.

Como la mayoría de los agentes inmunosupresores son metabolizados en hígado y riñón se debe evaluar la función de estos órganos con los exámenes correspondientes.

La toxicidad potencial sobre la médula ósea, se debe monitorizar semanalmente con recuento de células sanguíneas, incluyendo plaquetas durante el primer mes de la terapia, después cada 15 días.

Como las altas dosis de esteroides son capaces de inducir úlcera gástrica y duodenal, los pacientes son alentados a comer dieta blanda y antiácidos entre las comidas.

La dieta debe ser rica en potasio, así como en proteínas y calcio para contrarrestar el efecto catabólico de los corticoides.



Pénfigo vulgar: costras melicéricas y sanguíneas en piel cabelluda y cara, antes y después del tratamiento.

5. MATERIAL Y METODOS

Para realizar este estudio se revisaron los expedientes de pénfigo de los archivos de la Clínica de Enfermedades Ampollosas y los del Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua, durante el período comprendido de Enero de 1982 a Septiembre de 1989. Su estado fué determinado en Enero de 1990.

Se incluyeron únicamente los casos cuyo diagnóstico había sido confirmado mediante biopsia y en algunos casos, por estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta.

De cada expediente se obtuvieron los datos siguientes:

- Identificación.
- Edad.
- Sexo.
- Topografía de la dermatosis.
- Diagnóstico clínico.
- Diagnóstico histopatológico.
- Inmunofluorescencia.
- Tiempo de evolución previo al diagnóstico.
- Tratamiento empleado.
- Tiempo de seguimiento.
- Evolución.
- Estado actual.
- Complicaciones.
- Enfermedades asociadas.

6. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 83 pacientes cuyo diagnóstico se demostró mediante biopsia en todos los casos, y por estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta en 22.

Fueron excluidos 20 pacientes por carecer de estudio histopatológico confirmatorio del diagnóstico clínico, 7 de los cuales fueron canalizados a hospitalización al momento de consultar, por presentar mal estado general y carecer el centro de posibilidades de internamiento.

A continuación se presentan una serie de tablas y gráficas, resumiendo los datos de los pacientes estudiados.

TABLA No. 1

Número de consultas de primera vez y número de casos diagnosticados por año de las distintas formas clínicas de pénfigo, así como el porcentaje de éstas con respecto a la consulta general.

AÑO	No. CONSULTAS PRIMERA VEZ	No. CASOS	P. VULGAR	P. SEBORREICO	P. FOLIACEO	P. VEGETANTE	%
1982	40.580	10	7	3	0	0	0,02%
1983	46.499	11	8	3	0	0	0,02%
1984	34.823	13	11	2	0	0	0,03%
1985	45.673	12	9	3	0	0	0,02%
1986	38.332	13	8	4	1	0	0,03%
1987	45.939	9	7	1	1	0	0,01%
1988	48.034	9	6	2	0	1	0,01%
1989	48.023	6	5	0	1	0	0,01%
TOTAL	347.903	83	61	18	3	1	0,02%

GRAFICA No. 1
GRAFICA DE CASOS POR AÑO

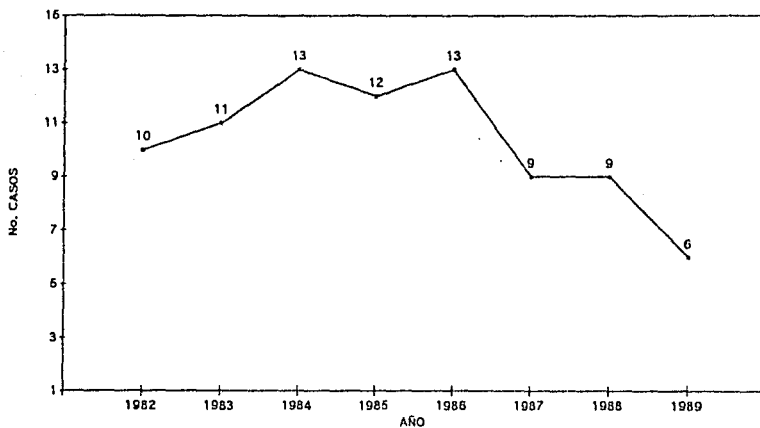


TABLA No. 2
TABLA DE DISTRIBUCION POR SEXOS

		PORCENTAJE
HOMBRES	46	55%
MUJERES	37	45%

GRAFICA No. 2
GRAFICA DE DISTRIBUCION POR SEXOS

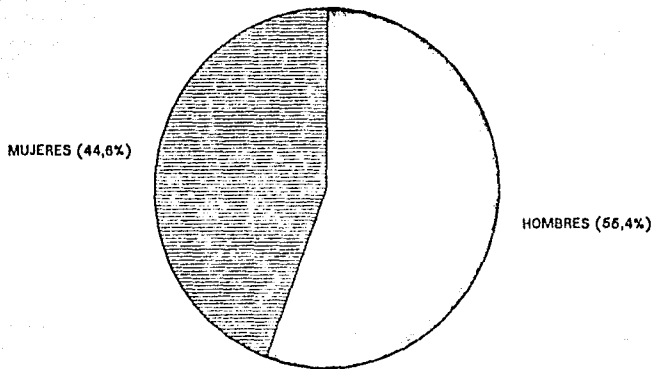


TABLA No. 3

TABLA DE DISTRIBUCION POR EDADES

EDADES EN AÑOS	No. DE PACIENTES
11 A 20	5
21 A 30	11
31 A 40	20
41 A 50	13
51 A 60	21
61 A 70	7
71 A 80	5
81 A 90	1
TOTAL	83

