

XIII JORNADA DE APRENDIZAJE EN RED

Pénfigo foliáceo, a propósito de un caso (estudio de caso)

Autores:

Yaima Gorrín Díaz¹, Grecia María Giniebra Marín², Roxana Rivera Rivadulla³, Carlos Emilio Díaz Domínguez⁴.

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. Asistente. Investigador agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. eduard13@nauta.cu. ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-4685-6472>

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. MsC. en Urgencias Médicas en APS. Asistente. Investigador agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. greciam@infomed.sld.cu. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-2179-4482>.

³ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. MsC. en Atención integral al niño. Asistente. Investigador agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. roxanarivadulla@gmail.com. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-4545-2233>.

⁴ Especialista de Primer Grado en Medicina Legal. Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. diazdominguezcarlosemilio@gmail.com.

Autora para la correspondencia:greciam@infomed.sld.cu

RESUMEN

El pénfigo foliáceo es una enfermedad vesículo-ampollar poco frecuente, autoinmune y crónica. Se caracteriza por presentar desprendimiento intraepidérmico en los estratos más superficiales de la epidermis por acantólisis con ulterior formación de ampollas flácidas y erosiones en la piel. Lo anterior es causado por autoanticuerpos directamente patógenos de tipo IgG dirigidos en contra de la desmogleína 1; una proteína estructural de unión en los desmosomas, en la superficie de queratinocitos de la epidermis. Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 69 años de edad, con antecedentes de salud relativo, atendido en consulta de Dermatología del Policlínico Docente Turcius Lima, por presentar lesiones eritematoescamosas en región centroracial, de evolución tórpida, que gracias al estudio histopatológico se llegó al diagnóstico de Pénfigo Foliáceo. Se le comenzó tratamiento con esteroides orales y ha tenido una evolución satisfactoria.

Palabras claves:

Ampollas, foliáceo, seborreico, pénfigo, epidermis, desmogleína, autoanticuerpos.

INTRODUCCIÓN

El término pénfigo proviene del griego *pemphix* que significa ampolla o burbuja.¹ El pénfigo representa un grupo raro de enfermedades vesículo-ampollares autoinmunes en las cuales existen ampollas flácidas, erosiones en piel y mucosas causadas por un fenómeno de acantólisis, o pérdida de la cohesión de los queratinocitos en la epidermis por autoanticuerpos de tipo IgG en contra de proteínas de estructuras de unión. Se distinguen tres principales tipos: pénfigo

Vulgar (PV), pénfigo paraneoplásico (PNP) y pénfigo foliáceo (PF).² Este último, también llamado pénfigo superficial, y se caracteriza por separación intraepidérmica a nivel del estrato granuloso, a diferencia del pénfigo vulgar y el paraneoplásico en donde la separación es más profunda a nivel del estrato espinoso.³

El pénfigo foliáceo afecta por igual a hombres y mujeres y se presenta en personas de todas las razas. Se sabe que existe predisposición genética para esta enfermedad, se conoce una asociación entre HLA y los genes DR4, DR14, DQ1 y DQ3 en la mayoría de las formas de pénfigo y HLA-DR1 en pénfigo endémico.^{2,3,4} Se ha observado una mayor incidencia en grupos de judíos europeos,^{5,6} personas del Mediterráneo, del norte de India y descendientes persas. Posiblemente los factores genéticos determinan la susceptibilidad a la

enfermedad, pero su aparición está determinada por la exposición a factores desencadenantes en pacientes predispuestos genéticamente.⁶

Estos factores pueden ser drogas (penicilinas, pirazolonas y sus derivados, interferones), agentes físicos (radiación ionizante; virus, familia Herpesviridae), hormonas liberadas durante el embarazo, enfermedades como la de Graves, comida (por ejemplo ajo), estrés emocional, y en el caso de la variante endémica de Brasil, la mordedura de la mosca *Simulium nigricans*. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se puede determinar o no se encuentra el factor desencadenante.⁷

El pénfigo foliáceo suele comenzar entre los 50 y 60 años de edad aunque también afecta, en menor medida, a adultos jóvenes y niños.⁸

Las enfermedades autoinmunes vesículo-bulosas de la piel tienen una tasa de mortalidad de entre 10 y 40%, principalmente por infección y enfermedad cardiovascular.⁹

