

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

5

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA Y DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI-DESMOGLEINAS COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD EN PENFIGO VULGAR.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. JUAN FRANCISCO BARZALLO VITERI

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEANZA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO
ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES.
JEFE DE SERVICIO

HGM

Organismo Descentralizado

MEXICO, D.F.,

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

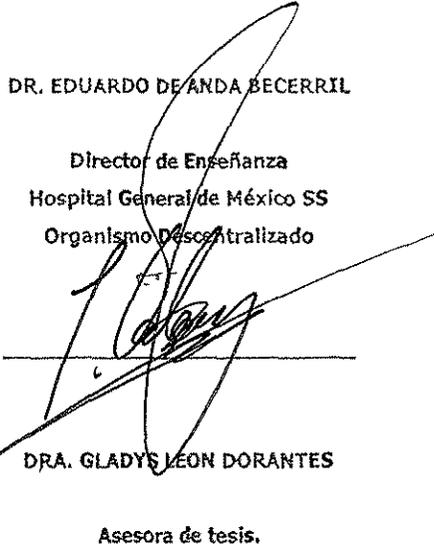
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

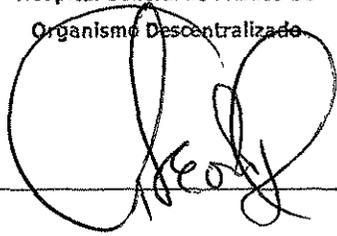
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

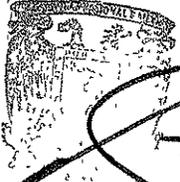
DR. EDUARDO DE ANDA BECERRIL

Director de Enseñanza  
Hospital General de México SS  
Organismo Descentralizado

  
DRA. GLADYS LEON DORANTES

Asesora de tesis,  
Jefe del Servicio de Dermatología  
y Profesora Titular del Curso  
de Especialización en Dermatología  
Hospital General de México SS  
Organismo Descentralizado



  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **COLABORADORES**

DR. FERNANDO BLANCAS GONZALEZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA.

DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ  
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA

DRA. VIRGILIA SOTO ABRAHAM  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGÍA GENERAL

DR. FERNANDO BERNAL SAHAGUN  
JEFE DE LA UNIDAD DE ENDOSCOPIA DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

DR. FERNANDO A. RODRÍGUEZ SALGADO  
RESIDENTE DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, OD.**

## **ASESOR EXTERNO NACIONAL**

DR. JULIO SALAS ALANÍS  
DIRECTOR DEL BANDO DE DNA PARA GENODERMATOSIS Y ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES.  
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES.

## **COLABORADORES INTERNACIONALES**

MARTIN BLACK MD FRCP FRCPath.  
PROFESSOR OF DERMATOLOGICAL IMMUNOPATHOLOGY

JOHN MCGRATH MD FRCP  
PROFESSOR OF MOLECULAR DERMATOLOGY

BALBIR BHOGAL PhD  
IMMUNOFLUORESCENT DEPARTMENT

**GUY'S, KING'S AND ST. THOMAS' SCHOOL OF MEDICINE.  
ST JOHN'S INSTITUTE OF DERMATOLOGY, ST. THOMAS' HOSPITAL  
DEPARTAMENT OF CELL AND MOLECULAR PATHOLOGY  
LONDON SE1 7EH, UK.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Este trabajo de tesis de postgrado en dermatología fue aprobado y registrado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México, con número de registro: DIC/01/109/04/019.

Fue revisado y aprobado para su impresión, por la Dra. Gladys León Dorantes. Jefe del Servicio de Dermatología y Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **AGRADECIMIENTOS**

De manera muy especial a la Dra. Gladys León Dorantes que no sólo fue mi instructora y Jefe del servicio sino mi guía y en ciertos momentos consejera. Sin su paciencia y madurez mi estancia aquí no hubiese sido posible. Gracias.

Al Dr. Amado Saúl Cano, maestro y amigo, a quién le tengo gran admiración y respeto, que con sus sabias enseñanzas me crearon criterios profesionales que los pondré en práctica en mi vida.

AL Dr. Fernando Blancas, amigo y profesional, con el cual no sólo compartí momentos alegres sino ilustrantes e interesantes en mi formación dermatológica.

A mis maestros Dr. Rafael Andrade, Dr. Jorge Peniche, Dra. Patricia Mercadillo, de quienes escuche charlas magistrales, consejos de experiencia profesional y de vida, que servirán en mucho a todos los que tuvimos el honor de conocerlos.

A los Doctores Enrique Peyro, Antonio Sanabria, Eugenio Carrasco, Susana Canalizo, Ivonne Arellano, Amelia Peniche, Carolina Palacios y principalmente Griselda Montes de Oca, quienes me brindaron parte de su tiempo y de quienes adquirí invaluable conocimientos.

A Alejandro Bonifaz, amigo y maestro, de quién me llevo una gratitud no sólo por sus bromas, detalles y enseñanzas sino por su amistad.

A Javier Araiza , Octavio, Marco y al resto del personal de micología, que sin su ayuda valiosa no hubiese terminado este trabajo.

También mis agradecimientos al Dr. Jaime Ferrer que con sus enseñanzas me formó en otros aspectos de la Dermatología. A los Doctores del Instituto Nacional de Pediatría, que hicieron que mi corta estancia en su servicio sea llena de conocimientos y de una confraternidad muy agradable.

Al personal de enfermería, Gloria, Bethy, Anita, Rosy, Raquel, con quienes compartí momentos no sólo estresantes por el delicado estado de los pacientes sino también divertidas charlas de amistad.

Al resto del personal del servicio, entre ellos Rosy, Gaby, Teresa, Lily, Ilda, a quienes les presento mi agradecimiento.

A Sofi compañera de agradables momentos y confidencias, mi estima y eterna amistad.

A mis amigos: Paty, Vero, Gaby, Rosy Ponce, Virgilia Soto, Eduardo. Con quienes compartí buenos momentos bohemios, culturales y científicos, mi estima y agradecimiento.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

A los distinguidos colaboradores externos nacionales e internacionales, en especial al Dr. Julio Salas Alanís, profesional esmerado, entusiasta y colaborador, sin su ayuda la culminación de esta tesis no hubiese sido posible. Mi aprecio y amistad.

A mi querida Mireya, entrañable amiga, confidente, apoyo en las buenas y las malas, compañera de largas amanecidas y desvelados amaneceres, por los que dejamos transcurrir preciosos momentos, no sólo de gran estudio sino instantes indescritibles e inolvidables, situaciones de estrés y depresión como grandes satisfacciones y triunfos. Sin tu compañía y apoyo mi estancia, hubiese sido penosa y no alegre, como la convivencia mutua. Esa naturaleza de constante superación siga peremne en tu vida, que los éxitos llegarán pronto a tu puerta. Te auguro triunfos próximos y cercanos tanto en tu vida profesional como diaria. Que dios te bendiga y protega. Cuenta con una persona incondicional y que te respetará siempre.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a mi Dios y a mi querida madre Virgen Dolorosa del Colegio San Gabriel, a mis padres y a mi bien amado hermano Geovanni fallecido que por su intersección ante mis padres celestiales han mantenido a mi familia unida en las buenas y en las malas para lograr los éxitos alcanzados en esta tierra linda mexicana, y que a pesar de la distancia por el cariño y el amor que les tengo, el dolor y el sacrificio no sido tan pesado. Que sus penas y sufrimientos por esta separación momentánea se verá culminada con mi desempeño profesional y ayuda a los necesitados de mi patria y en algo poderles compensar la gran deuda de amor que les tengo. A mi hermano Christiam, que me a acompañó en este trajinar de supervivencia y superación constante, al que he visto trasnochar en la búsqueda insaciable de culminar con honores sus metas trazadas, que el futuro recompense tus sacrificios. A Daniel que se encuentra iniciando sus estudios superiores que Dios te ilumine para que con claridad veas y elijas tú próspero futuro y que tus huellas no las borre el viento sino duren de por vida. Que mi cariño no sólo quede plasmado en éstas palabras sino perdure por siempre en sus corazones.

Para culminar mi agradecimiento fraterno a todos los pacientes que tienen está enfermedad, que para nosotros los médicos es interesante y apasionada, para ellos el calvario de toda su vida, sin su entrega desinteresada no hubiese sido posible realizar este estudio y, que de este estoy seguro saldrán muchos más. Gracias y que Dios los bendiga.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## I N D I C E

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	2
III.	MARCO TEORICO	3
A.	GENERALIDADES SOBRE PENFIGO	3
B.	METODOS DIAGNOSTICOS	13
	Estudio Histopatológico	13
	Examen citológico de Tzanck	14
	Microscopía Electrónica	14
	Inmunopatología	15
C.	PENFIGO VULGAR	18
D.	PENFIGO VEGETANTE	21
E.	PENFIGO FOLIACEO	23
F.	PENFIGO FARMACO INDUCIDO	26
G.	PENFIGO JUVENIL	29
H.	PENFIGO NEONATAL	29
I.	OTRAS VARIANTES DE PENFIGO	30
IV.	TRATAMIENTO DEL PENFIGO VULGAR	35
A.	Corticoesteroides	36
B.	Terapia adyuvante	39
C.	Fases de la enfermedad.	44
V.	TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	46
	Justificación	46
	Objetivos	47
	Diseño	47
	Material y Método	47
	Variables	49
VI.	RESULTADOS	51
VII.	DISCUSION	57
VIII.	CONCLUSIONES	61
IX..	BIBLIOGRAFÍA	62
X.	ANEXOS	71

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## I. RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El Pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune, que clínicamente se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas y exulceraciones, en piel y mucosas, histológicamente: con la formación de ampollas intraepidérmicas y acantolisis suprabasal. Inmunopatológicamente se detectan anticuerpos tipo IgG dirigidos contra las desmogleínas localizadas en los desmosomas. Estos anticuerpos son detectados en piel, mucosas y suero mediante inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFID), respectivamente. Estudios recientes reportan, que el análisis por el método de ELISA para la detección de autoanticuerpos contra desmogleínas 1 y 3, muestran una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de pénfigo vulgar y se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

**OBJETIVOS** Determinar la frecuencia de positividad de IFD en piel, mucosa oral y esofágica, de IFID en mucosa esofágica de mono, y piel humana normal, y de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3, en pacientes con pénfigo vulgar.

**DISEÑO:** Estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal.

**MATERIAL Y METODO:** Se estudiaron pacientes con diagnóstico confirmado de pénfigo vulgar. Se les realizó estudio clínico y endoscópico, con toma de biopsias y suero. Las muestras fueron procesadas mediante la técnica de IFD y el suero para IFID con sustrato de esófago de mono (MO), piel humana normal (NHS) y ELISA para determinación de anticuerpos anti-desmogleínas 1 y 3.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 41 pacientes: 20 activos, 12 en control y consolidación y 9 en remisión, 22 mujeres y 19 hombres, con edad promedio de 47.3 años. La determinación de anticuerpos antidesmogleína 3 presentó positividad en el 87.8% de 41 casos, siendo en el 100% de los casos activos. Las sensibilidades calculadas para los otros estudios fueron: IFID-MO:97.2%, IFD-oral 83.3%, IFD esófago:78.9%, IFD-piel:77.7%. La frecuencia de positividad fue mayor para los anticuerpos anti-Dsg3 en cualquier fase de la enfermedad.

**CONCLUSIONES:** La determinación de anticuerpos anti-desmogleína 3 es la prueba más sensible y específica para detectar actividad inmunológica en pacientes con pénfigo vulgar independientemente de la fase clínica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## II. INTRODUCCION

El pénfigo vulgar está caracterizado por exacerbaciones, remisiones y recaídas, que desde el punto de vista clínico se determinan por la presencia de nuevas ampollas, sin embargo al ser una enfermedad mediada inmunológicamente se requiere de mediciones más objetivas que determinen la actividad inmunológica de la enfermedad, y así en cierto modo conocer en que momento existe no sólo curación clínica sino también inmunológica.

Actualmente buscamos marcadores suficientemente sensibles para conocer la actividad inmunológica durante el seguimiento de los pacientes con pénfigo vulgar, así como marcadores de remisión o incluso, curación

La actividad clínica del pénfigo vulgar está relacionada con la producción de autoanticuerpos dirigidos contra la Desmogleína 3 y de acuerdo al fenotipo del pénfigo, también contra la Desmogleína 1. De tal manera, hoy en día contamos con la posibilidad de determinar en suero la presencia de estos auto-anticuerpos, y es importante poder valorar su utilidad en cuanto a la actividad de la enfermedad y su evolución, comparada con la inmunofluorescencia directa en piel, mucosa oral y esófago e inmunofluorescencia indirecta en suero de pacientes con pénfigo vulgar que hasta antes de la prueba de ELISA para detección de anticuerpos eran las pruebas con que se contaba.

### III. MARCO TEORICO

#### A. GENERALIDADES SOBRE EL PENFIGO:

##### Historia:

El hombre desde que tiene conciencia de su propio cuerpo se preocupó por la formación de ampollas en la piel. Estas fueron descritas por los griegos con términos como *pemfhix*, *pomphos* y *pompholyx*, ya en el antiguo testamento se les nombra como *ababu ʾoth* y en la antigua China como *pao ʾ y tiao ʾpao*<sup>1</sup>.

Hay reportes de enfermedades ampollas desde la época de Galeno e Hipócrates en los años 460-370 A.C. utilizándose el nombre de *fiebre penfigoide*, aunque la enfermedad no iba acompañada de ampollas.

Fue De Sauvages<sup>2</sup>, quien utilizó el término de "*pemphigus*" en 1760 para describir una enfermedad ampollas. En 1791, Wichmann<sup>3</sup> introduce conceptos que se conservan hasta hoy en día. McBride<sup>4</sup>, fue el primero en publicar un caso de pénfigo vulgar a la que llamó *Morbus vesicularis* en 1777.

Los conceptos modernos se inician con la descripción de los hallazgos histológicos en la ampolla del pénfigo, realizados por Auspitz<sup>5</sup> en 1880, quien utiliza por primera vez el término de acantolisis. En 1824, Nikolsky<sup>6</sup> describe su signo como desprendimiento de la epidermis al ejercer una presión lateral con el dedo sobre la piel. Civatte<sup>7</sup>, en 1943, basándose en las características histológicas diferenció el pénfigo vulgar del pénfigo foliáceo. En 1947, Tzank introduce el examen citológico. Lever<sup>8</sup> en 1953, define clínica e histológicamente el penfigoide ampollas y lo diferencia del verdadero pénfigo con acantolisis, hasta antes de esa época los pacientes con ampollas generalizadas que lograban sobrevivir eran diagnosticados de pénfigo benigno.

En 1964, Beutner y Jordon<sup>9</sup> describieron los autoanticuerpos del pénfigo utilizando el método de inmunofluorescencia en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo.

En 1982, Anhalt y Díaz<sup>10</sup> demostraron la patogenicidad de estos anticuerpos con ayuda de un modelo murino.

Hebra en Viena<sup>11</sup>, en el siglo XIX, reestableció el concepto de Wichmann de pénfigo, mediante la declaración de que el pénfigo era una enfermedad crónica.

## **Definición:**

La palabra "*Pénfigo*" proviene del griego "πεμφιγος" que significa "*ampolla*". Es una enfermedad crónica, ampollosa, autoinmune, con ampollas flácidas, que al romperse pueden dejar extensas áreas denudadas en piel y/o afectar mucosas, con afección al estado general, con un alto índice de morbi-mortalidad si no recibe tratamiento. Histopatológicamente con la formación de ampollas intraepidérmicas o subcórneas y acantolisis. A través de estudios por inmunofluorescencia directa e indirecta se detectan autoanticuerpos dirigidos contra un complejo de antígenos blanco localizados en el epitelio escamoso estratificado<sup>12</sup>, que son principalmente del tipo IgG.

## **Clasificación:**

El pénfigo se divide en:

- Pénfigo vulgar con sus variantes: Pénfigo Vegetante tipo Hallopeau<sup>13</sup> y Neumann<sup>14</sup>.
- Pénfigo foliáceo<sup>15</sup> no endémico tipo Cazenave con su variante: Seborreico o Eritematoso<sup>16</sup> (Síndrome de Senear Usher) y el Pénfigo Foliáceo endémico (fogo selvagem<sup>17</sup>).

Los tipos y variantes anteriores pueden ser inducidos por fármacos<sup>18</sup>, y si se presentan en etapas tempranas pueden denominarse pénfigo juvenil.

Recientemente se han descrito nuevas variantes de pénfigo entre los que se incluyen<sup>19</sup>:

- Pénfigo herpetiforme<sup>20</sup>.
- Pénfigo IgA<sup>21</sup>.
- Pénfigo paraneoplásico<sup>22</sup>.

## **Epidemiología:**

El **Pénfigo Vulgar** es el más frecuente, hay reportes a nivel mundial que ocurre con igual frecuencia en hombres que en mujeres, usualmente entre la 5ª. y 6ª. décadas de la vida, con una incidencia de 0.1 a 0.5 casos por 100,000 personas y año en la población general<sup>23-24</sup>. Presentándose también en ancianos y niños. Afecta todos los grupos étnicos y

raciales, con predominio en los judíos, especialmente en los Ashkenasi<sup>25</sup>, con una incidencia entre 1.6 y 3.2 por casos por 100 000 personas y año<sup>26</sup>. En estadísticas del Hospital General de México, predomina en el sexo femenino y entre la 4ª y 5ª décadas de la vida<sup>27</sup>.

EL **Pénfigo Foliáceo** se presenta más comúnmente en adultos entre los 40 y 50 años, aunque hay reportes en niños y jóvenes, sin predilección por sexo y su prevalencia étnica igualmente está relacionada con la raza judía, aunque en menor porcentaje que el pénfigo vulgar. El **Fogo Selvagem**, es una enfermedad endémica en el Brasil, 15% de los casos son familiares, su presentación es común en niños, adolescentes y adultos jóvenes, entre los 20 y 40 años<sup>28</sup>.

El **Pénfigo Vegetante** representa el 1 al 2 % de los casos de pénfigo vulgar, de epidemiología parecida al pénfigo vulgar. El **Pénfigo Herpetiforme** desde su descripción original por Jablonska y col. en 1975 se han descrito hasta entonces 40 casos. Representa del 6 al 7.3% de los pénfigos. La edad de presentación varía de los 45 a los 85 años. No existe predilección por sexo<sup>29</sup>. El **Pénfigo IgA** se presenta por lo general en adultos o ancianos, con reportes ocasionales en niños con una edad promedio de inicio a los 48 años con un rango de 5 a 92 años, con ligero predominio del sexo femenino (56%), se han descrito en pacientes Europeos, japoneses y Estadounidenses, aproximadamente han sido descrito 60 casos, predominando el tipo Dermatitis Pustular Subcórnea<sup>30</sup>. El **Pénfigo Paraneoplásico**, cuya distribución geográfica es multi-étnica, se ha descrito en raza Japonesa, Polaca, Holandesa, Iraní, Hispánica, Bosnia y Americana. Su rango de edad va de los 7 a los 77 años, con un promedio de 51 años. Es raro en los niños, aunque también ha sido descrita en edades de 7 y 13 años<sup>31-32</sup>.

### **Etiopatogenia:**

El Pénfigo es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida. A pesar de las intensas investigaciones que se han llevado a cabo alrededor del mundo, existe poco conocimiento en relación a los efectos de factores ambientales en la biología y curso natural de la enfermedad.

En esta enfermedad como en el resto de enfermedades autoinmunes la presencia de un autoanticuerpo circulante es el que reacciona con algún componente o tejido del

organismo, violándose una premisa básica de la inmunología que es la autotolerancia. El autorreconocimiento por el sistema inmunitario no sólo es un proceso diario, sino parte de su función normal. Esta generación de autoanticuerpos ha de ser completado en un futuro como la aberración de un proceso normal. De tal manera, la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes es multifactorial, ya que no todos los individuos con genotipo susceptible probado desarrollarán autoinmunidad.

Un proceso tan complicado como lo es la respuesta autoinmunitaria requiere de varios factores, como la activación de las células T, la pérdida de la supresión, los efectos hormonales y los factores genéticos.

Por lo tanto dentro de la etiopatogénesis del pénfigo pueden existir factores predisponentes y factores inductores. La predisposición es genética, la cual es esencial pero no suficiente, y los factores inductores pueden ser conocidos o no. En general, el pénfigo inducido se presenta en forma superficial y se resuelve al suspender el estímulo; en cambio, el pénfigo autoinmune, es profundo y persiste después de eliminar el factor predisponente.

Dentro de los factores predisponentes, se ha encontrado en pacientes judíos dos halotipos asociados a la enfermedad: HLA-B38, SC21, DR4, DQw8 y HLA-B35, SC31, DR4, DQw8. En los pacientes no judíos la frecuencia de halotipos con DR4, DQ8 es menor, en cambio se ha visto un incremento en la frecuencia de un raro halotipo extendido HLA-Bw5, DRw6, SB45, DQw5<sup>33-35</sup>. Esto justifica la mayor frecuencia de DRw6 en sujetos de raza blanca no judíos, orientales y mexicanos con PV<sup>36</sup>. Las moléculas HLA-DR4 y HLA-DRw6 están asociadas a esta enfermedad ya que se ha visto que facilitan la presentación de las desmogleínas a las células T.