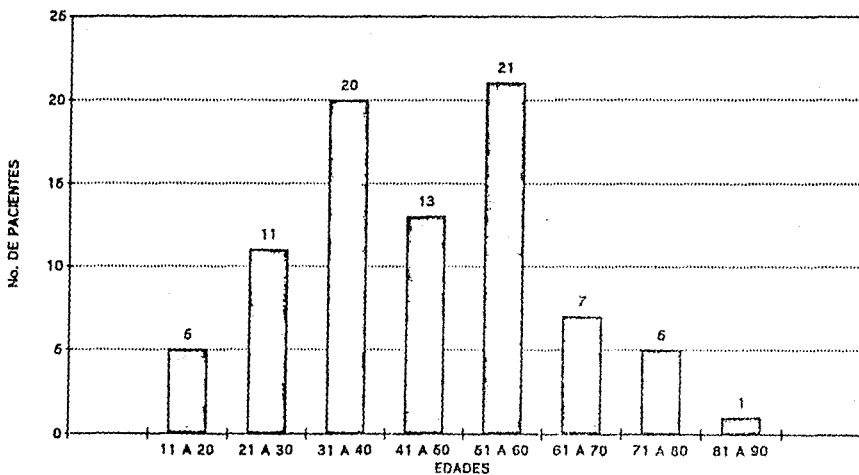
GRAFICA No. 3
GRAFICA DE LA DISTRIBUCION POR EDADES

TABLA No. 4

TOPOGRAFIA DE INICIO DEL PENFIGO VULGAR

	No. DE	
	<u>PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
Mucosa oral	27	44%
Piel cabelluda	16	26%
Cara	5	8%
Tronco	6	10%
Extremidades	1	2%
Diseminada	2	3%
Desconocida	4	7%
	-----	-----
TOTAL	61	100%

TOPOGRAFIA DE INICIO DEL PENFIGO SEBORREICO

	No. DE	
	<u>PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
Cara	9	53%
Piel cabelluda	4	24%
Tronco	4	24%
	-----	-----
TOTAL	17	100%

.....
 TABLA No. 5
 TOPOGRAFIA DE 83 PACIENTES DE PENFIGO

Topografia	P.V.(61)	P.S.(18)	P.F.(3)	P.VEGT.(1)	TOTAL	%
Oral	56	0	0	1	57	69%
Piel cabelluda	49	16	1	1	67	81%
Cara	40	18	3	1	62	75%
Cuello	15	0	3	0	18	22%
Tronco	52	16	3	1	72	87%
Ext. superiores	31	7	3	0	41	49%
Ext. inferiores	29	0	3	0	32	39%
Axilas	12	0	0	1	13	16%
Ingles	6	0	2	0	8	10%
Mucosa nasal	6	0	0	0	6	7%
Conjuntiva	4	0	0	0	4	5%
Genitales	10	0	0	0	10	12%
Ano	5	0	0	0	5	6%
Pies	4	0	1	0	5	6%
Manos	3	0	2	0	5	6%

TABLA No. 6

TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DIAGNOSTICO

<u>MESES</u>	<u>No. DE PACIENTES</u>
1 - 5	35
6 - 10	18
11 - 15	12
16 - 20	2
21 - 25	6
26 - 30	2
31 - 35	3
36 - 40	2
41 - 45	1
46 - 50	2

TOTAL	83

TABLA No. 7

DOSIS DE INICIO DE PREDNISONA

DOSIS DE PREDNISONA (MG)	P.V.	P.S.	P.F.	P.VEGT.	No. DE PACIENTES	%
30 - 40	0	2	0	0	2	2%
41 - 50	5	6	0	0	11	13%
51 - 60	9	2	1	0	12	14%
61 - 70	0	3	0	0	3	4%
71 - 80	18	2	1	0	21	25%
81 - 90	0	0	0	0	0	0%
91 - 100	26	3	1	0	30	36%
101 - 110	0	0	0	0	0	0%
111 - 120	3	0	0	1	4	5%
TOTAL	61	18	3	1	83	100%

TABLA No. 8

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE PREDNISONA

DOSIS DE PREDNISONA (MG)	P.V.	P.S.	P.F.	P.VEGT.	No. DE PACIENTES	%
1 - 5	8	5	0	0	13	16%
6 - 10	17	4	0	0	21	25%
11 - 15	14	3	0	1	18	22%
16 - 20	6	4	1	0	11	13%
21 - 25	4	0	0	0	4	5%
26 - 30	1	1	1	0	3	4%
31 - 35	2	0	0	0	2	2%
36 - 40	5	0	0	0	5	6%
41 - 45	0	0	0	0	0	0%
46 - 50	1	0	0	0	1	1%
51 - 60	3	1	1	0	5	6%
TOTAL	61	18	3	1	83	100%

