

11212<sup>13</sup>



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

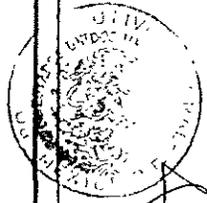
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

## CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA EN PENFIGOS

286270

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

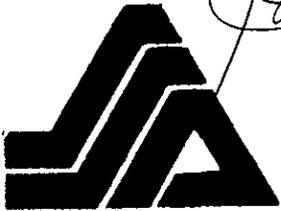
**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PRESENTA:  
**ANA ELENA DOMINGUEZ ESPINOSA**  
COMO PARTE DE LOS REQUERIMIENTOS  
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGIA**



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ

2000





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.

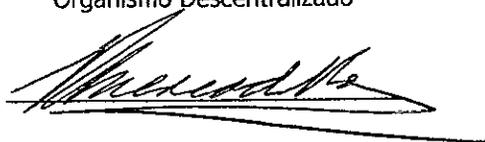
DR. EDUARDO DE ANDA BECERRIL

Director de Enseñanza  
Hospital General de México SS  
Organismo Descentralizado

---

DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ

Directora de Tesis y Profesora Titular del  
Curso de Especialización en Dermatopatología  
Jefa del Servicio de Dermatopatología  
Hospital General de México SS  
Organismo Descentralizado



## COLABORADORES DE TESIS

DR. RAFAEL ANDRADE MALABEHAR

Consultor Técnico  
Servicio de Dermatopatología  
Hospital General de México SS  
Organismo Descentralizado

DRA. GLADYS LEON DORANTES

Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México SS  
Organismo Descentralizado

Yo sé que mi Redentor vive,  
Y al fin se levantará sobre el polvo;  
Y después de desechar esta mi piel,  
En mi carne he de ver a Dios.

Job 19:25 y 26

## *DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS*

A ti Padre Celestial por amarme tanto,  
por salvarme y por enseñarme a esperar  
en ti; por ser mi refugio,  
mi torre fuerte delante del enemigo

A mi amada familia, porque son los  
mejores padres y hermanos, gracias por su  
apoyo incondicional en los momentos  
de gozo y tristeza; sin ustedes  
nada de esto tendría sentido

A mis queridos maestros Dr. Andrade y Dra. Mercadillo  
porque de ustedes no solo aprendí una  
especialidad, sino algo más importante:  
que el valor y el sacrificio que cuesta  
lograrla bien valen la pena

A mis compañeros y amigos Eduardo Marín  
y Francisco Robles, porque en todos  
los momentos que pasamos  
juntos siempre hubo una  
enseñanza y un buen consejo

A mis amigas Lupita y Olimpa,  
porque en todo este tiempo  
¡Sé que estuvieron de rodillas!  
Las amo en El Señor

A Vero, Gio, Mireya y Gaby  
créanme que nada hubiera sido  
igual sin ustedes, sus palabras de aliento  
y su buena actitud hacia mi vida

A Normita Suárez porque tu ayuda en un momento clave fue fundamental

Al personal de Dermatopatología,  
particularmente a Gaby, Mary Lucas, Irene y Magaly  
porque en todo momento tuvieron  
la disposición y la buena actitud para  
ayudarme y animarme

A la Dra. Gladys León y a los residentes del  
Servicio de Dermatología por otorgarme  
todas las facilidades para realizar este estudio

Muy especialmente a ti Gaspar por la  
bendición que tu vida y tu ejemplo  
han sido para mí, gracias  
por compartir este gozo  
conmigo, Je t'aime beaucoup.

## TABLA DE CONTENIDO

RUBRICAS.....	III
COLABORADORES.....	IV
CONTENIDO.....	V
DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS.....	VI
INDICE GENERAL.....	VIII
RESUMEN.....	XI
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	XII
GLOSARIO.....	XIII

## INDICE GENERAL

### CAPITULO 1

#### INTRODUCCION

1.1 Generalidades.....	1
1.2 Clasificación.....	2
1.3 Epidemiología.....	3
1.4 Etiología y Patogénesis.....	4
1.4.1 Antígenos y Autoanticuerpos.....	6
1.5 Manifestaciones Clínicas e Inmunológicas.....	10
1.5.1 Pénfigo vulgar.....	10
1.5.1.1 Pénfigo vegetante.....	11
1.5.2 Pénfigo foliáceo.....	12
1.5.2.1 Pénfigo eritematoso.....	12
1.5.2.2 Fogo selvagem.....	13
1.5.3 Pénfigo neonatal.....	13
1.5.4 Pénfigo inducido por fármacos.....	14
1.5.5 Pénfigo paraneoplásico.....	15
1.5.6 Pénfigo herpetiforme.....	17
1.5.7 Pénfigo IgA.....	17
1.6 Histología.....	18
1.6.1 Microscopía de luz.....	18
1.6.2 Inmunofluorescencia directa e indirecta.....	24
1.7 Tratamiento y Pronóstico.....	26

## CAPITULO 2

### DESARROLLO DEL ESTUDIO

2.1 Justificación.....	34
2.2 Planteamiento del problema.....	34
2.3 Objetivos.....	34
2.3.1 General.....	34
2.3.2 Específicos.....	34
2.4 Material y Método.....	35
2.4.1 Diseño del estudio.....	35
2.4.2 Universo de trabajo.....	35
2.4.3 Criterios de selección.....	35
2.4.4 Procedimiento.....	36
2.5 Resultados.....	37
2.5.1 Número de pacientes y de biopsias.....	37
2.5.2 Distribución por tipo de pénfigo.....	37
2.5.3 Correlación clínico- patológica e inmunofluorescencia.....	38

## **CAPITULO 3**

### **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

3.1 Discusión.....42

3.2 Conclusiones.....45

**BIBLIOGRAFIA.....56**

## **RESUMEN**

### **CORRELACIÓN CLINICO-PATOLOGICA EN PENFIGOS**

El término de pénfigo engloba un espectro de enfermedades autoinmunes caracterizadas por ampollas en la piel y en mucosas debido a acantolisis mediada por anticuerpos dirigidos contra los desmosomas. Existen varios tipos de pénfigo autoinmune, todos tienen características clínicas, histológicas e inmunológicas particulares pero forman parte de un espectro y en algún momento pueden entrecruzarse llegando a ser difícil separarlos.

El propósito de este estudio fue conocer el grado de correlación clínico-patológica que existe entre el servicio de Dermatopatología y Dermatología del Hospital General de México en el diagnóstico del pénfigo autoinmune y evaluar las características histológicas de los distintos tipos de pénfigo, así como re- clasificar las biopsias según nuestros hallazgos y los criterios mencionados en la literatura.

Se incluyeron 115 biopsias de pénfigo autoinmune de los últimos 5 años en el servicio, las cuales se ordenaron de acuerdo al diagnóstico clínico con el que fueron enviadas y al histológico final. Se revisó la histología y se re- clasificaron según los hallazgos de microscopía de luz, inmunofluorescencia y evolución clínica.

Se revisaron 152 biopsias de 99 pacientes del período comprendido entre enero 1995- agosto 2000, con un promedio de 25 biopsias de enfermedades ampollosas por año y siendo el 1.47% de las biopsias totales del período. De éstas 76 correspondieron a pénfigo vulgar, 15 a foliáceo, 4 a vegetante 1 a paraneoplásico, 1 a pénfigo medicamentoso y 7 quedaron sin clasificar.

De todas éstas 59 no reunían todas las características típicas pero al hacer la correlación con la clínica y la IMFD del paciente se concluyó su compatibilidad con el diagnóstico; 10 biopsias de pénfigo paraneoplásico, se re- clasificaron como pénfigo vulgar y medicamentoso ya que exhibieron cambios compatibles con estos y clínicamente no se pudieron corroborar las características del tipo paraneoplásico. El 97.9 % de los diagnósticos histológicos fueron compatibles con las características clínicas de los pacientes.

Para clasificar los tipos de pénfigo se requiere necesariamente hacer una correlación de la clínica con la histología y otros estudios complementarios, así como la evolución del paciente ya que los hallazgos histológicos no son suficientes per sé, aunque cuando las biopsias muestran las características típicas de la enfermedad o éstas son muy sugerentes hay un buen margen de seguridad que se trate de ese tipo de pénfigo.

## INDICE DE ILUSTRACIONES

1. Fotografía clínica de pénfigo vulgar.....	47
2. Fotografía clínica de pénfigo vulgar.....	47
3. Fotografía clínica de pénfigo foliáceo.....	47
4. Fotografía clínica de pénfigo foliáceo.....	47
5. Fotografía histológica de pénfigo vulgar.....	48
6. Fotografía histológica de pénfigo vulgar.....	48
7. Fotografía histológica de pénfigo vulgar.....	48
8. Fotografía histológica de pénfigo foliáceo.....	49
9. Fotografía clínica de pénfigo vegetante.....	49
10. Fotografía histológica de pénfigo vegetante.....	49
11. Fotografía de inmunofluorescencia directa.....	50
12. Fotografía de inmunofluorescencia directa.....	50
13. Esquema 1 estructura general de los desmosomas.....	51
14. Tabla 1 componentes de los desmosomas.....	52
15. Tabla 2 características de los principales tipos de pénfigo.....	53
16. Tabla 3 número de biopsias del estudio.....	54
17. Tabla 4 subgrupos de correlación.....	55

## GLOSARIO

<b>APF</b>	Antígeno pénfigo foliáceo
<b>APV</b>	Antígeno del pénfigo vulgar
<b>BPAG1</b>	Antígeno principal del pénfigoide ampoloso
<b>C3</b>	Tercer componente del complemento
<b>DG1</b>	Desmogleína 1
<b>DG3</b>	Dermogleína 3
<b>DPS</b>	Dermatitis pustular subcórnea
<b>DSC</b>	Desmocalmina
<b>IMFD</b>	Inmunofluorescencia directa
<b>IMFI</b>	Inmunofluorescencia indirecta
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>kDa</b>	Peso molecular en kilodaltones
<b>ML</b>	Microscopía de luz
<b>NFI</b>	Neutrofílico intraepidérmico
<b>PF</b>	Pénfigo foliáceo
<b>PV</b>	Pénfigo vulgar
<b>PPN</b>	pénfigo paraneoplásico
<b>UVR</b>	Radiación ultravioleta

## CAPITULO 1

### INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Generalidades

La formación de ampollas en la piel es un signo evidente de enfermedad que ha atraído la atención del hombre desde sus inicios como humanidad. Las ampollas fueron descritas por los antiguos griegos como *pemfix*, *pomphos* y *pompholyx*; en el Antiguo Testamento se les dio el nombre de *ababu'oth* y en la antigua China de *pào* y *tiao pào*<sup>96</sup>. Así también la historia del pénfigo vulgar ocupa un lugar relevante en la serie de ideas que han posibilitado el conocimiento actual de las enfermedades autoinmunes, no obstante, a pesar de que el pénfigo fue nombrado por Wichmann en 1791 para designar a una enfermedad crónica ampollosa que corresponde a lo que hoy conocemos como tal, todas las enfermedades ampollosas fueron agrupadas bajo ese nombre hasta inicios del siglo XX. Las formas principales del pénfigo fueron descritas en estudios clínicos por diversos autores: pénfigo vulgar (McBride 1777, Willan 1808, Hebra 1860), pénfigo foliáceo (Cazenave 1844), pénfigo vegetante (Neumann 1876), pénfigo eritematoso (Snear 1926) y más allá de la clínica la evidencia también fue histopatológica: Auspitz describió la acantolisis en 1880, y siendo ésta la mayor característica histológica de todas las variantes, Civatte la asoció con el pénfigo en 1943; posteriormente Lever en 1951 los individualizó de otras enfermedades ampollosas<sup>1, 3, 96</sup>.

Aún cuando las ampollas son lesiones frecuentes que forman parte de muchos cuadros dermatológicos y su mecanismo de formación es muy variado<sup>2</sup>, el pénfigo sigue siendo el arquetipo de las enfermedades ampollosas autoinmunes, sin embargo hasta 1964 no se conocía nada sobre su patogénesis. Beutner y Jordon demostraron la existencia de autoanticuerpos por inmunofluorescencia indirecta en suero de pacientes con pénfigo vulgar el cual *in vivo* se unía a la sustancia intercelular de los queratinocitos. Desde este primer trabajo, el pénfigo y otras

enfermedades ampollosas autoinmunes han sido reclasificadas, renombradas y son conocidas ahora como enfermedades ampollosas autoinmunes <sup>1, 96</sup>.

## 1.2 Clasificación

El término de pénfigo autoinmune se refiere a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes caracterizadas histológicamente por ampollas acantolíticas intraepidérmicas. Esencialmente el grupo se puede dividir en 2 categorías mayores:

- a) Pénfigo vulgar.
- b) Pénfigo foliáceo.

A su vez dentro de estas categorías pueden hacerse divisiones como sigue:

- a) Pénfigo vulgar: pénfigo vegetante (variedades Neumann y Hallopeau).
- b) Pénfigo foliáceo: pénfigo eritematoso, fogo selvagem.

En el pénfigo vulgar y sus variantes la formación de la ampolla es a nivel suprabasal; el foliáceo, llamado también superficial o seborreico en algunos países <sup>1</sup>, se forma al nivel de la capa granulosa. Las divisiones dentro de estos tipos atienden a las diferencias clínicas e histológicas de los subtipos, a pesar de que la ampolla se forma en el mismo nivel de la epidermis <sup>2, 3, 5, 50</sup>.

Además de estos tipos anteriores, existen el pénfigo neonatal y el inducido por fármacos que pueden manifestarse clínicamente como pénfigo vulgar o foliáceo.

En las 3 últimas décadas se han descrito nuevas formas raras de pénfigo, incluyendo el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo herpetiforme y el pénfigo IgA <sup>3, 5, 52</sup>.

El pénfigo paraneoplásico, a pesar de formarse al mismo nivel que en pénfigo vulgar, se distingue por características clínicas, histológicas e inmunológicas únicas <sup>52</sup>, el pénfigo herpetiforme asimismo tiene características clínicas especiales distintivas y el pénfigo IgA tiene particularidades a escala clínica e histoimmunológica <sup>3, 5</sup>.

Los tipos clásicos de pénfigo son el vulgar y el foliáceo y por lo general los pacientes presentan un solo tipo de estos, sin embargo se han reportado casos en los que se han superpuesto características de ambos en un mismo paciente <sup>1, 4, 6</sup>. Así también se han reportado características clínicas de pénfigo foliáceo con penfigoide ampolloso en una misma persona <sup>7</sup>. Debido a esto también podría considerarse que

cada tipo de pénfigo representa un punto dentro de un espectro, a los cuales se les ha asignado un nombre único, pero que en su presentación clínica son fluidos y que con el tiempo pueden eventualmente cruzar los límites de su designación <sup>3,4</sup>.

### 1.3 Epidemiología

Se han realizado estudios retrospectivos llegando a conclusiones generales de que la prevalencia del pénfigo es igual en hombres y en mujeres <sup>15</sup>; sin embargo existen poblaciones donde la predominancia es claramente femenina <sup>10, 11, 13</sup> y aunque el promedio de edad de inicio de la enfermedad lo sitúa entre los 50 y 60 años, este rango es muy amplio ya que puede iniciar en la niñez o en ancianos <sup>3</sup>. En los niños el pénfigo es raro y además de la forma endémica del pénfigo foliáceo, por lo general en el período neonatal y en la infancia se desarrolla el tipo vulgar. La edad de inicio promedio en los niños es de 12 años y teniendo una relación de frecuencia de sexo masculino: femenino de 1: 0.96 respectivamente <sup>37</sup>.

La incidencia y prevalencia exacta del pénfigo vulgar y del pénfigo foliáceo dependen mucho de la población estudiada. Algunos estudios estiman una incidencia general de 0.1 a 0.5 casos por 100,000 personas/año <sup>96</sup>. El primero es muy común en judíos y en personas de origen mediterráneo, en cambio no es igual para el pénfigo foliáceo.<sup>3, 8, 9, 10, 12, 16</sup>. Existe sin embargo, evidencia de predisposición genética en algunos de éstos grupos étnicos como los judíos Ashkenazi y los japoneses, relacionada a antígenos de histocompatibilidad específicos <sup>16, 18, 96</sup>. Asimismo se ha especulado una predisposición asociada al antígeno de histocompatibilidad HLA- B15 para el desarrollo del pénfigo inducido por medicamentos <sup>96</sup>.

