



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MANIFESTACIONES CLÍNICAS,
HISTOPATOLÓGICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO
DE PÉNFIGO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. MARISOL OCHOA APREZA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA

ASESORES DE TESIS:
DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS



MÉXICO, D.F., FEBRERO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

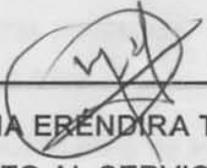
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

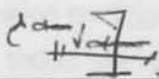
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERERRA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

¡Gracias!

Este trabajo, y todos los de mi vida, se los dedico y agradezco a ustedes:

A mi madre, no sólo por elegir mi existencia y darme la primera vista de un mundo maravilloso, sino también por llenarla de contrastes, enseñarme a tratar de ser decente y por ser la primera y última en captar mis chistes, pero siempre la primera en saber lo que pasa.

A mi padre, por presentarme los libros, por leerme la mente todo el tiempo, leerme todavía en voz alta las historias de una familia que tan distante como se ve, es igual a la mía, porque yo no escogí Drácula, pero, sobre todo, porque siempre compartimos las gotas de la felicidad.

A Ka, por todas las idas y venidas, que no nos atrevemos a contar, no por pena, sino porque sólo son nuestras y de nuestras tumbas, por seguir siendo la cómplice perfecta de nuestras travesuras. *Gracias por siempre considerarme como parte del paisaje en tus fotos.*

A Guapo, por recordarme que lo malo de los unicornios no es que no existan, sino que yo no estoy lista para verlos, por mostrarme que la autocrítica es un deporte olímpico y por eso nadie lo practica y porque un día vamos a vivir en una biblioteca gigante en New York, haciendo lo que más nos gusta, despertarnos a las 3 de la mañana porque Peeta no puede ser malo, porque Johanna sólo es un alma carismática pero incomprendida, porque Ella no está tan muerta por dentro, como todos pensamos, y especialmente, porque siempre seremos esos desorientados mentalmente.

A Lau, mi cosa hermosa, porque desde los 9 años compartimos absolutamente todo, por aguantar mi sueño a 90 grados a donde quiera que vamos y ante todo por mostrarme que no importa que tan lejos esté Indonesia, *Bali está donde tú estés.*

Gracias a todos los hermanos y amigos que hicimos en los últimos años, porque convirtieron dos años de estudio en una gran aventura llena de sorpresas, risas, cariño y apoyo incondicional.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	2
III.	MARCO TEÓRICO	3
IV.	ANTECEDENTES	15
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
VII.	JUSTIFICACIÓN	18
VIII.	OBJETIVOS	18
IX.	HIPÓTESIS	19
X.	MÉTODOS	19
XI.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
XII.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	21
XIII.	RESULTADOS DEL ESTUDIO	27
XIV.	DISCUSIÓN	31
XV.	CONCLUSIONES	38
XVI.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	40
XVII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
XVIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
XIX.	ANEXOS	45

I. RESUMEN

Introducción: El pénfigo comprende un grupo de enfermedades ampollosas con una base autoinmune con la formación de autoanticuerpos dirigidos contra moléculas de adhesión celular. Existen muy pocos casos reportados de esta enfermedad en pacientes pediátricos.

Objetivo: Conocer las manifestaciones clínicas, histopatológicas y la evolución de los pacientes con diagnóstico de pénfigo, atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, desde enero de 1998 hasta enero de 2014.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo donde se realizó una búsqueda de los pacientes con el diagnóstico de pénfigo atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde enero de 1998 hasta enero de 2014. Se recabaron los datos a través de una hoja de recolección y se analizaron las características demográficas, manifestaciones clínicas, hallazgos histológicos en biopsia de piel e inmunofluorescencia, tratamiento empleado, complicaciones y evolución de la enfermedad.

Resultados: Encontramos los casos de dos adolescentes con el diagnóstico de pénfigo, uno con la enfermedad tipo vulgar y otro con el tipo foliáceo. Ambos estudiantes y procedentes del Estado de México. Sus características clínicas, histopatológicas y de inmunofluorescencia directa son compatibles con lo descrito en la literatura para hacer el diagnóstico de cada uno de los tipos de la enfermedad. El tratamiento requirió de esteroides por tiempo prolongado en conjunto con otro inmunosupresor para lograr la remisión de las lesiones, y las complicaciones presentadas fueron mínimas. Ambos pacientes se encuentran en buenas condiciones generales con una resolución de las ampollas y sin recurrencia de la enfermedad, así como con dosis mínimas esteroides.

Conclusiones: El pénfigo en la edad pediátrica es una enfermedad rara y es más común en la adolescencia y los pacientes padecen de obesidad y síndrome metabólico, así como otras enfermedades autoinmunes que requieren de manejo inmunosupresor que puede causar efectos adversos a corto y largo plazo, por lo que ameritan de seguimiento a largo plazo.

II. INTRODUCCIÓN

El pénfigo es una rara enfermedad autoinmune, que comprende una amplia gama de manifestaciones clínicas, donde predomina la formación de ampollas en la piel y las membranas mucosas. Los dos principales tipos de pénfigo son el pénfigo vulgar y foliáceo.

Esta enfermedad es causada por la formación de autoanticuerpos contra desmogleína, por lo que se pierde la adhesión celular en la epidermis. El pénfigo vulgar presenta formación de autoanticuerpos contra desmogleína 3, y en el pénfigo foliáceo contra desmogleína 1.

Clínicamente, se presentan ampollas flácidas que dejan al romperse, erosiones, ulceraciones y descamación. Los signos de Nikolsky y Asboehansen son positivos. Dada la presencia de ampollas que dejan áreas denudadas de piel, pueden existir complicaciones que llegan a poner en riesgo la vida de los pacientes, como son pérdida masiva de líquidos por eliminación transepidérmica y desequilibrio hidroelectrolítico, así como infecciones de la piel.

Este grupo de enfermedades se caracteriza histológicamente por la presencia de ampollas a nivel de la epidermis por acantolisis de las células. Existen varios tipos de pénfigo dependiendo del agente causal de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y las características en la biopsia de piel e inmunofluorescencia directa e indirecta.

En la inmunofluorescencia directa se encontrará unión de los anticuerpos específico contra desmogleína y C3 a la membrana de las células de la capa córnea de la epidermis a distinto nivel, dependiendo del tipo de pénfigo en estudio. Mientras tanto, en la inmunofluorescencia indirecta se encontrarán autoanticuerpos específicos contra desmogleína en el suero de los pacientes.

El tratamiento de este grupo de enfermedades consiste principalmente en el uso de esteroides sistémicos a altas dosis u otros inmunosupresores para lograr el control de la enfermedad al disminuir la producción de autoanticuerpos y remitir la formación de ampollas. Además de los cuidados generales de la piel lesionada y uso de emolientes y petrolato, así como antibióticos en caso de infecciones.

Hasta la fecha, son pocos los casos reportados de pénfigo en la infancia, sin importar el tipo, y ninguna serie de pacientes pediátricos ha sido reportada en nuestro país, además de reportes aislados. Este estudio espera por lo tanto, incluir dos casos más de esta enfermedad con un análisis de sus características demográficas, manifestaciones clínicas y hallazgos paraclínicos, tratamiento y evolución de la enfermedad.

III. MARCO TEÓRICO

El pénfigo es un término médico que se emplea para describir un grupo heterogéneo de enfermedades inmunoampollosas del epitelio estratificado, que tienen como característica la formación de ampollas intraepidérmicas por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra distintos tipos de desmogleína.^{1,2} Existen algunos factores del ambiente externo del paciente que pueden desencadenar la enfermedad, tales como la ingesta de ciertos fármacos, pesticidas, enfermedades neoplásicas malignas, radiación ultravioleta (UV) e incluso estrés emocional.^{1,3}

EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de los datos epidemiológicos de la enfermedad, ésta ocurre con una incidencia de 0.76 a 5 individuos por cada millón de habitantes en el mundo. Se presenta en todos los países, sin un predominio racial, a excepción del *Fogo selvagem* (fuego salvaje), que se considera una forma endémica de pénfigo foliáceo en regiones rurales de Brasil, donde aparecen hasta 17 casos por cada millón de habitantes.^{2,3}

Como en muchas otras enfermedades autoinmunes, el pénfigo se presenta con mayor frecuencia en las mujeres con una relación de 1.3 a 2.2 afectadas, por cada hombre que presenta la enfermedad.

El pénfigo en general, suele afectar a personas de mediana y avanzada edad, con un predominio entre los 50 y 60 años de edad y rara vez afecta a niños.^{2,4,5}

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Como se refirió previamente, la enfermedad puede presentarse de distintas formas, dependiendo de la etiología y el sitio de formación de la ampolla a nivel de la epidermis, así como por la afección de piel y/o mucosas, y los autoanticuerpos encontrados.^{3,5,6}

Los distintos tipos de pénfigo se muestran en su clasificación en la figura número uno.

Clasificación de los tipos de pénfigo

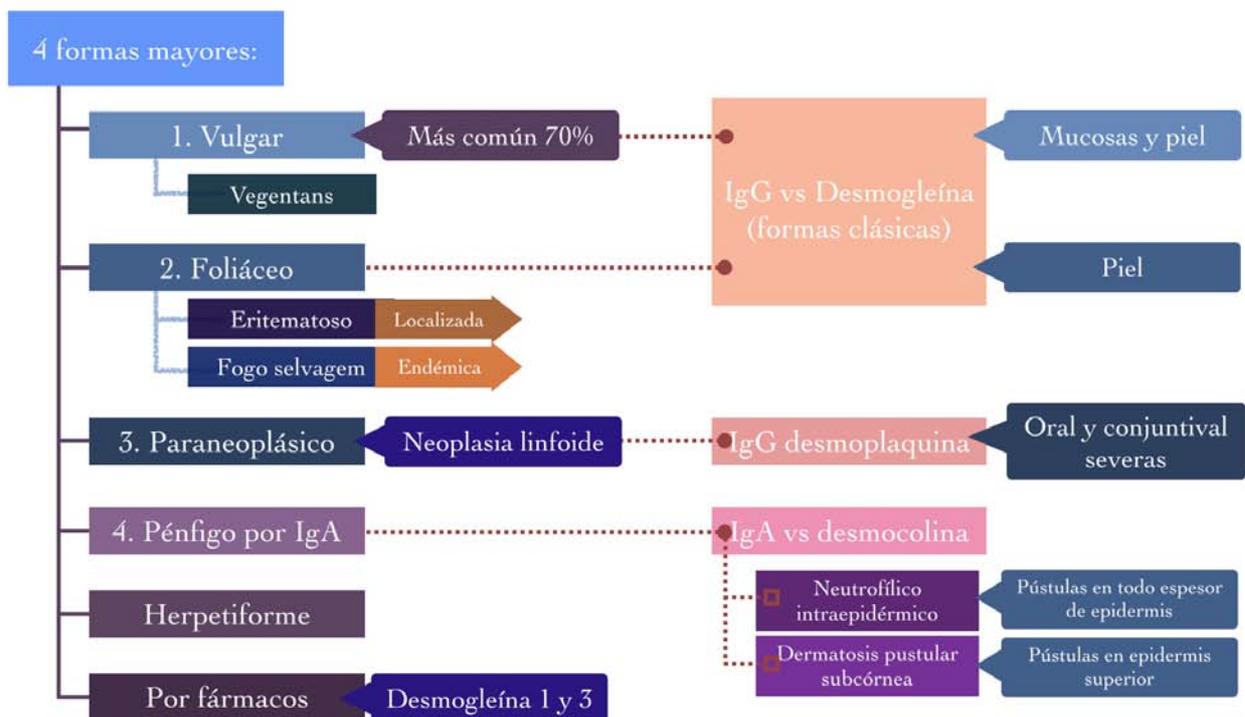


Figura 1. Se presentan las cuatro formas mayores de pénfigo, así como los autoanticuerpos involucrados en cada uno de ellos y la afección de piel y mucosas.

