



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

11212

12

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSTGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

CARACTERISTICAS CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS  
DE PENFIGO

TRABAJO DE INVESTIGACION  
CLINICO DESCRIPTIVO

293093

PRESENTADO POR: DRA. PAULINA FUENTES GUIÑEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

ASESOR: DRA. MARIA TERESA ZAMBRANO DIAZ

MEXICO D. F.

2000





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**Características Clínico – Epidemiológicas de Pénfigo**

**Dra. Paulina Fuentes Guíñez**

Vo.Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.**  
**Profesora Titular del Curso de Especialización**  
**en Dermatología**



Vo. Bo.

**Dra. Cecilia García Barrios**  
**Directora de Educación e Investigación**

**DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



**Dra. María Teresa Zambrano Díaz**  
**Jefa de la Clínica de Enfermedades Ampollosas**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

## **DEDICATORIAS**

### ***A Dios***

Por ser mi refugio y mi fortaleza

### ***A mi madre.***

Por su valor, amor y apoyo incondicional, que son un ejemplo en mi vida

### ***A mi hermano Rodrigo.***

Por su cariño y sentido del humor, el que comparto plenamente

### ***A Venadero.***

Por estar a mi lado y demostrarme su confianza, cariño y paciencia

### ***A la Dra. Ma. Teresa Zambrano.***

Por su valiosa asesoría, apoyo y colaboración

### ***A la Dra. Abdulla Rodríguez R.***

Por permitir mi formación como dermatólogo

***A todos a quienes me han apoyado y demostrado su afecto***

## INDICE

Definición .....	3
Introducción .....	3
Epidemiología .....	4
Etiopatogenia .....	5
Moléculas de adhesión celular .....	11
Antígenos del pénfigo .....	15
Variantes clínicas	
<i>Pénfigo vulgar</i> .....	18
<i>Pénfigo vegetante</i> .....	21
<i>Pénfigo foliáceo</i> .....	22
<i>Pénfigo eritematoso</i> .....	23
<i>Pénfigo endémico</i> .....	25
<i>Pénfigo en niños</i> .....	25
<i>Pénfigo neonatal</i> .....	26
<i>Pénfigo paraneoplásico</i> .....	26
<i>Pénfigo inducido por medicamentos</i> .....	26
<i>Pénfigo herpetiforme</i> .....	30
<i>Pénfigo IgA</i> .....	30
Enfermedades asociadas .....	32
Métodos diagnósticos	
<i>Histopatología</i> .....	32
<i>Examen citológico de Tzank</i> .....	35
<i>Microscopía electrónica</i> .....	36
<i>Pruebas de inmunofluorescencia</i> .....	36
<i>Inmunoperoxidasa</i> .....	39
<i>ELISA</i> .....	39
Diagnóstico diferencial .....	40
Tratamiento de pénfigo .....	41
Curso y pronóstico .....	53

Protocolo de estudio	
<i>Problema</i> .....	55
<i>Objetivos</i> .....	55
<i>Material y método</i> .....	55
<i>Análisis estadístico</i> .....	58
Resultados .....	59
Conclusiones .....	79
Comentarios .....	82
Bibliografía .....	88

## **DEFINICIÓN**

El pénfigo constituye un grupo de enfermedades ampollas autoinmunes que afectan piel y mucosas, y se caracterizan por la presencia de ampollas intraepidérmicas y acantolíticas, e inmunológicamente por inmunoglobulinas circulantes y adheridas a queratinocitos. Son enfermedades propias de la adhesión intercelular de los queratinocitos causadas por autoanticuerpos patógenos. <sup>1,2</sup>

## **INTRODUCCIÓN**

El término pénfigo proviene del griego *pemphix*, que significa burbuja <sup>3</sup>. Las primeras descripciones, aparecen en el siglo XVIII, cuando Wichman en 1791 fue el primero en denominar pénfigo a un grupo de enfermedades bulosas crónicas, <sup>4</sup> pero fue Lever en 1953 quien lo individualizó distinguiéndolo del penfigoide ampolloso. Beutner y Jordan en 1964 <sup>5</sup> describieron la presencia de anticuerpos circulantes en el suero de un paciente con pénfigo vulgar, dirigidos contra el cemento intercelular. Básicamente existe una alteración en la adhesión de las células, debida a anticuerpos circulantes. Los antígenos contra los cuales se dirigen estos anticuerpos son las desmogleínas, un tipo de cadherinas, por lo que se consideran enfermedades autoinmunes anticadherinas. <sup>2</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad de manera espontánea (idiopática), en algunos casos se relaciona con diversos factores exógenos tales como quemaduras <sup>6,7</sup>, radiación ultravioleta y calor (Kyriakos en un estudio retrospectivo y prospectivo, observó que la luz solar y las altas temperaturas se potenciaban, y se relacionan con la actividad de la enfermedad), <sup>8,9</sup> rayos X, infecciones <sup>10</sup>, neoplasias <sup>11</sup> hormonas, embarazo, estrés emocional, <sup>12,13</sup> dermatitis de contacto, alimentos <sup>6</sup> y medicamentos. <sup>14,15,16</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El pénfigo se considera una enfermedad poco frecuente, con una incidencia promedio de 0.8 a 3.4 por 100000 habitantes <sup>17</sup> La prevalencia del pénfigo tanto vulgar como foliáceo es similar en hombres y mujeres, con una relación aproximada de 1:1. Generalmente inicia entre los 50 y los 60 años, sin embargo el rango de aparición es amplio, pudiendo presentarse tanto en la niñez como en ancianos <sup>17,18,19</sup>. El pénfigo vulgar se presenta con mayor frecuencia en la raza judía y en descendientes de mediterráneos (esto no se observa en pénfigo foliáceo) <sup>18,20</sup>. El antígeno leucocitario humano típico del pénfigo ha sido determinado en una gran variedad de grupos étnicos, y se ha encontrado que en general HLA se ha asociado con pénfigo, existiendo una correlación positiva entre pénfigo y HLA A10, HLA A26, HLA Bw38, HLA DRB1 y especialmente HLA DRw4. Estos antígenos se han encontrado en japoneses, italianos y judíos <sup>21,22</sup>. Estudios en población judía han demostrado que hasta en el 90% se presenta el haplotipo HLADrw4. Otro investigadores han encontrado un incremento en la incidencia de HLA A13, HLA B7 y HLA Bw22 en pacientes con pénfigo de otros grupos étnicos <sup>23,24</sup>. De manera que la incidencia y la prevalencia variará según el tipo de población estudiada, por ejemplo en Jerusalem la incidencia del pénfigo es de 1.6 por 100000, mientras que en Finlandia, donde hay pocos judíos la incidencia es de 0.76% por millón. Lo mismo sucede en Francia donde la incidencia es de 1.7 por millón de habitantes. Esto hace que la relación entre pénfigo vulgar y foliáceo sea diferente, siendo en Nueva York y los Angeles de 5:1 y en Finlandia de 0.5 :1 <sup>17,18</sup>.

En cuanto a la asociación familiar se ha observado en todas las variedades de pénfigo siendo más frecuente en pénfigo vulgar. En una revisión de la literatura Feinstein y colaboradores refieren el pénfigo familiar en 25 familias con un total de 53 pacientes, el que se observa más frecuentemente en hermanos, aunque también entre padre e hijo, tío y sobrino. Se refiere el caso de una paciente con pénfigo vulgar cuya hermana no tenía manifestaciones clínicas pero sí títulos altos de anticuerpos a la inmunofluorescencia indirecta <sup>25</sup>.

## **ETIOPATOGENIA**

Todas las formas de pénfigo presentan como característica el despegamiento de las células epidérmicas o acantolisis, que ocasiona la formación de vesículas intraepidérmicas, las que son inducidas por anticuerpos del tipo IgG, dirigidos contra determinantes antigénicos presentes en la superficie de queratinocitos, en proceso de diferenciación <sup>26</sup>.

Se ha observado que la falla o destrucción de los desmosomas sería la causa de las lesiones <sup>27</sup>. Se ha observado que la adición de suero de pacientes con pénfigo a cultivos de epitelio de mucosa oral produce disminución y desorganización de los tonofilamentos los cuales normalmente unen la placa desmosomal. Hallazgos similares, pero más tardíos se han observado en cultivos de queratinocitos incubados con suero de pénfigo <sup>18,28</sup>.

Estudios clínicos y experimentales que demuestran el papel patogénico de los anticuerpos en el pénfigo son: 1-La presencia de anticuerpos en suero y lesiones cutáneas de pacientes con pénfigo, 2-La correlación entre los títulos de anticuerpos y la actividad de la enfermedad 3-El tratamiento con plasmaféresis puede inducir remisiones en los pacientes 4- Pénfigo en recién nacidos, de madres con pénfigo el cual se resuelve en algunas semanas, lo que sugiere la transferencia transplacentaria de IgG materna 5-La piel humana normal, mantenida en cultivos orgánicos a los que se agrega suero de pacientes con pénfigo, tiene inmunofluorescencia directa positiva en los espacios intercelulares de la epidermis después de 6 horas de incubación, y acantolisis suprabasal al cabo de 24 hrs <sup>29,30,31,32,33,34,35</sup>.

Los estudios in vitro revelan la patogenicidad de los anticuerpos del pénfigo, ya que inducen acantolisis en cultivos de piel humana incubados con suero de pacientes con pénfigo siendo la fracción IgG, la que produce la acantolisis. La

patogenicidad de los anticuerpos tanto en pénfigo vulgar como en pénfigo foliáceo, se ha demostrado con estudios experimentales en ratas. Anhalt y colaboradores, inyectaron fracción purificada de IgG de pénfigo por vía intraperitoneal, en 2 dosis diarias (1,5 a 16mg por gramo de peso corporal/día) en un ratón neonato, el que desarrolló dentro de las 18 a 72 horas, ampollas y erosiones con acantolisis. La clínica, la inmunopatología y los eventos ultraestructurales fueron indistinguibles de lo observado en la enfermedad humana <sup>36,37,38</sup>.

Estos cambios no se producen en animales que reciben dosis equivalentes de IgG normal. La severidad de la enfermedad es concordante con los niveles de anticuerpos en el suero del ratón, y esto depende de los títulos de anticuerpos en el suero administrado. La enfermedad dura mientras se apliquen las inyecciones.

Farb y colaboradores presentaron evidencia que la IgG del pénfigo, estimulaba la liberación de proteinasas, con la subsecuente acantolisis. Una vez liberado por el queratinocito, el activador del plasminógeno, puede activar la plasmina y ésta producir la acantolisis. El rol del plasminógeno ha sido valorado en experimentos con ratones y se ha observado que la transferencia de anticuerpos de pénfigo vulgar, eleva los niveles de activador del plasminógeno en la piel del ratón y su tratamiento con altas dosis de dexametasona los disminuye, sin embargo, no juega un rol principal en la formación de ampollas <sup>39</sup>.

En cuanto al papel del complemento se ha observado que fragmentos bivalentes de F(ab)'2 y también monovalentes, son capaces de producir la enfermedad en ratones. En estudios in vitro se ha visto que el complemento puede aumentar la acción de los anticuerpos, probablemente por alteración de la membrana celular. En estudios in vivo en ratones con deficiencia genética de C5 y en los que se han eliminado las reservas de complemento, existe acantolisis cuando se inyecta IgG, de igual forma que en ratones normales. Cuando la deficiencia era de C3, y se inyectaban dosis bajas de anticuerpos, la acantolisis era menor, no así cuando las dosis de anticuerpo eran altas. De tal manera que el complemento no es

indispensable para la producción de las lesiones inducidas por anticuerpos, pero si las aumenta o perpetua <sup>18,26,39</sup>

Los estudios de inmunofluorescencia directa revelan, que componentes del complemento se depositan en la superficie de las células epidérmicas, en los pacientes con pénfigo. Además estudios han demostrado que en el pénfigo existe disminución de complemento y que tanto el pénfigo vulgar como el foliáceo pueden fijar el complemento por la vía clásica <sup>39,40,41</sup>.

El otro mecanismo de producción de lesiones es que los autoanticuerpos interfieren directamente en la adhesión celular.

Los anticuerpos contra desmogleína 3 y 1 (pénfigo vulgar y foliáceo respectivamente), son los causantes de las ampollas en el pénfigo <sup>42,43,44</sup>. Sin embargo la secuencia fisiopatológica después de los hallazgos de inmunoglobulinas no está clara. Una teoría es que los anticuerpos pueden activar proteasas, que causan las ampollas, otra posibilidad es que los anticuerpos interfieran directamente con la función de adhesión de estas desmogleínas o con rol de ensamblaje de los desmosomas, el hallazgo de anticuerpos en el sitio donde se encuentran las ampollas, es concordante con esta posibilidad. Si la fisiopatología del pénfigo es debida a que los anticuerpos interfieren directamente con la función de la desmogleína, entonces si se interfieren con la función de la desmogleína de alguna otra manera, dará como resultado la patología del pénfigo. Esta hipótesis fue probada por medio de ingeniería genética en un ratón con delección de gen de la desmogleína 3, y el fenotipo de este ratón se parece mucho a los pacientes con pénfigo vulgar, presentando ampollas suprabasales en piel y mucosas <sup>44</sup>. Estas ideas son concordantes con que los autoanticuerpos disminuyen la adhesión entre célula y célula. Por supuesto la fisiopatología de esta enfermedad puede ser multifactorial con proteasas que también contribuyen <sup>18</sup>.

La causa de las lesiones en el *pénfigo paraneoplásico* sería una respuesta inmune antitumoral que daría una reacción cruzada con proteínas epiteliales normales.<sup>45</sup> La desmoplaquinas se expresan en timomas y en el tumor de Castleman, y es posible que los anticuerpos sean inicialmente contra estas desmoplaquinas, sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan leucemias o linfomas de células B, las que habitualmente no producen desmosomas ni expresan desmoplaquinas. Los desmosomas y las uniones tipo desmosomas, se han visto en forma anormal en tumores que normalmente no poseen desmosomas, estos tumores incluyen linfomas, neuroblastomas y meningiomas. Las desmoplaquinas se han detectado en nódulos, sarcomas y linfomas de células B no Hodgkin. Esto hace suponer que estos tumores producen anormalmente estos antígenos, y que los anticuerpos que generan atacan por reacción cruzada los antígenos epiteliales produciendo la enfermedad mucocutánea.<sup>46</sup> Otra hipótesis es que la desregulación en la producción de citoquinas por las células tumorales pueda activar diferenciación de células B y producción de inmunoglobulinas, provocando la enfermedad cutánea autoinmune<sup>45</sup>.

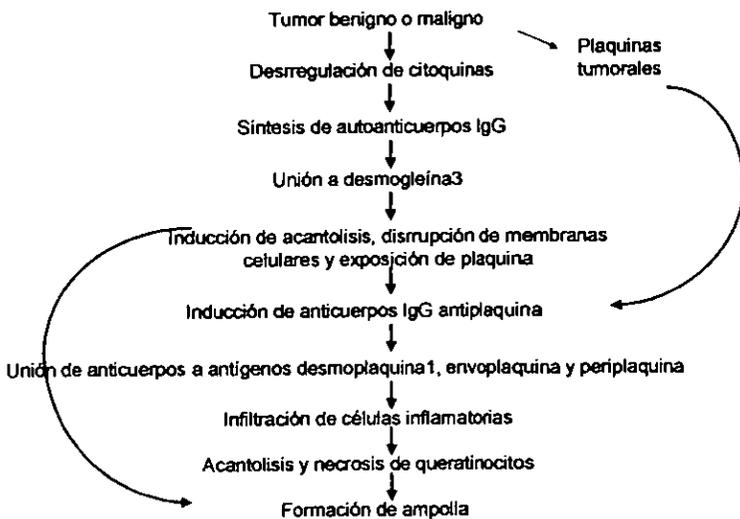


Figura 1. Mecanismo de patogénesis de pénfigo paraneoplásico<sup>45</sup>

*En el pénfigo inducido por medicamentos* los mecanismos patogénicos a partir de los cuales se produce la acantolisis pueden ser: 1) Modificación de la síntesis de proteínas, en este caso los fármacos alteran la síntesis de queratina por ruptura de sus puentes disulfuro al reaccionar con los grupos sulfidrilos libres del medicamento, o bien por su incorporación a la molécula de queratina. 2) Unión a moléculas de adhesión ya formadas. Los grupos sulfidrilos libres reaccionan con los puentes disulfuro de los antígenos del pénfigo vulgar y foliáceo (desmogleina y placoglobina), interfiriendo con el normal funcionamiento y produciendo acantolisis. 3) Aumento de antigenicidad de las moléculas de adhesión. La unión de los fármacos con grupos sulfidriilo a antígenos produciría una alteración conformacional en estos últimos, esto lleva a la aparición de neoantígenos con producción de autoanticuerpos contra el complejo fármaco-proteína o contra la proteína. 4) Producción de anticuerpos frente al fármaco. Los fármacos pueden generar la producción de anticuerpos al comportarse como antígenos y depositarse en la epidermis, la acantolisis pudiera ser un efecto secundario de la actividad inmunológica frente al fármaco. Otra explicación es una reacción cruzada a los determinantes antigénicos del fármaco. 5) Interferencias con el sistema inmune. Se ha visto que pacientes en tratamiento con penicilamina presentan autoanticuerpos y asociaciones a otras enfermedades inmunológicas, que hablan de una alteración del sistema de tolerancia inmunológica. Estas interferencias podrían llevar a la proliferación de clones prohibidos de células B con aparición de autoanticuerpos contra distintas moléculas, incluidas las moléculas de adhesión intercelular <sup>14,16,47,48</sup>.

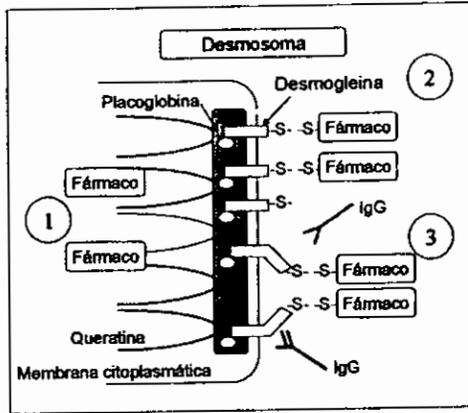


Figura 2 Mecanismo patogénico de pénfigo inducido por medicamentos.<sup>14</sup>

En el caso de *pénfigo herpetiforme* los anticuerpos antidesmogleína inducen espongiosis con infiltración de eosinófilos, pero raramente acantolisis a diferencia de las formas clásicas de pénfigo<sup>49</sup>. La teoría propuesta es que los anticuerpos se unirían a epitopes diferentes a los del pénfigo clásico y que a diferencia de este no intervendrían con la función de adhesividad o la inducción de la proteínasas. Los autoanticuerpos en el pénfigo herpetiforme serían responsables del reclutamiento de neutrófilos a la región superior de epidermis por la secreción de interleucina 8 de los queratinocitos.

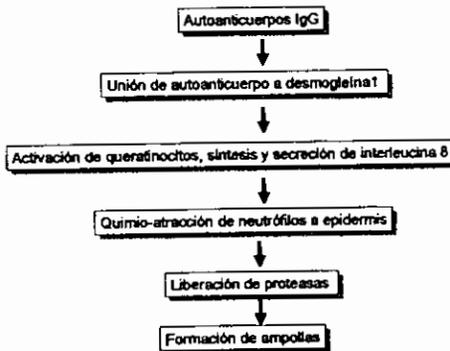


Figura 3 Mecanismo patogénico de pénfigo herpetiforme<sup>45</sup>

En el *pénfigo IgA*, la producción anticuerpos es un mecanismo inmunológico complejo que puede involucrar las células T y B, algunos estudios han demostrado que las células T cooperadoras de la subclase II (Th2), participan en la producción IgA en el ratón, estas células T producen interleucinas (IL5) las cuales estimulan a las células B para producir IgA.<sup>45</sup> Un mecanismo similar puede estar involucrado en el *pénfigo IgA*. Un sitio de unión específico para granulocitos y monocitos, se localizó en el dominio constante de la IgA humana, distal a la región bisagra, y esta disposición podría explicar la resistencia a la degradación proteolítica, lo que permite la unión neutrofílica. En muchos de los casos de *pénfigo IgA*, no se ha observado depósito de complemento, lo que implica que la acantolisis en estos casos es independiente de complemento<sup>45,50,51</sup>.

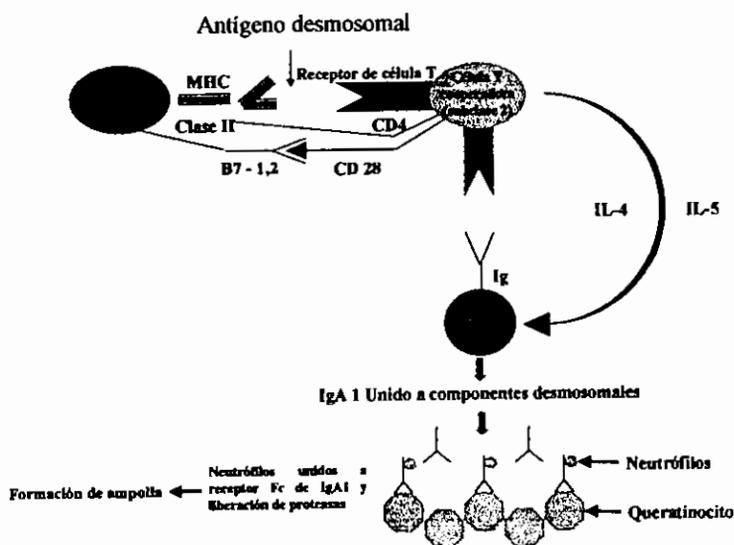


Figura 4 Patogénesis de pénfigo IgA<sup>45</sup>

### Moléculas de adhesión celular

En los últimos años ha existido un considerable progreso en la comprensión de las estructuras involucradas en la fisiopatología del pénfigo.

En la última década se han caracterizado varias familias de moléculas implicadas en la adhesión celular, un grupo de ellas son las cadherinas. Se dividen en 2 subfamilias: clásicas y desmosomales, las cuales presentan puntos de unión con el calcio lo que las hace funcionales y resistentes a la proteólisis. En 1977 Takeichi describió que el mecanismo de adhesión está dividido en 2 categorías, los sistemas dependientes de calcio y los independientes. Las proteínas involucradas en el sistema calcio-dependiente son altamente sensibles a la tripsina, pero pueden estar protegidos contra la proteólisis por el calcio a diferencia del sistema independiente (que no se protege con calcio) <sup>2</sup>.