Dentro de los factores inductores que juegan un papel importante en la enfermedad se encuentran:

- Fármacos:
- Penicilamida: Este fármaco tiene un componente "tiol" que es similar a la Cisteína, aminoácido esencial en el proceso de queratopoyesis, altamente epidermotrófica. Lo cual produce un fenómeno de competencia ocasionando acantolisis tanto bioquímica como inmunológica.

- Captopril y tiopronina: Inhiben la Enzima convertidora de angiotensina y la transglutaminasa tisular: Esta última participa en la cohesión célula-célula de la epidermis. Produciendo acantolisis bioquímica.
  - Aspirina, rifampicina, cefalosporinas: contienen grupo fenol, los polifenoles tienen ácido tánico involucrado también como factor inductor de pénfigo.
  - Otros: Interferón gamma (IFN $\gamma$ ): aumenta la expresión de HLA en la membrana del queratinocito, Interleucina 2 (IL2): aumenta las células T y Th2. Interleucina 1 alfa (IL1 $\alpha$ ) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), lo cuales aumentan la respuesta inmune local.
- Infecciones:
    - Citomegalovirus: Induce pénfigo foliáceo.
    - Herpes virus tipo 8: Se ha encontrado asociado al Sarcoma de Kaposi y en pacientes con pénfigo<sup>37-38</sup>.
    - Otros virus: Varicela zoster, Ebstein Barr: Se debe a la producción de citocinas más que a la acción directa del virus.
- Alimentos:
    - Algunos productos alimenticios tienen componentes similares a los fármacos conocidos como inductores de pénfigo tales como: Tioles (ajo), isotiocianatos (aceite de mostaza), fenoles (tintura de benzoina, cromato, aspartame), taninas (mango, guaraná, te, café, chile, vino, cerveza)<sup>39</sup>.
- Luz Ultravioleta:
    - Datos clínicos esporádicos han reportado la inducción de PV después de "baños solares" que provoquen quemaduras. Adicionalmente, algunos estudios han reportado que muchos pacientes con PV tienen historia de exposición solar intensa. Datos experimentales indican que existe un incremento gradual en el depósito de IgG en piel aparentemente normal en pacientes con PV después de exponerse a la luz solar. Esto es debido a que la luz ultravioleta induce la liberación de interleucina 1 (IL1) y de reactantes de fase aguda, que revela la interacción entre la hipertermia y la

inmunoregulación, produciendo una retroalimentación positiva con componentes similares a los observados durante la fase activa de la enfermedad<sup>40</sup>.

También se ha involucrado la autoinmunidad, ya que se ha visto relacionado con otras enfermedades inmunológicas conocidas tales como: miastenia gravis, timoma y lupus eritematoso sistémico<sup>41-42</sup>.

### **Fisiopatología:**

En los últimos años, ha existido un considerable progreso en el entendimiento de la estructura y función de caderinas y de la patofisiología del pénfigo. Las caderinas corresponden a una familia de moléculas celulares de adhesión Ca<sup>++</sup> dependiente, éstas tienen dos subfamilias mayores: las caderinas clásicas y las desmosomales (**Fig 1**).

- **Caderinas clásicas:**

En 1977, Takeichi<sup>43</sup> encontró que los mecanismos de adhesión celular se dividen en dos categorías: la Ca<sup>++</sup> dependiente y los sistemas independientes de Ca<sup>++</sup>. Dentro de las moléculas celulares de adhesión dependientes de Ca<sup>++</sup> se definen como: caderinas E (epitelial), caderina P (placentar) y caderina N (neural), las cuales se caracterizan por una unión específica homofílica. Se localizan en las funciones adherentes y median la interacción fisiológica con participación de moléculas de anclaje citoplasmático, cateninas y el citoesqueleto de actina. En la epidermis, la Caderina-E se expresa en la totalidad de la superficie celular incluyendo anexos cutáneos, mientras que la Caderina-P solo se encuentra en la capa basal y en capas externas de los anexos cutáneos<sup>44-45</sup>.

- **Caderinas desmosomales:**

Los componentes desmosomales se pueden categorizar en glicoproteínas de membrana y proteínas de placa citoplasmática. Las glicoproteínas de membrana contienen dos subgrupos: desmocolinas y desmogleínas. Y las proteínas de placa citoplasmática incluyen las desmoplaquinas I y II y la plakoglobina.

- Desmocolina (Dsc):

Se conocen tres subtipos de desmocolinas: DSCI (Dsc1a, Dsc1b), DSC2 (Dsc2a, Dsc2b) y la DSC3 (Dsc3a, Dsc3b). La "a" corresponde a la forma larga del empalme de la desmocolina y la "b" a la corta<sup>46</sup>. El papel de las desmocolinas es de iniciar el ensamble del desmosoma, ya que se ha visto que anticuerpos anti-desmocolina inhiben la adhesión desmosomal<sup>47</sup>.

- Desmogleínas (Dsg):

La Dsg 1, se describió originalmente como una glicoproteína de membrana de aproximadamente 160 kD, la cual se expresa principalmente en las porciones superiores de la epidermis. Posteriormente se encontró otro tipo diferente de desmogleína, la cual fue encontrada en el carcinoma de colon, miocardio<sup>48</sup>, y otras células del epitelio simple [Dsg 2]. Al mismo tiempo se encontró el autoantígeno del pénfigo vulgar (PV), el cual era marcadamente homólogo a la Dsg 1, pero con otro peso molecular, con mayor expresión en capas inferiores de la epidermis [DSG 3]. Esto indica que existen múltiples desmogleínas que pueden ser expresadas en diferentes epitelios. Así tenemos entonces 3 isotipos denominándose como: Dsg 1, Dsg 2, y Dsg 3<sup>46</sup>.

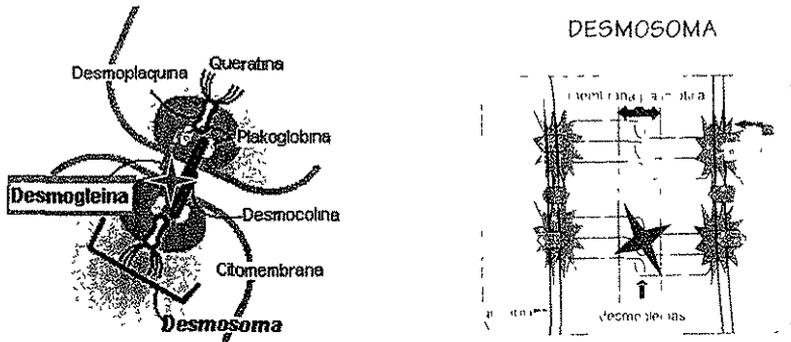
La Dsg 1 y Dsg 3 están usualmente restringidas al epitelio escamoso estratificado.

- Desmoplaquina (Dsp):

Las desmoplaquinas I y II son los constituyentes más abundantes de la placa citoplasmática del desmosoma. La expresión de éstas, no se restringe únicamente al epitelio estratificado, también se ha encontrado en el epitelio simple y transicional. Muestran homología significativa con el antígeno de penfigoide ampolloso de 230 kD<sup>49</sup>.

- Plakoglobina (Pkg):

Es un constituyente de la placa citoplasmática y la única molécula conocida en común para los desmosomas y funciones adherentes. La plakoglobina se une al antígeno del PV (Dsg3) y al antígeno del PF (Dsg1)<sup>50</sup>.



**Fig.1** Los filamentos de **queratina**, unen a las proteínas de **desmoplacina**, que a su vez están unidas por proteínas transmembrana llamadas **desmogleínas**.

De acuerdo a esto, se ha determinado que el pénfigo es una enfermedad autoinmune en la que se encuentra anticuerpos patogénicos anti-caderinas. El antígeno del Pénfigo Foliáceo se reconoce como una glicoproteína de aproximadamente 160 kD por estudios de inmunoprecipitación y de inmunoblot, y posteriormente identificado como desmogleina 1 (Dsg1) por evidencia inmunoquímica con anticuerpos monoclonales y policlonales anti Dsg1 y suero de PF. El antígeno del PV se caracteriza como una glicoproteína de 130 kD, el cual corresponde a la Dsg3.

Se desconoce aún, el mecanismo exacto por medio del cual se desencadena la autoinmunidad y los factores que participan en la formación de autoanticuerpos contra la superficie celular del epitelio escamoso estratificado, que inician con acantolisis.

Existe una gran controversia sobre el mecanismo de la acantolisis tras la captación de los autoanticuerpos del pénfigo por los antígenos epidérmicos. Existen numerosas pruebas de que el complemento interviene de forma importante en la patogenia de las ampollas acantolíticas. Se ha desmostrado que los componentes del complemento se depositan en las superficies de las células epidérmicas, y en el líquido de las ampollas se ha determinado disminución del complemento hemolítico total y de los componentes del complemento, no obstante, también se ha desmostrado la existencia de acantolisis en ausencia de complemento. Parece que las proteinasas desempeñan un papel importante en la acantolisis provocada por la IgG. Se ha sugerido que el activador del plasminógeno liberado por los queratinocitos convierte el plasminógeno en plasmina y que esta es la que

posteriormente facilita la acantolisis, sin embargo, no se considera el responsable fundamental de la acantolisis en el pénfigo<sup>51</sup>.

Los autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno del pénfigo (desmogleínas), se traduce en un profundo efecto sobre la integridad de la epidermis, generando un crecimiento de los espacios intercelulares y disminución en el número de los desmosomas que eventualmente pueden desaparecer, entonces las células de la epidermis se separan una de otra sin morir, este fenómeno es llamado acantolisis<sup>52</sup>. Así mismo, se ha visto que la Inmunoglobulina G (IgG), causa agotamiento de la Dsg 3 de los desmosomas, mientras que la Dsg1, desmoplaquina 1, plakoglobina y filamentos de queratina permanecen unidos al desmosoma, generando así desmosomas aberrantes que carecen de Dsg 3, produciendo acantolisis en la epidermis inferior. Estos hallazgos sugieren que la Dsg 3 se requiere para mantener estables funcional y estructuralmente a los desmosomas<sup>53</sup>.

- Activación de células T y enfermedad autoinmune:

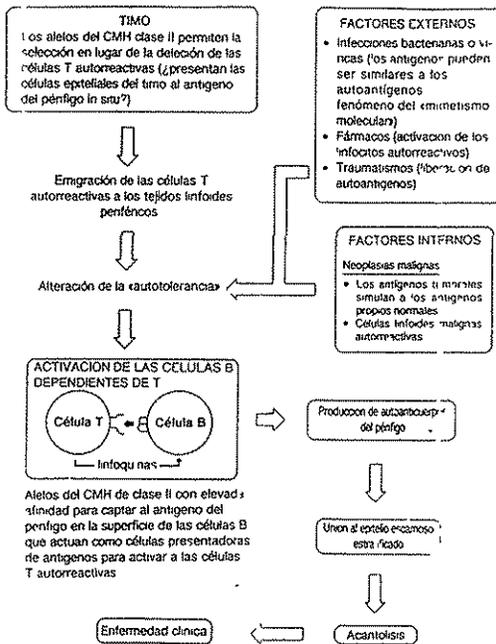
Esta probado que las células T intervienen en la producción de autoanticuerpos en el pénfigo. Estas células participan en la producción de citocinas, activando a las células B con la consecuente producción de autoanticuerpos y posteriormente acantolisis. Se ha observado este tipo de participación principalmente en el Fogo Selvagem, en que los linfocitos T responden a la Dsg 1 con secuencia genética HLA-DR y DQ. Los linfocitos T estimulados por la Dsg 1 producen citocinas tipo IL 2, 4, 5 y 6.

Esto se puede corroborar en los casos en que se han utilizado fármacos tales como azatioprina y ciclofosfamida, los cuales inhiben tanto la producción de anticuerpos como las respuestas de las células T; estas dos propiedades pueden explicar sus efectos ahorradores de esteroides. Así mismo, la ciclosporina A que es un potente agente inmunosupresor de las células T que actúa inhibiendo la producción de IL2, ha conseguido resultados satisfactorios en el tratamiento del pénfigo.

- Células B en la producción de autoanticuerpos:

Las células B tienen dos tipos de antígenos, dependientes e independientes de T. Los antígenos dependientes de T (también llamados dependientes del timo) son univalentes y no pueden establecer uniones cruzadas con las inmunoglobulinas de superficie: los antígenos proteicos son un ejemplo de estos antígenos dependientes de T. Como el

antígeno del pénfigo es una glicoproteína, parece que probablemente forme parte de los antígenos dependientes de T, estos antígenos son incapaces de inducir directamente la proliferación de células B, los cuales requieren señales derivadas de las células T para poder inducir la proliferación de anticuerpos. Por tanto, la primera señal para la activación de las células T supone la captación del antígeno por la inmunoglobulina de membrana; la célula B puede internalizar, procesar y presentar este antígeno proteico a la célula T colaboradora, que proporciona una segunda señal de activación en forma de moléculas de adherencia de la superficie celular. Las señales B-T recíprocas activan a ambas células, las células T colaboradoras producen linfocinas como IL4 e IL5. Las células B así activadas penetran en la fase G1 del ciclo celular e inician la producción de IgM, cambiando todos los isotipos de IgG, de tal manera, en el caso de los antígenos proteicos entre los que se encuentra el del pénfigo, las células T proporcionan señales críticas que se traducen tanto en la proliferación de las células como en la producción de inmunoglobulinas (**Fig. 2**).



**Figura 2.** Las células T autorreactivas escapan a la delección clonal en el timo y se mantienen en situación quiescente hasta que son "activadas" por factores endógenos o exógenos. Estos factores pueden ser infecciones, fármacos, neoplasias malignas u otros estimuladores del sistema inmunitario. Al procesar las linfocinas, estas células T autorreactivas podrían, potencialmente, dirigir la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B autorreactivos<sup>54</sup>.

Se ha encontrado también la participación de otros antígenos diferentes a las desmogleinas los cuales se cree que son receptores de acetil-colina expresados en los queratinocitos, similares a los receptores nicotínicos atacados por anticuerpos anti-músculo, produciendo Miastenia Gravis, así la exagerada fatiga muscular y demás manifestaciones de la enfermedad. En caso de que estos anticuerpos anti-receptores nicotínicos se dirijan contra los queratinocitos se produce pénfigo. Se ha visto que en pacientes con Pénfigo inducido por D-penicilamida responden favorablemente al uso de Carbacol el cual es un bloqueador de los receptores de acetilcolina. El mecanismo por el cual se produce es mediante la activación de fosfolipasa C con liberación de inositol 1,4,5 trifosfato, se moviliza calcio y se activan los canales nicotínicos de Acetilcolina. Por lo tanto se ha sugerido, basado en este punto el uso de nicotidamina y mestinon para el tratamiento del pénfigo sin necesidad del uso de corticoesteroides. Hecho hasta hoy en día causal de controversia.

## **B. METODOS DIAGNOSTICOS**

El diagnóstico de pénfigo, depende de la biopsia y de estudios serológicos que caracterizan las lesiones y detectan los autoanticuerpos que las causan. Recientemente, los estudios en suero han mostrado un método altamente sensible en el diagnóstico. Originalmente la detección de estos autoanticuerpos era realizada por método de inmunofluorescencia indirecta, utilizando esófago de mono y otras secciones de tejido. La identificación de antígenos reactivos como Dsg 1 y 3 han hecho posible el desarrollo de métodos altamente específicos y sensibles.

### **Examen histopatológico:**

Para la biopsia es importante elegir ampollas recientes, de preferencia pequeñas. Las ampollas bien establecidas, contienen células epidérmicas aisladas y agrupadas, que al separarse de las circundantes, caen en la cavidad. Estas células acantolíticas son redondeadas, con núcleos hiper cromáticos grandes y citoplasma homogéneo. La acantolisis también puede afectar al epitelio de la vaina radicular externa del pelo. Como

consecuencia de la regeneración, la base de las ampollas antiguas puede constar de más de una capa celular. (Fig. 3).

### **Examen citológico de Tzanck:**

Es útil para identificar con rapidez las células epidérmicas acantolíticas de las ampollas, con esta finalidad se obtiene un frotis del piso de una ampolla reciente. Se deja secar y luego se agregan partes iguales de agua y solución de Giemsa. Después de 30-40 segundos, se lava y se seca al aire. Como en ocasiones se ven células acantolíticas en diversas patologías vesículo-ampollosas, el estudio citológico es sólo una investigación preliminar<sup>55</sup>.

### **Microscopia electrónica:**

En lesiones recientes, en todas las áreas de acantolisis incipiente, la sustancia de cemento intercelular, o glucocáliz se disuelve en parte o por completo. Este fenómeno se percibe mejor en la mucosa oral, donde la células epiteliales poseen pocos desmosomas y se mantienen unidas sobre todo gracias al cemento intercelular. Junto con la desaparición de éste último se observa ensanchamiento de los espacios intercelulares, mientras aún persisten desmosomas intactos. En la epidermis, en la cual las células cuentan con desmosomas más numerosos y desarrollados que en la mucosa oral, también se advierte disolución del cemento intercelular y desmosomas normales. Cuando los espacios intercelulares se amplían, las dos placas de fijación de los desmosomas pueden distanciarse, de manera que en la periferia de las células se detectan placas únicas, con tonofilamentos insertados en ellas. A medida que la acantolisis progresa, los desmosomas desaparecen y las células epidérmicas exhiben proyecciones citoplasmáticas múltiples, a menudo interdigitadas<sup>55</sup>.

## **Inmunopatología:**

En el pénfigo se ha observado que los autoanticuerpos generados principalmente son tipo IgG, IgA (Pénfigo IgA), detectados en los espacios intercelulares epidérmicos y en el suero mediante métodos de inmunofluorescencia directa e indirecta, respectivamente.

### - Inmunofluorescencia directa (IFD):

Se emplean cortes cutáneos perilesionales o sanos, congelados y sin fijar. Se incuban con anticuerpos primarios que incluyen IgG, IgA, IgM, fibrinógeno y complemento, marcados con fluoresceína. Si la prueba es positiva se percibe fluorescencia en los espacios intercelulares de la epidermis. Y muestra una sensibilidad del 97% en caso de enfermedad activa<sup>55</sup> (**Fig 4**).

### - Inmunofluorescencia indirecta (IFID):

Se utilizan cortes congelados de esófago de cobayo, de mono o piel humana normal. Primero se agrega el suero del paciente y luego anti-IgG humana marcada con fluoresceína, en distintas diluciones. En el estudio positivo se comprueba fluorescencia en los espacios intercelulares de la mucosa esofágica. La prueba indirecta es menos sensible que la directa, de manera que en pacientes con compromiso localizado inicial, puede ser negativa, y se aconseja entonces proceder al examen directo<sup>56</sup>.

También con este método se ha logrado determinar las subclases de inmunoglobulinas, en piel perilesional en cortes por congelación incubados con anticuerpos monoclonales de ratón anti- IgG1,2,3 y 4 humana, seguido de una segunda incubación con un conjugado de anticuerpos de cabra anti-IgG de ratón marcados con isotiocianato de fluoresceína. Se encuentra predominio de IgG1 y 4 en pacientes con enfermedad activa, la IgG1 es el indicador más sensible de actividad, mientras que la IgG4 puede encontrarse normalmente en bajas concentraciones en el suero humano, y es la subclase más común en pacientes en remisión<sup>57</sup>.

La fracción 3 del complemento (C3) predomina en enfermedad activa y en menor frecuencia en pacientes en remisión, 84 y 21%, respectivamente. Lo que sugiere que el C3 puede tener un valor predictivo de remisión<sup>57</sup>.

#### Ensayo inmunoabsorbente de unión enzimática (ELISA) para desmogleína 1 y 3:

Amagai y colaboradores han producido una Dsg 3 recombinante humana (rDsg3) utilizando sistema de expresión de baculovirus. La rDsg3 se designa como una proteína secretora consistente de la totalidad del dominio extracelular de la Dsg3, la cual es capaz de inmunoabsorción patogénica de autoanticuerpos en sueros de pacientes con PV, previniendo la formación de ampollas en modelos con ratones neonatales con pénfigo. Estos hallazgos indican que la rDsg3 expresa la mayoría de las veces, aunque no en todos los casos, epítopes conformacionales de los antígenos nativos críticos en la patogénesis del pénfigo. Recientemente, el diagnóstico de pénfigo por mucho tiempo se basaba en estudios de inmunofluorescencia utilizando piel normal o esófago de mono. Sin embargo, existen varias desventajas en la inmunofluorescencia actual. La IF indirecta requiere de un examinador experimentado con una cuantificación subjetiva en la determinación de anticuerpos. Los anticuerpos contra cualquier superficie proteica celular puede hacer que se presenten falsos positivos. Los patrones de tinción similares en la IFD hace difícil distinguir entre el PF y el PV.

El método de ELISA representa una prueba sensitiva y específica de enfermedad para el diagnóstico de Pénfigo. El Kit ELISA Dsg3 permite la cuantificación de autoanticuerpos tipo IgG anti Dsg3 presentes en el suero de pacientes con pénfigo.