El fogo selvagem es una variedad endémica del pénfigo foliáceo que se encuentra en áreas rurales de Brasil y aunque se han descrito otros focos en Colombia y Túnez, su distribución principal es en especial a lo largo de las riveras de Brasil, similar a la distribución geográfica de la mosca negra *Simulium nigritanum*, cuya mordedura sido implicada como un factor de riesgo ambiental, siendo significativamente más frecuente cuando se ha comparado con edad, sexo y ocupación en poblaciones control con dermatosis no relacionadas. La proporción de pénfigo foliáceo comparada con pénfigo vulgar es muy notoria de 17:1 y la

prevalencia en algunas áreas rurales de Brasil es hasta de 2.6%, con ligera predominancia de los varones<sup>8</sup>. Existen más de 15,000 casos registrados en Brasil e incluso se han creado clínicas especiales para el manejo de estos pacientes<sup>3</sup>.

El fogo selvagem es frecuentemente común en niños y adultos jóvenes, contrario al pénfigo foliáceo esporádico que es más común en personas adultas y ancianos. También en contraste con el pénfigo foliáceo, el fogo selvagem se presenta con relativa frecuencia en familiares genéticamente relacionados, aun cuando no es contagioso. Este hecho probablemente podría explicarse por una exposición común además de susceptibilidad. Los títulos de anticuerpos encontrados en estas personas se correlacionan con la severidad y extensión de la enfermedad y se detectan solamente en las personas afectadas; estos anticuerpos son del isotipo IgG, predominantemente de la subclase IgG<sub>4</sub>. Aún ahora no se conoce con exactitud una predisposición racial o étnica para el fogo selvagem y cualquier persona que viaje a un área endémica puede ser susceptible de adquirirla<sup>3,8</sup>.

El pénfigo herpetiforme es una de las formas menos comunes de pénfigo, no tiene predominancia por ningún sexo, su edad de inicio es aproximadamente a los 65 años, aunque algunos estudios realizados en población europea refieren que el inicio puede ser desde los 31 a los 81 años de edad<sup>12, 23, 29, 35</sup>.

El pénfigo IgA se presenta por lo general en adultos o ancianos aunque hay reportes ocasionales en niños. La edad promedio de inicio son los 48 años y existe una predominancia de las mujeres<sup>5, 27</sup>.

El pénfigo paraneoplásico tiene una amplia distribución geográfica, incluyendo varias etnias europeas, asiáticas y americanas. La edad de inicio varía desde los 7 hasta los 77 años con un promedio de 51 años, es raro en niños y no existe predominancia de sexo<sup>5, 28</sup>.

#### 1.4 Etiología y patogénesis.

Desde 1964 el pénfigo ha sido investigado con las técnicas más modernas y se ha convertido en uno de los mayores modelos de enfermedades mediadas por anticuerpos. Los estudios iniciales fueron interpretados como una demostración de una disolución temprana de los contactos intercelulares con las uniones

desmosómicas intactas, con la separación y desaparición posterior de los desmosomas, sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la disolución de los desmosomas o su formación defectuosa es responsable de la formación de las ampollas <sup>1, 3, 96</sup>. Estudios de microscopía electrónica en pénfigo vulgar demuestran que la destrucción del glucocálix es el hallazgo más temprano, con agrandamiento del espacio intercelular entre los desmosomas intactos, los cuales se afectan posteriormente con el despegamiento de las células. En el pénfigo foliáceo las anormalidades incluyen el desprendimiento de tonofilamentos de queratina de la placa desmosómica, resultando en agrupamiento de los tonofilamentos y eventualmente la pérdida completa de los desmosomas con acantolisis <sup>60, 96</sup>.

Aún cuando es clara la etiología autoinmune de la enfermedad, todavía ignoramos los eventos patogénicos que "disparan" o precipitan la intolerancia inmunológica. El pénfigo vulgar y el foliáceo han sido asociados a varios agentes incluyendo a los herpesvirus <sup>20</sup>. El herpes virus tipo 8 (HHV-8) que se sabe relacionado estrechamente al desarrollo de sarcoma de Kaposi, ha sido investigado recientemente, a partir de la observación de que éste y otros tumores asociados al HHV-8 se hallan en número desproporcionado en los pacientes con pénfigo <sup>21</sup>. A través del hallazgo de la secuencia genética de éste virus en ampollas de pacientes con pénfigo se ha pensado que puede estar involucrado en ciertos aspectos de su patogénesis como el aumento en la presentación de los antígenos o bien modulando la respuesta inmune a estos antígenos, de tal forma que el HHV-8 podría promover la aparición de la enfermedad en personas susceptibles, aunque tampoco se descarta la teoría de que el virus solamente sea trópico por las lesiones de pénfigo <sup>22</sup>.

Existen también factores físicos y ambientales que pueden determinar la aparición o exacerbación de las manifestaciones clínicas del pénfigo, dentro de los que se plantean las temperaturas elevadas, radiación ultravioleta (UVR) y traumatismos <sup>12, 14, 15</sup>.

La titulación de los autoanticuerpos ha sido establecida como un indicador de la actividad de la enfermedad en el pénfigo vulgar <sup>60</sup>. Los niveles altos de actividad de los autoanticuerpos son responsables de una mayor afección

inmunológica, que puede mantenerse por medio de altas temperaturas o UVR. Los datos experimentales indican por ejemplo que la UVR induce una alta actividad de interleucina 1 (IL-1) y la producción de proteínas de la fase aguda con la subsecuente quimioatracción de neutrófilos. Estos mediadores parecen ser dosis-dependientes. Al mismo tiempo, la producción de interleucinas 3, 6 y factores estimuladores de colonias, es seguida de una respuesta no restringida de actividad de los linfocitos B hacia los antígenos inducidos por UVR. La temperatura ambiental tiene un efecto sinérgico con la UVR, estimulando la producción de IL-1. La UVR aumenta también la actividad proteolítica de las enzimas implicadas en la acantolisis y se ha observado la irradiación de piel aparentemente normal con UVB en pacientes con pénfigo incrementa el depósito de IgG <sup>14</sup>.

#### 1.4.1 Antígenos y autoanticuerpos

El depósito de inmunoglobulina G (IgG) en el espacio intercelular epidérmico es encontrado en la piel perilesional de pacientes con pénfigo, virtualmente en el 100% de aquéllos con enfermedad activa, y el 80-90% tienen anticuerpos IgG circulantes (predominantemente IgG<sub>4</sub>) dirigidos contra la sustancia intercelular, específicamente a los antígenos de cada tipo de pénfigo <sup>1,3, 56</sup>.

Los antígenos del pénfigo son glucoproteínas que se encuentran en la superficie de los queratinocitos, asociadas a los desmosomas <sup>3,45</sup>.

Los componentes moleculares de los desmosomas han sido bien identificados y se dividen en 2 categorías. La primera engloba a polipéptidos de alto peso molecular, que conforman la placa desmosómica e incluye a la desmoplaquina 1 y 2, placoglobina, banda 6, desmoyocuina y queratocalmina o desmocalmína (ver tabla 1). La segunda categoría de los componentes desmosómicos es de las glucoproteínas transmembranales que exhiben un dominio extracelular que forma parte del core o núcleo del desmosoma y un dominio intracelular en donde se inserta la placa. Estas glucoproteínas pertenecen a las moléculas de adhesión celular e incluyen a la desmogleína 1, desmogleína 3 y desmocolina I y II <sup>45</sup> (ver esquema 1).

Se ha demostrado que el antígeno del pénfigo vulgar (APV) es la glucoproteína de 130- kDa, unida por un puente disulfuro con la proteína

desmosomal de 85-kDa conocida como placoglobina <sup>1,3</sup>. El antígeno del pénfigo foliáceo (APF), conocido como desmogleína 1 (DG1) es una glucoproteína transmembranal de 160-kDa que se encuentra predominantemente en la epidermis superior. Estos antígenos están íntimamente relacionados, ambos pertenecen a la familia de las caderinas calcio – dependientes, las cuales son moléculas homofílicas de adhesión transmembranal que se encuentran mayormente implicadas con la subfamilia de las desmogleínas que con las caderinas clásicas, por lo cual el APV ha sido nombrado como desmogleína 3 (DG3) y se encuentra principalmente en la epidermis inferior organizado y concentrado dentro del desmosoma <sup>1, 3, 5, 19, 45, 64</sup>. Ambas desmogleínas comparten a escala molecular un 46% de secuencia aminoácida idéntica <sup>56</sup>.

Los autoanticuerpos dirigidos contra estos antígenos son directamente responsables de la acantolisis, ya sea impidiendo directamente la adhesión celular o bien, desencadenando señales intracelulares que rigen la acantolisis, llevando a la formación de ampollas sin ser necesaria la activación del complemento (aún cuando éste puede magnificar el fenómeno); esto ha sido un hallazgo relevante, ya que anteriormente se consideraba necesaria la activación del complemento para dicho mecanismo, debido al hallazgo de la disminución del nivel del tercer componente del complemento (C3) en el contenido de las ampollas, en contraste con los niveles séricos; así también existe evidencia que sugiere la presencia de C1q en suero y líquido de las ampollas <sup>60, 65</sup>; sin embargo, en modelos experimentales se ha logrado reproducir las manifestaciones clínicas del pénfigo foliáceo en ratones desprovistos de complemento. Se ha demostrado también en modelos animales, que el fragmento F(ab)<sub>2</sub> de la IgG dirigida contra el APV y APF es patogénico per sé <sup>45, 48, 49, 55</sup>.

Schiltz ha propuesto que el proceso de acantolisis se lleva en 3 fases: En la primera el anticuerpo se une a la superficie del queratinocito, al antígeno correspondiente; en la segunda fase la célula genera un "factor acantolítico" que se piensa es una proteasa epidérmica no-lisosomal; y tercero, la proteasa hidroliza la superficie celular y componentes desmosómicos llevando a la acantolisis <sup>60</sup>. No obstante tampoco se descarta que la fisiopatología del pénfigo esté limitada a la autoinmunidad contra las desmogleínas, de tal forma que mecanismos como la

activación del activador plasminógeno, la activación de mecanismos de señalización celular, la misma activación del complemento y otras citocinas tengan un papel relevante en la patogénesis del pénfigo *in vivo*<sup>49, 60, 87</sup>, tal y como lo demuestra un estudio por Nguyen y colaboradores donde autoanticuerpos dirigidos contra receptores colinérgicos en el queratinocito (no dirigidos contra las desmogleínas 1 y 3) resultaron patogénicos al causar acantolisis suprabasal y ampollamiento en ratones, habiendo partido de la observación de que los pacientes con pénfigo ocasionalmente desarrollan miastenia gravis, enfermedad autoinmune causada por anticuerpos dirigidos a los receptores colinérgicos de las células musculares<sup>57, 58, 59</sup>. Las alteraciones histológicas ocasionadas en un estudio semejante fueron revertidas usando un antagonista colinérgico (carbacol), concluyendo que los anticuerpos dirigidos contra los receptores colinérgicos en pacientes con pénfigo vulgar pueden contribuir a la formación de las ampollas ya que estos pueden encontrarse asociados a la regulación fisiológica de la adhesión del queratinocito<sup>92</sup>.

Varios estudios también han aportado datos interesantes en cuanto a la especificidad de los anticuerpos en diferentes regiones corporales, ya sea en mucosa o en piel glabra. Dentro de estas observaciones se encuentran aquéllas que han reportado que los pacientes con enfermedad localizada a la mucosa oral tienen mayor títulos de anticuerpos en la mucosa que en la piel, así también los anticuerpos anti-DG1 de pacientes con pénfigo foliáceo se unen a la mucosa oral pero no inducen lesiones por lo que se considera que son más relevantes para la enfermedad expresada en piel que en mucosas. Estas observaciones sugieren que la población de anticuerpos que inducen enfermedad en mucosa tiene diferente especificidad que los que la producen en la piel<sup>55</sup>. Además se ha observado que el suero del 50% de los pacientes con pénfigo vulgar reconoce tanto la DG3 como la 1, empero el suero de los pacientes con pénfigo foliáceo no tiene reacción cruzada con la DG3<sup>49, 55, 56, 63</sup>.

Los autoantígenos del pénfigo paraneoplásico identificados hasta el momento incluyen proteínas citoplásmicas de la familia de las plaquinas (desmoplaquina I y II, antígeno mayor del pénfigoide ampolloso [BPAG1], envoplaquina y periplaquina), antígenos desmosomales (DG1 y DG3) y un antígeno transmembranal indeterminado de 170 kDa. En los reportes iniciales de esta

entidad, el suero de los pacientes inmunoprecipitaba un complejo idéntico de 4 polipéptidos de pesos moleculares de 250, 230, 210 y 190 kDa, así como una banda difusa de 170 kDa ocasionalmente. Los antígenos de 250 y 230 kDa han sido identificados como desmoplaquina I y el BPAG1 respectivamente, el antígeno de 210 es la envoplaquina y el de 190 kDa es la periplaquina, éstos 2 últimos son homólogos a la desmoplaquina. El antígeno de 170kDa es una proteína transmembranal que aunque ya se ha reconocido casi en todos los casos, su identidad permanece aun por determinar <sup>5,74</sup>.

Los anticuerpos del pénfigo paraneoplásico son patogénicos y no meramente un epifenómeno, sin embargo, la mayoría de los anticuerpos reconocen proteínas de la placa desmosómica; y debido a que ésta se encuentra en el citoplasma no es posible que los anticuerpos circulantes tuvieran acceso a ella, por lo que se cree que los anticuerpos anti-DG3 presentes en éstos pacientes inician el proceso acantolítico causando daño a la membrana celular y una vez que la membrana está dañada, se inducen los anticuerpos contra las plaquinas <sup>5</sup>. Existe también evidencia de las contribuciones citotóxicas de los linfocitos T CD8+ en la inmunopatología de este tipo de pénfigo y se ha identificado a la apoptosis como mecanismo de muerte celular en los queratinocitos de esta entidad <sup>82</sup>.

Ahora bien, la causa del pénfigo paraneoplásico es aún un material de especulación. Una teoría describe una respuesta inmune antitumoral que reacciona de forma cruzada contra las proteínas epiteliales normales <sup>96</sup>. Aplicando esta teoría, es conocido que algunos tumores benignos que se han asociado al pénfigo paraneoplásico (timoma, tumor de Castleman) expresan desmoplaquinas y es posible que en estos pacientes los autoanticuerpos hayan estado dirigidos inicialmente a las desmoplaquinas en los tumores. También se conoce que algunos linfomas producen uniones anómalas de tipo desmosoma. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los anticuerpos inicialmente producidos contra los tumores pueden reaccionar de forma cruzada causando la enfermedad mucocutánea. Otra teoría maneja que la inducción de la autoinmunidad puede ser debida a una regulación anómala en la producción de citoquinas por las células tumorales <sup>5,74</sup>.

Existe evidencia acumulada que en los casos de pénfigo herpetiforme los anticuerpos se encuentran dirigidos contra la desmogleína 1 exclusivamente,

aunque hay reportes donde, por medio de análisis de inmunoblotting, se ha demostrado que un paciente reaccionó solo con desmogleína 3, sin embargo, como las características clínicas e histológicas difieren grandemente se piensa que los anticuerpos en el pénfigo herpetiforme reconocen diferentes epítopes que los del pénfigo clásico en la misma molécula antigénica <sup>5</sup>.