Los tipos más frecuentemente presentados tanto en niños como en adultos, son: el pénfigo vulgar, el cual es el tipo más común y representa hasta el 70% de los casos en ambos grupos de edad; y el pénfigo foliáceo. Tanto el pénfigo vulgar, como el foliáceo representan las formas clásicas de esta enfermedad,

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

dado que presentan formación de autoanticuerpos del tipo IgG contra desmogleínas; mientras que en el pénfigo paraneoplásico hay formación de autoanticuerpos del tipo IgG contra desmoplaquina y en el pénfigo por IgA hay afección de mucosas oral y conjuntival por formación de anticuerpos IgA.^{5,6,7}

PATOGENIA

En cuanto a la patogenia de la enfermedad, los autoanticuerpos producidos, causan daño a las desmogleínas, dando como resultado la pérdida de la adhesión intercelular dentro de la epidermis de los epitelios estratificados (acantolisis de la epidermis), por lo que puede afectar piel y mucosas.^{2,8}

Las desmogleínas son moléculas de adhesión intercelular, que mantienen la adhesión de los queratinocitos a distintos niveles, en las capas de la epidermis. Las principales que se encuentran en la piel, son dos, la desmogleína 1 y la desmogleína 3 y cada una de ellas se encuentran en la unión entre queratinocitos en la epidermis, pero predominan en distintos niveles de la misma, siendo que la desmogleína 1 predomina en las capas más superficiales de la piel, con mayor densidad en las capas espinosa y granulosa; y la desmogleína 3, presente en los desmosomas principalmente de la capa basal y espinosa.^{2,9}

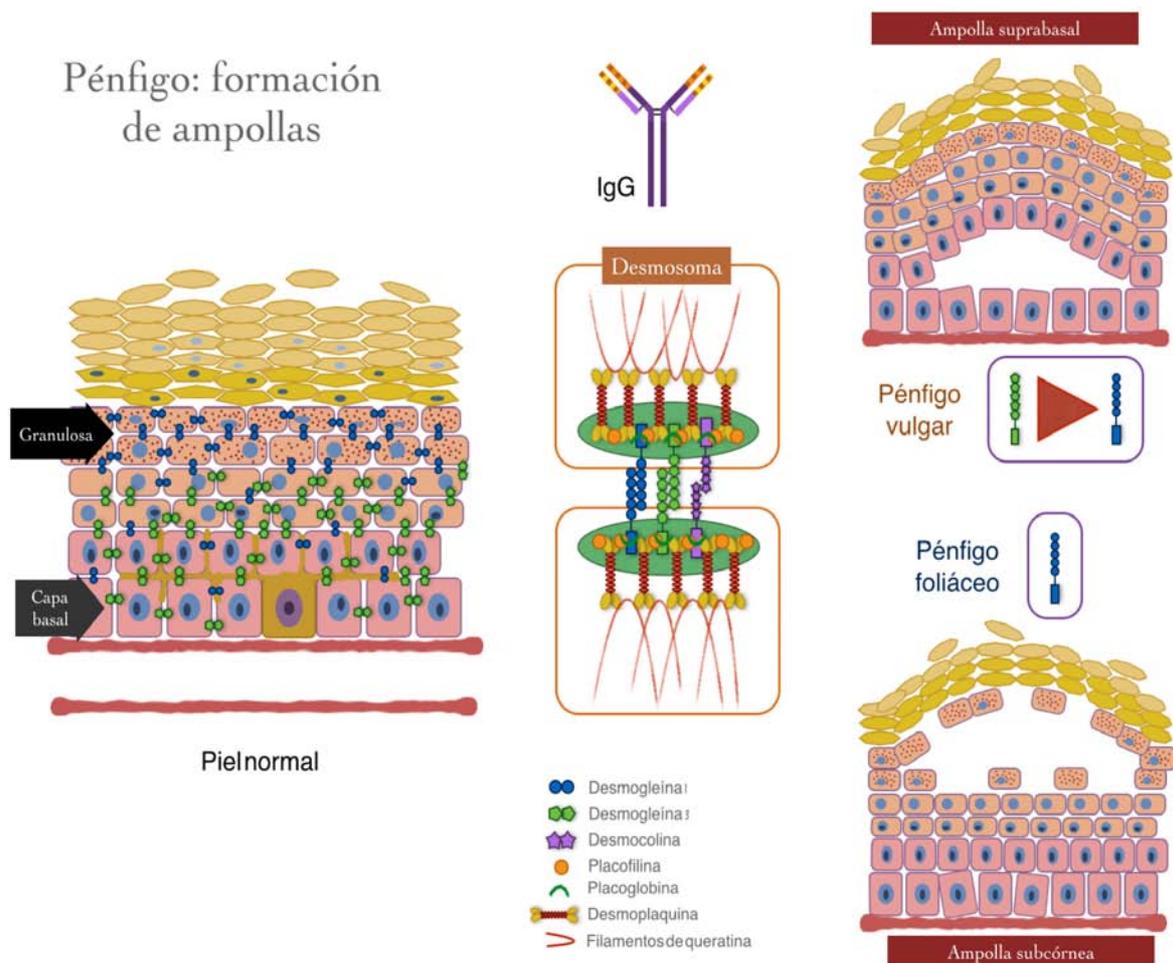
Dada la distinta distribución de ambas desmogleínas, es como se explica la localización de las ampollas en distintos niveles de la epidermis en los distintos tipos de pénfigo. En la figura 1, se puede apreciar dicha distribución y la formación de ampollas, subcórnea en el caso del pénfigo foliáceo, donde produce Inmunoglobulina G (IgG) específica contra la desmogleína 1; a diferencia del pénfigo vulgar, donde se afecta principalmente la desmogleína 3 por formación de IgG específicas, pero también se producen contra la desmogleína 1, aunque en menor medida, por lo que se aprecia una ampolla intraepidérmica suprabasal.^{2,10,11}

Dado que en el pénfigo paraneoplásico hay formación de anticuerpos del tipo IgG contra desmoplaquina, la cual se encuentra en todos los desmosomas, como se presenta en la figura 2, habrá formación de ampollas a cualquier nivel de la epidermis y se afectarán tanto piel como mucosas, dado que ambos tipos de desmosomas contienen desmoplaquina.^{2,12}

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

En cuanto al pénfigo por IgA, hay producción de inmunoglobulina A dirigidos contra desmocolina, la cual no tiene una preferencia por desmosomas en alguna capa específica de la epidermis, por lo que podremos encontrar ampollas en todo el espesor de la epidermis o sólo en la epidermis superior.^{2,13}

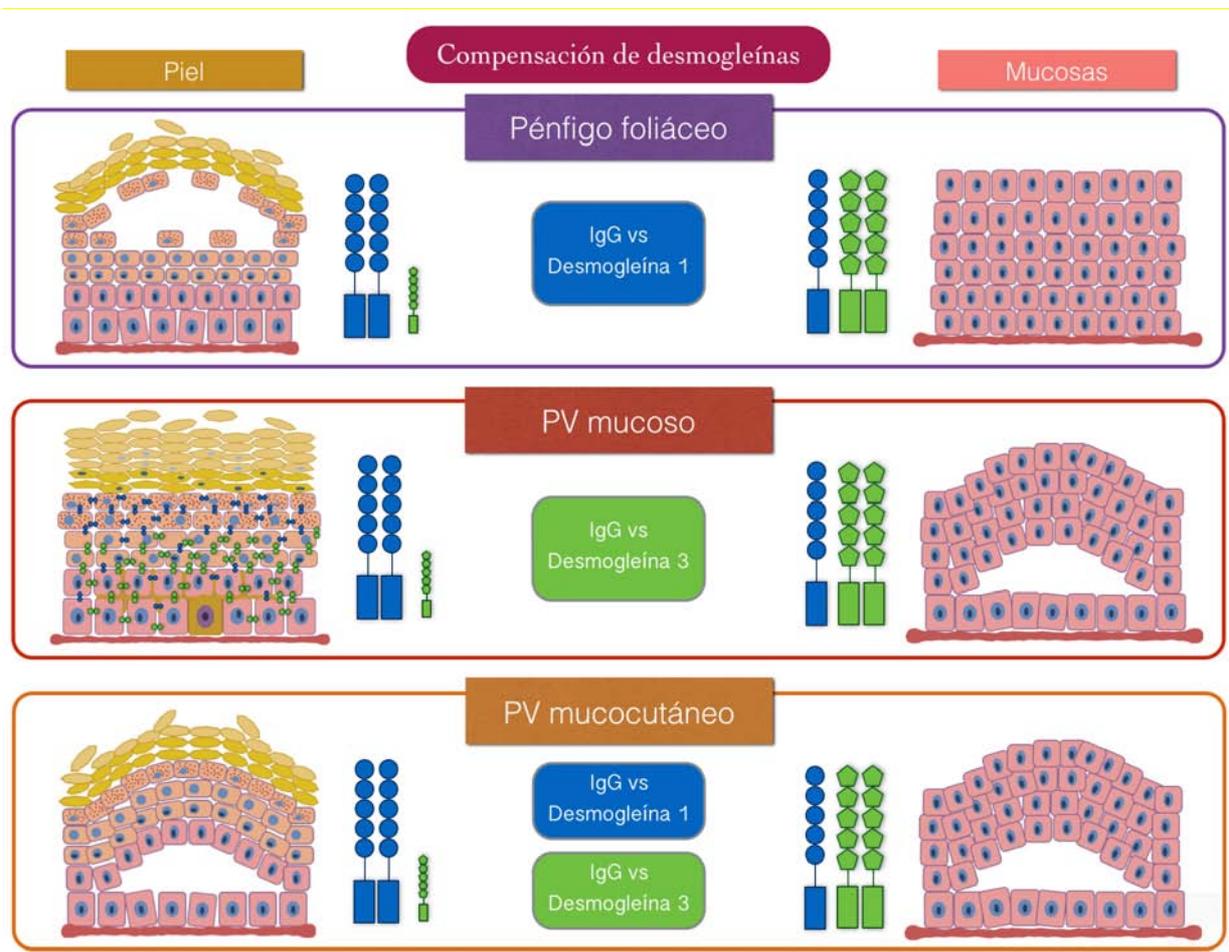
En el pénfigo inducido por fármacos (causado principalmente por penicilamina y captopril), encontramos inducción a la formación de autoanticuerpos contra ambas desmogleínas o por acción directa de los fármacos contra éstas por interacción con la función adhesiva de las desmogleínas, por lo que podemos encontrar ampollas subcórneas y suprabasales y afección tanto de piel como de mucosas. Estos fármacos son capaces de inducir pénfigo foliáceo o vulgar.^{2,4}



Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Figura 2. Distribución de los diferentes tipos de desmogleína en los desmosomas de las distintas capas de la piel y sitio de formación de ampollas en los dos principales tipos de pénfigo en la infancia.

