

PÉNFIGO FOLIÁCEO ENDÉMICO Y PÉNFIGO VULGAR EN PACIENTES DE EDAD PEDIÁTRICA EN UCAYALI

Pemphigus foliaceus endemicus and pemphigus vulgaris in paediatric patients in Ucayali

Dres. Carlos Galarza^{1,2}, Alex Ortega², Willy Ramos^{1,2}, Jorge Hurtado^{1,2}, Gisella Lindo¹, Jack Ávila¹, Deny Gámez³, Gerardo Jiménez², Isabel Rojas⁴, María Vilcarromero⁵

RESUMEN

OBJETIVO: Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con pénfigo en edad pediátrica en Ucayali, Perú. **MÉTODOS:** Estudio transversal en el departamento de Ucayali (Perú) entre diciembre del 2002 y noviembre del 2003. La población estuvo constituida por pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de pénfigo foliáceo endémico (PFE) y pénfigo vulgar (PV), captados en el Hospital Regional de Pucallpa mediante búsqueda activa en las comunidades de Vista Alegre y la comunidad nativa de San Francisco. Se incluyó en el estudio a todo paciente pediátrico que presentó lesiones ampollares, costrosas y/o el signo de Nikolsky. **RESULTADOS:** Se reclutó un total de 12 casos, 3 con PV y 9 con PFE (*fogo selvagem*) en pacientes en edad pediátrica. La edad promedio de los pacientes con PFE fue 9,3 años y 11,6 años para PV. En ambos casos el género más afectado fue el masculino. Los casos de PFE procedían de áreas rurales y/o comunidades nativas mientras que los pacientes con PV, el 66,6% procedía de área urbana. En todos los casos la presentación clínica correspondió a una eritrodermia exfoliativa. La respuesta terapéutica a los corticoides sistémicos fue buena. **CONCLUSIONES:** El PFE constituye el tipo de pénfigo más frecuente en pacientes pediátricos del departamento de Ucayali, el sexo masculino es el predominante, el grupo etario más afectado está entre los 11 y 15 años. El pénfigo en edad pediátrica responde adecuadamente a la corticoterapia sistémica.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo foliáceo endémico; Pénfigo vulgar

ABSTRACT

OBJECTIVE: to describe the clinicoepidemiologic characteristics of paediatric patients with pemphigus in Ucayali, Peru. **METHODS:** transversal study in Ucayali, Peru between December 2002 and November 2003. The population was patients less than 16 years old with the diagnostic of pemphigus foliaceus endemicus (PFE) or *fogo selvagem* and pemphigus vulgaris (PV), whose were evaluated at Hospital Regional de Pucallpa through active search in the natives communities of San Francisco and Vista Alegre. We included in this study all paediatric patients with blisters, crusted lesions and Nikolsky sign. **RESULTS:** we got 12 paediatric patients, 3 with PV and 9 with PVE in one year. The average age of PVE patients were 9,3 years old and 11, 6 for patients with PV. In both group of patients the male were more affected. The patients with PVE came from natives and/or rural communities, whereas those with PV came

from urban areas. In all cases, the clinic presentation belonged to an exfoliative eritrodermy. The therapeutic response to systemic corticosteroids was adequate. **CONCLUSIONS:** PVE constituted the pemphigus type more frequent in paediatric patients in Ucayali, Peru, male paediatric patients with pemphigus were more affected than female paediatric patients and the age group more affected was between 11 and 15 years old. Therapy with systemic corticosteroids was successful in paediatric patients with pemphigus.

KEY WORDS: Pemphigus foliaceus endemicus; Pemphigus vulgaris

INTRODUCCIÓN

El pénfigo es un grupo de desórdenes cutáneos autoinmunes y órgano específicos que incluyen al pénfigo vulgar (PV), al pénfigo foliáceo (PF), una forma endémica del PV, reportada en Brasil, conocida como *fogo selvagem* y el pénfigo paraneoplásico. Estas enfermedades se caracterizan por el desarrollo de ampollas y erosiones en piel y membranas mucosas, evento relacionado a la alteración de las uniones epidermales célula-célula y de la mucosa epitelial (acantólisis)^(1,2).

1 Instituto de Investigaciones Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
2 Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.
3 Hospital Regional de Pucallpa
4 Puesto de Salud de Pueblo Libre. Campo Verde, Perú
5 Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú



En todas las formas de pénfigo se hallan anticuerpos contra las caderinas desmosomales y células T CD4, que reconocen el dominio extracelular de las caderinas antes mencionadas: la desmogleína 3 en el PV y desmogleína 1 para el PF^(3,4).