Método: se utilizan sueros de pacientes con enfermedad y controles, a los cuales se les añade a un microdepósito cubierto con Dsg3, permitiendo a los anticuerpos anti Dsg3 reaccionar con los antígenos inmovilizados (incubación de la muestra). Después se lava para remover cualquier proteína en el suero, se añade anticuerpos monoclonales IgG antihumanos peroxidasa conjugados y se incuba (incubación del conjugado). Después de otro paso de lavado, el sustrato de peroxidasa es añadido a incubación para un tiempo adicional (incubación del sustrato). La solución ácida es entonces añadida para terminar la reacción enzimática y estabilizar el desarrollo de color. El resultado puede ser cuantificado por la medición fotométrica de la reacción. (Fig. 5)

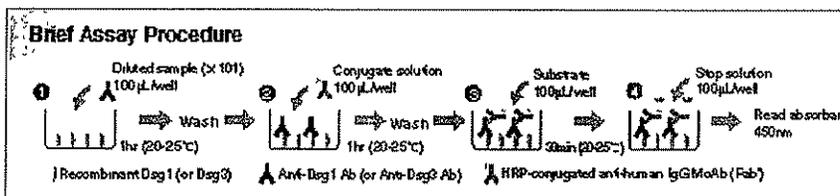


Fig. 5. Medical & Biological Laboratories Co. Elisa Kit for measuring anti-Desmoglein 3 antibody.

Actualmente existe en el mercado el MESACUP DSG-1 & DSG-3 test. Que utiliza el método de ELISA tanto para la identificación de autoanticuerpos anti Dsg1 como anti Dsg3. El cual contiene 48 recipientes cubiertos con Dsg 1 y 48 con Dsg 3. Aprobado por la FDA.

El uso de esta prueba aún está muy restringida y existen pocos estudios que muestran su utilidad en el manejo de los pacientes con PV<sup>58</sup>.

El reporte se realiza de la siguiente manera (Fig. 6).

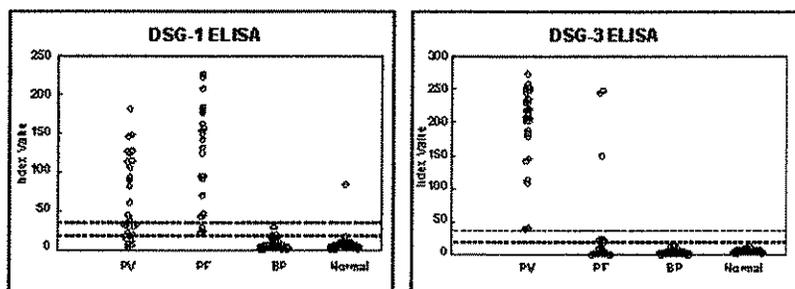


Fig 6 PV: PENFIGO VULGAR FP: PENFIGO FOLIACEO BP: PENFIGOIDE AMPOLLOSO

### Inmunoprecipitación:

Es útil para la identificación del complejo de antígenos característicos, se realiza con ensayo de inmunoblot, con extractos epidérmicos humanos y preparación de desmosomas bovinos. De acuerdo a esto, el antígeno del pénfigo vulgar es un complejo de polipéptidos de 130 y 85 kD, y el antígeno del pénfigo foliáceo e 160 y 85 kD, en la cual el polipéptido de 85kD corresponde a la plakoglobina, y los de 130 y 160kD son las moléculas antigénicas para PV y PF, respectivamente<sup>59</sup>.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## C. PENFIGO VULGAR.

### Manifestaciones clínicas:

El PV se caracteriza por ampollas flácidas, que aparecen en piel sana o eritematosa, que al romperse dejan áreas denudadas, escoriaciones y costras melicéricas. Las lesiones curan sin dejar cicatriz, sólo placas hiperpigmentadas residuales. Se presenta el Signo de **Nikolsky**, que consiste en la aplicación de presión sobre piel sana, ocasionando su desprendimiento. Y el Signo de **Asboe-Hansen**, el cual se realiza ejerciendo presión sobre una ampolla sana, ocasionado su extensión lateral (**Fig 7**).

El PV generalmente se inicia en mucosa oral, y **la severidad de la afección a piel está determinada por el perfil de autoanticuerpos contra las desmogleínas<sup>60</sup>, clasificándose en dos fenotipos: PV mucosa-dominante y PV mucocutáneo.**

**El tipo mucosa-dominante se presenta con erosiones extensas a nivel de mucosa oral, nasal, ocular o esofágica, con afección limitada a piel y se presentan únicamente autoanticuerpos dirigidos contra la Dsg3. En cambio en el mucocutáneo se presenta afección extensa a piel, además de afección a mucosa oral u otras mucosas, y los autoanticuerpos están dirigidos tanto para la Dsg3 como para la Dsg1<sup>61</sup>.**

La afección a mucosas incluye: oral<sup>62</sup>, faríngea, laríngea<sup>63</sup>, nasal, conjuntival, vaginal y rectal<sup>64</sup>. Rosemberg y cols<sup>65</sup> reportan las siguientes frecuencias de afección: faringe 48%, laringe 18%, conjuntiva 8%, vulva 3.5%, región anal 2.3%, pene 1.1%, esófago 1.1% y mucosa oral 94%, siendo en el 63% el sitio de inicio de la enfermedad.

### Afección esofágica en pénfigo vulgar:

La afección esofágica se reporta poco en la literatura, incluso reportes de autopsia no han mostrado lesiones esofágicas específicas o afección a órganos internos; sin embargo, las escuelas francesas y anglosajona ya la mencionan en sus libros de texto clásicos.

El primer caso de afección esofágica fue reportado por Raque y cols<sup>66</sup> en 1970; desde entonces se han publicado algunos otros<sup>66-74</sup>. No existe un consenso en la frecuencia de ésta afección; algunos autores la reportan como un evento excepcional, como lo menciona Rosemberg y cols<sup>65</sup> en el 1.1% de los casos, a diferencia de Gomi y cols<sup>72</sup> que encontraron una frecuencia del 87.5%. En pacientes estudiados en el Hospital General de México en remisión clínica se observó una frecuencia del 90% de afección esofágica, que evidencia la falta de correlación entre la aparente inactividad clínica en piel y mucosa oral, con la actividad clínica a nivel esofágica<sup>75</sup>. Estos autores consideran que la importancia de las lesiones esofágicas no está bien reconocida, y refieren que se requiere tomar en cuenta para evitar problemas serios en el esófago, tal como estenosis esofágica y regurgitación de la mucosa esofágica<sup>75-76</sup>. Se ha observado la expulsión de fragmentos de esta mucosa que cubre al esófago conocida como "esofagitis disecante superficial" en pacientes con pénfigo vulgar que se encuentran en remisión clínica<sup>77-78</sup>.

La sintomatología esofágica reportada incluye odinofagia, disfagia y hematemesis. En la endoscopia puede estar afectada una parte o la totalidad del esófago; se observan vesículas o ampollas, placas blanquecinas y patrón granular durante la reepitelización, también puede presentarse esfacelación de la mucosa con la manipulación, similar al signo de Nikolsky aplicado en la piel. El estudio histológico muestra la formación de hendiduras suprabasales y acantolisis e inmunopatológicamente se detecta IgG en los espacios intercelulares, similares a los hallazgos encontrados en piel (**Fig 8**).

No existe correlación entre la sintomatología esofágica existente con la afección real de dicho órgano. Por esto, algunos autores consideran interesante que se efectúe de manera sistemática fibroscopías esofágicas a pacientes con pénfigo vulgar, tengan o no manifestaciones en mucosas<sup>73-74</sup>. sin embargo, debido a la frecuencia de afección encontrada en el Hospital General de México, no se considera necesario este procedimiento en pacientes con enfermedad activa<sup>75</sup>.

Encuestas numerosas sugieren que la Endoscopia Gastrointestinal alta tiene un peligro de complicaciones graves de aproximadamente 1 en 800 casos, y un peligro de muerte de aproximadamente 1 en 5000, con una morbilidad de 0.14% y una mortalidad del

0.004%<sup>79</sup>. Así mismo, se considera que no está contraindicada en pacientes con pénfigo vulgar<sup>76</sup>.

### **Histopatología e inmunopatología:**

Se encuentra la formación de una ampolla suprabasal. Con frecuencia, en el piso de las ampollas, se aprecia crecimiento ascendente irregular de papilas tapizadas por una sola hilera de células basales, denominadas vellosidades, y proliferación descendente de bandas de células epidérmicas en los espacios interpapilares.

Los primeros cambios consisten en edema y desaparición de los puentes intercelulares en la epidermis inferior. La consiguiente pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas lleva a la formación de hendiduras y luego de ampollas de ubicación suprabasal. Las células basales, aunque separadas entre sí por la desaparición de los puentes, quedan unidas a la dermis como un hilera de lápidas. En general; en la fase inicial, la inflamación es mínima. Sin embargo, en ocasiones se pueden observar eosinófilos que invaden la epidermis antes del desarrollo de la acantolisis, lo que se denomina como "espongiosis eosinofílica".

En las áreas denudadas, la capa de células basales sigue adherida a la dermis. En la etapa de cicatrización, la proliferación ascendente de las papilas y descendente de las bandas epidérmicas puede ser considerable<sup>30</sup>

A la inmunofluorescencia directa se observa la presencia de depósitos de inmunoglobulina principalmente de IgG formando un patrón en panal de abejas, se puede presentar fluorescencia positiva para otros anticuerpos como IgM, componentes del complemento (C3c) y fibrinógeno.

El antígeno del PV precipita para una glicoproteína cuyo peso molecular es de 130kD, homóloga a la Dsg3, y de acuerdo al fenotipo podría precipitar también para una glicoproteína de peso molecular de 160 kD, homóloga a la Dsg 1.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **D. PENFIGO VEGETANTE**

El pénfigo vegetante (**PVg**) es una variante de pénfigo vulgar y se cree que está relacionada a un aumento en la resistencia inmunológica frente a la enfermedad<sup>80</sup>, corresponde al 5% de los pacientes con pénfigo<sup>81</sup>. Se reconocen dos tipos de pénfigo vegetante. El tipo Neumann asociado con un curso más agresivo, se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas y predominio de lesiones vegetantes. Y la variante Hallopeau, la cual se inicia con pústulas, es menos grave y capaz de remitir más fácilmente con el tratamiento<sup>81-83</sup>. Día con día estos términos son menos utilizados. Las lesiones vegetantes, acantosis y abscesos eosinofílicos intraepidérmicos distinguen el pénfigo vegetante de los casos típicos del pénfigo vulgar.

En el pénfigo vegetante estudios de inmunofluorescencia directa muestran el depósito de todas las subclases de anticuerpos IgG entre los queratinocitos de piel lesional, con predominio de IgG2 e IgG4. Sin embargo, en el pénfigo vulgar la actividad de autoanticuerpos reside principalmente en las subclases IgG1 e IgG4. Estos resultados demuestran que, aunque pacientes con pénfigo vegetante y pénfigo vulgar producen autoanticuerpos contra el mismo antígeno, las subclases de anticuerpos IgG que son generados difieren entre uno y otro, dando como resultado un título más alto de anticuerpos fijadores de complemento en el pénfigo vegetante comparado con el pénfigo vulgar.

##### **Pénfigo Vegetante tipo Neumann.**

El pénfigo vegetante fue descrito por Neumann<sup>84</sup> en 1876. En el tipo Neumann, el más común de las dos variantes, las lesiones iniciales son ampollas y áreas denudadas con el mismo aspecto histológico que el pénfigo vulgar, que más tarde se transforman en lesiones vegetantes. Histológicamente muestra en la epidermis y dermis abundantes eosinófilos, en la epidermis pueden determinar un cuadro de espongirosis eosinofílica. Las lesiones vegetantes se caracterizan por presentar papilomatosis y acantosis considerable. Las pústulas que pueden acompañar a las lesiones recientes están llenas de eosinófilos,

estos abscesos son típicos del pénfigo vegetante, las vesículas intraepidérmicas presentan acantolisis suprabasal<sup>85-86</sup>.

A la inmunoprecipitación precipitan para una glicoproteína de 130 y 85 kD<sup>83</sup>, que corresponden a la Dsg 3 y a la plakoglobina, respectivamente<sup>87</sup>.

El pénfigo vegetante tipo Neumann también se ha asociado con exposición a fármacos, como captopril<sup>88</sup> y penicilamina<sup>89</sup> más frecuentemente reportadas en la literatura; sin embargo, el número de fármacos causales es extenso, también se ha asociado al abuso intranasal de heroína<sup>81</sup>.

### **Pénfigo Vegetante tipo Hallopeau.**

En 1889, Henri Hallopeau, describió una entidad caracterizada por lesiones policíclicas con pústulas que llevaban a la formación de papilomas rosados, como lesiones vegetantes, firmes, que más tarde se aplanaban y cambiaban a placas café oscuro y desaparecían, dando el nombre de "dermatitis pustulosa crónica con focos de progresión excéntrica". En 1898 reportó 5 casos más y la denominó como "piodermatitis vegetante". y más tarde se reconoció como pénfigo vegetante de Hallopeau<sup>84</sup>, como una variedad benigna del pénfigo vegetante descrito por Neumann en 1876<sup>81</sup>.

Clínicamente, se inicia con pústulas, es menos grave que la variante Neumann y es capaz de remitir más fácilmente con el tratamiento<sup>81-82</sup>.

Este cuadro contrasta claramente con la condición más benigna de Hallopeau en la cual la remisión espontánea es la regla.

Histológicamente las vegetaciones recientes revelan abscesos eosinofílicos en la epidermis engrosada, más numerosos y grandes que en el tipo Neumann. Puede agregarse un infiltrado inflamatorio importante con predominio de eosinófilos situados en la epidermis constituyendo una espongirosis eosinofílica. En lesiones tardías la histología es igual a la del tipo Neumann<sup>90</sup>. A la inmunoprecipitación el pénfigo tipo Hallopeau precipita polipéptidos de 130 kD<sup>83</sup>.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con los sinónimos de piodermatitis vegetante descrito por Hallopeau en 1898 y pioestomatitis vegetante descrito por McCarthy en 1949<sup>91</sup>. La diferencia de criterios planteada durante muchos años en torno a la clasificación del cuadro descrito por Hallopeau como un proceso infeccioso o una variante

benigna del pénfigo vegetante hoy en día está aclarada, considerándose que son dos enfermedades distintas, concepto con el cual estamos de acuerdo<sup>92</sup>. Clínicamente ambas enfermedades son muy difíciles de diferenciar por la similitud de sus lesiones. Por otra parte, los hallazgos histopatológicos en ocasiones se sobreponen. La inmunofluorescencia directa e indirecta resultan positivas para los autoanticuerpos antes descritos, en caso de pénfigo vegetante, y negativas si se trata de una piodermatitis vegetante de Hallopeau o su variante la pioestomatitis vegetante<sup>93-94</sup>.

Por métodos de ELISA al tratarse de una variante del Pénfigo vulgar el antígeno reconocido corresponde a la Dsg 3, principalmente.

### **E. PENFIGO FOLIACEO**

El pénfigo foliáceo es una variedad de pénfigo caracterizada por ampollas flácidas y exfoliación localizada o generalizada, se inicia con pequeñas ampollas flácidas, las cuales al romperse forman una costra, que al desprenderse dejan superficies sangrantes. Afectan principalmente piel cabelluda, cara y tronco, o las lesiones pueden extenderse simétricamente provocando una condición eritematosa, edematosa, exfoliativa y de mal olor. El signo de Nikolsky está presente, las lesiones en las mucosas han sido raramente descritas, o solamente como una estomatitis erosiva superficial. Generalmente los pacientes no están severamente afectados ni comprometido su estado generalmente, ellos se quejan de ardor, dolor y en algunos casos de prurito intenso. Histológicamente encontramos acantolisis en la epidermis superior, usualmente en la capa granulosa, con la formación de una vesícula superficial de posición subcórnea. A la inmunoprecipitación se ha encontrado polipéptidos con peso molecular de 260, 160, 110 y 85 kD. El anticuerpo del PF corresponde a una glicoproteína extraída de la epidermis normal cuyo peso es de 160 kD, que ha sido identificada como Dsg 1<sup>95-96</sup>.

### **Pénfigo Seborreico o Eritematoso (Sx. De Senear Usher).**

Se caracteriza por presentar lesiones en forma de placas circunscritas de eritema y costras, las cuales se parecen clínicamente a las del lupus Eritematoso e inmunopatológicamente presentan banda lúpica positiva en el 60% de los pacientes.

Adicionalmente presentan IFD positiva para IgG en espacios intercelulares. Usualmente las lesiones se localizan en la nariz, mejillas y pabellones auriculares, sitios frecuentemente afectados en el lupus Eritematoso. Esta variedad es más benigna que el pénfigo vulgar en la cual el estado general no se encuentra afectado.

Los anticuerpos antinucleares están presentes en títulos bajos en el 30% de los pacientes. El Pénfigo Eritematoso es una variedad menos severa, localizada de pénfigo, similar al pénfigo foliáceo combinado con lupus Eritematoso discoide.

### **Fogo Selvagem.**

Sauvages, en 1874 hace la primera mención del término de Pénfigo Brasiliensis, descripción que fue criticada por Ramos e Silva, que concluyó que este autor no había descrito de hecho un caso de Fogo Selvagem. Esta enfermedad es la forma endémica del pénfigo foliáceo, que resulta indistinguible del pénfigo foliáceo no endémico que se observa en América del norte y en Europa, sin embargo puede distinguirse puede distinguirse por sus características epidemiológicas debido a su peculiar distribución geográfica. La asociación entre el fogo selvagem y los factores ambientales se basa en las limitadas áreas en que se produce, es decir entre los 500 y 800 m de altitud y cerca de los ríos, y por la remisión de la enfermedad cuando los pacientes abandonan esos entornos. Se ha encontrado en determinados estados del Brasil, donde es endémico, cuya extensión va en el Noroeste desde Bahía y Minas Gerais a Maranhao, Goias y Mato Grosso, y en el suroeste, desde el estado de Sao Paulo a los de Paraná y Mato Grosso do Sul, y también se ha observado en otros países de América Latina como: Paraguay, Argentina, Bolivia, Perú, Colombia, y el Salvador. No se sabe si estos últimos tienen un verdadero Fogo Selvagem o la forma idiopática del Pénfigo Foliáceo.

La causa del Fogo Selvagem es desconocida, la máxima incidencia de nuevos casos se produce al final de la época de lluvias, cuando los insectos son más abundantes y los enfermos han tenido exposiciones masivas a picaduras de insectos, incluida la Mosca Negra llamada "*borrachudo*" (*Simulium pruinosum*). Nunca se ha encontrado un caso de transmisión de la enfermedad al personal hospitalario o de contagio a través de

hemoderivados o líquidos orgánicos, aunque es muy común que el Fogo Selvagem afecte a más de un habitante del mismo domicilio<sup>97</sup>.

El aspecto clínico es similar a los que sufren un pénfigo foliáceo no endémico, la lesión primaria cutánea es una vesícula superficial, parecida a la lesión del impétigo, éstas se rompen con facilidad y dejan áreas superficialmente denudadas, afectan principalmente cabeza y cuello para diseminarse a las partes acrales, es raro la afección a mucosas. En la mayoría de los casos se inicia de forma gradual, que evolucionan a lo largo de varias semanas o meses, aunque hay reportes de formas agudas y fulminantes, en un período de 1 a 3 semanas. El signo de Nikolsky está presente, por la distribución de las lesiones en la piel expuesta al sol, el aspecto de quemado del paciente y la sensación dolorosa, han sido la causa del nombre popular con la que se le conoce, que en portugués significa "Fuego Salvage".

En la forma localizada de la enfermedad (forma frustrada), estas lesiones se distribuyen en las áreas seboreicas de la cara y del tronco, cada una de ellas aparecen como una placa queratósica, redondeada u ovalada de superficie pardo amarillenta, algunas pueden ser violáceas o hiperpigmentadas, las lesiones localizadas, pueden recordar a las del lupus Eritematoso discoide, tanto en su distribución como en su aspecto clínico, pero las placas del Fogo Selvagem no muestran la prominencia folicular, atrofia ni hipopigmentación de las lesiones lupicas, la similitud entre las lesiones localizadas del FS y la del lupus eritematoso han hecho que muchos clínicos hablaran del Sx. De Senear Usher, a esta forma clínica en el pasado, debido a su gran parecido con el Pénfigo Eritematoso. Sin embargo, los pacientes con FS no tienen signos de lupus ni en las biopsias ni en los estudios serológicos, las lesiones en este tipo de pénfigo pueden permanecer sin evolución durante meses o años, o también resolverse de forma espontánea o tras el tratamiento. En algunos pacientes pueden desarrollar lesiones multiples que se propagan de forma centrífuga para afectar el tronco y las extremidades, estos casos se catalogan entonces como FS generalizado.

La principal característica histológica del FS es la presencia de vesículas acantolíticas intraepidérmicas, localizadas en la región subcornea e idénticas a las del PF no endémico, esta acantolisis afecta a las células situadas inmediatamente por debajo o por encima del estrato granuloso. Estas vesículas pueden estar ocupadas por neutrófilas y en algunas biopsias puede encontrarse espongiosis eosinofílica<sup>98</sup>.

La inmunopatología del FS presenta inmunofluorescencia directa e indirecta es igual a la encontrada en las demás formas de pénfigo, presenta en mayor cantidad IgG4 y las IgG2 y 3 son negativas.

## **F. PENFIGO FARMACO INDUCIDO.**

Es una enfermedad cuya clínica, histología e inmunología es muy variable; relacionados con la ingesta de algún medicamento. Los fármacos pueden ocasionar dermatitis a través de varios mecanismos como alérgicos, irritativos, fototóxicos y a la vez pueden provocar acantolisis por distintas vías, sin que en el proceso intervengan los anticuerpos.