Dependiendo del tipo de pénfigo estudiado, es como sabemos que puede haber lesiones en piel, en mucosas, o en ambas.^{2,3} Esto se entiende con ayuda de la Figura 3, donde se demuestra que la desmogleína tipo 1 predomina en la piel, la cual es un epitelio estratificado queratinizado, mientras que en esta misma es muy poca la proporción de desmogleína 3; a diferencia de lo que ocurre en las mucosas, donde la desmogleína 3 tiene una mayor expresión sobre la de tipo 1. De esta manera es posible comprender el sitio de afección predominante en los tipos principales de pénfigo, donde habrá lesiones en la piel en el pénfigo foliáceo y las mucosas se verán respetadas; mientras que en pénfigo vulgar, dependiendo de la cantidad de autoanticuerpos presentes, es que se afectan piel y mucosas o sólo mucosas.^{1,2,9}



Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Figura 3. Distribución de los diferentes tipos de desmogleína en la piel y mucosas de los pacientes con pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar (PV), donde se demuestra la proporción de ambas desmogleínas en piel y mucosas y el grado de afectación de piel y mucosas según el tipo de pénfigo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el pénfigo vulgar encontramos erosiones orales como principal manifestación, casi en un 99% de los casos, mientras que las lesiones cutáneas, como se mencionó anteriormente, dependerán de la cantidad de autoanticuerpos presentes y sólo se presentan en poco más de la mitad de los casos de esta enfermedad. También puede haber involucro de otras mucosas, como son la mucosa genital, anal, uretral, nasal y ocular.^{1,2,6}

Las lesiones predominan en tronco, ingles, axilas, cara y sitios de presión y suelen respetarse las palmas y plantas. Las ampollas son flácidas, de contenido claro, hemorrágico o seropurulento, pueden coalescer con otras, y al romperse, dejan erosiones dolorosas y costras en su lugar, mientras que la piel circundante será de aspecto normal. La radiación solar puede desencadenar la formación de nuevas lesiones, principalmente en áreas fotoexpuestas y los signos de Nikolsky y Asboehansen serán positivos. Cuando se curen las lesiones, dejarán manchas hiperpigmentadas posinflamatorias.^{4,10,14}

Por la presencia de autoanticuerpos puede haber dos formas de pénfigo vulgar, uno que afecta predominantemente las mucosas con nulo o mínimo involucro de la piel y existe la forma mucocutánea, que como su nombre expresa, ambas partes anatómicas se verán afectadas.

Las lesiones en mucosas, no suelen presentarse con ampollas, dado que al mínimo traumatismo se rompen y esto puede ocurrir con la alimentación o al hablar, por lo que será más frecuente encontrar erosiones dolorosas en paladar blando, siendo ésta la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 30% de los casos. Estas lesiones serán dolorosas y pueden incapacitar para la alimentación, incluso se pueden extender a mucosa traqueal y esofágica y causar estridor y disfagia, afortunadamente esto ocurre en muy pocos casos.^{6,7,14}

Otras manifestaciones clínicas son la distrofia ungueal, paroniquia y formación de hematomas subungueales por la formación de ampollas en estas zonas.

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Cuando la superficie corporal afectada es muy extensa, pueden ocurrir complicaciones como infecciones cutáneas y pérdida masiva de líquidos transepidérmicos, que requiera de manejo intrahospitalario con reanimación hídrica.^{2,3,14}

El pénfigo foliáceo suele tener asociaciones con otras enfermedades autoinmunes, donde destaca la miastenia gravis, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto. En cuanto a sus manifestaciones dermatológicas, encontramos ampollas frágiles, superficiales, sobre una base eritematosa, que se rompen con extrema facilidad, por lo que pocas se veces es posible apreciarlas. En cambio se encontrarán áreas erosionadas, descamación y costras con mayor frecuencia, y en algunos casos, ni siquiera los pacientes llegan a notar que antes de estas lesiones había una ampolla. Las lesiones no son muy dolorosas y predomina el prurito, son más frecuentes en tronco y cara (distribución seborreica) y no habrá afección en mucosas. Dentro de sus complicaciones puede haber eritrodermia exfoliativa, alopecia e infecciones.^{2,3,11,15}

Hablando del pénfigo paraneoplásico, antes de poder diagnosticarlo, debemos tener forzosamente una enfermedad neoplásica maligna de base, entre las que destacan las de origen linfoide (linfoma no Hodgkin en el 40% de los casos, leucemia linfoide crónica 30%, enfermedad de Castleman 10%, timomas 6% y sarcomas). La primera manifestación suele ser una estomatitis severa y que no responde a tratamiento y puede persistir a pesar de tratar la neoplasia. Se presenta con erosiones y úlceras que afectan toda la mucosa oral y se extienden al bermellón del labio. También puede haber afectación de conjuntiva con conjuntivitis pseudomembranosa, formación de cicatrices, alteraciones en esófago y nasofaringe, vagina, labios y uretra. En la piel hay lesiones polimórficas: máculas, vesículas, erosiones, incluso eritema multiforme.^{2,12}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Éste dependerá del tipo de pénfigo en cuestión, pero en general debe realizarse con otras enfermedades ampollosas de la piel, lupus cutáneo,

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

dermatitis herpetiforme, estomatitis infecciosa por virus, así como diferenciar entre los tipos de pénfigo.^{4,6}

DIAGNÓSTICO

Para realizarse debemos de contar con tres de cuatro criterios, tanto clínicos como de laboratorio^{1,2,11,14}, los cuales se muestran a continuación en la tabla 1:

Tabla 1. Criterios para establecer el diagnóstico según el tipo de pénfigo				
	I. Manifestaciones clínicas compatibles con cualquier tipo de pénfigo.	II. Microscopía de luz en una biopsia de piel que muestre la formación de ampollas intraepidérmicas	III. Inmunofluorescencia directa positiva	IV. Inmunofluorescencia indirecta positiva
PÉNFIGO VULGAR	Ampollas flácidas principalmente en mucosas, con afección cutánea en algunos casos.	Ampollas suprabasales con queratinocitos basales en patrón de lápidas y dentro de la ampolla hay células acantolíticas.	Unión de IgG o C3 al cemento intercelular en la epidermis media o en toda con un patrón de red.	Presencia de autoanticuerpos séricos contra desmogleína tipo 3.
PÉNFIGO FOLIÁCEO	Ampollas flácidas en la piel, respeta mucosas.	Ampollas subcórneas, con pérdida de la adhesión de queratinocitos en la capa granulosa.	Depósitos de C3 e IgG en la superficie de los queratinocitos en la epidermis superior (capa granulosa).	Autoanticuerpos séricos IgG contra desmogleína 1.

**Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México
Federico Gómez**

PÉNFIGO PARANEO- PLÁSICO	Ampollas principalmente en mucosa oral con estomatitis severa, intratable. Lesiones polimórficas en la piel. (Debe existir una neoplasia maligna de base).	Ampollas suprabasales o subcórneas dependiendo del cuadro clínico.	Acúmulo de IgG alrededor de los queratinocitos con o sin complemento en cualquier nivel de la epidermis (patrón en red) y depósito de IgG con o sin complemento en la capa basal.	Autoanticuerpos IgG contra desmoplaquina.
PÉNFIGO POR IgA	Ampollas y pústulas en piel y mucosas.	Ampollas y pústulas (infiltrado neutrofílico con acantolisis) en todo el espesor de la epidermis o pústulas en la epidermis superior.	Depósito de IgA intercelular intraepidérmica	Auto-anticuerpos circulantes tipo IgA contra desmocolina.
PÉNFIGO POR FÁRMACOS	Depende de si induce una enfermedad contra desmogleína tipo 1 ó 3, es que presentará las manifestaciones de un pénfigo vulgar o de un pénfigo foliáceo.			

TRATAMIENTO

Dependerá del tipo de pénfigo que afecte al paciente, pero en general, éste debe ir dirigido a reducir la producción de autoanticuerpos para evitar la perpetuación de la enfermedad y en segundo lugar a aliviar el dolor, prurito y curar las lesiones, y en última instancia prevenir infecciones y otras complicaciones.^{1,2,16}

El tratamiento inicial, debe entonces incluir inmunosupresores o inmunomoduladores para frenar la producción de los autoanticuerpos.^{3,16}

En el pénfigo vulgar, el tratamiento de elección se considera la prednisona vía oral a 1 mg por kilogramo por día y, cuando la enfermedad sea muy severa o incapacitante, se da un manejo agresivo con prednisona más cualquiera de los siguientes: azatioprina 2 a 4 mg/kg/día, mofetil micofenolato 2-3 gramos/día, Ciclosporina 5 mg/kg/día vía oral, metotrexate 7.5 a 10 mg por metro cuadrado de superficie corporal por semana, rituximab 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal por semana por 4 semanas.^{3,17,18}

En casos severos que pueden poner en peligro la vida se considera el uso de plasmaféresis y/o gammaglobulina intravenosa.^{18,19} Últimamente han sido reportados algunos casos de pénfigo recalcitrante tratados exitosamente con rituximab, por lo que ha llegado a considerarse una alternativa para estos pacientes difíciles.^{20,21}

El objetivo del tratamiento está enfocado también en controlar la enfermedad con la mínima dosis de esteroide sistémico que sea posible para evitar efectos adversos de estos medicamentos, por lo que éste fármaco se debe disminuir gradualmente al momento de lograr la remisión de la enfermedad y hasta suspenderse.^{1,19}

En el pénfigo foliáceo el tratamiento de elección es la Dapsona como manejo antiinflamatorio y sólo en los casos que no responden a este manejo, está indicado el uso de esteroides sistémico y otros inmunosupresores como en el pénfigo vulgar.^{18,22}

Para el manejo del pénfigo paraneoplásico se recomienda de primera línea la extirpación del tumor cuando sea posible, dado que en estos casos habrá una mejoría completa y control de la enfermedad mucocutánea. De primera línea también se considera el uso de prednisona de 0.5 a 1 mg/kg/día y de segunda línea se recomienda el uso de ciclosporina 5 mg/kg/día vía oral. La quimioterapia específica para la neoplasia puede ayudar a disminuir el número y tamaño de las lesiones.^{12,19}

En el caso de pénfigo inducido por fármacos, se debe considerar el riesgo beneficio de discontinuar la terapéutica con éstos, dado que el tratamiento definitivo constará de eliminar el fármaco, con lo que las lesiones suelen desaparecer en dos semanas a un mes tras su suspensión.^{1,2}

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del tipo de pénfigo específico.

En el pénfigo vulgar el pronóstico es variable, rara vez es fatal en niños y por su larga evolución y cronicidad es frecuente que se presenten efectos adversos a los medicamentos empleados, principalmente a los esteroides.

En el pénfigo foliáceo el pronóstico suele ser bueno, dado que la enfermedad y afección de la piel es menos severa y no afecta mucosas, por lo que la alimentación no se verá afectada. En estos casos la enfermedad suele responder adecuadamente al manejo con dapsona.^{1,22}

El pronóstico de las lesiones en el pénfigo paraneoplásico no es favorable, dado que en muchos casos las lesiones persisten a pesar de tratar la neoplasia y el pronóstico para la vida va a depender de la neoplasia de base.¹²

Así mismo, la calidad de vida de todos los pacientes con pénfigo, cualquier tipo que se verá afectada tanto por el dolor, prurito, infecciones y el afecto de la piel y que puede causar prejuicios sociales.^{22,23}

IV. ANTECEDENTES

El pénfigo en la infancia es una enfermedad muy rara y forma parte de una minoría dentro de las enfermedades inmunoampollosas en los niños, siendo que para el año 2000 sólo se habían reportado 46 casos en la literatura internacional, según un estudio observacional y descriptivo realizado en Suecia por Bjarnason y Flosadóttir.⁷

En este estudio y en otros, se ha documentado que los tipos más comunes de pénfigo en la infancia muestran una similitud a la incidencia reportada en adultos, dado que el más común es el pénfigo vulgar, seguido del pénfigo foliáceo endémico.^{5,7}

En los niños, así como en los adultos, no se conocen todos los desencadenantes de esta enfermedad autoinmune y en varias ocasiones, no es posible identificar dicho factor. Así mismo, se desconocen en muchos casos las características clínicas exactas de los pacientes, dado que no es un diagnóstico sencillo de realizar, pues puede simular otras enfermedades ampollosas, tales como el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, impétigo ampolloso y epidermólisis bulosa, por mencionar algunos. Por este motivo, el diagnóstico de certeza puede retardarse en ser realizado y en todos los casos, requiere de una confirmación histopatológica por biopsia de piel.^{2,3,4}

En cuanto a la literatura revisada, sabemos que se han realizado algunos estudios descriptivos y observacionales en cuanto a casos de pénfigo, pero no se han realizado estudios a largo plazo que evalúen la evolución de estos pacientes. El mayor de dichos estudios es uno realizado por Wananukul et.al.⁶, que siguió a 5 pacientes por 4 años en Tailandia y reporta algunas características clínicas y el manejo empleado en dichos casos.