TABLA No. 9

COMPLICACIONES	TOTAL
<u>Infecciosas</u>	
Candidiasis	10
Tiña del cuerpo	3
Infección de vías urinarias	7
Foliculitis	9
Impetigo secundario	6
Conjuntivitis	4
Cuadro bronquial	5
Herpes zoster	2
Herpes simple	4
<u>Metabólicas</u>	
Síndrome de Cushing	22
Diabetes reactiva	16
<u>Otras</u>	
Dermatitis acneiforme	11
Estrías atróficas	4
Telangiectasias	3
Cataratas	2
Úlcera péptica	2
Hipertensión	7
Depresión	6
Osteoporosis	3
Cianosis	4
Anemia hemolítica	2

TABLA No. 10

ENFERMEDADES ASOCIADAS A PENFIGO

ENFERMEDAD ASOCIADA	No. DE CASOS
Diabetes mellitus	5
Hipertensión arterial	2
Cardiopatía isquémica	3
Artritis reumatoide	1
Síndrome nefrótico	1
Miastenia gravis	1
Epilepsia	1
Neurodermatitis	1

TABLA No. 11

TIEMPO DE SEGUIMIENTO

<u>MESES</u>	<u>No. DE PACIENTES</u>
1 - 6	25
7 - 12	7
13 - 18	8
19 - 24	6
25 - 30	9
31 - 36	4
37 - 42	6
43 - 48	3
49 - 54	3
55 - 60	4
61 - 66	3
67 - 72	0
73 - 78	1
79 - 84	0
85 - 90	0
91 - 96	4

TOTAL	83

TABLA No. 12

CONTROL SUBSECUENTE DE PACIENTES DE PENFIGO

<u>AÑO</u>	<u>No. DE PACIENTES</u>	<u>CONTROL SUBSECUENTE</u>	<u>DEFUNCION</u>
1982	10	3	1
1983	11	3	1
1984	13	6	1
1985	12	5	0
1986	13	5	0
1987	9	6	0
1988	9	4	0
1989	6	5	0
TOTAL	83	37	3

TABLA No. 13

SITUACION DE LOS 37 PACIENTES QUE SEGUIAN EN CONTROL EN ENERO DE 1990

	No. de pacientes
En tratamiento con dosis de prednisona de 40 mgr. o superiores.....	7
En tratamiento con dosis de mantenimiento. Con lesiones.....	9
En tratamiento con dosis de mantenimiento. Sin lesiones.....	11
Sin tratamiento. Sin lesiones.....	10
T O T A L	37

7. COMENTARIOS

1. En cuanto a la frecuencia: En los 8 años revisados resultó ser de 0.02%, la cual no difiere del porcentaje encontrado en un estudio previo realizado en este Centro por Cineas (111), quien señala la misma frecuencia. Sin embargo, encontramos diferencias significativas con estadísticas de otros países que en terminos generales señalan una incidencia de 0.5 a 3.2 casos por 100.000 habitantes por año (5-6). También difiere de otros estudios realizados en el Hospital General de Mexico, de la Secretaría de Salud. Medina 0.1% (112), Díaz 0.13% (113) y Robles Maud 0.11% (114).

Estas diferencias observadas pueden deberse a que excluimos del estudio los pacientes que carecían de diagnóstico histopatológico, o a que al tratarse de una enfermedad que con frecuencia va acompañada de mal estado general, los pacientes son canalizados a centros hospitalarios con capacidad de internamiento, o bien puede deberse a la mala detección. Ver tabla nº 1.

2. Con respecto al número de casos por año: Encontramos una variación del 40% (en 1984 y 1986, 13 casos y en 1987 y 1988, 9 casos), lo cual puede deberse al azar o a los motivos anteriormente expuestos. El hecho de que en 1989 encontramos sólo 6 casos es debido en parte a que tuvimos encuesta únicamente nueve meses. Ver tabla y gráfica nº 1.

3. En cuanto a la variedad clínica: La más frecuente fué el pénfigo vulgar con 61 casos, que según la literatura es la variedad más común. Le siguió el pénfigo seborreico con 18 casos. Encontramos 3 casos de pénfigo foliáceo y 1 de pénfigo vegetante que como señalan los textos clásicos esta

variedad representa el 1 a 2 % de todos los casos de pénfigo (24). Ver tabla nº 1.

4.El sexo más frecuentemente afectado fué el masculino con 55% contra 45% del femenino, lo cual no difiere significativamente de la literatura que refiere una aparente igualdad entre ambos sexos (7). Nosotros encontramos una relación 1.2:1. Ver tabla y gráfica nº 2.

5.La edad más afectada resultó ser entre la 4ª y 6ª década, que no difiere de las series consultadas (6-8-9-15-41).