En el caso del pénfigo IgA existe una heterogenicidad tanto histológica como molecular de los antígenos. En un estudio, los anticuerpos IgA en ésta entidad se unieron a 18 diferentes regiones en la piel, predominantemente en el estrato granuloso, pero no al epitelio de mucosa bucal o del esófago. Se ha observado que los anticuerpos se unen a proteínas de 120, 105, 115 y 210 kDa. Las proteínas de 115 y 105 kDa son idénticas a las desmocolinas I y II y la de 210 kDa es también identificada por el suero de pacientes con pénfigo vulgar. Además a pesar del depósito consistente de IgA en la piel de los pacientes, solo el 50% tienen anticuerpos circulantes<sup>1, 46</sup>. Debido también a que el suero de algunos pacientes con pénfigo IgA reconocen a la DG3 no queda claro porqué diferentes isotipos de autoanticuerpos (IgG e IgA) se desarrollan contra en mismo antígeno, una posible explicación es que los linfocitos T de la clase  $TH_2$  son responsables al secretar interleucina 5 que estimula a los linfocitos B para la producción de IgA <sup>5</sup>.

## 1.5 Manifestaciones Clínicas, e Inmunológicas

### 1.5.1 Pénfigo vulgar

La lesión primaria es una ampolla flácida que puede presentarse en cualquier topografía, son frecuentemente dolorosas pero raramente pruriginosas. Usualmente aparecen en piel aparentemente sana pero también pueden hacerlo sobre piel eritematosa. Las ampollas, aún las recientes son frágiles, se rompen con facilidad por lo que muchas veces es difícil encontrar ampollas íntegras o son escasas. Las lesiones entonces más comunes son las erosiones que dejan las ampollas al romperse, las cuales son frecuentemente amplias y con tendencia a agrandarse hacia la periferia. Este fenómeno se magnifica al ejercer presión en la periferia de una ampolla, sobre piel aparentemente normal, lo cual causa la

extensión y agrandamiento de esa ampolla (signo de Nikolsky), también es frecuente el signo de Asboe- Hansen que consiste en la extensión de la ampolla a consecuencia de la presión que se ejerce directamente sobre una ampolla intacta <sup>3, 96</sup>. Estos signos aún cuando no son exclusivos de los pénfigos resultan muy característicos del vulgar y del foliáceo.

En la mayoría de los pacientes existe afección de las mucosas con erosiones dolorosas que, inclusive, puede ser la única manifestación de la enfermedad durante meses (en promedio 5) en más de 2/3 de los pacientes antes de que aparezcan las lesiones cutáneas. La mucosa bucal es por lo general la más afectada en 50 a 67% de los pacientes, además las erosiones pueden extenderse y afectar la faringe y laringe. Estas erosiones pueden llegar a ser tan molestas que el paciente no puede comer o beber adecuadamente <sup>3, 55</sup> (foto 1 y 2).

Otras mucosas pueden encontrarse afectadas, e incluyen la conjuntiva, el ano, pene, vagina e introito. Aún el esófago se ha reportado afectado en casos donde no hay afección en piel y/o cavidad bucal <sup>3, 17, 96</sup>. La mayor actividad clínica se percibe durante los 2 primeros años desde el inicio de la enfermedad y pasado este período la probabilidad de activación y severidad disminuyen con el tiempo <sup>15</sup>. Existen diversos reportes describiendo casos de pénfigo que muestran una transición tanto clínica como histo-inmunológica de pénfigo vulgar a foliáceo o viceversa, sin embargo, aún cuando se desconocen los mecanismos responsables de éste fenómeno, se postula la similitud bioquímica de las porciones antigénicas de las glucoproteínas ya que hasta el 50% del suero de los pacientes con pénfigo vulgar también reconocen la desmogleína 1 (APF), lo cual puede tomarse como una pista para poder desentrañar esta interrogante <sup>4, 6, 47, 49, 55, 56</sup>.

#### 1.5.1.1 Pénfigo vegetante.

En cierto tipo de pacientes, las erosiones tienden a desarrollar tejido de granulación y costra excesivos, lo que origina lesiones vegetantes que tienden a aparecer en áreas intertriginosas, piel cabelluda y cara. Este fenómeno es poco común y constituye de 1 a 2% de los casos <sup>2, 96</sup> (foto 9).

Este tipo de pénfigo tiene a su vez dos variedades clínicas: tipo Hallopeau y tipo Neumann. El primero se refiere como una variante poco agresiva. Inicia con

lesiones pustulosas y posteriormente aparecen lesiones vegetantes, en especial en áreas de pliegues <sup>2</sup>. Generalmente también cursan con lesiones orales y lengua cerebriforme <sup>96</sup>.

El tipo Neumann inicia como pénfigo vulgar pero las áreas denudadas no cicatrizan normalmente sino con lesiones vegetantes, que en sus estadios iniciales pueden presentar pústulas en su superficie <sup>2</sup>. En esta variante se han descrito remisiones espontáneas, sin embargo, de la misma forma que el pénfigo vulgar, a medida que el este tipo empeora, puede dejar grandes áreas denudadas de la piel, asociadas en algunos sitios a fisuras profundas <sup>96</sup>.

### 1.5.2 Pénfigo foliáceo

Las lesiones características del pénfigo foliáceo son erosiones cubiertas de costras y escamas o escamo-costras frecuentemente sobre una base eritematosa. En las etapas tempranas de la enfermedad son generalmente bien demarcadas y con una distribución en áreas seboreicas incluyendo cara, piel cabelluda y la parte superior del tronco. Las lesiones primarias son pequeñas ampollas frágiles que son difíciles de encontrar. La enfermedad puede permanecer estable y localizada por años o bien progresar rápidamente, en ocasiones una afección generalizada puede llevar a la eritrodermia exfoliativa. La exposición solar suele exacerbar la actividad de la enfermedad. Los pacientes pueden experimentar dolor o sensación de quemadura en las lesiones. En contraste con los pacientes de pénfigo vulgar, los que tienen pénfigo foliáceo solo raramente presentan afección mucosa, aún con una enfermedad generalizada <sup>3</sup> (fotos 3 y 4).

#### 1.5.2.1 Pénfigo eritematoso

Es conocido también con el nombre de síndrome de Snear-Usher y se trata solamente de una forma localizada de pénfigo foliáceo. Las lesiones típicas del pénfigo foliáceo se distribuyen a través de las regiones malares en la cara y en otras áreas seboreicas y pueden permanecer estables por años o progresar a un pénfigo foliáceo generalizado <sup>3</sup>. Tradicionalmente se considera menos agresivo y con un mejor pronóstico que el pénfigo vulgar, sin embargo en estudios de

seguimiento de casos se ha cuestionado la "benignidad" de ésta variante y recomiendan la necesidad de tratamiento similar al pénfigo vulgar para obtener la remisión de la enfermedad ya que pueden tener un perfil evolutivo similar <sup>50</sup>.

### 1.5.2.2 Fogo selvagem

Este es un termino coloquial que significa "fuego salvaje" y se utiliza para denominar a la forma endémica del pénfigo foliáceo en Brasil y alude a varios de sus aspectos clínicos como la sensación intensa de quemadura que refieren los pacientes, así como la exacerbación de los síntomas con la exposición solar y las lesiones costrosas que hacen parecer a los pacientes como si se hubieran quemado <sup>3, 8</sup>. Histológicamente y en la inmunofluorescencia se trata del mismo pénfigo foliáceo no endémico <sup>2</sup>.

### 1.5.3 Pénfigo neonatal

Los niños hijos de madres con pénfigo vulgar o foliáceo pueden desarrollar signos clínicos, histológicos e inmunopatológicos de pénfigo debido al paso de anticuerpos maternos a través de la placenta. El primer caso fue reportado en 1975 y a partir de ahí se han hecho varias comunicaciones y reportes de casos de distintas variedades de pénfigo neonatal <sup>37, 39</sup>. La severidad de las manifestaciones varían grandemente desde ninguna, hasta la inducción de un óbito, sin embargo algunos autores no consideran que la transferencia transplacentaria de anticuerpos afecte la sobrevivencia del feto. Si el producto sobrevive, las manifestaciones tienden a remitir conforme los anticuerpos maternos son catabolizados. El paso de los anticuerpos maternos al feto a través de la placenta es un fenómeno mayormente observado en madres con pénfigo vulgar pero también ha sido reportado en pénfigo foliáceo y parece correlacionarse con la actividad de la enfermedad en la madre y con altos títulos de anticuerpos en el feto, aunque han sido reportados neonatos afectados que nacen de una madre sin actividad evidente <sup>39, 40, 41</sup>. Estas manifestaciones se deben distinguir del pénfigo vulgar y foliáceo en la infancia los cuales se manifiestan como la enfermedad en el adulto <sup>3, 37, 38, 39</sup>.

Los hallazgos de inmunofluorescencia directa son básicamente idénticos a los hallados en el pénfigo del adulto, tanto en piel afectada como perilesional. La

IMFI detecta anticuerpos circulantes hasta en el 90% de los casos, que son IgG del tipo IgG<sub>4</sub> e IgG<sub>17</sub><sup>37</sup>.

#### 1.5.4 Pénfigo inducido por fármacos

Desde 1950 existe reportada la asociación de diferentes fármacos y drogas con la aparición de manifestaciones clínicas de pénfigo<sup>32, 42, 61</sup>. El diagnóstico representa un reto, ya que clínicamente no difiere significativamente de la enfermedad idiopática, aunque algunos autores refieren la aparición de una erupción "pre-pénfigo" típica en todos los pacientes, que clínicamente es semejante a la urticaria o a una erupción morbiliforme<sup>2, 42, 96</sup>. El pénfigo foliáceo incluyendo todas sus variantes, es el tipo más frecuente y los medicamentos más consistentemente reportados en la literatura son la penicilamina y el captopril; la prevalencia de pénfigo en personas que utilizan penicilamina es estimada en 3 a 10%. También se han reportado asociaciones con dipirona, amoxicilina, tetraciclina, dicloxacilina, piroxicam, tiopronine, penicilina, rifampicina, hidantoína, fenobarbital, piritinol y heroína entre otros<sup>1, 32, 42, 96</sup>.

El captopril se encuentra relacionado ultraestructuralmente con la penicilamina y también se ha asociado en varios casos de pénfigo. Ambos medicamentos contienen grupos sulfhidrilo que se ha especulado, interactúan con los grupos sulfhidrilo en las desmogleínas 1 y 3 pudiendo causar el pénfigo al interferir directamente con estas moléculas de adhesión o volviéndolas más antigénicas al desnaturalizarlas o al disparar la formación de neo-antígenos. Estos medicamentos pueden causar una alteración más importante de la regulación inmune ya que no todos los pacientes con pénfigo inducido por fármacos remiten a pesar de retirar el agente causante<sup>1, 3, 36</sup>.

Existe una tendencia llamativa a la remisión espontánea en los pacientes con pénfigo inducido por penicilamina u otro fármaco con grupos sulfhidrilo (40 a 57%), más que los casos inducidos por otros fármacos (15%). Esto sugiere que los fármacos con grupos sulfhidrilo inducen un pénfigo, mientras que los otros agentes podrían solamente haber desenmascarado una enfermedad latente en un paciente predispuesto<sup>96</sup>.

### 1.5.5 Pénfigo paraneoplásico

Tal y como su nombre lo indica, los hallazgos clínicos se encuentran en una persona con una neoplasia subyacente que puede ser benigna o maligna e incluyen múltiples erosiones dolorosas en cavidad bucal, conjuntiva así como otras mucosas y en piel una erupción eritemato-ampollosa polimorfa. En las extremidades los pacientes pueden desarrollar pápulas y máculas con una vesícula central o un centro pálido que puede ser similar a la observada en los pacientes con necrolisis epidérmica tóxica o en el eritema polimorfo con lesiones en blanco de tiro, también se han reportado lesiones papuloescamosas. Algunas lesiones pueden confundirse también con penfigoide ampollosa e incluso con liquen plano. Las erupciones liquenoides pueden ser inclusive la única manifestación de la enfermedad <sup>3, 5, 33, 53</sup>. Sin embargo el dato más importante del pénfigo paraneoplásico es la estomatitis que usualmente es el signo de presentación y es extremadamente resistente al tratamiento. Esta consiste en erosiones y ulceraciones dolorosas de la orofaringe y labios y puede extenderse a los pulmones y el tracto gastrointestinal. La mayoría de los pacientes también presentan una conjuntivitis pseudomembranosa <sup>5, 30</sup>.

Debido al polimorfismo de las lesiones y a lo complicado que puede volverse el diagnóstico en especial en los cuadros atípicos, se han delineado 5 criterios diagnósticos:

- a) Ulceras mucosas dolorosas y una erupción polimorfa ampollosa en la piel que afecte el tronco, extremidades, palmas y plantas en el contexto de una neoplasia subyacente oculta o manifiesta.
- b) Hallazgos histológicos de ampolla acantolítica intraepidérmica y necrosis de queratinocitos.
- c) Depósitos de IgG y C3 en los espacios intercelulares de la epidermis y un depósito lineal-granular del complemento a lo largo de la membrana basal en la inmunofluorescencia directa (IMFD).
- d) En la inmunofluorescencia indirecta (IMFI) autoanticuerpos séricos que se unen no solo a la superficie celular de la piel y mucosa en un patrón típico del pénfigo, sino también a epitelio simple, columnar y transicional.

- e) Autoanticuerpos séricos que reconocen antígenos epidérmicos de 250, 230, 210 y 190 kDa por técnicas inmunohistoquímicas como la inmunoprecipitación <sup>5, 51, 52</sup>.

Camisa y Helms consideran el cambio de la terminología hacia pénfigo inducido por neoplasia debido a la observación de que algunos pacientes permanecen con cambios mucocutáneos después de la remisión completa del tumor, proponiendo también la modificación de los criterios como sigue:

Criterios mayores:

Erupción cutánea polimorfa

Neoplasia interna concurrente

Hallazgos de inmunoprecipitación en suero característicos

Criterios menores:

IMFI positiva en epitelio de vejiga de ratón

IMFD positiva intercelular y en la zona de la membrana basal en tejido perilesional

Biopsia de un sitio afectado mostrando acantosis

De acuerdo con estos criterios el paciente debe tener los 3 criterios mayores o por lo menos 2 mayores y 2 menores para considerar que el paciente tiene pénfigo inducido por una neoplasia <sup>28</sup>.

En un estudio más reciente se ha demostrado la sobreposición de características tanto clínicas como inmunohistológicas de esta entidad con otros tipos de pénfigo lo que ha llevado a evaluar la sensibilidad de los criterios diagnósticos antes mencionados, encontrando 3 criterios altamente sensibles (82-86%) y altamente específicos (83-100%) los que son: 1) asociación con procesos linfoproliferativos, 2) presencia de anticuerpos que se unen al epitelio de vejiga de ratón, 3) detección por inmunoblotting de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas de la familia de las plaquinas (periplaquina y envoplaquina). Otros 4 criterios fueron encontrados altamente específicos (83-100%) pero con muy baja sensibilidad (27-59%) como siguen: 1) asociación de erosiones orales con erupción de tipo eritema polimorfo o semejante al pénfigoide ampolloso o liquenoide, 2) acantosis suprabasal asociada a necrosis de los queratinocitos o infiltrado liquenoide con una vacuolización de la capa basal, 3) presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra la superficie de los queratinocitos y contra la membrana basal, 4) reconocimiento por inmunoblotting de la desmoplaquina 1 o el BPAG1 <sup>95</sup>.

Las neoplasias asociadas a esta entidad suelen detectarse previamente a la aparición de las manifestaciones cutáneo-mucosas en 2/3 de los casos. En el tercio restante la neoplasia se detecta después. Las neoplasias más frecuentemente asociadas suelen ser del tejido linfoide, más comúnmente leucemias, linfomas, timomas o tumores linfoides benignos. Los tumores más asociados en orden decreciente de frecuencia son los siguientes: linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, tumor de Castleman, timoma (maligno y benigno), sarcoma pobremente diferenciado, macroglobulinemia de Waldenström, fibrosarcoma inflamatorio, carcinoma broncogénico de células claras, liposarcoma de células redondas, enfermedad de Hodgkin y linfoma de células T<sup>3, 5, 33, 34</sup>.