El reporte de casos de pénfigo más grande y largo que existe hasta el momento, sin tomar en cuenta la variedad de la enfermedad, es el realizado

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

por Rosenberg y Sander²⁵, que toma en cuenta la evolución en 2 años de sus pacientes, pero tiene el inconveniente de no incluir pacientes en edad pediátrica, pues se consideraba que el pénfigo era una enfermedad de la edad adulta. Esta teoría ha sido desplazada, dado que cada vez existen más reportes de casos, que aunque aislados, se presentan en menores de 18 años.

Por último, cabe señalar, que el manejo de los pacientes con esta enfermedad requiere de un manejo médico multidisciplinario, que incluye al dermatólogo y psicólogo en primera línea, por la importante afección a la calidad de vida de estos pacientes, dado que se afecta ampliamente la estética y percepción del paciente. Así mismo, las medidas generales en cuanto a aseo, manejo del dolor y cuidado de las lesiones, conlleva un trabajo exhaustivo por parte del enfermo y de sus familiares o redes de apoyo; que, aunado a la terapia inmunosupresora que requerirán en todos los casos por tiempo prolongado para lograr el control de la enfermedad y evitar las recidivas; puede condicionar varios efectos adversos a medicamentos.^{2,3,24}

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pénfigo constituye una enfermedad crónica y rara vez fatal por sí misma, por lo que el tratamiento con inmunosupresores sistémicos debe ministrarse por tiempo prolongado, dando espacio para presentar con mayor frecuencia efectos adversos a medicamentos y mayor riesgo de complicaciones por la enfermedad de base.^{2,19}

Al mismo tiempo, se han descrito numerosas asociaciones con otras patologías autoinmunes, que deterioran la calidad de vida de los pacientes, como son las enfermedades autoinmunes, la incapacidad por dolor, prurito e infección de las lesiones dérmicas; y el prejuicio social que produce el aspecto físico generado por los distintos tipos de pénfigo, siendo incluso que limite el contacto físico con otras personas y el uso de ropa especial.^{24,26,27}

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Existen varias enfermedades autoinmunes que se han visto asociadas y también requerirán de manejo inmunosupresor, rehabilitación y manejo médico multidisciplinario, siendo en su mayoría enfermedades crónicas y, que por su degenerativo, debilitan al paciente y afectan otros órganos, como son la Diabetes Mellitus en un 2%, hipotiroidismo 2% y artritis reumatoide 1%.^{1,2,26}

Aunado a los puntos expuestos anteriormente, la mayoría de los estudios con que se cuenta en la literatura mundial, con previos al año 2000, siendo que en el año de 1999 Wananukul et.al.⁶ describió 5 pacientes con pénfigo, uno con Diabetes Mellitus asociada y que en su seguimiento lograron controlar la enfermedad en un seguimiento de 4 años con distintos inmunosupresores y con tiempo variable de ministración. Un estudio posterior se publica en el año 2000 por Mabrouk y colaboradores¹⁹, donde describen las características de 33 pacientes con pénfigo, sin embargo no se refieren otras asociaciones, ni sus estudios de histopatología e inmunohistoquímica y el seguimiento que se dio fue a 5 años, enumerando únicamente efectos adversos de medicamentos.

Tras una búsqueda intencionada de la literatura mundial y en específico en nuestro país, podemos afirmar, queda claro que no contamos con estudios en nuestra población que desvivan las características clínicas e histológicas de los pacientes con pénfigo de manera completa, dado que sólo contamos con reportes aislados de otros países.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, histopatología y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo, valorados en el servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

VII. JUSTIFICACIÓN

Este estudio nace de la observación de una enfermedad ampollosa autoinmune que se presenta principalmente en adultos y que es extremadamente rara en los pacientes pediátricos.

Sabemos que son pocos los reportes de casos que existen en la literatura acerca de esta enfermedad en niños, pero en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez contamos con la oportunidad de diagnosticar, manejar y dar seguimiento a algunos casos.

Consideramos que con la experiencia adquirida de ellos, podemos contribuir a hacer más extensa la información en cuanto a descripción de las manifestaciones clínicas, histopatológicas, tratamiento empleado y la evolución de los pacientes que sufren de esta enfermedad.

VIII. OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer las manifestaciones clínicas, histopatológicas y la evolución de los pacientes con diagnóstico de pénfigo, atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, desde enero de 1998 hasta enero de 2014.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de los pacientes con pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre enero de 1998 a enero de 2014.
- Definir el tipo de pénfigo que padecen los pacientes de acuerdo a la clasificación actual.

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

- Enumerar las asociaciones con otras enfermedades autoinmunes en estos pacientes.
- Describir las complicaciones que presentan los pacientes por su enfermedad de base y por el uso de medicamentos para el control de la enfermedad.

IX. HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio observacional y descriptivo de las características clínicas, enfermedades asociadas, tratamiento y evolución de los pacientes con el diagnóstico de pénfigo en el hospital mencionado, es que no contamos con una hipótesis.

X. METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio:** Transversal, retrospectivo, descriptivo,
- **Lugar:** Consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez,
- **Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo, menores de 18 años de edad.
- **Periodo de estudio:** Enero de 1998 a enero de 2014

1.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

1.2 Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico clínico de pénfigo
2. Pacientes de género masculino o femenino.
3. Menores de 18 años de edad.

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

4. Que asistieron a la consulta externa de Dermatología de enero de 1998 a enero de 2014.

1.3 Criterios de exclusión.

Pacientes con estudio histopatológico no compatible con pénfigo.

1.4. Criterios de eliminación:

Pacientes con expedientes incompletos.

1.5 PROCEDIMIENTOS:

Una vez identificados los pacientes que cumplieron los criterios de selección, se procedió a la revisión de los expedientes clínicos y llenado de una hoja de recolección de datos con las variables de estudio. **Anexo 1.**

1.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que este estudio, es observacional y retrospectivo, no involucra realizar alguna intervención en los pacientes, por lo que no fue necesario su valoración por un comité de ética, al no interferir con lo establecido por la XVIII Asamblea Médica Mundial llevada a cabo en Helsinki y posteriormente revisada en Seúl, Corea, en el año 2008.²⁸

A los pacientes y sus familiares, por tratarse de pacientes menores de edad, se les solicitó firma de consentimiento informado para poder tomar y hacer uso únicamente con fines académicos y de estudio, de las fotografías tomadas a los pacientes en el servicio de dermatología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

XI. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se recolectaron los datos en una base de datos y se analizarán mediante el programa SPSS versión 17 y se presentan mediante estadística descriptiva y analítica de acuerdo al tipo de variables.

XII. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación se describen las variables que serán estudiadas:

Variables dependientes	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Tipo de pénfigo	Grupo de enfermedades autoinmunes, crónicas, del epitelio estratificado, caracterizadas por la formación de ampollas intraepidérmicas en la piel y mucosas. ^{1,2}	Se mide de acuerdo a la clasificación de los distintos tipos de pénfigo y abarca al pénfigo vulgar, foliáceo, paraneoplásico, pénfigo por IgA, herpetiforme y por fármacos. ^{2,3}	Variable cualitativa nominal.
Variables independientes	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Se tomará en cuenta la edad cronológica del paciente al inicio de la enfermedad estudiada. ²⁹	Se medirá en número de años y meses de vida. ²⁹	Variable cuantitativa continua.

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Peso	Se refiere al peso del individuo al momento de la primera consulta en el servicio de dermatología.	Se mide en kilogramos y gramos de peso. ²⁹	Variable cuantitativa continua.
Género	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dado por resultado la especialización de individuos en variedades femenina y masculino. ³⁰	Condición genotípica de hombre o mujer. ³⁰	Variable cualitativa nominal
Ocupación	Es la actividad principal a la que se dedica el individuo, reciba por ello una remuneración económica o no. ²⁹	Se toman en cuenta todos los empleos, oficios o actividades generales como ser estudiante ³¹ o dedicarse al hogar.	Variable cualitativa nominal
Procedencia	Es el lugar de origen o donde nace. ²⁹	Se considerará el estado de nacimiento, dentro de la República Mexicana.	Variable cualitativa nominal
Estado nutricional al momento de la consulta de dermatología.	Estado nutricional es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes. ³¹	Se mide en eutrófico, obesidad, sobrepeso, desnutrición leve, moderada y severa. La obesidad se define en aquellas personas con un índice de masa corporal (peso en kilogramos por cada centímetro de talla al	Variable cualitativa politómica.

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de péufigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

		<p>cuadrado) que excede la percentila 95 de las tablas de peso para la edad, dependiendo del sexo del paciente.³²</p> <p>Según la clasificación del Dr. Federico Gómez³¹ para los grados de desnutrición:</p> <p>Primer grado o desnutrición leve: deficiencia del 25% o menos del peso que debe tener un niño en relación a su edad.*</p> <p>Segundo grado o desnutrición moderada: deficiencia del 26% al 40% de peso en relación con su edad.*</p> <p>Tercer grado o desnutrición grave: deficiencia mayor al 40% de peso con relación a su edad.*</p> <p>* Toma como peso ideal la mediana de una población de referencia.</p>	
--	--	---	--

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Manifestaciones cutáneas del pénfigo	Son las características clínicas de los distintos tipos de pénfigo que afectan la piel y sus anexos. ¹	Se tomará en cuenta la afección de piel y/o mucosas (oral, conjuntival, genital) y las lesiones presentadas: ampollas, erosiones, costras, manchas posinflamatorias, etcétera.	Variable cualitativa nominal
Otras manifestaciones clínicas	Se refiere a las manifestaciones clínicas extracutáneas que sean presentadas por los pacientes. ²	Dolor, prurito, infecciones, etcétera.	Variable cualitativa nominal
Enfermedades autoinmunes asociadas	Grupo de enfermedades caracterizadas por la formación de autoanticuerpos dirigidos contra un tejido específico y que desencadenan una respuesta inmunológica y causan enfermedad por lesión e inflamación del mismo. ³⁴	Presencia de cualquiera de las siguientes enfermedades durante la evolución del paciente o previo al diagnóstico de pénfigo: Diabetes Mellitus tipo I, artritis reumatoide, enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), miastenia gravis, etc.	Variable cualitativa nominal

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Características histopatológicas	Grupo de hallazgos realizados en la biopsia de piel. ²	Especifica el sitio anatómico de la piel donde se encuentra la formación de ampollas: subcórnea o intraepidérmica suprabasal, así como otras características de las capas de la piel: epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo.	Variable cualitativa nominal
Características de inmunofluorescencia directa	La inmunofluorescencia directa es una técnica diagnóstica de la microscopía de luz que emplea anticuerpos específicos que se unen a su antígeno en diferentes muestras de tejidos, según la enfermedad y el órgano estudiado. ³⁵	Sitio de unión en la epidermis de las inmunoglobulina G y C3, ya sea en unión dermoepidérmica o en la membrana de los queratinocitos.	Variable cualitativa nominal
Tratamiento inmunosupresor empleado	Son los fármacos empleados para disminuir o regular la respuesta inmunológica en un paciente con distintos fines: disminuir la respuesta inflamatoria, evitar rechazo de trasplantes,	Manejo medicamentoso inmunosupresor empleado para el tratamiento de la enfermedad.	Variable cualitativa nominal

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

	etcétera. ³⁴		
Tiempo de uso de inmunosupresor hasta la remisión de la enfermedad.	Es el tiempo que tarda un medicamento en ejercer el efecto deseado.	Se mide en meses, desde el inicio de la ingesta del medicamento hasta que se suspende su ministración por completo.	Variable cualitativa nominal
Efectos adversos medicamentosos	Presencia de un estado o efecto no deseado secundario a la ministración de un fármaco. ³⁶	Se tomarán en cuenta las manifestaciones asociadas a los medicamentos empleados y que no puedan adjudicarse a la enfermedad de base ni a otras patologías y que aparezcan tras el inicio del medicamento.	Variable cualitativa nominal.
Complicaciones propias de la enfermedad de base	Efectos adversos de la enfermedad de base, que afectan otros órganos o que generan alteraciones más graves por su cronicidad.	Formación de úlceras, ampollas, dolor, infecciones cutáneas, manchas hiperpigmentadas, alteración cosmética de la piel percibida por el paciente.	Variable cualitativa nominal.
Estado actual del paciente	Se refiere a las características clínicas presentadas por el paciente en un momento específico.	Se evaluará el estado físico y mental del paciente en la última consulta recibida en dermatología antes del cierre del estudio (enero	Variable cualitativa nominal.

		de 2014).	
--	--	-----------	--

XIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Dentro de la búsqueda realizada en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2013 en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se encontraron dos casos confirmados de pénfigo.