El PV, más frecuente en judíos, es la forma más habitual y grave de los pénfigos. Según el nivel de la separación celular dentro de la epidermis, el PV es de localización profunda. Se caracteriza por la aparición de ampollas y costras con predilección por el cuero cabelludo, áreas de presión, axilas, ingle y mucosas. El signo de Nikolsky se hace muy patente en el periodo agudo de la enfermedad⁽⁵⁾. Kao y col. reportan un caso de PV en un niño de 13 años que cumplió con los criterios histopatológicos e inmunológicos. Estos investigadores concluyen que el PV es común en poblaciones de 50 a 60 años y es extremadamente raro en niños⁽⁶⁻¹¹⁾. Bjar-nason y Flosad reportan 46 casos de PV en infantes y 9 en neonatos; la proporción con respecto al sexo es muy similar en niños y niñas, el promedio de edad de presentación fue 12 años; 11 ocurrieron en menores de 10 años y sólo uno fue reportado como fatal. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo y su relación con el tratamiento temprano y resultados son desconocidos. A pesar de esto, el pronóstico en neonatos es excelente^(12,13).

El PF presenta ampollas superficiales subcorneales y autoanticuerpos de tipo IgG 4 que son específicos para la región extracelular de la glicoproteína desmosomal desmogleína 1, encargada de la unión entre las células epidérmicas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Existen dos formas de PF: una forma no endémica descrita por primera vez en París, en 1844, y una endémica descrita inicialmente en Brasil, en 1903. Ambas poseen similares características histológicas, clínicas e inmunológicas^(17,18). Sin embargo, existen características que son únicas de cada forma endémica, tales como las geográficas, antecedentes familiares, alta frecuencia en niños y jóvenes y una asociación con ciertos alelos HLA-DR^(19,20).

Varias características epidemiológicas del pénfigo foliáceo endémico (PFE) sugieren que la producción de estos autoanticuerpos está vinculada con la exposición a uno o más antígenos ambientales. Se encuentran en riesgo las personas de cualquier raza o género expuestas a la ecología de los sitios endémicos. La incidencia decrece dramáticamente cuando el área es urbanizada. No se han reportado casos de transmisión persona a persona y ningún agente etiológico ha sido identificado en las lesiones dérmicas^(5,16,21-23). La mayoría de pacientes vive en la vecindad de ríos o arroyos, entre los 500 y 800 m snm, a un radio de 10 a 15 km de donde se ha localizado mosquitos del género *Simullium*. Una hipótesis considera que el agente vector podría ser el *S. nigrimanum*⁽²⁴⁾. El factor antigénico que pre-

cipitaría esta enfermedad sería un componente antigénico de la saliva del mosquito o un virus, transportado por este insecto, que favorecería la formación de anticuerpos tipo IgG 4 en individuos genéticamente predispuestos^(24,25).

Individuos con predisposición genética al pénfigo desarrollarán la enfermedad sólo cuando uno o más factores adicionales están presentes. La naturaleza de estos factores es desconocida aún, pero ciertas drogas, como la penicilamina, captopril y rifampicina, son reconocidas como factores^(24,26).

El pénfigo, con la excepción de la forma endémica, es en general raro en la edad pediátrica. Solo se ha reportado, excluyendo la forma endémica, 11 casos de PF en edad pediátrica en el mundo. En el Brasil, donde hay más de 15 000 casos reportados de PFE, el 32,6% es menor de 20 años. Una revisión de 70 casos registrados entre los años 1990 y 2000, en la región oriental del Paraguay, encontró seis casos en menores de 19 años. Otra revisión, que incluyó a los pacientes de la revisión anterior más los casos de otros centros hospitalarios, con un total de 143 pacientes, 11 casos eran niños^(14,25,27-30).

Clínicamente, en el diagnóstico diferencial del PF se plantean varias entidades clínicas frecuentes en niños como impétigo ampollar, dermatitis seborreica, eritrodermia exfoliativa por medicamentos, eritema multiforme y dermatosis ampollar crónica de la infancia⁽³¹⁾.