Los desmosomas son estructuras especializadas fundamentales para la adhesión de las células epiteliales. En la piel garantizan la integridad epidérmica, y evitan la susceptibilidad al trauma físico, aunados al citoesqueleto de queratinocitos. Esto es logrado por medio de diversas moléculas de adhesión pertenecientes a cuatro familias: cadherinas, integrinas, superfamilia de inmunoglobulinas y selectinas. Las cadherinas son glicoproteínas que incluyen a las desmogleínas y desmocolinas. Existen tres isoformas de cada una: desmogleína 1, 2 y 3 y desmocolinas 1, 2 y 3.¹⁰ Los autoanticuerpos están dirigidos en contra de los dominios extracelulares de la desmogleína 1 en el caso del pénfigo foliáceo y desmogleína 3 en el del pénfigo vulgar.¹¹ La localización de estas cadherinas en la epidermis, nos explica a su vez, la localización a nivel histológico de las ampollas en el pénfigo. La expresión de desmogleína 3 está limitada a células en las capas basal y suprabasal. Asimismo, encontramos desmogleína 1 en desmosomas de queratinocitos en capas más superficiales de la epidermis.^{10,11}

Los receptores epiteliales de acetilcolina juegan un papel importante en la adhesión celular a nivel de los desmosomas ya que son capaces de alterar el nivel de expresión de Dsg1 y Dsg3.¹² Aproximadamente 85% de los pacientes con pénfigo, desarrollan también autoanticuerpos en contra del receptor de acetilcolina y de una anexina, que actúa como receptor de acetilcolina, llamada penfaxina.¹² Los anticuerpos producidos son directamente patógenos, así como de tipo circulantes o fijos a tejidos,¹³ IgG y en ocasiones IgA (variante pénfigo foliáceo IgA).^{12,13}

Clínicamente se caracteriza por ampollas localizadas superficialmente sobre una base discretamente eritematosa, son frágiles y fugaces, por lo que rara vez se observan, siendo reemplazadas por erosiones exudativas y costrosas.⁵ Se localizan con mayor frecuencia en cara, cuello y tronco. Rara vez afecta las mucosas, aun en casos de enfermedad generalizada. Las erosiones pueden

diseminarse dando lugar a una eritrodermia. La fragilidad epidérmica puede ponerse de manifiesto con el signo de Nicolsky. El cuadro clínico habitualmente es crónico ⁷.

El examen histológico de las ampollas revela acantólisis, justo debajo del estrato córneo y en la capa granulosa, como presentó este caso. A menudo el estrato córneo desaparece de la superficie de estas lesiones. La epidermis más profunda, por debajo de la capa granulosa, permanece indemne. Es frecuente observar pústulas subcórneas, con neutrófilos y células epidérmicas acantolíticas en la cavidad ampollar ^{5,8}.

El diagnóstico se basa en las características clínicas, en los hallazgos del estudio histopatológico con hematoxilina eosina y en las pruebas de Inmunofluorescencia, que puede ser directa o indirecta ^{1,4}.

El enfoque inicial del tratamiento deberá considerar dos puntos esenciales, el estado general del paciente y la extensión de las lesiones ampollares. La enfermedad localizada generalmente presenta poco riesgo. En la enfermedad generalizada el riesgo es mayor, debido a las probabilidades de sepsis originada en piel, así como alteraciones metabólicas ^{1,5}. El objetivo para la fase inicial de la terapia es el control de la enfermedad, lo que significa prevenir la formación de nuevas ampollas y comenzar el proceso de curación de las existentes ¹¹.

Presentación del caso

Motivo de consulta: lesiones en piel

HEA: Paciente masculino de 69 años de edad, fototipo III, con antecedentes de salud, procedente de área urbana, quien asiste a consulta de Dermatología porque hace 6 meses comienza a presentar lesiones eritematosas en región centrofacial, sobre todo en el dorso de la nariz, con infiltración de las lesiones. Inicialmente se diagnosticó como una Rosácea y se le indicó tratamiento para ello. Al mes de tratamiento el eritema había empeorado y habían aparecido escamas, que se fueron haciendo cada vez más numerosas, de color amarillento, adheridas y oleosas que ocuparon casi todo el dorso de la nariz, algunas en las mejillas y la frente, posteriormente comenzaron a aparecer lesiones ampollares diseminadas en el tronco y abdomen. Por todo esto se decidió realizar exámenes complementarios incluyendo estudio histopatológico.

Antecedentes patológicos personales: no refiere

Antecedentes patológicos familiares: no refiere

Alergia a medicamentos: no refiere

Hábitos tóxicos: bebedor habitual

Ocupación: jubilado

Datos positivos al examen físico:

Piel: Presencia de lesiones eritematoescamosas en la cara, predominando en la región centrofacial y dorso de la nariz. (Figura 1 y 2)

Presencia de lesiones ampollares en el tórax y abdomen.(Figura 3)



Figura 1



Figura 2



Figura 3

Mucosas: sin lesiones evidentes

Se indican exámenes complementarios mostrando:

Hemoglobina: 146g/l, Leucocitos: $6.5 \times 10^9/l$, Eritrosedimentación: 46mm/h, están dentro de límites normales.