A continuación se describen las características demográficas de los pacientes: Con relación al género un paciente correspondió al masculino y otro del sexo femenino, ambos pacientes son originarios del Estado de México, específicamente de Chalco y otro de Nezahualcóyotl.

En cuanto a la edad de los pacientes, ambos son adolescentes, el rango de edad fue de 14 años y 5 meses a 17 años y 10 meses, con una media de 15 años y 11 meses al momento en que se realizó el diagnóstico de la enfermedad en estudio.

También se midió el peso de los pacientes y su talla al inicio de la enfermedad ampollosa, con lo que fue posible medir su estado nutricional. Ambos pacientes contaban con un peso mayor a lo esperado para su edad: uno de ellos con sobrepeso y el otro con obesidad grado I, en base a un índice de masa corporal (IMC) de 27.8 y 31.2 respectivamente y con una media de 29.5 de IMC.

Se observó que ambos pacientes tienen como ocupación el ser estudiantes de tiempo completo, es decir que no se dedican a realizar ningún trabajo aparte. Ambos están cursando el nivel de preparatoria o bachillerato, uno en el primer año y otro en el tercer año.

Además de las variables demográficas, se estudiaron aspectos clínicos y

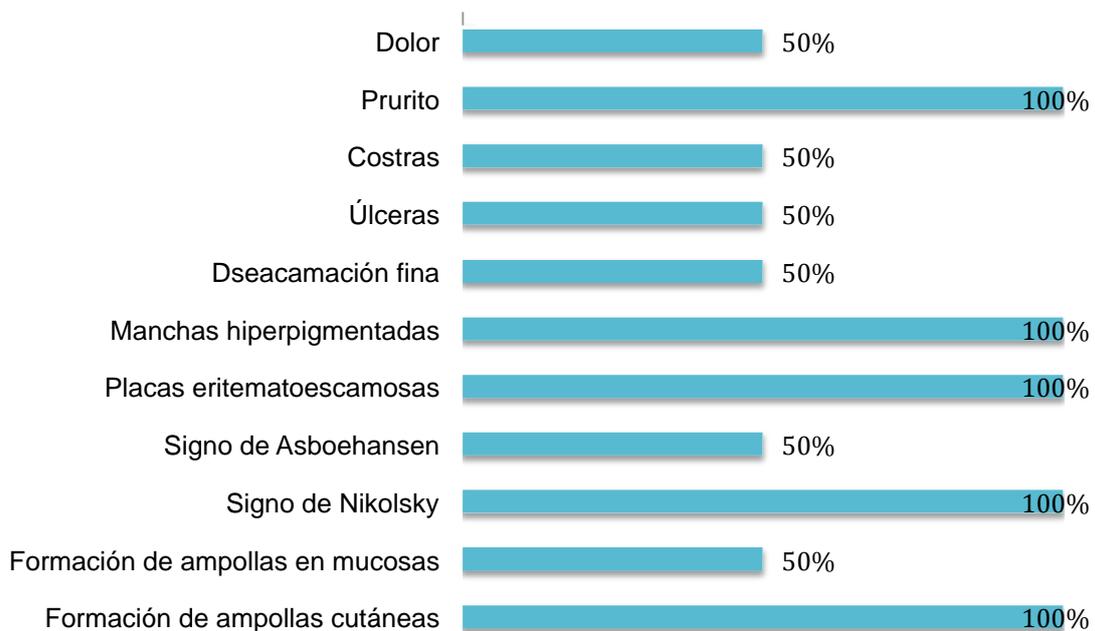
Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

paraclínicos, así como el manejo, complicaciones de los medicamentos y estado actual de los pacientes, éste último para tomarse en cuenta dentro del pronóstico de la enfermedad inmunoampollosa.

La primera variable estudiada de este aspecto, es el tipo de pénfigo que padecen nuestros pacientes, donde corroboramos el diagnóstico de pénfigo foliáceo en una de ellos y pénfigo vulgar en el otro paciente, de acuerdo a los criterios diagnósticos que fueron mencionados en el marco teórico de este trabajo.

El segundo aspecto estudiado dentro de este rubro, son las manifestaciones cutáneas diferentes a la formación de ampollas como parte de la enfermedad. Dichas manifestaciones se ilustran con sus porcentajes de frecuencia en el siguiente gráfico y las imágenes clínicas de los pacientes se encuentran en el **Anexo 2 y 3:**

Gráfico 1. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad



□ Porcentaje de pacientes con la afectación.

El siguiente aspecto estudiado, son otras manifestaciones clínicas extracutáneas presentadas por los pacientes, cuyas frecuencias se presentan en la tabla 2:

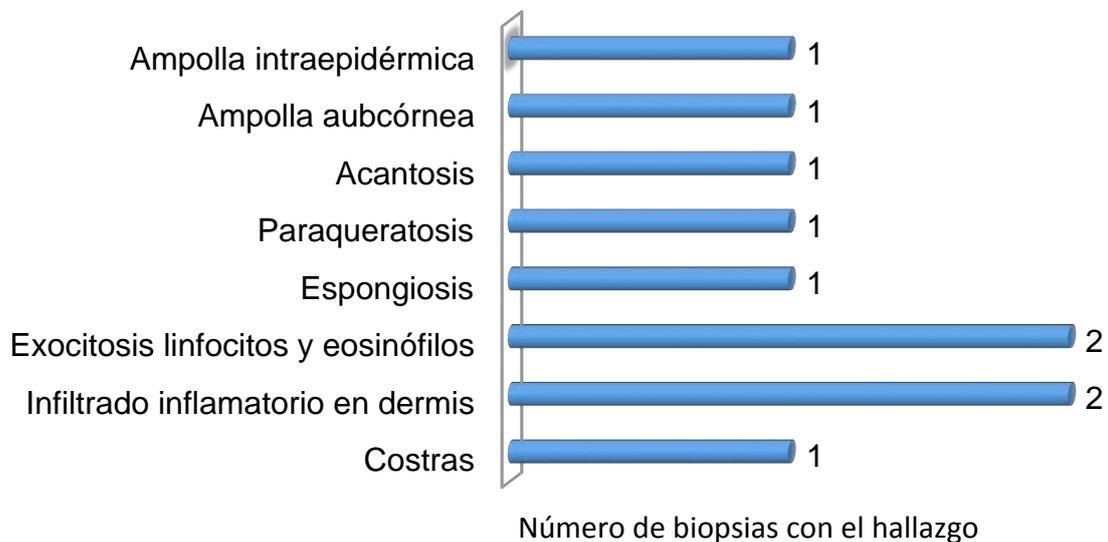
Tabla 2. Otras manifestaciones clínicas

Tabla 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a otras manifestaciones clínicas	
Manifestaciones	Número de pacientes
Síndrome de ovario poliquístico	1
Síndrome metabólico	1
Paroniquia	1
Absceso intrabdominal	1
Infección cutánea	1

Como parte de las enfermedades asociadas a los distintos tipos de pénfigo se encuentran las autoinmunes. En este ámbito, encontramos a una paciente con hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto.

Las variables paraclínicas medidas se mencionan a continuación, dentro de las que se midieron en primer lugar los hallazgos histopatológicos de las biopsias de piel realizadas a estos pacientes, los principales se muestran en el siguiente gráfico:

Gráfico 2. Hallazgos histológicos en biopsia de piel



Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Estos hallazgos histopatológicos se muestran en cada una de las imágenes de biopsia de piel de nuestros pacientes, para su descripción, ver el **Anexo 4**.

Las características en la inmunofluorescencia directa fueron distintas para nuestros pacientes, la paciente con diagnóstico de pénfigo foliáceo presentó Inmunoglobulina G y C3 positivas en la membrana de los queratinocitos con imagen en tela de gallinero; mientras que el paciente con pénfigo vulgar mostró un resultado con IgG positiva en el estrato espinoso con imagen en tela de gallinero y C3 positiva en la unión dermoepidérmica. Las imágenes de inmunofluorescencia directa se pueden apreciar en el **Anexo 5**.

El tratamiento inmunosupresor fue empleado en estos pacientes desde la primera consulta, ambos requirieron de manejo inicial con prednisona a 1mg/kg/día vía oral. Sin embargo, la paciente con pénfigo foliáceo inició simultáneamente manejo con dapsona 100 mg/día vía oral hasta que cedió la formación de ampollas. Mientras tanto, el paciente con pénfigo vulgar también inició manejo con azatioprina 150 mg/día, con escasa mejoría, por lo que además requirió de tres bolos de ciclofosfamida y reinicio de azatioprina, con lo que resolvieron las ampollas.

El tiempo de empleo del tratamiento inmunosupresor hasta la remisión de la enfermedad, fue variable, con un rango de 3 meses hasta 15 meses para el caso de la prednisona, con una media de uso de ésta de 9 meses.

La azatioprina fue manejada por 10 meses por el paciente con pénfigo vulgar y hasta la fecha en que se hizo la conclusión del seguimiento de los pacientes, continuaba con ella. Este paciente requirió de uso por 3 días con bolos de ciclofosfamida.

En cuanto a la dapsona para el manejo de la paciente con pénfigo foliáceo, fue empleada por 6 meses, tras lo que se inició su reducción por mejoría clínica.

No se encontraron efectos adversos de los medicamentos referidos dentro de las notas de evolución de nuestros pacientes, sin embargo sí se notó un

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

incremento del peso inicial en ambos pacientes y aparición de estrías violáceas tras el inicio del manejo inmunosupresor, así como facies en luna llena en uno de los pacientes.

Como complicaciones propias de la enfermedad de base, se encontraron ulceraciones, dolor incapacitante para la marcha e infección cutánea en uno de los pacientes, específicamente en el que padece de pénfigo vulgar, mientras que la paciente con pénfigo foliáceo no presentó complicaciones propias de la enfermedad que fueran documentadas en su expediente.

Como parte del pronóstico, se siguió la evolución de los pacientes hasta el estado actual (definido como la última consulta otorgada en el servicio de dermatología), donde se encontró que ambos pacientes tienen remisión de la enfermedad; presentan ambos, manchas hiperpigmentadas posinflamatorias y no han tenido recurrencia de la enfermedad hasta el momento. En la última valoración no presentaban infecciones cutáneas. Ambos pacientes presentaron estrías violáceas en región abdominal, nalgas y muslos. Se describe facies en luna llena en el paciente con pénfigo vulgar.