Hay que destacar que 16 pacientes (19%), tenían edades inferiores a 31 años. El caso más joven fué una mujer de 16 años y el de mayor edad un hombre de 83. Ver tabla y gráfica nº 3.

6.En cuanto a la topografía inicial más frecuente en el pénfigo vulgar resultó ser la mucosa oral en el 44%, lo cual es similar a las estadísticas mundiales que señalan esta topografía como el sitio más frecuente de inicio (16-17).

Le siguió la piel cabelluda con 26% que también se refiere con frecuencia.

En el pénfigo seborreico la topografía de inicio más frecuente fué la cara en el 56%, seguida por la piel cabelluda y el tronco con igual frecuencia, 22%.

Desconocemos la topografía de inicio en los tres casos de pénfigo folláceo por no hallarse este dato en los expedientes. El paciente de pénfigo vegetante comenzó con lesiones en axilas. Ver tabla nº 4.

7.Topografía de la enfermedad al momento de consultar: Los sitios de

afectación más frecuente en todas las formas de pénfigo fueron; tronco (85%), piel cabelluda (79%), cara (74%) y mucosa oral (68%), seguido de ambas extremidades, axilas e ingles. Como indica la literatura, si bien cualquier punto del tegumento puede estar afectado, estas son las áreas más comúnmente comprometidas.

Un total de 56 pacientes (92%) de 61 con pénfigo vulgar desarrollaron lesiones orales. Esto concuerda con otros estudios que señalan que el 90% de los pacientes con pénfigo vulgar desarrollan lesiones en cavidad oral, en algún momento durante el curso de su enfermedad (17). En 2 pacientes la enfermedad quedó confinada en esta localización sin extenderse a otras áreas.

Por el contrario, como era de esperar, ninguno de los pacientes con pénfigo seborreico y foliáceo tuvieron lesiones en mucosa oral, lo que implica una de las diferencias clínicas entre estas variedades, ya que la afectación de mucosas es poco común en estas dos últimas (27). Ver tabla nº 5.

8. En cuanto al tiempo de evolución sin diagnóstico en la mayoría de los casos fué de 5 a 15 meses con un máximo de 50 meses en dos casos, lo que nos da idea del desconocimiento de la enfermedad dentro de la formación del médico y por tanto de su detección lo que significa muchas veces un largo peregrinar de los pacientes de un especialista a otro, hasta que la enfermedad llega a manos del dermatólogo. Ver tabla nº 6.

9. Respecto al tratamiento el común denominador fué la prednisona a dosis inicial promedio de 80 a 100 mgr diarios para el pénfigo vulgar y de 50 a 70 mgr para el pénfigo seborreico. El paciente con pénfigo vegetante

recibió 120 mgr, consiguiendose el control con estas dosis, mismas que se mantuvieron entre 2 y 6 semanas hasta que la mayoría de las lesiones estuvieron curadas y no se observó la aparición de nuevas. Ver tabla nº 7.

En este momento se agregó la diamino-difenil-sulfona (DDS) a dosis de 100mgr diarios en 58 pacientes (70%), con el objeto de lograr una reducción en las dosis de mantenimiento de esteroides. Luego se valoró semanalmente un descenso esteroideo entre 5 y 10 mgr en base a la aparición o no de lesiones. De esta manera se alcanzó la dosis de mantenimiento entre 4 a 20 semanas.

Las dosis de mantenimiento en la mayoría de los pacientes fué de 5 a 15 mgr, dosis que les permite llevar una vida normal y regresar a sus actividades. Ver tabla nº 8.

En 6 pacientes se usó Azatioprina a dosis de 150 mgr diarios por falta de respuesta a los esteroides, observandose buenos resultados.

Un paciente se manejó mediante plasmaféresis en un hospital de los Estados Unidos de América, obteniendo mejoría transitoria.

Para tratar de disminuir los efectos secundarios derivados del tratamiento prolongado con esteroides, a todos los pacientes se les administró antiácidos, diuréticos, potasio como medicamento o en la dieta e isoniacida, así como sulfato ferroso a los pacientes en tratamiento con DDS.

10. Entre las complicaciones más frecuentes se encontró en primer lugar a los procesos infecciosos, debiendose esto obviamente a la inmunosupresión causada por los esteroides. El segundo lugar lo ocuparon las metabólicas como el síndrome de Cushing y la diabetes reactiva. Ver tabla nº 9.

4 pacientes recibiendo DDS desarrollaron cianosis sugestiva de meta-

hemoglobina y 2, anemia hemolítica, lo que obligó a suspender la medicación en todos los casos.

No encontramos complicaciones atribuibles a Azatioprina.

11. Enfermedades asociadas: Se encontró la asociación de Artritis Reumatoide con pénfigo vulgar en un caso y de Miastenia Gravis con pénfigo seborreico en otro. La miastenia fué diagnosticada trece meses después de haber hecho el diagnóstico de pénfigo. Ambas asociaciones han sido referidas en la literatura (15-41).