En un estudio de Rybojad y col. se reportó dos casos de PF en niños con manifestaciones clínicas típicas. Uno de los casos fue una niña de 5 años que presentó una enfermedad vesiculoampollar que comprometía la cara y zonas periorificiales; la histología demostró acantólisis intramembranosa y las inmunofluorescencias directa e indirecta fueron positivas. El segundo caso fue un niño de 6 años que desarrolló una dermatosis eritematoescamosa a la edad de 18 meses; el examen histológico no fue contributivo, el diagnóstico de pénfigo fue obtenido al repetirse la inmunofluorescencia directa. En ambos casos la terapia sistémica con prednisona brindó resultados favorables^(14,23,32-37).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal en el departamento de Ucayali, en Perú, entre diciembre del 2002 y noviembre del año 2003.

La muestra estuvo constituida por pacientes menores de 16 años de edad con sospecha clínica de PF (endémico y no endémico) y PV que cumplieran con los criterios clínicos e histopatológicos, captados en el Hospital Regional de Pucallpa –el nosocomio más importante de la región–, el hospital de Yarinacocha y mediante una búsqueda activa.

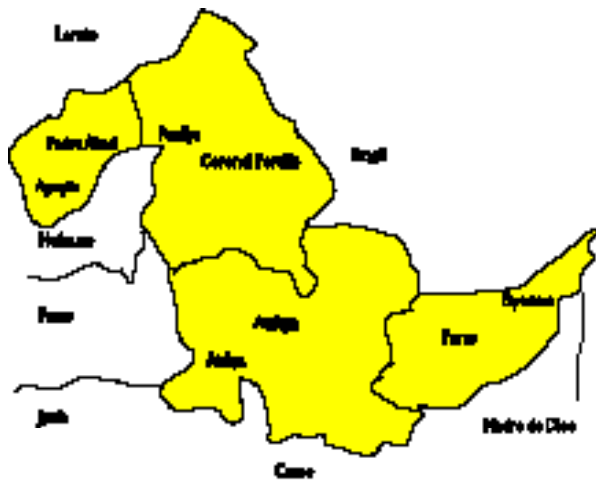


Figura 1. Mapa del departamento de Ucayali, en Perú

La búsqueda activa se realizó en las comunidades de Vista Alegre, ubicada a 6 km de Pucallpa, con una población de 536 habitantes; y la comunidad nativa de San Francisco, ubicada a orillas de la laguna de Yarinacocha, con una población de 1988 habitantes. Figura 1.

Se incluyó en el estudio a todo niño menor de 16 años, que presentara lesiones ampollares, costrosas y/o el signo de Nikolsky (desprendimiento de la epidermis a la presión manual) o eritrodermia.

RESULTADOS

Se captó un total de 12 casos, 3 de PV y 9 de PFE en pacientes en edad pediátrica, en el período de un año, 3 de los cuales mediante búsqueda activa.

La edad promedio de los pacientes con PFE fue de 9,3 años y en el PV de 11,6 años. El tiempo de enfermedad en los pacientes con PFE varió entre 3 y 18 meses, mientras que en los pacientes con PV fue de 8 meses a 4 años (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución por edad de los pacientes con PFE y PV.

Edad	PFE		PV	
	N	%	N	%
< de 6 años	1	11,2	0	0
6-10 años	3	33,3	0	0
11-15 años	5	55,5	3	100
Total	9	100	3	100

Tabla 2. Procedencia por distritos de los pacientes con PFE y PV

Procedencia	N
PFE	
- Comunidad Callería-Pucallpa	2
- Comunidad nativa San Martín Balta Purus	1
- Mi Perú. Bajo Ucayali	1
- Puerto Esperanza	1
- Campo Verde	1
- Yarinacocha	1
- Tierra Blanca-Sarayacu. Bajo Ucayali	1
- Nuevo San Martín-Cushabalay	1
Total	9
PV	
- Campo Verde	1
- Distrito de Contamana	1
- Caserío Garzo-Caña-Orellana	1
Total	3

En relación al género en el PFE el 44,4% correspondió al sexo femenino y el 55,6% al masculino. En el PV el 33,3% correspondió al sexo femenino y el 66,6% al masculino.

En cuanto a la procedencia el 22,2% procedían de la región de Callería. Todos los casos de PFE procedían de áreas rurales, de comunidades nativas ubicadas a orillas de la laguna de Yarinacocha, con saneamiento básico de agua y desagüe insuficientes. Para el PV el 66,6% procedía de área urbana y el 33,3% de área rural (Tabla 2).



Figura 2. Paciente mujer de 12 años con el diagnóstico de PFE.