Glicemia: 5.4 mmol/creatinina: 82 mmol/l, TGP: 22UI, TGO: 18UI; están dentro de valores normales.

VDRL: no reactivo

HIV: negativo

Ultrasonido abdominal: sin alteraciones.

Rayos X de tórax: sin alteraciones pleuropulmonares.

Estudio histopatológico: muestra formación de ampollas intraepidérmicas a nivel subcorneal y de la capa granulosa con células acantolíticas, además muestra infiltrado inflamatorio tanto de linfocitos como eosinófilos y neutrófilos.

Diagnóstico definitivo: Pénfigo Foliáceo

DISCUSIÓN

El pénfigo foliáceo Es una variante superficial del pénfigo que se presenta lesiones cutáneas de tipo ampollosas, flácidas, poco aparentes, pequeñas y dispersas sobre una base eritematosa, y la piel parece cubierta por escamas y costras; típicamente no afecta las mucosas. Generalmente se desarrolla en una distribución seborreica.² La principal característica histológica es la acantólisis subcórnea. Los principales sitios afectados son: el cuero cabelludo, la cara y el tronco; sin embargo, en ocasiones puede afectar toda la superficie de la piel como una eritrodermia exfoliativa. El dolor o sensación de ardor

frecuentemente están presentes y generalmente hay ausencia de síntomas sistémicos.^{7,8}

Se han documentado variantes clínicas de PF:

PF Endémico (Fogo selvagem): presenta características clínicas similares a la forma idiopática de la enfermedad, lo que la hace indistinguible de la no endémica. Se cree que un desencadenante ambiental explica esta variante de la enfermedad. La lesión consiste en placas eritematosas descamativas diseminadas en áreas seboreicas y zonas expuestas a la luz, que simulan el aspecto de una quemadura.⁷

Pénfigo eritematoso (Síndrome de Senear-Usher): se caracteriza por presentar una lesión con placas eritematosas descamativas y costrosas en la región malar de la cara, que asemejan a las lesiones del lupus eritematoso sistémico agudo..

Su etiología se debe a la presencia de anticuerpos anti IgG contra el dominio aminoterminal extracelular de la desmogleína ¹, cadherina desmosomal 160-kDa, contra queratinocitos de la capa granulosa. Es importante tener en cuenta que la desmogleína 1 se encuentra en toda la epidermis, predominando en piel siendo casi nula en mucosas, pero es en las capas más superficiales donde se expresa en mayor proporción ^{3, 4, 11, 16}.

Clínicamente se presenta en forma de placas eritematoescamosas o eritematocostrosas bien definidas, de aspecto y distribución seboreica (cuero cabelludo, cara, cuello y tronco), que se exacerban a la exposición solar, comprometiendo solo piel no mucosas, pueden estar presentes por meses o años algunos, escasos, con remisión sin tratamiento. En regiones malares adopta un patrón en “alas de mariposa”, cuyo diagnóstico clínico puede ser difícil, ya que se superpone clínicamente con el lupus eritematoso discoide y la dermatitis seboreica.^{8,9}

Las ampollas subcorneales son característicamente flácidas; tienden a romperse con la más mínima manipulación, por lo que la clínica comienza a manifestarse como erosiones y pocas ampollas en piel. Las erosiones son descamativas, con

costras y de base eritematosa, pruriginosas, levemente ardorosas, localizadas en zonas seboreicas tales como cara, piel cabelluda, tronco superior, espalda y abdomen. Algunos pacientes permanecen con las lesiones localizadas por largo

tiempo, o éstas, llegan a generalizarse², abarcando virtualmente toda la piel, incluso, puede desarrollarse un eritroderma exfoliativo. Esto se observa sobre todo en la variante endémica.²

El signo de Nikolsky, caracterizado por el desprendimiento de las capas superficiales de la piel por una ligera fricción, tiene una baja sensibilidad, pero

alta especificidad para el diagnóstico del pénfigo. Aun así, es más común encontrarlo en el vulgar que en foliáceo.¹⁴

El pénfigo foliáceo no suele afectar mucosas como lo hace el pénfigo vulgar, a pesar de que exista expresión de desmogleína 1 y afección por medio de autoanticuerpos anti-Dsg1 en la mucosa oral. Esto se explica debido a una coexpresión de desmogleína 3 en las capas superficiales del epitelio oral, lo cual confiere fuerza suficiente para evitar la acantolisis y formación posterior de erosiones o úlceras bucales.¹⁵