Las cadherinas comparten muchas estructuras primarias, la clonación de la codificación del cDNA de las cadherinas demostró que tienen muchas estructuras primarias similares. Cada una tiene un dominio transmembrana que atraviesa la membrana celular con su terminación amino en la superficie celular. La región extracelular de una cadherina madura puede dividirse en cinco dominios de un mismo tamaño (aproximadamente 100 aminoácidos), los primeros cuatro dominios son homólogos y cada unidad constituye una "cadherina repetida". Las cadherinas tienen un dominio citoplasmático bien conservado y a través de estas regiones se unen a proteínas citoplasmáticas (cateninas), las cuales al parecer unen las cadherinas al citoesqueleto de actina.

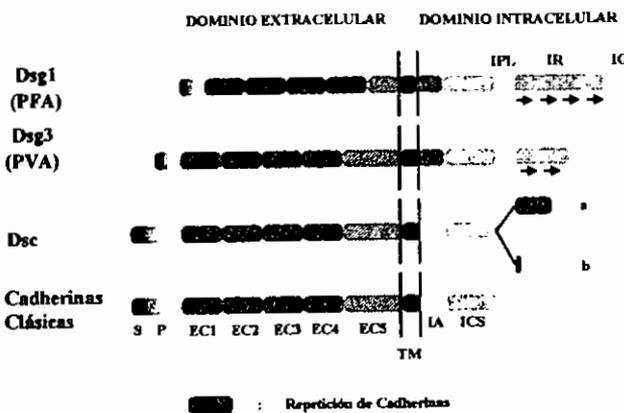


Figura 5. Estructura molecular de cadherinas clásicas y desmosomales <sup>2</sup>

Las cadherinas requieren de la asociación al citoesqueleto para funcionar, por lo tanto requieren de su dominio citoplasmático, así como de su asociación con las cateninas para activarse. Si el dominio citoplasmático está truncado, la cadherina incompleta pierde la capacidad para asociarse con las cateninas y también pierde su función de adhesividad celular, por lo tanto las cadherinas no son simples sustancias adhesivas sino que median la interacción fisiológica con moléculas de unión y la red del citoesqueleto, mostrando una fuerte adhesión con cambios morfológicos en las células. En contraste las células de adhesión calcio-independientes, tales como las inmunoglobulinas median una simple interacción molecular y muestran pérdida de la adhesión sin cambios morfológicos.

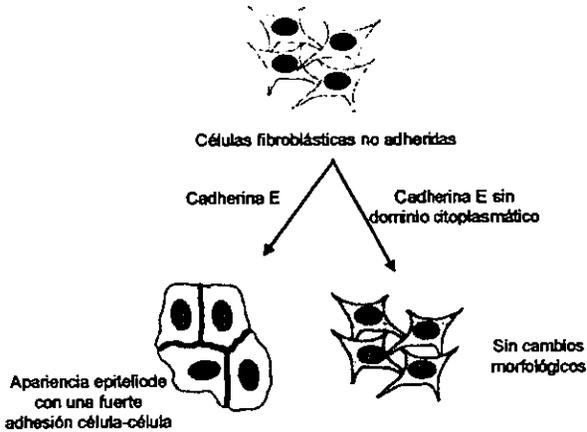


Figura 6 Unión fisiológica de células unidas por cadherina E. <sup>2</sup>

Las cadherinas clásicas son la E (epitelial), N (neural) y P (placentaria), de las cuales la E se expresa en la superficie celular y anexos, mientras que la N en la capa basal y la capa exterior de los anexos. Las cadherinas desmosomales son glucoproteínas de membrana (desmocollinas y desmogleínas). La desmogleína 1(Dsg1) es un glucoproteína de 160Kd y la desmogleína 3 (Dgs3) de 130 Kd, ambas se encuentran unidas a la placoglobina por puentes disulfuro la placoglobina y las desmocollinas 1 y 2 son proteínas citoplasmáticas de la placa desmosomal.

En las células epiteliales las principales estructuras de unión son: los desmosomas y las uniones adherentes.

Los desmosomas son formaciones similares a un disco que conectan células entre sí, en su porción intracitoplasmáticas lo hacen con filamentos intermedios (queratinas), por lo que pueden participar en el anclaje y transmisión de señales entre la membrana plasmática y el citoesqueleto. Están formados por la *desmoglea* que es una capa traslúcida de electrones de 230 nm, que en su interior tiene una banda densa llamada *cemento intercelular*, y por una placa densa de 14 a 20 nm, donde se insertan los filamentos de queratina. Esta placa contiene placoglobina, desmoplaquina, desmoyोजना, desmocalmína, pectina y queratocalmína. Las glucoproteínas desmosómicas interactúan con la proteínas de la placa densa, atraviesan la membrana plasmática y se unen entre sí en el espacio intercelular.

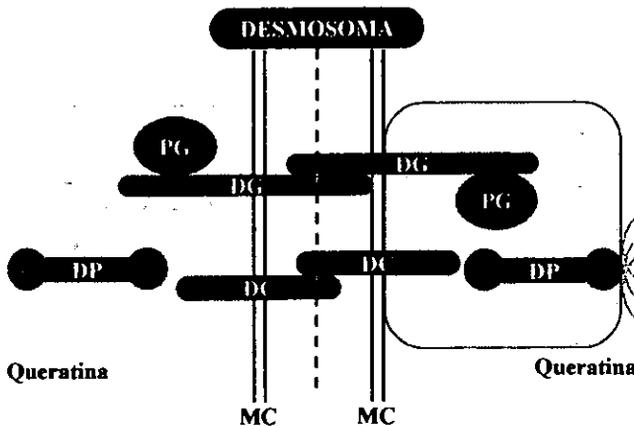


Figura 7 Estructura de los desmosomas. <sup>2</sup>

Uniones adherentes, este segundo tipo de unión tiene un espacio aproximado similar a los desmosomas, pero sin la estructura electrodensa distintiva. Sus placas son variables en tamaño y apariencia, pero generalmente menos densa que los desmosomas. Estas uniones contienen microfilamentos de actina y cadherinas

clásicas (en epidermis solo se expresa la E). Las placas densa contienen cateninas (cadherinas asociadas a proteínas citoplasmáticas), placoglobina, radixina, vinculina y actina<sup>2,43,52, 53,54</sup>.

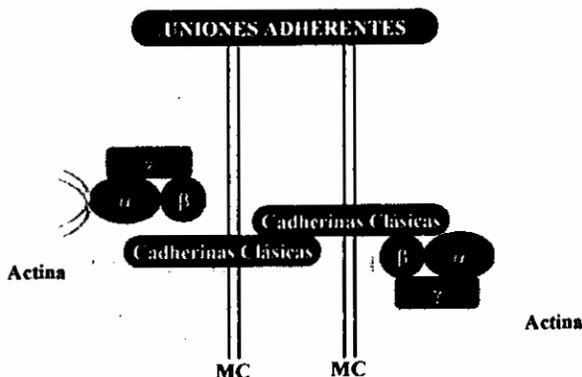


Figura 8 Estructura de las uniones adherentes<sup>2</sup>

Las cadherinas de los desmosomas y de las uniones adherentes tienen estructuras citoplasmáticas y mecanismos de interacción homofílica diferentes.

### Antígenos del pénfigo

El estudio de la patogenia del pénfigo, ha permitido establecer los antígenos tanto del pénfigo vulgar, foliáceo, así como de pénfigo paraneoplásico, herpetiforme y pénfigo IgA. Con estudios de inmunoprecipitación y estudios de inmunosanguíneos, en cultivos de queratinocitos o epidermis, se ha demostrado que el antígeno del *pénfigo foliáceo* y sus variedades clínicas incluyendo el *pénfigo foliáceo endémico*, es la desmogleína 1, una glucoproteína desmosomal de 160 Kd, *el antígeno del pénfigo vulgar* es la desmogleína 3 (una glucoproteína de 130 Kd). En el suero de ambos, pénfigo vulgar y foliáceo, estos antígenos inmunoprecipitan con la placoglobina, (una proteína de 85Kdalton, que se encuentra en los desmosomas), demostrando que la placoglobina forma un complejo molecular con los antígenos del pénfigo vulgar y foliáceo<sup>18,39,55,56</sup>.

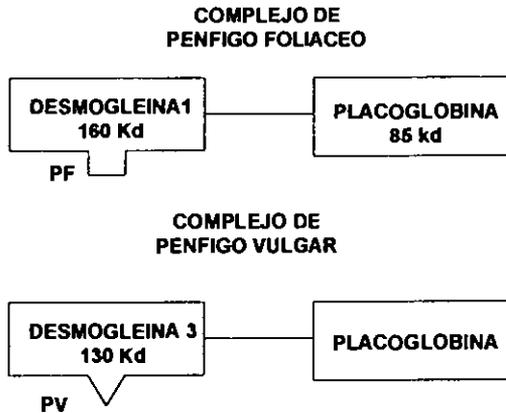


Figura 9 Antígeno del pénfigo vulgar y foliáceo. <sup>39</sup>

Además se ha observado que en caso de pénfigo asociado a neoplasias los anticuerpos precipitan un complejo proteico en el que se encuentra la desmoplaquina I. Ambas desmogleínas son miembro de la superfamilia de las cadherinas, que son moléculas de adhesión dependientes de calcio. La unión del suero a los epitopes calciosensitivos de la desmogleína 1 y 3 sugiere que pueden interferir con una función de adhesión calcio-sensitiva <sup>18,52,57</sup>.

Del suero del *pénfigo paraneoplásico* inmunoprecipitado de queratinocitos humanos, se extrae un complejo de 5 polipéptidos entre los que se incluyen desmoplaquina 1, (250Kd), la desmoplaquina II (210Kd), el antígeno del pénfigoide ampoloso 1 (BPAG1230 Kd), una glucoproteína de 190Kd, identificada como periplaquina la cual es homóloga a la desmoplaquina y una glucoproteína de membrana de 170Kd <sup>46,58,59,60,61,62</sup>. La desmoplaquina se encuentra en casi todos los tejidos estudiados, mientras que la desmoplaquina II, lo hace en preferentemente en epitelios estratificados <sup>29</sup>. Los reportes han sugerido que una proteína de 130 Kd, reconocida en el pénfigo paraneoplásico puede ser la desmogleína 3, un estudio de Amagai y colaboradores mostró que utilizando ELISA en suero de pénfigo paraneoplásico fue positivo para desmogleína 1 y 3 <sup>63,64,65,66</sup>.

En el *pénfigo herpetiforme* la mayoría de los anticuerpos IgG, atacan componentes desmosomales principalmente desmogleína 1, y ya que ésta se localiza en dermis superior, se explica la unión de los anticuerpos a dermis superior. Sin embargo también pueden atacar desmogleína 3, y afectar las zonas profundas de la epidermis, como es el caso reportado por Kubo en 1997<sup>49,67,68</sup>.

En el *pénfigo IgA*, Hashimoto y colaboradores demostraron que la desmocolina 1 es un autoantígeno para el pénfigo IgA tipo dermatosis pustular subcórnea<sup>69</sup>. En el pénfigo IgA tipo dermatosis neutrofilica, Wang y colaboradores demostraron por estudios de inmunoprecipitación que los anticuerpos anti-IgA del suero de un paciente reaccionaban con la desmogleína 3 recombinante, la cual es normalmente reconocida por los auto-anticuerpos IgG, en el pénfigo vulgar. La especificidad de los autoanticuerpos anti-IgA puede ser confirmada por ELISA.

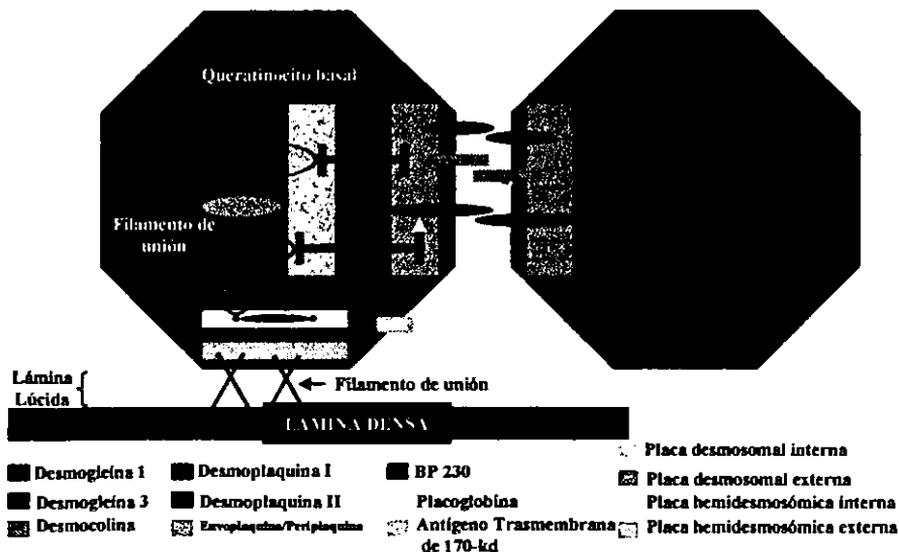


Figura 10 Antígenos de las nuevas variantes del pénfigo<sup>45</sup>

## **Variantes clínicas**

De acuerdo a criterios clínicos, patológicos y epidemiológicos se distinguen varios tipos de pénfigo.

### 1-Con acantolisis suprabasal (profundos)

- Pénfigo vulgar
- Pénfigo vegetante

### 2-Con acantolisis en las capas altas del estrato granuloso (superficial)

- Pénfigo foliáceo
- Pénfigo foliáceo endémico
- Pénfigo eritematoso

### 3-Formas de presentación raras

- Pénfigo de la infancia
- Pénfigo paraneoplásico
- Pénfigo inducido por medicamentos
- Pénfigo herpetiforme
- Pénfigo IgA

Algunas clasificaciones incluyen el pénfigo vegetante dentro del pénfigo vulgar, considerando al primero, una forma localizada del segundo, lo mismo sucede con el pénfigo eritematoso que se considera una forma localizada del foliáceo <sup>18,52</sup>.

## **Pénfigo vulgar**

Es la variante más común del pénfigo, se presenta con mayor frecuencia en judíos y personas de origen mediterráneo, afecta por igual a ambos sexos, y es más frecuente entre la 5ta y 6ta década de la vida, pero puede presentarse en ancianos y en niños <sup>1,18,39</sup> Clínicamente es una enfermedad crónica, que puede ser localizada o generalizada, afecta principalmente piel cabelluda, cara, tórax, región umbilical, zonas intertriginosas y cavidad oral ( Foto 1). Las mucosas se encuentran frecuentemente afectadas, existen ampollas y erosiones orales en 50

a 70% de los casos, pudiendo pasar varios meses antes que se diseminen a piel. Las lesiones pueden involucrar toda la mucosa oral pero se encuentran más frecuentemente en boca, paladar y mucosa gingival.<sup>18,39,70,71</sup> (Foto 2)



\*Foto 1. Paciente con ampollas y exulceraciones en tronco y extremidades. Pénfigo vulgar



\*Foto 2. Paciente con lesiones en mucosa oral. Pénfigo vulgar

Aunque la mucosa oral es la más afectada, puede estar afectadas otras mucosas, tales como faringe, laringe, esófago, conjuntiva, uretra, cervix y mucosa anal, principalmente si la enfermedad es severa<sup>18,39,72</sup>. La enfermedad se caracteriza por presentar ampollas flácidas de 1 a 10 cm, sobre piel normal o eritematosa (Foto 3), que se rompen y extienden fácilmente con la presión, dejando grandes áreas denudadas (Foto 4).



\*Foto 3. Ampolla de contenido seroso sobre piel normal



\*Foto 4. Paciente con exulceraciones y costras secundarias a ruptura de ampollas.

Las lesiones curan sin dejar cicatriz aunque pueden dejar hiperpigmentación residual, que desaparece con el tiempo. El signo de Nikolsky (un desplazamiento de la epidermis a la presión lateral del dedo), es característico pero no patognomónico, ya que se presenta en otras patologías tales como necrolisis epidérmica tóxica, penfigoide buloso, y algunos tipos de epidermolisis bulosa. El prurito no es frecuente, pero la sensación de ardor y dolor es importante e intensa<sup>18</sup>.

La afección ungueal es rara, pero se ha descrito onicomadesis, líneas de Beau y hemorragias subungueales<sup>73</sup>.

Los síntomas generales incluyen fiebre, debilidad, anorexia.

La enfermedad es de curso crónico y con recurrencias frecuentes, sin tratamiento la mortalidad es alta, sobre el 75%, actualmente con los esteroides sistémicos y la terapia adyuvante ha disminuido presentando un pronóstico más favorable<sup>74</sup>.

### **Pénfigo vegetante**

El pénfigo vegetante constituye una variante del pénfigo vulgar y representa el 5% de todos los pénfigos<sup>75</sup>. Se reconocen 2 tipos de pénfigo vegetante, de Neumann. y de Hallopeau. En 1876 Neumann describió un desorden caracterizado por ampollas coalescentes, sobre las cuales se asentaban posteriormente lesiones papilomatosas. Treinta años más tarde Hallopeau describía una enfermedad caracterizada por pústulas anulares y vegetaciones verrugosas, concluyendo que era una variante de la piodermitis pustulosa <sup>75</sup>. En el tipo Neumann el curso es similar al pénfigo vulgar pero difiere de este, en que presenta áreas denudadas que no cicatrizan con piel normal, sino que con vegetaciones verrugosas que en sus estadios iniciales a veces están cubierta por pústulas pequeñas <sup>35</sup>. En el de Hallopeau o piodermitis vegetante, en lugar de ampollas hay pústulas y luego vegetaciones verrugosas crecientes, en particular en las zonas intertriginosas., como axilas, ingles y pliegues de flexión <sup>18,35,39</sup> (Foto 5).



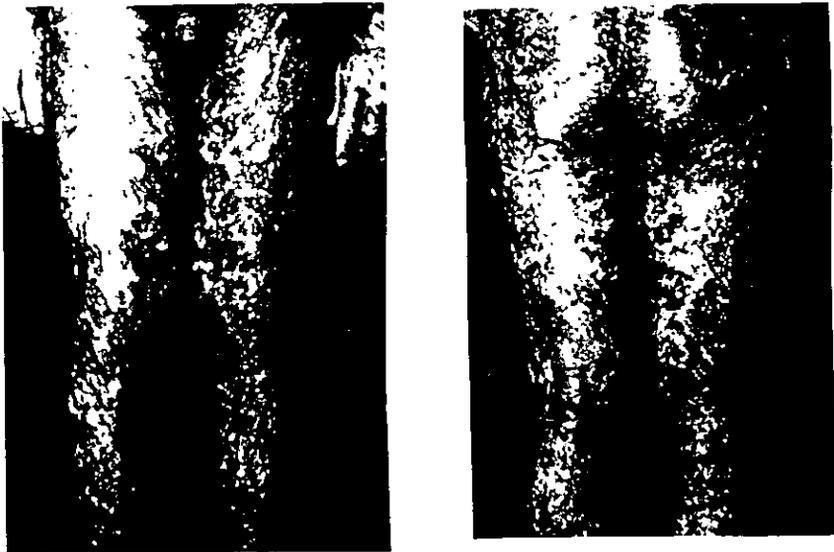
**\*Foto 5** Paciente con lesiones vegetantes en axila y estrías secundarias a tratamiento con corticoesteroides

Beutner cree que este último representa un pioderma con lesiones vegetantes. Como en el pénfigo vulgar las lesiones orales son frecuentes, y a menudo son la primera afección del pénfigo, el borde rojo de los labios es asiento frecuente de las lesiones, así como otras superficies mucosas.

Estas 2 variedades reflejan el espectro clínico del pénfigo vegetante, siendo más agresiva la variedad Neumann con ampollas que no remiten, y más benigna la variedad Hallopeau donde existe remisión espontánea.

### **Pénfigo foliáceo**

Se presenta con menor frecuencia que el pénfigo vulgar, fue descrito por primera vez por Cazenave, aparece entre la cuarta y quinta década de la vida, aunque puede observarse en niños o ancianos, con una distribución por sexo semejante. Constituye una forma superficial del pénfigo, el inicio puede ser abrupto o bien lento e insidioso, pudiendo permanecer localizada por largo tiempo, o bien extenderse y abarcar toda la superficie cutánea, presentándose como una dermatitis exfoliativa generalizada<sup>18,35</sup> (Figura 16 y 17).



\*Foto 6 y 7 Eritrodermia exfoliativa en paciente con pénfigo foliáceo

Presenta una distribución seborreica, afectando piel cabelluda, cara, región superior de tórax y espalda, y a diferencia del pénfigo vulgar muy raramente están involucradas mucosas, aún cuando la enfermedad sea extensa<sup>1,18,39</sup>. La lesión primaria es una ampolla, pequeña, que se asienta sobre una base eritematosa y menos frecuentemente en piel normal, se observan generalmente en las primeras etapas de la enfermedad ya que después es difícil de encontrar debido a su fragilidad<sup>18,35</sup>.

A menudo como lesión inicial se describe una placa eczematoide de extensión lenta; erosiones superficiales, escamas y costras son las lesiones más características. El prurito y el ardor son frecuentes, y la exposición al sol puede agravar la enfermedad<sup>1,18</sup>.

Es una enfermedad crónica, pero de mejor pronóstico que el pénfigo vulgar

### **Pénfigo eritematoso**

También denominado síndrome de Senear Usher o pénfigo seborreico (por la naturaleza de las lesiones). Es una forma localizada y menos grave del pénfigo foliáceo que se caracteriza por presentar eritema, lesiones costrosas y escamas, en cara, sobre región nasal y malar (en alas de mariposa), que recuerda al lupus eritematoso (Foto 8). También puede afectar piel cabelluda (Foto 9), la región superior del pecho, espalda y nalgas<sup>18,39</sup>. (Foto 10). Las mucosas generalmente no están afectadas. Histológica e inmunopatológicamente tiene características de pénfigo foliáceo, pero además muchos pacientes tienen serología de lupus eritematoso sistémico, especialmente anticuerpos antinucleares, y depósito de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica, además de los hallazgos comunes del pénfigo<sup>18,35,39</sup>. Existen casos reportados de lupus y pénfigo eritematoso. El pénfigo eritematoso también se ha asociado a timoma y a miastenia gravis<sup>18</sup>.



\* Foto 8 Paciente con lesiones en cara.  
Pénfigo seborreico.



\* Foto 9 Paciente con placas eritemato-  
escamosas en piel cabelluda.  
Pénfigo seborreico.