### **Fármacos inductores de pénfigo.**

#### **- PENICILAMINA.**

Se trata químicamente de una dimetilcisteína y se obtiene mediante la degradación hidrolítica de la penicilina<sup>99</sup>.

Es utilizada en el tratamiento de la artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva y la enfermedad de Wilson. El 7% de los pacientes que la toman durante más de seis meses desarrollan un pénfigo con lesiones cutáneas típicas de la enfermedad<sup>100</sup>.

#### **- CAPTOPRIL.**

Es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y es utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial. Comparte con la penicilamina la posición estereoquímica de los grupos sulfhidrilos y entre sus efectos secundarios se encuentran úlceras bucales, erupciones cutáneas y ampollas<sup>101</sup>.

#### **- PIRITINOL.**

Se obtiene de la unión de dos moléculas de piridoxina (vitamina B6). Comparte algunas de las características estructurales de la penicilamina y ha sido asociado con la inducción de pénfigos<sup>102</sup>.

- **TIOPRONINA.**

Químicamente similar a la penicilamina con grupos sulfhidrilos y metilos. Es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y en la cistinuria.

- **PENICILINA.**

Se ha relacionado con la inducción de pénfigo por la degradación hidrolítica de dicha molécula a penicilamina.

- **RIFAMPICINA.**

Existen varios reportes que respaldan el potencial inductor de este fármaco<sup>103-104</sup>.

- **OTROS FÁRMACOS.**

Hay reportes de inducciones ocasionales de pénfigos con compuestos de pirazolona, betabloqueadores, progesterona, heroína, piroxican, levodopa, acetilsalicilato de lisina, oro, fenobarbital, enalapril, cefalexina, fosfamida, etc.<sup>105-108</sup>.

La primera manifestación clínica es una erupción inespecífica que puede ser morbiliforme, anular o urticariforme. En el caso del inducido por penicilamina, las manifestaciones prodrómicas consisten en lesiones de eritema tóxico, posteriormente a esto aparecen las lesiones características del pénfigo, que más frecuentemente son similares a las del pénfigo foliáceo, tanto el generalizado como el eritematoso y en ciertas ocasiones se observan lesiones vesiculocostrosas o pustulosas de formas anulares parecidas al pénfigo herpetiforme. La afección oral es rara<sup>109</sup>.

Los pacientes con pénfigo inducido por fármacos se dividen en dos grupos. En el primero que es el más frecuente, la enfermedad está inducida directamente por el fármaco, principalmente por los que contienen grupos sulfhidrilo. Las lesiones cesan rápidamente con la interrupción del agente causal y el pronóstico es bueno. En el otro grupo el fármaco es el responsable de desencadenar la enfermedad generalmente los que no tienen grupos sulfhidrilo. Su evolución es crónica y similar a la del pénfigo idiopático.

Histológicamente encontramos alteraciones inespecíficas como paraqueratosis, espongirosis, y un infiltrado dérmico formado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. Las

alteraciones histológicas de las lesiones establecidas corresponden a la variedad del pénfigo que ha sido inducido.

A la inmunofluorescencia directa encontramos la presencia de anticuerpos IgG sobre la superficie celular de la epidermis perilesional, en el 90% de los pacientes. Es frecuente encontrar depósitos de C3. En la inmunofluorescencia indirecta encontramos en aproximadamente el 70% de los pacientes anticuerpos circulantes anti superficie celular<sup>110</sup>.

### **Predisposición Genética.**

El pénfigo medicamentoso solo afecta a personas genéticamente predispuestas. En un estudio sobre HLA se encontró en el 71% de ellos HLA-B15.

### **Patogenia.**

La mayoría de los estudios sobre este campo se han realizado con la penicilamina, formulando hipótesis sobre la interacción directa fármaco-epidermis.

En primer lugar este fármaco tiene propiedades epidermotrópicas. Se sugiere que podría modificar la diferenciación de las células epidérmicas y la síntesis de queratina, ya sea mediante la separación de los enlaces disulfuro de las moléculas de queratina a través de la acción de los grupos sulfhidrilo libres, o bien por un efecto competitivo, incorporándose a la molécula de queratina gracias a su similitud química con la cisteína. Cualquiera de estos dos procesos o una combinación de ambos podría provocar una alteración de la adherencia intercelular que contribuiría a la acantolisis. Se sabe que tanto el antígeno del pénfigo vulgar como el del pénfigo foliáceo tienen enlaces disulfuro entre las cadenas, por tanto los grupos sulfhidrilo podrían unirse a estas moléculas de adherencia e interferir directamente con su función causando la acantolisis. Por último es posible que la interacción de un fármaco con las moléculas de adherencia celular pueda alterar dicha molécula, volviéndola más antigénica y provocando con ello una respuesta inmunitaria, que podrían dar lugar a una alteración funcional de las células T supresoras, induciendo la proliferación de clones prohibidos de células B, con la consiguiente producción de autoanticuerpos contra los antígenos del pénfigo<sup>111</sup>.

## **G. PENFIGO JUVENIL.**

La edad de los niños que presentaron la enfermedad en varios estudios se encontraban entre los 3 y los 17 años. Su incidencia es similar en ambos sexos, es importante pensar en pénfigo como parte del diagnóstico diferencial en niños que presenten erosiones crónicas de la mucosa o lesiones vesículoampollosas mucocutáneas. Las características clínicas van a ser de acuerdo al tipo de pénfigo que presenten, similar a la de los adultos. Es común su asociación con distrofia ungueal y onicolisis. La histología y la inmunopatología son similares a las del pénfigo en el adulto. Las asociaciones con timoma, miastenia grave o ambos que se han encontrado en adultos no habían sido escritos hasta 1993, en niños. Anhalt habla de que se pueden presentar alteraciones pulmonares como bronquiolitis obliterante en el 28% de los casos con pénfigo paraneoplásico principalmente en los niños o en donde puede existir una neoplasia de Castleman oculta.

El diagnóstico diferencial con otras causas de ulceración oral en niños serían con estomatitis aftosa, liquen plano erosivo, gingivostomatitis herpética, infecciones por virus coxackie, eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide cicatrizal, epidermólisis ampollosa adquirida y los traumatismos. Otros con los que fácilmente se puede confundir el pénfigo en los niños son el impétigo ampollosa, y la dermatitis herpetiforme.

En cuanto al pronóstico el pénfigo juvenil especialmente el vulgar es variable e impredecible, al igual que ocurre en los adultos con la enfermedad. Si no se trata, el pénfigo vulgar puede ser mortal<sup>112</sup>.

## **H. PENFIGO NEONATAL.**

El desarrollo de pénfigo durante el embarazo es raro, pero se ha descrito en neonatos asociados con la transferencia de anticuerpos maternos en mujeres con pénfigo activo, debido a la facilidad del paso transplacentario de todas las subclases de IgG<sup>113-114</sup>. De tal manera hoy en día este término se considera mal utilizado puesto que en realidad no se trata de una verdadera enfermedad autoinmune y corroborando esto, la no descripción de un caso de recidivas del pénfigo en estos neonatos.

Se han descrito en neonatos hijos de madres con pénfigo vulgar o foliáceo que desarrollan signos clínicos como histológicos e inmunopatológicos de acuerdo a la variante de pénfigo que la madre posea. Si el neonato sobrevive las manifestaciones tienden a desaparecer conforme los anticuerpos maternos son degradados, aproximadamente durante las dos siguientes semanas del nacimiento y la normalización de la IFD al cabo de 6 semanas<sup>115</sup> en su mayoría parece correlacionarse la actividad de la enfermedad de la madre con altos títulos de anticuerpos en el feto, aunque hay reportes de neonatos afectados que provienen de una madre en remisión clínica, lo más probable en estos casos es que aún sin evidencias de lesiones clínicas la actividad inmunológica de la enfermedad se encuentre presente<sup>116-117</sup>.

### **I. OTRAS VARIANTES DE PENFIGO:**

Durante las pasadas 3 décadas se han descrito 3 formas raras de pénfigo que incluye **Pénfigo Herpetiforme, Pénfigo IgA y Pénfigo Paraneoplásico**<sup>19</sup>.

#### **PENFIGO HERPETIFORME.**

El pénfigo herpetiforme (PH) es una variante de pénfigo que combina características clínicas de dermatitis herpetiforme (DH) con características inmunológicas e histológicas de pénfigo<sup>118</sup>.

En 1880 Hebra lo describe como "pénfigo serpinginoso", Floden y Gentale<sup>119</sup>, en 1955 describen una entidad con características clínicas de DH e histología compatible con pénfigo foliáceo dando el nombre de "dermatitis herpetiforme con acantolisis", finalmente Jablonska y cols<sup>20</sup>, en 1975 dan el nombre de "Penfigo Herpetiforme" como una variante de pénfigo y establecen los criterios diagnósticos.

Clínicamente se caracteriza por lesiones eritematosas, ampollasosas o papulares y vesículas superficiales, con patrón herpetiforme. En algunos casos presenta afección a mucosas, acompañado de prurito de leve a severo y solo un porcentaje bajo presenta Nikolsky+. En la biometría hemática se observa eosinofilia discreta. Histopatológicamente se puede observar: Espongiosis eosinofílica y vesiculación, la cual puede presentarse tanto en PV como en DH, con o sin células acantolíticas aisladas en las capas superiores de la

epidermis. Otros hallazgos incluyen: ampollas abortivas, pústulas intraepidérmicas llenas con neutrófilos y eosinófilos: en el 20% predominan los eosinófilos, 20% neutrófilos y 60% mixto<sup>120</sup>. Inmunopatológicamente se encuentra predominio de IgG4. Por método de ELISA se observan que el antígeno corresponde al componente desmosomal Desmogleina 1<sup>121</sup>, aunque se han reconocido también de Desmogleina 3<sup>122</sup>.

### **Patogenia:**

Los autoanticuerpos en el pénfigo clásico y pénfigo herpetiforme reconocen diferentes epítopes en las moléculas del antígeno.

Los autoanticuerpos anti-Dsg del pénfigo herpetiforme se unen a diferentes epítopes, que inducen un proceso inflamatorio secundario con ayuda del complemento y factores quimiotácticos, produciendo espongiosis e infiltración por eosinófilos, pero raramente se produce acantolisis. En contraste con el pénfigo vulgar, no inhiben la función adhesiva, ni se inducen vías de señal de proteinasas.

Estos resultados sugieren que los autoanticuerpos en el pénfigo herpetiforme son responsables para recabar neutrófilos en dermis superior induciendo secreción de IL8 por los queratinocitos.

La transformación de Pénfigo herpetiforme a pénfigo foliáceo puede explicarse por el cambio de reconocimiento de epítopes por los autoanticuerpos anti Dsg-1.

### **Diagnóstico diferencial.**

Clínicamente en un inicio las lesiones pueden confundirse con otras enfermedades ampollas, como son: dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, dermatitis ampollosa IgA lineal, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, eritema multiforme.

### **PENFIGO IgA.**

El pénfigo IgA corresponde a un grupo de la enfermedades ampollas intraepidérmicas autoinmunes. Esta fue descrita por Wailach, Folders y Cottenot<sup>123</sup>. Se han reportado múltiples casos de esta enfermedad con diferentes nombres entre las que se incluyen

"dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica", "dermatosis IgA intracelular", "pénfigo foliáceo IgA", pénfigo herpetiforme IgA, pustulosis IgA intraepidérmica y dermatosis vesículo-pustular IgA intercelular<sup>124-125</sup>.

Existen dos tipos distintos de pénfigo IgA: Tipo dermatosis pustular subcórnea (DPS), y el tipo neutrofílica intraepidérmica (NIE), referidas como pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar IgA respectivamente. Los pacientes con ambos tipos de pénfigo IgA presentan clínicamente vesículas flácidas, pústulas, o ambos, sobre una piel eritematosa o normal. Las pústulas tienden a coalescer dando un patrón anular o circinado, con costras en el área central, principalmente se presentan en región axilar e inguinal, pero también se puede afectar el tronco, parte proximal de extremidades e inferior de abdomen. Es rara la afección a mucosas. Un síntoma importante es el prurito que interfiere en las actividades diarias de los pacientes. Se ha descrito una presentación poco usual de la erupción vesicular con distribución herpetiforme similar al pénfigo herpetiforme, en pacientes con pénfigo IgA del tipo DPS. Se ha descrito una variedad de pénfigo vegetante con el tipo neutrofílico intraepidérmico del pénfigo IgA con el uso de terapia inmunosupresora<sup>126</sup>.

Al examen histopatológico el tipo DPS del pénfigo IgA presenta pústulas subcórneas y el tipo NIE pústulas suprabasales, ambas se pueden acompañar de acantolisis superficial que está esparcida frecuentemente, además de infiltración neutrofílica.

Inmunopatológicamente se presentan depósitos de IgA en la sustancia intercelular de la epidermis, que en la IFD de piel perilesional se distribuye con un patrón similar al depósito de IgG en el Pénfigo. En el tipo DPS del pénfigo IgA los depósitos de IgA están limitados a la superficie celular de la epidermis superior. En cambio en el tipo NIE del pénfigo IgA este depósito de IgA se restringe a las capas inferiores de la epidermis, o en la totalidad de la epidermis. Los anticuerpos circulantes de IgA son exclusivamente del tipo IgA1<sup>127</sup>. Aproximadamente en el 50% de los pacientes son detectables autoanticuerpos tipo IgA por IFID, con títulos bajos en suero en la mayoría de los casos usualmente entre 1:10 y 1:320. Por estudios de inmunoblot de los pacientes con NIE, reaccionan exclusivamente a una proteína de 120kD, y hay reportes que reaccionan a la Dsg3 recombinante, aunque últimamente por estudios de ELISA en 5 pacientes con este tipo no presentaron reactividad a Dsg 3 o Dsg 1 (observación no publicada), por tanto se mantiene la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

controversia. En el tipo DPS de pénfigo IgA reaccionan con proteínas de 115 que es identificada como Desmocolinas 1.

### **Patogenia.**

En cuanto a la patogénesis se encuentra involucrada las células Th2, las cuales secretan IL5, estimulando las células B con la producción de IgA. También se ha demostrado que hay ausencia de depósito de complemento en la mayoría de los casos de IgA. De tal manera, la acantolisis en este tipo de pénfigo puede ser complemento-independiente y dirigido a la liberación de proteasas.

### **Diagnóstico diferencial.**

Se debe realizar con dermatosis pustular subcórnea, dermatitis herpetiforme, pénfigo foliáceo y herpetiforme, dermatosis ampollosa IgA lineal.

## **PENFIGO PARANEOPLASICO**

Esta variedad de pénfigo se presenta clínicamente como una erupción ampollosa polimorfa, úlceras mucocutáneas acompañadas de alguna neoplasia benigna o maligna.

### **CRITERIOS DIAGNOSTICOS:**

Introducidos por Anhalt<sup>128</sup> y colaboradores en 1990.

1. Ulceraciones dolorosas y ampollas en las mucosas, erupción polimorfa en la piel, con lesiones papulares que progresan a ampollas, áreas denudadas a nivel del tronco, extremidades, palmas y plantas, acompañada de una neoplasia confirmada oculta o manifiesta.
2. Hallazgos histopatológicos que presentan una ampolla intraepidérmica con acantolisis y necrosis de queratinocitos.

3. A la IFD, depósitos de IgG y C3 en los espacios intercelulares de la epidermis y un depósito lineal-granular del complemento en la membrana basal.
4. Los autoanticuerpos del suero se unen no sólo a la superficie celular de la piel y mucosa en un patrón de panal de abejas, sino también a epitelio simple, columnar y transicional.
5. Por inmunoprecipitación los autoanticuerpos reconocidos como antígenos epidérmicos son de 250kd (desmoplaquina 1), 230kd (antígeno del pénfigoide ampolloso BP230), 210kd (desmoplaquina 2), 190kd (periplaquina), envoplaquina, antígenos desmosomales(Dsg 1 y 3 ) y un antígeno transmembrana indeterminado de 170kd.

Un nuevo término ha sido introducido por Camisa y Helm<sup>129</sup> en 1993, como pénfigo inducido por neoplasia, al observar que en ciertos pacientes con pénfigo paraneoplásico, las lesiones mucocutáneas persistían posterior a la extirpación de la neoplasia.

#### **Los nuevas criterios son:**

##### **Criterios mayores:**

Erupción polimorfa mucocutánea, neoplasia interna concurrente, autoanticuerpos específicos reconocidos por inmunoprecipitación.

##### **Criterios menores:**

IFID positiva en vejiga de rata, IFD positiva intercelular y en la zona de la membrana basal en tejido perilesional, biopsia de sitio afectado con acantolisis.

Según estos autores para que un paciente sea considerado como un pénfigo neoplasia inducido, debe cumplir con los tres criterios mayores o dos mayores y dos menores.

#### **Patogénesis:**

La causa del pénfigo paraneoplásico aún se desconoce, existe la teoría de una respuesta inmune antitumor que produce una reacción cruzada con proteínas epiteliales normales, ya que se ha visto que las desmoplaquinas están expresadas en los timomas y en el tumor de Castleman; sin embargo, la mayoría de los pacientes con pénfigo paraneoplásico están

asociados con linfomas o leucemias B crónicas, que no producen desmosomas ni expresan desmogleínas.

Otra hipótesis es que el tratamiento con citocinas puede inducir pénfigo en un paciente con linfoma o macroglobulinemia de Waldenstrom<sup>130</sup>. La inducción de autoinmunidad puede ser debido a la disregulación en la producción de citocinas por las células tumorales. En ciertos casos de linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman, los tumores secretan cantidades masivas de IL-6. Esta interleucina promueve la diferenciación de células B y la consiguiente producción de inmunoglobulinas.

En estos pacientes parece que los autoanticuerpos anti-desmogleína 3 inician el proceso de acantolisis y causan daño a las membranas celulares. Una vez que la membrana está dañada, se inducen autoanticuerpos contra la familia de plaquinas, los cuales entran a la célula y se unen a los autoantígenos blanco.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial clínico del PPN depende sobre todo de la morfología de las lesiones predominantes. En caso de lesiones vesiculoampollosas y con erosiones pueden ser indistinguibles del pénfigo vulgar. Se debe considerar la posibilidad de pénfigo medicamentoso, sobre todo en pacientes con una neoplasia previamente diagnosticada y que toman múltiples medicamentos. También puede parecerse al penfigoide ampollosa, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide cicatrizal y epidermolisis ampollosa adquirida.

#### **IV. TRATAMIENTO DEL PENFIGO VULGAR**

Antes del uso de los corticoesteroides, la mortalidad en pacientes con PV era del 75% durante el primer año. En 1951, Lever y cols<sup>131</sup> inician su uso, reduciendo así la mortalidad al 30%, y hasta el 5.9% con el uso de terapia adyuvante a partir de 1960<sup>132-133</sup>.

Actualmente se conocen varios esquemas de tratamiento, siendo los corticoesteroides el medicamento de elección, combinado o no con terapia adyuvante.

asociados con linfomas o leucemias B crónicas, que no producen desmosomas ni expresan desmogleínas.

Otra hipótesis es que el tratamiento con citocinas puede inducir pénfigo en un paciente con linfoma o macroglobulinemia de Waldenstrom<sup>130</sup>. La inducción de autoinmunidad puede ser debido a la disregulación en la producción de citocinas por las células tumorales. En ciertos casos de linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman, los tumores secretan cantidades masivas de IL-6. Esta interleucina promueve la diferenciación de células B y la consiguiente producción de inmunoglobulinas.

En estos pacientes parece que los autoanticuerpos anti-desmogleína 3 inician el proceso de acantolisis y causan daño a las membranas celulares. Una vez que la membrana está dañada, se inducen autoanticuerpos contra la familia de plaquinas, los cuales entran a la célula y se unen a los autoantígenos blanco.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial clínico del PPN depende sobre todo de la morfología de las lesiones predominantes. En caso de lesiones vesiculoampollosas y con erosiones pueden ser indistinguibles del pénfigo vulgar. Se debe considerar la posibilidad de pénfigo medicamentoso, sobre todo en pacientes con una neoplasia previamente diagnosticada y que toman múltiples medicamentos. También puede parecerse al penfigoide ampollosa, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide cicatrizal y epidermolisis ampollosa adquirida.

#### **IV. TRATAMIENTO DEL PENFIGO VULGAR**

Antes del uso de los corticoesteroides, la mortalidad en pacientes con PV era del 75% durante el primer año. En 1951, Lever y cols<sup>131</sup> inician su uso, reduciendo así la mortalidad al 30%, y hasta el 5.9% con el uso de terapia adyuvante a partir de 1960<sup>132-133</sup>.

Actualmente se conocen varios esquemas de tratamiento, siendo los corticoesteroides el medicamento de elección, combinado o no con terapia adyuvante.

## **A. CORTICOESTEROIDES:**

### **- Corticoesteroides orales:**

Las dosis utilizadas y reportadas inicialmente en la literatura por Leve y Schaumburg-Lever fueron en esquemas altos, llegando hasta dosis de 400 mg/d, con reducción de la dosis de acuerdo a la evolución de la enfermedad hasta llegar a 15 mg/d<sup>134</sup>.

Posteriormente se utilizan dosis menores asociadas a Azatioprina. Sin embargo, se continúan utilizando las dosis altas en aquellos pacientes con enfermedad severa<sup>135</sup>.