Las otras asociaciones encontradas representan la coexistencia de dos enfermedades de forma coincidental. Ver tabla nº 10.

12. En cuanto al tiempo de seguimiento y control subsecuente: Encontramos un alto índice de deserción de la consulta (56%). Ver tabla nº 12.

Sus tiempos de seguimiento total se consideran en la tabla general.

Muestra una media de 27 meses con valores extremos de 1 y 98 meses, siendo el intervalo de mayor frecuencia de 1 a 6 meses. Ver tabla nº 11.

El alto índice de deserción implica la imposibilidad de valorar en forma real la evolución y sobrevida de los pacientes.

13. Mortalidad: Unicamente tenemos conocimiento de 3 casos de muerte en los pacientes del grupo estudiado. Dos pacientes de pénfigo vulgar; uno por cetoacidosis diabética al año de seguimiento, presumiblemente por descompensación de su diabetes preexistente a causa del tratamiento; y el otro, por bronconeumonía al año. El tercero, un paciente con pénfigo seborreico, murió por peritonitis a los cuatro meses.

La mortalidad del 3.6% encontrada en esta serie no es significativa, ya que no se pudo contar con el seguimiento periódico de los pacientes por su deserción.

14. Situación de los pacientes que seguían en control en Enero de 1990:

De 37 pacientes que seguían acudiendo a control en Enero de 1990, 7, estaban recibiendo dosis de 40 mgr de prednisona o superiores junto con 100 mgr de DDS y 2 de ellos, Azatioprina. Todos presentaban con lesiones diseminadas.

9 pacientes se encontraban en tratamiento con dosis de mantenimiento, 6 de ellos junto con DDS. Tenían pocas lesiones y la mayoría de ellas en boca y piel cabelluda con lenta y laboriosa epitelización.

Localizaciones ambas señaladas como más resistentes al tratamiento.

5 pacientes se estaban aplicando corticoides tópicos como tratamiento de apoyo, con el objeto de evitar el aumento en las dosis de esteroides sistémicos.

11 pacientes no tenían lesiones y estaban recibiendo dosis de mantenimiento entre 1 a 15 meses, 4 de ellos se encontraban tomando únicamente DDS.

10 pacientes no tenían lesiones ni recibían ningún tipo de tratamiento por tiempos variables, de 4 a 50 meses. Ver tabla nº 13.

8. CONCLUSIONES

En función de los resultados previamente analizados podemos concluir:

1. Respecto a la frecuencia en los 8 años estudiados resultó ser de 0.02%, frecuencia que difiere tanto de las series mundiales, como de estudios previos efectuados en nuestro medio. Por lo que concluimos que se trata de una enfermedad de incidencia muy baja en nuestro Centro, explicable en parte por las razones ya expuestas. No obstante consideramos necesario investigar más profundamente este hecho.

2. El análisis de grupos etarios nos muestra un predominio del pénfigo entre la 4ª y 6ª décadas de la vida, similar a otras series.

Es importante el número de casos pertenecientes a grupos etarios menores (16 pacientes por debajo de 31 años).

3. El sexo más afectado en nuestra serie fué el masculino, 55%, contra 45% del femenino. Aunque no difiere significativamente de la literatura que señala paridad entre ambos sexos, la diferencia que encontramos nos parece debida al azar.

4. Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad sin diagnóstico en la mayoría de los casos fué de 5 a 15 meses, con demoras superiores en 18 pacientes (21%), situación a tener en cuenta. Valdría la pena llevar a cabo programas de educación sanitaria dirigidas al médico general.

5. En cuanto al tratamiento, pensamos que las dosis de esteroides utilizadas

de inicio, son satisfactorias para conseguir el control temprano de la enfermedad.

La respuesta a DDS, administrada como medicamento adyuvante para conseguir una disminución en las dosis de mantenimiento de esteroides fué positiva. No obstante, para valorar la eficacia real de este medicamento es necesario realizar estudios comparativos entre pacientes tratados con regímenes combinados, con aquellos tratados con esteroides solos.

En relación a la Azatioprina tuvimos oportunidad de utilizarla en 6 pacientes, con buena respuesta. Creemos que merece la pena ensayarla, aunque muchas veces, su costo limita su uso en nuestro medio.

El Metrotexate lo usamos en un sólo paciente, lo cual no nos permite extraer conclusiones, aunque nuestra experiencia fué negativa.

6. Entre las complicaciones, como se refiere en todas las series revisadas, el primer lugar lo ocuparon las infecciones, debido a la inmunosupresión causada por los esteroides.

Nos llama la atención el alto número de pacientes, 27, que desarrolló síndrome de Cushing. Se podría ensayar el sistema de días alternos en la administración del esteroide, con lo cual se altera menos el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

La toxicidad atribuible a DDS fué baja, pensamos que es detectable precozmente y reversible con la interrupción del tratamiento, por lo que consideramos necesario seguir investigando sobre esta modalidad terapéutica.

7. Es importante el alto porcentaje de deserción de la consulta (56%), lo

que impide valorar de forma real la evolución de los pacientes.