\* Foto 10 Paciente con exulceraciones y costras en cara anterior de torax

### **Pénfigo endémico o fuego salvaje**

Es una variedad del pénfigo foliáceo, que se presenta en forma endémica en América del Sur principalmente en centro y sur de Brasil (aunque también en Colombia, Paraguay y Perú) <sup>76,77</sup>. En un estudio en Túnez se observó una alta incidencia en mujeres jóvenes (20 nuevos casos por millón al año), lo que plantea la posibilidad de otro posible foco endémico en esa zona <sup>17</sup>. Afecta pacientes de todas las edades pero con mayor frecuencia a pacientes jóvenes y niños, también se ha observado una tendencia familiar. Debido a la alta frecuencia en áreas focales se ha involucrado factores ambientales o infecciosos a su etiopatogenia. En una publicación de Ethel y colaboradores se implica el agua como posible factor etiológico, esto basado en que el porcentaje de nuevos casos, es alto en la estación de las lluvias y menor en el verano seco, a la alta incidencia en regiones cercanas a los ríos, a la presencia de mercurio y tanino en el agua, y a la contaminación con metales y pesticidas <sup>78</sup>. Previamente también se había asociado a la presencia de tanino, ya que este puede unir y precipitar proteínas y como consecuencia inducir o promover el pénfigo.

Clinicamente puede ser localizado o presentarse como eritrodermia exfoliativa. Clínica, histológica e inmunologicamente es idéntica al pénfigo foliáceo.

Las formas de presentación clínica observada son : *Forma localizada o fustra*, que se localiza en áreas seborreicas, con placas queratósicas amarillo-marrón o violáceas. *Forma generalizada*, que se presenta como ampollosa exfoliativa, exfoliativa eritrodérmica y con placas queratósicas diseminadas. *La forma hiperpigmentada* se presenta en pacientes en etapa de remisión <sup>76,78</sup>.

### **Pénfigo en niños**

El pénfigo afecta generalmente a la población entre los 40 y los 60 años y es infrecuente antes de los 20 años y en una revisión mundial desde la introducción

de la inmunofluorescencia se han reportado 46 casos. La edad media de presentación es los 12 años y no existe predilección por sexo.<sup>79,80</sup> La distribución es mundial, sin embargo, es más frecuente en niños de la india comparados con los países occidentales. Se puede presentar como pénfigo foliáceo o pénfigo vulgar, siendo más frecuente éste último, pero en los pocos casos en que afecta a menores de 10 años es más frecuente el pénfigo foliáceo. Las características clínicas en cuanto a topografía y morfología son semejantes a los adultos. El diagnóstico y tratamiento temprano influyen en el mejor pronóstico<sup>80,81</sup>. El tratamiento en niños es similar a los adultos, pero tal vez con la diferencia que se prefiere no utilizar terapia con inmusupresores. Al igual que en adultos el tratamiento de primera línea es con corticoesteroides y la terapia por pulsos se prefiere al tratamiento convencional en enfermedad extensa o grave. Las dosis recomendadas son de 2 a 3 mg/kg/día y rangos de mantención de 0.5 a 0.8 mg/kg/día por 2 semanas, posteriormente en días alternos según la actividad de la enfermedad. Los principales efectos colaterales observados fueron infecciones, síndrome de Cushing y retardo del crecimiento<sup>79,80</sup>.

### **Pénfigo neonatal**

Se produce por el traspaso de anticuerpos de la madre al recién nacido y las manifestaciones clínicas desaparecen una vez que dichos anticuerpos son catabolizados. El primer caso de pénfigo neonatal se describió en 1975, cuando una mujer con pénfigo vulgar dio a luz un niño con que presentaba inmunofluorescencia directa positiva. Se han reportado un total de 9 casos neonatales y 3 mortinatos<sup>80</sup>. Los casos de pénfigo foliáceo neonatal se han reportado pero es muy infrecuente<sup>18</sup>.

### **Pénfigo paraneoplásico**

Los síndromes paraneoplásicos se definen como aquellos que son debidos a una neoplasia, frecuentemente maligna, pero que no son producto de los efectos locales del crecimiento del tumor, ni de las metástasis. Las manifestaciones

cutáneas y la neoplasia deben llevar un curso paralelo, y debe ser estadísticamente significativa

En las dermatosis ampollosas, tales como el pénfigo, el penfigoide ampolloso, la dermatosis ampollosa IgA lineal y la epidermolisis ampollosa adquirida, que se asocian en forma ocasional a neoplasias, los criterios no se cumplen plenamente y su carácter paraneoplásico es controversial. Sin embargo en 1990 Anhalt y colaboradores describieron 5 pacientes afectados por una neoplasia que presentaban una dermatosis ampollosa con características clínicas, histológicas e inmunológicas peculiares, después se han publicado varios casos de dermatosis ampollosa asociadas a neoplasias principalmente hematológicas. Después de esta primera descripción se han reportado más de 100 casos <sup>57,62</sup>. El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad ampollosa autoinmune, con características clínicas, histológicas e inmunopatológicas propias, que se presenta en el contexto de una neoplasia oculta o previamente diagnosticada. Se presenta generalmente en mayores de 50 años, aunque también se ha observado en pacientes más jóvenes, incluso niños <sup>82,83</sup>. Existen erosiones y ulceraciones dolorosas en mucosas. En piel se presentan lesiones polimorfas que incluyen máculas eritematosas, pápulas, lesiones en diana tipo eritema exudativo multiforme, vesículas y ampollas flácidas y tensas. El signo de Nikolsky es variable. Puede haber despegamientos en epitelios internos tanto simples como estratificado

La gravedad clínica es variable, depende básicamente de la neoplasia de base y puede ser mortal ya sea por las complicaciones del tratamiento o por el tumor <sup>62,84,85</sup>. Recientemente se ha reconocido que el compromiso respiratorio es una complicación severa, usualmente fatal durante el curso de la enfermedad. Se manifiesta como disnea severa conduciendo a diagnósticos errados, como bronquiolitis obliterante, síndrome de distrés respiratorio, infecciones y toxicidad pulmonar secundaria a radioquimioterapia. El tratamiento prioritario es de la enfermedad de base <sup>13,19,21</sup>, pero es beneficiosos el tratamiento con corticoesteroides, azatioprina, ciclosporina y plasmaféresis <sup>83,85</sup>.

Tabla 1 Incidencia de neoplasias en pacientes con pénfigo paraneoplásico <sup>62</sup>

Linfoma no Hodgkin	46%
Leucemia linfocítica crónica	18%
Enfermedad de Castleman	16%
Timoma	9%
Sarcoma	7%
Enfermedad de Waldstrom	4%

### **Pénfigo inducido por medicamentos**

En 1969 Degos planteó la posibilidad que el pénfigo estuviese causado por medicamentos. Este se define como un proceso acantolítico que tiene relación temporal con la ingesta de medicamentos, la frecuencia es desconocida, ya que se encuentra subestimado debido a que en muchas ocasiones no se evalúa la medicación como posible causa del cuadro ampoloso<sup>7,16,86</sup>. Se puede clasificar en 2 tipos 1) Pénfigo inducido por fármacos, en que la enfermedad aparece con la ingesta del medicamento y desaparece al retirarlo, pudiendo considerarse una reacción medicamentosa y se relaciona con los medicamentos con grupo tiol. 2)Pénfigo desencadenado por medicamentos en este caso el fármaco actúa como un desencadenante o detonante de la enfermedad, en un paciente con predisposición genética a desarrollar la enfermedad, y la evolución es independiente a la medicación <sup>15,86</sup>.

Clinicamente en un inicio existe un cuadro prodrómico, caracterizado por una reacción urticariforme o morbiliforme, en ocasiones con lesiones anulares semejante a una erupción por fármacos, posteriormente aparecen las lesiones típicas del pénfigo. El periodo de incubación es variable siendo más corto en caso de medicamentos sin grupo tiol. Puede presentarse como cualquiera de las variedades de pénfigo, sin embargo, en el pénfigo inducido por medicamentos (con grupo tiol) es más frecuentemente pénfigo foliaceo o eritematoso, en cambio el pénfigo vulgar se presenta más frecuente en el pénfigo desencadenado por medicamentos (sin grupo tiol) <sup>16,87,88,89</sup>. La afectación de mucosas se ve en el 50% de los casos y se relaciona con el pénfigo vulgar<sup>15,89,90</sup>.

Tabla 2 Clasificación del pénfigo relacionado con fármacos

FÁRMACOS	CON GRUPO TIOL	SIN GRUPO TIOL
Pénfigo foliáceo	65-70 %	15 %
Pénfigo vulgar	30-35 %	85 %
Afectación de mucosas	20-30 %	55 %
Periodo de incubación	Largo (320 días)	Corto (130 días)
Remisión espontánea	40-50 %	15 %
Curación con esteroides	40 %	80 %
Mortalidad	10-20 %	5 %
Tipo de pénfigo	Inducido	Desencadenado
Inmunofluorescencia directa	70 %	85 %
Inmunofluorescencia indirecta	50 %	65 %

Datos tomados de Brenner<sup>86</sup> y Wolff<sup>16</sup>

Los fármacos involucrados en la patogénesis del pénfigo de acuerdo a su frecuencia se enlistan a continuación:<sup>16,86,90</sup>

Tabla 3 Fármacos Relacionados con brotes de pénfigo

Más de 10 casos	Casos únicos
D-penicilamina ( 100 casos) <sup>a</sup>	Acetilsalicilato de lisina
Captopril( 22 casos) <sup>a,b</sup>	Aminofenazona
Penicilina y derivados ( 20 casos) <sup>b</sup>	Aminopiridina
	Azapropazona
Entre 5 y 10 casos	Cefadroxil <sup>b</sup>
Tiopronina (7 casos) <sup>a</sup>	Cefalexina <sup>b</sup>
Pirritinol (6 casos) <sup>a</sup>	Ceftazidima <sup>b</sup>
Rifampicina (5 casos)	Ceftriaxona <sup>b</sup>
Entre 2 y 5 casos	Fenilbutazona
Enalapril (4 caso) <sup>b</sup>	Feprazona
Piroxicam (3 casos) <sup>a</sup>	Fosfamida
Fenobarbital (2 casos)	Glibenclamida
Interleucina 2 (2 casos)	Heroína
Levodopa (2 casos)	Hidantoína
Mercaptopropionilglicina (2 casos) <sup>a</sup>	Indometacina
Pentaclorofenol (2 casos)	Nifedipina
Tiamazol (2 casos) <sup>a</sup>	Optalidon
Propranolol (2 casos)	Oxifenbutazona
	Pindolol
	Practoíol
	Progesterona
	Psoralenos + UVA
	Tiomalato sodico de oro <sup>a</sup>
	5-tiopiridoxina <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fármacos con grupo tiol

<sup>b</sup> Fármacos con grupo amida

Datos tomados de Mutasin<sup>16</sup>, Brenner<sup>86</sup> y Ruocco<sup>90</sup>.

### **Pénfigo herpetiforme**

Los criterios diagnósticos del pénfigo herpetiforme fueron descritos por primera vez por Jablonska en 1975 <sup>91</sup>, aunque pacientes con características clínicas semejantes fueron reportados en 1955, bajo el nombre de dermatitis herpetiforme con acantolisis por Floden y Gentale.

De acuerdo a estudios epidemiológicos constituye entre el 6 y 7 % de los casos de pénfigo. Se presenta entre la quinta y la octava década de la vida, sin predilección por sexo <sup>49,92</sup>. El cuadro clínico presenta características semejantes a la dermatitis herpetiforme, con eritema, vesículas, lesiones papulares y placas inflamatorias. La piel puede ser el único sitio afectado o puede existir compromiso de mucosas y el síntoma más frecuente es prurito severo. Sin embargo la clínica del pénfigo herpetiforme es atípica y se puede confundir con otras enfermedades ampollasas tales como, dermatitis herpetiforme, pénfigoide ampolloso, dermatosis ampollosa IgA lineal o pénfigo foliáceo.

### **Penfigo IgA**

Fue descrito por primera en 1982 por Wallach, Foldes y Cottenot, <sup>93</sup> bajo el nombre de dermatosis pustular subcórnea e IgA monoclonal, aunque un caso con las características clínicas e inmunológicas de la dermatosis pustular subcórnea fue descrito con anterioridad por Sneddon y Wilkinson <sup>94</sup>.

Se pueden distinguir 2 tipos: Dermatitis pustular subcórnea y dermatosis neutrofilica intraepidérmica, ésta última referida como pénfigo IgA foliáceo <sup>95</sup> y pénfigo IgA vulgar, aunque también se describe un caso de un niño de 7 años, que presentó penfigo vegetante como variedad de la dermatosis neutrofilica IgA, posterior a terapia inmunosupresora con ciclosporina y prednisona <sup>96</sup>. En la literatura mundial no se refieren más de 60 casos, con predominio del tipo dermatosis pustular subcórnea. Es de distribución mundial sin predilección geográfica, se presenta en la edad media de la vida o en ancianos con una media de 48 años, aunque también se ha visto en niños y existe una ligera

predominancia en el sexo femenino. Clínicamente presentan vesículas o pústulas sobre piel eritematosa o normal, las pústulas tienden a coalescer en un patrón anular o circinado, con costras en el área central, afecta principalmente axilas e ingles, aunque el tronco, la región proximal de las extremidades y la región inferior del abdomen también se encuentran afectadas. La afección de mucosas no es frecuente. El síntoma principal es el prurito que suele ser intenso<sup>96,97,98</sup>.

El pénfigo IgA se ha asociado a otras enfermedades principalmente gamapatías del tipo IgA, como mieloma y linfoma de células B, y también a trastornos intestinales como enfermedad de Crohn y enteropatía por gluten.

El curso de la enfermedad es crónico y benigno con buena respuesta al tratamiento adecuado.

El tratamiento de elección es con dapsona, sola o combinada con etretinato y en algunos casos se han obtenido buenos resultados con dosis moderadas de corticoesteroide<sup>50,99,100</sup>.

### **Enfermedades asociadas**

Clásicamente se ha asociado a pénfigo miastenia gravis y timoma, e incluso la concurrencia de las tres enfermedades en un mismo paciente, aunque se debe considerar que la mayoría de los casos fueron publicados antes de reconocer al pénfigo paraneoplásico como una entidad separada. También existe asociación de pénfigo tanto vulgar como foliáceo con otras enfermedades ampollas autoinmunes tales como el pénfigoide<sup>101,102,103</sup>.

Diferentes variantes de pénfigo (vulgar, vegetante, foliáceo y herpetiforme) se han asociado a pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, algunos con diagnóstico de HIV previo y en otros el diagnóstico fue simultáneo con el diagnóstico de pénfigo<sup>104,105</sup>. En un estudio epidemiológico de Micali y

colaboradores se encontró asociación con parotiditis, adenocarcinoma mamario, psoriasis, enfermedad gastrointestinal inflamatoria y principalmente con desórdenes gastrointestinales,<sup>106</sup> también hay reportes de asociación de pénfigo foliáceo con adicción a drogas subcutáneas e intravenosas, así como el caso de pénfigo vegetante en asociación con heroína intranasal<sup>75</sup>.

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

### **Histopatología**

Para el estudio histopatológico es importante que la ampolla elegida sea reciente y que pueda extraerse totalmente con la biopsia<sup>35</sup>.

En el *pénfigo foliáceo* la primera alteración es la acantolisis, la que se observa debajo del estrato córneo en la capa granular, esto lleva a la formación de hendiduras subcórneas y posteriormente a ampollas, sin embargo, el estrato córneo se pierde con facilidad por lo que es posible no observar ampollas. Las células acantolíticas que rodean las lesiones a menudo caen en las cavidades, además es frecuente encontrar pústulas subcórneas con eosinófilos. La epidermis profunda permanece intacta. En lesiones antiguas puede observarse acantosis, papilomatosis leve, hiperqueratosis y paraqueratosis. La presencia de células disqueratósicas en el estrato granuloso es diagnóstica de pénfigo foliáceo. La espongiosis eosinofílica puede estar presente. En la dermis existe infiltrado moderado, con células inflamatorias a menudo eosinófilos<sup>18,35,76</sup>.

El *pénfigo eritematoso* presenta hallazgos histológicos similares, en lesiones antiguas hay hiperqueratosis folicular con acantolisis y disqueratosis de la capa granulosa<sup>18,35,39</sup> (Foto 11).

En *pénfigo vulgar* los primeros cambios que se observan son, edema y acantolisis en la epidermis inferior con la formación de hendiduras y posteriormente ampollas. En etapas tempranas la inflamación es mínima, sin embargo puede encontrarse

espongiosis eosinofílica con o sin la presencia de acantolisis. Las ampollas bien establecidas tienen células epidérmicas aisladas o agrupadas, que al separarse del resto caen en la cavidad, estas células son redondas, con núcleos hiper cromáticos grandes y citoplasma homogéneo. Las células basales están adheridas a la dermis como una hilera de lápidas aún en áreas denudadas <sup>18,35</sup> (Foto 12).



\*Foto 11. Ampolla acantolítica subcórnea en pénfigo seborreico



\*Foto 12. Ampolla acantolítica suprabasal en pénfigo vulgar

En el *pénfigo vegetante tipo Neumann* las lesiones iniciales son histológicamente semejantes al *pénfigo vulgar*, pero con gran acentuación de las vellosidades, y proliferación descendente de bandas epiteliales. En epidermis y dermis existen abundantes eosinófilos con espongiosis eosinofílica en epidermis. Las vegetaciones verrugosas presentan acantosis y papilomatosis importante. Las vegetaciones recientes pueden presentar pústulas y abscesos de eosinófilos los que son característicos del *pénfigo vegetante*, las vegetaciones antiguas solo presentan papilomatosis e hiperqueratosis. En el tipo *Hallopeau*, se observan pústulas con acantolisis y hendiduras, las cavidades contiene eosinófilos y células acantolíticas degeneradas. (Foto 13). En epidermis puede existir un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, con espongiosis eosinofílica en epidermis. En las vegetaciones iniciales se observan abscesos pero de mayor tamaño que en el tipo *Neumann* y en vegetaciones antiguas las lesiones son semejantes.



\*Foto 13. Acantosis y ampolla suprabasal acantolítica en *pénfigo vegetante*

En el *pénfigo paraneoplásico* los hallazgos histopatológicos muestran gran variabilidad, lo que refleja el gran polimorfismo clínico de las lesiones. En muchos casos solo se observa un infiltrado inflamatorio no específico. Los principales cambios histológicos son: acantolisis suprabasal, necrosis de queratinocitos, cambios vacuolares de células suprabasales, disqueratosis de queratinocitos, exocitosis de células inflamatorias e infiltrado liquenoide con cuerpos coloides en dermis. La combinación de acantolisis, dermatitis de interfase e infiltrado liquenoide es una característica única del pénfigo paraneoplásico <sup>107</sup>.

Los hallazgos histopatológicos en el *pénfigo herpetiforme* varían mucho, Jablonska y Maciejowska espongirosis eosinofílica, con o sin células acantolíticas aisladas en la capa superior de la epidermis o pústulas intraepidérmica con neutrófilos y eosinófilos <sup>67,92</sup>. Otros reportes han mostrado una gran variación en las células del infiltrado inflamatorio, con predominancia de eosinófilos en el 20% de los casos, neutrófilos en 20% y el resto con ambas células. Debido a que los hallazgos histológicos varían de acuerdo a la etapa evolutiva de las lesiones y los hallazgos típicos de pénfigo solo aparecen en etapas tardías, es necesario en algunos casos efectuar varias biopsias

El exámen histológico en el *pénfigo IgA*, muestra una ampolla o pústula intraepidérmica, que en el caso de la dermatosis pustular subcórnea se localiza en la región superior de la epidermis (subcórnea) y en la dermatosis neutrofílica IgA, es suprabasal. Se acompaña de acantolisis superficial con infiltrado neutrofílico <sup>50,95</sup>.

### **Exámen citológico de Tzank**

Es útil en la identificación rápida de células epidérmicas acantolíticas en las ampollas del pénfigo vulgar. Se obtiene un frotis del techo y del piso de una ampolla reciente, y se colorea con giemsa. Este método se utiliza solo como estudio preliminar ya que es posible identificar células acantolíticas en otras enfermedades ampollosas y pustulares no acantolíticas<sup>35</sup>.

### Microscopía electrónica

En la microscopía electrónica (ME) todas las modificaciones del pénfigo son extracelulares, solo después de la desaparición de los desmosomas se advierte retracción de tonofilamentos y luego degeneración de células acantolíticas, sin observarse disqueratosis. En lesiones de pénfigo foliáceo la ME mostró anomalías de los desmosomas en acantolisis temprana<sup>35,108</sup>. En el inicio de los cambios se observó retracción de tonofilamentos en la placa densa desmosomal, posteriormente disminución o ausencia de desmosomas. En algunos casos es difícil la interpretación de la ME, pero todos concluyen que en alguna etapa de la acantolisis, los desmosomas son destruidos.

### Pruebas de inmunofluorescencia

Para estudios de *inmunofluorescencia directa (IFD)* de la piel en pacientes con pénfigo, se emplean cortes cutáneos perilesionales o sanos congelados y sin fijar. Se aplican anticuerpos contra IgG, IgA, IgM, C3 humanos marcados con fluoresceína, si la prueba es positiva se percibe fluorescencia en los espacios intercelulares, los anticuerpos se localizan en el punto exacto de formación de ampollas. En pénfigo vulgar y foliáceo, en la IFD positiva generalmente se detectan depósitos de IgG, pero en cerca de la mitad de los casos también de IgA, IgM, C3 (Foto 14).



\*Foto 14 Inmunofluorescencia directa en piel perilesional de un paciente con pénfigo seborreico

Para las pruebas de *inmunofluorescencia indirecta* (IFI) se utilizan cortes congelados de esófago de cobayo, de mono, o piel humana normal. Primero se agrega suero del paciente y luego anti IgG humana marcada con fluoresceína en distintas diluciones, solo se requiere IgG porque los anticuerpos del pénfigo son siempre de este tipo. Si el estudio es positivo se aprecia fluorescencia positiva en la región intercelular de la mucosa esofágica. La dilución más alta que exhibe fluorescencia señala el tipo de anticuerpos, los valores de 1:20 a 1:40 son títulos bajos, de 1:80 a 1:160 medianos y los de 1:320 o más, son altos<sup>35</sup>. En general la severidad de la enfermedad se relaciona con el título de anticuerpos, pero hay excepciones. Por lo regular se considera que todos los pénfigos tienen IFD positiva, de manera que si es negativa el diagnóstico puede ser cuestionado. La IFI es positiva en aproximadamente en el 75% de los casos, de manera que en pacientes con enfermedad inicial, localizada o en remisión puede ser negativa, y se aconseja proceder al exámen directo<sup>18,35</sup>.