Figura 3. Paciente varón de 11 años con el diagnóstico de PV.



Figura 5. Paciente varón de 11 años con el diagnóstico de PFE.

En todos los casos la presentación clínica correspondió a una eritrodermia exfoliativa; en el 100% de pacientes se encontró compromiso total de la piel. Desde el punto de vista histopatológico, las muestras fueron analizadas en el servicio de Patología del Hospital Dos de Mayo, encontrándose acantólisis subcorneal en las biopsias de los pacientes con PFE y acantólisis suprabasal en las biopsias de los pacientes con PV. El signo de Nikolsky estuvo presente en el 50% de los casos de PFE y en el 100% de casos de PV.

No se realizaron estudios de inmunofluorescencia ni dosaje de anticuerpos antidesmogleína dado que la región no cuenta con estas pruebas diagnósticas. La respuesta a la terapia con corticosteroides sistémicos fue buena en estos pacientes pediátricos, no reportándose ningún fallecimiento.



Figura 4. Paciente varón de 10 años con el diagnóstico de PFE.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es la serie estudiada más grande de pacientes con pénfigo en edad pediátrica en el Perú. El pénfigo es una enfermedad frecuente en la adultez pero extremadamente rara en la edad pediátrica, a excepción del PFE. Se han publicado pocos casos de PV en niños, principalmente en la India^(7,8) y Tailandia⁽¹⁰⁾. Brasil es el país que reporta la mayor cantidad de casos de PFE, en donde el 35% de los casos registrados corresponde a menores de 20 años.

En el Perú los trabajos publicados acerca de pénfigo en edad pediátrica son escasos. En 1997, Castro R. y col. reportan dos casos de PF no endémico infantil y 9 casos de PFE, en el Instituto de Salud del Niño, ambos procedentes del departamento de Ucayali⁽³⁸⁾. Lo que reafirma la presencia de áreas endémicas de PFE en Ucayali, en acuerdo a lo descrito por Castillo y Maguiña, en 1993⁽³⁹⁾. En la serie reportada por Galarza y col., se encontró 7 casos en menores de 19 años, un 44% del total de casos⁽⁴⁰⁾. En la bibliografía internacional no se observa predominio de la enfermedad por algún sexo. En los pacientes pediátricos del presente estudio se observó un ligero predominio del sexo masculino (55,6%).

Creemos que el PFE es relativamente frecuente en la amazonía peruana, pero es subdiagnosticado debido a la ausencia de servicios de salud en las áreas endémicas, las que presentan características geográficas que dificultan su acceso. A su vez la no implementación de un programa para el PFE sería un factor agravante en su subregistro.

A nivel internacional, hasta setiembre de 1999, se había descrito 46 casos de PV en edad pediátrica, en el mundo⁽¹¹⁾. En el Perú éste sería el primer reporte. En nuestro estudio en-



contramos tres casos de PV en niños con una edad promedio 11,6 años. No se ha reportado predilección por sexo para esta enfermedad, a diferencia de nuestro estudio donde el 66,6% correspondieron al sexo masculino.

Cabe recalcar que, tanto para los casos de PFE como de PV, la respuesta a los corticosteroides sistémicos fue buena lográndose la remisión de la enfermedad, acorde con lo descrito por la bibliografía internacional.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El PFE (*fogo selvagem*) es el tipo de pénfigo más frecuente en pacientes pediátricos del departamento de Ucayali, Perú. El sexo masculino y el grupo etario entre los 11 y 15 años son los más afectados entre los pacientes pediátricos con pénfigo en el departamento de Ucayali. La procedencia para los pacientes pediátricos con PFE es eminentemente rural. El PV no es frecuente en menores de 10 años. El pénfigo en edad pediátrica responde adecuadamente a la corticoterapia sistémica

Los estudios posteriores en el Perú deberán incluir la prueba de inmunofluorescencia para IgG 4 o la detección de anticuerpos antidesmogleína para completar el criterio inmunológico en el diagnóstico del *fogo selvagem* y del PV.