#### 1.5.6 Pénfigo herpetiforme

Esta variedad se distingue por su prurito. Clínicamente muestra características semejantes a la dermatitis herpetiforme, con eritema, vesículas, ampollas o pápulas frecuentemente en un patrón herpetiforme. La mucosa bucal puede o no encontrarse afectada pero la mayoría de los pacientes manifiestan un prurito intenso. Algunos presentan también placas urticarianas con vesículas superficiales. Desgraciadamente la mayoría de los cuadros son atípicos y pueden confundirse con dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, enfermedad ampollosa lineal por IgA o pénfigo foliáceo<sup>5, 23, 24</sup>. Los criterios que se han delineado para hacer el diagnóstico son: a) un cuadro clínico que recuerda a la dermatitis herpetiforme y urticaria, b) espongiosis eosinofílica con o sin acantolisis, c) depósitos intercelulares de IgG con o sin C3, detectados por IFD, en un patrón típico de pénfigo y d) respuesta terapéutica con sulfonas y/o esteroides<sup>35</sup>.

#### 1.5.7 Pénfigo IgA

Se trata de un nuevo grupo recientemente caracterizado por enfermedades autoinmunes con ampollas intraepidérmicas, que clínicamente presentan una erupción vesiculopustular. Existen 2 tipos de pénfigo IgA: el tipo semejante a la dermatitis pustular subcórnea (DPS) y el tipo referido como "pénfigo foliáceo IgA" o "pénfigo vulgar IgA" o neutrofílico intradérmico (NFI). Los pacientes con ambos tipos presentan vesículas o pústulas flácidas que se asientan en una base

eritematosa o en piel normal. Las pústulas tienden a coalescer para formar un patrón anular o circinado con costras en la porción central. La topografía predilecta es en axilas e ingles, aunque también afecta tórax, extremidades proximales y abdomen inferior con relativa frecuencia. El involucro a mucosas es raro. El prurito suele ser intenso. Hay reportes de pacientes con una erupción más diseminada y con una distribución herpetiforme semejante al pénfigo herpetiforme. Se ha descrito una variante vegetante en un paciente inmunosuprimido <sup>5, 25, 26, 27</sup>.

El primer tipo se caracteriza inmunológicamente por anticuerpos circulantes IgA dirigidos contra las superficies celulares en la capa granular de la epidermis; y el segundo por anticuerpos IgA dirigidos contra la superficie celular pero en la capa espinosa <sup>1, 46</sup>.

## 1.6 Histología

### 1.6.1 Microscopía de luz (ML)

Es indiscutible que uno de los pilares del diagnóstico del pénfigo, sea cual sea el tipo, es la biopsia de piel. Como fue demostrado por Civatte, la característica más importante y común a todas las variantes es la acantolisis responsable de la formación de las ampollas, sin embargo, existen detalles en los hallazgos histológicos que pueden hacer fácil la diferenciación entre las variantes y otros que pudieran hacerla más difícil.

#### 1.6.1.1 Pénfigo vulgar

Dentro de su análisis es indispensable que la toma de muestra sea de una ampolla reciente, de preferencia pequeña y completa, ya que una biopsia fragmentada provoca la separación del techo y el piso de la ampolla, pudiendo llevar a dificultades diagnósticas.

El cambio reconocible más temprano es la espongiosis eosinofílica o más comúnmente la espongiosis de las capas inferiores de la epidermis. Este hallazgo ha sido bien reconocido desde 1968, no así la espongiosis neutrofílica que es extremadamente rara en éste tipo de pénfigo pero que debe tomarse en cuenta ya que también puede presentarse <sup>54</sup>. Posteriormente la acantolisis lleva a la formación

de hendiduras y ampollas a nivel suprabasal (foto 5). El piso de la ampolla lo forman los queratinocitos basales que, a pesar de que se encuentran separados uno de otro, permanecen fijos a la membrana basal y a las papilas dérmicas dando la impresión de una "hilera de lápidas". Aun cuando la acantolisis suele ser más marcada en el estrato espinoso también puede extenderse a las estructuras anexiales. El techo de la ampolla lo constituye el resto de la epidermis intacta y dentro de la cavidad de la ampolla se pueden observar las células acantolíticas aisladas o en grupos, las cuales son los queratinocitos desprendidos, redondeados, con el citoplasma denso, un núcleo y nucleolo agrandados y la cromatina periférica en empalizada <sup>2</sup> (foto 6).

Existe una ligera inflamación al inicio de la formación de la ampolla, generalmente escasa, acompañada de edema, localizada alrededor de los capilares dérmicos, con linfocitos e histiocitos. Cuando la espongiosis eosinofílica es evidente, numerosos eosinófilos pueden infiltrar la dermis. Este fenómeno se presenta ocasionalmente en otras dermatosis ampollosas incluyendo fases tempranas del pénfigo foliáceo, dermatitis por contacto, pénfigoide ampoloso, herpes gestacional, erupciones medicamentosas, picaduras de artrópodos y dermatosis acantolítica transitoria <sup>2</sup>.

Conforme las lesiones tienen más tiempo, exhiben cambios histológicos importantes: la reacción inflamatoria se vuelve mixta con neutrófilos, linfocitos, histiocitos y eosinófilos. Debido a la inestabilidad del techo de la ampolla puede erosionarse y ulcerarse. Las ampollas más viejas pueden tener varias capas de queratinocitos en la base de la ampolla debido a la migración y proliferación celular. Por último existe una prolongación de las papilas dérmicas conforme a los procesos interpapilares se alargan hacia abajo y dan origen a las también llamadas vellosidades <sup>2</sup> (foto 7).

Las lesiones de cavidad oral son más difíciles de evaluar, ya que raramente se encuentran ampollas intactas y las biopsias pueden solamente mostrar erosiones y ulceraciones. De hecho, es mejor tomar la muestra de la orilla de una erosión que del centro <sup>2</sup>.

El test o prueba de Tzank es útil para la rápida demostración de células epidérmicas acantolíticas. Para este fin se realiza un frotis de la parte inferior del

techo y de la base de una ampolla reciente, aplicando la tinción de Giemsa. Debido a que las células acantolíticas pueden observarse en otras entidades y también pueden confundirse inclusive con células neoplásicas, este solo debe considerarse un examen o prueba preliminar y no una sustitución de la biopsia <sup>2, 61, 62</sup>.

El diagnóstico diferencial histológico principalmente debe realizarse con otras enfermedades acantolíticas como el pénfigo benigno familiar o enfermedad de Hailey- Hailey que muestra una acantolisis de todo el espesor de la epidermis dando una impresión de "pared de ladrillos derrumbada", con costra e hiperplasia epidérmica, además la acantolisis no se extiende a los anexos. La dermatosis acantolítica transitoria o enfermedad de Grover es otra entidad que muestra pequeños focos de acantolisis, pero en contraste con el pénfigo vulgar la acantolisis no es uniforme y es menos extensa <sup>2</sup>.

#### 1.6.1.2 Pénfigo vegetante

En el tipo Neumann las lesiones tempranas tienen el mismo aspecto histológico que el pénfigo vulgar. Conforme las lesiones se hacen viejas aparecen las vellosidades e hiperplasia verrugosa de la epidermis. Los eosinófilos se hacen presentes en la epidermis en gran número produciendo espongiosis y pústulas eosinofílicas. En las lesiones muy antiguas puede no identificarse acantolisis <sup>2</sup> (foto 10).

En el tipo Hallopeau las lesiones tempranas consisten en pústulas con acantolisis y formación de hendiduras, muchas en una localización suprabasal. Las hendiduras están llenas de eosinófilos y células acantolíticas degeneradas. Al inicio pueden mostrar más abscesos eosinofílicos que el tipo Neumann y las lesiones verrugosas posteriores muestran la misma histología que éste.

El principal diagnóstico diferencial histológico es el pioderma vegetante ya que el cuadro es semejante, pero en éste los neutrófilos son más comunes y los abscesos intraepidérmicos con eosinófilos y acantolisis son raros. También se debe descartar la blastomicosis y el halogeneroderma <sup>2</sup>.

### 1.6.1.3 Pénfigo foliáceo

Los primeros cambios consisten en acantolisis de las capas superiores de la epidermis, dentro de la capa granulosa o adyacente a ella, llegando a formar una ampolla subcórnea, sin embargo lo más común es que la prolongación de la hendidura lleve al desprendimiento del estrato córneo sin la formación de ampolla (foto 8). Por lo general las células acantolíticas no son numerosas y requieren una búsqueda minuciosa de ellas. Se pueden formar también hendiduras en un nivel medio de la capa espinosa e incluso extenderse a nivel suprabasal raramente dando origen algunas áreas de separación suprabasal. Cuando hay ampollas subcórneas y se observan queratinocitos disqueratósicos de la capa granulosa se consideran diagnósticos de esta entidad. La espongiosis eosinofílica puede ser prominente y formar pústulas intraepidérmicas. De esta forma el pénfigo foliáceo tiene 3 patrones histológicos: a) espongiosis eosinofílica, b) ampolla subcórnea con pocas células acantolíticas y c) ampolla subcórnea con queratinocitos granulares disqueratósicos. El infiltrado inflamatorio es variable, dependiendo de la edad de la lesión <sup>2</sup>.

Las imágenes histológicas de las variedades (pénfigo eritematoso y fogo selvagem) son idénticas al pénfigo foliáceo <sup>2</sup>.

El diagnóstico diferencial histológico incluye el síndrome de la piel escaldada por estafilococo, impétigo y dermatosis pustular subcórnea. En el primero puede existir un pequeño número de células acantolíticas, sin embargo la inmunofluorescencia es negativa. Aunque el pénfigo foliáceo puede infectarse de forma secundaria, hay más células acantolíticas que en las otras 2 entidades y en un momento dado la inmunofluorescencia puede jugar un papel crítico para diferenciarlas <sup>2</sup>.

### 1.6.1.4 Pénfigo neonatal

Histológicamente las lesiones revelan hendiduras y formación de ampollas suprabasales que dejan una hilera de células basales cubriendo las papilas y en el interior de las ampollas se observan células acantolíticas. El infiltrado inflamatorio en la dermis es mínimo, pero puede ser más abundante en la mucosa bucal. En las lesiones tempranas puede observarse espongiosis eosinofílica <sup>37</sup>.

#### 1.6.1.5 Pénfigo inducido por fármacos

En la histopatología y en la inmunofluorescencia es semejante a las formas comunes de pénfigo <sup>3, 31</sup>. En la literatura se mencionan hallazgos de paraqueratosis, espongirosis y un infiltrado dérmico variable en las lesiones tempranas <sup>2, 96</sup>; Sin embargo algunos autores han estimado que existen ciertos hallazgos histológicos raramente encontrados en la enfermedad idiopática que pueden servir de orientación diagnóstica hacia la etiología medicamentosa como son: a) acantolisis menos intensa y formación de la ampolla a varios niveles dentro de la epidermis en diferentes biopsias del mismo paciente e inclusive en el mismo campo, b) espongirosis masiva con eosinófilos, c) degeneración vacuolar con necrosis epidérmica <sup>43</sup>; hallazgos que se han cuestionado y refutado por otros autores ya que también se han observado en las formas idiopáticas y en el pénfigo paraneoplásico <sup>42, 44</sup>.

#### 1.6.1.6 Pénfigo paraneoplásico

Las lesiones muestran una histología variable, reflejando el polimorfismo clínico. Las biopsias tomadas de la estomatitis severa puede solamente revelar una inflamación no específica <sup>5</sup>.

Otros hallazgos son acantolisis suprabasal como la observada en el pénfigo vulgar, con la adición de necrosis de los queratinocitos. Característicamente existe un infiltrado inflamatorio liquenoide, que algunos autores han mencionado que puede presentarse de esta forma con ausencia de acantolisis <sup>2, 52</sup>. De acuerdo con Horn y Anhalt las características más importantes son la acantolisis epidérmica, hendiduras suprabasales, queratinocitos necróticos, vacuolización de la capa basal y exocitosis de células inflamatorias. El infiltrado inflamatorio perivascular está compuesto principalmente por linfocitos, en contraste con los neutrófilos y eosinófilos del pénfigo vulgar. No hay evidencia de atipia celular o vasculitis, así como de espongirosis eosinofílica <sup>5, 51, 52</sup>. Aún cuando estas características histológicas se consideran típicas de esta entidad, existen estudios donde se ha observado que la dermatitis vacuolar de la capa basal con o sin necrosis de los queratinocitos en las lesiones de pénfigo autoinmune no son estrictamente específicas del pénfigo paraneoplásico pues se han encontrado también en el

pénfigo vulgar en un número considerable de especímenes de biopsias y corroborando con otros estudios que los pacientes no tenían pénfigo paraneoplásico <sup>44</sup>.

La acantolisis suprabasal y la formación de ampollas es similar a la del pénfigo vulgar, sin embargo no se encuentran neutrófilos ni eosinófilos en la dermis papilar o espongirosis eosinofílica. Los cambios liquenoides con disqueratosis, edema de la capa basal y exocitosis pueden ser difíciles de distinguir del eritema polimorfo, necrosis epidérmica tóxica, eritema fijo pigmentado, lupus eritematoso, enfermedad injerto contra huésped y sífilis secundaria, pero en estos casos, el patrón de inflamación, la ausencia de acantolisis y la inmunofluorescencia pueden hacer la diferencia entre estas entidades y el pénfigo paraneoplásico <sup>51</sup>.

#### 1.6.1.7 Pénfigo herpetiforme

Los hallazgos varían grandemente y con frecuencia no son orientadores. Tal vez dentro de los más importantes se encuentran la espongirosis eosinofílica con o sin células acantolíticas asiladas en las capas superiores de la epidermis, ampollas abortivas con discreta acantolisis, o pústulas intraepidérmicas llenas de neutrófilos y eosinófilos. Algunos reportes indican una amplia variedad de células en el infiltrado inflamatorio con aproximadamente 20% con predominio de eosinófilos, 20% con predominio neutrofilico y 60% con una mezcla de eosinófilos y neutrófilos. Debido a que estas manifestaciones varían con el tiempo, de acuerdo a la evolución de las lesiones clínicas y a que los hallazgos típicos de pénfigo solo emergen tarde durante el progreso de la enfermedad, puede ser necesario la toma de varias biopsias para llegar al diagnóstico correcto <sup>5, 54</sup>.

#### 1.6.1.8 Pénfigo IgA

Histológicamente el tipo semejante a la dermatitis pustular subcórnea (DPS) es caracterizado por la formación de vesículas ó pústulas subcorneales con mínima acantolisis asociada con polimorfonucleares. El tipo neutrofilico intraepidérmico (NFI) es caracterizado por la formación de pústulas ó vesículas intraepidérmicas que contienen un discreto o moderado número de neutrófilos <sup>1, 2, 5, 46</sup>.

## 1.6.2 Inmunofluorescencia directa e indirecta

### 1.6.2.1 Pénfigo vulgar

El sitio ideal para tomar la muestra es la piel perilesional, en la orilla de una ampolla. La IMFD es un método confiable y sensible para el diagnóstico de pénfigo vulgar ya que es positivo del 80 al 90% de los casos en los pacientes con pocas lesiones y hasta de 100% en aquéllos con enfermedad activa diseminada <sup>2</sup>.

La imagen característica es el hallazgo de anticuerpos IgG dirigidos a la superficie de los queratinocitos en piel perilesional dando un aspecto conocido como de "panal de abeja" (fotos 11 y 12) y el diagnóstico debe ser seriamente cuestionado si la inmunofluorescencia directa es negativa; aunque esto puede servir como indicador pronóstico favorable cuando el paciente conocido se encuentra en remisión <sup>2, 3</sup>. También se pueden encontrar depósitos de C3 en el 50% de los pacientes y de IgM e IgA en el 30% <sup>96</sup>.

El tercer componente (C3) y otras proteínas del complemento pueden encontrarse unidos a la superficie epidérmica solo en sitios de cambios histopatológicos, mientras que no lo hacen normalmente en sitios no afectados <sup>60</sup>.