En el *pénfigo inducido por fármacos*, la IFD muestra depósitos intraepidérmicos de IgG, acompañado de C3 en un 80% de los casos<sup>15,16</sup>, y en algunas ocasiones exclusivamente de C3, además, a veces se observa depósito de IgG y C3, en la unión dermoepidérmica, característico del pénfigo eritematoso<sup>88,109</sup>. La *inmunofluorescencia indirecta* es positiva en el 50 a 70% de los casos en relación con IgG4, si el cuadro es tipo pénfigo foliáceo tal como ocurre en este tipo de pénfigo. No se han encontrado diferencias entre los fármacos con grupo tiol y los que no lo tienen<sup>15</sup>. El título de anticuerpos puede ser alto o bajo, pero no se relaciona con la severidad de la enfermedad,<sup>90,110,111,112</sup> sin embargo, los títulos bajos, transitorios o la ausencia de estos, se asocia más a un pénfigo inducido. Según Anhalt los casos de inmunofluorescencia negativa son frecuentes, en estos casos la enfermedad regresa al suspender el fármaco, y la acantolisis se explicaría por efecto directo del medicamento sin mediación del sistema inmune<sup>113,114</sup>. Otros autores han observado que los anticuerpos del pénfigo inducido solo

se unen a antígenos modificados por el fármaco, por lo que no se detectarían con sustratos normales.

En el caso del *pénfigo paraneoplásico*, la IFD, sobre la piel del paciente muestra un depósito de IgG y/o complemento con un patrón intercelular en la epidermis semejante a las formas clásicas de pénfigo, además se aprecia que el depósito se produce también en la zona de la membrana basal<sup>83</sup>. Es la inmunofluorescencia indirecta la que aporta el dato clave para el diagnóstico, los anticuerpos del paciente se fijan a los epitelios planos poliestratificados, como el del esófago de mono, igual que otros tipos de pénfigo, pero también se fijan a los epitelios simples como el bronquial y el intestinal, así como al epitelio de transición urinario. La vejiga urinaria de roedor el más adecuado con fines diagnósticos<sup>57,62</sup>, en este epitelio no se expresan los antígenos del pénfigo vulgar ni foliáceo (desmogleína 1 y 3), pero, si la desmoplaquina 1, por lo que sirve para diferenciar el pénfigo paraneoplásico de las otras formas de pénfigo<sup>57</sup>.

La inmunopatología es esencial para el diagnóstico del pénfigo herpetiforme. La inmunofluorescencia directa de biopsia de piel perilesional, muestra depósitos de IgG en la superficie de los queratinocitos en epidermis superior. La inmunofluorescencia indirecta muestra anticuerpos circulantes IgG, contra la superficie celular<sup>67,91,92</sup>.

La subclase predominante en estudios de anticuerpos circulantes fue IgG4<sup>49,67</sup>.

La inmunofluorescencia directa en piel perilesional de pacientes con pénfigo IgA, muestra depósito de IgA en todos los casos, con un patrón similar a los depósitos de IgG<sup>50,95,115</sup>. En el caso de la dermatosis pustular subcórnea los depósitos se localizan en epidermis superficial, a diferencia de la dermatosis neutrofílica en que los depósitos se encuentra en todo el espesor o en epidermis profunda<sup>95,116</sup>. En la inmunofluorescencia indirecta en cambio solo en el 50% de los casos se han detectado anticuerpos circulantes<sup>50,95</sup>.

Tanto con inmunofluorescencia directa como indirecta la subclase observada es IgA1<sup>50,97</sup>.

### **Inmunoperoxidasa**

Este método diagnóstico es útil principalmente en tumores malignos. En la enfermedades ampollasas se utiliza en la localización de inmunoglobulinas ligadas in vivo, alcanzando la misma sensibilidad de la inmunofluorescencia directa, preservando mejor los detalles celulares y permitiendo la conservación de las muestras<sup>35</sup>.

### **ELISA (Análisis inmunoabsorbente ligado a enzima)**

Es un método inmunoquímico de cuantificación de antígenos<sup>117</sup>.

Tradicionalmente la detección de anticuerpos se realiza con IFI e IFD, pero estos métodos son más subjetivos, ya que dependen de la destreza del examinador y es difícil la distinción entre pénfigo vulgar y foliáceo. Utilizando antígenos recombinantes rDsg1 y rDsg3 (producidos por sistema de expresión de baculovirus) se desarrollo un método (ELISA) de gran especificidad y sensibilidad para la detección de anticuerpos contra Dsg1 y Dsg3<sup>55,56</sup>. En un estudios de Amagal y colaboradores<sup>118</sup> se buscó la mayor sensibilidad y especificidad de la prueba, para lo cual se fijaron valores de corte de 10 y 11 para pénfigo vulgar y foliáceo respectivamente, de tal manera que la sensibilidad y especificidad fue de 97,5 para pénfigo vulgar y 97.9 para pénfigo foliáceo, para la detección de antidesmogleína 1 y 3 (en pacientes sin tratamiento). Sin embargo, hubo falsos positivos en otras enfermedades ampollasas, principalmente en penfigoide buloso, así como en enfermedades de la colágena e individuos sanos, para lo cual los investigadores adicionaron una zona entre los valores de corte mencionados y 20 (zona gris). De manera que valores menores de 20 se consideraron negativos disminuyendo así la cantidad de falsos positivos. En pacientes que presentaban remisión de sus lesiones y que se encontraba en tratamiento, los valores de ELISA

disminuyeron en forma paralela con la mejoría de la enfermedad, y cuando hubo remisión completa los valores fueron negativos, de igual forma al presentar nuevamente lesiones los valores se positivizan, de manera que también sería una arma útil para el control de la actividad de la enfermedad. Los criterios para el diagnóstico de pénfigo vulgar son Dsg3(+) con Dsg1(+) o (-), para pénfigo foliáceo Dsg1(+) y Dsg3(-)<sup>55,56,11B</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial de pénfigo incluye una gran variedad de enfermedades ampollasas y no ampollasas.

*Penfigo vulgar* debe diferenciarse de pénfigo paraneoplásico, pénfigo herpetiforme, pénfigo inducido por medicamentos, pénfigo benigno familiar, penfigoide buloso y cicatrizal, epidermolisis ampollar, síndrome de Steven Johnson, eritema polimorfo, dermatitis herpetiforme, liquen plano buloso, impétigo y prúrigo por insectos

En pénfigo vulgar oral con candidosis, estomatitis herpética aguda (principalmente en niños), eritema multiforme grave, enfermedad de Behcet, liquen plano ampollado. El pénfigo en mucosa anogenital debe diferenciarse de liquen plano, enfermedad de Behcet, herpes genital y enfermedades de transmisión sexual.

*Penfigo vegetante* debe diferenciarse de tuberculosis verrugosa, toxicodermias vegetantes y pénfigo benigno familiar.

*Penfigo foliáceo* con pénfigo herpetiforme, pénfigo IgA, pénfigo inducido por medicamentos y eritodermias exfoliativas

*Penfigo eritematoso* con lupus eritematoso cutáneo, dermatitis seborreica

*Penfigo herpetiforme* con pénfigo foliáceo y vulgar, dermatosis bulosa IgA linear penfigoide bulosos y dermatitis herpetiforme.

*Penfigo IgA* con dermatosis pustular subcórnea, dermatitis herpetiforme, pénfigo herpetiforme, pénfigo foliáceo y dermatosis bulosa IgA lineal.

*Pénfigo paraneoplásico* con eritema multiforme mayor, pénfigo vulgar, necrolisis epidérmica tóxica, epidermolisis bulosa adquirida, pénfigo inducido por medicamentos, penfigoide buloso y cicatrizal, enfermedad de Behcet, estomatitis aftosa, liquen plano.

## **TRATAMIENTO DE PÉNFIGO**

La eficacia de los esteroides está bien establecida en el tratamiento del pénfigo, sin embargo, no existe consenso en cuanto a las dosis iniciales que se necesitan para la remisión, y a sus efectos en el posterior curso de la enfermedad. Algunos autores dicen que debe iniciarse con una dosis de prednisona de 200 mg /día y aún más, para una mejor sobrevida y más larga remisión, pero dosis de 180 mg son una importante causa de muerte por tratamiento. Por esta razón otros autores recomiendan dosis intermedias o bajas, especialmente si se utiliza terapia adyuvante. La falta de estudios prospectivos contribuyen al dilema de la dosis de inicio y mantención <sup>11</sup>.

La mortalidad, morbilidad y el tiempo de remisión son los mejores parámetros para evaluar la eficacia de la terapia. En general el tratamiento sigue un esquema estandarizado, dividiéndose en cuatro fases: 1) una fase de control en que no hay aparición de nuevas lesiones y las que habían cicatrizan, ajustando la dosis inicial de acuerdo a la respuesta clínica (aumentando la prednisona o agregando inmunosupresores u otra terapia adyuvante), 2) una fase de consolidación, en que se disminuye la dosis de prednisona a 20 mg día, de 5 mg cada 5 a 7 días, 3) una dosis de mantención en que la dosis se disminuye a 5 mg día, esta disminución es gradual y se mantiene por meses. 4) una fase de remisión, que en algunos casos mantiene la dosis en 5 mg de prednisona y en otros suspende <sup>74,119,120</sup>.

En un estudio retrospectivo de 11 años Morellou y colaboradores estudiaron 3 grupos de pacientes, divididos según la dosis inicial de prednisona. El primer grupo se manejó con prednisona en dosis de 40 a 100 mg, el segundo con dosis de 100 o más mg, y el tercero con dosis de 40 mg en días alternos, más azatioprina. Ellos encontraron que dosis de esteroides de 80 mg día o menos, tienen menor posibilidad de controlar la enfermedad, siendo mayor el tiempo requerido para alcanzar las dosis de 20 mg, y no disminuye el riesgo de mortalidad, esto concuerda con lo encontrado por otros autores; siendo la dosis de 80 a 100 mg la más efectiva para el control de la enfermedad, sin embargo, también se asoció con una alta mortalidad <sup>74,119,121</sup>. Las dosis de 100 a 140 utilizadas en enfermedad severa son inefectivas para el control de la enfermedad y el resultado final. Los mejores resultados se obtuvieron con el tratamiento combinado, además se encontró que cuando la terapia se inicia cuando solo hay afección de mucosas es mejor que cuando afecta piel y mucosas, lo que difiere de lo reportado por otros autores, sin embargo es importante considerar que el número de pacientes es pequeño, y el estudio retrospectivo <sup>122</sup>.

En cuanto a la dosis inicial de prednisona y su relación con la morbimortalidad, existen discrepancias, ya que algunos autores no creen que exista relación, en cambio otros autores como Ahmed and Moy, Lever and Schaumburg-Lever, piensan que tanto las altas dosis iniciales como el tiempo que éstas se utilizan influyen en la morbi-mortalidad, ya que las causas de muerte se deben en gran parte a los efectos secundarios, entre los cuales la infección es una de las principales <sup>122,123</sup>.

Es difícil la valoración de la terapia adyuvante del pénfigo debido principalmente a que los diferentes estudios incluyen pocos pacientes, a que el curso clínico, la extensión y la severidad es diferente y a la presencia de los efectos indeseable de los diferentes tratamientos.

## **Corticoesteroides**

### *Corticoesteroides orales*

En general se usan 3 esquemas de tratamiento para el pénfigo, uno es el inicialmente utilizado por Lever y Schaumburg, con altas dosis de prednisona (200 a 400 mg día), por 6 a 8 semanas, con rápida disminución de las dosis hasta alcanzar niveles de mantención de 15 mg <sup>124</sup>. Posteriormente los mismos autores modificaron el esquema, y pacientes con enfermedad leve fueron manejados con 40 mg de prednisona en días alternos, conjuntamente con algún inmunosupresor, (comunmente azatioprina), por al menos un año. Los pacientes con enfermedad progresiva o severa eran manejados inicialmente con 200 a 400 mg de prednisona por 5 a 10 semanas, luego se reducía a 40 mg por día la primera semana de reducción y posteriormente a 30 mg la segunda semana, y 25 mg la tercera semana, luego cambiaban a un tratamiento combinado utilizado en formas más leves <sup>74</sup>.

Por otro lado se sabe que la severidad del pénfigo es variable, Bystryn recomienda un esquema flexible que se ajuste a las necesidades del paciente, en enfermedades leves, se inicia con 20 mg día por 2 semanas, los pacientes que no responde al tratamiento o que inicialmente tienen una extensa o progresiva enfermedad son tratados con prednisona en dosis de 80 a 90 mg /día, esta dosis es rápidamente aumentada en un 50% en 4 a 7 días, hasta que la actividad es controlada, manteniéndose la dosis hasta que la mayoría de las lesiones desaparecen (80-90%) y disminuyéndose al 50% en 2 semanas.

Bystryn recomienda la terapia adyuvante solo si los corticoesteroides están contraindicados, existen serios efectos colaterales, o si las dosis no se pueden reducir por la aparición de nuevos brotes <sup>121</sup>.

### *Terapia con pulsos de megadosis de corticoesteroides*

Las megadosis de metilprednisolona se indican en pacientes que no responden a altas dosis de esteroide oral, la razón de ello es que la terapia en pulsos es más efectiva en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes que la terapia oral.

Las dosis generalmente utilizadas son 1 gr /día de metilprednisolona IV, por 2 a 3 hrs por 5 días, presentando un rápido control de la enfermedad, en algunos casos con la desaparición de Nikolsky en 48 hrs, generalmente es bien tolerado en pacientes jóvenes y saludables. Los efectos colaterales son cambios del estado de ánimo, insomnio, irritación gástrica, eritema facial y aumento de peso <sup>120,125</sup>.

Las complicaciones serias ocurren generalmente en pacientes crónicos e incluyen hipertension arterial, infarto al miocardio, desbalance hidroelectrolítico, arritmias y pancreatitis. Los diuréticos aumentan el riesgo de desequilibrio electrolítico y arritmias. El tiempo de administración es corto y se debe continuar con corticoesteroide orales <sup>126</sup>.

### *Corticoesteroides intralesionales*

El corticoesteroide utilizado es acetónido de triamcinolona que se utiliza en diluciones de 5 a 10 mg por ml. en lesiones cutáneas y de 10 a 20 mg /ml. en lesiones de mucosas, pudiendo agregarse epinefrina para alargar el tiempo de acción; se debe inyectar individualmente, directamente en las lesiones, y se debe reaplicar en 1 a 2 semanas, hasta que cicatrice; si no hay mejoría en el sitio de aplicación después de 2 a 3 inyecciones se debe discontinuar. El efecto secundario es atrofia en el sitio tratado.

Se utiliza en pacientes con pénfigo leve, que se presentan con pocas lesiones, en lesiones recalcitrantes como las de mucosa oral, en el tratamiento de nuevas

lesiones en pacientes que se encuentran en dosis de reducción, para no aumentar la dosis sistémica <sup>120</sup>.

### **Terapia adyuvante**

Se utiliza porque de esta manera se puede disminuir la dosis de corticoesteroide, disminuyendo los efectos adversos con un mejor control de la enfermedad, disminución de la mortalidad y mayor remisión de la enfermedad. La terapia adyuvante se puede clasificar de acuerdo al mecanismo de acción en:

- 1- *Drogas inmunosupresoras*: ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, metotrexate. Suprimen la respuesta inmune, disminuyendo o eliminando los anticuerpos del pénfigo, pero no disminuyen los niveles de inmunoglobulinas séricas, el mecanismo por el cual actúan en forma selectiva no se conoce.
- 2- *Drogas anti-inflamatorias(inmunorreguladoras)*: Dapsona, antimaláricos se desconoce su mecanismo de acción
- 3- *Procedimientos inmusupresores*: plasmaféresis, y fotoféresis, que remueven o regulan la disminución de anticuerpos patógenos <sup>120</sup>.

### **Drogas inmunosupresoras**

Aún cuando no hay estudios controlados de las drogas inmusupresoras, la mayoría de los autores piensan que estos agentes disminuyen los efectos de los esteroides, disminuyendo los efectos colaterales y aumentando el número de remisiones <sup>127,128</sup>. La mayoría de los estudios publicados (tratamiento con inmusupresores de 5 pacientes o más), se manejaron conjuntamente con esteroides, por lo que es difícil la adecuada valoración de su efecto. Además la forma como se indica varía, ya que en algunos pacientes se utiliza en forma oral y en otros intravenosa, en algunos se introduce tempranamente y en otros en forma tardía <sup>74,129</sup>.

Generalmente la terapia se inicia con inmusupresores y con glucocorticoides, estos se utilizan en dosis moderada (40 mg en días alternos) o bien en altas dosis (250 mg/día), dependiendo de la actividad de la enfermedad, aunque algunos autores prefieren ver si se puede controlar solo con corticoesteroides e indicarlo solo cuando existen contraindicaciones para los esteroides, si estos no controlan la enfermedad o si se quieren disminuir las dosis de esteroides para disminuir efectos adversos <sup>18</sup>.

### ***Azatioprina y ciclofosfamida***

En cinco estudios con un total de 51 pacientes que fueron tratados con ciclofosfamida oral se presentó una mortalidad del 4% en promedio, con un amplio rango de 0 a 20%, y una remisión completa de 32% con un rango de 0 a 80%, estas grandes variaciones se explican por el pequeño número de pacientes de cada estudio <sup>121,130,131,132</sup>.

En 7 estudios, con un total de 105 pacientes, que fueron tratados con azatioprina, hubo una mortalidad de 1.9% en promedio, con un rango de 0 al 6%, y una remisión promedio de 28%, con un rango de 4 a 57% <sup>74, 133,134,135,136,137</sup>.

Lever y Schaumburg-Lever trataron 21 pacientes, 13 de ellos con enfermedad leve, con inmunosupresor diario (generalmente azatioprina) y prednisona de 40 mg en días alternos; en enfermedad severa se utilizó 200 a 350 mg de prednisona, hasta la cicatrización de las lesiones, luego se prosiguió con terapia combinada, obteniendo remisión en 57% de los pacientes y no hubo mortalidad<sup>74</sup>. Los resultados fueron mejores que los obtenidos por los mismos autores con un esquema rígido <sup>138</sup>. No está claro si los mejores resultados se deban a la terapia adyuvante, a la flexibilidad de los esquemas o a la evolución natural del pénfigo. (Aberer y colaboradores). En un estudio de 29 pacientes, tratados con 80 a 200 mg de esteroides y 150 a 250 mg de azatioprina, se obtuvo una remisión del 45% y solo un paciente murió (6%). Otros autores también han reportado mejoría

serológica y clínica en la mayoría de los pénfigos en pacientes con terapia combinada<sup>74,127,132,134</sup>. No parece ser significativa la diferencia entre azatioprina y la ciclofosfamida, sin embargo, existe la creencia que esta última sería más efectiva, esto basado en un estudio de 4 pacientes que respondieron a ciclofosfamida, cuando la azatioprina no funcionó, sin embargo hay que tomar en cuenta que también se les aumento la dosis de esteroide o se agregó sulfonas<sup>128</sup>. En cuanto a los efectos tóxicos, la ciclofosfamida es más tóxica que la azatioprina, principalmente en grandes cantidades, puede inducir cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga así como otras neoplasias, además de infertilidad y teratogenicidad, lo que es importante si se da en pacientes jóvenes en edad reproductiva<sup>18,120</sup>. Los efectos tóxicos sobre gónadas se manifiestan como amenorrea, azoospermia e infertilidad, son dosis dependiente y pueden ser irreversibles. Pueden ocurrir hasta con 6 g. de ciclofosfamida. La afección con azatioprina puede darse pero es menos común, estos efectos pueden prevenirse con un banco de esperma y en el caso de las mujeres la contracepción oral ayuda a proteger al ovario<sup>120</sup>.

#### *Pulsos de ciclofosfamida*

Esta forma de administrar la ciclofosfamida se ha utilizado con buenos resultados y menos efectos colaterales que la ciclofosfamida oral, en pacientes con lupus eritematoso, nefritis lúpica, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Behcet<sup>120,139</sup>. Se ha administrado sola o con pulsos de corticoesteroides intravenosos.

*Combinación con pulsos de corticoesteroides intravenosos:* Parischa y colaboradores, fueron los primeros en usar esta combinación, utilizaron ciclofosfamida en dosis de 500 mg combinada con dexametasona intravenosa en dosis de 100 a 136 mg (equivalente a 667 a 907 mg de prednisona) el primer día, seguida por dexametasona sola, en días 2 y 3; este esquema se repitió cada 2 a 4 semanas, con corticoesteroides orales y ciclofosfamida en dosis de 50mg por un año. La mortalidad fue de un 3%, y la remisión se indujo en un 37%, 5 pacientes tratados con este esquema tuvieron una remisión completa de 4 a 9 años<sup>139</sup>.

Surrinder y Kanwar manejaron 50 pacientes con este esquema, al igual que Appelhans que trató 20 pacientes con enfermedades ampollosas, de los cuales 11 tenían pénfigo, después de 6 meses 13 pacientes no tenían síntomas, y no hubo muertes durante ese periodo<sup>140</sup>. Estos resultados no difieren significativamente de los de ciclofosfamida oral, además es difícil determinar que agente terapéutico es responsable de los resultados, ya que también se manejó con corticoesteroide y ciclofosfamida oral.

*Pulsos de ciclofosfamida sin corticoides intravenosos.* Fue reportado por Pandya, los pulsos fueron dados con dosis bajas de corticoesteroides orales, y ciclofosfamida oral, los pacientes mejoraron, pero tardamente (7 a 11 meses). Debido a que estos esquemas se dan por cortos tiempos los efectos colaterales deberían ser menores, sin embargo existe amenorrea en el 62% de las pacientes y la cistitis hemorrágica es frecuente<sup>120,141</sup>.

#### *Ciclosporina*

Es un inhibidor selectivo de la respuesta inmune mediada por linfocitos T, el mecanismo por el que mejora el pénfigo que es una enfermedad de células B no está claro. La ciclosporina fue utilizada por primera vez en el tratamiento del pénfigo por Thivolet y colaboradores, 2 pacientes con recaída de la enfermedad que no respondieron a prednisona 1mg/día, respondieron a ciclosporina 6 mg/día, después de 2 semanas. Barthetlemi y colaboradores manejaron 9 pacientes, de los cuales los pacientes con dosis moderadas de corticoesteroides, a los que se les adicionó ciclosporina de 6 a 8 mg/kg día mejoraron, mientras que los que se manejaron con ciclosporina unicamente, solo 1 mejoró. Lapidoth reportó que pacientes a los que se les agregó ciclosporina en dosis de 5 mg por kg/día (para lograr niveles sanguíneos de 100 a 150 grs/lt) y que se les había dado prednisona en dosis de 60 a 80 mg/día, disminuyeron el tiempo de hospitalización, la dosis total de prednisona y la aparición de nuevas lesiones, comparados con aquellos a los que se les dio solo prednisona (120 mg/día)<sup>138,142</sup>.

En un estudio que comparaba la ciclosporina con la ciclofosfamida, en el tratamiento de síndrome nefrotóxico, la ciclofosfamida fue más efectiva en la prevención de las recaídas.