XIV. DISCUSIÓN

Para la discusión de los resultados, iniciaremos mencionando que el trastorno inmunoampollosos que ha sido estudiado es raro en la edad pediátrica, como se ha referido en numerosas ocasiones anteriormente en este trabajo. Se realizó una búsqueda en las bases de OVID y PubMed con los términos siguientes: "pemphigus", "pemphigus foliaceus", "pemphigus vulgaris" y cruzados con la edad pediátrica entre el primer día de vida y hasta los 18 años, en el idioma inglés, español y alemán. En la mayoría de los artículos publicados en la literatura que fueron revisados tras realizar la búsqueda, sólo se encuentran reportes aislados de casos. Esto es coherente con lo notado en la investigación

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

retrospectiva realizado, dado que se hallaron únicamente dos casos en un lapso de 15 años.

De nuestros pacientes, encontramos uno correspondiente al sexo femenino y uno al masculino. En la literatura se refiere un ligero predominio del pénfigo en general en el sexo femenino, siendo 1 hombre afectado por cada 1.3 a 2.2 mujeres afectadas.^{2,3,6} Dado que este estudio sólo cuenta con dos pacientes, no es posible corroborar esta relación.

Tomando en cuenta la edad media de nuestros pacientes al inicio de la enfermedad ampollosa, en específico hablando del pénfigo vulgar, podemos decir, que contrasta que el paciente haya empezado a los 15 años de edad, pues en la literatura más recientemente reportada por Mabrouk¹⁹ y colaboradores, en un estudio retrospectivo de la literatura publicada en el idioma inglés, donde se encontraron a 33 pacientes con este diagnóstico; la edad media de inicio fue a los 8.3 años con un rango entre los 18 meses y los 12 años de edad. Dicho estudio no refiere que se hayan excluido a los pacientes adolescentes dentro del término de pénfigo en la infancia, sin embargo, en algunos reportes aislados de pacientes con pénfigo vulgar realizados en Australia por Popadic²⁷, se incluyen edades de 13 a los 15 años. Dado que éstos son reportes aislados, a diferencia del primer estudio, podemos añadir a nuestro paciente como uno de los mayores que ha iniciado con esta enfermedad en la edad pediátrica.

Estudiando el estado nutricional de nuestros pacientes pudimos documentar que ambos tuvieron un peso mayor al normal según las curvas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Contamos con un paciente con sobrepeso y uno con obesidad grado I según sus índices de masa corporal, ya mencionados. En la literatura, no suele referirse el estado de nutrición de los pacientes con pénfigo dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo que no existe mucha información al respecto. Sin embargo, nuestros hallazgos coinciden con aquellos encontrados por Marcela Vendruscolo³⁷ y sus colaboradores, donde midieron la prevalencia de síndrome metabólico y sus

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

componentes en una muestra de pacientes con pénfigo en Brasil. En ese estudio se tomaron en cuenta a pacientes con pénfigo vulgar (51.1% de la muestra de 147 pacientes) y pénfigo foliáceo (48.9%), tomando en cuenta a 5 pacientes adolescentes, por lo que nuestros pacientes pueden ser comparados. Ellos encontraron obesidad en un 58.7% y síndrome metabólico en el 41.2% de sus pacientes, mientras que nuestro estudio arrojó que el 100% padecen de un sobrepeso u obesidad y el 50% padecen de síndrome metabólico.

Nuestros pacientes, son estudiantes, ambos de nivel preparatoria y ninguno se dedica a otro trabajo, por lo que no cuentan con factores de riesgo laborales para el desarrollo de la enfermedad como son pesticidas y radiación^{2,3}, así como un importante nivel de estrés emocional.

Los pacientes son ambos procedentes del Estado de México, pero de distintos municipios, siendo uno de Nezahualcóyotl y otro del municipio de Chalco. Según las calculadoras de rutas actuales, disponibles a través de la red (<http://www.entfernungsrechner.net/es/distance/city/3531200/city/3530589>)³⁸, estos dos municipios se encuentran separados por más de 23 kilómetros en línea recta y a través vías transitables a 32 kilómetros. Aunado a la distancia, no se han presentado más pacientes con el diagnóstico de pénfigo, por lo que es difícil que haya alguna relación de causalidad entre estos casos.

De los aspectos clínicos que se encontraron, las manifestaciones cutáneas fueron variadas en ambos pacientes, pero con algunas que ambos compartían y que, de cada uno, eran representativas de los dos tipos de pénfigo más comunes en la infancia, que son el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo.

Como es de esperarse predomina la formación de ampollas, con un signo de Nikolsky positivo, los cuales son parte del espectro de manifestaciones cutáneas de la enfermedad.^{2,4,6}

Como se refiere en la literatura, así como en el marco teórico de este trabajo, algunas de las manifestaciones clínicas predominan en algún tipo de pénfigo. En cuanto a esto, nos referimos al paciente con pénfigo vulgar, quien presentó

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

formación de ampollas tanto en piel como en mucosa oral, nasal y anal, las cuales se rompían fácilmente para dejar áreas de piel denudada, erosiones y úlceras dolorosas, y presenta signos de Nikolsky y Asboehansen positivos.^{3,6,14,19} Todos estos hallazgos son compatibles con los establecidos en la literatura, donde es posible que más de la mitad de los pacientes presenten afección de piel y mucosas, como las referidas.

En cuanto a la paciente con pénfigo foliáceo, sus manifestaciones cutáneas también son compatibles con lo descrito en múltiples fuentes literarias. Al tratarse de una forma más superficial de pénfigo, esta paciente tenía muy escasas ampollas al momento de la exploración física inicial, y en las consultas subsecuentes predominaban las zonas erosionadas con descamación fina y prurito.^{1,3,22,39}

Las manifestaciones clínicas cutáneas de ambos pacientes son similares a las que presentan tanto adultos como pacientes pediátricos con este tipo de enfermedades.

Como manifestaciones clínicas a parte de las cutáneas propias de la enfermedad, encontramos en una paciente síndrome de ovario poliquístico, de lo que no encontramos casos reportados en la literatura que presentaran esta asociación, por lo que desconocemos si se trata de dos entidades clínicas aisladas o si pudieran tener alguna relación entre ellas. Sin embargo, sabemos que en el síndrome de ovario poliquístico se presenta sobrepeso e hipertrigliceridemia, dos datos que han sido frecuentemente asociados a la enfermedad inmunoampollosa.³⁷

El paciente con pénfigo vulgar presentó varios tipos de infección, tanto cutáneas, como fue impétigo y paroniquia en 2 ocasiones cada una, así como un absceso intraabdominal que requirió de manejo hospitalario con manejo a base de antibióticos intravenosos por 14 días, tras lo que se egresó sin complicaciones. Al comparar estos hallazgos con la literatura, encontramos, que efectivamente, son más frecuentes las infecciones de piel y mucosas en

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

los pacientes con este tipo de pénfigo^{40,41}, sin embargo no encontramos otra referencia que presentara específicamente un absceso intraabdominal. Dado que estos pacientes son más propensos a padecer de infecciones cutáneas por una pérdida de la barrera natural al desprenderse la epidermis y dejar zonas denudadas, podemos considerar que éste sea un sitio de entrada para el padecimiento abdominal presentado.⁴⁰ Así mismo, el tratamiento crónico y altas dosis con esteroides y otros inmunosupresores puede predisponer a la aparición de abscesos extracutáneos.

La paciente con pénfigo foliáceo a diferencia del anterior, no presentó infecciones durante su seguimiento. Esto se puede explicar, considerando que la formación de ampollas en su padecimiento, es más superficial y el techo de la ampolla se encuentra formado por el estrato córneo únicamente, por lo que la función de la barrera cutánea no se ve tan comprometida, aunque no se encuentra exenta de padecer infecciones a este nivel.³⁹

En un estudio realizado en el 2013 por Lehman⁴⁰, se encontró al igual que en nuestros pacientes, que quienes padecen de pénfigo vulgar presentan con mayor frecuencia infecciones, principalmente a nivel cutáneo, que aquellos que tienen diagnóstico de pénfigo foliáceo.

Las infecciones virales y bacterianas son las más frecuentes y pueden ocasionar infecciones extracutáneas, siendo la más frecuente la neumonía adquirida en la comunidad. En el artículo de Ruocco⁴¹ y su equipo se explica que las infecciones virales pueden incluso empeorar los cuadros de pénfigo al inducir autoinmunidad por distintos mecanismos (mimetismo molecular, activación policlonal de linfocitos, etcétera), por lo que de suma importancia identificar y tratar dichas infecciones.

En cuanto al síndrome metabólico encontrado, ésta asociación ya fue mencionada en el párrafo correspondiente al estado nutricional de los pacientes.

De las enfermedades autoinmunes asociadas, en los casos citados por

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Heelan²⁶ y su equipo, se encontró una mayor incidencia y prevalencia de Diabetes Mellitus con un riesgo incrementado de padecer de ésta hasta dos veces más que la población general cuando se padece algún tipo de pénfigo. Otras comorbilidades autoinmunes que tienen mayor riesgo de ser padecidas por los pacientes con pénfigo son lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide e hipotiroidismo. En nuestro estudio, encontramos que la paciente con pénfigo foliáceo padecía previamente de tiroiditis de Hashimoto, presentando posteriormente hipotiroidismo que amerita manejo con levotiroxina. Este hallazgo es concordante con el estudio realizado por Kavala⁴² y colaboradores, quienes reportan en su serie de pacientes a la tiroiditis de Hashimoto, como la segunda afección tiroidea más común en los pacientes con pénfigo a nivel internacional, tanto en aquellos que padecen de pénfigo vulgar como foliáceo, inclusive se refiere que es más común la aparición de ampollas a nivel de mucosas en pacientes con tiroiditis.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, en el caso de la paciente con pénfigo foliáceo se encontró la formación de una ampolla intraepidérmica subcórnea, espongirosis y exocitosis de eosinófilos. Dichas características histológicas contrastan con los del segundo paciente, quien padece de pénfigo vulgar, y en su biopsia de piel encontramos también una ampolla intraepidérmica, sin embargo ésta es suprabasal con un piso conformado por una capa de células basales.

Ambos resultados concuerdan con lo esperado para cada uno de los tipos de pénfigo que padecen nuestros pacientes. Estos hallazgos son predecibles, dado que, una biopsia compatible con cierto tipo de pénfigo conforma uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad.^{11,14}

Los resultados de inmunofluorescencia directa en cada caso de esta serie, es compatible con el tipo de pénfigo que presentan, puesto que para la paciente con pénfigo foliáceo, se encontró positiva en la epidermis superior (capa granulosa y córnea), mientras que para el paciente con pénfigo vulgar, ésta fue positiva en la epidermis completa, incluyendo la unión dermoepidérmica.^{11,14}

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

El tratamiento inmunosupresor en nuestros pacientes fue requerido por un tiempo prolongado antes de lograr la remisión de los síntomas, e incluso se requirió de la combinación de dos o más medicamentos para lograr la mejoría de las lesiones ampollosas, tal y como es de esperarse, por tratarse de una enfermedad crónica y autoinmune, como se ha referido en la literatura mundial.^{16,18,19}

Los efectos adversos por medicamentos que presentaron los pacientes incluyeron: incremento ponderal, presencia de estrías y facies de luna llena, lo cual es concordante con lo observado por otros autores, como son Marbrouk y Ahmed¹⁹, quienes encontraron estos hallazgos además de síndrome de Cushing por esteroides exógenos, hiperglicemia, un caso con infección severa y retraso del crecimiento. Sus observaciones sirven para poder mantener una monitorización constante de nuestros pacientes para prevenir la aparición de complicaciones más severas que las que ya presentan los sujetos de estudio.