En el momento actual se considera que la IMFD en el pénfigo vulgar se encuentra libre de falsos positivos y a pesar de que recientemente los métodos de inmunoperoxidasa han alcanzado también una alta sensibilidad para este diagnóstico, la IMFD sigue siendo irremplazable <sup>2</sup>.

La IMFD en el pénfigo neonatal y el inducido por fármacos es igual a la del pénfigo vulgar <sup>2, 37</sup>, solo que en éste último rara vez se pueden observar depósitos de IgG y C3 en la UDE en la zona de la membrana basal <sup>96</sup>.

### 1.6.2.2 Pénfigo foliáceo

A pesar de que algunos estudios sugieren que los anticuerpos en la piel de los pacientes con pénfigo foliáceo se unen solo a las capas superiores de la epidermis, en general el patrón de unión de la IgG en la inmunofluorescencia

directa e indirecta en los pacientes de pénfigo foliáceo y vulgar es idéntico, por lo tanto no es el método idóneo para diferenciar estos 2 tipos; sin embargo en la IMFI el sustrato utilizado para la fijación de los anticuerpos influye mucho en la sensibilidad de la prueba, de tal forma que el esófago de cerdo de guinea es más sensible para detectar anticuerpos de pénfigo foliáceo y el esófago de mono lo es para el pénfigo vulgar <sup>2,3</sup>. Estudios de microscopía inmunoelectrónica en pacientes con pénfigo foliáceo y vulgar demuestran IgG en toda la superficie del queratinocito, incluyendo la permeación del núcleo de los desmosomas <sup>60</sup>. En la variante de pénfigo eritematoso, los depósitos de IgG no solo se encuentran con un patrón semejante al pénfigo vulgar sino que también puede encontrarse anticuerpos IgM e IgG en la unión dermo-epidérmica parecido a la banda lúpica, e incluso estos pacientes han llegado a presentar características serológicas de lupus eritematoso en 30 a 80% de los casos <sup>1,2</sup>.

#### 1.6.2.3 Pénfigo paraneoplásico

La IMFD de la piel lesionada y perilesional muestra invariablemente el depósito de IgG en la superficie de los queratinocitos en un patrón típico de pénfigo vulgar, pero este frecuentemente el patrón es muy tenue o focal. Un hallazgo distintivo es la presencia de un depósito granular-lineal de complemento a lo largo de la zona de la membrana basal, así como en la superficie epidérmica. Los falsos negativos en la IMFD son más comunes en éste que en el pénfigo vulgar, de tal forma que en ocasiones es necesario la realización de varias biopsias para establecer el diagnóstico <sup>5,52,74</sup>.

En la IMFI se puede establecer la presencia de anticuerpos circulantes IgG policlonales de las siguientes sub-clases en orden de frecuencia: IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>3</sub>, predominando las cadenas ligeras lambda, con títulos usualmente en el rango de 1:320 a 1:5120. El patrón de fijación a la superficie epidérmica es idéntico al del pénfigo vulgar, pero cuando los anticuerpos se hacen reaccionar con epitelio estratificado de esófago de mono y epitelio transicional de vejiga de ratón, solo el suero de los pacientes con pénfigo paraneoplásico reacciona con ambos sustratos, mientras que el del pénfigo vulgar únicamente con el de esófago de mono <sup>5</sup>. No obstante existe un caso reportado donde la IMFI fue negativa en el epitelio de

vejiga de ratón, además de reconocer anticuerpos circulantes exclusivamente dirigidos contra la DG3, sin encontrar ninguno dirigido contra las proteínas de la familia de las plaquinas, lo cual puede ejemplificar una sobreposición entre el pénfigo vulgar y el pénfigo paraneoplásico <sup>94,95</sup>.

Inicialmente la IMFI parecía ser altamente confiable, sin embargo se ha establecido que para esta entidad tiene una especificidad de 83% y una sensibilidad de 75%, aunque estas cifras pueden mejorar a una sensibilidad del 89% cuando se amplifica la señal de inmunofluorescencia con la fijación del complemento. Aún así se han reportado falsos negativos hasta en el 25% de los pacientes <sup>5</sup>.

#### 1.6.2.4 Pénfigo herpetiforme

Debido a que las manifestaciones clínicas e histológicas frecuentemente son atípicas, la base más confiable para el diagnóstico de este tipo de pénfigo es la inmunofluorescencia. La IMFD en la piel perilesional muestra depósitos IgG en la superficie de los queratinocitos de la epidermis superior y solamente se ha reportado un paciente con reactividad hacia la porción inferior de la epidermis. La IMFI ha demostrado anticuerpos circulantes IgG anti-superficie contra células epiteliales, predominando el tipo IgG<sub>4</sub> en la mayoría de los pacientes <sup>5</sup>.

#### 1.6.2.5 Pénfigo IgA

En la IMFD se observa el depósito de IgA en la sustancia intercelular de la epidermis en todos los casos de pénfigo IgA en la piel perilesional, en un patrón semejante al depósito de IgG de los otros pénfigos. En el tipo DPS el depósito de IgA se encuentra limitado a la superficie celular de las capas superiores de la epidermis, en cambio el tipo NFI el depósito se encuentra en las porciones inferiores de la epidermis o bien en todo el espesor de la misma. Por medio de IMFI se han demostrado anticuerpos circulantes y son exclusivamente del tipo IgA<sub>1</sub>, aunque por éste método solo son detectables en el 50% de los pacientes <sup>5</sup>.

### 1.7 Tratamiento y Pronóstico

La terapia del pénfigo autoinmune fue insatisfactoria hasta el advenimiento de los corticosteroides en 1950. Antes de contar con la disponibilidad de estos

medicamentos la mortalidad por pénfigo alcanzaba hasta el 90% de los pacientes. Con la introducción de la prednisona y otros derivados esteroideos esta tasa se redujo hasta 45-15% estimándola actualmente algunos autores del 10% o inclusive cerca del 5% <sup>1, 3, 68, 77, 85, 86</sup>.

Se ha sugerido la importancia de altas dosis de corticoesteroides para llevar a los pacientes a un rápido control, con una dosis inicial de prednisona de 1.5 a 2 mg/Kg/día durante 6 a 8 semanas hasta que por lo menos el 80% de las lesiones hayan remitido y posteriormente reducir la dosis hasta dejarla como mantenimiento. El tratamiento puede ser retirado sin reactivación de las lesiones en un 50% de los pacientes; sin embargo el mayor problema lo constituyen los efectos adversos del medicamento, que inclusive han llegado a producir mayor mortalidad en algunas series de pacientes, por lo que se ha vuelto imprescindible la asociación de otros medicamentos y otros esquemas de tratamiento que facilitan el "ahorro" de los corticoesteroides, con esto disminuir las complicaciones por el tratamiento y la mortalidad hasta en un 10%. Se han propuesto numerosas terapias alternas y coadyuvantes, como fármacos citotóxicos e inmunosupresores del tipo de la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina solos o en combinación con los corticoesteroides; otros como oro, dapsona, etretinato, tetraciclina, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, y fotoféresis extracorpórea se han considerado solo como terapia coadyuvante a los medicamentos anteriores ya que no han mostrado ser superiores como para sustituir o reemplazar a los esteroides, e incluso algunos (metotrexate) empeoran el cuadro por lo que deben ser evitados <sup>1, 68, 69, 77, 96</sup>. Las principales complicaciones del tratamiento con corticoesteroides administrados de forma crónica son: hipertensión, diabetes mellitus, pancreatitis, úlceras pépticas, infecciones oportunistas, psicosis, alteraciones en el estado de ánimo, hirsutismo, osteoporosis, necrosis aséptica de la cabeza femoral y humeral, estrías abdominales, irregularidades menstruales, supresión del eje hipotálamo-hipófisis, cataratas, glaucoma, púrpura, atrofia cutánea, miopatía proximal y cicatrización defectuosa <sup>3, 5, 93</sup>.

Las dosis altas de corticoesteroides intravenosos en pulsos (que varían entre los 250-1000mg/día) se consideran potencialmente una terapia eficaz para obtener un efecto inmunosupresor rápidamente, evitando los efectos adversos de la

terapia a largo plazo, sin embargo no se cuenta con reportes estadísticamente significativos<sup>71</sup>.

En los niños el tratamiento es esencialmente igual que en el adulto, sin embargo se recomienda evitar los medicamentos citotóxicos. En ellos se ha visto muy buenos resultados con pulsos mensuales de dexametasona intravenosos ya que sanan más rápido y la morbilidad y estancia hospitalaria son más cortas que con la terapia oral convencional<sup>66</sup>.

La azatioprina es el agente inmunosupresor más comúnmente usado para reducir el requerimiento de los esteroides. La dosis varía entre 100 - 200mg como ataque y posteriormente también puede reducirse como terapia de mantenimiento en 50mg. Debido a que su acción empieza hasta 3 semanas después de iniciado el medicamento, es menester comenzar su dosificación al mismo tiempo que la prednisona. Este medicamento no parece tener efectos benéficos en el pénfigo IgA. Sus principales efectos adversos son: teratogenicidad, hepatitis idiopática, susceptibilidad a infecciones oportunistas así como a neoplasias internas y cutáneas<sup>3, 5</sup>.

La ciclofosfamida es un agente alquilante que interrumpe el crecimiento celular y la actividad mitótica. Al igual que la azatioprina, se ha utilizado como un agente "ahorrador" de esteroides en el tratamiento del pénfigo autoinmune. Sin embargo su uso crónico por vía oral se ha asociado con diversos efectos adversos como son mielosupresión, náusea, alopecia, cistitis hemorrágica, azoospermia, falla ovárica y teratogenicidad, así como aumento en la incidencia de cáncer de vejiga y linfomas. Aun cuando su uso más difundido es en combinación con prednisona o dexametasona también se ha utilizado como monoterapia obteniendo efectividad y seguridad administrándolo en pulsos, ya que estos reducen la incidencia de morbilidad asociada al tratamiento diario oral, mientras que mejora o mantiene su eficacia. La dosis estándar varía de 0.5 a 1.0g/m<sup>2</sup> de superficie corporal en pénfigo resistente a tratamiento y en algunos reportes es de 200mg/kg/día durante 4 días en pénfigo paraneoplásico<sup>60, 86, 91</sup>.

Los pulsos de dexametasona y ciclofosfamida también han sido utilizados ampliamente en los adultos con diferentes tipos de pénfigo con buenos resultados y remisiones largas. Los esquemas principales consisten en 100mg de dexametasona,

disueltos en 500ml de dextrosa al 5% y administrados en una infusión intravenosa lenta durante 1 a 2hrs en 3 días consecutivos, junto con 500mg de ciclofosfamida en la misma infusión en un día solamente. Este pulso se repite mensualmente manteniendo 50mg diarios de ciclofosfamida oral entre cada pulso. En niños se ha llegado a utilizar este esquema pero a la mitad de la dosis. Siguiendo estas indicaciones se han observado remisiones rápidas, recurrencias cada vez menores y menos agresivas, mínimos efectos secundarios aún con la presencia de mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas y alteraciones ováricas o testiculares, la mayoría de las cuales han sido transitorias. Una de las ventajas más importantes son los largos períodos de remisión, que en algunas series llegan hasta 9 años <sup>67, 70, 75, 77</sup>.

La minociclina a dosis de 100mg/día es un tratamiento simple, bien tolerado y seguro que puede ser utilizado como terapia adyuvante junto con prednisona, facilitando la reducción de la dosis del corticoesteroide <sup>69</sup>. Anteriormente ya se habían utilizado las tetraciclinas en combinación con nicotinamida como terapia en el pénfigo, y más recientemente hay estudios reportados donde las tetraciclinas en combinación con esteroides pero no con nicotinamida han sido eficaces para el tratamiento del pénfigo vulgar a una dosis de tetraciclina de 2g/día durante 1 mes con disminución a 1g/día las siguientes 4 semanas. Los beneficios terapéuticos de las tetraciclinas son debidos probablemente a su acción sobre la respuesta inflamatoria celular ya que la inmunidad mediada por células también juega un papel importante en la patogénesis del pénfigo vulgar <sup>88</sup>. La tetraciclina asimismo, como terapia adyuvante, produce una mejoría más rápida que la azatioprina y permite un decremento en la dosis de corticoesteroides. Esta diferencia es más marcada durante las primeras 2 semanas de tratamiento. También estos efectos permiten reducir el tiempo de la estancia hospitalaria y los efectos secundarios del medicamento son mínimos a nivel gastrointestinal principalmente irritativos <sup>85</sup>.

La ciclosporina es un medicamento ampliamente utilizado en otras dermatosis, que en el pénfigo aparenta tener un buen efecto utilizado solo o como adyuvante, en especial alargando el tiempo de remisión, e incluso en pacientes con formas agresivas (pénfigo paraneoplásico) <sup>3, 74</sup>. La dosis inicial es de 1 a

3mg/Kg/día, ajustándola durante las primeras 4 semanas, con una duración total del tratamiento de 13 a 20 meses y un período de remisión de hasta 5 años <sup>72</sup>.

El micofenolato mofetil es un medicamento ampliamente utilizado en trasplantes de órganos por sus potentes efectos inmunosupresores. Es el éster 2-morfolinoetil del ácido micofenólico, el cual es rápidamente absorbido en el tubo digestivo e hidrolizado en el hígado a su metabolito activo, el ácido micofenólico con una biodisponibilidad del 90%, el cual inhibe de forma potente, selectiva y reversible a la deshidrogenasa inosín-monofosfato; bloqueando la síntesis de *ново* de las purinas en los linfocitos T y B, siendo su principal blanco los linfocitos T ya que estos utilizan más la vía de la síntesis de *ново*, minimizando así los efectos no deseados en otras líneas celulares. Tiene un perfil de baja toxicidad, casi siempre limitándose a síntomas gastrointestinales y linfopenia moderada. En el pénfigo vulgar se ha utilizado como adyuvante de la prednisona o como monoterapia a dosis de 1- 1.25g/2 veces al día, probando ser más efectivo que la azatioprina y con un mayor tiempo de remisión. Un inconveniente del medicamento actualmente es su costo, el cual llega a ser hasta 4 veces el de la azatioprina <sup>76, 77, 78, 79</sup>.

Las inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas administradas en pulsos sirven como un "ahorrador" de esteroides, sin embargo, aún cuando su efecto es rápido también es transitorio por lo que requiere aplicaciones repetidas; no obstante, cuando el objetivo importante es el control rápido de la enfermedad es recomendable utilizarlas junto con los tratamientos más convencionales, como un método más seguro y menos invasivo alternativo a la plasmaféresis <sup>3, 81, 90</sup>.

La plasmaféresis ha sido usada en el intento de disminuir la cantidad de anticuerpos circulantes y frecuentemente sus resultados se traducen en mejoría clínica del paciente. No obstante, debe ser usada en conjunción con otros agentes inmunosupresores para evitar el efecto de "rebote" que inevitablemente lleva al incremento de la síntesis de autoanticuerpos, posterior a la terapia. Las limitaciones de ésta modalidad terapéutica incluyen el mantenimiento de una vía venosa permeable, la tendencia a sangrar, desequilibrio electrolítico, edema pulmonar, reacciones alérgicas, fiebre, hipotensión y septicemia <sup>3, 5</sup>.

Los efectos biológicos de la radiación ultravioleta se han aplicado al tratamiento del pénfigo a través de la fotoquimioterapia extracorpórea, la cual

inhibe la proliferación celular, induce la apoptosis en los linfocitos e incrementa la inmunogenicidad de las células envueltas en procesos tumorales o inmunológicos. La fotoquimioterapia extracorpórea está basada en la recolección de células mononucleares con un aparato separador celular de 3ª generación. Posteriormente se irradian con luz ultravioleta A en la presencia de un fotosensibilizante como el 8-metoxipsoraleno y subsecuentemente se re- introducen las células tratadas en el paciente. Esta modalidad terapéutica ha mostrado beneficios en casos de pénfigo vulgar resistente a los tratamientos convencionales, permitiendo a su vez disminuir la dosis de los medicamentos inmunosupresores base y en general es un método seguro que elimina el riesgo de infecciones, sin embargo el método ha sido utilizado solo en un número limitado de pacientes; los cuales han requerido aproximadamente de 1 a 4 ciclos para la curación de las lesiones cutáneas, con mejor respuesta en aquéllos con pénfigo vulgar y obteniendo una remisión larga <sup>83, 84</sup>.