El esquema habitual, empleado en la mayoría de los casos actualmente es con prednisona a dosis de 1mg/kg/d, en caso de no existir respuesta en 2 semanas, se puede incrementar la dosis a 1.5mg/kg/d, combinando o no terapia adyuvante.

### **- Corticoesteroides intravenosos:**

Se emplean en pacientes con pénfigo vulgar que no responden a altas dosis de esteroides orales. Existen dos esquemas utilizados con metilprednisolona intravenosa y se requiere control posterior con esteroides orales y terapia adyuvante.

Los esquemas son:

- Metilprednisolona: 250 – 1000 mg/d por 5 días<sup>136</sup>.
- Metilprednisolona: 10mg/kg en días alternos hasta lograr control clínico de la enfermedad, considerado como ausencia de nuevas lesiones y reepitelización del 50% de las preexistentes, en este estudio se requirieron de 6 a 10 dosis<sup>137</sup>.

El Nikolsky se vuelve negativo a las 48 hrs de iniciado el tratamiento y es bien tolerado en pacientes jóvenes y sanos.

Durante la terapia de pulsos se suspenden los corticoesteroides orales, a no ser que existan exsarvaciones entre ellas, y se usarían en dosis de 0.5 mg por kilo de peso y se disminuirían cada tercer a 5 días. Al terminar la terapia de estos pulsos, al llegar al control de la enfermedad, se reiniciarían los esteroides orales a dosis de 0.5 mg por kilo de peso. Es importante señalar que durante los pulsos no se suspende la terapia adyuvante.

Si posterior a la terapia existen exacerbaciones, se aconseja no aumentar los corticoesteroides, sino el adyuvante, hasta conseguir el control de la enfermedad.

- Corticoesteroides intralesionales:

Se utiliza acetónido de triamcinolona, en diluciones de 5-10 mg/ml para las lesiones cutáneas y 10-20 mg/ml en mucosas. La dosis es de 0.05-0.1 ml por sitio cada 1-2 semanas. Este tipo de tratamiento es útil en lesiones recalcitrantes en mucosa oral para evitar el aumento de la terapia sistémica y en el tratamiento de nuevas lesiones en pacientes en dosis de reducción, sin incrementar la terapia sistémica. Si no hay mejoría con la aplicación de 2-3 inyecciones en el mismo sitio se discontinúa su uso.

Los cuidados que se deben tener en cuenta durante la terapia con corticoesteroides son los siguientes:

- Atención y diagnóstico temprano.
- Tratamientos agresivos en pacientes que no respondan inicialmente o adicionar terapia adyuvante.
- Conocimiento por parte del pacientes de los efectos del tratamiento.
- Monitoreo regular de laboratorio.
- Implementar estrategias para prevenir o disminuir los efectos secundarios.
- Reducción cuidadosa de los fármacos.
- Vigilar toxicidad.

Así mismo se debe conocer los factores que intervienen en el aumento de los efectos secundarios de los corticoesteroides como son:

- Uso prolongado.
- Altas dosis.
- Dosis diarias (el uso de dosis alternas disminuye los efectos secundarios).
- Esteroides de eliminación lenta.
- Mecanismo de acción mineralocorticoide.

Los efectos secundarios al uso de corticoesteroides son los siguientes:

- Efectos agudos: alteraciones psíquicas, insomnio, alteraciones hidroelectrolíticas, nevososis avascular.
- Efectos tardíos: Diabetes, glaucoma, hipertensión arterial, enfermedad psiquiátrica, úlcera péptica, infección, aumento de peso.

Recomendaciones generales en pacientes tratados con corticoesteroides.

- Hacer ejercicio.
- No fumar.
- Limitar en consumo de alcohol.
- Chequeo de osteoporosis: se pierde más calcio en los primeros 6 meses.
- Administración de Calcio, vitamina D, calcitonina y bifosfonatos.
- En pacientes postmenopáusicas: tratamiento hormonal de sustitución.
- En caso de osteoporosis en hombres se debe medir testosterona cada 2-4 semanas y administrar 200 mg intramuscular cada 2 semanas en caso de valores bajos, además de calcitonina 200 unidades / día intranasal.
- Medición de cortisol sérico por las mañanas.
- Siempre es importante que el paciente y otros médicos tratantes estén enterados del tratamiento con corticoesteroides en caso de requerir realizar algún procedimiento.
- En caso de síndrome de supresión reiniciar esteroides y disminuir en forma gradual.

Las recomendaciones para la reducción de prednisona es de la siguiente manera:

- De la dosis inicial reducir 10 mg por semana hasta llegar a 40 mg/d.
- Entre 40 y 20 mg/d disminuir 5 mg por semana.
- Entre 20 y 10 mg/d reducir 2.5 mg por semana.
- En este punto de acuerdo al criterio del médico se decidirá o no la suspensión del tratamiento o se dejará dosis de mantenimiento de prednisona < 15 mg/d.
- Con dosis menores de 50 mg/d, se recomienda su reducción en días alternos.

## **B. TERAPIAS ADYUVANTES:**

Se considera por muchos autores que la terapia combinada es mejor que la terapia sola corticoesteroides, ya que se ha visto que se disminuyen los efectos tóxicos.

La dosis utilizada de los fármacos debe ser calculada de acuerdo al PESO IDEAL y no al PESO ACTUAL, para evitar variaciones en las dosis, incluso algunos esquemas toman en cuenta la superficie corporal.

En los fármacos a combinar se debe conocer cuál es su mecanismo de acción en forma separada, y cuál en forma conjunta. Así tenemos:

- Antagonismo: A + B : el efecto disminuye.
- Aditivo: A + B : el efecto de ambos se duplica.
- Sinergismo: A + B : es el más efectivo.

Se recomienda en terapias combinadas:

- No utilizar medicamentos con el mismo mecanismo de acción, ya que los efectos secundarios se sobrepone. Por ejemplo: ciclofosfamida + azatioprina.
- No utilizar medicamentos que se antagonicen: Ciclosporina A + Tacrolimus.

El propósito del uso de la terapia adyuvante es disminuir la dosis utilizada de prednisona, ya que se ha visto que dosis de 1 mg/kg/d en forma continua por más de 4 meses incrementa en forma importante los efectos secundarios. Así mismo, es de utilidad para ayudar en la reducción de la prednisona y evitar incrementos y reducciones repetidas que pueden ser deletéreas para el paciente.

Las terapias adyuvantes pueden ser clasificadas de acuerdo a su mecanismo de acción en: **inmunosupresoras, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras.**

**Inmunosupresoras:** No se ha establecido el mecanismo por el cual estos medicamentos suprimen selectivamente la síntesis de autoanticuerpos, ya que se ha visto que no se disminuyen los niveles de inmunoglobulinas.

### - Azatioprina y ciclofosfamida oral:

Estos medicamentos son útiles como terapia adyuvante asociada a corticoesteroides orales, ya que se ha observado un efecto aditivo, no se recomienda como terapia sola. El esquema de terapia con azatioprina es el más utilizado; la dosis recomendada es de 2.5-

4.5 mg/kg/d, con mortalidad reportada del 1.9% (0-6%) y remisiones del 28% (4-57%). La reacción terapéutica se produce entre la cuarta y octava semana, a partir de esto se puede aumentar la dosis de 0.5mg/kg/d a intervalos de 4 semanas, y no excederse de más de 3mg/kg/d. Si en 12 a 16 semanas no hay efecto, suspenderla.

Los efectos secundarios reportados incluyen: teratogenicidad, hepatitis idiopática, incremento a la susceptibilidad a infección secundaria dosis-dependiente de la depresión de médula ósea, e incremento en el riesgo de malignidad interna o cutánea<sup>138-140</sup>. Durante el tratamiento es importante tomar en cuenta el riesgo de depresión de médula ósea que pondría en peligro la vida del paciente, por lo que se recomiendan biometrías hemáticas seriadas y considerar que el primer signo de toxicidad a azatioprina es la trombocitopenia. Sus principales interacciones medicamentosas son: con el alopurinol, este inhibe su metabolismo, en caso de utilizarlos se deberá disminuir la dosis del primero por lo menos en sus dos terceras partes. Evitar su uso concomitante con el TMP-SMX son antimetabolitos con efecto sinérgico, que inhiben la proliferación de la médula ósea.

La ciclofosfamida ha mostrado utilidad en PV severo y se ha visto que previene las recurrencias. No se recomienda como terapia inicial<sup>141</sup>. La dosis utilizada es de 50 a 200 mg/d, sin embargo existen escasos reportes de su uso no se encuentran diferencias significativas en la efectividad para el control de la enfermedad entre la ciclofosfamida y la azatioprina<sup>142</sup>. La ciclofosfamida es más tóxica que la azatioprina, particularmente en la inducción de cistitis hemorrágica, infertilidad y carcinoma de vejiga u otros. Los efectos tóxicos gonadales se manifiestan con amenorrea, azoospermia e infertilidad, es dosis dependiente y puede ser reversible<sup>143</sup>.

#### - Ciclofosfamida intravenosa en pulsos:

La administración intravenosa de ciclofosfamida se utiliza con el fin de reducir los efectos secundarios y la dosis de ciclofosfamida oral. Es más efectiva que los esteroides orales o intravenosos solos. Útil en pacientes con pénfigo vulgar severo y recalcitrante, y que no han mostrado respuesta a las terapias convencionales. Se puede administrar con o sin corticoesteroides intravenosos concomitantes. En ambos casos, se requiere de dosis de ciclofosfamida oral de 50 mg/d y esteroides orales entre los ciclos<sup>144-145</sup>.

Se observan mejores resultados con la terapia combinada de ciclofosfamida y dexametasona intravenosas, que con ciclofosfamida sola. El esquema consiste en la

administración de ciclofosfamida intravenosa 0.5-1 g/m<sup>2</sup> SC. el primer día, junto con dexametasona intravenosa a dosis de 100 a 136 mg por 3 días. Este ciclo se repite cada 2 a 4 semanas, hasta lograr la remisión clínica, con la administración de 6 ciclos más y continuación de la ciclofosfamida oral a dosis de 50 mg/d por un año<sup>146-149</sup>. Se requiere de hidratación previa a la administración para evitar cistitis hemorrágica y el efecto esperado es la linfopenia para evaluar la efectividad de la terapia. Tratándose de llegar a una cuenta leucocitaria de 4000, con aumentos de la ciclofosfamida por pulso de 100 a 250 mg por pulso. Normalmente y si no existen excaservaciones entre los pulsos la terapia con esteroides orales se suspende.

Recientemente se ha propuesto un esquema de ciclofosfamida intravenosa en dosis ablativas sin trasplante de médula ósea de rescate, como el utilizado en otras enfermedades autoinmunes como lupus Eritematoso sistémico, neutropenia autoinmune, anemia aplásica severa, polineuropatía crónica desmielinizante crónica y anemia hemolítica autoinmune<sup>150-151</sup>. El esquema utilizado es a dosis de 50 mg/kg/d por 4 días, , adicionando corticoesteroides a altas dosis que se disminuyen hasta su suspensión, observando en este caso reportado la completa reepitelización de lesiones, sin aparición de nuevas lesiones y ausencia de anticuerpos circulantes en suero. Adicionalmente el paciente debe recibir mesna para evitar la cistitis hemorrágica, factor estimulante de colonias de granulocitos y en caso de sepsis el antibiótico específico. Esta terapia sólo has sido reportada en un caso con pénfigo vulgar, por lo que aún no es posible evaluar su efectividad<sup>152</sup>.

- Ciclosporina:

La ciclosporina inhibe selectivamente la respuesta inmune mediada por linfocitos T. Se utilizan dosis de 5mg/kg/d, y ajuste de acuerdo a niveles séricos. Los efectos secundarios incluyen: nefrotoxicidad, hipertensión, valores anormales de enzimas hepáticas y complicaciones neurológicas. La eficacia reportada es variable, en un único estudio randomizado con el uso de ciclosporina y corticoesteroides se observó que no era efectiva<sup>153-154</sup>.

- Mofetil-micofenolato:

Es un agente inmunosupresor potente utilizado originalmente en el tratamiento de la psoriasis y neoplasias. Es el 2-morfolinoetil ester del ácido micofenólico (AMF) y es rápidamente absorbido posterior a su administración oral, posteriormente es hidrolizado a su metabolito activo, el cual inhibe selectiva y reversiblemente la deshidrogenasa de inosin-monofosfato, inhibiendo así la síntesis de purinas en las células T y B. La dosis utilizada es de 30-60 mg/d, combinado con corticoesteroides orales. Se ha visto mayor efectividad que con el uso de azatioprina y con presencia de pocos efectos secundarios. Sin embargo existen pocos reportes con el uso de este medicamento<sup>155</sup>.

- Metotrexate:

El Metotrexate inhibe la producción de anticuerpos por las células plasmáticas y linfocitos. Las dosis iniciales son de 10-60 mg / sem, con incremento gradual, hasta dosis de 150 mg/sem. Los efectos secundarios incluyen náusea, astenia y elevación de transaminasas. El empleo de este medicamento no ha mostrado utilidad aceptable<sup>156-157</sup>.

**Anti-inflamatorios:** El mecanismo de acción en el pénfigo se desconoce.

- Oro:

La dosis utilizada es de 50 mg/sem. El oro carece de efectos carcinogénicos y en la fertilidad, y debido a ésto, se prefiere a otros agentes inmunosupresores en pacientes en edad reproductiva. Los efectos secundarios incluyen reacciones alérgicas, náusea y vómito<sup>158</sup>.

- Dapsona:

Es útil en las formas superficiales de pénfigo y en el pénfigo caracterizado por espongiosis eosinofílica. La dosis utilizada es de 200-300 mg/d<sup>159</sup>. El efecto secundario principal es la anemia ya sea por metahemoglobinemia o hemólisis, que será indicativo de suspender el tratamiento si se observa disminución de la Hemoglobina durante la terapia.

- Tetraciclinas:

El número de pacientes tratados con esta terapia es muy pequeño para determinar su eficacia terapéutica<sup>160-161</sup>.

**Inmunomoduladores:** disminuyen la producción de anticuerpos patogénicos.

- Plasmaféresis:

Se inicia su uso en el tratamiento de la enfermedad de Goodpasture, posteriormente se recomienda su uso en pacientes con pénfigo. Esta terapia se utiliza para remover los autoanticuerpos circulantes, aunque se ha visto que no es efectivo para remover grandes cantidades y no es específico. El esquema utilizado es de 3 recambios por semana, asociado a prednisona y azatioprina o ciclofosfamida; los resultados reportados son variables, y se ha visto efecto de rebote con la formación de anticuerpos rápidamente. El uso principal de esta terapia se recomienda en pacientes que no responden a prednisona, enfermedad fatal, resistente o persistente, necrosis aséptica por el uso de esteroides, afección severa a mucosas, cuando la dosis de corticoesteroides es inaceptable. En caso de infección severa se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa previo a la plasmaféresis. Los efectos secundarios incluyen: escalofrío, fiebre, sepsis, reacciones alérgicas e hipotensión transitoria<sup>162-163</sup>.

- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV):

Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, estudios muestran que en paciente con PV existe un patrón alterado en la conectividad en inmunoglobulinas séricas<sup>164</sup>, por lo que el tratamiento con IgIV produce una interacción competitiva con anticuerpos endógenos, disminuye su síntesis y aumenta el catabolismo. Así mismo también disminuye la incidencia de infecciones. Los esquemas utilizados son a dosis de 400 mg/kg/d por 5 días, 700 mg/kg/d por 3 días ó 250mg/kg cada dos semanas por tres ciclos. Su uso es como terapia adicional en cualquiera de los esquemas anteriores<sup>165-167</sup>.

### C. FASES DE LA ENFERMEDAD

**Durante el tratamiento del paciente con pénfigo vulgar, se debe tener en cuenta las fases de la enfermedad para determinar las dosis utilizadas, por lo que podemos considerar lo siguiente:**

- 1. Fase de actividad:** El paciente presenta datos clínicos e inmunológico coincidentes con pénfigo vulgar, durante esta etapa se va a determinar el esquema y dosis de la terapia a utilizar y no será hasta que deje de presentar nuevas lesiones e inicie la reepitelización cuando pase a la siguiente fase.
- 2. Fase de Control:** En esta fase se pretende encontrar la dosis ideal de medicamentos inmunosupresores que van a evitar la formación de nuevas lesiones ampollosas y van a permitir la reepitelización.
- 3. Fase de Consolidación:** Se considera cuando no hay aparición de nuevas lesiones y se presenta reepitelización del 80-90% de las preexistentes, en este momento es cuando se inicia la reducción de los fármacos. La reducción inicial se hace de los corticoesteroides y posteriormente de la terapia adyuvante.
- 4. Remisión clínica:** Se define cuando no existen nuevas lesiones y presenta reepitelización total de las preexistentes<sup>168</sup>, por un tiempo mayor a 6 meses sin o con terapia de mantenimiento que debe ser una dosis menor a 20 mg/d de prednisona. En algunos casos los pacientes que se encuentran sin lesiones aún reciben terapia de mantenimiento, para evitar recaídas, probablemente dosis mínimas de esteroides sean necesarias en ciertos pacientes como mantenimiento por largo tiempo, para evitar la presencia de títulos de anticuerpos que produzcan nuevas lesiones . hasta lograr negativizar los anticuerpos antiDesmogleínas.
- 5.** Se considera **exacerbación**, cuando aparecen nuevas lesiones durante la fase de control ó consolidación, y **recaída** cuando ocurre durante la fase de remisión clínica.

Aún es difícil determinar los mejores esquemas de tratamiento que lleven a los pacientes a la remisión clínica en forma rápida y con el menor número de efectos secundarios, así mismo no se ha podido determinar en forma exacta cual es la mejor manera de evaluar si los tratamientos han sido efectivos durante el seguimiento de los pacientes. Se ha

utilizado el criterio clínico, la cuantificación de anticuerpos antiepiteliales séricos (IFID), la IFD de piel, lo cual ha sido de poca utilidad<sup>169-172</sup>. Recientemente se han hecho estudios de IFD en esófago ; sin embargo no siempre se correlacionan con fase en la que se encuentra el pacientes. De la misma manera se ha utilizado la inmunofluorescencia directa (IFD) en piel como indicador de actividad inmunológica y ha sido de utilidad durante la remisión clínica<sup>173</sup> en un reporte por Ratman y cols.<sup>174</sup> en donde observaron que aquellos pacientes en remisión que presentan IFD positiva tienen un 100% de recaída, mientras que sólo el 22.7% con IFD negativa. Se conoce que la IFD en piel tiene una alta sensibilidad en el diagnóstico de pénfigo vulgar; sin embargo, estudios recientes realizados en el Hospital General de México, muestran que la IFD de piel y mucosa oral tienen una sensibilidad baja (43 y 57%, respectivamente) en pacientes que se encuentran en remisión clínica, comparado con la alta sensibilidad de la IFD a nivel de esófago, que mostró hallazgos positivos aún en aquellos pacientes en remisión clínica con hallazgos negativos por IFD en piel y mucosa oral<sup>175</sup>. Otros autores han reportado que la ausencia de anticuerpos de pénfigo en esófago en pacientes en remisión clínica puede ser considerada como signo de curación y ser un hallazgo decisivo para la suspensión del tratamiento inmunosupresor<sup>175-176</sup>.

Sin embargo aún con hallazgos negativos por IFD en piel, mucosa oral y recientemente en esófago, y con ausencia de lesiones no se ha podido determinar si en este punto el paciente puede considerarse en curación clínica e inmunológica, ya que recientemente se ha logrado realizar una prueba altamente sensible en el diagnóstico de la enfermedad, con anticuerpos anti-desmogleína 3, por lo que sería de utilidad determinar si esta prueba efectivamente tiene alta sensibilidad en el diagnóstico de los casos y pudiera ser de utilidad en pacientes con pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad y así hasta cierto punto conocer la actividad de la enfermedad tanto clínica como inmunológica y tomar decisiones en cuanto a la terapia y en un momento determinado decidir cuando reducir dosis o incluso la suspensión del tratamiento.

## V. TRABAJO DE INVESTIGACION

### JUSTIFICACION

El pénfigo vulgar está caracterizado por exacerbaciones, remisiones y recaídas, que desde el punto de vista clínico se determinan por la presencia de nuevas ampolla. Sin embargo al ser una enfermedad mediada inmunológicamente, se requiere de mediciones más objetivas que determinen la actividad inmunológica de la enfermedad, y así en cierto modo conocer en que momento existe no sólo curación clínica sino también inmunológica; ésto puede ser posible a través de la presencia de autoanticuerpos tipo IgG depositados ya sea en piel, mucosa oral y en especial esofágica (sitio donde existe mayor expresión de desmogleína 3) demostrables mediante la prueba de inmunofluorescencia directa (IFD), o bien con la determinación de autoanticuerpos circulantes en suero por inmunofluorescencia indirecta (IFID) y más específicamente anticuerpos dirigidos contra desmogleínas 1 y 3 detectados con la técnica de ELISA.

Nos preguntamos cual de los diferentes métodos diagnósticos (observación clínica, inmunofluorescencia directa de piel, mucosa oral y esofágica, inmunofluorescencia indirecta en suero con sustrato de esófago de mono o piel humana normal, o anticuerpos anti-Desmogleína 1 y 3) es el mejor para identificar actividad inmunológica en el pénfigo vulgar en las diferentes etapas de la enfermedad.