Otros estudios reportan presencia de infecciones extracutáneas, como son abscesos cerebral y pulmonar secundarios al uso de agentes inmunosupresores, principalmente los esteroides.^{43,44} Estas observaciones pudieran ser similares a la observada en nuestro paciente que desarrolló un evento de absceso intraabdominal y quien ya se encontraba con dicho manejo al momento de presentarlo.

Dentro de las complicaciones de la enfermedad, en nuestra serie sólo se documentó un incremento de las infecciones cutáneas, no así otras más graves que han sido referidas por autores como Heelan y Mahar²⁶, donde se refieren incluso algunas que ponen en riesgo la vida de los pacientes, como son la pérdida masiva de líquidos a través de grandes áreas denudadas de piel, desequilibrio hidroelectrolítico y otras.

En cuanto al estado general de los pacientes al momento del corte de seguimiento de este estudio, éstos se encontraban con remisión de las

ampollas y llevando una vida aparentemente normal, sin embargo continuaban con tratamiento inmunosupresor. En las series de Heelan y Mahar²⁶ también se refiere una adecuada evolución y mantenimiento de la remisión de las lesiones durante el periodo en que se emplea manejo inmunosupresor, sin embargo se reportan varios casos que recaen tras finalizar el tratamiento. A pesar de que el seguimiento de los pacientes no se ha completado hasta suspender el manejo inmunosupresor, podemos saber que será muy probable que vuelvan a presentar ampollas en el futuro.

XV. CONCLUSIONES

El pénfigo y sus variantes constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes ampollosas crónicas, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de difícil manejo.

El pénfigo en la infancia, tal y como encontramos en este estudio, es una enfermedad muy rara, sin embargo, dadas los riesgos y complicaciones, así como el malestar físico y mental que puede provocar la enfermedad, es de suma importancia conocer su existencia y sus manifestaciones clínicas, para realizar un adecuado diagnóstico diferencial, dar tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Nuestros pacientes padecen de sobrepeso y obesidad ya desde antes de realizarse el diagnóstico de pénfigo, y a pesar de que la muestra de nuestro estudio es pequeña y no puede realizarse una causalidad de la obesidad con la presencia de la enfermedad, es imprescindible atender este problema para evitar agregar mayor comorbilidad a nuestros pacientes como el desarrollo de Diabetes Mellitus a largo plazo.

Los pacientes con pénfigo pueden padecer de otros padecimientos

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

autoinmunes e infecciones virales y bacterianas a lo largo de su enfermedad, por lo que la monitorización constante es importante. Así mismo enseñarlos a cuidar de sus lesiones para evitar complicaciones.

El tratamiento inmunosupresor para el manejo de esta enfermedad será empleado por tiempo prolongado para lograr la remisión de la enfermedad y en algunos casos se requerirá del uso de más de uno de estos fármacos para alcanzar la meta terapéutica y evitar las recidivas de la enfermedad.

El principal efecto adverso por el uso prolongado de esteroides fue incremento de peso, facies de luna llena y formación de estrías.

La infección cutánea es la complicación más frecuente propia de la enfermedad, mientras que las complicaciones más graves tales como denudación masiva de la piel con pérdida de líquidos, desequilibrio hidroelectrolítico y eritrodermia exfoliativa no se presentaron en nuestros pacientes.

A pesar de que los pacientes no habían presentado remisión de la enfermedad hasta el momento de realizar el corte del estudio, es muy probable que presenten nuevas lesiones por la cronicidad y recurrencia de la enfermedad.

Nuestros resultados en general son compatibles con los hallazgos clínicos y paraclínicos reportados en la literatura mundial, a pesar de contar únicamente con dos pacientes, sin embargo requerimos de mayor estudio de estos pacientes y contar con más casos para realizar una serie mexicana de pacientes.

XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio cuenta con algunas limitaciones, puesto que es muy pequeña la muestra que encontramos, la cual es únicamente de dos pacientes, por lo que no se encuentran representados todos los tipos de pénfigo que se pueden presentar en la infancia, y los resultados no se pueden aplicar a todos los pacientes con este diagnóstico.

Otra limitante con la que nos topamos, es que al solicitar la búsqueda en archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de pacientes con el diagnóstico de pénfigo, ésta no arrojó ningún resultado, dado que se toma en cuenta para estos registros únicamente el diagnóstico de la primera consulta, por lo que aquellos que se diagnosticaron más adelante, no fueron encontrados ni tomados en cuenta en caso de existir. Por esta razón sólo se incluyeron en el estudio a los pacientes que estaban en seguimiento en nuestro servicio y con el diagnóstico confirmado de pénfigo.

Otro problema con el que nos enfrentamos es que uno de los pacientes dejó de acudir a sus consultas en dermatología y a pesar de que el tiempo de estudio ya había terminado antes de su ausencia, desconocemos su estado actual, por lo que en caso de continuar la valoración y realizar un seguimiento a mayor plazo, este paciente debería ser buscado y en caso de no encontrarse, podría descartarse.

XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2014		2015					
	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
<i>Planeación del anteproyecto</i>	■							
<i>Búsqueda y revisión bibliográfica</i>	■	■						
<i>Elaborar protocolo de investigación</i>	■	■	■					
<i>Análisis de problemas probables durante el estudio</i>		■	■					
<i>Realizar protocolo de investigación</i>			■	■				
<i>Recolección de datos</i>			■	■	■			
<i>Análisis de la información</i>					■	■	■	
<i>Obtención de resultados</i>						■	■	■
<i>Elaborar discusión y conclusiones finales</i>							■	■
<i>Elaborar manuscrito final</i>								■

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schachner, Lawrence, et.al., *Pediatric Dermatology*, 4th Edition, Mosby Elsevier, 2011, pp. 980-983.
2. Bolonia, Jorizzo, *Dermatology*, 3rd Ed. Elsevier, 2012, pp. 461-473
3. Harpers *Textbook of pediatric dermatology*, 3rd Ed., 2011, Vol. II.
4. Baroni A, Lanza A, et.al., *Vesicular and Bullous Disorders: Pemphigus*, *Dermatol Clin* 2007;25:597-603.
5. Dipankar D, Amrinder J, *Childhood pemphigus*, *Indian Journal of Dermatology* 2006;51:89-95.
6. Wananukul S, Pongprasit P, *Childhood pemphigus*, *Int J Dermatol* 1999;38:29-35.
7. Bjarnason B, Flosadóttir E, *Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris*, *Int J Dermatol* 1999;38:680-688.
8. Animesh A, *The genetics of pemphigus*, *Dermatol Clin* 2011;29:381-391.
9. Aoki V, Sousa J, et.al., *Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus*, *Dermatol Clin* 2011;29:413-418
10. Kneisel A, Hertl M, *Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations*, *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;10:844-856.
11. James K, Culton D, Diaz L, *Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus*, *Dermatol Clin* 2011;29:405-412.
12. Cervini AB, Tosi V, et.al., *Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature*, *Actas Dermosifilogr* 2010;10:879-886.
13. Duarte IB, Bastazini I, *Pemphigus herpetiformis in childhood*, *Pediatr Dermatol* 2010;5:488-491.
14. Venugopal S, Murrell D, *Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris*, *Dermatol Clin* 2011;29:373-380.
15. García Meléndez ME, Salas Alanís JC, et.al., *Pemphigus foliaceus in a 11 year old mexican girl with response to oral dapsone*, *Case Rep Pediatr*. 2013;291:125-126.
16. Frew J, Martin L, *Evidence based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*, *Dermatol Clin* 2011;29:599–606.
17. Mahajan VK, Sharma NL, et.al., *Twelve year clinico-therapeutic experience*

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

- in pemphigus: a retrospective study of 54 cases, *Int J Dermatol* 2005;10:821-827.
18. Gürcan H, Mabrouk D, Management of pemphigus in pediatric patients, *Minerva Pediatr* 2011;4:279-291.
 19. Mabrouk D, Ahmed AR, Analysis of current therapy and clinical outcome in childhood pemphigus vulgaris, *Pediatr Dermatol* 2011;5:485-493.
 20. Kanwar A, Gitesh U, et.al., Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:632-634.
 21. Vinay K, Kanwar A, Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus, *J Am Acad Dermatol* 2014;6:669-675.
 22. Gupta MT, Jerajani HR, Control of childhood pemphigus erythematosus with steroids and azathioprine, *Br J Dermatol* 2004;1:163-164.
 23. Sebaratnam D, Frew J, et.al., Quality of life measurement in blistering diseases, *Dermatol Clin* 2012;30:301-307.
 24. Shien-Ning C, Murrell D, Pemphigus and quality of life, *Dermatol Clin* 2011;29:521-525.
 25. Rosenberg FR, Sanders S, Pemphigus; a 20 year review of 107 patients treated with corticosteroid, *Arch Dermatol* 1976;112:962-970.
 26. Heelan K, Mahar AL, et.al., Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study, *Clin Exp Dermatol* 2015;3:1-7.
 27. Popadic S, Medenica L, et.al., Pemphigus vulgaris in three adolescents: the course of the disease, *Austral J Dermatol* 2011;3:3-7.
 28. Declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
 29. Argente H, Álvarez M, et.al., *Semiología Médica: Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica, enseñanza basada en el paciente*, 1ª edición, Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006, pp. 41-43.
 30. Guízar J, *Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*, 3ª edición, Editorial El manual moderno, 2001, pp. 901-903.
 31. Panorama educativo en México, INegi, escolaridad media de la población 2008: http://www.inee.edu.mx/bie/mapa_indica/2010/PanoramaEducativoDeMexico/CS/CS03/2010_CS03_a-vinculo.pdf
 32. Desnutrición y atención en la consulta externa:

Manifestaciones clínicas, histopatológicas y evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de pénfigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

<http://www.salud.gob.mx/unidades/conava/nut/atenextnut.htm>

33. Nelson, Textbook of pediatrics, 17th edition, Elsevier, 2004, pp.173.
34. Abbas A, Lichtman A, Inmunología celular y molecular, 5ta edición, Elsevier Saunders, Génova, pp 411-420.
35. Mysorekar VV, Sumathy TK, et.al., Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders, Indian Dermatol Online J, 2015;3:172-180.
36. Rang HP, Dale MM, et.al., Farmacología, 5ta edición, Editorial Churchill Livingstone, 2004, pp. 724- 727.
37. Vendruscolo M, Roselino AM, Prevalence of metabolic syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients, An Bras Dermatol 2014;5:752-756.
38. Calculadora de distancias entre ciudades y municipios: <http://www.entfernungsrechner.net/es/distance/city/3531200/city/3530589>
39. Rybojad M, Ducloy G, et.al., Sporadic superficial pemphigus in the child: 2 cases, Ann Dermatol Venereol 1999;1:41-43.
40. Lehman JS, Khunger M, et.al., Infection in autoimmune bullous diseases: a retrospective comparative study, J Dermatol 2013;8:613-619.
41. Ruocco E, Ruocco V, et.al., Viruses an pemphigus: an intriguing never-ending story, Dermatology 2014;4:310-315.
42. Kavala M, Kyril E, et.al., The evaluation of thyroid diseases in patients with pemphigus, The Scientific World Journal 2012;9:1-4.
43. Al-Harbi TM, Al-Muammar SA, et.al., Brain abscess following rituximab infusion in a patient with pemphigus vulgaris, Am J Case Rep 2015;16:65-68.
44. Manfredini R, Dell Gatti C, Lung abscess as a complication of steroid treatment in pemphigus vulgaris, Arch Intern Med 2000;16:2044-2045.