En casos especiales como en el pénfigo herpetiforme y el pénfigo IgA se han demostrado que la dapsona, sola o combinada con dosis bajas de esteroides tiene un excelente resultado, sin embargo también en muchos caso se ha tenido que implementar la combinación con inmunosupresores. No obstante el medicamento de elección es la dapsona a dosis de 100 a 300mg diarios, su mecanismo de acción interfiere con el sistema citotóxico de los neutrófilos y tiene un mejor efecto en aquéllos pacientes que tienen títulos nulos o bajos de anticuerpos. Sus principales efectos adversos son molestias gastrointestinales, daño hepático, cambios en el humor, dermatitis exfoliativa, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, metahemoglobinemia y hemólisis. En casos de intolerancia a la dapsona se ha utilizado como sustituto a la sulfapiridina 2g/día en combinación con prednisona, o también el etretinato puede fungir como una excelente segunda línea de tratamiento en el caso de fracaso terapéutico con la dapsona. El etretinato actúa como agente anti- inflamatorio probablemente por medio de la inhibición de la migración de monocitos y neutrófilos. La dosis habitual es de 20 a 30mg diarios. Un sustituto del etretinato en los países donde no se puede conseguir este medicamento es el acitretín <sup>5</sup>.

La colchicina y los esteroides tópicos tienen un papel limitado pero existen reportes en los cuales han tenido éxito terapéutico en el pénfigo IgA <sup>5</sup>.

En casos especiales de pénfigo paraneoplásico, cuando la neoplasia causante es benigna, como aquéllos con tumor de Castleman o timomas, el tratamiento curativo es la resección quirúrgica del tumor. Con esto, la mayoría de los pacientes mejoran substancialmente o sanan completamente y su pronóstico es favorable. La resolución completa del cuadro dermatológico después de la excisión tumoral toma de 6 a 18 meses. En el caso de que la neoplasia sea maligna no existe un consenso en cuanto a un tratamiento estándar efectivo. La estomatitis por lo general es refractaria a la mayoría de las terapias y la quimioterapia dirigida al tratamiento de la neoplasia maligna subyacente no siempre tiene efecto en la enfermedad cutánea. Los corticosteroides solo producen una mejoría parcial de las lesiones <sup>52,74</sup>. Se han descrito solo unos cuantos casos tratados con éxito a base de combinaciones de prednisona con ciclosporina, ciclofosfamida o fotoféresis <sup>5</sup>.

El pronóstico de los pacientes con pénfigo en general ha mejorado de forma ostensible en la época post-esteroidea, no solamente por la disponibilidad cada vez mayor de nuevos y mejores tratamientos, sino también por el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico que permiten inclusive funcionar como marcadores de la intensidad de la enfermedad y de la efectividad de la terapia <sup>73 89</sup>. La mayor parte de las muertes se presentan durante los primeros años de la enfermedad (principalmente por infecciones) y si el paciente pasa la "barrera" de los 5 primeros años el pronóstico es excelente. Aun cuando los pacientes debuten con una enfermedad localizada a las mucosas, el tratamiento debe ser instalado de inmediato ya que el consenso general indica que la enfermedad tiende a diseminarse y los pacientes sin tratamiento tienen un pronóstico muy pobre <sup>3,68</sup>.

En general los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo responden adecuadamente a los esquemas convencionales de tratamiento, con el inconveniente en muchos casos del aumento en la tasa de morbilidad por los efectos indeseables de los medicamentos inmunosupresores. El pénfigo herpetiforme e IgA tienen generalmente un curso benigno y responden adecuadamente al tratamiento. El pénfigo neonatal por ejemplo, cura al disminuir

los niveles de anticuerpos maternos con el tiempo y el pénfigo inducido por fármacos en la mayoría de los casos, remite al retirar el agente ofensor.

No cabe la menor duda que el tipo de pénfigo con peor pronóstico es el pénfigo paraneoplásico debido a una neoplasia maligna, que generalmente siguen un curso tórpido, rápidamente p̄ogresivo e invariablemente fatal, debido principalmente a sepsis, sangrado gastrointestinal, falla respiratoria u orgánica múltiple <sup>5,96</sup>.

## *CAPITULO 3*

### **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

#### 3.1 Discusión

De los resultados obtenidos podemos observar que el promedio de edad de nuestros pacientes se encuentra de acuerdo con lo reportado en la literatura mundial; al igual que el sexo, a pesar de que hubo una ligera predominancia del sexo femenino, no obstante esta relación es poco significativa por el número de pacientes de nuestro estudio.

Observamos claramente que el pénfigo autoinmune es la enfermedad ampollosa predominante en nuestra población en los últimos 5 años y que cada año existen más de 20 pacientes que consultan por este motivo en nuestro hospital.

El pénfigo vulgar sigue siendo el tipo de pénfigo autoinmune más común, seguido por el foliáceo y llama la atención que la mayor parte de las biopsias de pénfigo paraneoplásico quedara re-clasificada como pénfigo vulgar, debido principalmente a la evolución clínica de los pacientes. Es interesante ya que en la histología mostraban una clara necrosis de los queratinocitos, dato que se ha considerado con alta sensibilidad en el pénfigo paraneoplásico, sin embargo, todos carecían del típico infiltrado liquenoide y la vacuolización de la capa basal. Esto de acuerdo a algunos autores puede presentarse en el pénfigo vulgar. Pero además algunos de estos tenían datos de reepitelización en la ampolla lo cual podría haber condicionado la necrosis de la parte superior mientras que se regeneraba la inferior.

En nuestro estudio encontramos una frecuencia de pénfigo vegetante semejante a la reportada en la literatura donde se menciona un 1 a 2% de todos

los casos a pesar de ser variante del tipo más común (PV) nosotros encontramos un 2.63%.

El pénfigo herpetiforme, IgA, neonatal y eritematoso fueron inexistentes en nuestra serie. Y la mayor parte de nuestras biopsias fueron de piel ya que solamente entraron 3 biopsias de mucosa bucal al análisis.

Es notable también que aquéllos casos en donde la histología era típica, sin ningún problema de diagnóstico o clasificación, tampoco se encontraron dificultades diagnósticas en la IMFD o en la clínica llegando a una correlación del 100% con estos datos. Sin embargo en el subgrupo 3 no se pudo obtener la correlación debido a la falta de datos clínicos.

Cabe resaltar también que los casos que fueron eliminados no tenían histología de ningún tipo de pénfigo, pero tampoco existían datos clínicos que lo apoyaran fuertemente y la IMFD fue negativa o no se realizó, algunas de estas biopsias eran de mucosa bucal y evolucionaron con datos clínicos de aftosis.

En la mayor parte de los casos en donde la histología fue insuficiente para clasificarlos, la IMFD resolvió el problema; a pesar de lo cual el seguimiento y la evolución de los pacientes terminaron confirmando el diagnóstico. Sin embargo, a pesar de que la IMFD fue útil en el diagnóstico no lo fue en el tipo de pénfigo ya que en nuestra serie el patrón de IMFD es semejante en todos los tipos, de acorde con lo reportado en la literatura.

Otro resultado que nos sorprendió fue la frecuencia de hallazgos con características de pénfigo inducido por fármacos o medicamentoso, ya que al principio del estudio no teníamos catalogado ninguna biopsia de esa manera y aunque solo 1 de los casos es fuertemente sospechoso de tratarse de este tipo, los otros 4 pueden resultar también compatibles y aquí la evolución clínica y los antecedentes son fundamentales, desgraciadamente no contamos con esos datos. Es interesante observar también como algunas de estas biopsias tenían el

antecedente de biopsias previas con el diagnóstico de eritema polimorfo, que es precisamente uno de los diagnósticos diferenciales histológicos con el que se debe hacer en los casos con pénfigo medicamentoso ya que puede cursar con las mismas características. Es de resaltar también que la necrosis de los queratinocitos, la cual se considera casi siempre del pénfigo paraneoplásico, también existe en el pénfigo inducido por fármacos pero casi nunca se piensa en ésta entidad cuando no viene acompañada de ampollas o hendiduras intraepidérmicas en diferentes niveles, pero en el caso del pénfigo paraneoplásico tampoco encontramos infiltrado liquenoide ni vacuolización de la capa basal, aun en el caso que quedó clasificado como tal en la paciente que tenía el antecedente de la resección del tumor intracraneal. Es obvio que existen otros criterios para la clasificación del PPN, principalmente la IMFI sin embargo no contamos con ella por lo que tenemos que adaptarnos a los otros criterios.

Es digno de mencionar también que en la paciente cuya biopsia quedó clasificada como pénfigo medicamentoso del subgrupo 2 había sido previamente diagnosticada como pénfigo paraneoplásico, sin embargo clínicamente tampoco tenía características que se describen para el pénfigo paraneoplásico, en cambio sí tenía para pénfigo foliáceo y es precisamente el tipo que más se presenta cuando se asocia a medicamentos. Llama la atención que el medicamento que estaba ingiriendo (difenilhidantoína) es uno de los que se han reportado asociándose a la aparición del pénfigo inducido por fármacos. A pesar de que los datos clínicos en el expediente se encontraban completos no se pudo documentar si es que acaso se presentó la erupción "pre-pénfigo" antes de las manifestaciones de la enfermedad ampollosa que inició dentro del rango entre la ingesta del medicamento y la aparición de la enfermedad que asimismo ha sido considerada en la literatura en algunos artículos de hasta 5 años o más.

### 3.2 Conclusiones

Con todo lo antes mencionado podemos concluir que existe una buena correlación clínico-patológica entre nuestros diagnósticos de pénfigo autoinmune y los del servicio de Dermatología de nuestro hospital. Existe un buen margen de seguridad del diagnóstico cuando los hallazgos histológicos son típicos de alguna variedad de pénfigo.

Es indispensable realizar la correlación clínico-patológica de cada biopsia para hacer una clasificación adecuada de los casos ya que la histología sola no es suficiente para este fin debido a la sobreposición de los hallazgos entre algunas variedades de pénfigo.

El valor de la IMFD en este estudio fue exclusivamente diagnóstica ya que no aportó datos importantes para la clasificación de los tipos de pénfigo encontrados en este período. Por lo tanto para el diagnóstico es importante la IMFD pero para la clasificación pueden ser suficientes la biopsia, una buena historia clínica y seguimiento de los pacientes en la mayor parte de estos tipos de pénfigo autoinmune exceptuando al pénfigo paraneoplásico.

Ante el hallazgo de queratinocitos necróticos debe pensarse no solo en pénfigo paraneoplásico sino también en la posibilidad de pénfigo inducido por fármacos o en pénfigo vulgar, en especial cuando haya datos de reepitelización de la ampolla.

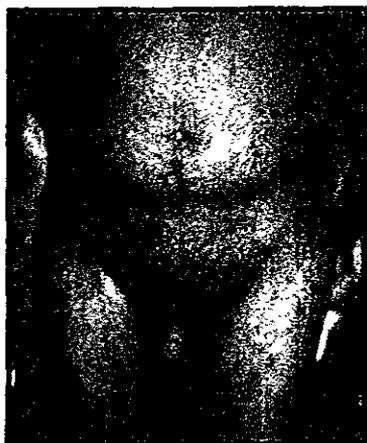
# ILUSTRACIONES

Fotografía 1. Penfigo vulgar.  
Erosiones en labios y mucosa  
nasal.



Fotografía 2. Penfigo vulgar.  
Erosiones y manchas  
residuales en el tronco.

Fotografía 3. Penfigo foliaceo.  
Afección lesiones escamo-  
crustáceas en cuello.



Fotografía 4. Penfigo foliaceo.  
Afección a tronco y extremidades.  
Note las erosiones en ingles y  
muñecas.



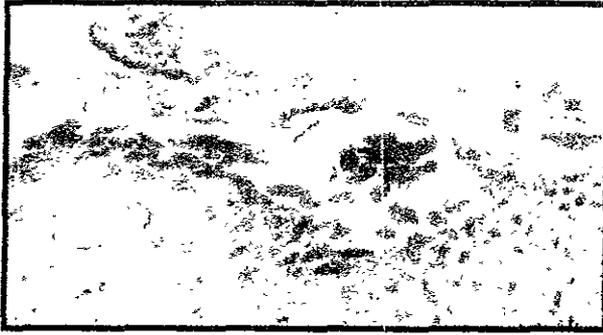
Fotografía 5. Corte histológico de una biopsia de pénfigo vulgar. Se muestra claramente la separación e hiperplasia y varias células acantóticas en el interior de la ampolla. HE 10x.



Fotografía 6. Detalle del techo de una ampolla de pénfigo vulgar. Se muestra una célula acantótica (flecha). HE 40x.

Fotografía 7. Detalle del piso de una ampolla de pénfigo vulgar mostrando las papilas dérmicas recubiertas de una capa de células basales (vellosidades).





Fotografía 8. Detalle de biopsia de pénfigo foliáceo mostrando la acantosis al nivel de la capa granulosa. HE 40x.



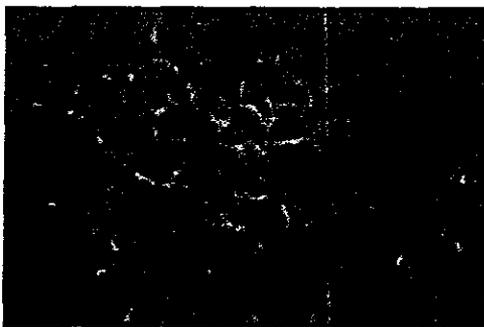
Fotografía 9. Lesiones de aspecto vegetante en ingles.



Fotografía 10. Detalle de una biopsia de pénfigo vegetante mostrando un microabsceso de eosinófilos dentro de una acantosis marcada.

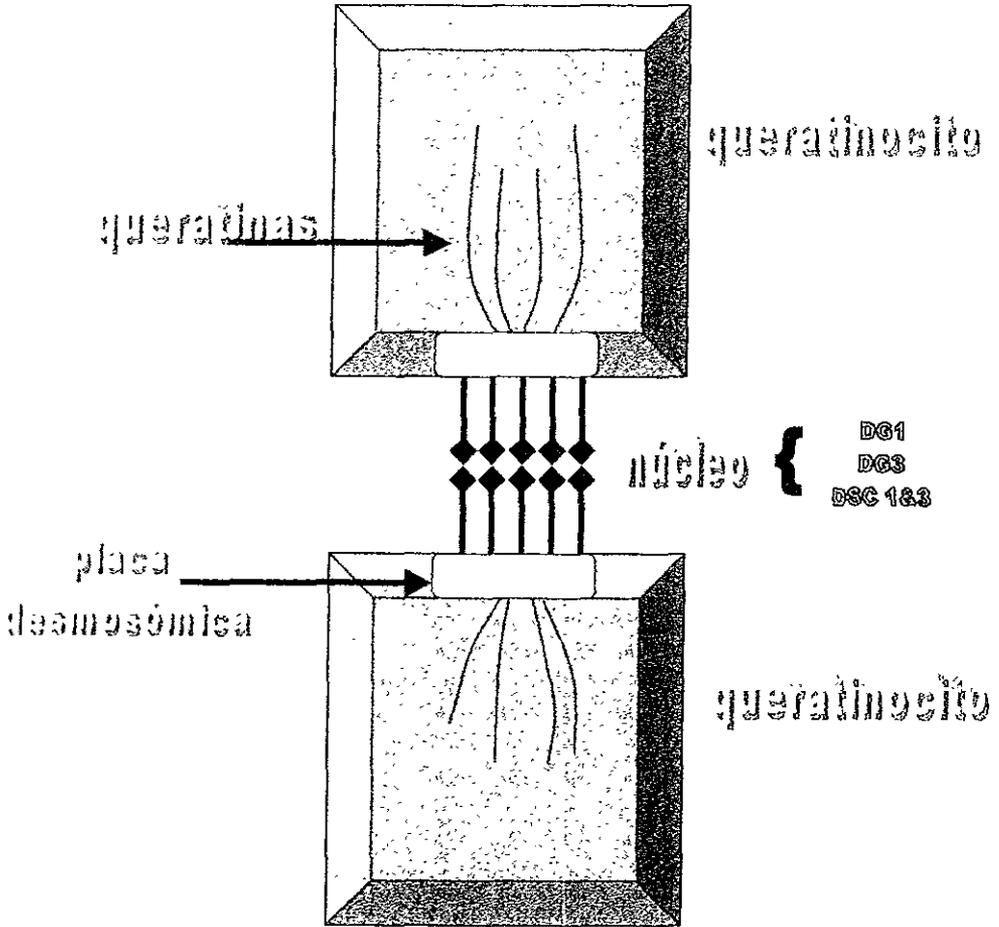


Fotografía 11. IMFD. Ampolla  
intraepidérmica con depósito  
de IgG y la fibrina (resultado de los  
quetatinocitos en la de).