Los efectos colaterales de la ciclosporina incluyen nefrotoxicidad, hipertensión, anormalidades enzimáticas, anormalidades neurológicas como parestesias, gingivitis hipertrófica, dolor y pesadez muscular <sup>138</sup>. En esta limitada experiencia la ciclosporina, es moderadamente útil si se utiliza sola, siendo mejor su eficacia en combinación con esteroides. La ciclosporina oral (100mg/día) ha sido utilizada en el tratamiento de lesiones orales, (basados en su uso en pénfigoide cicatrizal) 3 veces por semana por 5 minutos y luego es expectorada, sin embargo es menos efectiva que la triamcinolona oral y más cara <sup>143</sup>.

### ***Agentes anti inflamatorio(inmunorreguladoras)***

#### *Sales de oro*

Penneys y colaboradores la utilizaron para el tratamiento del pénfigo en 1976 <sup>144</sup>. Las formulaciones pueden ser parenterales u orales (auranofin). Comparado con las preparaciones parenterales auranofin tiene niveles sanguíneos más prolongados, y menor acumulación en tejidos, además tiene menos efectos colaterales a nivel renal (aunque más a nivel intestinal). Por tanto sus ventajas son mayor facilidad para su administración y menos efectos tóxicos, aunque su efectividad comparativa se desconoce, en artritis reumatoide es menos efectiva.

#### *Dapsona*

Se ha observado que la dapsona es útil en pacientes con formas superficiales de pénfigo y en pénfigo con espongiosis eosinofílica. En un estudio de Basset y colaboradores, en que se utilizó dapsona en dosis de 200 a 300 mg/día 5 de 9 pacientes presentaron una mejoría del 50 % a los 15 días de tratamiento, todos los pacientes con buena respuesta a la terapia, tenían una forma leve, mientras que 3 de los pacientes en los que no hubo respuesta tenían enfermedad severa <sup>145</sup>.

Ninguno de los pacientes recibió terapia con esteroides. Leibowitz y Vos reportó un caso de pénfigo foliáceo con mejoría completa, en el que se utilizó dapsona en dosis de 100mg y en los cuales no se usaron corticoesteroides <sup>146</sup>. Se considera que la dapsona es una buena opción en pénfigos superficiales, principalmente en aquellos con títulos bajos de anticuerpos, ya que es una droga relativamente segura con menos efectos tóxicos que otras terapias adyuvantes <sup>147</sup>.

Los efectos adversos incluyen agranulocitosis, anemia aplásica, y otras discrasias sanguíneas, además de reacciones cutáneas como dermatitis exfoliativa, eritema tóxico y necrosis epidérmica tóxica. En cuanto a su uso en embarazo y lactancia, la dapsona atraviesa la placenta y se excreta por la leche materna, sin embargo no se ha observado daño en el feto <sup>148</sup>.

#### *Antimaláricos.*

Existen reportes anteriores de drogas antimaláricas (cloroquinas e hidrocloroquinas) utilizadas en el pénfigo superficial. El mecanismo de acción se desconoce, pero al igual que la dapsona tienen propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras, se piensa que su efecto se pueda deber al efecto fotoprotector de estas drogas. Hymes y Jordan reportaron 3 pacientes con pénfigo foliáceo, agravado por la luz ultravioleta (UV), mal controlados con dosis moderadas de prednisona, que tuvieron una buena respuesta con el tratamiento con hidrocloroquina en dosis de 200 mg/día <sup>149</sup>.

#### *Nicotinamida y tetraciclina*

Chaffings y colaboradores utilizaron nicotinamida 1,5 grs/día y tetraciclina 2 g/día para tratar 11 pacientes con pénfigo, obteniéndose remisión completa en 5 pacientes.

Debido a que su utilización es relativamente segura debería estudiarse para verificar su eficacia <sup>150</sup>.

## **Procedimientos inmunomoduladores**

### *Plasmaféresis*

El objetivo de este procedimiento es la remoción de los anticuerpos responsables de la enfermedad. Sin embargo existe un mecanismo de regulación tipo retroalimentación que regula los niveles de anticuerpos circulantes, de tal manera que pueden formarse nuevos anticuerpos que reemplacen a los removidos y dar como resultado títulos de anticuerpos inclusive más altos. De manera tal, que la efectividad de la plasmaféresis depende del balance entre lo que se remueve y lo que se produce.

En los primeros estudios en pequeños grupos de pacientes, se observó que por lo regular la disminución de los niveles de anticuerpos mejoraba la condición de pacientes cuya enfermedad era resistente a esteroides. Guillaume y colaboradores publicaron un estudio en que no se encontraron diferencias entre los grupos tratados con plasmaféresis y prednisona de aquellos con prednisona sola, este estudio difiere de otro anterior por Rougeau, en el que la asociación de plasmaféresis y altas dosis de corticoesteroide e inmunosupresores producía mejoría clínica y disminución en los niveles de anticuerpos<sup>151</sup>. Esta disrelación se explica porque el tratamiento inmunosupresor previene el rebote. Resultados similares fueron obtenidos por Tam-lim y Brystry, en que se comparó un grupo que se manejó con plasmaféresis, corticoesteroide e inmunosupresor, y otro con dosis similares de corticoesteroide e inmunosupresor pero sin plasmaféresis, con una disminución a las 3 semanas de 83% de los niveles de anticuerpos contra el 18% en grupo control. Así mismo hubo más rápida mejoría clínica, pero la mortalidad fue similar en ambos grupos. En otro estudio se obtuvo resultados semejantes, en que en los pacientes sin inmunosupresores fue difícil obtener la disminución de los niveles de anticuerpos<sup>120</sup>. De esto se concluye que la plasmaféresis debe utilizarse asociada a inmunosupresores.

## **CURSO Y PRONÓSTICO**

Los datos para evaluar el pronóstico del pénfigo, antes y después del tratamiento con corticoesteroides deben valorarse con cuidado, ya que incluye datos de morbi-mortalidad que pueden deberse a la enfermedad en si misma, o bien ser consecuencia de la terapia utilizada, también debe considerarse que se trata de estudios que incluyen diferentes tipos de pénfigo.

Antes del advenimiento de los esteroides la mortalidad alcanzaba el 75 %, en el primer año, con porcentajes de remisión del 7%. Con la llegada de los esteroides la mortalidad se redujo al 30 % en los años 50 al 70, posteriormente disminuyó al 5,9 %, lo que coincidió con la terapia con inmunosupresores, aunque la mejoría en el pronóstico no se debió solo a ellos, sino también al diagnóstico de formas leves, tratamiento temprano, mejoría de las complicaciones (que actualmente son la principal preocupación) y a los efectos colaterales del tratamiento. La mortalidad ocurre generalmente en los primeros años de la enfermedad, siendo las causas más importantes la infección y el tratamiento (que se indica en dosis de inmunosupresión para controlar la enfermedad) <sup>120,122,153</sup>.

Otro dato estadístico para valorar eficacia de tratamiento es la remisión, sin embargo, esta no corre paralela a la gran disminución de la mortalidad ya que entre los años 50 y 70 fue de un 20.5 % en promedio, mientras que en la pasada década solo alcanzó el 28.1 %. La remisión es completa cuando se encuentra libre de lesiones y sin tratamiento, o parcial, en que no presenta lesiones pero mantiene alguna forma de tratamiento. Se considera que esta valoración se ha subestimado, ya que muchas veces no se incluyen pacientes con remisión completa porque presentan algunos períodos de enfermedad o pacientes con remisión que siguen entratamiento que podrían no necesitar.

Aunque el pénfigo vulgar sea inicialmente limitado debe ser tratado ya que generalmente se extiende, el pronóstico es malo sin terapia, y la mortalidad alta si el tratamiento es tardío, en el caso del pénfigo foliáceo como la enfermedad puede

estar limitada por años, en algunos caso no es necesaria la terapia sistémica, siendo suficiente los esteroides tópicos, sin embargo si es extensa o está activa, el tratamiento es similar al pénfigo vulgar

En conclusión se puede decir que muchos factores influyen en el mejor pronóstico del pénfigo, entre ellos el diagnóstico y la terapia en etapas tempranas de la enfermedad, el manejo adecuado de las complicaciones, principalmente de las infecciones, la variedad de pénfigo de la que se trate (siendo mayor la mortalidad en pénfigo vulgar), la diseminación y la velocidad de extensión de la enfermedad, la edad (siendo peor el pronóstico en pacientes ancianos), la respuesta al tratamiento y las dosis de corticoesteroides utilizadas <sup>120,122,153,154</sup>.

### **Problema**

¿ Cuales son las características clínicas epidemiológicas de las diferentes variedades pénfigo ?

### **Objetivo general**

Conocer la frecuencia de pénfigo en la clínica de enfermedades ampollasas, en el Centro Dermatológico Pascua, en el período comprendido de enero de 1990 a diciembre de 1999.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de las enfermedades ampollasas
- Determinar la frecuencia de las enfermedades ampollasas según el diagnóstico inicial
- Determinar la correlación clínico-histopatológica
- Determinar la frecuencia del pénfigo en relación a las otras enfermedades ampollasas
- Determinar las características clínicas epidemiológicas de pénfigo
- Valorar asociación con factores desencadenantes
- Valorar enfermedades asociadas con pénfigo
- Valorar el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico definitivo.
- Evaluar cual fue el tratamiento anterior al diagnóstico definitivo
- Determinar el tratamiento indicado
- Valorar reacciones adversas

### **Material y método**

#### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional .

***Población en estudio***

Expediente de todos los pacientes de enfermedades ampollosas no infecciosas de la clínica de enfermedades ampollosas.

***Tamaño de la muestra***

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de pénfigo, que cumplan con criterios clínicos o histológicos, en el periodo comprendido de enero de 1990 y diciembre de 1999 en el Centro Dermatológico "Ladislao de la Pascua"

***Criterios de inclusión***

- Expedientes de pacientes de la clínica de ampollas del Centro Dermatológico Pascua
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo clínico o histológico
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes de cualquier edad
- Pacientes con o sin tratamiento previo

***Criterios de exclusión***

- Expedientes incompletos

***Método de trabajo***

Se revisaron todos los expedientes de la clínica de enfermedades ampollosas para organizar, clasificar y cuantificar los siguientes datos: número de expediente, edad, sexo, variedad clínica, topografía, morfología, tiempo de evolución, edad de inicio de las lesiones, tiempo previo a su diagnóstico, si tiene tratamiento previo o no, si existe enfermedad asociada, tipo de tratamiento utilizado y reacciones adversas, de acuerdo a los criterios de inclusión.

**Variables y criterio de evaluación**

- Variedades de enfermedades ampollosas en pénfigo, penfigoide, dermatitis herpetiforme, penfigo benigno familiar y otras
- Tipo de pénfigo en foliáceo, eritematoso, endémico (fuego salvaje), vulgar, vegetante, variedades especiales.
- Sexo en masculino, femenino
- Edad en rangos de frecuencia de 10 años
- Tiempo previo al diagnóstico en meses
- Factores desencadenantes en sol, trauma, estrés, embarazo, drogas, otros
- Enfermedades asociadas en colágenas, ampollas, neoplasias, infecciones, gastrointestinales, hipertensión arterial, diabetes mellitus, psicológicas, obesidad y otras
- Tratamiento previo con esteroides sistémicos tópicos, inmunosupresores, antiinflamatorios, otros
- Topografía en piel cabelluda, cara, nariz, mejilla, pabellón auricular, cuello, tronco, axilas, ingles, región umbilical, extremidad superior, extremidades inferiores, mucosa oral, conjuntival, ano-genital y uñas
- Topografía de inicio
- Morfología en ampollas, placas eritemato-escamosas, exulceraciones, pústulas, costras, eritema, escama, vegetaciones, manchas, cicatrices y Nikolsky
- Morfología de inicio
- Tamaño de ampollas en pequeñas (menor de 2 cm) y grandes
- Consistencia de ampollas en flácidas y tensas
- Contenido de la ampolla en seroso y hemorrágico
- Disposición de las ampollas en aislada y agrupadas
- Piel circundante en normal y eritematosa
- Sintomatología en dolor, prurito, astenia, adinamia, pérdida de peso, fotosensibilidad, disfagia, odinofagia y otras
- Tratamiento inicial en esteroides sistémicos, tópicos, inmunosupresores, inmunomoduladores y otros

- Tratamiento durante la evolución de la enfermedad en esteroides sistémicos, tópicos, inmunosupresores, inmunomoduladores y otros
- Reacciones adversas en infecciones sistémicas, tópicas, gastrointestinales, hipertensión arterial, diabetes mellitus, psicológicas, obesidad, anemia, metahemoglobinemia, anisocromia, dermatitis acneiforme y síndrome de Cushing

***Análisis de datos***

Se estimará frecuencias simples y promedios sobre las características clínicas de los pacientes con pénfigo, se determinaran medidas de dispersión sobre la edad y se establecerá una correlación clínico-histopatológica para confirmar el diagnóstico.

RESULTADOS

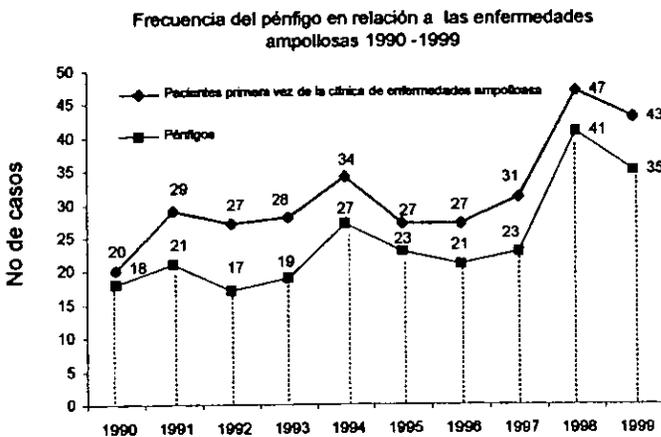
*Incidencia y prevalencia de las Enfermedades Ampollosas en el Centro Dermatológico Pascua*

Se revisaron 313 expedientes de pacientes de la Clínica de Enfermedades Ampollosas del Centro Dermatológico Pascua de enero 1990 a diciembre 1999, encontrando una prevalencia de 6.7 casos por cada 10,000 pacientes que acuden de primera vez a la consulta externa, la frecuencia de casos por año se lista a continuación. En cuanto al pénfigo se encontró que la prevalencia fue 5 x 10,000 habitantes constituyendo el mayor número de casos de la clínica.

Tabla 4 Frecuencia de enfermedades ampollasas

Años	Pacientes de primera vez del CDP	Pacientes de primera vez de la clínica	Pénfigos	Frecuencia X 10,000
1990	54430	20	18	3.31
1991	52391	29	21	4.01
1992	50585	27	17	3.36
1993	59449	28	19	3.20
1994	55557	34	27	4.86
1995	47550	27	23	4.84
1996	44211	27	21	4.75
1997	39448	31	23	5.83
1998	41808	47	41	9.81
1999	40111	43	35	8.73
Total	485540	313 (6.7)	245	5.05

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 1

### Enfermedades de la clínica de ampollas

De acuerdo al diagnóstico clínico inicial de las enfermedades ampollas el pénfigo constituye el grupo con mayor frecuencia con un 78.2% y de estos el pénfigo vulgar presenta un 47.2%, algunos casos simulaban enfermedades colágeno vasculares y tumorales pero al realizar el estudio histopatológico, se incluyeron dentro de las enfermedades ampollas.

Tabla 5 Distribución de las enfermedades de la clínica de ampollas

Diagnóstico	Pacientes	%
Pénfigo vulgar	148	47.2%
Pénfigo seborreico	86	27.5%
Penfigoide	39	12.5%
Dermatitis herpetiforme	14	4.5%
Pénfigo foliáceo	6	1.9%
Pénfigo benigno familiar	6	1.9%
Pénfigo vegetante	3	1.0%
Pénfigo herpetiforme	2	0.6%
E. bulosa adquirida	2	0.6%
E bulosa distrófica	1	0.3%
Liquen plano buloso	1	0.3%
Liquen plano	1	0.3%
Herpes gestacional	1	0.3%
Lupus	1	0.3%
Dermatofibrosarcoma	1	0.3%
Pustulosis Subcórnea	1	0.3%
Total	313	

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollas

### Correlación clínico – histopatológica de pénfigos

A todos los pacientes que ingresaron a la clínica de enfermedades ampollas con los diagnósticos clínicos anteriormente referidos, se les debe realizar un estudio histopatológico para su confirmación diagnóstica. De los pacientes con diagnóstico de pénfigo se encontró lo siguiente:

49 pacientes (20%) no tenían reporte histopatológico, se les maneja de acuerdo a sus características y curso clínico. Estos casos permanecieron con el diagnóstico de inicio.

En 166 pacientes (68%) se pudo establecer una correlación clínico histopatológica.

En 30 casos (12%) no se pudo establecer una correlación debido a las siguientes causas

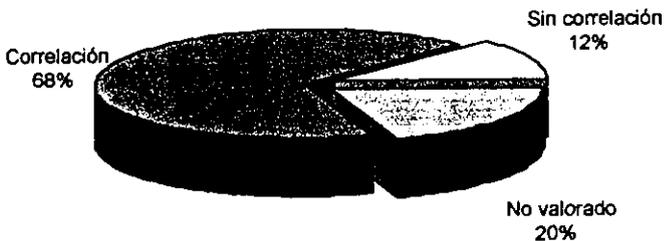
- ◆ En 5 pacientes se diagnosticó como otra dermatosis (en 2 casos como otra enfermedad ampollosa) y resultó pénfigo.
- ◆ El resultado de la biopsia no fue valorable en 14 casos reportando proceso inflamatorio inespecífico.
- ◆ En 11 casos se diagnosticó como una variedad de pénfigo y fue otra, estos casos correspondieron a pénfigo seborreico y vulgar

Tabla 6 Correlación clínico – histopatológica

Estudio histológico	No se valoró	Correlación clínico histopatológica	Sin Correlación clínico histopatológica
Pacientes	49	166	30

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

Enfermedades ampollosas 1990 -1999



Clínica de enfermedades ampollosas

Gráfica 2

**El pénfigo con relación a las otra enfermedades ampollasas**

Después de haber analizado los 313 expedientes de la clínica de enfermedades ampollasas encontramos 245 casos (78,3%) que corresponden a pénfigo, de estos 153 son pénfigo vulgar, 78 pénfigo seborreico, 8 pénfigo foliáceo, 5 pénfigo vegetante y uno a pénfigo herpetiforme según diagnóstico clínico, pero al estudio histopatológico no se confirmó, por lo que no se incluyó en el análisis clínico de datos.

68 casos correspondieron a otras enfermedades ampollasas como penfigoide, dermatitis herpetiforme, pénfigo benigno familiar, enfermedad ampollasa adquirida, enfermedad ampollasa distrófica y un caso de SIDA

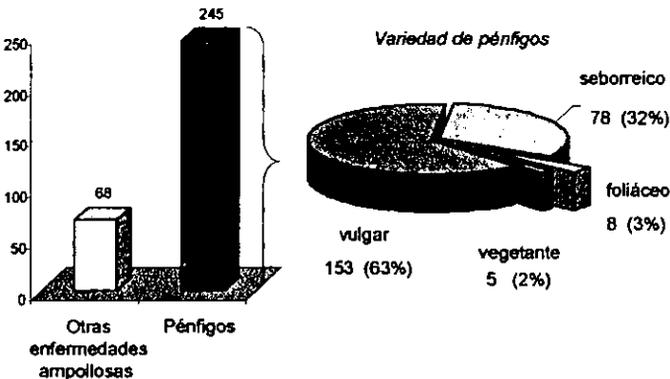
Tabla 7 Relación del pénfigo con otras enfermedades ampollasas

Penfigos	No de casos	%
P vulgar	153	78.3%
P seborreico	78	
P foliaceo	8	
P vegetante	5	
P herpetiforme	1	
	245	
Otras enfermedades. Ampollasas	68	21.7%
Total	313	

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollasas

El pénfigo en relación a otras enfermedades ampollasas

N = 313



Gráfica 3

**Aspectos clínico-epidemiológicos del pénfigo**

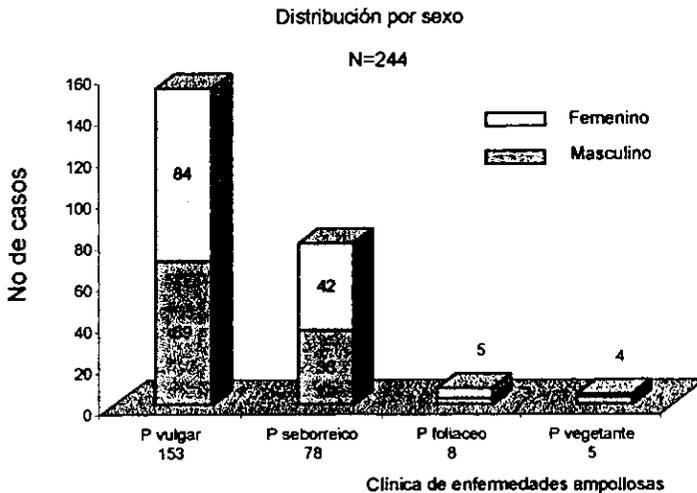
**Sexo**

En el pénfigo la relación entre masculino y femenino es de 1:1.2, esto es concordante con lo reportado en la literatura a nivel mundial. En las diferentes variedades de pénfigos la relación se mantuvo en la misma proporción, solo en el pénfigo vegetante se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, sin embargo se debe tener en cuenta el pequeño número de pacientes.

Tabla 8 Distribución por sexo

Pénfigo	Masculino	Femenino	Totales
Pénfigo vulgar	69	84	153
Pénfigo seborreico	36	42	78
Pénfigo foliáceo	3	5	8
Pénfigo vegetante	4	1	5
Total	112	132	244

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 4

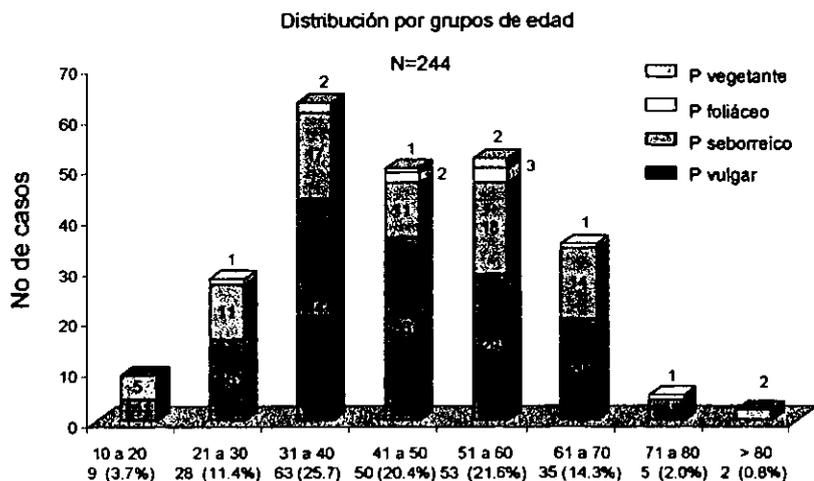
**Edad**

En el pénfigo el promedio de edad fue de 45.5%, con una desviación estándar de 14.4 por lo que el 68% de los pacientes se encuentran en el rango de edad de 31 a 60 años. Los promedios de edad en pénfigo vulgar, seborreico y vegetante son similares aunque sus rangos de edad difieren. El pénfigo foliáceo presenta un promedio de edad mayor, esto podría ser explicado por el bajo número de pacientes, el paciente de menor edad tenía 15 años y el de mayor edad 87 años, ambos correspondieron a casos de pénfigo seborreico.