Agradecimientos

A César Gutiérrez, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina-UNMSM, por la revisión crítica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest* 1989; 83:1443-8.
- Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and pemphigoid. *Lancet* 1999; 354:667-72.
- Korman NJ, Eyre RW, Zone J, et al. Drug-induced pemphigus. *J Invest Dermatol* 1991; 96:273-6.
- Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117:505-10.
- Ferrández Foraster C. Enfermedades ampollares autoinmunes. En: *Dermatología Clínica*. Mosby. Doyma 1996. pp 187-90.
- HC Kao, JL Huang, LC Chen, Chseh. Pemphigus vulgaris. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998; 39:404-5.
- Kanwar A, Kaur S. Pemphigus in children. *Int J Dermatol* 1991; 30:343-6.
- Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Further experience with pemphigus in children. *Ped Dermatol* 1994; 11:107-11.
- Sillevis Smitt JH. Pemphigus vulgaris in childhood: clinical features, treatment, and prognosis. *Ped Dermatol* 1985; 2:185-90.
- Wananukul S, Pongprasit P. Childhood pemphigus. *Int J Dermatol* 1999; 38:29-35.
- Bjarnason B, Skoglund C, Flosadottir E. Childhood pemphigus vulgaris treated with dapson: A case report. *Ped Dermatol* 1998; 15:381-3.
- Bjarnason B, Flosad E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus. *Int J Dermatol* 1999; 38:680-8.
- Antaya RJ, Prieto VG, Prose N. Mucosal erosions and bullae in a child. *Arch Dermatol* 2000; 136:665-70.
- Warren S, Lin MS, Giudice G, et al. The Prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *N Eng J Med* 2000; 343:23-30.
- Emery DJ, Diaz LA, Fairley JA, et al. Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein-1. *J Invest Dermatol* 1995; 104:323-28.
- Schwartz RA. *Fogo selvagem*. Last updated March 27, 2002. <http://www.emedicine.com>.
- Cazonave P. Pemphigus chronique, general form rare de Pemphigus foliaceo. *Ann Mal Peu* 1844;1:208-10.
- Paes-Leme C. Contribucao ao estudo do Tokelau. Doctoral thesis. Rio de Janeiro, Brazil: Faculdade de Medicina 1903.
- Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Viria M, Diaz LA, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Immunogenetics* 1991;33:388-91.
- Moraes ME, Fernandez-Viria, Lazaro A, et al. An epitope in the tirad hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antig* 1997; 49:35-40.
- Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Epidemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989; 92:4-12.
- Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Hans-Filho G, Dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Eaton DP, Diaz La, Hans-Filho G, et al. Comparison of black fly species (*D. simullidae*) on an Amerindian reservation with a high prevalence of fogo selvagem to neighboring disease of-free sites in Matto Grosso do Sul, Brazil. The Cooperative Group on Fogo Selvagem. *Research J Med Entomol* 1998; 35:120-31.
- Lombardi C, Borges PC, Chaul A, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Inv Dermatol* 1992; 98:847-50.
- Tur E, Brener S. Contributing exogenous factors in pemphigus. *Int Dermatol* 1997; 36:888-93.
- Rosella M, et al. Pemphigus foliaceus in a child. *Ped Dermatol* 1996; 13:259-60.
- Aldama A. Pénfigo. Perfil Clínico, Epidemiológico y Laboral de 45 casos del Ho Nacional. Tesis, Universidad Nacional de Asunción, Asunción; 1997.
- Aldama A, Correa J, Rivelli V, Mendoza G. Tipos y variantes de Pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2000; 28:2.
- Aldama A. Pénfigo Foliáceo. Situación en Paraguay (disertación). Asunción: 2° Congreso Paraguayo de Dermatología; 2000.
- Bean S, Jordon R. Chronic nonhereditary and blistering disease in children. *Arch Dermatol* 1974; 11:941-4.
- Rybajad M, Dudoy G, Reymond JL, et al. Sporadic superficial pemphigus in the child: 2 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1999; 1:126.
- Sampaio SA, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus or fogo selvagem (wild fire). *Dermatol Clin* 1994; 12:765-76.
- Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol* 1996; 107:68-75.
- Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, Leon W. South american pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol* 1988; 118:737-44.
- Morini JP, Jomaa B, Georgi Y, et al. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Souse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; 129:69-73.
- Castro R, Velásquez A, Ballona R, et al. Pénfigo Foliáceo Infantil: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8.
- Castillo A, Maguiña C, y col. Pénfigo Foliáceo variedad fuego salvaje en la selva peruana. Provincias de Requena y Ucayali. *Bol Soc Per Med Intern* 1993; 6:65-67.
- Galarza C, Ronceros G, Mendoza D, y col. Pénfigo foliáceo endémico en el departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. *Dermatol Peru* 2001; 11.