El conocer ésto, sería a futuro de gran utilidad clínica en cuanto a poder dosificar mejor la terapia inmunosupresora y quizás decidir el momento de su posible suspensión, asumiendo que la IFID negativa en suero, IFD negativa en piel y mucosas, y la ausencia de auto-anticuerpos contra Desmogleínas 1 y 3 determinarían la curación inmunológica y justificarían la suspensión del tratamiento.

Además sería importante determinar la aplicación clínica de la prueba más sensible en el diagnóstico y la evolución de la enfermedad, en correlación con la severidad clínica y fenotipo de la misma.

## **OBJETIVOS**

### **Principal:**

- Determinar la frecuencia de positividad de IFD en piel, mucosa oral y esofágica, de IFID en mucosa esofágica de mono, y piel humana normal, y de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3, en pacientes con pénfigo vulgar.

### **Secundarios:**

- Conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diferentes pruebas en comparación con la prueba de ELISA.
- Conocer si existe correlación entre los títulos de Desmogleína 1 y 3, e IFI en esófago de mono y piel humana normal, con las diferentes fases de la enfermedad.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

En el periodo comprendido de Noviembre del 2000 a agosto del 2001. Se realizó un estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal.

## **MATERIAL Y METODO.**

### **POBLACION:**

Se seleccionaron pacientes con pénfigo vulgar, que acudieron a la Clínica de Inmunopatías del Servicio de Dermatología del Hospital General de México que cumplieran los siguientes criterios:

## **OBJETIVOS**

### **Principal:**

- Determinar la frecuencia de positividad de IFD en piel, mucosa oral y esofágica, de IFID en mucosa esofágica de mono, y piel humana normal, y de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3, en pacientes con pénfigo vulgar.

### **Secundarios:**

- Conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diferentes pruebas en comparación con la prueba de ELISA.
- Conocer si existe correlación entre los títulos de Desmogleína 1 y 3, e IFI en esófago de mono y piel humana normal, con las diferentes fases de la enfermedad.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

En el periodo comprendido de Noviembre del 2000 a agosto del 2001. Se realizó un estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal.

## **MATERIAL Y METODO.**

### **POBLACION:**

Se seleccionaron pacientes con pénfigo vulgar, que acudieron a la Clínica de Inmunopatías del Servicio de Dermatología del Hospital General de México que cumplieran los siguientes criterios:

## **OBJETIVOS**

### **Principal:**

- Determinar la frecuencia de positividad de IFD en piel, mucosa oral y esofágica, de IFID en mucosa esofágica de mono, y piel humana normal, y de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3, en pacientes con pénfigo vulgar.

### **Secundarios:**

- Conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diferentes pruebas en comparación con la prueba de ELISA.
- Conocer si existe correlación entre los títulos de Desmogleína 1 y 3, e IFI en esófago de mono y piel humana normal, con las diferentes fases de la enfermedad.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

En el periodo comprendido de Noviembre del 2000 a agosto del 2001. Se realizó un estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal.

## **MATERIAL Y METODO.**

### **POBLACION:**

Se seleccionaron pacientes con pénfigo vulgar, que acudieron a la Clínica de Inmunopatías del Servicio de Dermatología del Hospital General de México que cumplieran los siguientes criterios:

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Pacientes con diagnóstico confirmado (histológico e IFD) de Pénfigo vulgar en cualquier momento de su curso clínico.
2. Ambos sexos.
3. Mayores de 18 años.
4. Sin contraindicaciones para realización de estudio endoscópico.
5. Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron carta de consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Otras variedades de pénfigo.
2. Menores de 18 años.
3. Contraindicaciones para realizar estudio endoscópico.
4. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

### **METODO**

A los pacientes seleccionados se les realizó una ficha de recolección de datos en la cual se incluyeron: número de registro, edad, sexo, diagnóstico, evaluación clínica al momento de la inclusión al estudio con determinación de fenotipo clínico, tiempo de evolución, fase de la enfermedad, topografía de inicio, severidad en piel, mucosa oral y esofágica basal, tratamiento previo, estudio histológico previo, inmunofluorescencia directa previa, manifestaciones digestivas.

Se realizó estudio clínico, con toma de biopsia de piel y mucosa oral en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, posteriormente se realizó estudio endoscópico, con toma de biopsia de epitelio esofágico en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

Los tejidos obtenidos mediante las biopsias fueron procesadas por la técnica de Inmunofluorescencia directa en el Servicio de Patología General del Hospital General de México.

A cada paciente se le realizó toma de sangre para centrifugación y obtención de suero en el Servicio de Micología del Departamento de Dermatología del Hospital General de

México, una vez centrifugadas las muestras, al suero se le añadió como preservante ácido sódico al 0.1%. Estas muestras fueron congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente descongeladas y enviadas para su procesamiento en el Instituto St. John's de Dermatología en Londres, para la determinación de autoanticuerpos anti-desmogleína 1 y 3 por el método de ELISA y estudio de Inmunofluorescencia indirecta en piel humana normal y esófago de mono. Los estudios de Inmunofluorescencia directa, indirecta y las determinaciones séricas de anticuerpos fueron realizados en forma ciega al estado clínico de los pacientes.

## **VARIABLES**

### Variables demográficas

- Edad: años.
- Género: masculino o femenino.

### Variables principales:

#### **A. Fases clínica del pénfigo:**

- Activo
- En control
- En consolidación
- En remisión

#### **B. Severidad del pénfigo:**

- Afección cutánea: mínima (<5%), leve (5-20%) moderada (>20-50%), severa (>50%).
- Afección mucosa oral: mínima (<5%), leve (5-20%) moderada (>20-50%), severa (>50%).
- Afección esofágica: mínima: puntillero hemorrágico sin esfacelación, leve: placa blanquecina y esfacelación a la manipulación <20%, moderado: friabilidad, esfacelación del >20-50%, severa: ampollas, esfacelación >50%.

#### **C. Resultados de IFD:**

- En piel, mucosa oral y esofágica: positiva a la presencia de depósito intraepitelial e intercelular de IgG.

México, una vez centrifugadas las muestras, al suero se le añadió como preservante ácido sódico al 0.1%. Estas muestras fueron congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente descongeladas y enviadas para su procesamiento en el Instituto St. John's de Dermatología en Londres, para la determinación de autoanticuerpos anti-desmogleína 1 y 3 por el método de ELISA y estudio de Inmunofluorescencia indirecta en piel humana normal y esófago de mono. Los estudios de Inmunofluorescencia directa, indirecta y las determinaciones séricas de anticuerpos fueron realizados en forma ciega al estado clínico de los pacientes.

## **VARIABLES**

### Variables demográficas

- Edad: años.
- Género: masculino o femenino.

### Variables principales:

#### **A. Fases clínica del pénfigo:**

- Activo
- En control
- En consolidación
- En remisión

#### **B. Severidad del pénfigo:**

- Afección cutánea: mínima (<5%), leve (5-20%) moderada (>20-50%), severa (>50%).
- Afección mucosa oral: mínima (<5%), leve (5-20%) moderada (>20-50%), severa (>50%).
- Afección esofágica: mínima: puntillero hemorrágico sin esfacelación, leve: placa blanquecina y esfacelación a la manipulación <20%, moderado: friabilidad, esfacelación del >20-50%, severa: ampollas, esfacelación >50%.

#### **C. Resultados de IFD:**

- En piel, mucosa oral y esofágica: positiva a la presencia de depósito intraepitelial e intercelular de IgG.

**D. Resultados de IFI:**

- Títulos de anticuerpos tipo IgG por inmunofluorescencia indirecta en piel humana normal (IFI-NHS) y en esófago de mono (IFI-MO). Positiva cuando títulos  $\geq$  1:10.

**E. Resultado de ELISA:**

- Absorbancia de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3 en suero. (Positivo cuando absorbancia mayor de 30).

Determinación de **sensibilidad**: probabilidad de que una prueba resulte positiva si se aplica a un paciente con la enfermedad.

Determinación de la **especificidad**: probabilidad de que una prueba resulte negativa si se aplica a un paciente sin la enfermedad.

Determinación del **valor de predicción positiva**: probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad si la prueba resulta positiva.

Determinación del **valor de predicción negativa**: probabilidad de que un paciente no tenga la enfermedad si la prueba resulta negativa.

Aplicada a cada una de las pruebas diagnósticas: Inmunofluorescencia directa (IFD) de piel, mucosa oral y esofágica. Inmunofluorescencia indirecta utilizando sustrato de piel humana normal (IFI-NHS), Inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustrato esófago de mono (IFI-MO), determinación de anticuerpos antidesmogleína 1 (Dsg 1).

Variables secundarias:

- Topografía de inicio.
- Tiempo de evolución.

## **VI. RESULTADOS:**

### **Muestra:**

Se estudiaron 41 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

### **Género:**

De los 41 pacientes estudiados predominó el sexo femenino sobre el masculino en una relación 1.1:1. Correspondiente a 22 mujeres (54%) y 19 hombres (46%). (**Gráfica 1**).

### **Edad:**

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 47.3 años con una desviación estándar de 14.4 y un rango comprendido desde los 29 a los 71 años de edad. El mayor número de pacientes correspondieron a la cuarta y quinta décadas. (**Gráfica 2**).

### **Topografía de inicio:**

El sitio de inicio se presentó a nivel de mucosa oral en 24 casos (59%), piel cabelluda 13 casos (32%), cara en 3 casos (7%), y en tronco 1 caso (2%). (**Gráfica 3**).

### **Fases clínicas:**

Según las fases clínicas los pacientes quedaron divididos de la siguiente manera: 20 activos (en los que se incluyeron los de exacerbación y recaída) (48.8%), 12 en fase de control y consolidación(29.2%) y 9 (22.0%) en remisión. (**Gráfica 4**)

### **Tiempo de evolución y severidad de la enfermedad:**

El tiempo de evolución promedio fue de 42.6 meses. Rango comprendido entre 2 meses a 240 meses. Además se encontró que predominó el menor tiempo de evolución de la enfermedad, con mayor severidad clínica a nivel de piel, mucosa oral y esofágica, que en aquellos pacientes con mayores tiempos de evolución que presentaron una severidad clínica menor (**Gráfica 5**).

### **Inmunofluorescencia directa en piel**

La inmunofluorescencia directa en piel de los pacientes, resultó positiva en 28 de los 41 casos (68.2%). En los casos activos fue positiva en 18 de 20 (90%), en los casos de control y consolidación en 8 de 12 (66.6%) y en los de remisión en 2 de 9 (22.2%).

### **Inmunofluorescencia directa de mucosa oral.**

La inmunofluorescencia directa de mucosa oral resultó positiva en 30 de los 41 casos (73.1%). En los casos activos fue positiva en 19 de 20 (95%), en los de control y consolidación en 8 de 12 (66.6%) y en los de remisión en 3 de 9 (33.3%)

### **Inmunofluorescencia directa de mucosa esofágica.**

Sólo se realizó esta prueba en 20 pacientes, 11 activos, 1 en consolidación y 8 en remisión. De estas pruebas fueron positivas 16 (80%). De los activos fueron positivos en 10 de 11 (90.9%), también el 1 caso en consolidación y en 5 de 8 (62.5%) de los casos en remisión. (**Tabla 1**).

FASE DE LA ENFERMEDAD	IFD* piel		IFD* mucosa oral		IFD* esófago	
	+	-	+	-	+	-
ACTIVOS	18	2	19	1	10	1
CONTROL Y CONSOLIDACIÓN	8	4	8	4	1	0
REMISIÓN	2	7	3	6	5	3
TOTAL	28	13	30	11	16	4

**Tabla 1.** Determinaciones de IFD en piel y mucosa oral de 41 pacientes y en esófago en 20 pacientes con pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad.

**\*IFD ( Inmunofluorescencia directa )**

### **Inmunofluorescencia indirecta en piel normal humana.**

La IFI utilizando como sustrato piel normal humana resultó positiva en 15 casos (36.5%). De los activos fueron positivos 12 (60%), de los de control y consolidación 3 casos (25.0%) y ninguno en los de remisión.

### **Inmunofluorescencia indirecta en mucosa esofágica de mono.**

La IFI utilizando como sustrato el esófago de mono resultó positiva en 35 casos (85.3%). Todos los activos (100%) fueron positivos, en los de control y consolidación 8 (66.6%) y de los casos en remisión 7 (77.7%). (**Tabla 2**).

FASE DE LA ENFERMEDAD	IFI-NHS*		IFI-MO**	
	+	-	+	-
ACTIVOS	12	8	20	0
CONTROL Y CONSOLIDACIÓN	3	9	8	4
REMISIÓN	0	9	7	2
TOTAL	15	26	35	6

**Tabla 2.** Determinaciones de IFI-NHS y IFI-MO en 41 pacientes con pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad.

\* **IFI-MO (IFI con sustrato de piel humana normal).**

\*\* **IFI-NHS (IFI con sustrato de esófago de mono).**

### **Títulos de anticuerpos IgG por IFI-NHS.**

De los 12 casos activos la titulación de anticuerpos estuvo entre 1:10 y 1:400. En los 3 de control y consolidación entre 1:10-1:200, y en el grupo de remisión fueron negativos.

### **Títulos de anticuerpos IgG por IIF-MO.**

De los 20 activos estuvieron en 1:10 y 1:400, en los 8 de control y consolidación entre 1:10 y 1:400, y en los de 7 de remisión 1:10 y 1:400. No se encontró diferencia significativa.

### Anticuerpos antidesmogleínas 1 y 3.

El 87.8% (36 casos) presentaron anticuerpos positivos contra desmogleína 3; mientras que sólo 36.5% (15 casos) presentaron positividad contra desmogleína 1. Considerando las fases clínicas los resultados fueron los siguientes: De los activos la detección de anticuerpos anti-Dsg 3 fue del 100%, en los de control y consolidación fue positiva en 9 (75%) y en los de remisión en 7 (78%). Con respecto a la determinación de anticuerpos anti-Dsg1, en los activos fue positiva en 11 (55%), en los de control y consolidación en 3 (25%) y en sólo 1 (11.1%) en los de remisión. **(Tabla 3).**

FASE DE LA ENFERMEDAD	Dsg 1*		Dsg 3*	
	+	-	+	-
ACTIVOS	11	9	20	0
CONTROL Y CONSOLIDACIÓN	3	9	9	3
REMISIÓN	1	8	7	2
TOTAL	15	26	36	5

**Tabla 3.** Determinaciones para Dsg 1 y 3 en los 41 pacientes con pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad.

\* Dsg ( Desmogleína )

### Títulos de anticuerpos antidesmogleína 1.

De los 15 casos positivos para anticuerpos antidesmogleína 1, el promedio de absorbancia fue de 133.6 con un rango de 36 a 230. En los casos activos el promedio fue de 139.7 con un rango de 36 a 230. El caso en remisión positivo tuvo una absorbancia de 47.

### Títulos de anticuerpos antidesmogleína 3.

De los 36 casos positivos para anticuerpos antidesmogleína 3 el promedio de absorbancia fue de 155.6 con un rango de 45 a 219. En el grupo de casos activos el promedio fue de 156.5 con un rango de 70 a 219 y en los de remisión fue 151.8 con un rango de 98 a 195. No se encontró diferencia significativa. **(Gráfica 6).**

## Eficiencia de las pruebas.

Considerando los resultados en la determinación de anticuerpos anti-desmogleina 3 como la "prueba de oro" se estimaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del resto de las otras pruebas, a saber:

- IFD piel: Sensibilidad de 77.7%, especificidad de 100% Valor predictivo positivo de 100% y negativo de 38.4%.
- IFD mucosa oral: Sensibilidad de 83.33%, Especificidad de 100% Valor predictivo postivo de 100% y negativo de 45.4%.
- IFD esófago: Sensibilidad de 78.9%, especificidad no valorable, valor predictivo positivo de 93.7% y valor predictivo negativo no valorable.
- IFI-NHS: Sensibilidad de 41.7%, Especificidad de 100 %, Valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 16%.
- IFI-MO: Sensibilidad de 97.2%, Especificidad 100%, Valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 83.33%.
- Anticuerpos Anti-Dsg1: Sensibilidad de 41.66%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo del 19.2%. (**Tabla 4**).

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO	
			POSITIVO	NEGATIVO
IFI – MO*	97.2%	100%	100%	83.3%
IFD MUCOSA ORAL	83.3%	100%	100%	45.4%
IFD ESÓFAGO	78.9%	No val.	93.7%	No val.
IFD PIEL	77.7%	100%	100%	38.4%
IFI – NHS**	41.7%	100%	100%	16%
ANTI-DSG 1	41.66%	100%	100%	19.2%

**Tabla 4.** Estimación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las pruebas inmunológicas en pacientes con pénfigo vulgar en comparación con el estándar de oro, anti-Dsg 3.

\* **IFI-MO ( Inmunofluorescencia indirecta con esófago de mono )**

\*\* **IFI-NHS ( Inmunofluorescencia indirecta con sustrato de piel humana normal)**

**Criterio clínico de remisión.**

Comparando la impresión clínica de remisión con los resultados de los anticuerpos antidesmogleína 3, la sensibilidad y del valor predictivo positivo son bajos, 43.7% y 77% respectivamente.

## VII. DISCUSION

En el grupo de pacientes estudiados con pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad, encontramos un ligero predominio en el sexo femenino (relación 1.1:1), el mayor número de pacientes correspondieron a la 4ª y 5ª décadas de la vida, con un promedio de edad de 47.3 años. Estos datos concuerdan a lo reportado en la literatura<sup>25</sup>. La topografía de inicio predominó en mucosa oral y piel cabelluda en el 91% de los casos, que son sitios de mayor expresión de Desmogleína 3<sup>177</sup>. Los pacientes fueron divididos de acuerdo a la fase de la enfermedad al momento de inclusión al estudio, de la siguiente manera: pacientes activos, entre los que se incluyeron los que se encontraban en exacerbación y recaída, que en el momento del estudio presentaron datos de actividad y reaparición de nuevas lesiones. Los pacientes en control y consolidación se unieron en un grupo por la similitud en su evaluación clínica e inmunológica, y un último grupo conformado por pacientes en remisión sin lesiones por más de 6 meses con o sin terapia de mantenimiento. El tiempo de evolución de la enfermedad fue variable, entre 2 y 240 meses, con un promedio de 42.6 meses. Se encontró que predominó el menor tiempo de evolución de la enfermedad con la mayor severidad clínica a nivel de piel, mucosa oral y esofágica. A diferencia de aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica con afección severa del esófago.

Los estudios de IFD fueron positivas en piel en el 68.2%, en mucosa oral del 73.1% y en esófago del 80%, de la totalidad de los pacientes. El porcentaje de positividad fue alto en pacientes activos en los tres niveles, y fue disminuyendo según las fases de la enfermedad en piel y mucosa oral de 22.2 y 33.3%, respectivamente en los casos de remisión, a excepción de lo observado en mucosa esofágica que fue del 62.5% en los mismos.

La alta positividad en piel en los pacientes activos nos estaría indicando que la IFD sólo detecta los anticuerpos circulantes tipo IgG no específicos contra las desmogleínas, que van disminuyendo según la fase de la enfermedad en la que se encuentren los pacientes. Esta se mantendrá positiva a nivel de mucosas en pacientes con fenotipo mucoso-dominante principalmente. Se observó que en conjunto, el porcentaje de positividad se incrementaba de piel a mucosa esofágica, lo que se explica por la mayor expresión de Dsg

3 en esófago y ayudada por la mayor cantidad de capas de epitelio escamoso estratificado en este órgano.

De acuerdo a los resultados reportados para la determinación de los auto-anticuerpos para Dsg-3, encontramos que fueron positivos en el 87.8%. Los activos fueron positivos en un 100%, los de control y consolidación en el 75% y en remisión el 78%. La inmunofluorescencia indirecta con sustrato de esófago de mono (IFI-MO), fue positiva en el 85.3% y al igual que la determinación de anticuerpos anti-desmogleína 3, fue positiva en todos los de enfermedad activa. Lo que nos demuestra que en este sustrato se encuentra mayormente expresada esta desmogleína. Es importante resaltar la sensibilidad de ésta prueba que se halla en porcentajes muy similares a la detección de los anticuerpos anti-Dsg, datos publicados anteriormente evidenciaban la no utilidad de la misma, seguramente por el uso de otros sustratos no tan específicos como el de esófago de mono utilizados para este estudio. Siendo importante determinar igualmente a futuro su utilidad en el seguimiento de los pacientes con pénfigo.

En el análisis de la determinación de autoanticuerpos anti- Dsg 1, presentaron positividad en sólo un 36.5% de todos los casos. Siendo positiva en el 55% de los activos, en los de control y consolidación un 25% y en los de remisión un 11.1%, lo que indica que aquellos pacientes positivos, corresponden a pacientes con fenotipo mucoso-cutáneo.

La IFID utilizando como sustrato la piel humana normal (IFI-NHS), se encontró positiva en un porcentaje bajo en todas las fases, similar a lo que ocurrió con la Dsg 1. Demostrándose la alta sensibilidad de esta prueba con sustrato de piel humana normal para la Dsg 1.