Tabla 9 distribución por grupos de edad

Pénfigos	Pacientes	Promedio	Rango
Pénfigo vulgar	153	45.6	16 a 75
Pénfigo seborreico	78	45.5	15 a 87
Pénfigo foliáceo	8	55.3	28 a 73
Pénfigo vegetante	5	43.6	33 a 52
Total	244		

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Clinica de enfermedades ampollasas

Gráfica 5

**Topografía de inicio**

Según la variedad de pénfigo el sitio de inicio de las lesiones fue diferente: En pénfigo vulgar la mayoría (44%) de los pacientes inicio en mucosa y el 42% fue mucosa oral. En pénfigo seborreico inició preferentemente en cabeza (63%) y la piel cabelluda fue el sitio más afectado (33%). En pénfigo foliáceo las lesiones de inicio se presentaron exclusivamente en cabeza (50%) y tronco (33%). El pénfigo vegetante presentó igual proporción de lesiones al inicio de la enfermedad en tronco y mucosa oral (40%)

Gráfica 10 Topografía de inicio

	P vulgar		P seborreico		P foliáceo		P vegetante	
Pacientes	144		76		6		5	
Cabeza	40	28%	48	63%	3	50%	1	20%
Toraco abdominal	23	16%	14	18%	2	33%	2	40%
Extremidades	2	1.4%	1	1.3%		0%		0%
Mucosas	64	44%	3	4%	0	0%	2	40%
No referido	15	10.5%	10	13%	1	27%	0	0%

Nota: Los porcentajes se calcularon sobre el total de pacientes  
Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

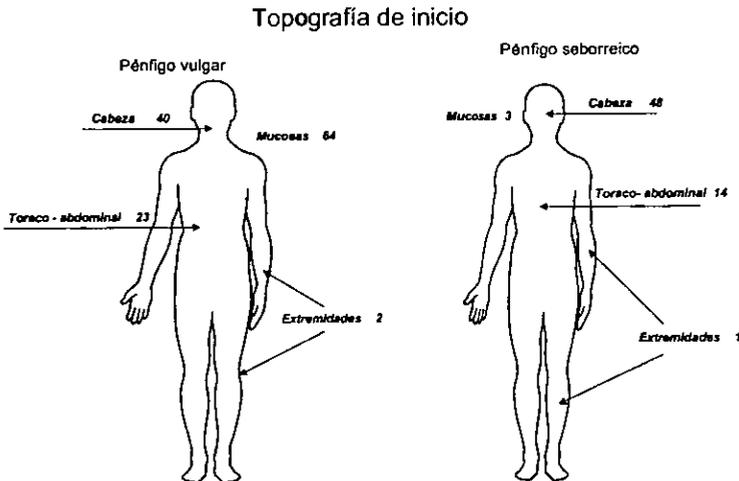


Figura 12

## Topografía

La distribución topográfica de las lesiones en el pénfigo vulgar se presentan con mayor frecuencia y con una proporción similar en piel cabelluda (74%), tronco (78%) y mucosa oral (72%) Los pliegues inguinales y axilares así como mucosa conjuntival y ano-genital son las zonas menos afectadas. En pénfigo seborreico se afecta principalmente piel cabelluda cara y tronco, con 87% 82% y 86% respectivamente, presentando mínima afección de mucosas, lo que es concordante con lo referido en la literatura.

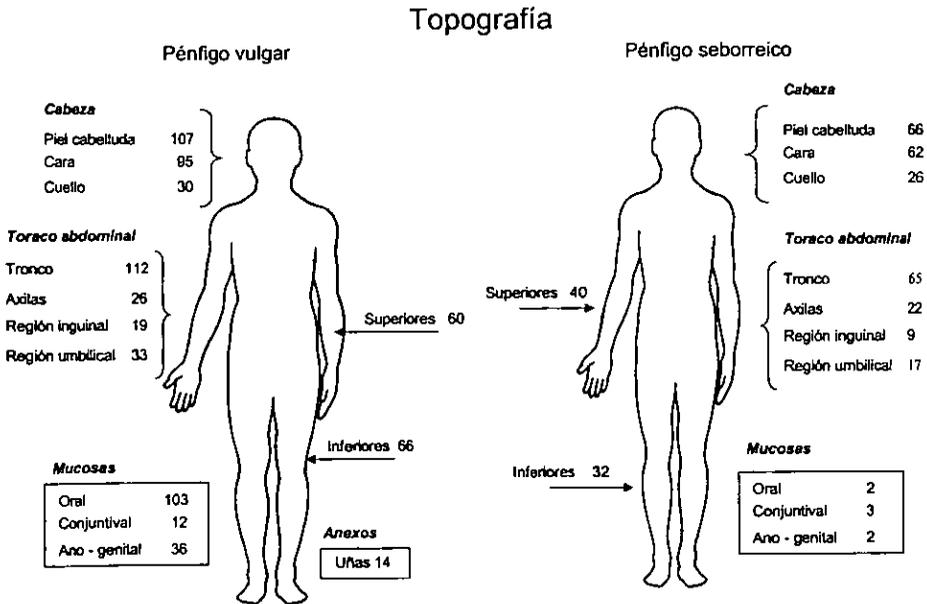
Tabla 11. Clasificación por topografía

	P vulgar		P seborreico		P foliáceo		P vegetante		Total
pacientes	144		76		6		5		
Cabeza									
Piel cabelluda	107	74%	66	87%	5	83%	4	80%	182
Cara	95	66%	62	82%	4	67%	2	40%	163
Cuello	30	21%	26	34%	3	50%	2	40%	61
Total	344		268		25		12		649
Toraco abdominal									
Tronco	112	78%	65	86%	6	100	1	20%	184
Axilas	26	18%	22	29%	1	17%	4	80%	53
Región inguinal	19	13%	9	12%	0	0%	3	60%	31
Región umbilical	33	23%	17	22%	0	0%	0	0%	50
	190		113		7		8		318
Extremidades									
Superiores	60	42%	40	53%	2	33%	1	20%	103
Inferiores	66	46%	32	42%	4	67%	1	20%	103
	126		72		6		2		206
Mucosas									
Oral	103	72%	2	3%	0		4	80%	109
Conjuntival	12	8%	3	4%	0		0	0%	15
Ano genital	36	25%	2	3%	0		3	60%	41
	151		7		0		7		165
Anexos									
Uñas	14	10%	0	0%	0		2	40%	16

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

En pénfigo foliáceo la zona más afectada es tronco en el 100% de los pacientes seguida de piel cabelluda en el 83%. No hubo compromiso de mucosas.

En pénfigo vegetante las zonas afectadas fueron principalmente piel cabelluda, mucosa oral y axilas en un 80% de los casos, seguida por la afección en ingles y mucosa ano-genital. A diferencia de las otras variedades, en el pénfigo vegetante es importante la afección de pliegues axilares e inguinales.



**Figura 13**

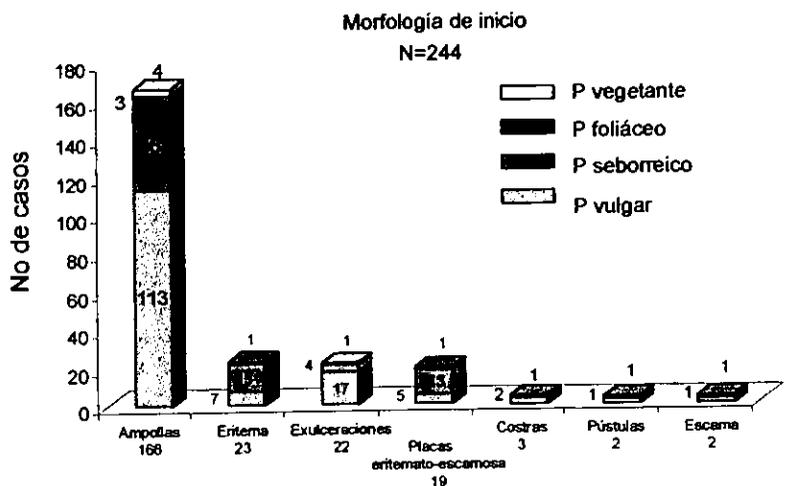
**Morfología de inicio**

La lesión de inicio más frecuente referida por los pacientes fue la ampolla en 72%. Otras lesiones que se presentaron fueron eritema, exulceraciones y placas eritemato escamosas en 10%, el eritema y la escama fue más frecuente en pénfigo seborreico y foliáceo en un 20% de los casos

Tabla 12. Morfología de inicio

Morfología	P vulgar		P seborreico		P foliáceo		P vegetante		Total
Pacientes	144		76		6		5		231
Ampollas	113	78%	46	61%	3	50%	4	80%	166
Eritema	7	5%	15	20%	1	17%	0	0%	23
Exulceraciones	17	12%	4	5%	0	0%	1	20%	22
Placas eritemato-escamosa	5	3%	13	17%	1	17%	0	0%	19
Costras	2		1		0		0		3
Pústulas	1		1		0		0		2
Escama	0		1		1		0		2

Nota: el porcentaje se calculó sobre el total de pacientes por pénfigo



Clinica de enfermedades ampollas

Gráfica 6

## Morfología

En la consulta de primera vez en la clínica de enfermedades ampollas las lesiones que se presentaron con mayor frecuencia fueron exulceraciones costras y eritema. La lesiones menos frecuentes fueron pústulas y vegetaciones estas últimas solo se presentaron en la variedad de pénfigo vulgar y vegetante. El signo de Nikolsky se presentó en el 53% de los pacientes y fue más frecuente en pénfigo foliáceo. Los pacientes con pénfigo vulgar presentaron exulceraciones en el 84% de los casos, otras lesiones frecuentes fueron costras y ampollas, con un 76 y 71% respectivamente. En el pénfigo seborreico se presentó con similar proporción costras, exulceraciones y eritema (80%). En pénfigo foliáceo las lesiones más frecuentes fueron eritema en el 100% de los pacientes y escama en el 80%. En el pénfigo vegetante la lesión más frecuente fue exulceración (80%), ampollas, escamas, costras, manchas y vegetaciones, se encontraron en el 60%.

Tabla 13 Morfología

Morfología	P vulgar		P seborreico		P foliáceo		P vegetante		Total
Pacientes	144		76		6		5		231
Exulceraciones	121	84%	63	83%	4	67%	4	80%	192
Costras	110	76%	60	79%	3	50%	3	60%	176
Eritema	87	60%	62	82%	6	100	1	20%	156
Ampollas	102	71%	33	43%	3	50%	3	60%	141
Nikolsky	77	53%	41	54%	4	67%	0	0%	122
Escama	46	32%	47	62%	5	83%	3	60%	101
Manchas	53	37%	39	51%	2	33%	3	60%	97
Placas eritemato-escamosa	40	28%	45	59%	4	67%	1	20%	90
Pústulas	17	12%	9	12%	0	0%	2	40%	28
Vegetaciones	3	2%	0	0%	0	0%	3	60%	6

Nota: el porcentaje se calculó sobre el total de pacientes por pénfigo

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

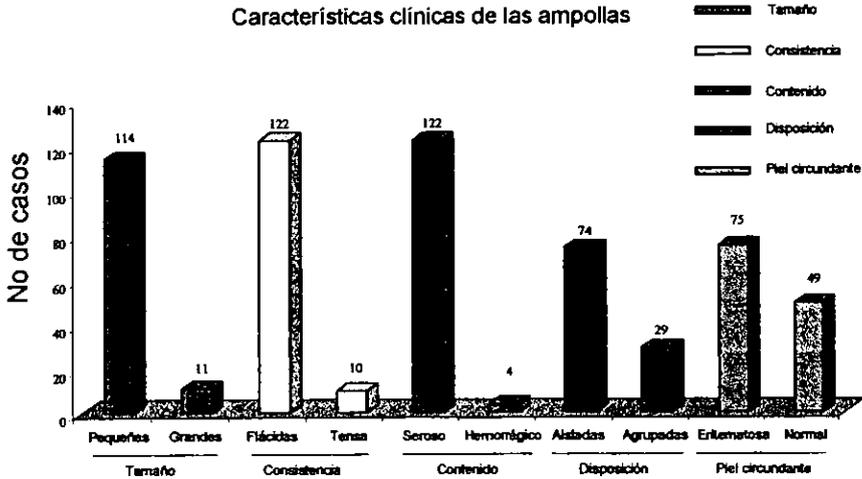
**Características clínicas de las ampollas**

Al analizar las características de las ampollas en pénfigo, se encontró que en todas las variedades de pénfigo, en su mayoría fueron pequeñas de contenido seroso, flácidas, agrupadas y la piel circundante era eritematosa, esto ayuda a diferenciación clínica con otras enfermedades ampollosas, en que las características de las ampollas difieren.

Tabla 14 Características clínicas de las ampollas

Ampollas		P vulgar	P seboreico	P foliáceo	P vegetante	Total
Tamaño	Pequeñas	79	29	3	3	114
	Grandes	8	3	0	0	11
Consistencia	Flácidas	88	30	2	2	122
	Tensa	7	3	0	0	10
Contenido	Seroso	88	32	1	1	122
	Hemorrágico	3	1	0	0	4
Disposición	Aisladas	52	20	1	1	74
	Agrupadas	21	8	0	0	29
Piel	Eritematosa	50	21	2	2	75
	Circundante Normal	39	10	0	0	49

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Clinica de enfermedades ampollosas

Gráfica 7

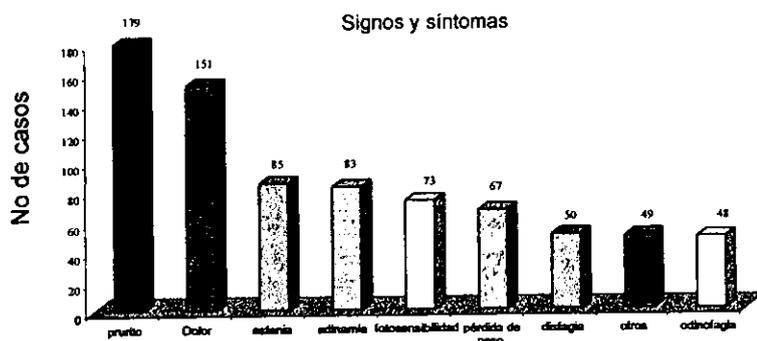
## Signos y síntomas

Los síntomas más frecuentes observados en pénfigo fueron dolor y prurito, que se presentó en el 77 y el 65% respectivamente y se presentaron en la misma proporción en pénfigo vulgar; el prurito fue el síntoma de mayor importancia en pénfigo seborreico (90% de los casos), la odinofagia y disfagia se presentaron exclusivamente en pénfigo vulgar y vegetante, probablemente porque estas variedades son las que presentan lesiones en región orofaríngea. Síntomas generales como adinamia, astenia y pérdida de peso, se presentaron en cerca de un tercio de los pacientes y se presentaron con una frecuencia similar en pénfigo vulgar y seborreico con leve predominio del primero.

Tabla 15 Signos y síntomas

Síntomas	P vulgar	P seborreico	P foliáceo	P vegetante	Total	%
Pacientes	144	76	6	5	231	
Prurito	102	68	3	5	178	77%
Dolor	101	41	4	4	150	65%
Astenia	55	29	0	1	85	37%
Adinamia	55	26	0	1	82	36%
Fotosensibilidad	33	35	2	2	72	32%
Pérdida de peso	53	12	0	1	66	29%
Disfagia	46	3	0	1	50	22%
Otros	27	19	2	1	49	21%
Odinofagia	46	1	0	1	48	20.7%

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Clínica de enfermedades ampollasas

Gráfica 8

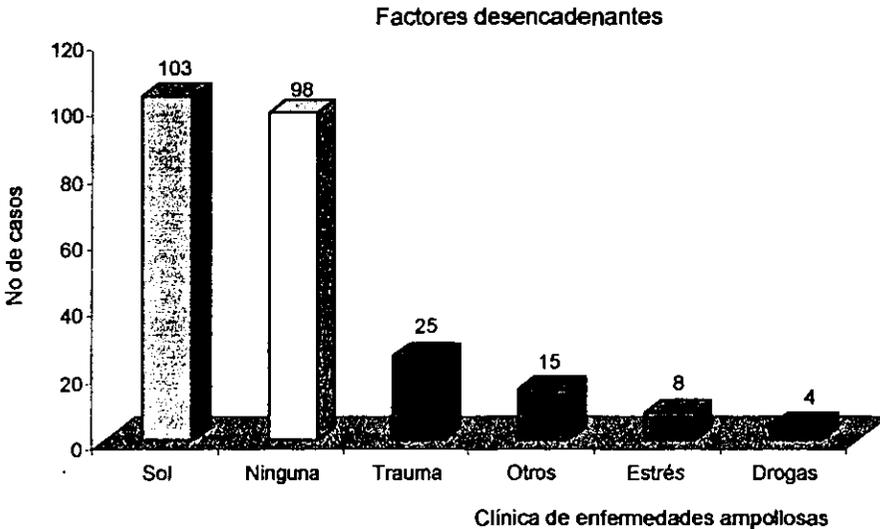
**Factores desencadenantes**

De los factores desencadenantes referidos por los pacientes el de mayor importancia fue el sol y/o calor en el 44% de los pacientes. Otro factor importante fue el factor traumático en el 10% de los casos. Un porcentaje importante no relacionó ningún factor con el desarrollo de su enfermedad (41%). Otros mecanismo asociados fueron estrés (8casos), infecciones (6 casos), ejercicio (3casos), alcohol (2 casos), polvo, postparto y picadura de insecto (1 caso).

Tabla 16. Factores desencadenantes

Factores desencadenantes	P vulgar	P seborreico	P foliáceo	P vegetante	Total
Sol	54	45	4	0	103
Ninguna	69	23	2	3	97
Trauma	17	7	0	1	25
Otros	11	3	1	0	15
Estrés	3	3	1	1	8
Drogas	4	0	0	0	4

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 9

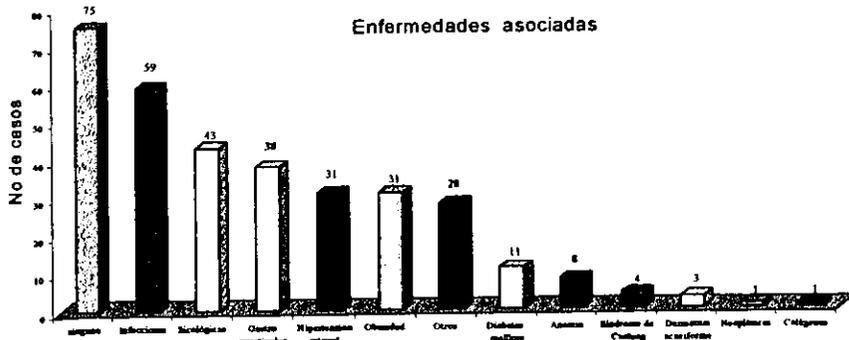
### Enfermedades asociadas

Se valoró las enfermedades que presentaban los pacientes a su ingreso a la clínica de ampollas, las más frecuentes correspondieron a infecciones (principalmente del tracto urinario e infecciones micóticas en piel y uñas), enfermedades gastrointestinales, alteraciones psicológicas, hipertensión arterial y obesidad. De las enfermedades metabólicas la más frecuente fue la diabetes mellitus, pero también hubo dos pacientes que presentaron hiperuricemia. Un paciente con pénfigo vegetante presentaba asociación con miastenia gravis, (la que había sido diagnosticada previamente) y un paciente con pénfigo seborreico presentaba lupus eritematoso cutáneo, ninguno de los pacientes presentó otra enfermedad ampollosa

Tabla 17 Enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas	P vulgar	P seborreico	P foliáceo	P vegetante	Total
Ninguna	42	29	2	2	75
Infecciosas	38	20	1	0	59
Sicológicas	24	17	1	1	43
Gastro intestinales	25	9	3	1	38
Hipertensión arterial	20	8	2	1	31
Obesidad	16	14	0	1	31
Otros	18	10	0	0	28
Diabetes mellitus	8	2	1	0	11
Anemia	6	1	1	0	8
Colágenas	0	1	0	0	1
Síndrome de Cushing	3	1	0	0	4
Dermatitis acneiforme	2	1	0	0	3
Neoplásicas	0	1	0	0	1

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 10

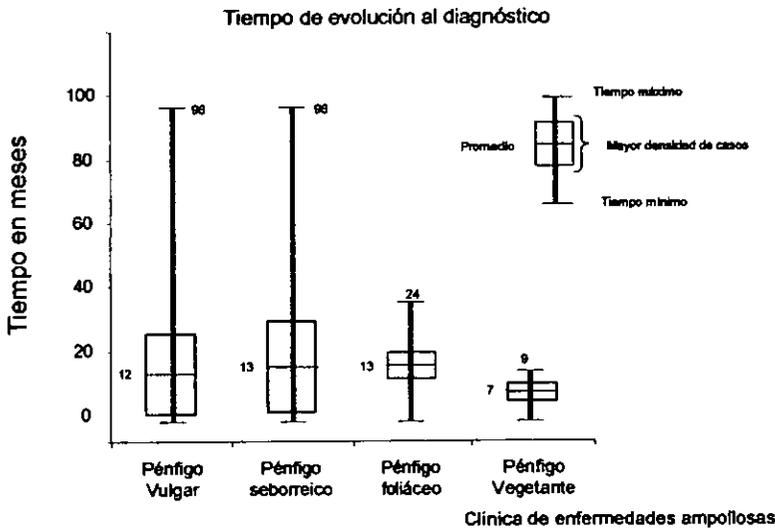
**Tiempo de evolución**

El tiempo de evolución transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico definitivo fue muy variable, desde algunos días hasta años. Esto se puede explicar por las características clínicas de la enfermedad que en algunos casos presenta lesiones mínimas y circunscritas y en otros casos son extensas y diseminadas. El promedio, los rangos entre el tiempo mínimo y máximo de evolución y la distribución de los casos (68%) a una desviación estándar de las diferentes variedades de pénfigo se presentan, en la tabla siguiente.