Fotografía 12. Pemphig vulgar.  
IMFD positiva IgG en patrón de  
"panal de abeja" en los espacios  
intercelulares.

# Esquema 1



DG 1= desmogleína 1 (antígeno del pénfigo foliáceo)  
DG 3= desmogleína 3 (antígeno del pénfigo vulgar)  
DSC 1 & 3= desmocollinas 1 y 3

Estructura general de los desmosomas

Tabla 1

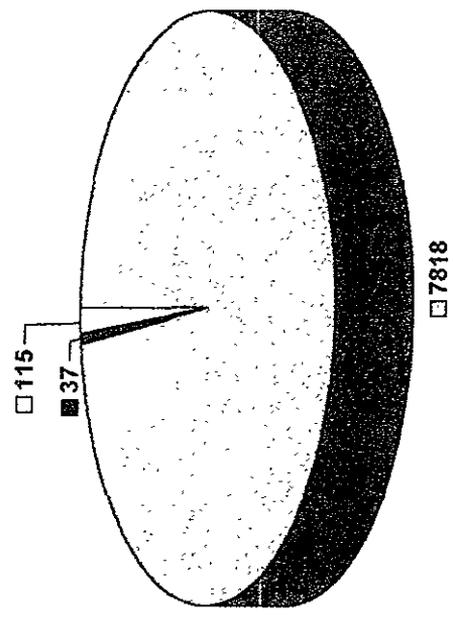
Componentes de los desmosomas

<b>Localización</b>	<b>Proteínas</b>
Placa desmosomal (citoplasma)	<b>Queratocalmina (250 kDa)</b> <b>Desmoplaquina 1 (245kDa)</b> <b>Desmoplaquina 2 (215 kDa)</b> <b>Pfaccoglobina (85 kDa)</b> <b>Banda 6 (75 kDa)</b> <b>Desmoyoquina (680 kDa)</b>
Núcleo (espacio intercelular)	<b>Cadherinas:</b> <b>Desmogleína 1 (165kDa)</b> <b>Desmogleína 2 (epitelio del colon)</b> <b>Desmogleína 3 (130 kDa)</b> <b>Desmocollinas 1 a, b; 2 a, b; 3 a, b</b>

Tabla 2  
Características de los tipos principales de pénfigo autoinmune

Tipo de pénfigo	Lesiones clínicas	Nivel de la ampolla	Infiltrado	IMFD	IMFI
Vulgar	ampollas flácidas, erosiones, afección a mucosas	suprabasal	Linfocitocitario, eosinófilos ocasionalmente neutrófilos	IgG vs superficie queratinocitos, C3 en sitios lesionados	IgG circulantes más sensibles en esófago de mono
Vegetante	Lesiones vegetantes pliegues	suprabasal	Eosinófilos principalmente	Igual al vulgar	Igual al vulgar
Inducido por fármacos	Igual a vulgar o foliáceo precedido de erupción morbilliforme	Suprabasal o intraepidérmica a diferentes niveles	Linfocitocitario, eosinófilos	Igual al vulgar	Igual al vulgar
Foliáceo	áreas seborreicas, por lo general respeta mucosas	Capa granulosa	Linfocitocitario, eosinófilos	Igual a vulgar más intenso en epidermis superior ocasionalmente IgM en UDE	IgG circulantes más sensible en esófago de cerdo de Guinea
Paraneoplásico	Semejante al eritema polimorfo, penfigoide o liquenoide	Suprabasal con necrosis de queratinocitos	Linfocitario denso en banda con vacuolización basal	IgG igual al vulgar pero más tenue o focal, C3 en UDE	IgG en epitelio estratificado y transicional
IgA	Erupción vesiculopustular patrón anular y prurito	Subcórnea o intraepidérmica	neutrófilos	IgA en "panal de abeja"	IgA circulantes
Herpetiforme	Igual a dermatitis herpetiforme, prurito	Capas superiores de la epidermis	Eosinófilos y neutrófilos	IgG en epidermis superior	IgG circulantes principalmente IgG <sub>4</sub>

Tabla 3  
Biosias totales del periodo Enf. Ampollosas (no pénfigo) Pénfigo autoinmune



■ Biopsias totales del periodo  
■ Enf. Ampollosas (no pénfigo)  
■ Pénfigo autoinmune

**TABLA 4**  
Subgrupos de correlación

SUBGRUPO 1

Tipo	ML típica	IMFD positiva	HC característica*
PV	34	24	34
PF	2	1	2
Vegetante	2	1	2

\*HC= historia clínica

SUBGRUPO 2

Tipo	ML atípica o insuficiente	IMFD positiva	HC compatible
PV	42	25	40
PF	13	6	11
Vegetante	2	0	2
PPN	1	1	1
Medicamentoso	1	1	1

SUBGRUPO 3

Tipo	ML atípica o insuficiente	IMFD positiva	HC compatible
Medicamentoso	4	2	2
PF	1	1	+/-
PPN	1	1	-
No clasificados	1	1	-

## *CAPITULO 2*

### **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

#### **2.1 Justificación**

Basándose en los antecedentes ya descritos sobre el espectro de hallazgos clínicos e histológicos del pénfigo autoinmune y la dificultad que ello representa para su clasificación, debido a la sobreposición de manifestaciones en varios tipos de ellos; decidimos realizar una revisión de los casos de pénfigo autoinmune en nuestro servicio ya que el cambio en el diagnóstico del tipo de pénfigo modifica el abordaje de estudio, el panorama terapéutico y el pronóstico de los pacientes, así como nos amplía el conocimiento de la enfermedad y nos alerta sobre hallazgos que en un momento dado podemos no tomar en consideración para el diagnóstico.

#### **2.2 Planteamiento del problema**

¿ Son los hallazgos clínicos e histopatológicos suficientes para clasificar a los diferentes tipos de pénfigo autoinmune?

#### **2.3 Objetivos**

##### **2.3.1 General**

Conocer el grado de correlación clínico- patológica que existe entre el servicio de Dermatopatología y el servicio de Dermatología del Hospital General de México en la evaluación de los casos de pénfigo autoinmune durante los últimos 5 años.

##### **2.3.2 Específicos**

2.3.2.1 Confirmar y/o re- clasificar los casos de pénfigo según los hallazgos clínicos e histológicos.

2.3.2.2 Corroborar nuestros hallazgos con inmunofluorescencia directa, en los casos en los cuales sea posible.

## 2.4 Material y Método

### 2.4.1 Diseño del estudio

Es un estudio retrospectivo y observacional.

### 2.4.2 Universo de trabajo

En el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México se realizamos la revisión de todos los casos de pénfigo autoinmune enviados del servicio de Dermatología del mismo hospital durante los últimos 5 años, en un período comprendido entre enero de 1995 y Octubre del año 2000.

### 2.4.3 Criterios de selección

#### 2.4.3.1 Criterios de inclusión

Incluimos todas aquellas biopsias que habían sido enviadas con el diagnóstico clínico presuntivo de pénfigo autoinmune de cualquier tipo y todos aquellos casos que, independientemente del diagnóstico clínico, resultaron histológicamente compatibles con pénfigo.

#### 2.4.3.2 Criterios de no- inclusión

El resto de las biopsias de enfermedades ampollosas incluyendo pénfigo de etiología diferente a la autoinmune.

#### 2.4.3.3 Criterios de exclusión

Todas aquéllas pacientes en cuyas biopsias (tanto de ML como IMFD) y en su evolución clínica no demuestren ser portadores de algún tipo de pénfigo autoinmune.

#### 2.4.4 Procedimiento

Primeramente se realizó el recuento de todas las biopsias enviadas al servicio de Dermatopatología en el período ya mencionado, provenientes del servicio de Dermatología; de éstas separamos aquéllas diagnosticadas como enfermedades ampollosas y de ellas a su vez todas las que reunían los criterios de inclusión.

Así mismo se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes del servicio de Dermatología de las biopsias seleccionadas y se realizó posteriormente la comparación entre los diagnósticos clínicos presuntivos, la evolución clínica y los resultados histológicos. En todos los pacientes en los que fue posible, se investigó y recabó el resultado de inmunofluorescencia directa haciendo también la correlación con nuestro diagnóstico histopatológico.

Se consideraron como criterios de clasificación de los pénfigos, clínica histológica e inmunológicamente según se describe en la literatura para cada uno de los tipos. En la ML consideramos de la forma siguiente: para PV una ampolla o separación suprabasal con acantolisis con o sin extensión a los anexos, infiltrado eosinofílico y/o neutrofílico; para PF ampolla o acantolisis en la capa granulosa con o sin células disqueratósicas e infiltrado linfohistiocitario con eosinófilos; para la variedad vegetante ampolla suprabasal o microabscesos eosinofílicos intraepidérmicos e hiperplasia epidérmica marcada; para PPN ampolla suprabasal con o sin células acantolíticas, necrosis de queratinocitos y/o infiltrado linfohistiocitario en banda con edema en la capa basal; para el pénfigo inducido por fármacos hendiduras o ampollas intraepidérmicas a diferentes niveles con o sin necrosis de queratinocitos. Junto con éstos, la clínica y la IMFD se resumen en la tabla 2.

Las biopsias de ML fueron revisadas en diferentes momentos por 2 o más dermatopatólogos, y las biopsias de IMFD fueron recabadas del archivo del servicio de Dermatología y Patología (departamento de Inmunohistoquímica) de nuestro hospital.

Partiendo de esto se agruparon los hallazgos en diferentes categorías, realizando divisiones y subgrupos de cada tipo de pénfigo. El primer subgrupo se formó de acuerdo a si las características histológicas eran suficientes para realizar

el diagnóstico y la clasificación del pénfigo; cuando así se consideró se incluyeron en este subgrupo, sin embargo posteriormente se corroboró con IMFD y/o la evolución clínica. El segundo subgrupo se formó cuando las características histológicas eran insuficientes y requerían la IMFD o el seguimiento clínico para corroborar el diagnóstico y el tipo de pénfigo. El tercer subgrupo lo constituyeron aquellos casos difíciles en los cuales 1 o 2 parámetros (clínico, ML ó IMFD) mostraban sugestivamente características de pénfigo pero que no lograron clasificar adecuadamente el tipo.

## 2.5 Resultados

### 2.5.1 Número de pacientes y biopsias

Se recabaron 152 biopsias de enfermedades ampollosas de un total de 7818 (promedio de 25 biopsias de enfermedades ampollosas por año) durante el período del 1º de enero de 1985 hasta el 16 de octubre del 2000. De estas se estudiaron 115 biopsias de pénfigo autoinmune, pertenecientes a 99 pacientes (ver tabla 3).

Se excluyeron 11 biopsias de 10 pacientes por no reunir ningún criterio histológico (en ML e IMFD) de algún tipo de pénfigo y que además la evolución clínica no demostró ulteriormente que se tratara de esta entidad, de tal forma que para el análisis solo se incluyeron 104 biopsias de 89 pacientes.

Las edades de los pacientes incluyeron un rango desde los 8 años hasta los 87 años con un promedio de 42.33 años el cual es acorde con lo reportado en la literatura.

En cuanto al sexo de los pacientes tuvimos ligera predominancia del sexo femenino con 38 hombres y 51 mujeres con una relación de 1.3:1 respectivamente.

### 2.5.2 Distribución por tipo de pénfigo

Histológicamente, en la ML se encontraban diagnosticados solamente 4 tipos de pénfigo previo a realizar la correlación con la historia clínica y la IMFD: pénfigo vulgar, vegetante, foliáceo y paraneoplásico, cada uno constituyendo un

solo grupo y uno más apartado de biopsias no diagnósticas de acuerdo al siguiente orden:

Tipo de pénfigo	Biopsias	Pacientes*	%**
Pénfigo vulgar	62	56	40.78
Pénfigo foliáceo	14	14	9.21
Pénfigo paraneoplásico	11	11	7.23
Pénfigo vegetante	4	4	2.63
No diagnóstico	13	12	8.55

\* La suma de esta columna no coincide con el número de pacientes incluidos en el análisis porque algunos de ellos tenían más de 1 biopsia y aquí se agruparon de acuerdo al número de biopsias que tenían estos hallazgos.

\*\* El porcentaje es del total de biopsias ampollosas del período

### 2.5.3. Correlación clínico- patológica e inmunofluorescencia

De todas las biopsias de PV 34 presentaron una histología típica de este tipo, cumpliendo con todos los criterios para la ML y las características clínicas por lo cual se incluyeron en el subgrupo 1. De estas biopsias 24 también presentaban IMFD compatible con PV y en 10 pacientes no se realizó IMFD pero la evolución clínica y la respuesta al tratamiento estaban de acuerdo a este tipo de pénfigo (ver tabla 4).

Dentro de las biopsias clasificadas como PF encontramos 2 biopsias con histología típica, incluyéndolos en el subgrupo 1. De estas solo 1 tenía una IMFD compatible, pero los 2 pacientes tenían una evolución clínica acorde a este tipo. Esto mismo podemos decir de los casos de pénfigo vegetante con 2 biopsias cuya historia clínica y ML eran típicas, pero solamente 1 tenía IMFD la cual era positiva.

En el 2º subgrupo se incluyeron 42 biopsias de PV cuyas características histológicas no reunieron todos los criterios para clasificarlos como tales, ya sea que carecían de elementos importantes para el diagnóstico como el techo de la ampolla o acantosis evidente, o bien que se encontraban insuficientes como acantolisis en el extremo de la biopsia que la hacía poco valorable. De estos 25 presentaban una IMFD positiva típica y una evolución clínica compatible con pénfigo vulgar. De los

17 pacientes restantes los cuales no tenían resultado de IMFD, todos tuvieron una evolución y una respuesta terapéutica compatibles con pénfigo vulgar. En este subgrupo de pénfigo vulgar se incluyeron 8 biopsias que al inicio del estudio se habían colocado en el grupo de PPN, sin embargo en la revisión del expediente se encontraron datos clínicos y evolución compatible con PV, además de la ausencia de evidencia de un proceso paraneoplásico concomitante, el cual fue descartado principalmente con estudios de laboratorio y gabinete.

En cuanto al PF en éste subgrupo incluimos 13 biopsias que al igual que en el caso de PV tenían elementos sugestivos pero no suficientes para clasificarlas, de las cuales 6 tenían una IMFD positiva y 11 una evolución clínica compatible.

De los casos de pénfigo vegetante incluidos en este subgrupo uno mostraba una ML con una ampolla suprabasal escasamente acantolítica, a pesar de lo cual mostraba una IMFD positiva y una historia clínica compatible con pénfigo vegetante. El otro caso tenía una ML e historia clínica muy sugestivas de este tipo, a pesar de lo cual la IMFD fue negativa.

