

Pénfigo vulgar

Pemphigus vulgaris.

Vanessa González-Ruiz, Cecilia Fanny Cordero-Martínez, Judith Domínguez-Cherith, Silvia Méndez-Flores

Resumen

El pénfigo es una enfermedad autoinmunitaria y crónica de incidencia y prevalencia bajas; sin embargo, puede alcanzar mortalidad de incluso 75% sin tratamiento. Existen dos variedades principales: el pénfigo vulgar y el foliáceo, que en términos clínicos se distinguen por la aparición de ampollas en la piel, con afección de las mucosas en los pacientes con pénfigo vulgar. En esta revisión se detalla la epidemiología, causas, fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad, con insistencia en la importancia de los esteroides como piedra angular del tratamiento de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo; pénfigo foliáceo; pénfigo vulgar; esteroides.

Abstract

Pemphigus is an autoimmune and chronic disease with low incidence and prevalence. Nevertheless it could reach a 75% mortality rate without treatment. There are two principal types: vulgar pemphigus and foliaceus pemphigus, which are clinically characterized by skin blister appearance, with mucosal affection in patients with pemphigus vulgaris. This review details the epidemiology, etiology, physiopathology and treatment of this disease, remarking the steroid importance as the cornerstone in the management of these patients.

KEYWORDS: Pemphigus; Foliaceus pemphigus; Pemphigus vulgaris; Steroids.

Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 26 de septiembre 2018

Aceptado: 9 de octubre 2018

Correspondencia

Silvia Méndez Flores
silvia.mendezflores@gmail.com

Este artículo debe citarse como
González-Ruiz V, Cordero-Martínez CF, Domínguez-Cherith J, Méndez-Flores S. Pénfigo vulgar. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):708-712. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2582>

ANTECEDENTES

El pénfigo, término proveniente del griego *pemphix* que significa ampolla, es una enfermedad vesiculoampollosa, poco frecuente, con tendencia a la cronicidad, de carácter autoinmunitario, que afecta las mucosas y la piel. Existen dos tipos principales; el vulgar y el foliáceo.¹ Otras clasificaciones de pénfigo incluyen el paraneoplásico, eritematoso, vegetante y el tipo IgA, el diagnóstico depende de la sospecha clínica y su confirmación mediante biopsia con la formación de vesículas intraepiteliales, acantólisis y la existencia de células de Tzanck.² Hoy día existen múltiples opciones de tratamiento con base en el tipo y grado, su tasa de mortalidad disminuyó considerablemente de 75 a 30%, secundario a la administración de esteroides en el decenio de 1950.³

Epidemiología

El pénfigo tiene incidencia de 2-10 casos por millón de habitantes y prevalencia de 0.1-0.7 por cada 100,000 habitantes.⁴ La población judía Ashkenazi, hindú y del Oriente Medio tiene el mayor número de casos de esta enfermedad, que no tiene predilección por algún sexo y tiene media de aparición a la edad de 40 a 60 años.⁵

Causas

El pénfigo es un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias que afectan la piel y las mucosas asociadas con la existencia de autoanticuerpos, la mayor parte de tipo IgG, que tienen como blanco a las cadherinas presentes en los desmosomas (desmogleínas), lo que produce pérdida de la adherencia celular entre queratinocitos (acantólisis), que en términos clínicos se traduce como ampollas, bulas o ambas.⁶ El mecanismo mediante el que se lleva a cabo la formación de autoanticuerpos es complejo, resulta de la ruptura en la tolerancia inmuno-

lógica en sujetos predispuestos genéticamente que se exponen a un detonante, por ejemplo, fármacos como: tioles, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios no esteroides, aspirina, rifampicina, levodopa, fenobarbital, interferón, interleucina, propranolol y nifedipino.⁷

En cuanto al pénfigo paraneoplásico, se relaciona con más frecuencia con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman, timoma y otros tumores del tejido conectivo mixto.⁴

Fisiopatogenia

En el pénfigo vulgar existen autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 (Dsg1), localizada principalmente en capas superficiales de la epidermis, y la desmogleína 3 (Dsg 3), que tiene predilección por las capas basales.⁴ La formación de estos autoanticuerpos está ligada a la existencia de linfocitos CD4+ Th2 que secretan principalmente interleucina 4 (IL-4), que induce una respuesta inmunitaria humoral que promueve la diferenciación de linfocitos B a células secretoras de IgG4 presentes en pacientes con pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo.⁴

En el pénfigo vulgar con predominio de lesiones mucosas están presentes autoanticuerpos contra Dsg3; mientras que en el de afección mucocutánea se encuentran anticuerpos anti-Dsg1 y anti-Dsg3. En contraste, las ampollas flácidas encontradas únicamente en la piel de pacientes con pénfigo foliáceo están ocasionadas por la existencia de autoanticuerpos anti-Dsg1.⁸

En términos histológicos las ampollas del pénfigo vulgar se localizan a nivel suprabasal; mientras que las ampollas del pénfigo foliáceo se encuentran en capas más superficiales de la epidermis, a nivel de la espinosa o granulosa.⁸ Esto concuerda con la inmunofluorescencia directa, en la que

se encuentran anticuerpos IgG intercelulares en toda la epidermis en los casos de pénfigo vulgar y anticuerpos IgG intercelulares en capas superiores de la epidermis en pacientes con pénfigo foliáceo.⁴

En microscopia electrónica se visualizan cambios ultraestructurales caracterizados por pérdida de desmosomas, disminución del tamaño y cambios estructurales de los mismos secundarios a la pérdida de desmogleínas. Se han descrito tres alteraciones en biopsias de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo: existencia de estructuras en doble membrana, desmosomas divididos con o sin fibras de colágeno adheridas y retracción de filamentos de queratina.⁸

Cuadro clínico

Debe sospecharse en todo paciente con ampollas o erosiones mucocutáneas, la mucosa oral es el primer sitio de afección en la mayoría de los casos reportados, a partir de ahí la enfermedad puede quedarse localizada o, bien, migrar a la piel.⁹ Las zonas más afectadas en el pénfigo vulgar y el foliáceo son el tórax, la cara, la piel cabelluda, la espalda y zonas de traumatismo. El pénfigo foliáceo nunca afecta las mucosas.⁴ A la exploración física se encuentra el signo de Nikolsky positivo, que consiste en la separación de la epidermis al realizar presión en la piel aparentemente sana, adyacente a una lesión.⁷

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos incluyen toma de biopsia de mucosas o piel para su estudio histopatológico, así como pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta. Los hallazgos histológicos incluyen la existencia de ampollas intraepiteliales y acantólisis suprabasal; mientras que la inmunofluorescencia directa revela depósitos de IgG y en menor cuantía IgM y C3

en los espacios intercelulares. También pueden realizarse pruebas de ELISA en sangre para la búsqueda de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3.¹⁰ El método ELISA tiene mayor especificidad que la inmunofluorescencia.¹¹

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es inducir la remisión de la enfermedad y la epitelización completa, para después entrar al periodo de mantenimiento con la menor cantidad de fármacos posible, para disminuir efectos adversos.⁹

La piedra angular del tratamiento son los esteroides sistémicos, las guías Europeas de la Academia de Dermatología y Venereología recomiendan dosis iniciales de prednisona de 0.5-1.5 mg/kg/día y en caso de no haber control a las dos semanas deberá incrementarse a 2 mg/kg/día.¹² Está indicada también la administración de inmunomoduladores no esteroides, como azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato, dapsona, tetraciclina, sulfasalazina, clorambucilo y ciclosporina⁹ con el objetivo de disminuir el riesgo de efectos adversos por la administración prolongada de dosis altas de esteroides.¹³ En caso de necesitar dosis mayores a 100 mg/día de prednisona, se recomienda la administración de bolos de pulsos de metilprednisolona¹² como alternativa para evitar la administración prolongada de esteroides orales. Ésta es una terapia temporal efectiva para pacientes con pénfigo vulgar en los que se busca prevenir los efectos adversos secundarios a estos últimos. Sin embargo, se desconoce si este enfoque resulta en la reducción general de los efectos secundarios, previene las recaídas o la mortalidad o si aumenta la incidencia de las remisiones.¹⁴ El régimen de betametasona IV en combinación con prednisona oral ha mostrado menor tiempo de remisión y menores efectos adversos, comparado con la monoterapia con prednisona oral.¹²

El fin de la fase de consolidación se establece cuando el paciente muestra como mínimo la remisión de 80% de sus lesiones con al menos dos semanas sin la aparición de nuevas lesiones.¹² La remisión completa se define como la ausencia de nuevas lesiones por lo menos dos meses mientras el paciente recibe terapia mínima, que consiste en 10 mg/día de prednisona o sus equivalentes. La recaída de la enfermedad se define como la aparición de tres nuevas lesiones por mes que no remitieron espontáneamente en el transcurso de una semana.¹²

En los casos resistentes o en donde existan contraindicaciones para la administración de terapia convencional se requiere un tratamiento dirigido a la disminución de los autoanticuerpos. El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 presente en las células B que impide su maduración y la producción de autoanticuerpos, con tasa de, incluso, 86% de remisión completa después de tres meses de un solo ciclo.¹¹ Las dosis establecidas son de 375 mg/m² una vez por semana durante cuatro semanas o, bien, dos infusiones de 1000 mg separadas por dos semanas; con efectos adversos asociados con su aplicación, como dolor local, náusea, tos, escalofríos, angioedema y sepsis.¹⁰ La administración de esteroides en terapia combinada con rituximab es un tratamiento efectivo de inicio que permite prescribir dosis menores de esteroide; el costo del medicamento es la principal limitante para su administración.¹³

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) disminuye las concentraciones séricas de anticuerpos por un mecanismo poco conocido; sin embargo, ha demostrado ser útil a dosis altas como terapia ahorradora de esteroides;¹¹ sus efectos adversos son poco frecuentes e incluyen cefalea, meningitis aséptica y anafilaxia, con mayor riesgo de ocurrir en pacientes con deficiencia de IgA.⁹

Por último, la plasmaféresis se ha utilizado para eliminar rápidamente anticuerpos de la circulación en pacientes con pénfigo vulgar severo.⁷ La plasmaféresis es relativamente segura, con efectos adversos transitorios, como trombocitopenia, hipogammaglobulinemia, hipoproteinemia, anemia, leucopenia e hipocalcemia. Sin embargo, también debe considerarse el riesgo de infecciones relacionadas con la inmunosupresión y el riesgo de sobrecarga de volumen en pacientes con daño de la función cardíaca.¹²

La terapia tópica coadyuvante podría ser benéfica para el alivio de las lesiones, aunque aún no existen estudios que lo demuestren. Los pacientes con enfermedad leve o localizada únicamente a las mucosas pueden ser tratados con medidas tópicas.⁹

Pronóstico

Las tasas de remisión son de 38, 50 y 75% alcanzadas a 3, 5 y 10 años del diagnóstico, respectivamente.⁹ Con tratamiento adecuado las lesiones no dejan cicatriz; sin embargo, es esperada la hiperpigmentación residual posinflamatoria en los pacientes.⁷

Se ha establecido que los pacientes diagnosticados con pénfigo con edad mayor a 65 años tienen mayores tasas de mortalidad sin importar el género. También se ha correlacionado mayor riesgo en pacientes con concentraciones de anticuerpos contra desmogleína 1 mayores a 100 U/mL al momento del diagnóstico, así como los que padecen comorbilidades, las más relacionadas son las enfermedades cardiovasculares, arritmias y enfermedad coronaria.¹⁵

La principal causa de muerte la constituyen las infecciones, en particular la neumonía y septicemia; otras causas incluyen enfermedades cardiovasculares y enfermedad péptica ulcerosa.³

El pénfigo era una enfermedad con tasa alta de mortalidad antes de la introducción de los corticoesteroides, que redujo la tasa de mortalidad de 75 a 10%; la única excepción es el pénfigo paraneoplásico, que tiene tasa de mortalidad de 50%, principalmente relacionada con la neoplasia de base y complicaciones pulmonares, como la neumonía y la bronquiolitis obliterante.⁴

CONCLUSIONES

A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, su desenlace puede ser fatal. El diagnóstico temprano resulta de la detección de lesiones orales y el diagnóstico temprano de la enfermedad es clave para disminuir la mortalidad.

REFERENCIAS

- Huang YH, Kuo CF, Chen YH, Yang YW. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. 2012 Jan;132(1):92-7. doi: 10.1038/jid.2011.249.
- Tamgadge S, Tamgadge A, Bhatt DM, Bhalerao S, Pereira T. Pemphigus vulgaris. *Contemp Clin Dent* 2011;2:134-7. doi: 10.4103/0976-237X.83074.
- Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2017 May 8;97(5):607-611. doi: 10.2340/00015555-2611.
- DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to treatment. *R I Med J* (2013). 2016 Dec 1;99(12):28-31.
- Sanders WJ. A brief review of pemphigus vulgaris. *Biomedical Dermatology* 2017;1:7.
- Hanna S, Kim M, Murrell DF. Validation studies of outcome measures in pemphigus. *Int J Womens Dermatol* 2016;2(4):128-139. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.10.003.
- Miletta N, Miller ME, Lam T, Chung KK, Hivnor C. The management of pemphigus vulgaris in a burn intensive care unit: a case report and treatment review. *J Burn Care Res.* 2014 Sep-Oct;35(5):e357-63. doi: 10.1097/BCR.0000000000000049.
- Spindler V, Waschke J. Pemphigus-A disease of desmosome dysfunction caused by multiple mechanisms. *Front Immunol* 2018 Feb 1;9:136. doi: 10.3389/fimmu.2018.00136.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017 Nov;177(5):1170-1201. doi: 10.1111/bjd.15930.
- Mimansa C, Nita C. Management of pemphigus vulgaris. *Adv Ther* 2016;33:910-958. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4.
- Hina H, Pooja K, Vijayta S. A comprehensive review on pemphigus vulgaris. *Biomed J Sci & Tech Res* 1(6)-2017. DOI:10.26717/BJSTR.2017.01.000552.
- Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015 Oct 21;8:521-7. doi: 10.2147/CCID.S75908.
- Hertl M, Geller S. Initial management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, Up to date. April, 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-pemphigus-vulgaris-and-pemphigus-foliaceus>.
- Shahidi-Dadras M, Karami A, Toosy P, Shafiyani A. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in pemphigus vulgaris. *Arch Iranian Medicine* 2007;10(1):1-6. DOI: 07101/AIM.003.
- Baican A, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:48. doi: 10.1186/s13023-015-0263-4.