Tabla 18 Tiempo de evolución

Tiempo de evolución en meses	P. Vulgar	P. Seborreico	P Foliáceo	P. Vegetante
Promedio	12	13	14	7
Rango entre el mínimo y el máximo	0.2 a 96	0.3 - 96	11 a 24	4 a 9
Distribución de casos a una desviación estándar (68% de pacientes)	1 a 26	1 a 31	9 a 20	4 a 8

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 11

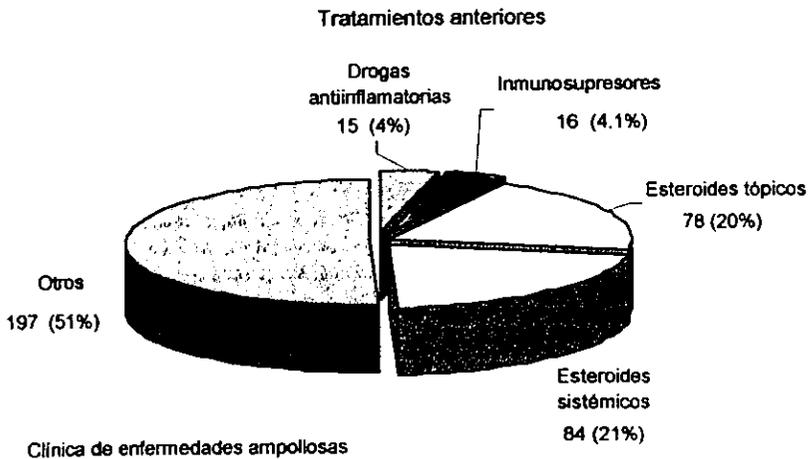
**Tratamiento anterior**

Todos los pacientes que ingresaron a la clínica habían sido manejados con algún tipo de medicamento. Los corticoesteroides sistémicos y tópicos fueron indicados con mayor frecuencia y en una proporción similar 84 y 78 casos respectivamente. Otros tratamientos fueron inmunosupresores (16 casos) y drogas antiinflamatorias (15 casos). 124 pacientes fue tratado con un medicamento diferente a los referidos, entre los cuales se encontraban antibióticos, antimicóticos y antivirales tópicos y sistémicos, anti-histamínicos, inertes oleosas y medicamentos caseros.

Tabla 19. Tratamiento anterior

Tratamiento anteriores	P vulgar	P seborreico	P foliáceo	P vegetante	Total
Drogas antiinflamatorias	9	5	1	0	15
Inmunosupresores	10	3	0	3	16
Esteroides tópicos	45	25	5	3	78
Esteroides sistémicos	55	22	4	3	84
Otros	124	66	4	3	197

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 12

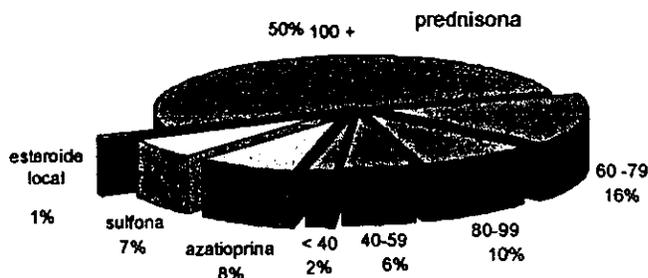
### Tratamiento de inicio

El tratamiento de inicio fue en base a corticoesteroides sistémicos. Dosis de 100 mg o más se utilizaron en la mayor parte de los pacientes (57%), principalmente en los casos de pénfigo vulgar, en pénfigo seborreico el mayor porcentaje de pacientes (47%) fue manejado con dosis que oscilaron entre los 60 y los 99 mg/día. El tratamiento inicial con azatioprina (21casos) siempre se administró combinado con prednisona. La sulfona se indicó como droga única en 3 pacientes, 2 de pénfigo seborreico y un pénfigo vulgar. Asociada con prednisona en 10 casos. El tratamiento inicial con 3 fármacos (sulfona, azatioprina y prednisona) se prescribió en 2 pacientes, en un caso de penfigo vulgar y seborreico. Dos casos de pénfigo vulgar se manejarón con esteroide local, tanto tópico como intralesional.

Tabla 20. Tratamiento de inicio

Tratamiento inicial	P vulgar	P seborreico	P foliáceo	P vegetante	Total	%
Prednisona 100 +	97	31	3	2	133	57%
Prednisona 60 --79	18	22	1	0	41	18%
Prednisona 80-99	8	14	2	1	25	11%
Prednisona 40-59	9	6	0	0	15	6%
Prednisona < 40	3	2	0	0	5	3%
Azatioprina	17	3	0	1	21	9%
Sulfona	10	7	0	0	17	7%
Esteroides local	2	0	0	1	3	1%

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 13

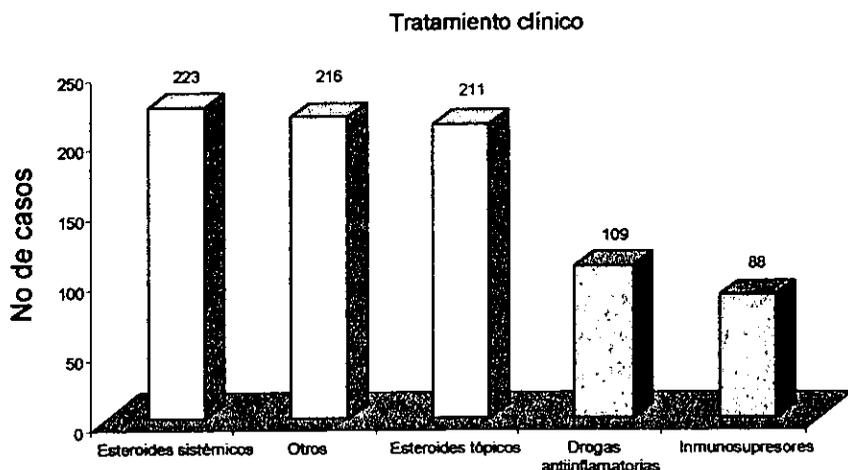
### Tratamiento clínico

El tratamiento indicado en la clínica de ampollas durante la evolución de la enfermedad, fue en base principalmente a esteroides tópicos y sistémicos (97%), los que su mayoría se indicaron desde un inicio. Otros tratamientos con drogas antiinflamatorias, (47%) e inmunosupresores (38%) se indicaron generalmente durante el curso de la enfermedad, como terapia adyuvante, cuando la respuesta a esteroides no fue adecuada. Otros medicamentos indicados fueron protectores solares tanto tópicos como sistémicos, así como antibióticos en caso de infecciones sobre agregadas.

Tabla 21 Tratamiento clínico

	P vulgar	P seborreico	P foliáceo	P vegetante	Total
Esteroides sistémicos	138	76	6	3	223
Otros	134	73	6	3	216
Esteroides tópicos	135	66	6	4	211
Drogas antiinflamatorias	65	37	5	2	109
Inmunosupresores	64	18	4	2	88

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Clínica de enfermedades ampollasas

Gráfica 14

**Reacciones adversas a medicamentos**

Las reacciones adversas a medicamentos que se observaron más frecuentemente fueron las infecciones (30%), las tópicas presentaron el mayor numero de casos principalmente las infecciones micóticas como candidiasis oral y tiña. La infección sistémica más frecuente fue la infección de vías urinarias y hubo un solo caso de afección de vías respiratorias bajas.

El síndrome de Cushing y la obesidad y/o aumento de peso fueron también una reacción importante y afectaron al 16 y 20% de los pacientes respectivamente. (Tabla14) Dentro del rubro de otras enfermedades se observaron hirsutismo, estrías, alteraciones musculares y edema de extremidades, siendo esta última la más frecuente

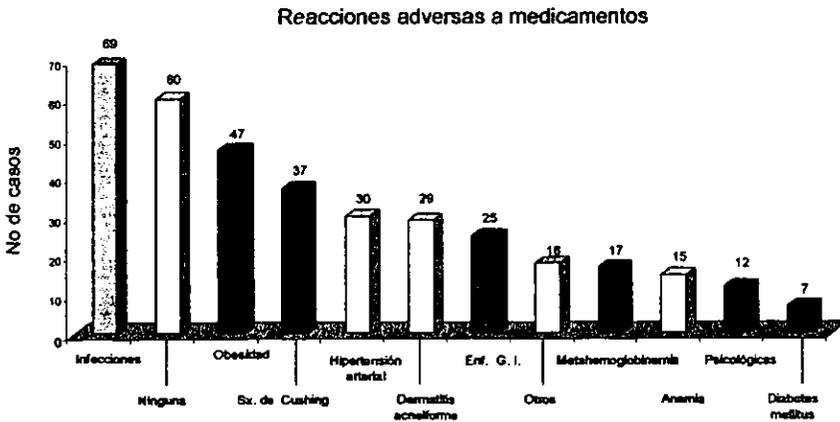
Tabla 22. reacciones adversas a medicamentos

Reacciones adversas	Total	%
Infecciones	69	30%
Ninguna	60	26%
Obesidad	47	20%
Síndrome de Cushing	37	16%
Hipertensión arterial	30	13%
Dermatitis acneiforme	29	13%

Reacciones adversas	Total	%
Enf. Gastrointestinales	25	11%
Otros	18	8%
Metahemoglobinemia	17	7%
Anemia	15	6%
Sicológicas	12	5%
Diabetes mellitus	7	3%

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas



Gráfica 15

## **Conclusiones**

- 1-La prevalencia de las enfermedades ampollasas en los 10 años revisados fue de 6.7 casos por 10.000 pacientes de primera vez, con respecto al pénfigo fue de 5 por 10.000 pacientes de primera vez, constituyendo el mayor porcentaje de las enfermedades ampollasas de la clínica.
- 2 De acuerdo al diagnóstico inicial de las enfermedades ampollasas, el pénfigo fue el de mayor frecuencia con un 78% y el 22% lo constituyeron las otras enfermedades.
- 3 Se observó que el 68% de los diagnósticos de inicio coincidieron con el estudio histopatológico, en 30 casos (12%) no se pudo establecer correlación clínico histológica, en 14 casos no fue valorable y en 16 correspondió a otro diagnóstico. En el 20% de los casos no hubo valoración histopatológica.
- 4 Después de haber establecido la correlación clínico-histológica se determinó que el pénfigo constituye el 78% de los casos, y el pénfigo vulgar es el más frecuente (63%), seguido del pénfigo seborreico, foliáceo, vegetante y herpetiforme
5. La relación entre sexo masculino y femenino fue de 1 a 1.2, similar a la referida en diferentes publicaciones.
- 6 El promedio de edad fue de 45.5 años, la mayor parte de los pacientes se encuentran entre la cuarta y séptima década de la vida.
7. La topografía de inició siguió un patrón característico de acuerdo a la variedad de pénfigo, en pénfigo vulgar el sitio más afectado fue mucosa oral, seguido de piel cabelluda. En pénfigo seborreico piel cabelluda y cara. En pénfigo foliáceo cabeza y tronco y en pénfigo vegetante mucosa y pliegues axilares.

- 8 . En todas las variedades de pénfigo la topografía manifestada concuerda con lo referido clásicamente.
9. La ampolla fue la lesión elemental más frecuentemente referida en las diferentes variedades de pénfigo al inicio del padecimiento. Otras lesiones menos frecuentes fueron exulceraciones, eritema y placas eritemato-escamosas.
10. La morfología observada con mayor frecuencia en la primera consulta incluyó exulceraciones, costras, eritema y ampollas.
- 11 Las características clínicas de las ampollas no presentaron variaciones en las diferentes clases de pénfigo. La mayoría fueron pequeñas, de consistencia flácida, de contenido seroso, generalmente aisladas y la piel circundante fue eritematosa.
- 12 Los síntomas más importantes referidos fueron prurito y dolor, otros síntomas y signos fueron astenia, adinamia , fotosensibilidad, pérdida de peso, odinofagia, fiebre, anorexia, dolor gástrico, tos, edema y disnea.
- 13 Los principales factores desencadenantes que los pacientes refieren son el sol y calor en un 42,2%, otros factores fueron traumas, estrés, infecciones medicamentos, ejercicio, bebidas alcoholicas, polvo, y picadura de insecto .
- 14 Las enfermedades asociadas al momento del diagnóstico fueron infecciones (24%) tanto sistémicas como tópicas, alteraciones psicológicas, gastrointestinales, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, hiperuricemia, anemia, síndrome de Cushing, dermatitis acneiforme, valvulopatías, vitiligo, psoriasis, carcinoma basocelular e insuficiencia vascular periférica.

De las enfermedades clásicamente asociadas con pénfigo, hubo un paciente con pénfigo seborreico y lupus y un paciente con pénfigo vegetante y miastenia gravis. Ninguno de los pacientes presentó asociación con otra enfermedad ampollosa.

- 15 Tiempo de evolución entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico definitivo fue variable, desde días a años. Los promedios entre las diferentes variantes de pénfigo, van de 7 a 14 meses.
- 16 Los corticoesteroides sistémicos y tópicos fueron indicados con mayor frecuencia como tratamientos previos. Drogas inmunosupresoras (azatioprina) y anti-inflamatorias (dapsona) también se indicaron.
- 17 El tratamiento de inicio fue en base principalmente a corticoesteroides sistémicos y las dosis dependieron de la severidad del cuadro clínico así como de la variedad de pénfigo. También se utilizó azatioprina conjuntamente con prednisona, dapsona sola y combinada con prednisona y en algunos casos se prescribieron los tres medicamentos.
- 18 Tratamiento durante el curso de la enfermedad dependió básicamente de la evolución clínica y de la respuesta a tratamiento.
- 19 Las reacciones adversas a medicamentos fueron principalmente infecciones, otras reacciones de importancia fue la obesidad, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, dermatitis acneiforme, alteraciones gastrointestinales, matahemoglobinemia, alteraciones psicológicas, diabetes mellitus, hirsutismo, estrías y edema de extremidades.

### **Comentarios**

1.-La prevalencia de pénfigo encontrada en nuestro estudio es mayor que la reportada a nivel de la población mundial (0.8 a 3.4 por 100.000 habitantes), pero similar a la referida en un estudio anterior en este centro (2,3 por 10.000). Las diferencias pueden ser explicadas porque nuestro estudio se realizó en un centro de enfermedades dermatológicas, por lo que la concentración de pacientes con esta patología es mayor.

La incidencia fue en aumento en los últimos 10 años, lo que puede deberse a una mayor detección de casos en la consulta externa y subsecuente derivación a la clínica, o bien a una mayor consulta por parte de los pacientes.

2.- En el diagnóstico inicial algunas enfermedades ampollosas simulaban otras patologías como líquen, lupus y dermatofibrosarcoma.

3.- En cuanto a las variedades de pénfigo su frecuencia relativa concuerda con lo referido en la literatura mundial y con otros estudios anteriores en el centro dermatológico Pascua.

Respecto a los pénfigos: paraneoplásico, inducido por medicamentos y pénfigo IgA, no se encontraron en la revisión de casos. Ningún paciente presentaba una neoplasia asociada en el momento del diagnóstico (salvo un carcinoma basocelular). No hubo referencia a medicamentos específicos y su relación con la enfermedad, además esta variedad se puede presentar como pénfigo vulgar o foliáceo por lo que frecuentemente se encuentra subestimada. El diagnóstico de pénfigo herpetiforme se planteó en un paciente, pero no se pudo confirmar por histopatología, y debido a sus características clínicas e histopatológicas la confirmación debe realizarse por inmunopatología.

4.- La relación sexo masculino-femenino, tendió a mantenerse en los diferentes variedades de pénfigo con excepción del pénfigo vegetante, debido probablemente a que el número de pacientes fue pequeño (5 casos).

5.- La mayoría de los pacientes (68%) se encuentran entre la cuarta y séptima década de la vida, los resultados obtenidos son similares a lo referidos en la población mundial, latinoamericana y en estudios anteriores en este centro. Sin embargo difiere de un estudio realizado en el hospital general "Manuel Gea González" en el que mencionan que el 67.5 de los pacientes tenía menos de 50 años

6.- Respecto a la topografía, en pénfigo vulgar las zonas más afectadas fueron piel cabelluda, cara, tronco y mucosa oral. En la mayoría de las publicaciones. la mucosa oral se encuentra afectada reportándose entre un 50 a 70 %, otras mucosas afectadas pero en una proporción mucho menor son conjuntival y anogenital, lo que coincide con lo encontrado en este estudio. En pénfigo seborreico las zonas afectadas fueron piel cabelluda, cara y tronco en proporciones similares (85%), con mínima afección de mucosas tanto oral, como anogenital y conjuntival (3%). En pénfigo foliáceo la zona más afectada fue tronco en el 100% de los casos seguida de piel cabelluda en el 83%, sin compromiso de mucosas. En pénfigo vegetante a diferencia de las otras variedades, las zonas comprometidas con mayor frecuencia fueron pliegues axilares e inguinales. Las uñas se encontrarán afectadas en pénfigo vulgar y vegetante en 16 casos, presentando perionixis y distrofia ungueal.

En general la distribución topográfica fue concordante con lo clásicamente descrito.

7.- Las lesiones que se presentaron con mayor frecuencia al momento de la consulta fueron exulceraciones, costras y eritema. Las ampollas que son las lesiones iniciales y típicas del pénfigo se presentaron en menor frecuencia, debido

a que se rompen fácilmente, principalmente en pénfigo seborreico y foliáceo. En general las ampollas no presentaron variaciones clínicas en las diferentes clases de pénfigo, la mayoría fueron pequeñas, de consistencia flácida (característico de pénfigo), de contenido seroso, generalmente aisladas y la piel circundante fue eritematosa.

Las lesiones menos frecuentes fueron pústulas y vegetaciones las que se presentaron en pénfigo vulgar y vegetante siendo, características de este último. El signo de Nikolsky, característico de pénfigo se presentó en el 53% de los casos y fue más frecuente en pénfigo foliáceo.

8.- Los síntomas más importantes referidos son los relacionados con las lesiones (prurito y dolor), en pénfigo vulgar se presentaron en igual proporción pese a que la literatura refiere que el prurito no es frecuente, a diferencia del dolor; en pénfigo seborreico se refiere que el prurito se presenta con frecuencia, lo que si concuerda con lo observado en nuestro estudio, ya que afectó al 89% de los casos. Los síntomas generales como adinamia y astenia se observan con igual frecuencia (38%) en pénfigo vulgar y seborreico. La disfagia y la odinofagia se presentan principalmente en pénfigo vulgar, probablemente por ser la variedad donde se presentan lesiones en mucosa orofaríngea. Otros síntomas y signos observados fueron pérdida de peso, fotosensibilidad, fiebre, anorexia, dolor gástrico, tos, edema y disnea

9.- Los principales factores desencadenantes que los pacientes refieren son el sol y calor (42,2%), los que según algunas publicaciones se potencian y se relacionan con la actividad de la enfermedad, siendo de mayor importancia en pénfigo seborreico y foliáceo, donde el 60 y 66% de los pacientes lo mencionaron. Otros factores fueron traumas (25), estrés (8) infecciones (6), ejercicio(3), bebidas alcoholicas (2), polvo (2), picadura de insecto (1) y fármacos (4), este último se relaciona con el pénfigo inducido por medicamentos, cuya incidencia no está clara, porque en muchas ocasiones no se establece la relación con la enfermedad y por

tanto no se efectúa un buen interrogatorio. El 40% de los pacientes no identificó ningún factor que hubiese desencadenado la enfermedad.

10.- Entre las enfermedades encontradas al momento del diagnóstico las infecciones tanto sistémicas como tópicas fueron las más frecuentes (24%) principalmente infecciones del tracto urinario e infecciones micóticas (onicomicosis y tiña), otras enfermedades frecuentes fueron alteraciones psicológicas, como depresión, insomnio e irritabilidad (18%); enfermedades gastrointestinales, como síndrome ácido péptico, hepatopatías y síndrome de intestino irritable (16%); hipertensión arterial y obesidad (13%). De las enfermedades metabólicas la de mayor importancia fue la diabetes mellitus, pero también hubo 2 casos de hiperuricemia. Otras enfermedades fueron anemia, síndrome de Cushing, dermatitis acneiforme (probablemente secundarias al tratamiento), valvulopatías, vitiligo, psoriasis, carcinoma basocelular e insuficiencia vascular periférica. De las enfermedades clásicamente asociadas hubo un paciente con pénfigo vegetante y miastenia gravis, y un paciente que cursaba con pénfigo seborreico y lupus eritematoso cutáneo. Ninguno de los pacientes presentó asociación con otra enfermedad ampollosa, a pesar que esta asociación se encuentra referida en la literatura. En general casi todas las alteraciones mencionadas han sido referidas en diferentes publicaciones, además de otras como asociación con virus de inmunodeficiencia y adicción a drogas .

11.- El tiempo de evolución entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico definitivo fue variable, desde algunos días a años. Los promedios entre las diferentes variantes de pénfigo, van de 7 a 14 meses. La explicación de esta gran variabilidad se debe principalmente a la gran diversidad en su presentación clínica, ya que algunos pacientes presentan mínimas lesiones localizadas, en cambio otros, presentan un cuadro extenso y diseminado, además que muchas veces los médicos no cuentan con el conocimiento necesario para efectuar el diagnóstico.

12.- Al momento de la consulta la mayoría de los pacientes habían sido manejados con algún tipo de medicamento, los corticoesteroides sistémicos y tópicos fueron indicados con mayor frecuencia, en menor proporción se indicaron drogas inmunosupresoras (azatioprina) y anti-inflamatorias (dapsona)

Otros tratamientos fueron antibióticos, antimicóticos, antivirales, antihistamínicos cremas inertes y medicamentos caseros. Esta gran cantidad y variabilidad de medicamentos, muestra en parte el desconocimiento de un diagnóstico y terapia adecuada y por otro lado el deseo del paciente de aliviar su padecimiento.

13.- El tratamiento de inicio de los pacientes fue en base corticoesteroides sistémicos y las dosis dependieron de la severidad del cuadro clínico así como de la variedad de pénfigo. Dosis de 100 o más mg se utilizaron en la mayor parte de los pacientes (57%), principalmente en pénfigo vulgar. En pénfigo seborreico las dosis fueron menores y la mayor parte de los pacientes se manejaron con dosis que oscilaron entre 60 y 99 mg. El tratamiento inicial con azatioprina se indicó conjuntamente con prednisona en 21 casos. La sulfona se indicó en 3 casos con lesiones leves y poco extensas, en 10 casos se indicó asociada con prednisona. El tratamiento inicial con azatioprina, prednisona y sulfona se indicó en 2 pacientes, uno con pénfigo vulgar y otro con pénfigo seborreico. Dos casos de pénfigo vulgar localizado se manejaron solo con esteroide local, tanto tópico como intralesional. En general para el tratamiento, se siguieron los lineamientos de un esquema flexible, acomodando las dosis de acuerdo a la severidad del cuadro clínico, a la variedad de pénfigo y a la respuesta de los pacientes a la terapia. Se inició tratamiento con corticoesteroides sistémicos (prednisona) en dosis de 80 a 100 mg y se agregó terapia adyuvante en casos de enfermedad muy severa, para no aumentar las dosis de corticoesteroide, en pénfigo superficial o leve se indicó dapsona sola o asociada a prednisona. El tratamiento durante el curso de la enfermedad dependió de la mejoría clínica y de la respuesta a tratamiento. La mayoría de las veces se utilizaron corticoesteroides sistémicos (91%) y tópicos (86%), y se agregó drogas inmunosupresoras (azatioprina) o antiinflamatorias

(dapsona), cuando hubo efectos colaterales severos o la prednisona estaba contraindicada, en resistencia a tratamiento o para disminuir las dosis de corticoesteroide. Otros medicamentos indicados fueron protectores solares tópicos y sistémicos (cloroquinas), antibióticos, antifúngicos, inertes oleosas y pastas secantes.