La prueba que mostró el mayor número de resultados positivos fue la determinación de anticuerpos anti-desmogleína, por tanto fue considerada como "Estándar de oro", y así se demostró que el estudio de IFI-MO presentó una sensibilidad del 97.2%, especificidad y valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 83.3%. Las que presentaron menor eficiencia fueron IFI-NHS y anticuerpos anti-Dsg1, ya que estas pruebas no están diseñadas en principio para diagnosticar pénfigo vulgar. Esto es debido a que la desmogleína 1 se encuentra mayormente expresada en piel (que es el sustrato utilizado) y en los pacientes con PV la mayor afección ocurre a nivel de la Dsg 3. En cuanto a la eficiencia de la IFD en piel se comprobó su alta especificidad y valor predictivo positivo, en cuanto a su sensibilidad, es baja si es aplicada a un paciente que no se

encuentre en fase activa o al pertenecer a un fenotipo mucoso dominante principalmente en fase de remisión.

La IFD en mucosa oral demostró tener una mayor sensibilidad que la piel, para diagnosticar pénfigo vulgar, por las razones antes mencionadas. En la especificidad y el valor predictivo positivo fueron iguales y el valor predictivo negativo fue mayor que para la anterior. Por eso es recomendable que si una prueba es negativa en piel, debe realizarse otra biopsia en la mucosa oral.

Por último al analizar la IFD en esófago, ésta tuvo una sensibilidad del 78.9% y un valor predictivo positivo del 93.7%. La especificidad y el valor predictivo negativo no fueron valorables por el reducido número de pacientes a quienes se les realizó biopsia endoscópica. En nuestro estudio se reportaron resultados con IFD en esófagos negativos con anticuerpos antidesmogleína 3 positivas, que estarían determinando hasta este momento una especificidad y valor predictivo negativo de cero, el cual no es tan real. Si aumentáramos el número de pacientes en remisión y les realizáramos esta prueba es más probable que encontremos resultados tanto negativos para esófago como para las Dsg 3, logrando aumentar la especificidad de la prueba.

Al evaluar los datos de acuerdo a la fase clínica al momento de ingresar al estudio, observamos que en aquellos pacientes que se encontraban en fase de remisión se vió que en todos los casos la determinación de Dsg 3 fue positiva, lo que indica que no existe correlación entre los hallazgos clínicos, con los inmunológicos en suero para Dsg 3.

Así, la valoración desde el punto de vista clínico tiene una baja sensibilidad para asegurar a un paciente que estaría curado de pénfigo sólo por no presentar lesiones durante por lo menos 6 meses. Hay publicaciones que reportan "curación" de la enfermedad sin tomar en cuenta la actividad inmunológica de la misma, la cual marcaría en última instancia la verdadera curación del pénfigo.

El criterio clínico de la enfermedad, es de suma importancia y debe ser evaluado por un profesional familiarizado con la patología. Si bien, en un servicio especializado como el nuestro, los pacientes en fase de actividad son diagnosticados correctamente en un porcentaje alto, con la ayuda de otros métodos diagnósticos tales como la determinación de anticuerpos antidesmogleínas nos acercaríamos al 100%. El criterio clínico en la fase de remisión, la sensibilidad detectada en este trabajo fue baja, de un 43.7% y con un valor de predicción positiva del 77%. Es en esta fase, precisamente, donde se necesitaría

no sólo la experiencia del observador clínico sino de la ayuda de las diferentes pruebas utilizadas en este trabajo.

Al analizar los títulos de anticuerpos anti-Dsg3 se hace evidente que no existen diferencias significativas en relación con las etapas de la enfermedad. Los títulos de auto-anticuerpos antiDsg 1 si tuvieron un cambio significativo en relación a la fase de actividad y remisión, estos son esperados puesto que esta desmogleína es la menos afectada en el pénfigo vulgar, pero son necesarios estudios posteriores para valorar esta prueba en el seguimiento de los pacientes con los diferentes tratamientos. En análisis de sueros no reportados en esta tesis se evidencian cambios en el seguimiento en diferentes etapas de la enfermedad, lográndose negativizar en primer lugar la Dsg 1, sólo estos estudios prospectivos nos despejarán dudas y preguntas sobre esta enigmática enfermedad.

## VIII. CONCLUSIONES

1. Se estudiaron 41 pacientes con pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad, en los cuales predominó el sexo femenino 1:1 a 1, con un promedio de edad de 47.3 años. El inicio de la enfermedad fue en la mucosa oral y en piel cabelluda, en el 91% de los casos. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 42.6 meses.
2. 20 pacientes (48.8%) se encontraban en fase activa, 12 (29.2%) en fase de control y consolidación y 9 (22%) en remisión.
3. El 87.8% (36 casos) fueron positivos a anticuerpos anti-desmogleína 3 y sólo el 36.5% (15 casos) para desmogleína 1.
4. A menor tiempo de evolución se encontró mayor severidad clínica a nivel de piel, mucosa oral y esofágica.
5. Tomando como "estándar de oro" la determinación de anticuerpos anti-desmogleína 3 la inmunofluorescencia indirecta en mucosa esofágica de mono tuvo la mayor sensibilidad y especificidad, del 97.25 y 100%, respectivamente.
6. La sensibilidad de la inmunofluorescencia indirecta en piel normal humana fue baja, siendo de un 41.7%.
7. La IFD en piel tuvo una sensibilidad del 77.7% y especificidad del 100%, la de mucosa oral del 83.3% y 100%, la de mucosa esofágica del 78.9% y no fue valorable para la determinación de la especificidad.
8. No se encontraron diferencias significativas entre los títulos de anticuerpos anti-dsg 3 entre los casos activos y los casos en remisión.
9. La prueba de ELISA para determinar anticuerpos anti-desmogleina 3 es una prueba útil por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del pénfigo, y la Dsg-1 para la determinación de los fenotipos y en la clasificación de los pénfigos, se requieren estudios prospectivos que demuestren su utilidad en el seguimiento y respuesta a los diferentes esquemas terapéuticos.
10. Ante hallazgos negativos por determinación de anticuerpos anti-dsg 3 es posible que el paciente ya no tenga la enfermedad, tanto clínica como inmunológica, y estaríamos en la posibilidad de hablar de una cura. Con la consideración de no poder asegurar que en un tiempo no estimado presente una recaída, todo esto hasta no dilucidar la verdadera etiología de la enfermedad.

## IX. REFERENCIAS

1. Holubar K: Historical background. In Wojnaronwska F, Briggman RA (eds): Management of blistering Diseases. London, Chapman and Hall Medical 1990:1-12.
2. De Sauvages FG: Nosologia metódica sistens morborum classes, vol 1. Amsterdam, Frates de Tournes 1786:430.
3. Thiovolet J. Pemphigus: past, present and future. *Dermatology* 1994;189:26-9.
4. McBride D: A Methodical Introduction to the Theory and Practice of the Art of Medicine, 2 ed, Dublin, W. Watson 1777:239-492.
5. Auspitz H: System der Hautkrankheiten. *Arch Dermatol Syph* 1880;12:293-305.
6. Nikolsky PV: Case of pemphigus foliaceus Cazenave (in Russian). *Medizinskoye Obosrenye* 1894;2:126-130.
7. Civatte A: Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Duhring-Brocq. *Ann Dermatol Syphil* 1943; 8:116-124.
8. Lever WF. Pemphigus. *Medicine* 1953;32:1-123.
9. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, et al. Basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid *JAMA* 1967;200:751-756.
10. Diaz LA, Ratrie H, Saunders WS. Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180 kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera. Immunolocalization of this protein to the hemidesmosome. *J Clin Invest* 1991, 86: 1088-1094.
11. Holubar K. Pemphigus: a disease of man and animal. *Int J Dermatol* 1988;27:516-20.
12. Stanley JR. Pemphigus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. Eds. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999:654-66.
13. Nelson C, Apisarnthanarax P, Bean S, Mellins J: Pemphigus Vegetans of Hallopeau. *Arch Dermatol* 1977; 113:942-945.
14. Downie J, Dicostanzo D, Cohen S: Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J Am Acad Dermatol* 1998;39: 872-875.
15. Perry HO, Brunsting La. Pemphigus Foliaceus. *Arch Dermatol* 1965;91:10.
16. Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus Erythematosus. Seneur Usher syndrome. *Int J Dermatol* 1985;24:16.
17. Diaz LA, et al. Endemic pemphigus foliaceus "fogo selvagem"; I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol* 1988;20:657.
18. Mutasim DF et al. Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 1993;11:463.
19. Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, Chan L. The New pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-71.
20. Jablonska S, Chorzelski T, Beutner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975;14:353-9.
21. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:993-1000.
22. Anhalt GJ, Kim SC, Tanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77-96.
23. Hietanen J, Salo OP: Pemphigus: An epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982;62:491-496.
24. Lynch P, Gallego RE, Saied NK: Pemphigus-a review. *Ariz Med* 1976;33:1030-1037.

25. Arnold HL, Odom RB, James WD. Pemphigus In: Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Philadelphia: Saunders, 8<sup>a</sup>. Ed. 1990:534-6.
26. Pisanti S, Sharow Y, Kaufman E, et al: Pemphigus vulgaris: Incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex and initial lesion. *Oral Surg* 1974;38:382-387.
27. Messina M. Pénfigos, datos estadísticos sobre su incidencia en el servicio de dermatología del Hospital General de México de la SSA de 1977 a 1981. Tesis de postgrado, 1983:82.
28. Filho H. An Active Focus of High Prevalence of Fogo Selvagem on an Amerindian Reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol* 1996;107:68-75.
29. Maciejowska E. Is pemphigus herpetiformis an entity? *Int J Dermatol* 1987;26:571-7.
30. Lutz ME, Daoud MS, McEvoy MT, Gibson LE. Subcorneal pustular dermatosis: A clinical study of 10 patients. *Cutis* 1998;61:203-208.
31. Lemon MA, Weston WL, Huff JC. Childhood paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's tumour. *Br J Dermatol* 1997;136:115-7.
32. Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, Bernard PH. Paraneoplastic pemphigus in a child with a T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol* 1993;128:418-22.
33. Szafer F et al. Detection of disease-specific restriction fragment length polymorphisms in pemphigus vulgaris linked to the DQw1 and DQw3 alleles of the HLA-D region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6542.
34. Ahmed AR et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7685.
35. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, et al: Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patines with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5056.
36. Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR, et al: HLA-DRw4 in 91% of Jewish pemphigus vulgaris patients. *Lancet*: 441-442, 1979.
37. Ruocco V, et al. Viruses in Pemphigus; a casual or Casual Relationship?. *Int J Dermatol* 1996;35:782-84
38. Omeed M, et al. Human herpes virus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997;133:1247-51.
39. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol* 1998;134:1406-10.
40. Kyriankis KP, Varelzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol* 1995;34:181-5.
41. Kuchabal DS, Kuchabal SD, Pandit AM, Nashi HK. Pemphigus vulgaris associated with systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1998;37:636-8.
42. Fong PH, Chan HL. Systemic lupus erythematosus with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1985;121:26-7.
43. Takeichi M: Funcional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J Cell Biol* 1977;75:464-474.
44. Hirai Y, Nose A, Kobayashi S, Takeichi M. Expression and role of E- and P- cadherin adhesion molecules in embryonic histogenesis. II. Skin morphogenesis. *Development* 1989;105:271-277.

45. Fujita M, Furnkawa F, Fujii K, Horiguchi Y, Takeichi M, Imamura S. Expression of cadherina cell adhesion molecules during human skin development: morphogenesis of epidermis, hair follicles and eccrine sweat ducts. *Arch Dermatol Res* 1992;284:159-166.
46. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KL, Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol* 1993;121:481-483.
47. Cowin P, Matthey D, Garrod D. Identification of desmosomal surface components (desmocollins) and inhibition of desmosome formation by specific Fab'. *J Cell Sci* 1984;70:41-60.
48. Schafer S, Koch PJ, Franke WW. Identification of the ubiquitous human desmoglein, Dsg2, and the expression catalogue of the desmoglein subfamily of desmosomal cadherins. *Exp Cell Res* 1994;211:391-9.
49. Angst BD, Nilles LA, Green KJ: Desmoplakin II expression is not restricted to stratified epithelia. *J Cell Sci* 1990;97:247-257.
50. Korman NJ, Eyre RW, Klaus KV, Stanley JR. Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 1989;321:631-635.
51. Morioka S et al. Involvement of urikinase-type plasminogen activator in acantholysis induced by pemphigus IgG. *J Invest Dermatol* 1987;89:474.
52. Anhalt G. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:763-6.
53. Aoyama Y, Kitajima Y. Pemphigus Vulgaris-IgG causes a rapid depletion of desmoglein 3 (Dsg3) from the Triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg3-depleted desmosomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 1999;112:67-71.
54. Becker BA, Gaspari AA. Pénfigo Vulgar y vegetante. *Clin Dermatol* 1993; 3:460.
55. Lever WF. Enfermedades vesiculares y ampollares no infecciosas. En: Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*. 7.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Intermédica; 1991: 115-116.
56. Beutner, EH, Jordon RE. Demonstration of skin autoantibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent stain. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-10.
57. David M, Katzenelson V, Hazaz B, Ben-Chetrit A, Sandbank M. Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission. *Arch Dermatol* 1989;125:787-90.
58. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer V. Desmoglein 3-ELISA. A pemphigus vulgaris-specific diagnosis tool. *Arch Dermatol* 1999;135:143-8.
59. Hashimoto T, Konohama A, Takeji-Nishikawa T. Immunoblot Assay as an aid to the diagnoses of unclassified cases of pemphigus. *Arch Dermatol* 1991;127:843-7.
60. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol* 2000;143:343-8.
61. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167-70.
62. Robinson JC, Lozada-Nur F, Fieden I. Oral pemphigus vulgaris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:349-55.

63. Samy LL, Girgis IH, Waset SA. Pharyngeal and laryngeal pemphigus. *J Laryngol Otol* 1968;82:111-121.
64. Epstein JH, Feigen GM, Epstein NN. Pemphigus vulgaris with lesions of the rectal mucosa. *Arch Dermatol* 1958;78:36-38.
65. Rosemberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus. *Arch Dermatol* 1976;112:962-70.
66. Raque CJ, Kenneth MS, Samitz MH. Pemphigus vulgaris involving the esophagus. *Arch Derm* 1970;102:371-3.
67. Goldberg NS, Weiss SS. Pemphigus vulgaris of the esophagus in women. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1115-8.
68. Sawai T, Kitazawa K, Danno K et al. Pemphigus vegetans with oesophageal involvement: successful treatment with minocycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 1995;132:668-70.
69. Wood DR, Patterson JB, Orlando RC. Pemphigus Vulgaris of the esophagus. *Ann Intern Med* 1982;96:189-91.
70. Trattner A, Lurie R, Leiser A, et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris: A clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:223-26.
71. Barnes LM, Clark ML, Estes SA, Bongiovanni GL. Pemphigus vulgaris involving the esophagus. A case report and review of the literautre. *Dig Dis Sci* 1987; 32(6):655-9.
72. Gomi H, Akiyama M, Yakabi K, Nakamura T, Matsuo I. Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 1999;354:1794.
73. Eliakim R, Goldin E, Livshin R, Okon E. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Am J Gastroenterol* 1988;83:155-7.
74. Pedragosa JR, Bordas JM. Esophageal manifestatios of pemphigus vulgaris. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1976;4(2):105-9.
75. Pulido M. Inmunofluorescencia directa en piel, mucosa oral y esofágica de péñfigo en remisión. *Tesis de postgrado* 2000:28.
76. Revuz J. Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 2000;355:656.
77. Schissel DJ, David-Bajar K. Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. *Cutis* 1999;63:157-60.
78. Kaplan RP, Touloukian J, Ahmed R, et al. Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:682-87.
79. Silverstein FE. *Endoscopia Gastrointestinal In: Braunwald. Harrison: Principios de Medicina Interna. México: Interamericana McGraw Hill* 1987: 1508-15.
80. Arnold. Andrews. *Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. Philadelphia, Saunders, 8va. Ed, 1990: 539.*
81. Downie J, Dicostanzo D, Cohen S: Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: 872-875.
82. Du Vivier A. *Atlas de dermatología clínica. Madrid, Mosby, 2ª Ed, 1995: 17.14-17.15.*
83. Hashizume H, Iwatsuki K, Takigawa M: Epidermal Antigens and complement-binding anti-intercellular antibodies in pemphigus vegetans, Hallopeau type. *Br J Dermatol* 1993, 129:739-743.
84. Nelson C, Apisarnthanarax P, Bean S, Mullins F: Pemphigus Vegetans of Hallopeau. *Immunofluorescent Studies. Arch Dermatol* 1977; 113: 942-945.
85. Parodi A, Stanley J, Ciccio M, Rebora A: Epidermal Antigens in pemphigus vegetans. Report of a case. *Br J Dermatol* 1988, 119: 799-802.

86. Lever W. Histopatología de la piel. Buenos Aires, Intermédica, 1991: P. 115-116.
87. Barzallo JF, Pulido M, Arellano I, Leon G, Andrade R, Mercadillo P. Pénfigo Vegetante tipo Neumann. Presentación de un caso. Rev Ecu Dermatol 2000;9:8-11.
88. Marques G, Lamarao P, Vale T: Captopril-induced pemphigus vegetans with Charcot-Leyden crystals. J Am Acad Dermatol 1992; 27:281-284.
89. Yokel B, Hood A, Anhalt G: Induction of acantholysis in organ explant culture by penicillamine and captopril. Arch Dermatol 1989;125:1367-70.
90. Pearson R, O'Donoghue M, Kaplan S: Pemphigus Vegetans, Its Relationship to Eosinophilic Spongiosis and favorable response to dapsone. Arch Dermatol 1980;116:65-68.
91. Soriano M, Martínez N, Grilli R et al: Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans. Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;87:322-326.
92. Barzallo JF, Pulido M, Sanabria JA, León G, Andrade R, Pérez P. Pénfigo Vegetante tipo Hallopeau. Presentación de un caso. Rev Med Hosp Gen 2000;63:192-195.
93. Sánchez A, Ginarte M, Seoane J, et al: Piodermatitis vegetante de Hallopeau. Actas Dermo-Sif 1994; 85(5):331-334.
94. Mehravarán M, Kemény L, Husz S, et al: Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans. Br J Dermatol 1997; 137:266-269.
95. Stanley JR. Antigenic specificity of Fogo Selvagem autoantibodies is similar to North American Pemphigus Foliaceus and distinct from Pemphigus Vulgaris autoantibodies. J Invest Dermatol 1986, 87:197.
96. Stanley JR. The monoclonal antibody to the desmosomal glycoprotein desmoglein 1 binds the same polypeptide as human autoantibodies in pemphigus foliaceus. J Immunol 1986, 136: 1227.
97. Diaz LA, Sampiao SAP, Rivitti EA, et al. Endemic Pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II. Current and historical epidemiologic studies. J Invest Dermatol 92: 4-12, 1989.
98. Furtado TA. Histopathology of pemphigus foliaceus. Arch Dermatol 80:66-71,1959.
99. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. Arch Dermatol Reserch 1982,274:123.
100. Marsden RA, Ryan TJ, VanHegan RI, et al. Pemphigus foliaceus induced by penicillamine. Br Med J 1976;4:1423.
101. Katz RA, Hood AF, Anhalt GJ. Pemphigus-like eruption from captopril. Arch Dermatol 1987,20:123.
102. Pisanti M, Ruocco V. Drug induced pemphigus. Clin Dermatol 1986;4:118.
103. Gange RW, Rhodes EL, Edwards CO. Pemphigus induced by rifampicin. Br J Dermatol 1976;95:445.
104. Lee CW, Lim JH, Kang JH. Pemphigus foliaceus induced by rifampicin. Br J Dermatol 1984;111:619.
105. Fellner MJ, Winiger J. Pemphigus erythematosus and heroin addiction. Int J Dermatol 1978;17:308.
106. Martin RL, McSweeney GW. Fatal pemphigus vulgaris in a patient taking piroxicam. N Engl J Med 1983;309:795.
107. Miyamoto Y, Maeda M. Pemphigus induced by gold sodium thiomalate. Arch Dermatol 1978;114:1855.
108. Shelton RM. Pemphigus foliaceus associated with enalapril. J Am Acad Dermatol 1991;24:503.

109. Troy JL, Silvers DN. Penicillamine-associated pemphigus. Is it really pemphigus? *J Am Acad Dermatol* 1981;4:547.
110. Yokel BK. Induction of acantholysis in organ explant culture by penicillamine and captopril. *Arch Dermatol* 1989;125:1367.
111. Hashimoto K, Singer K. Penicillamine induced pemphigus. Immunoglobulin from this patients induces plasminogen activator synthesis by human epidermal cells in culture. Mechanism for acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:762.
112. Ahmed AR, Salm M. Juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:799.
113. Merlob F, Metzker A, Hazaz B. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics* 1986;78:1102.
114. Wasserstrum N, Laros RK. Transplacental transmission of pemphigus. *JAMA* 1983;249:1480.
115. Moncada B, Kettelsen S, Hernández-Moctezuma B. Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol* 1982;106:465-68.
116. Chowdhury M, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998;139:500-3.
117. Tope W. Neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:480-5.
118. Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity? *Int J Dermatol* 1987;26:571-7.
119. Floden CH, Gentale H. A case of clinically typical dermatitis herpetiformis (M. Duhring) presenting acantholysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1955;35:128.
120. Huhn KM, Tron VA. Neutrophilic spongiosis in pemphigus herpetiformis. *J Cutan Pathol*. 1996;23:264-9.
121. O'Toole EA, Mak LL, Guitart J, Hashimoto T, Amagai M. Activation of interleukin-8 secretion in pemphigus herpetiformis epidermis by anti-desmoglein 1 IgG autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1998;110:509.
122. Kubo A, Amagai M, Hashimoto T, Doi T. Herpetiform pemphigus showing reactivity with pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3). *Br J Dermatol* 1997;137:109-13.
123. Wallach D, Foldes C, Cottenot F. Pustulose sous-cornee, acantholyse superficielle et IgA monoclonale. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109:959-63.
124. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:993-1000.
125. Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1979;100:61-8.
126. Weston WL, Friednash M, Hashimoto T. A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:635-8.
127. Hashimoto T, Ebihara T, Nishikawa T. Studies of autoantigens recognized by IgA anti-keratinocyte cell surface antibodies. *J Dermatol Sci* 1996; 12:10-7.
128. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35.
129. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:77-96.
130. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995;132:474-8.