Consideramos imprescindible reforzar la educación sanitaria de nuestros pacientes, haciendo incapié en la importancia de seguir un control estrecho de su enfermedad.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Lever WF, Talbott JH. Pemphigus. A clinical analysis and follow-up study of sixty-two patients. Arch Dermatol 1942;46:348-57.
2. Lever WF. Pemphigus. Medicine 1953;32:1-123.
3. Beutner EH, Lever WF, Witesky E, Jordan R. Autoantibodies in pemphigus vulgaris, response to intracellular substance of epidermis. J Am Acad Dermatol 1965;192:682-88.
4. Lever WF and Hashimoto K. Pemphigus. J Invest Dermatol 1969;53:373-89.
5. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut from 1972 to 1977. Arch Dermatol 1980;116:1035-7.
6. Krain LS. Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics. Arch Dermatol 1974;110:862-5.
7. Beutner EH, Chrzelski TP. Studies on etiologic factors in pemphigus. J Cutan Pathol 1976;3:67-74.
8. Jordan RE. Chilboob pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1969;99:176-79.
9. Larreque M, et al. Pemphigus foliacee de l'enfant. Ann Dermatol Venereol 1980;107:389-95.
10. Ahmed AR, Sofen H. Familial occurrence of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1982;118:423-4.
11. Voelter W, Newell GB, Newcomer VT, Mickey MR. Familial occurrence of pemphigus foliaceus. Arch Dermatol 1973;108:93-4.

12. Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR, Tiwari JL. HLA-DRW4 in 91% of Jewish pemphigus vulgaris patients. *Lancet* 1979;2:441-2.
13. Krain LS, Terasaki PI, Newcomer VT, Mickey MR. Increased frequency of HLA-A10 in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1973;108:803-5.
14. Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. A review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:2-31.
15. Ahmed AR. Pemphigus current concepts. *Ann Inter Med* 1980;92:396-405.8
16. Eversole LR, Kenney EB, Saben WR. Oral lesions as the initial sign in pemphigus vulgaris *Oral Surg* 1972;33:354-61.
17. Meure M, Millins JL, Rogers RS, Jordon RE. Oral pemphigus vulgaris. A report of ten cases. *Arch Dermatol* 1977;113:1520-24.
18. Kaplan RP, Touloukian J, Ahmed AR, Newcomer VD. Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:682-7.
19. Parameswara RM, Chinnappala H, Naik RN. Onychomadesis associates with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1981;117:759-60.
20. Freiberg D. Pemphigus. *Arch Dermatol* 1971;104:449-51.
21. Sison F, Bystryjn JC. Regional variations in antigenic properties of skin. A possible cause for disease-specific distribution of skin lesions. *J Ex Med* 1986;164:2125-30.
22. Asboe-Hansen G. Blister-spread induced by finger pressure, a diagnostic sign in pemphigus. *J Invest Dermatol* 1960;34:5-9.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

23. Combes F, Canizares O. Eosinophilia in pemphigus. Arch Dermatol 1960;62: 786-804.
24. Razzaque A, Blose A. Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeau type. Int J Dermatol 1984;23:135-41.
25. Jordon RE. "Pemphigus". In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill 1987:571-9.
26. Premalatha S. Cerebiform tongue. Br J Dermatol 1980;104:587.
27. Perry MO. Pemphigus foliaceus. Arch Dermatol 1961;83:52-72.
28. Larrègue M, Bressieux JM, Bureau B, Gallet P, Rat JP, Pinalie A. Pemphigus foliacé de l'enfant. Evolution sous corticothérapie et immunodépresseurs pendant deux ans. Ann Dermatol Venereol (Paris) 1980;389-395.
29. Díaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Lombardi C. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). Clinical features and immunopathology. J Am Acad Dermatol 1989;20:657-59.
30. Azulay RD. Brazilian pemphigus foliaceus. Int J Dermatol 1982;21:121-4
31. Roscoe JT, Naylor PH, Díaz LA et al. Elevated thymosin alpha 1 levels in Brazilian pemphigus foliaceus. Br J Dermatol 1986;115:147-50.
32. Stanley JR, Klaus-Kovtun V, Sampaio SA. Antigenic specificity of fogo selvagem autoantibodies is similar to North American pemphigus foliaceus and distinct from pemphigus vulgaris. J Invest Dermatol 1986;87:197-201.
33. Castro RM, Roscoe JT, Sampaio SA. Brazilian pemphigus foliaceus. In: Ahmed AR et al. Clinics in dermatology vol 1. Philadelphia: JB Lippincott 1983:22-41.