14.- Las reacciones adversas a tratamiento se observaron en 74 % de los pacientes y las más importantes fueron las infecciones (30%), principalmente candidiasis, tiña e infección de vías urinarias, esto era de esperarse por la inmunosupresión provocada por los corticoesteroides y drogas inmunosupresoras. Otras reacciones secundarias a corticoesteroides fueron obesidad, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, dermatitis acneiforme, alteraciones gastrointestinales, diabetes mellitus, hirsutismo, edema de extremidades y estrías. Reacciones adversas a dapsona se presentaron en 13 % de los casos y correspondieron a anemia y metahemoglobinemia. Las mayoría de las reacciones adversas son a prednisona, debido a que es el medicamento de primera elección en el tratamiento. El 26% de los pacientes no presentó reacciones adversas, probablemente porque el tiempo de tratamiento ha sido corto, las dosis menores o por características individuales de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Rook A, Wilkinson D S, Ebling F G, J Champion R H, Burton J L. Pénfigo. Tratado de Dermatología. 4ª Edición. 1989 Barcelona España. Ediciones Doyma. pp:1776-1784
2. Amagai M, Adhesion molecules I: keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 146-152.
3. Lever W F, Talbott J H. Pemphigus. A clinical analysis and follow-up study of sixty-two patients. *Arch Dermatol* 1942;46:348-357.
4. Thivolet J. Pemphigus past, present and future. *Dermatology* 1994;189 (Suppl 2):26-29.
5. Beutner E H, Lever W F, Witesky E, Jordon R. Autoantibodies in pemphigus vulgaris, response to intracellular substance of epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1965; 192: 682-688.
6. Brenner S, Ruocco V, Wolf R, de Angelis E, Lombardi ML, . Pemphigus and dietary factors. *Dermatology* 1995;190: 197-202.
7. Ruocco V, Brenner S. Pemphigus registry: genetic and inducing factors to be explored. *Int J Dermatol* 1994.; 33: 287-288.
8. Beutner E H, Chorzelski T P. Studies on etiologic factors in pemphigus . *J Cut Pathol* 1976;3: 67-74
9. Kyriakis K, Varelzidis A G, Tosca A. Enviromental factor influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol*. 1995; 14: 181-185.
10. Grundwald M H, Katz I, Friedman B. Association of pemphigus vulgaris and herpes simplex virus infection. *Int J Dermatol* 1986; 25: 392-393.
11. Gohman-Yahr M, Pemphigus registry: Genetic and inducing factor to be explored. *Int J Dermatol*. 1994; 33: 287-288.
12. Tamir A, Ophir J, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *Dermatology* 1994; 189-210.
13. Cremniter D, Baudin M, Roujeau J-C et al. Streeful life events as potential triggers of pemphigus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1486-1487.

14. Peñas P F, Caballero M J. Pénfigo inducido por medicamentos. *Piel*. 1996; 11:297-304.
15. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica* 1991; 82:207-210.
16. Mutasim D F, Pele N J, Anhalt G J. Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 1993; 11: 463-471.
17. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B, et al. Épidémiologie comparative du pemphigus en tunisie et en france. Fréquence du pemphigus superficial parmi les jeunes femmes tunisiennes. *Ann Dermatol Venerol*. 1996; 337-342.
18. Stanley J R, Pemphigus. En Freedberg I M, Eisen A Z et al. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 5<sup>th</sup> edition 1999. Mc Graw-Hill editorial. New York N.Y. pp: 654-666.
19. Mahe A, Flageul B, Cisse I, Keita S, Bobin P. Pemphigus in mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996. 134: 114-119.
20. Miyagawa S, Higashimine I, Lida T, Yamashina Y, Fukumoto T, Shirari T. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*14 Alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J Invest Dermatol*. 1997; 109: 615-618.
21. Spinowitz A L, Fiedler-Weiss V C, Fu T, et al. Pemphigus vulgaris in sister. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 115-116.
22. David M Zamir R, Segal R, et al. HLA Antigens in Jews with pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1981;163: 326-330.
23. Katz S I, Dahl M V, Penneys N, et al. HLA antigens in pemphigus. *Arch Dermatol* 1973; 108: 53-55.
24. Zervas J Toska A, Apostolakis I, et al. HLA and pemphigus *Br J Dermatol* 1979; 101: 357-358.
25. Feinstein A, Yorav S, Movshovitz M. Pemphigus in families. *Int J Dermatol*. 1991; 30: 347-351.
26. Squiquera L, Anhalt G J, Diaz L A, et al. La inmunopatogenia de los pénfigos. *Med. Cut I.L.A.* 1988; 16: 385-392.
27. Lever W F. pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1979; 1: 2-7

28. Barnett M L. Effect of pemphigus antibodies on desmosomal structure in vitro. *J Invest Dermatol.* 1978; 70: 141-146.
29. Fitzpatrick R E, Newcomer V D. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980; 116: 285-290.
30. Sams W J (Jr), Jordon R E. Pemphigus antibodies: their role in disease. *J Invest Dermatol* 1971; 56: 474-479.
31. Auberbach R, Bystryń J. Plasmapheresis and immunosuppressive therapy. *Arch Dermatol* 1979;115: 728-730.
32. Swanson D L, Dahl M V. Pemphigus vulgaris and plasma exchange: clinical and serologic studies. *J Am Acad Dermatol* 1981;4: 325-328.
33. Roujean J C, Andre C, Faber M J. Plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1983; 119: 215-221.
34. Merlob P, Metzker A, Hazaz B, et al. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics* 1986; 78: 1102-1105.
35. Lever W F, Shaumburg-Lever G. Pemfigo. En Lever W F. *Histopatología de la piel.* 1991. 7ª edición Editorial Intermedica. Pp:111-119.
36. Michel B, Ko C S. Effect of pemphigus or bullous pemphigoid sera and leucocytes on normal human skin in organ culture: An in vitro model for the study of bullous disease. *J Invest Dermatol* 1974;62: 541A-543A.
37. Boscoe J R, Diaz L A, Sampaio S A P, et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to Balb/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 538-541.
38. Takahasi Y, Petel H P, Labib R S, et al. Experimentally induced pemphigus vulgaris in neonatal Balb/c mice: A time course study of clinical immunologic ultrastructural and cytochemical changes. *J Invest Dermatol* 1985; 4: 325-329.
39. Korman N J. Pemphigus. *Dermatol Clin* 1990; 8: 689-700.
40. Hashimoto T, Sugima M, Kunhara S, Nishikawa T. In vitro complement activation by intercellular antibodies. *J Invest Dermatol.* 1982; 78: 316-319.

41. Kawana S, Janson M, Jordon R E. Complement fixation by pemphigus antibody. In vitro fixation to organ and tissue culture skin. *J Invest Dermatol* 1984;82: 506-511.
42. Amagai M et al. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994; 94: 59-65.
43. Amagai M, et al. Antigen-specific immunoabsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 895-901.
44. Stanley J R. Understanding of the pathophysiology of pemphigus suggest innovative therapeutic approaches. *Br J Dermatol* 2000; 142: 208-209.
45. Robinson N D, Hashimoto T, Amagai M, Chan L S. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 649-671.
46. Oursler J R, Labib R S, Ariss-Abdo L, et al. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest*. 1992; 89: 1775-1782
47. Amerian M L, Ahmed A R. Pemphigus erythematous presentation of four cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 215-219.
48. Willemson M J, DeConick A L, DeRaeve L E, et al. Penicillamine- induced pemphigus erythematous. *Int J Dermatol* 1990; 29: 193-198.
49. Kubo A, Amagai M, Hashimoto T, Higashiyama M, Hashimoto K et al. Herpetiform pemphigus showing reactivity with pemphigus vulgaris antigen. desmoglein 3. *Br J Dermatol* 1997;137:109-113.
50. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 993-1000.
51. Supapannachart N, Mutasin D F. The distribution of IgA pemphigus antigen in human skin and the role of IgA anticell surface antibodies in the induction of intraepidermal acantholysis. *Arch Dermatol* 199; 129: 605-608.
52. Pizarro A, Navarro P. Los antígenos del Penfigo. *Piel*. 1992;7:429-431.

53. King I A, O'Brien T J, Buxton R S. Expression of the "skin-type" desmosomal cadherin DSC1 is closely linked to the keratinization of epithelial tissues during mouse development. *J Invest Dermatol* 1996;107: 531-538.
54. Amagai M, Ishii K, Takayanagi, Nishikawa T, Shimizu N. Transport to endoplasmic reticulum by signal peptide but not proteolytic processing, is required for formation of conformational epitopes of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3). *J Invest Dermatol* 1996; 107: 539-542.
55. Ishii K, Amagai M, Ohata Y, et al. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:859-861.
56. Lenz P, Amagai M, Platzer B V, Stingl G, Kirnbauer R. Desmoglein 3-ELISA. A pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol* 1999; 135: 143-148.
57. Pizarro A, Fonseca E. Penfigo paraneoplásico. *Piel* 1993; 8:485-487.
58. Anhalt G, Hilu J, Takehara K, Lee A, Casciola-Rosen L. Identification of a putative transmembrane autoantigen in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1993;100: 508-512.
59. Borradori L, Truett R M, Jaouin F, et al. Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plakin family. *J Invest Dermatol* 1998;111: 338-340.
60. Mahoney M G, Aho S, Uitto J, Stanley J R. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 1998;111: 308-313.
61. Kiyokawa C, Ruhrberg C, Nie Z, Karashima T, Mori O, Nishikawa T. Envoplakin and periplakin complex. *J Invest Dermatol* 1998;111: 1236-1238.
62. Nousari H C, Anhalt G J, Díaz L A. Penfigo paraneoplásico. *Dermatol Arg* 1998; 4: 301-310.
63. Chiewchanvit S, Hashimoto T, Chaiwun B, Nishikawa T. A pemphigus case with long term survival implicating the spectrum between paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1997; 36: 957-958.

64. Joli P, Thomine E, Gilbert D, Verdier S, Delpéch Prost C, et al. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 65-72.
65. Martel P, Gilbert D, Labeille B, Kanitakis J K, Joli P. A case of paraneoplastic pemphigus with antidesmoglein 1 antibodies as determined by immunoblotting [letter]. *Br J Dermatol* 2000; 142: 812-813.
66. Amagai M, Nishikawa T, Nousari H C, Anhalt G J Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause Acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998;102:775-782.
67. Santi C G, Maruta C W, Aoki B, et al. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of non endemic pemphigus foliaceus, fogo salvageum and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 40-46.
68. Otul E A, Mac L L, Guitart J, Hashimoto T, Amagai M, Woodley D T, et al. Activación of interleukin-8 secretion in pemphigus herpetiform epidermis by antidesmoglein 1 IgG autoantibodies [abstract]. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 509.
69. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 127-131.
70. Vega M E, Villatorio V G, Mosqueda A. Pénfigo vulgar. Informe del manejo de 40 casos. *Dermatol Rev Mex.* 1998; 42: 244-249.
71. Firth N, Rich A, Varigos G Reade P. Oral pemphigus vulgaris in young adults. *Int J Dermatol* 1991; 30: 352-356.
72. Chan E, Hughes H, Thakur A, et al. Pemphigus vulgaris of the cervix and upper vaginal vault: a cause of atypical papanicolau smears. *Arch Dermatol* 1998; 134:1485-1486.
73. Parameswara R M, Shinnappaia H, Naik R N. Onychomadesis associates with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1981; 17: 759-760.

74. Lever W, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients Between 1961 and 1982. Arch Dermatol 1984; 120: 44-47.
75. Downie J B, Dicostanzo D P, Cohen S R. Pemphigus vegetans- Neumann variant associated with intranasal heroine abuse. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 872-875.
76. Diaz L A, Sampaio S A, Rivitti E A Lombardi C. Endemic pemphigus foliaceus (fogo salvagem). Clinical features and immunopathology: J Am Acad Dermatol 1989; 20:657-659.
77. Sampaio S A, Rivitti F A, Aoki V, Díaz L A. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo salvagem (wild fire). Dermatol Clinic 1994; 12: 765-776
78. Tur, E, Brenner S. The role of the water system as an exogenous factor in pemphigus. Int J Dermatol. 1997.;36:810-816.
79. Kanwar A J, Kaur S. Pamphigus in children. Int J Dermatol. 1991; 30:343-346.
80. Bjarnason B, Flosadóttir E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris. Int J Dermatol. 1999;38:680-688.
81. Kanwar A J, Dhar S, Kaur S. Further experience with pemphigus in children. Pediat Dermatol. 1994;11:107-111.
82. Fournier F, Franck N, Bonacini F et al. Un nouveau cvas de pemphigus paraneoplásique. Ann Dermatol Venéreo 1992;119: 848-850.
83. Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, et al. Paraneoplastic pemphigus in a child with a T cell lymphoblastic lymphoma . Br J Dermatol 1993; 128: 418-422.
84. Camisa C Helm T N, Liu Y C, et al. Paraneoplastic pemphigus: A report a three cases including one long-term survival. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 547-553.
85. Fullelton S H, Woodley D T, Smoller D R. Anhalt G J. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation. J A M A 1992;267: 1500-1502.

86. Brenner S, Wolf R, Ruocco V. Drug-induced pemphigus I. A survey. *Clin Dermatol* 1993; 11:501-505.
87. Pisani M, Ruocco B. Drug-induced pemphigus. *Clinic Dermatol* 1986; 4: 118-132.
88. Enjolras O, Sedel D, Leibowitch M, Escande J P. Pemphigus induits. *Ann Dermatol Vénéreolo* 1987; 114: 25-37
89. Butt A, Burge S M. Pemphigus vulgaris induced by captopril. *Br J Dermatol* 1995;132: 315-316.
90. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due drug. *Int J Dermatol* 1991; 30: 307-312.
91. Jablonska S, Chorzelski T, Beuner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975; 14: 353-359.
92. Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis and entity. *Int J Dermatol* 1987; 26:571-577.
93. Wallach D, Foldes C, Cottenot F. Pustulose sous-cornée, acantholyse superficille et IgA monoclonale. *Ann Dermatol Veneral* 1982; 109:959-963.
94. Seneddol I B, Wilkinson D S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1979; 100: 61-68.
95. Beutner E H, Chorzelski T P, Wilson R M, et al. IgA pemphigus foliaceus: report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 89-97.
96. Weston W L, Friednashm M, Hashimoto T, Celine P, Huff J C, Morelli J G. A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 635-638.
97. Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T, Kusunoki T, Nishikawa T. Intercellular IgA dermatosis of childhood selective deposition of monomer IgA in the intercellular space of the epidermis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 221-224.
98. Lutz M E, Daoud M S, Mc Evoy M T, Gipson L E. Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patient. *Cutis* 1998; 61: 303-208.

99. Piette W, Burken R R, Ray T L. Intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis: presence of circulating pemphigus-like IgA antibody specific for monkey epithelium (abstract). *J Invest Dermatol* 1987; 88: 512.
100. Norris D A, Osborn R, Robinson W, Tonnesen M G. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 42-43.
101. Cruz P D, Coldiron B M, Sontheimer R D. Concurrent features of cutaneous lupus erythematosus and pemphigus erythematosus, following myasthenia gravis and thymoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 472-475.
102. Libovici V, et al. Coexistence of pemphigus and bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1989;28: 259-262.
103. Korman N J, et al. Coexistence of pemphigus foliaceus and bullous pemphigoid. Demonstration of autoantibodies that bind to both the pemphigus foliaceus antigen complex and the bullous pemphigoid antigen. *Arch Dermatol* 1991; 127: 387-391.
104. Capizzi R, De Marasca G, Luca A, et al. Pemphigus vulgaris in a human-immunodeficiency virus infected patient.(Letter).*Dermatol* 1998; 197 : 97-98.
105. Lateef A, Packles M R, White S M, et al. Pemphigus Vegetans in association with human immunodeficiency virus. *Int j Dermatol* 1999; 38: 769-783.
106. Micali G, Musumeci M L, Nasca M R. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; 37: 197-200.
107. Horn T D, Anhalt G J. Histologic features paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermartol* 1992; 128: 1091-1095.
108. Wilgram G F et al. An electron microscopic study of acantholysis and dyskeratosis in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1964; 43: 287-292.
109. Pellicano R Iannantuono M, Lomuto M. Pemphigus erythematosus induced by ceftazidime. *Int J Dermatol* 1993; 32: 675-676.

110. Verdier-Sevrain S, Joly P, Thomine E et al. Thiopronine induced herpiform pemphigus : report of a case by immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 238-240
111. Korman N J, Eyre R W, Zone J, Stanley J R. Drugs induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complex are present in penicillamine and captopril induced pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1991;96: 273-276.
112. Ruocco V, de Luca M, Pasan W et al. Pemphigus provoked by D-penicillamine: an experimental approach using in vitro tissue culture. *Dermatologica* 1982; 164:236-248.
113. Yokel B K, Hood A F, Anhalt G J. Induction of acantholysis in organ explant culture by penicillamine and captopril. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1.367-1.370.
114. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi M L. Drug induced pemphigus II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol* 1993. 11: 507-513.
115. Tagami H, Iwatsuki K, Iwase Y, Yamada M. Subcorneal pustular dermatosis with vesiculo-bullous eruption demonstration of subcorneal IgA deposits and a leukocyte chemotactic factor. *Br J Dermatol* 1983; 109: 81-587.
116. Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, et al. Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 742-745.
117. Roitt I M, Brostoff J, Male D K. Pruebas Inmunológicas. En *Roitt Inmunología*. 2ª edición, 1991, Editorial Salvat, Barcelona España. pp: 25.1-25.13.
118. Amagai M, Komal A, Hashimoto T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmoglein 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 351-357.

119. Mourellou O, Chaidemenos G C, Koussidou T H, Kapetis E. The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11-year period. *Br J Dermatol.* 1995 ;133: 83-87.
120. Bystryn J C, Steinman N M. The adjuvant therapy of pemphigus . An up date. (Review). *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-207.
121. Bystryn J C. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 941-951.
122. Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The course and prognosis of pemphigus. A review of 115 patients. *Int J Dermatol.* 1988; 27: 580-584.
123. Hietanen J, Osmo P S. Pemphigus and epidemiological study of patients treated in finnish hospital between. 1969 and 1978. *Act Dermatol Venereol* 1982, 62: 491-496.
124. Lever W F, Schaumburg- Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1977;120: 44-47.
125. Fine J D, Appell M R, Green L K, Sams W M Jr. Pemphigus vulgaris: combined treatment with intravenous corticosteroid pulse therapy, plasmapheresis, and azathioprine. *Arch. Dermatol* 1988; 124: 236-239.
126. Chrousos G A, Kattah J C, Beck R W, Cleary P A. Side effects of glucocorticoid treatment: experience of the optic neuritis treatment trial. *JAMA.* 1993; 269: 2110-2112.
127. Carson P J et al. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34: 645-649.
128. Ahmed A R, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 437-442.
129. Kawana S et al, Changes in clinical features, histologic findings antigen profiles with development of pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1534-1538.
130. Krain I S, Landau J W, Newcomer V D. Cyclophosphamide in the treatment of pemphigus vulgaris and bullos pemphigoid. *Arch Dermatol* 1972;106:657 661.

131. Parischa J S, Wood V D, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br. J Dermatol* 1975; 93: 573-576.
132. Fellner M J et al. Successful use of cyclophosphamide and prednisone for initial treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1978; 114: 889-894.
133. Roenigk H H, Deodhar S, Pemphigus treatment with azathioprine. *Arch Dermatol*. 1973; 107: 353-357.
134. Aberer W, et al. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 527-532.
135. Van Dijk T J A, Van Velde J L. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine. *Dermatologica* 1973; 147: 179-185.
136. Burton J H, Greaves M W. Azathioprine for pemphigus and pemphigoid a four year follow up. *Br J Dermatol*. 1974; 91: 103-109.
137. O'loughlin S, Goldman G C, Provost T. Fate of pemphigus antibody following successful therapy: preliminary evaluation of pemphigus antibody determinations to regulate therapy. *Arch Dermatol*. 1978; 114: 1969-1972.
138. Barthelemy H, Frappaz A, Camazard F, et al. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* .1988; 18: 1262-1266.
139. Parischa J S, Das S S. Curative effect of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1992; 31: 875-877.
140. Surrinder K, Kanward A J, Dexamethasone- Cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol* 1990; 29: 371-374.
141. Pandya A G, Sontheimet R. Treatment of pemphigus vulgaris with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol*. 1992; 128: 1626-1630.
142. Lapidoth M, David M, Ben-Amitae D, et al. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 752-757.

143. Azana J M, De Misa R F, Boixeda J P, Ledo A. Topical cyclosporine for cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*; 1993; 28: 134-135.
144. Penneys N S, Eaglstein W H, Frost P. Management of pemphigus with gold compounds. *Arch Dermatol* 1976; 112: 185-187.
145. Basset N, Guillot B, Michel B, Meyadier J, Guilhou J J. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. *Arch Dermatol*. 1987;123: 783-785.
146. Leibowitz M R, Voss S P. Juvenile pemphigus foliaceus: response to dapsone. *Arch Dermatol*. 1993; 129: 910.
147. Millikan L E. The sulfones. *Int J Dermatol* 1981; 20: 102.
148. Stern R S. Sistemic dapsone. *Arch Dermatol*. 1993; 129:301-303.
149. Hymes S R, Jordon R E. Pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol*. 1992; 128: 1462-1464.
150. Chaffins M L, Collinson D, Fivenson D P. Treatment of pemphigus and lineal IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: A review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 998-1000.
151. Guillaumen J C, Roujeau J C, Morel P, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1659-1663.
152. Proby C M, Ota T, Koyasu S, et al. Development of chimeric molecules for recognition and targeting of antigen-specific b cells in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 321-330.
153. Herbs A, Bystryń J C. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 422-427.
154. Kanwar A J, Dhar S. Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol*; 1994; 21: 655-659.