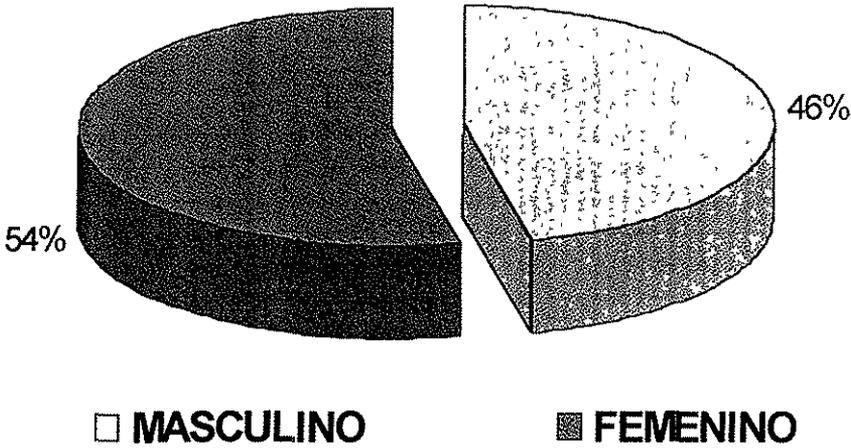
131. Reznick L, Lever WF, Frazier CN. Treatment of pemphigus with ACTH, cortisone and prednisone: results obtained over a period of five years. *N Engl J Med* 1956;225:305-15.
132. Bystryn JC, Steinman NM. The Adjuvant Therapy of Pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
133. Carson PJ, Hameed A, Ahmed R. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:645-52.
134. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1977;120:44-7.
135. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1984;120:44-7.
136. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996;132:1435-9.
137. Chrystomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos G, et al. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34:438-42.
138. Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JS. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the U.K. *Br J Dermatol* 1997;136:351-5.
139. Aberer W, Wolff-Schreiner E, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:527-33.
140. Roenigk H, Deodhar S. Pemphigus treatment with azathioprine. *Arch Dermatol* 1973;107:353-7.
141. Pasricha JS, Sood VC, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1975;93:573-6.
142. Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:437-42.
143. Ahmed AR, Hombal S. Cyclophosphamide. A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1115-26.
144. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999;135:57-61.
145. Pandya AG, Sontheimer RD. Treatment of pemphigus vulgaris with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1992;128:1626-30.
146. Pasricha JS, Khaitan BK. Curative treatment for pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:1518-9.
147. Pasricha JS, Das S. Curative treatment of dexametasone-cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1992;31:875-7.
148. Pasricha JS, Thanzama J, Kumar-Khan U. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* 1988;119:73-7.
149. Kaur S, Kanwar A. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol* 1990;29:371-4.
150. Brodsky Ra, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without marrow transplantation. *Blood* 1996;87:491-4.
151. Brodsky RA, Petri M, Smith BD. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory severe autoimmune disease. *Ann Intern Med* 1998;129:1031-5.
152. Hayag MV, Cohen JA, Kerdel FA. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1065-9.

153. Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V y cols. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: Preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:752-7.
154. Mobini N, Padilla T, Razzaque-Ahmed A. Long-term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:264-6.
155. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:54-56.
156. Lever WF, Goldberg HS. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. *Arch Dermatol* 1969;100:70-8.
157. Lever KF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1972;106:491-8.
158. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol* 1998;134:1104-7.
159. Basset N, Guillot B, Miche B, et al. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. *Arch Dermatol* 1987;123:783-5.
160. Calebotta A, Sáenz AM, González F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol* 1999;38:217-21.
161. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E, Yazar S, Cetin L. Is the combination of tetracycline and nicotinamide therapy alone effective in pemphigus? *Arch Dermatol* 1995;131:1339-40.
162. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1659-63.
163. Turner MS, Sutton D, Sauder D. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris.
164. Gutierrez LM. Alteraciones en la conectividad en pacientes con pénfigo, 1998:28-30.
165. Bewley AP, Keefe M. Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Dermatol* 1996;135:128-9.
166. Colonna L, Cianchini G, Frezzolini A, De Pità O, Di Lella G, Puddu P. Intravenous immunoglobulins for pemphigus vulgaris: adjuvant or first choice therapy. *Br J Dermatol* 1998;138:1091-1104.
167. Engineer L, Bhol K, Ahmed R. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1049-57.
168. Bystryn J. Therapy of pemphigus. *Seminar in dermatol* 1998;7:186-94.
169. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979;115:428-32.
170. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980;116:285-90.
171. Chorzelski TP, Jabolinska S, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Reliability of indirect immunofluorescence testing. *Arch Dermatol* 1980;116:1228.
172. Acosta E, Gilkes JJ, Ivanyi L. Relationship between the serum autoantibody titers and the clinical activity of pemphigus vulgaris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:611-14.
173. David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, et al. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol* 1989;120:391-5.

174. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: Value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:547-50.
175. Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, Waszczykowska E, et al. Immunopathological examination of esophagus as a useful criterion of cure in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:115-18.
176. Mignogna MD, Lo Muzio L, Galloro G, et al. Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement: report of eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997;84:179-84.
177. Ioannides D, Hytiroglou P, Phelps R, Bystryn JC. Regional variation in the expression of pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, and pemphigus vulgaris antigens in human skin. *J Invest Dermatol* 1991;96:150-161.

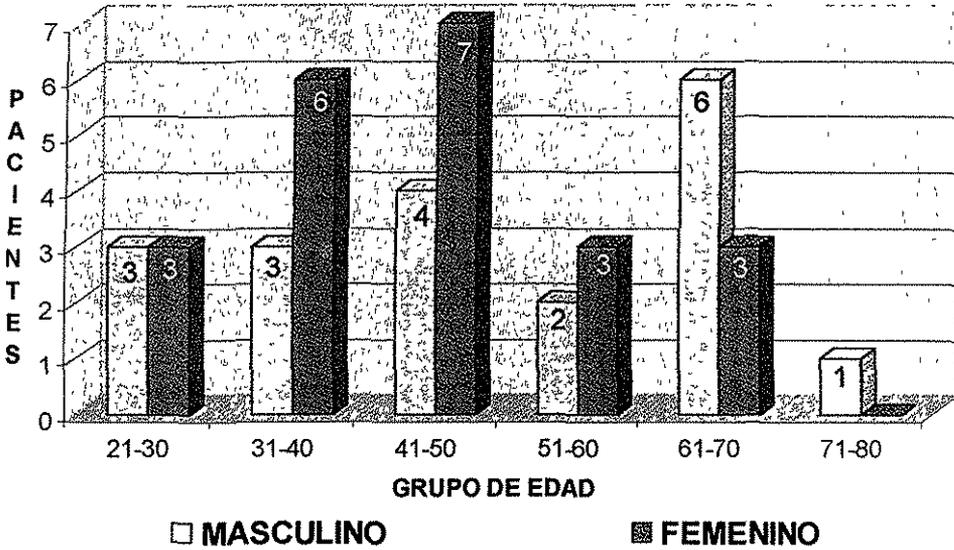
## **X. ANEXOS**

# DISTRIBUCION POR SEXO



**Gráfica 1.** Distribución por sexo en pacientes con pénfigo vulgar.

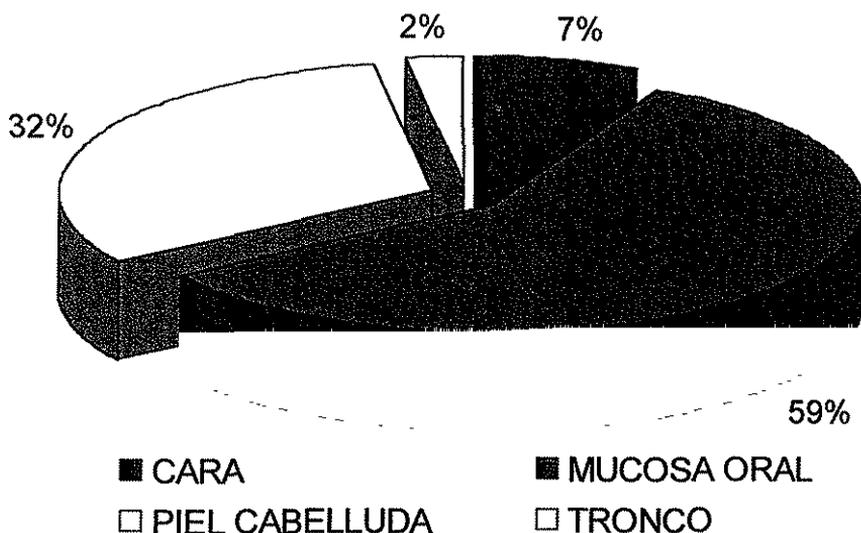
# DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO



**Gráfica 2.** Distribución por edad y sexo en pacientes con pénfigo vulgar.

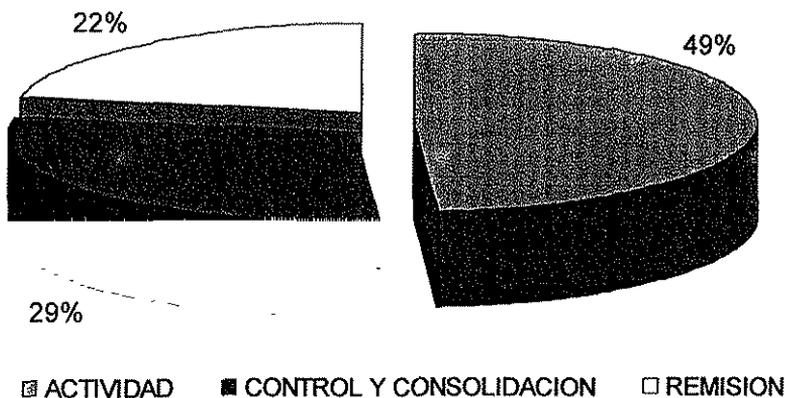
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# TOPOGRAFIA DE INICIO



**Gráfica 3.** Distribución por topografía de inicio en pacientes con pénfigo vulgar.

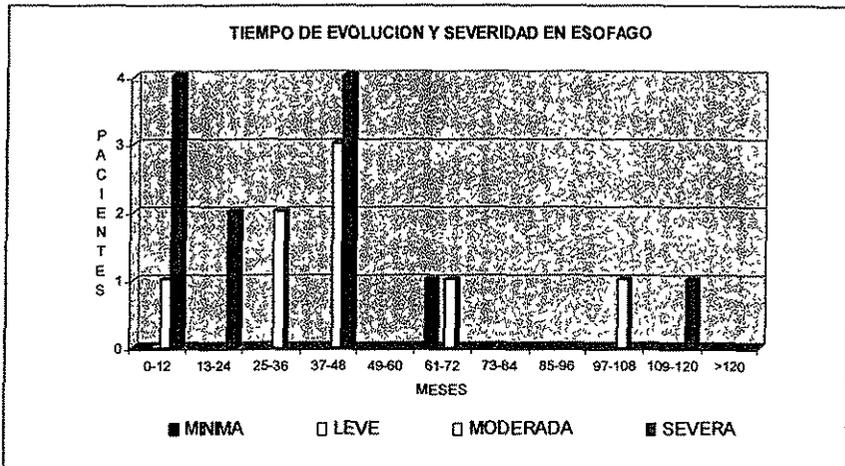
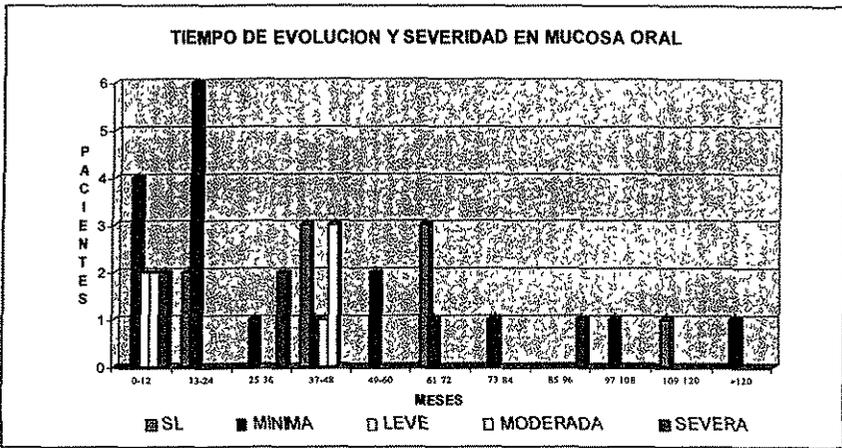
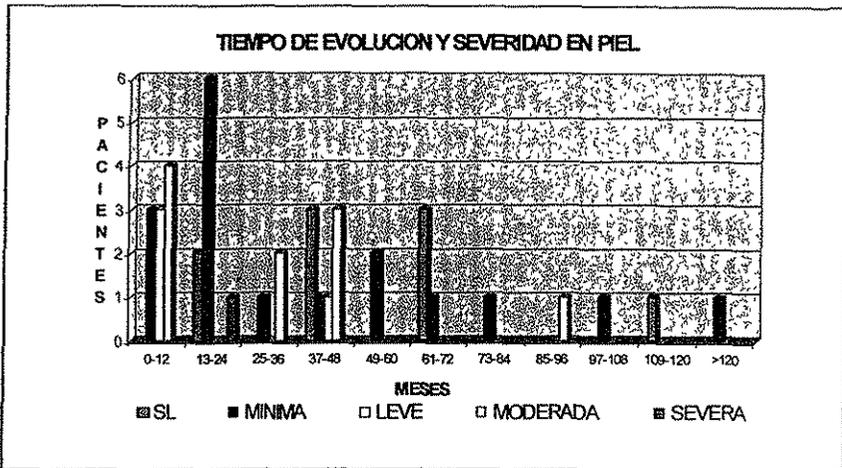
# FASES DE LA ENFERMEDAD



**Gráfica 4.** Distribución por fases de la enfermedad en pacientes con pénfigo vulgar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

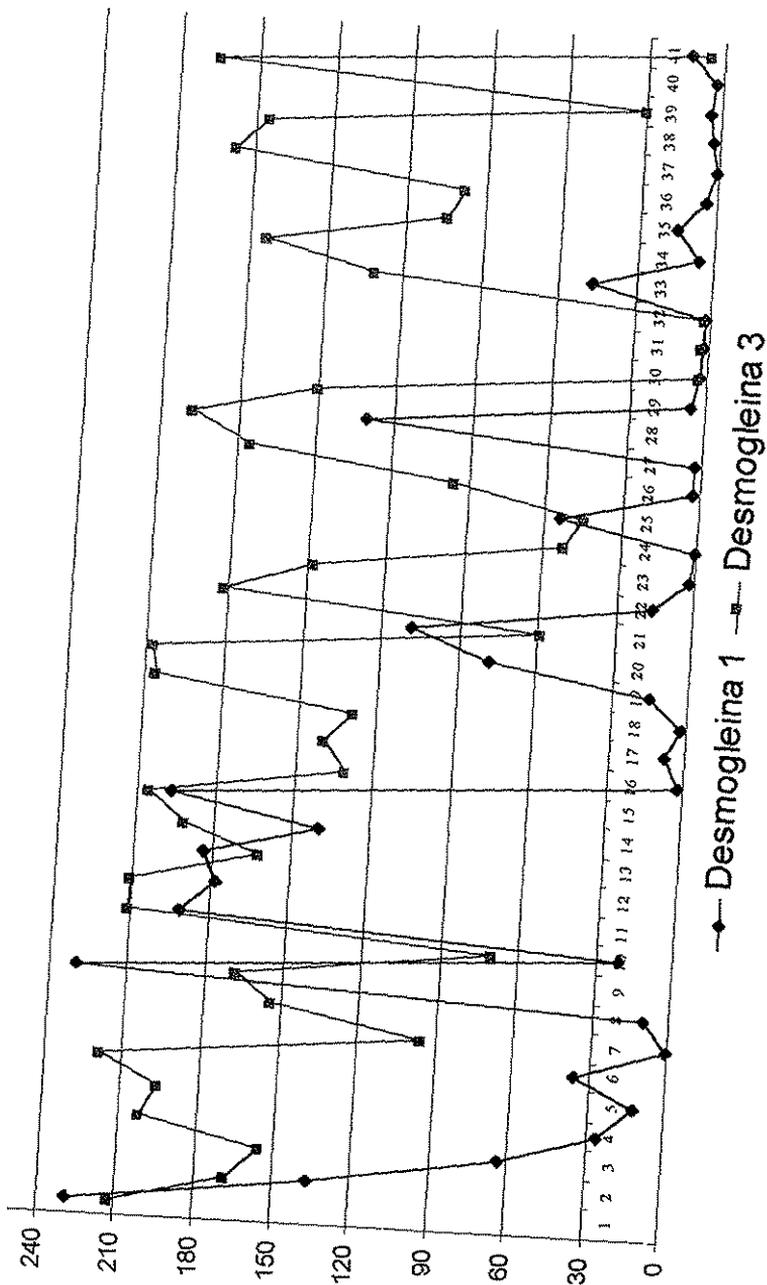
73



**Gráfica 5.** Correlación entre el tiempo de evolución y la severidad en piel, mucosa oral y esofágica en pacientes con pénfigo vulgar.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

# DSG 1 & 3 EN DIFERENTES FASES DE LA ENFERMEDAD



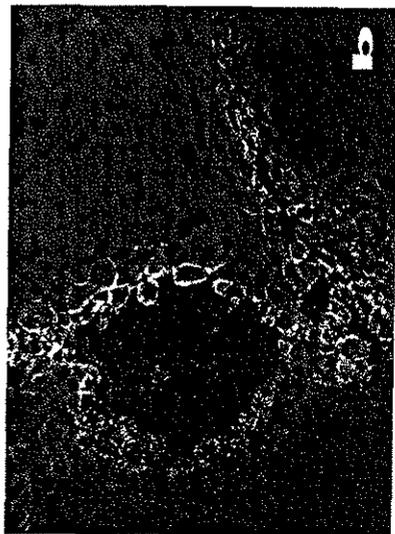
Gráfica 6. Distribución por fases de la enfermedad en pacientes con pénfigo vulgar. Fases: Activos 1-20, Control y consolidación 21-32 y remisión: 33-41.

3

**HALLAZGOS HISTOLOGICOS Y DE INMUNOFLOURESCENCIA  
DIRECTA EN PENFIGO VULGAR**



**Figura 3. H & E. Ampolla, hendidura y acantolisis suprabasal.**

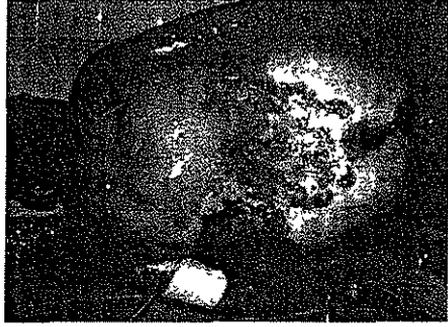
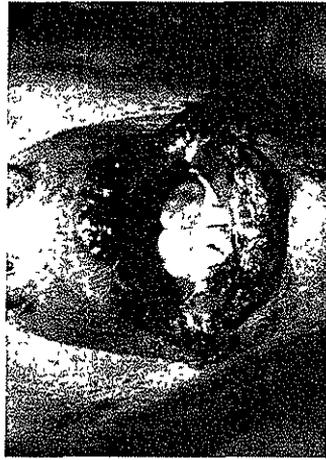


**Figura 4. Inmunofluorescencia directa (IFD).  
IgG entre los queratinocitos (a) y C3 en la membrana basal (b)**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

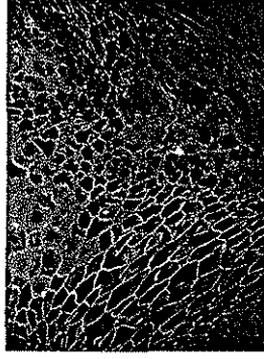
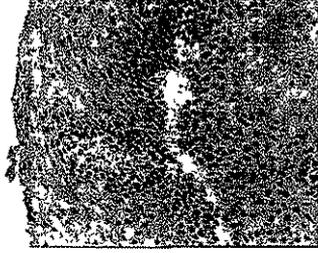
78

# ASPECTOS CLÍNICOS EN PÉNFIGO VULGAR



**Figura 7.** Afección a piel y mucosas en pénfigo vulgar. Ampollas flácidas, Nikolsky positivo, esfacelación.

# HALLAZGOS ESOFÁGICOS EN PÉNFIGO VULGAR



**Figura 8.** Endoscopia esofágica. Esfacelación, ampollas, placas blanquecinas. Histológicamente con hendidura y acantolisis suprabasal. IFD con IgG entre los queratinocitos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN