

CAPÍTULO 19

Enfermedades ampollares autoinmunes (I): grupo de los pénfigos

Carlos Ferrándiz . Dermatología Clínica (2ºed) Harcourt 2002

Con el título de enfermedades ampollares autoinmunes se incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas que tienen en común fundamentalmente dos características: *a)* la lesión clínica e histológica preponderante y más llamativa, y que en cierto grado caracteriza a la enfermedad, es la ampolla, y *b)* existe suficiente evidencia para considerar que en su patogenia intervienen fenómenos de autoinmunidad.

En la tabla 19.1 se recogen las principales, agrupadas según la localización microscópica de la ampolla.

Pénfigos

Concepto

Engloba distintas formas caracterizadas por la formación de ampollas intraepidérmicas con hallazgos inmunopatológicos idénticos, pero que a la vez son diferentes en sus manifestaciones clínicas e historia natural.

Anatomía patológica

Está dominada en todas sus formas por la acantólisis, término que define una separación de los queratinocitos con desaparición de los puentes intercelulares, lo que da lugar a una pérdida de coherencia entre estas células con la consiguiente formación primero de hendiduras y luego de ampollas, siempre intraepidérmicas (fig. 19.1). Según la altura donde se forma la hendidura dentro de la epidermis, el pénfigo se divide en dos grandes grupos: el profundo, que comprende el pénfigo vulgar (PV) y su variante, el pénfigo vegetante, en los que la hendidura es suprabasal; y el superficial, que comprende el pénfigo foliáceo (PF) en su forma esporádica y endémica (*fogo selvagem*) y su variante, el pénfigo eritema-

Tabla 19.1. Clasificación de las enfermedades ampollares autoinmunes

Con ampolla intraepidérmica

Grupo de los pénfigos

- Pénfigo vulgar
 - Pénfigo vegetante
 - Pénfigo foliáceo
 - Esporádico
 - Endémico (*fogo selvagem*)
 - Pénfigo eritematoso
 - Pénfigo herpetiforme
 - Pénfigo yatrógeno
 - Pénfigo paraneoplásico
- Dermatosis IgA intercelular

Con ampolla subepidérmica

Grupo de los penfigoides

- Penfigoide ampollar
 - Penfigoide cicatrizal
 - Penfigoide gestacional
- Epidermólisis ampollar adquirida

Grupo de las enfermedades ampollares IgA

- Enfermedad ampollar crónica de la infancia
- Dermatitis IgA lineal
- Dermatitis herpetiforme

toso, en los que la hendidura se sitúa en la capa granulosa o inmediatamente por debajo de ella.

El pénfigo yatrógeno puede reproducir cualquiera de estas dos modalidades, mientras que el pénfigo herpetiforme y el paraneoplásico tienen ciertas particularidades que serán comentadas posteriormente.

Manifestaciones clínicas

Es una dermatosis relativamente infrecuente de distribución universal y sin predilección por sexo o raza alguna. Tiene una alta asociación con el HLA-DR2.

Todos los pacientes presentan la combinación de algunos de los siguientes signos: fragilidad cutánea, vesículas espontáneas o inducidas por traumatismos mínimos, erosiones, cicatrices y quistes de *millium*. Además muchos pacientes tienen lesiones ampollares, erosivas o cicatrizantes que afectan las mucosas. Un hecho bastante característico es el predominio de las lesiones en las áreas más expuestas a traumatismos (dorso de manos, pies, codos y rodillas fig. 20.5). Las lesiones curan con formación de cicatriz, quistes de *millium* e hiperpigmentación (fig. 20.6). Puede causar alopecia cicatrizal y distrofia ungueal. En ocasiones, su clínica es indistinguible de la del PA o de la del PC.

Pronóstico

Es muy variable, pero a menudo, el curso es muy prolongado.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos aparecen resumidos en la tabla 20.3.

Tratamiento

Se han utilizado con respuesta desigual corticoides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, sulfonas y sales de oro o combinaciones de varios de ellos. En general, la respuesta al tratamiento es mala.



Figura 20.5. El signo más característico en la epidermólisis bullosa adquirida es la fragilidad cutánea, con formación de ampollas tras traumatismos mínimos.



Figura 20.6. En la epidermólisis bullosa adquirida las lesiones curan con formación de quistes *millium*.

Enfermedades ampollares IgA

Este grupo engloba una serie de enfermedades que tienen en común la presencia microscópica de ampolla subepidérmica y el depósito de IgA en distintas estructuras de la unión dermoepidérmica, pero que a la vez son diferentes en sus manifestaciones clínicas y etiopatogenia.

Enfermedad lineal IgA

CONCEPTO

Es una enfermedad ampollar adquirida de curso crónico cuyo rasgo más distintivo es el hallazgo constante de depósitos lineales de IgA en la membrana basal mediante IFD. Existe una forma del adulto y otra del niño, con algunas diferencias clínicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ampolla subepidérmica con infiltrados de neutrófilos y eosinófilos en la dermis superficial. La

• Tabla 20.3. Diagnóstico de la epidermólisis H ampollar adquirida

- Clínica
 - Ampollas en áreas de traumatismo
- Anatomía patológica:
 - Ampolla subepidérmica
- Inmunología
 - Anticuerpos anticolágeno VII demostrados por:
 - a) IFD o IFI sobre piel separada o por
 - b) Microscopía inmunoelectrónica o por
 - c) Análisis inmunológico



Figura 20.4. Penfigoide gestacional. Es característico el inicio de las lesiones en el área periumbilical.

zaciones a partir de las cuales el proceso puede generalizarse. Junto a estas lesiones pueden observarse placas urticariformes y grupos de vesículas a menudo en disposición anular. La afección de las mucosas es muy poco frecuente (menos del 20% de los casos) y leve.

PRONÓSTICO

Cada brote cede espontáneamente a los pocas semanas o meses del parto, aunque a veces se prolonga durante años. Sin embargo, cuando ha tenido lugar una vez, es probable que vuelva a presentarse en los embarazos siguientes, generalmente con carácter más intenso y más precozmente. Los anticonceptivos deben prohibirse mientras la enfermedad esté activa, ya que provocan exacerbación del brote. Existe mayor riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer. Los niños que nacen presentan a veces erupciones ampollares transitorias que no necesitan tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Los datos inmunopatológicos son los más importantes para el diagnóstico ya que ayudarán a diferenciarla de la enfermedad conocida con el nombre de "placas y pápulas urticariales prariginosas del embarazo".

TRATAMIENTO

El más efectivo para el control de las lesiones y del prurito es la prednisona oral a dosis de 20 a 40 mg/día. En casos no muy intensos puede controlarse con corticoides tópicos potentes y antihistamínicos orales.

Epidermólisis ampollar adquirida

Concepto

La epidermólisis ampollar adquirida (EAA) es una enfermedad ampollar subepidérmica, crónica, asociada a autoinmunidad contra el colágeno tipo VII.

Anatomía patológica

En su forma clásica se caracteriza por una ampolla subepidérmica sin apenas infiltrado inflamatorio. La microscopía electrónica demuestra que la separación tiene lugar inmediatamente por debajo de la lámina densa.

Una minoría de casos muestran una histopatología más semejante al PA con separación en la lámina lúcida e infiltrado dérmico compuesto por neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.

Inmunopatología

Inmunofluorescencia. Tanto los hallazgos de la IFD sobre piel perilesional como la IFI son idénticos a los del PA. Sin embargo, cuando el sustrato utilizado para la inmunofluorescencia se ha incubado previamente en una solución de cloruro sódico (1 mol/l) los depósitos de inmunorreactantes, contrariamente a lo que ocurre en el PA, se localizan en el suelo (lado dérmico) de la ampolla así formada. La inmunomicroscopía electrónica localiza los depósitos de inmunorreactantes por debajo de la lámina densa.

Antígenos de la EAA. Los anticuerpos de la EAA dirigidos contra la membrana basal reconocen una proteína de 290 kDa y, a veces, una segunda de 145 kDa que corresponden a la cadena alfa del colágeno tipo VII que forma parte de las fibrillas de anclaje.

Fisiopatología

La etiología es desconocida, pero posiblemente tiene una base autoinmune. Es posible que los autoanticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo VII, componente importante de las fibrillas de anclaje de la unión dermoepidérmica, desempeñen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. El resultado final es una disminución de las fibrillas de anclaje en la unión dermoepidérmica que da lugar a la separación de estas estructuras tras traumatismos mínimos.

Tabla 20.2. Diagnóstico del penfigoide cicatrizal

- Clínica
 - Importante alteración de las mucosas
 - Curación con cicatriz
- Anatomía patológica
 - Ampolla subepidérmica
- Inmunopatología
 - IFD: depósito lineales de IgG y C3 en membrana basal
 - IFI: negativa

PRONÓSTICO

El curso es progresivo, raramente entra en remisión completa, y con frecuencia causa complicaciones importantes.

TRATAMIENTO

Los corticoides por sí solos no son capaces de controlar la progresión de la enfermedad. Se utilizan asociados a inmunodepresores. Un pequeño porcentaje de casos responde a las sulfonas a dosis de 50-150 mg/día. Es muy importante el cuidado tópico de las mucosas afectadas.

Penfigoide gestacional
(herpes *gestationis*)

CONCEPTO

Enfermedad ampollar infrecuente y muy pruriginosa que aparece solamente en el embarazo, o asociado a tumores trofoblásticos, con características histológicas e inmunopatológicas similares a las del PA.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es bastante variable. Se puede observar una ampolla subepidérmica con necrosis de algunos queratinocitos basales o, en otras ocasiones, espongiosis, a menudo eosinofílica, de la epidermis y degeneración hidrópica de la capa basal. Es constante la presencia de eosinófilos en la dermis.

INMUNOPATOLOGÍA

Inmunofluorescencia. La IFD muestra la presencia constante de C3 en la membrana basal, acompañado en un 30-40% de los casos de IgG, que ultraestructuralmente se localizan en lámina lúcida. La IFI muestra la unión de C3 a la unión dermoepidérmica, pero sólo en el 20% detecta anticuerpos IgG dirigidos contra la membrana basal. Sin embargo, cuando se utilizan anticuerpos monoclonales la totalidad de los sueros de pacientes tienen anticuerpos IgG1 antimembrana basal.

Antígenos del penfigoide gestacional. Son los mismos que en el PA, aunque contrariamente a lo que ocurre en éste, los autoanticuerpos reaccionan con mayor frecuencia contra el antígeno de 180 kDa que con el de 230 kDa.

ETIOPATOGENIA

Las madres muestran con frecuencia el haplotipo autoinmune HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR4 mientras que en los padres se encuentra con mayor frecuencia que en la población general el HLA-DR2.

Se considera que la falta de concordancia entre un HLA materno y fetal desencadena una respuesta inmune con reacción cruzada con la piel de la madre. También hay participación hormonal como se deduce de su aparición en el embarazo, y de las exacerbaciones desencadenadas en el posparto, con medicación anticonceptiva y en tumores productores de hormonas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Su frecuencia se calcula en 1/10.000 a 1/60.000 partos, y sus principales características consisten en una erupción polimorfa, muy pruriginosa y autoinvolutiva.

Puede presentarse en el curso del primer embarazo o en cualquier embarazo de pacientes que previamente habían tenido gestaciones normales. Suele aparecer por primera vez en el segundo trimestre y el prurito es el síntoma inicial que pronto se ve seguido por la aparición de placas eritematoedematosas más o menos extensas sobre las que posteriormente se implantan ampollas tensas que pueden ser de un tamaño considerable. Las lesiones predominan en el tronco, sobre todo en el abdomen y más concretamente en el área periumbilical (fig. 20.4), y superficie de flexión de las extremidades, locali-

H Tabla 20.1. Diagnóstico del penfigoide y ampollar

- Clínica
 - Ampollas tensas y resistentes
 - Signo de Nikolsky negativo
 - Escasa afección de mucosas
 - Conservación del estado general
- Anatomía patológica
 - Ampolla subepidérmica
- Inmunología
 - Anticuerpos contra el antígeno mayor del penfigoide demostrados por:
 - a) IFD o IFI sobre piel separada o por
 - b) Inmuno-electronmicroscopía o por
 - c) Análisis inmuoquímico

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es prácticamente idéntica a la del PA, aunque en general el infiltrado inflamatorio de la dermis contiene menos eosinófilos y en fases avanzadas se añade la presencia de fibrosis.

INMUNOPATOLOGÍA

Inmunofluorescencia. La IFD es idéntica a la del PA siendo la localización ultraestructural de los inmunorreactantes la lámina lúcida. La IFI es casi siempre negativa y cuando es positiva el título de anticuerpos es muy bajo.

Antígenos del penfigoide cicatrizal. Los principales autoantígenos son los mismos que en el PA y probablemente la laminina 5, uno de los componentes de los filamentos de anclaje de la unión demoepidérmica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Afecta a personas de edad avanzada, con frecuencia asociado a HLA-DQ7 y con discreto predominio en mujeres (2/1).

Se caracteriza por la importante alteración de las mucosas, que se acompaña, en un tercio de los casos, de lesiones cutáneas localizadas en un área próxima a la mucosa afectada y sólo excepcionalmente de lesiones generalizadas.

Las lesiones son pequeñas ampollas tensas que acaban erosionándose; las principales caracterís-

ticas de la enfermedad son la cronicidad, la fijeza (nuevos brotes en puntos ya curados) y la tendencia de las lesiones a curar, entre los brotes, con cicatriz lo que da lugar a adherencias, sinequias y estenosis.

Las mucosas oral y conjuntival son las que se afectan con más frecuencia y más precozmente. En la mucosa oral suele afectarse la mucosa yugal en forma de erosiones o más raramente ampollas y las encías con erosiones dolorosas, lo que da lugar a la llamada "gingivitis descamativa" (fig. 20.3).

La alteración de la mucosa ocular se acompaña de sensación de quemazón, lagrimeo y fotofobia. Con el brote repetido de ampollas y subsiguientes cicatrices se establecen sinequias que dan lugar a simblefaron y anquilloblefaron que provocan la inmovilidad del globo ocular (ojo de estatua). Otras complicaciones incluyen ectropion, queratitis ulcerosa y opacidades corneales que pueden acabar en ceguera.

El interesamiento de la mucosa genital puede dar lugar a adherencias entre prepucio y glande y entre labios vulvares. Pueden afectarse también la vagina, el ano, la faringe, el esófago y la laringe, donde pueden llegar a formarse importantes estenosis.

Sólo un tercio de los pacientes desarrollan lesiones cutáneas, consistentes en ampollas tensas, que pueden o no curar con cicatriz y que normalmente son escasas en número y limitadas al polo cefálico.

DIAGNÓSTICO

Se basará en los criterios de la tabla 20.2.



Figura 20.3. Penfigoide cicatrizal. Gingivitis deseca motiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad propia de pacientes de edad avanzada; la mayor parte de los casos se inician pasados los 60 años. No hay asociación estadística con ningún HLA. Se caracteriza en su inicio por placas urticariformes y áreas de eritema al principio localizadas en pocas áreas. De forma más o menos rápida las lesiones se generalizan y aparecen las ampollas tanto sobre estas lesiones como sobre la piel sana (fig. 20.1). La erupción no muestra tendencia a la simetría y las lesiones son siempre más numerosas en el abdomen, las axilas, las ingles, los muslos y la cara de flexión de las extremidades.

Las lesiones preponderantes, en el período de estado, son siempre las ampollas, que a diferencia de lo que ocurre en el pénfigo, son tensas, resistentes, y no muestran la tendencia a la rotura precoz, sino que duran mucho más tiempo intactas y cuando finalmente se rompen las erosiones que dejan muestran una mayor facilidad a la reepitelización, curando sin dejar cicatriz (fig. 20.2).

Este carácter tenso y resistente de las ampollas hace que la erupción del penfigoide, fundamentalmente ampollar, siga siendo ampollar al cabo de unos días, contrariamente a lo que ocurría en el pénfigo en el que una erupción inicialmente ampollar se convertía en erosiva a las pocas horas o días de su aparición.

El contenido de las ampollas es claro y, en ocasiones, hemorrágico. La alteración de las mucosas es muy poco frecuente (10-30% de los casos), de escasa intensidad y, en general, limitada a la mucosa oral. El estado general no suele afectarse de forma importante.



Figura 20.1. Las ampollas del penfigoide son tensas y asientan sobre placas eritematosas.



Figura 20.2. En el penfigoide las ampollas son resistentes por lo que se mantienen intactas durante varios días antes de romperse.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento la enfermedad sigue un curso crónico, aunque autolimitado generalmente entre 3 a 6 años, con exacerbaciones y remisiones periódicas de duración variable, y su mortalidad es muy baja. Con tratamiento se obtienen remisiones completas en un porcentaje considerable de casos.

DIAGNÓSTICO

Al igual que en las demás enfermedades ampollares autoinmunes, se basa en 3 pilares fundamentales: clínico, histológico e inmunopatológico (tabla 20.1).

TRATAMIENTO

Deben seguirse los mismos principios que para el tratamiento del pénfigo. Sin embargo, las dosis de prednisona necesarias para el control de la enfermedad son más bajas; en general, en torno a 0,5-1 mg/kg/día.

Penfigoide cicatrizal

CONCEPTO

Es una forma de penfigoide con características histológicas e inmunopatológicas similares, pero no idénticas, al PA pero que clínicamente está definido por la tendencia cicatrizante de sus lesiones y la importante alteración de las mucosas.

Enfermedades ampollares autoinmunes (II), con ampolla subepidérmica

Carlos Ferrándiz Foraster

En este amplio grupo quedan englobadas una serie de enfermedades cuyo denominador común es la presencia microscópica de ampolla subepidérmica y de depósitos de inmunorreactantes en la membrana basal visualizables mediante inmunofluorescencia.

Penfigoides

En este grupo quedan incluidos el penfigoide ampollar (PA), el penfigoide cicatrizal (PC) y el penfigoide gestacional (PG) o *herpes gestationis*, grupo de enfermedades que pese a tener una clínica distinta tienen una histopatología e inmunopatología similares caracterizadas, respectivamente, por una ampolla de localización subepidérmica y depósitos de IgG y C3 en la membrana basal.

Penfigoide ampollar

CONCEPTO

Enfermedad ampollar que además de las características histológicas e inmunopatológicas propias del grupo de los penfigoides presenta como datos clínicos más característicos la presencia de ampollas tensas en la piel y la ausencia de lesiones en las mucosas, salvo algunos casos con afección leve y no cicatrizal de la mucosa oral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En esta enfermedad la lesión histológica consiste en una ampolla subepidérmica, que se forma en la lámina lúcida, por lo que el suelo estará formado por la lámina basal propiamente dicha, lo que explica que el suelo de la ampolla conserve el festoneado propio de las papilas dérmicas. En el interior de la ampolla hay numerosos eosinófilos y polimorfonucleares. En la dermis su-

perficial hay un infiltrado formado por eosinófilos y polimorfonucleares con algunos linfocitos e histiocitos.

INMUNOPATOLOGÍA

Inmunofluorescencia. La IFD sobre piel perilesional muestra depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal. La microscopía electrónica localiza estos depósitos en la lámina lúcida. La IFI pone de manifiesto la existencia de anticuerpos circulantes de tipo IgG dirigidos contra antígenos de la membrana basal. Cuando se utiliza como sustrato piel que ha sido incubada previamente con una solución de cloruro sódico (1 mol/l), que separa la epidermis de la dermis en la lámina lúcida, la inmunofluorescencia se localiza en el techo (lado epidérmico) de la ampolla así formada.

Antígenos del PA. Se han caracterizado 2 antígenos, ambos relacionados con los hemidesmosomas. El principal, llamado antígeno mayor, es intracelular y se trata de una proteína de 230 kDa localizada en la placa densa de los hemidesmosomas. El otro, denominado antígeno menor, es una molécula proteica transmembrana de 180 kDa.

FISIOPATOLOGÍA

Es muy posible que los autoanticuerpos desempeñen un papel patogénico. Probablemente las ampollas se formen por la unión de los anticuerpos a los antígenos del penfigoide con la subsiguiente activación de la cascada del complemento, que a su vez estimula la migración de leucocitos, degranulación de mastocitos y liberación de enzimas proteolíticas, que destruirían los hemidesmosomas con la consiguiente separación dermoepidérmica.

Tabla 19.3. Criterios para el diagnóstico del pénfigo paraneoplásico

- Criterios mayores
 - Erupción mucocutánea polimorfa
 - Neoplasia interna concurrente (en general, estirpe linfoide)
 - Patrón de inmunoprecipitación sérica característico
- Criterios menores
 - IFI: positiva en epitelio de vejiga de rata
 - IFD: positiva patrón ICS y MBZ
 - Acantólisis en la biopsia de al menos un área afectada

ICS: intercelular; MBZ: zona de la membrana basal.

Tratamiento

En general, muestra una mala respuesta a la corticoterapia y se ha utilizado la plasmaféresis con resultados dispares.

Dermatosis IgA intercelular (pénfigo IgA)

Con esta denominación se incluye un grupo heterogéneo de enfermedades, aún no bien caracterizadas, una de las cuales podría tratarse de una forma de pénfigo.

Clínicamente se manifiesta por brotes de lesiones vesiculopustulosas de configuración anular. La anatomía patológica muestra la presencia de pústulas subcórneas o intraepidérmicas. La IFD pone de manifiesto depósitos de IgA en la superficie de los queratinocitos. Mediante IFI se pueden detectar en el suero de estos pacientes anticuerpos IgA que reaccionan con las desmocolinas. Se trata con sulfonas.

Bibliografía

- Galvánico NJ, Robledo MA, Díaz LA. Immunopathology of pemphigus. *J Autoimmunity* 1991; 4: 3-16.
- 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.
- Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC et al. Sensitivity and specificity, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 619-629.
- Korman NK. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1219-1238.
- Mascaré JM, Jr, Solé T, Ferrando J. Paraneoplastic pemphigus. A review. *Skin Cáncer* 1995; 10: 283-290.
- Peñas FP, Jones-Caballero M. Tratamiento de las enfermedades ampollasas. *Piel* 1997; 12: 268-279.
- Pizarro A, Navarro P. Los antígenos del pénfigo. *Piel* 1992; 7: 429-431.
- Santi CG, Maruta CW, Aoki V et al. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 40-46.
- Servitje O, Ferrándiz C. Enfermedades ampollares de base autoinmune. *Medicine (ed. esp.)* 1987; 89: 3741-3750.

Tabla 19.2. Diagnóstico del pénfigo

- Clínica
 - Ampollas flácidas y erosiones
 - Signo de Nikolsky positivo
 - Frecuente alteración de las mucosas (PV)
 - Alteración del estado general
- Anatomía patológica
 - Ampolla intraepidérmica. Acantholisis
- Inmunopatología
 - IFD: depósito de IgG intercelular
 - IFI: anticuerpos antisustancia intercelular de la epidermis

en algunos pacientes de forma indefinida. Con objeto de paliar en lo posible los efectos de una corticoterapia prolongada, se están utilizando también, de forma adyuvante, los inmunodepresores, como la azatioprina y la ciclosporina, y las sales de oro, lo que permite disminuir e incluso suprimir la dosis de corticoide de mantenimiento. El uso de la plasmaféresis se ha utilizado con objeto de reducir los títulos de anticuerpos.

Pénfigo paraneoplásico

Concepto

Se trata de una entidad con características clínicas, microscópicas e inmunológicas distintas al resto de los pénfigos. Se caracteriza por su constante asociación a neoplasias de estirpe linfóide fundamentalmente leucemia linfática crónica, linfomas no Hodgkin, timomas y enfermedad de Castleman, su variado espectro de manifestaciones clínicas e histológicas, y un patrón de inmunoprecipitación característico.

Anatomía patológica

Varía en función de las lesiones clínicas que se biopsien. Son frecuentes las siguientes alteraciones: dermatitis de interfase con vacuolización de las células basales, necrosis individual de los queratinocitos y disqueratosis en todas las áreas de la epidermis, acantholisis suprabasal y, a veces, infiltrado inflamatorio liquenoide.

Inmunopatología

Inmunofluorescencia. La IFD muestra idénticos hallazgos que el PV y PF y además depósitos de IgG y C3 débiles en la membrana basal. La IFI detecta IgG que se une a la superficie celular no sólo del epitelio escamoso estratificado como en el PV y PF sino también del epitelio simple. Así la utilización de vejiga de rata como sustrato en la técnica de la IFI resulta útil en el cribado de este síndrome paraneoplásico.

Antígenos. El suero de estos pacientes inmunoprecipita un complejo polipeptídico formado por 5 proteínas desmosómicas: una de 250 kDa que corresponde a la desmoplacina I, otra de 210 kDa identificada como la desmoplacina II, una de 190 kDa y otra de 170 kDa aún no identificadas y otra de 230 kDa que corresponde al antígeno mayor del pénfigoide ampollar.

Etiopatogenia

Se ha demostrado que las células linfoides de las áreas centrales de los folículos germinales expresan en su superficie proteínas desmosómicas del tipo desmoplacina I y II. Es factible considerar, pues, un mecanismo de sensibilidad cruzada en el desarrollo de las lesiones cutáneas de este síndrome en el que los anticuerpos generados frente a antígenos tumorales reaccionarían al mismo tiempo contra las proteínas desmosómicas de las células epiteliales.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de veces son más parecidas a las del eritema multiforme, con importante afección de las mucosas, que las del PV o el PF. En general, se trata de una erupción de lesiones cutáneas polimorfas que incluye máculas y pápulas eritematosas, erosiones, vesículas y ampollas junto a ulceraciones dolorosas en las mucosas, sobre todo oral y conjuntival que, en general, constituyen las manifestaciones más prominentes. En ocasiones, también desarrollan lesiones semejantes al liquen plano y lupus eritematoso cutáneo subagudo.

Diagnóstico

Para su diagnóstico se requieren 3 criterios mayores o dos mayores y dos menores de los recogidos en la tabla 19.3.

de la forma esporádica la mayor parte de individuos afectados son niños o adultos jóvenes.

PÉNFIGO ERITEMATOSO

Es la forma localizada de PF en el que las lesiones permanecen acantonadas a las áreas seboreicas presentando las mismas características histológicas e inmunopatológicas. Sin embargo, la frecuente presencia de depósitos de inmunoglobulinas en la membrana basal y de ANA en el suero de estos pacientes hace que su posición nosológica sea debatida y sea considerado, por algunos autores, como una forma híbrida de pénfigo y lupus eritematoso.

PÉNFIGO HERPETIFORME

Es considerado como una forma de comienzo de PF y con menor frecuencia de PV, caracterizado por lesiones clínicas semejantes a la dermatitis herpetiforme, consistentes en vesículas y pápulas pruriginosas agrupadas sobre placas eritematosas y urticariformes. Los hallazgos histológicos son variables e incluyen espongiosis eosinofílica y pústulas subcórneas sin acantólisis. El patrón de inmunofluorescencia es el típico de los pénfigos.

PÉNFIGO YATRÓGENO

Puede adoptar la forma de PF o PV (proporción 4/1) y lo desarrollan el 5% de los pacientes que siguen un tratamiento con penicilamina. En un pequeño porcentaje de casos no se encuentran, con inmunofluorescencia, depósitos de inmunoreactantes.

Pronóstico

El PV es la forma más grave de la enfermedad. Sin tratamiento cursa entre ondas de agravación progresiva hacia una terminación mortal en buena parte de los casos, a los 4-20 meses del inicio. El PF evoluciona más lentamente y tiene mejor pronóstico. Con la introducción de los corticoides el pronóstico ha mejorado, reduciendo la mortalidad al 10%. Las causas de muerte más frecuente son las complicaciones de índole séptica y las secundarias al tratamiento.

Diagnóstico

Se basa en 3 pilares (tabla 19.2). Resulta de mucha ayuda por su sencillez y rapidez el citodiagnóstico de Tzank que se basa en la demostración de células acantolíticas en frotis obtenidos a partir del líquido de una ampolla o del suelo de una erosión. Las células acantolíticas aparecen como células globulosas redondeadas, en lugar de poligonales, y cuyo citoplasma presenta una densificación periférica (fig. 19.8).

Tratamiento

Se basa en la corticoterapia. Al inicio deben emplearse dosis suficientemente altas para suprimir la aparición de nuevas lesiones. Como regla general, suelen necesitarse 1-2 mg/kg/día, que se mantendrá hasta 1-2 semanas después de que dejen de aparecer nuevas lesiones. Una vez controlado el brote se disminuirá la dosis de forma progresiva hasta llegar a la dosis mínima de mantenimiento que se prolongará durante años y

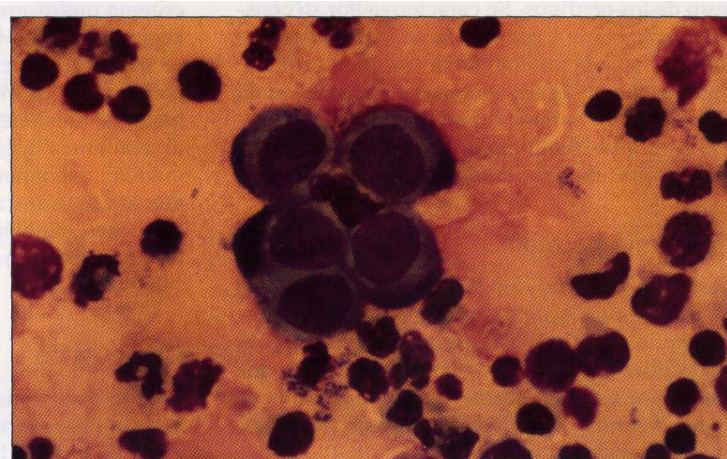


Figura 19.8. El citodiagnóstico de Tzank es de gran ayuda para el diagnóstico rápido de pénfigo. Obsérvese un grupo de células acantolíticas típicas.



Figura 19.5. Al cabo de unos días la rotura de las ampollas y el secado del contenido da lugar a lesiones escamocostrosas húmedas y malolientes.

La afección de las mucosas, principalmente la oral, en este estadio es constante pudiéndose también alterar la vulvar, la conjuntival e incluso la esofágica (fig. 19.6).

En el período de estado se hace muy patente el signo de Nikolsky que consiste en el despegamiento de la epidermis, o parte de ella, de las zonas aparentemente sanas al presionar lateralmente sobre ellas con la yema del dedo.

PÉNFIGO VEGETANTE

Esta variedad clínica de PV se caracteriza porque las erosiones tienen tendencia a desarrollar exce-

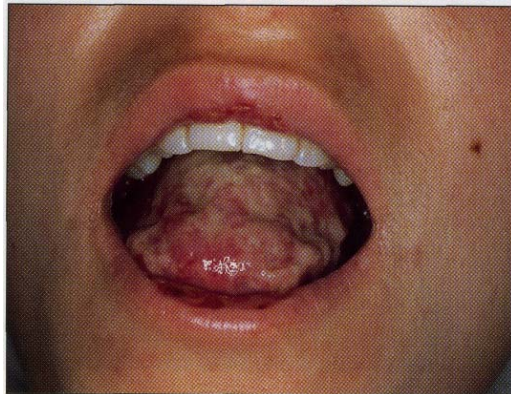


Figura 19.6. En el pénfigo vulgar la alteración de la mucosa oral y la lengua es prácticamente constante.

sivo tejido de granulación y costras formando lesiones vegetantes. Esto puede ocurrir desde el momento del inicio de la enfermedad lo que constituye el verdadero pénfigo vegetante, o acontecer como una posibilidad evolutiva del PV en ciertas localizaciones como las áreas intertriginosas.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

La edad de aparición presenta límites más amplios que en el PV y en el inicio, la enfermedad suele localizarse en las denominadas áreas seborreicas que comprenden el cuero cabelludo y la región central del pecho y la espalda (fig. 19.7). Posteriormente, de una manera lenta y en brotes de agravación progresiva acaba generalizándose hasta constituir una verdadera eritrodermia exfoliativa sin que apenas existan, como ocurre en el PV, amplios territorios indemnes. La exposición al sol y al calor exacerban la actividad de la enfermedad.

Al ser la acantólisis muy superficial, la tendencia a formar ampollas intactas es menor que en el PV, y si llegan a formarse son muy frágiles, de manera que enseguida el techo se pega a la base, lo cual da lugar a lesiones escamocostrosas húmedas blandas y untuosas con aspecto de lámina de hojaldre, fácil de desprender dejando en su lugar una erosión muy superficial. Las lesiones producen a menudo sensación de quemazón. El signo de Nikolsky es positivo. A diferencia del PV, sólo de manera excepcional afecta las mucosas.

La forma endémica tiene idénticas características clínicas con la salvedad de que a diferencia

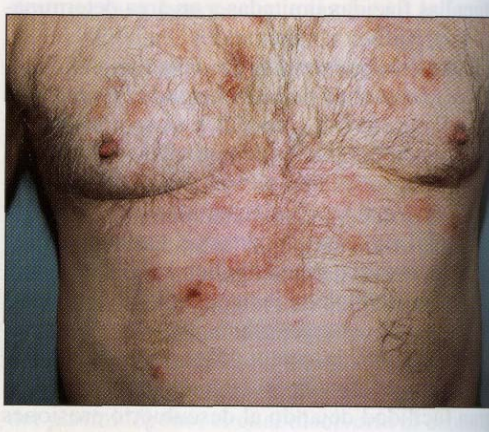


Figura 19.7. El pénfigo foliáceo suele iniciarse en las áreas seborreicas.

esta enfermedad. Otra posibilidad es que los auto-anticuerpos interfieran con la función de adhesión intercelular de las desmogleínas.

La etiología precisa y los mecanismos que inician la formación de anticuerpos son esencialmente desconocidos. La participación de factores genéticos se pone de manifiesto con su alta asociación con el HLA-DR4 en el PV y HLA-DR1 en el/ogo *selvagem*. En este último tipo de pénfigo, endémico en el centro y sur del Brasil, hay datos epidemiológicos que apoyan a un agente ambiental como responsable de iniciar la enfermedad.

Por otra parte, ciertos fármacos como la penicilamina y el captopril pueden precipitar una enfermedad semejante al PV y el PF y ciertas neoplasias pueden inducir un tipo "especial" de pénfigo.

Manifestaciones clínicas

Son distintas en las diferentes formas de pénfigo:

PÉNFIGO VULGAR

Es más frecuente entre judíos e individuos de ascendencia mediterránea. Es la forma más frecuente y a la vez más grave de la enfermedad.

La enfermedad afecta por igual a ambos sexos, y su inicio es más frecuente entre los 50-60 años.

La forma de inicio más común es en forma de lesiones ampollares limitadas a la mucosa oral que por su fragilidad no llegan a verse nunca intactas, observándose en su lugar erosiones Morosas con poca tendencia a la curación, fácilmente sangrantes y con tendencia a la extensión periférica. En otras ocasiones, se inicia con ampollas nacidas limitadas a un área determinada de la piel.

El período de estado se presenta a los 4-12 meses del comienzo de la enfermedad y, a veces, como forma de inicio de ella, y se caracteriza por la aparición progresiva de ampollas sin síntomas subjetivos sobre una piel en apariencia sana o con ligero eritema y distribuidas por cualquier punto del tegumento, pero con cierta predilección por el cuero cabelludo, las áreas de presión, las axilas, las ingles y las mucosas. Son ampollas flácidas y de contenido claro, que en pocas horas odias se enturbia, y muy frágiles, lo que condiciona que en las áreas de roce se rompan con gran facilidad dejando al descubierto erosiones húmedas fácilmente sangrantes que no muestran ninguna tendencia a la curación (fig. 19.3). Esto



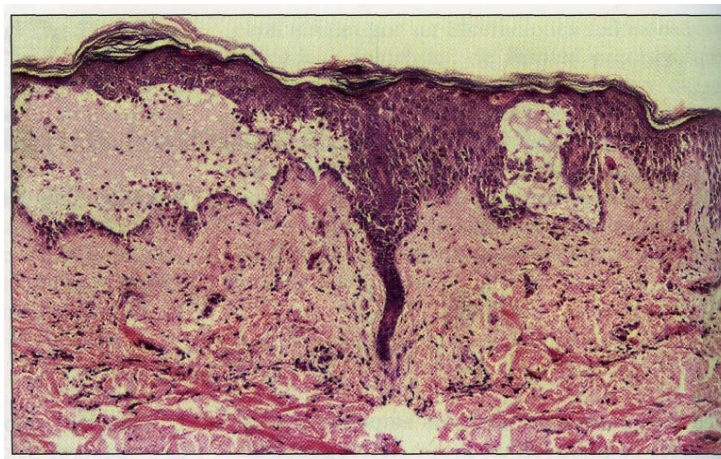
Figura 19.3. Las ampollas del pénfigo son flácidas y muy frágiles por lo que pronto se rompen y dejan erosiones que sangran con facilidad.

hace que una erupción inicialmente ampollar se convierta en pocos días en una erupción erosiva (fig. 19.4). Otras veces el contenido de la ampolla se deseca y forma costras parduscas y escamocostras grisáceas húmedas y malolientes bajo las cuales no se observan signos de reepitelización (fig. 19.5).



Figura 19.4. Pénfigo vulgar. En el período de estado la erupción puede ser muy extensa con predominio de lesiones erosivas sobre las ampollares.

Figura 19.1. La ampolla intraepidérmica formada por acantólisis es común a todas las formas de pénfigo.



Inmunopatología

Inmunofluorescencia. Los hallazgos mediante inmunofluorescencia son comunes a todas las formas y muy característicos de la enfermedad. Consisten en la demostración de autoanticuerpos IgG contra la superficie celular de los queratinocitos, mediante inmunofluorescencia directa (IFD) en la piel perilesional y mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en el suero (figura 19.2). Con IFD se detecta también C3 y otros componentes de la vía del complemento.

No siempre hay una clara correlación entre el título de anticuerpos y la actividad de la enfermedad, por tanto, respecto al seguimiento es mejor dar crédito a la actividad clínica que al título de anticuerpos, al menos durante la fase aguda de la enfermedad.

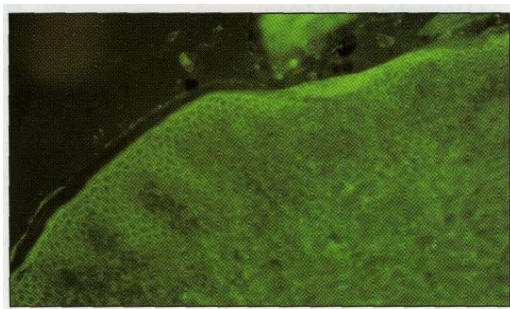


Figura 19.2. Inmunofluorescencia que muestra IgG intercelular en la epidermis de un paciente con pénfigo vulgar.

Antígenos del pénfigo. La microscopía inmuno-electrónica localiza los autoantígenos del pénfigo en la superficie de los queratinocitos, concentrados principalmente en los desmosomas. A través de técnicas de inmunoprecipitación e inmunotransferencia se han caracterizado e identificado, parcialmente, estos antígenos, los cuales son distintos en el PF y el PV. En el PF se trata de un complejo molecular formado por una proteína de 85 μ Da, identificada como placoglobina, la cual forma parte de la placa de anclaje de los tonofilamentos en los desmosomas, unida a una glucoproteína de 160 kDa que corresponde a una caderina, la desmogleína I, proteína localizada en la zona central del desmosoma. En el PV la proteína de 85 kDa idéntica a la del PF está unida a una glucoproteína de 130 kDa, que corresponde a otra molécula de adhesión de los desmosomas, perteneciente también a la familia de las caderinas, y denominada desmogleína III. En el pénfigo herpetiforme ambos antígenos pueden ser responsables de la enfermedad.

Etiopatogenia

El hecho fundamental del pénfigo es la acantólisis, la cual está inducida por los autoanticuerpos del pénfigo sin que sea necesario la participación del complemento. La unión de la IgG con los antígenos del pénfigo en la superficie de los queratinocitos induciría a éstos a liberar una enzima con actividad proteolítica, probablemente un activador del plasminógeno, el cual disolvería el cemento intercelular y daría lugar a una disminución de la adherencia celular y acantólisis característica de

dérmicas formando los microabscesos unipapilares característicos de la enfermedad (fig. 20.8). Posteriormente, por crecimiento y confluencia de estos microabscesos, se formará una ampolla subepidérmica en cuyo interior flotarán neutrófilos y eosinófilos.

La biopsia de intestino delgado muestra en la mayoría de los pacientes una atrofia en placas de las vellosidades intestinales junto a un infiltrado plasmocitario en la lámina propia, alteraciones prácticamente idénticas a las que se observan en la enfermedad celíaca.

INMUNOPATOLOGÍA

Los hallazgos a la IFD sobre biopsias de piel sana y perilesional son muy característicos y consisten en depósitos granulares de IgA y C3 en la cúspide de las papilas dérmicas. Aunque en muchos casos la microscopía inmunoelectrónica asocia estos depósitos al complejo microfibrilar de la dermis, no siempre ocurre así.

La IFI no detecta anticuerpos antimembrana basal en el suero de estos pacientes; sin embargo, en muchos de ellos se detectan anticuerpos antirreticulina, antimicrosomales, antinucleares y antiendomiso, estos últimos dirigidos contra una enzima, la transglutaminasa tisular que actuaría como el autoantígeno.

La presencia de estos anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular, que también pueden ser detectados mediante ELISA, se correlaciona fielmente con la intensidad de la enfermedad intestinal.

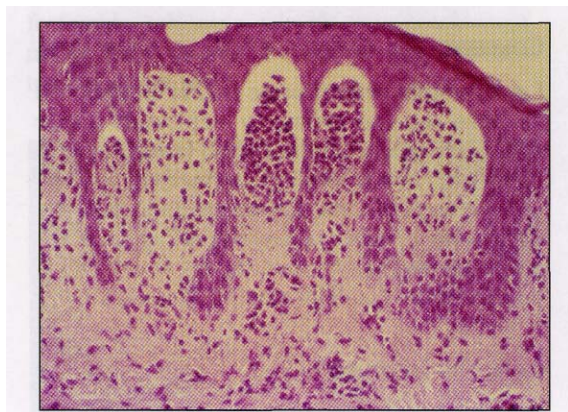


Figura 20.8. Edema y cúmulo de polimorfonucleares en las papilas dérmicas (microabscesos papilares). Imagen microscópica característica de una lesión inicial de dermatitis herpetiforme.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

No está clara la causa y la patogenia de la enfermedad, pues probablemente son varios los factores que en ella intervienen.

En primer lugar los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran una alta incidencia de HLA-DR3, y HLA-DQw2, los mismos que en la enfermedad celíaca. Es muy probable que el gluten desempeñe un papel importante ya que en la mayoría de los pacientes los depósitos cutáneos de IgA, así como las lesiones cutáneas y la enteropatía desaparecen con una dieta exenta de gluten.

Por otra parte, la IgA que se deposita en la piel es en su mayoría del subtipo IgA1 tanto monomérica como polimérica, con cadenas J y componentes secretorios, indicando que el origen de esta IgA es sérico y de la mucosa.

A pesar de todo ello el mecanismo por el cual el gluten causa las manifestaciones cutáneas de la dermatitis herpetiforme se desconoce.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede iniciarse en cualquier momento de la vida, pero tiene su máxima incidencia durante la 2.^a, 3.^a y 4.^a décadas. El inicio puede ser brusco o gradual y normalmente el primer síntoma es un prurito muy intenso.

Es importante destacar que los brotes eruptivos de lesiones se acompañan siempre de importante sintomatología subjetiva en forma de escozor, sensación de quemazón y sobre todo de prurito, lo que condiciona que las lesiones aparezcan muchas veces modificadas por el rascamiento, dificultando su diagnóstico.

La erupción es polimorfa, con lesiones en forma de pápulas y placas eritematosas, otras urticariformes, grupos de pequeñas vesículas excoriadas por el rascamiento (fig. 20.9), ampollas, en general, de pequeño tamaño y las más características en forma de placas eritematoedematosas anulares o policíclicas en cuyos bordes asientan grupos de vesículas o ampollas en una distribución más o menos herpetiforme. Es constante la presencia de lesiones de rascamiento y máculas residuales hipo e hiperpigmentadas secundarias a la involución de lesiones activas.

La distribución es muy característica con gran tendencia a la agrupación bilateral y simétrica en los codos, las rodillas, la región sacra, las nalgas, los hombros y el cuero cabelludo.