El diagnóstico del pénfigo foliáceo se alcanza con base en el cuadro clínico ya mencionado, y posteriormente, se realizan pruebas como el test de Tzanck en busca de células típicas acantolíticas,¹⁶ tomando la muestra de la base de una ampolla o de las erosiones. Se realiza biopsia del tejido afectado para el análisis histológico y así se logra observar el nivel al cual está sucediendo la separación epidérmica para poder diferenciar el tipo de pénfigo.^{15,16}

El exámen histológico de pénfigo foliáceo muestra formación de ampollas intraepidérmicas a nivel subcorneal o de la capa granulosa con células acantolíticas con infiltrados tanto linfocitarios como eosinofílicos y neutrofilicos. Con microscopía electrónica, en etapas iniciales de la enfermedad, no hay alteración de la unión célula-célula a través de los desmosomas, sin embargo conforme evoluciona se puede observar una separación de esta unión.¹⁶

Por medio de Inmunofluorescencia directa se detectan depósitos de IgG, IgA o C3 en el epitelio perilesional, y por medio de Inmunofluorescencia indirecta se miden los títulos de autoanticuerpos en el suero del paciente.¹⁶

Conclusiones

El pénfigo foliáceo variedad seborreica es una entidad de baja incidencia y con pocos casos reportados en la literatura. Es un importante diagnóstico diferencial en lesiones infiltradas en dorso nasal y región malar con patrón de alas de mariposa, donde la biopsia adquiere importancia fundamental para llegar a un diagnóstico definitivo. Es una patología de curso clínico benigno y buen pronóstico. En este paciente el uso de esteroides orales fue excelente, para la buena evolución de la dermatosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edelson RL. "Pemphigus - decoding the cellular language of cutaneous autoimmunity". *N Engl J Med* 2000; 343(1): 60-61.
2. Baroni A. "Vesicular and Bullous Disorders: Pemphigus". *Dermatol Clin* 2007; 25(4): 597-603.
3. Stanley JR., Amagai M. "Pemphigus, Bullous Impetigo, and the Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome". *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1800-1810.

4. Chorzelski TP., Hashimoto T., Amagai M., Sysa-Jedrzejowska A., Choczaj A., Nousari HC., *et al.* "Paraneoplastic pemphigus with cutaneous and serological features of pemphigus foliaceus". *Br J Dermatol* 1999; 141(2): 357-359.
5. Schwartz R. "Pemphigus Foliaceus" En: *eMedicine: Dermatology serial online* 2009 May cited 2009 Jul 29. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1064019-overview>
6. Ahmed, A. *et al.* "Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris". *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87(19): 7658-7662.
7. Davidson A., "Diamond B. Autoimmune Diseases". *N Engl J Med* 2001; 345(5): 340-350.
8. Kanwar AJ. "Pemphigus in children". *Int J Dermatol* 1991; 30(5): 343-346.
9. Brenner, S. Sasson A., Sharon O. "Pemphigus and infections". *Clin in Dermatol* 2002; 20(2): 114-118.
10. Amagai M. "Adhesion molecules. I: Keratinocyte-Keratinocyte interactions. Cadherins and pemphigus". *J Invest Dermatol* 1995; 104(1): 146-152.
11. Cozzani, E. Cacciapuoti, M. Paroidi, A. Ghohostani, R. "Desmosomes and their autoimmune pathologies". *Eur Jof Dermatology* 2000; 10(4):255-261.

12. Fernández-Rueda P, Guevara-Cervantes J F, López L, Salazar E, Toussaint-Caire S, Arenas R. Pénfigo seborreico. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:303-309.
13. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clinics in Dermatology*. 2011; 29: 432–436.
14. Fonseca LAF, Alves C A X M, Aprahamian I, Pinto C A L. Pemphigus foliaceus as a differential diagnosis in vesicobullous lesions. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(2):220-222.
15. BinJadeed H F, Alyousef A M, Alsaif F M, Alhumidi A A, Alotaibi H O. Caracterización histológica de la infiltración celular en enfermedades ampollas subepidérmicas autoinmunes en un hospital terciario en Arabia Saudita. *Clin Cosmet Investig Dermatol* .2018; 11: 187–194. Publicado el 24 de abril de 2018 doi: 10.2147 / CCID.S158388
16. López Jornet P, Bermejo Fenoll A. Tratamiento de penfigos y penfigoides. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal (Ed.impr.)* 2005 Dic [citado 2018 Nov 28]. 10(5): 410-411