34. Amerian ML,Ahmed R. Pemphigus erythematosus. Presentation of four cases and review of literature. J Am Acad Dermatol 1984;10:215-22.
35. Amerian ML,Ahmed R. Pemphigus Erythematosus.Seneear-Ushen Syndrome Int J Dermatol 1985;24:16-25.
36. Beutner EH,Chozelski TP. Studies on etiologic factors in pemphigus. J Cutan Pathol 1976;3:67-79.
37. Chorzelski TP,Jablonska S,Blaszcyk M. Immunopathological investigations in the Seneear-Ushen Syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus).Br J Dermatol 1968;80:211-17.
38. Ingber A,Feuerman EJ.Pemphigus with characteristics of dermatitis herpetiformis.A long-term follow-up of five patients. Int J Dermatol 1986;25:575-9.
39. Maciejowska E,Jablonska S,Chorzelski TP. Is the pemphigus herpetiformis an entity ?. Int J Dermatol 1987;26:571-77.
40. Vicente MA,Iranzo P,Castell T,Palau,Mascaró JH. Pénfigo herpetiforme asociado a neoplasia pulmonar. Med Cut I.L.A 1989;17:373-78.
41. Korman N,Cleveland OM. Pemphigus. J Am Acad Dermatol 1988;18:1229 - 38.
42. Pisani M,Ruocco V.Drug-induced pemphigus.Clin Dermatol 1986;4:118-37.
43. Zane J,Ward J,Boyce E,Schupbach C. Penicillamine induced pemphigus. JAMA 1982;247:2705-7.
44. Ruocco V,De Angelis E,De Luca M,Pisani M,Prata G. Specific incorporation of penicillamine into the epidermis of mice. Br J Dermatol 1983;108: 441-44.

45. Ruocco V, De Luca M, Pisani M, De Angelis E, Viatle O. Pemphigus provoked by D-penicillamine. *Dermatologica* 1982;1164:236-48.
46. Enjolraus O, Sedel O, Leibowitch M, Escande JP. Pemphigus induits. *Ann Dermatol Venereol* 1987;119:25-37.
47. Stores JS, Galen WK, Neshitt LT. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:929-32.
48. Moncada B, Kettelsen J, Hernandez-Moctezuma JI, Ramirez F. Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol* 1982;106:465-8.
49. Honeyman J, Eguiguren G, Pinto A, Honeyman AR, De la Parra MA. Bullous dermatoses of pregnancy. *Arch Dermatol* 1981;117:264-7.
50. Wassertrum N, Laros RK. Transplacental transmission of pemphigus. *JAMA* 1983;249:1480-2.
51. Ahmed AR, Salm M. Juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:799-807.
52. Sanchez JI, Vazquez F, Garcia-Perez A. Pénfigo tipo espongiosis eosinofílica asociado a carcinoma de pulmón. *Actas Dermo-Sif* 1985;76:163-76.
53. Saikia NK. Pemphigus and malignancy. *Br J Dermatol* 1973;88:407.
54. Emerson RL, Wilson-Jones E. Eosinophilia spongiosis in pemphigus. A report of an unusual histological changes in pemphigus. *Arch Dermatol* 1968;97:252-57.
55. Lever WF. *Histopatología de la piel*. Edit. Interamericana, Buenos Aires Argentina. 5 ed., 1979.

56. Hashimoto K, Leve WF. An electron microscopic study on pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement. *J Invest Dermatol* 1976;48:540-52.
57. Jordon RE, Schoroeter AC, Rogers RS, Perry MD? Classical and alternate pathway activation of complement in pemphigus vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 1974;63:256-9.
58. Moy R, Jordan RE. Immunopathology in pemphigus. *Clin Dermatol* 1983;1:72-82.
59. Katz SI, Holpin KM, Inderbitzin TM. The use of human skin or the detection of antiepithelial autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1969;53:390-99.
60. Sabolinski ML, Beutner EM, Krusny S et al. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence test on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol* 1987;88:545-9.
61. Díaz Pérez JI, Jordon RE. Inmunología de las enfermedades ampollosas (pénfigo vulgar y pemfigoide ampolloso). *Med Cut I.L.A* 1974;4:271-80.
62. Fitzpatrick RE, Newcomer VG. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980;116:285-90.
63. Creswell SN, Black MM, Boshal B. Correlation of circulating intercellular antibody titers in pemphigus with disease activity. *Clin Ex Dermatol* 1981;6:477-83.
64. David M, Katzemelso V. Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission. *Arch Dermatol* 1989;125:787-90.

65. Squiquera L,Sampaio SA,Lombardi C,Almeida FA,Macca ML. La inmunopatogénia de los pénfigos. Med Cut I.L.A 1988;16:385-92.
66. Patel HP,Diaz LA,Anhalt GJ. Demonstration of pemphigus antibodies on the cells surface of murine epidermal cell monolayers and their internalization.J Invest Dermatol 1984;83:409-15.
67. Schiltz JR,Michel B.Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. J Invest 1976;67:254-60.
68. Diaz LA,Marcelo LL. Pemphigoid and pemphigus antigens in cultured epidermal cells. Br J Dermatol 1978;98:631-7.
69. Samns WM,Jordon RE. Pemphigus antibodies.Their role in disease.J Invest Dermatol 1971;56:474-9.
70. Honeyman J. Criterios para definir las enfermedades autoinmunes utilizando el pénfigo como modelo. Piel 1988;3:353-56.
71. Roscoe JT,Diaz LA, Sampaio SAP,et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to Balb/c mice by passive transfer.J Invest Dermatol 1985;85:538-41.
72. Anhalt GJ,Labib RS,Voorhees JJ,Bcals TF,Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Engl J Med 1982;306:1189-96.
73. Ahmed AR,Moy RL,Chia D,Barnett EV. Immune complexe in pemphigus and bullouspemphigoid. Dermatologica 1983;166:175-80.