El caso de pénfigo inducido por fármacos o medicamentoso que se incluyó en este grupo resultó muy interesante ya que al principio se encontraba en el grupo de PPN. Al revisar la biopsia efectivamente mostraba queratinocitos necróticos pero también hendiduras a diferentes niveles de la epidermis, así como exocitosis de eosinófilos y numerosos neutrófilos. En la dermis superficial había un infiltrado banal no liquenoide con algunos neutrófilos. La IMFD era positiva pero al revisar el expediente nos llamó fuertemente la atención que la dermatosis respetaba la mucosa bucal, tal y como suele acontecer en el pénfigo foliáceo y contrario al pénfigo paraneoplásico. Tenía además otra biopsia previa con hallazgos semejantes al eritema polimorfo y el protocolo que se le realizó en búsqueda de una neoplasia concomitante fue negativo. Además la paciente, de 18 años, se encontraba ingiriendo difenilhidantoina por epilepsia y la dermatosis había iniciado poco más de 1 año posterior al comienzo de la ingestión del fármaco.

Solo 1 biopsia permaneció como PPN. Esta mostraba los datos ya comentados en la ML, una IMFD positiva y en la historia clínica había el antecedente de un tumor intracraneal extirpado quirúrgicamente del cual no se

pudo conocer la estirpe, sin embargo la evolución de la dermatosis era coincidente con él.

En el 3<sup>er</sup> subgrupo incluimos 7 biopsias, 5 de ellas enviadas como PV y 2 como PF sin embargo, aunque clínicamente eran sugestivos de estos tipos de pénfigo, histológicamente había datos que hacían pensar en pénfigo inducido por medicamentos en 4 biopsias, PPN en 1, proceso ecematoso en 1, no clasificable en 1.

Las 4 primeras biopsias que sugerían pénfigo medicamentoso pueden resumirse como sigue: 1 de ellas presentaba necrosis de los queratinocitos, por lo que al inicio se había incluido en los PPN, no obstante, al realizar minuciosamente la revisión se encontraron hendiduras acantolíticas intraepidérmicas en diferentes niveles, con una IMFD compatible con pénfigo; desgraciadamente al buscar datos clínicos en el expediente el paciente no había vuelto a acudir a su cita desde el tiempo en que se realizó la biopsia (4 años) por lo que no se pudo corroborar la evolución. Otra de las biopsias mostraba una ampolla acantolítica a diferentes niveles y una IMFD positiva sin embargo el expediente se encontraba incompleto y tampoco se pudo corroborar la evolución clínica ni obtener más datos. Las otras 2 biopsias no mostraban ningún cambio de pénfigo en la ML, sin embargo la IMFD era compatible y la evolución clínica también, por lo que se encontraba en tratamiento con prednisona y azatioprina; sin embargo esta paciente tenía otras 2 biopsias previas de la misma dermatosis (tomadas fuera del período que abarca este estudio) las cuales mostraban degeneración vacuolar intraepidérmica con necrosis de los queratinocitos y eosinófilos, datos que se han descrito asimismo para el pénfigo inducido por medicamentos.

Las 3 últimas biopsias de éste subgrupo se resumen como sigue: una de ellas mostraba una gran necrosis del techo de una ampolla suprabasal con una IMFD positiva; lo que sugería PPN, sin embargo no se pudieron obtener datos del expediente que ayudaran a confirmar o descartar el PPN. Otra de ellas tenía datos en la ML compatibles con eccema, sin embargo la IMFD era positiva para pénfigo, mientras que clínicamente existía discrepancia si se trataba de un PF o de una dermatitis; finalmente se inició tratamiento como PF y está en espera de valorar su respuesta a la terapia. La última solo tenía una IMFD compatible con pénfigo, sin

embargo la ML no mostró ningún dato y el expediente clínico estaba incompleto así que tampoco mostraba datos que ayudaran a su clasificación aun cuando se había enviado con el diagnóstico de pénfigo vulgar.

Todas las biopsias de PPN quedaron clasificadas en el subgrupo 2 y 3 como ya se explicó previamente ya que presentaban el criterio histológico de necrosis de los queratinocitos, sin embargo no encontramos la vacuolización de la capa basal o el infiltrado liquenoide. No obstante las hendiduras eran suprabasales y en 9 pacientes la IMFD se reportó compatible con PV (igual a lo observado en el PPN). Sin embargo las características y evolución clínica de 8 pacientes descartó que efectivamente se trataran de PPN, por lo que fueron re- clasificados como PV. Una de ellas quedó colocada en el subgrupo 2 y otra en el subgrupo 3 ambas como pénfigo medicamentoso tal cual ya se comentó.

Posterior a esta clasificación y re- clasificación, los grupos quedaron como sigue:

Tipo de pénfigo	Biopsias	%*
Pénfigo vulgar	76	50
Pénfigo foliáceo	15	9.86
Pénfigo vegetante	4	2.63
Pénfigo medicamentoso	1	0.65
Pénfigo paraneoplásico	1	0.65
Pénfigo no clasificado	7	4.60

\* El porcentaje es del total de biopsias ampollosas del período

Con éstos resultados podemos observar que el pénfigo autoinmune ocupa en nuestro servicio el 1.47% de las biopsias totales del período estudiado. En los subgrupos encontramos que el 100% de nuestros diagnósticos histológicos coincidieron con el 100% de los diagnósticos y la evolución clínica cuando los hallazgos histológicos eran típicos. En el segundo subgrupo, donde las características histológicas sugerían el tipo de pénfigo pero que faltaban datos para concretarlo obtuvimos que solo el 93% de las historias clínicas eran compatibles con los hallazgos histológicos y en el 7% restante se utilizó la IMFD para corroborar el diagnóstico de pénfigo autoinmune pero no fue útil para determinar el tipo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thivolet J. Pemphigus: Past, Present And Future. *Dermatology* 1994; 189 (suppl 2): 26-29.
2. Elder D., et al. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8<sup>a</sup> ed., Lippincott-Raven Pub. 1997 pp.: 209, 218-226.
3. Freedberg I., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5<sup>a</sup> ed., Mc Graw- Hill 1999 pp.: 654-666.
4. Kawana S., et al. Changes in Clinical, histologic findings, and Antigen Profiles With Development of Pemphigus Foliaceus From Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1534-38.
5. Robinson N., et al. The New Pemphigus Variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (5): 649-71.
6. Kawana S., et al. Shift in Clinical Features, Histologic Findings and Antigen Profiles from Pemphigus Vulgaris to Pemphigus Foliaceus- Two Case Studies. *Dermatology* 1994; 189 (suppl 1): 57-59.
7. Ishiko A., et al. Combined Features of Pemphigus Foliaceus and Bullous Pemphigoid: Immunoblot and Immunoelectron Microscopic Studies. *Arch Dermatol* 1995; 131: 732-34.
8. Filho H., et al. An Active Focus of High Prevalence of Fogo Selvagem on an Amerindian Reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol* 1996; 107 (1): 68-75.
9. Haouet H., et al. Tunisian Pemphigus. Apropos of 70 cases. (Experience of the Dermatology Department of La Rabta Hospital 1974-1992). *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123 (1): 9-11.
10. Bastiju-Garin S., et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France. Incidence of Foliaceous Pemphigus in Young Tunisian Women. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123 (5): 337-42.
11. Alsaleh QA. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999; 38 (5): 351-6.
12. Micali G., et al. Epidemiologic Analysis and Clinical Course of 84 Consecutive Cases of Pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; 37 (3): 197-200.

13. Mahe A., et al. Pemphigus in Mali: A Study of 30 Cases. *Br J Dermatol* 1996; 134 (1): 114-9.
14. Kyriakis KP., et al. Environmental Factors Influencing The Biologic Behavior Of Patterns Of Pemphigus Vulgaris: Epidemiologic Approach. *Int J Dermatol* 1995; 34 (3): 181-5.
15. Kyriakis KP. , Tosca AD. Epidemiologic Observations on the Natural Course of Pemphigus Vulgaris. *Int J Dermatol* 1998; 37 (3): 215-19.
16. Miyagawa S. et al. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J Invest Dermatol* 1997; 109 (5): 615-8.
17. Trattner A., et al. Esophageal Involvement in Pemphigus Vulgaris: A Clinical, Histologic and Immunopathologic Study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 223.
18. Lombardi M., et al. Common Human Leukocyte Antigen Alleles in Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus Italian Patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113:107-110.
19. Karpati S., et al. Pemphigus Vulgaris Antigen is a Desmosomal Desmoglein. *Dermatology* 1994; 189 (suppl 1): 24-26.
20. Ruocco V., et al. Viruses in Pemphigus: A Casual or Causal Relationship?. *Int J Dermatol* 1996; 35:782-84.
21. Younus J., et al. The Relationship of Pemphigus to Neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:498-508.
22. Omeed M, et al. Human Herpesvirus 8 DNA Sequences in Blistering Skin From Patients With Pemphigus. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1247-51.
23. Santi C.G., et al. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:40-6
24. Ingberg A., et al. Pemphigus with characteristics of dermatitis herpetiformis: a long term follow-up of five patients. *Int J Dermatol* 1986; 25: 575-9.
25. Beutner E.H., et al. IgA pemphigus foliaceus: report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:89-97.
26. Zillikens D., et al. IgA pemphigus foliaceus: a case report. *Dermatologica* 1990; 181: 304-7

27. Weston W.L., et al. A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:635-8.
28. Camisa C. Helm T., Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993; 129:883-6.
29. Maciejowska E. Et al. Is pemphigus herpetiformis an entity?. *Int J Dermatol* 1987; 26:571-7
30. Poole S. Fenske N. Cutaneous markers of internal malignancy. II Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:147-64.
31. Shapiro M, et al. Pemphigus vulgaris induced by D-penicillamine therapy in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (2 pt 1): 297-9.
32. Downie J.B., et al. Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (5 pt 2): 872-5.
33. Jansen T., et al. Paraneoplastic pemphigus with clinical features of erosive lichen planus associated with Castleman's tumor. *Dermatology* 1995; 190 (3): 245-50.
34. Chorzelski T., et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's tumor, myasthenia gravis and bronchiolitis obliterans. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (3 pt 1): 393-400.
35. Rowilson P., et al. Simultaneous occurrence of herpetiform pemphigus and endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Int J Dermatol* 1997; 36:848-858.
36. Gibson L. Pemphigus erythematosus, primary biliary cirrhosis and D-penicillamine: report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 883-5.
37. Bjarnason B., Flosadóttir E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1999; 38: 680-88.
38. Moncada B., et al. Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol* 1982; 106: 465-8.
39. Chowdhury M., Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998; 139:500-503.

# ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

40. Tope W., et al. Neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 480-5.
41. Walker D., et al. Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1308-1311.
42. Landau M., Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. *Am J Dermatopathol* 1997; 19(4): 411-14.
43. Kitamura K., et al. Sulphydryl drug-induced eruption: a clinical and histological study. *J Dermatol* 1990; 17: 44-51.
44. Kanitakis J., et al. Immunohistopathological study of autoimmune pemphigus: lack of strictly specific histological and indirect immunofluorescence criteria for paraneoplastic pemphigus. *Dermatology* 1994; 188:282-5.
45. Lin M.S., et al. The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1997; 107 (suppl 1): 9-15.
46. Supanachart N., Mutasim D. The distribution of IgA pemphigus antigen in human skin and the role of IgA anti-cell surface antibodies in the induction of intraepidermal acantholysis. *Arch Dermatol* 1993; 129:605-8.
47. Iwatsuki K., et al. Can pemphigus vulgaris become pemphigus foliaceus?. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:797-800.
48. España A., et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus foliaceus. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85 (1): 83-89.
49. Mascaró Jr. J., et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85 (1):90-96.
50. Dehen L., et al. Comparative study of the development and prognosis of pemphigus vulgaris and seborrheic pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120 (12): 874-8.
51. Horn T. Anhalt G. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992; 128:1091-5.
52. Anhalt G., et al. Paraneoplastic Pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *New Engl J Med* 1990; 323:1729-35.
53. Callen J. Dermatological signs of internal disease. 2ªed, 1995 pp.: 111- 121.
54. Hoss D., et al. Neutrophilic spongiosis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1996; 132:315-18.

55. Ding X., et al. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 1997; 109:592-96.
56. Ding X., et al. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J invest Dermatol* 1999; 112: 739-43.
57. Nguyen V., et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. *Arch Dermatol* 1998; 134: 971-80.
58. Kaplan R., Callen J. Pemphigus associated diseases and induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1983; 1:42-71.
59. Cruz P. Concurrent features of cutaneous lupus erythematosus and pemphigus erythematosus following myasthenia gravis and thymoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:472-80.
60. Goldsmith L. *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*. 2<sup>nd</sup> edition, Oxford University Press, 1991 pp.: 1267-1273.
61. Kobayashi T., et al. Scrape cytology of pemphigus vulgaris of the nipple, a mimicker of Paget's disease. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 156-59.
62. Kohler S, Smoller B. A case of extramammary Paget's disease mimicking pemphigus vulgaris on histologic examination. *Dermatology* 1997; 197: 54-56.
63. Mahoney M., et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103 (4):461-8.
64. Karpati S., et al. Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type of cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes. *J Cell Biol* 1993; 122: 409-15.
65. Kawana S., et al. Complement fixation by pemphigus antibody III. Altered epidermal cell membrane integrity mediated by pemphigus antibody and complement. *J Invest Dermatol* 1986; 86 (1): 29-33.
66. Kanwar A., et al. Further experience with pemphigus in children. *Pediatric Dermatol* 1994; 11: 107-111.
67. Pasricha J., et al. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol* 1995; 34: 875-882.
68. Carson P., et al. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (4): 645-52.
69. Gaspar Z., et al. Minocycline is a useful adjuvant therapy for pemphigus. *Australas J Dermatol* 1996; 37 (2): 93-95.

70. Pasricha J., Khaltan B. Curative treatment for pemphigus. *Arch Dermatol* 1996; 132:1518-9.
71. Werth V. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435-39.
72. Mobini N., et al. Long term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *Int J Dermatol* 1997; 36: 264-6.
73. D'auria L., et al. The serum levels of sE- selectin are increased in patients with bullous pemphigoid or pemphigus vulgaris. Correlation with the number of skin lesions and recovery after corticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 59-64.
74. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12: 77-96.
75. Becker L., et al. Paraneoplastic pemphigus treated with dexametasone/ cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998; 8 (8):551-3.
76. Enk A., Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 54-56.
77. Stanley J. Therapy of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 76-77.
78. Nousari H., et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2 pt 1): 265-8.
79. Grundmann- Kollmann M., et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 ( 6 pt 1):957-60.
80. Nousary H., et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of this new therapy for severe autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (5 pt 1): 750-4.
81. Harman K., Black M. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999; 140 (5): 865-74.
82. Reich K., et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1999; 141 (4): 739-46.

83. Perotti C., et al Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica* 1999; 84: 237-41.
84. Wollina U., et al. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999; 198 (2): 140-4.
85. Calebotta A., et al. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol.* 1999;38: 217-221.
86. Fleischli M., et al. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 57-61.
87. Toto P., et al. Immune modulation in pemphigus vulgaris: role of CD28 and IL-10. *J Immunol* 2000; 164 (1): 522-9.
88. Nishifuji K., et al. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol* 2000; 114 (1): 88-94.
89. Aoyama Y., et al. An experience for ELISA for desmoglein 1, suggesting a possible diagnostic help to determine the initial therapy for pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 2000; 10 (1): 18-21.
90. Sibaud V., et al. Successful treatment of corticoid-resistant pemphigus with high-dose intravenous immunoglobulins. *Ann Dermatol Venerol* 2000; 127 (4): 408-10.
91. Fox L., Pandya A. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol Clin* 2000; 18 (3): 459-73.
92. Nguyen V., et al. Novel Human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol* 2000; 157 (4): 1377-91.
93. Isselbacher K., et al. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 13ª ed. Mc Graw Hill 1994 pp.:2260- 2277.
94. Bouloc A., et al. Paraneoplastic pemphigus with circulating antibodies directed exclusively against the pemphigus vulgaris antigen desmoglein 3. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 714-7.

95. Joly P., et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 619-26.
96. Crosby D., Díaz L., et al. Enfermedades Ampollosas. *Clin Dermatol* 1993; 3: 378-383, 443-497.