XIX. ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Ficha de Identificación:

Nombre: _____ Registro: _____
Edad: _____ años _____ meses Sexo: _____
Procedencia: _____ Ocupación: _____

2. Somatometría:

Peso: _____ kg Talla: _____ IMC: _____

Estado nutricional:

Eutrófico Sobrepeso Obesidad
Desnutrición Grado _____

3. Tipo de Pénfigo (especificar): _____

4. Manifestaciones cutáneas del pénfigo:

I. Piel afectada (marcar presencia o ausencia de las manifestaciones):

Manifestaciones	Presente	Ausente
Ampollas		
Erosiones		
Úlceras		
Costras		
Descamación		
Signo de Nikolsky		
Signo de Asboehansen		
Manchas posinflamatorias		
Dolor		
Prurito		
Otros (especificar)		

II. Mucosas afectadas (especificar sitio anatómico):

5. Otras manifestaciones clínicas (especificar cuáles):

6. Enfermedades autoinmunes asociadas:

¿Tiene o ha tenido el paciente diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune además del pénfigo?

No Sí ¿Cuál o cuáles? _____

7. Características histopatológicas en la biopsia de piel (descripción de la biopsia):

8. Características de la inmunofluorescencia directa (descripción):

9. Tratamiento inmunosupresor empleado:

Medicamentos	Tiempo de empleo	¿Hubo remisión?	Efectos adversos

10. Complicaciones del pénfigo (especificar cuáles):

11. Estado actual del paciente:

Signos y síntomas, percepción del paciente hacia su enfermedad:

Anexo 2

Caso 1

Pénfigo foliáceo



Dermatosis diseminada a todos los segmentos corporales, bilateral y simétrica, que respeta mucosas, palmas y plantas, constituida por múltiples ampollas, áreas de piel denudadas, con descamación y costras hemáticas, de 3 meses de evolución, pruriginosas.

Anexo 3

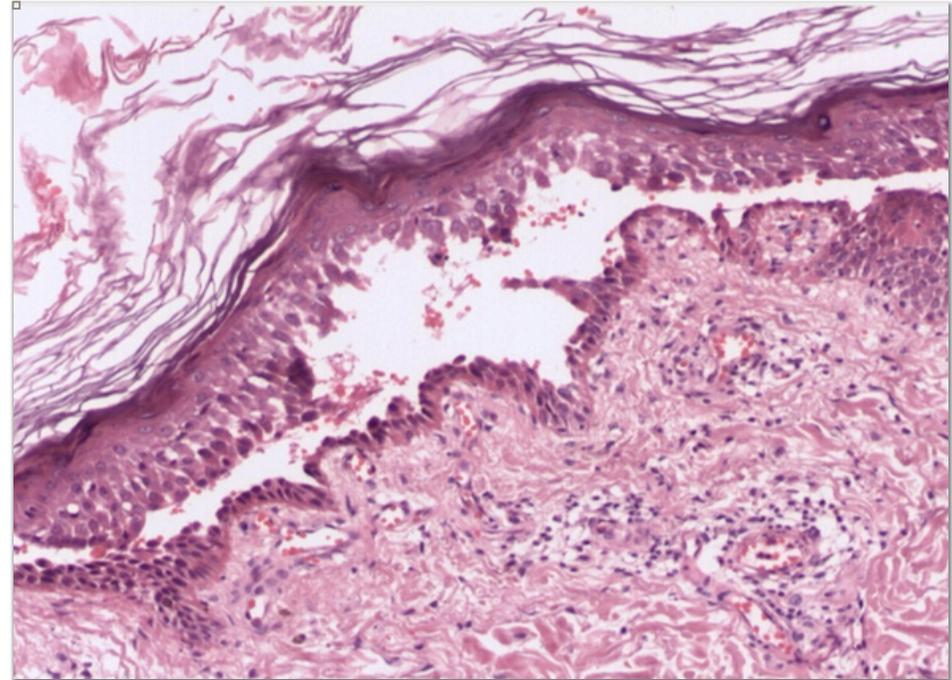
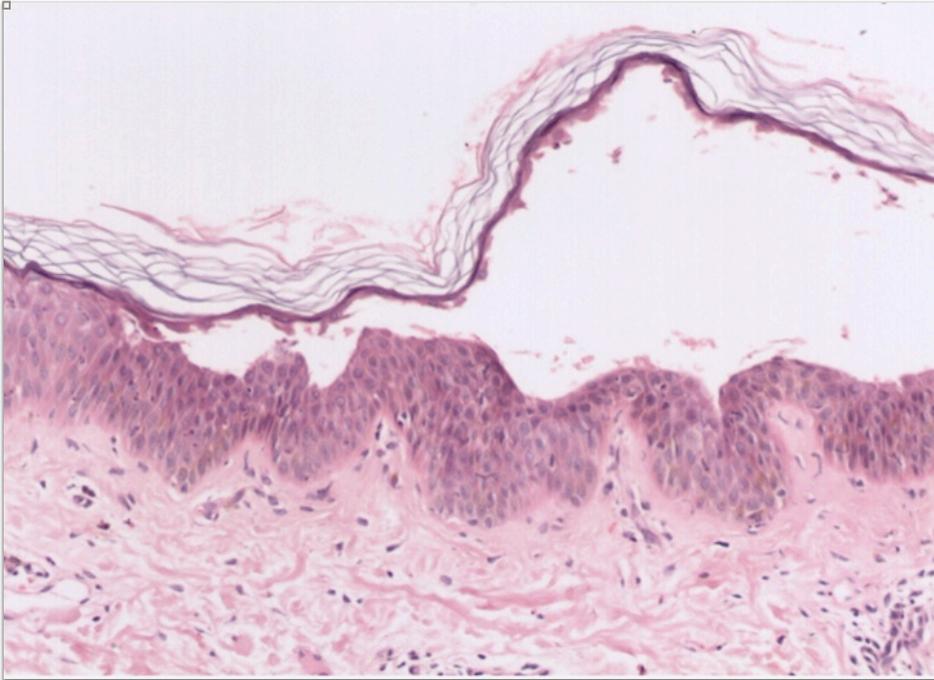
Caso 2

Pénfigo vulgar



Dermatosis diseminada a todos los segmentos corporales, bilateral y simétrica, que afecta la cara, espalda, región axilar, pliegues inguinales, caras anterior y posterior de brazos y dorso de los pies, caracterizada por ampollas flácidas, algunas decapitadas con áreas de piel denudada, costras melicéricas, confluentes, y signo de Nikolsky presente, de dos años de evolución, dolorosas.

ANEXO 4: IMÁGENES DE HISTOPATOLOGÍA



Biopsia de piel del caso 1

Epidermis con estrato córneo en red de canasta, discreta acantosis irregular, además de focos de espongirosis con exocitosis de eosinófilos.

Hay una ampolla subcórnea (base: capa granulosa y techo, el estrato córneo) con células acantolíticas en su interior. Dermis papilar con infiltrado inflamatorio discreto por linfocitos y eosinófilos, hay melanóforos por caída de pigmento. Biopsia de piel compatible con pénfigo foliáceo.

Cortesía Dra. Toussanit Caire

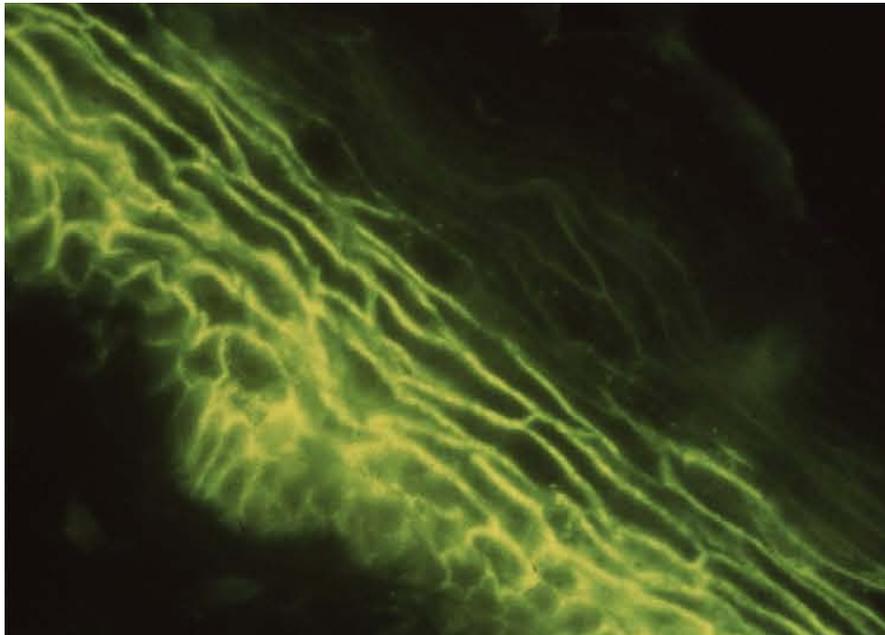
Biopsia de piel caso 2

Epidermis con estrato córneo en red de canasta, paraqueratosis.

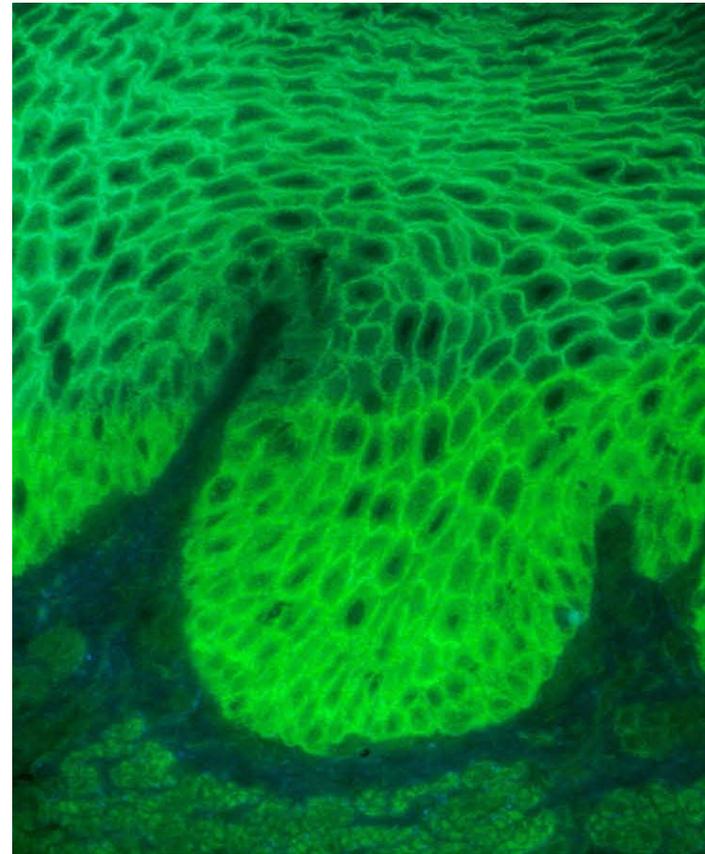
Hay una ampolla intraepidérmica suprabasal (piso: queratinocitos basales con aspecto de hilera de lápidas y en su interior hay células acantolíticas. Dermis papilar y reticular superficial con infiltrado inflamatorio leve compuesto por linfocitos, histiocitos y eosinófilos. Biopsia compatible con pénfigo vulgar.

Cortesía Dra. Toussanit Caire

ANEXO 5: IMÁGENES DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA



Inmunofluorescencia directa en el pénfigo foliáceo con depósito de C3 en la superficie de los queratinocitos de la epidermis superior.



Inmunofluorescencia directa en el pénfigo vulgar muestra unión de IgG y C3 al cemento intercelular en toda la epidermis, lo que le confiere un patrón de red.