74. Nestor MS, Cochran AJ, Ahmed AR. Mononuclear cells infiltrates in bullous diseases, *J Invest Dermatol* 1983;88:172-5.
75. Combes F, Canizares O. Pemphigus vulgaris. A clinicopathological study of one hundred cases. *Arch Dermatol* 1950;62:786-802.
76. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus. A 20 years review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976;112:962-70.
77. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH. *Tratado de Dermatología*. 4^ª ed. Barcelona: Doyma, S.A.; 1989:1776-85.
78. Lever WF, White H. Treatment of pemphigus with corticosteroids. Results obtained in 46 patients over a period of 11 years. *Arch Dermatol* 1963;87:12-26
79. Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:941-51.
80. Savin JA. The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 1979;101:521-34.
81. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987;7:221 - 8.
82. Grunwald MH, Katz I, Friedman-Birbaum R. Association of pemphigus vulgaris and Herpes Simplex Virus Infection. *Arch Dermatol* 1986;25:392-3.
83. Ryan JG. Pemphigus. A 20 years survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971;104:14-20.
84. Lever WF, Schaumburg-Lever. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtain in 63 patients between 1961 and 1977. *Arch Dermatol* 1977;113:1236-41.

85. Seidenbaum M,David M.Sandbun K. The course and prognosis of pemphigus A review of 115 patients. *Int J Dermatol* 1981;27:580-84.
86. Thorn GW,Forsham PH,Frawley TF,et al. Clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med* 1950;242:865-72.
87. Siegel J,Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid.*Arch Dermatol* 1984;120:1157-65.
88. Lever WF,,Goldberg HS.Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. *Arch Dermatol* 1969;100:70-8.
89. Jablonska S,Chorzelski T,Blaczzyk H. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 1970;83:315-23.
90. Paricha JS,Sood VD,Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1975;93:573-76.
91. Burton JL,Greaves hw. Azathioprine in pemphigus and pemphigoid.A four year study follow-up. *Br J Dermatol* 1974;91:103-9.
92. Lever F,Scamburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1984;120:44-7.
93. Aberer V,Wolff-Shreiner E,Stingl G,Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:527-33.
94. Pennys NS,Eaglstein WH,Trost F. Manegement of pemphigus with gold compoud.Along term follow-up report.*Arch Dermatol* 1976;112:115-7.
95. España A,Soria M. Las sales de oro y sus indicaciones en dermatología. *Piel* 1988;3:347-51.
96. Barriere H,Pasquiou C,Forest JC. Chrysotherapie du pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 1977;104:781-2.

97. Plamphongsant T. Pemphigus controlled by dapsone. *Br J Dermatol* 1976;94:681-6.
98. Casanova JM, Rubio M. Papel actual de las sulfonas en dermatología. *Piel* 1987;2:100-10.
99. Haim S, Friedman-Birnbauman R. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1978;156:120-3.
100. Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol* 1987;123:783-5
101. Galindo-Talamantes J. Ciclosporina: Usos en Dermatología. *Rev Mex* 1989;33:385-89.
102. Calabreri P, Parks RE. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. In Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México D.F. Panamericana 1989:1178-1240.
103. Thivolet J, Barthlemy M, Rigot-Muller G, et al. Effects of cyclosporine on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985;1:334-5.
104. Barthelémy H, Frappaz A, Cambazard F, Mauduit G. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1262-6.
105. Tan-Lin R, Bystryń JC. Effect of plasmapheresis therapy on levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:35-40.
106. Cotterill JA, Bartker DJ, Millard LG, Robinson EA. Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1978;98:243
107. Bystryń JC. Plasmapheresis therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1702-4.

108. Takamari K, Yoshike T, Morioka S, Ogawa M. The role of proteases in the pathogenesis of bullous dermatoses. *Int J Dermatol* 1988;27:533-38.
109. Kenneth Landow R. Manual de terapéutica dermatológica. México D.F. El manual modreno S.A. de C.V 1985:79-81.
110. Díaz LA, Provost TT. Pemphigus. In Provost TT, Farmer ER, eds BC. Decker Inc, 1985:57-61.
111. Cineas S. Pénfigo, estudio de 6 casos y revisión del tema. Tesis U.N.A.M México, D.F. 1983.
112. Medina R. Penfigos. Frecuencia en México, manejo y tratamiento. Tesis, U.N. A.M. México, D.F. 1963.
113. Díaz C. Pénfigos. Aspectos clínicos, histológicos y terapéuticos. Tesis U.N.A.M México, D.F. 1963.
114. Robles Maud M. Pénfigos. Tesis U.N.A.M. México, D.F. 1983.