

Pénfigo vulgar: diagnóstico y tratamiento

Pemphigus vulgaris: diagnosis and treatment

Ivette R. Soto-López¹, Gadwyn Sánchez-Félix²

INTRODUCCIÓN

El término pénfigo proviene del griego *pemphix*, que significa bulla o ampolla, y describe un grupo de enfermedades cutáneas ampollosas crónicas en las que los autoanticuerpos se dirigen contra la superficie celular de los queratinocitos, lo que origina la pérdida de adhesión intercelular de estos, mediante un proceso denominado acantólisis.

Las 4 entidades mayores incluidas en este grupo de enfermedades son: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo Ig A y pénfigo paraneoplásico.

El pénfigo vulgar es un trastorno autoinmune ampollosos crónico, infrecuente y potencialmente mortal. Todos los pacientes con pénfigo vulgar desarrollan lesiones erosivas en la mucosa y más de la mitad tienen también ampollas y erosiones cutáneas.¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pénfigo vulgar se basa en la evaluación de los hallazgos clínicos, histológicos, inmunopatológicos y serológicos. Incluso en aquellos casos en los que la clínica sugiera fuertemente el diagnóstico, se deben tomar los exámenes auxiliares respectivos para confirmarlo.

Inicialmente, ante la sospecha de un paciente con pénfigo vulgar se recomienda obtener 2 muestras para el estudio histopatológico e inmunopatológico, respectivamente.^{1,2}

▲ Piel lesional o de mucosas para la coloración Hematoxilina-eosina (H&E): es preferible la obtención de una muestra de una lesión reciente. Si la vesícula o

pápula es lo bastante pequeña, puede retirarse toda la lesión; si no, la muestra debe incluir el borde inflamatorio de la lesión elemental. Una biopsia punch es suficiente para el estudio de la lesión.

▲ Piel o mucosa perilesional: para la inmunofluorescencia directa. Se prefiere la piel perilesional debido a que esto evita la tinción negativa por degeneración secundaria de los antígenos diana y los inmunorreactantes. La muestra debe ser enviada en medio de Michel o Zeus, incluso suero fisiológico si será procesada dentro de las 24 horas posteriores a la toma de la misma.^{2,3}

A. Histopatología

El hallazgo característico es la formación de ampollas intraepidérmicas por pérdida de adhesión celular de los queratinocitos (acantólisis), sin necrosis (Figura N° 1).

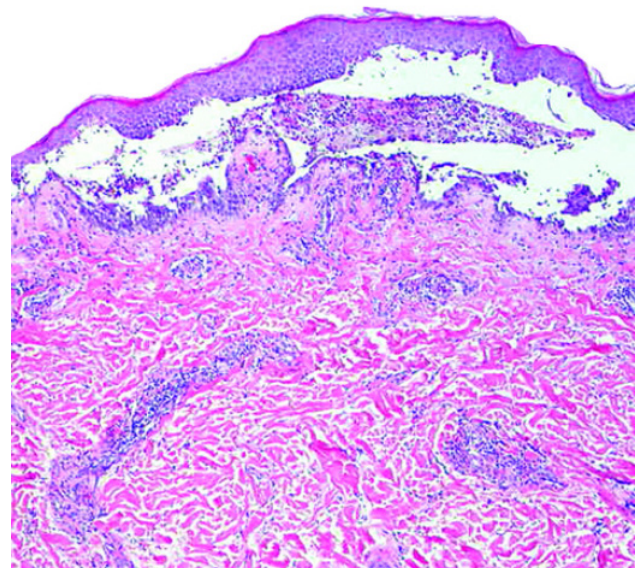


Figura N° 1: Hallazgos en pénfigo vulgar: ampolla intraepidérmica con mínimo infiltrado dérmico.

1. Residente de 2do año del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú.

2. Médico Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú.

A pesar de que las células basales pierden contacto entre ellas, se mantienen unidas a la membrana basal por medio de los hemidesmosomas, adoptando un aspecto de “fila de lápidas”² (Figura N° 2). Existe también un infiltrado inflamatorio en la dermis conformado por eosinófilos. En casos aislados, el primer hallazgo histológico es la espongiosis eosinofílica, mientras que en otros no hay cambios epidermales visibles y están presentes solo en el epitelio folicular.^{1, 4, 5}

Mención aparte merece el examen citológico (Test de Tzanck), el cual es útil para la detección rápida de células epidérmicas acantolíticas en la cavidad de una ampolla; no obstante, esta prueba solo constituye un medio diagnóstico preliminar que no reemplaza el examen histológico.^{1, 6, 9} (Figura N° 3)

B. Inmunofluorescencia directa (IFD):

Es la prueba diagnóstica más fiable y sensible para todas las formas de pénfigo. Se desarrolla desde la década de 1960. No constituye una prueba cuantitativa.⁴

En el pénfigo vulgar se observa depósito intercelular de Ig G lineal, no se evidencia depósito de Ig M y en algunas ocasiones, hay depósito de Ig A. (Figura 4). Todos los pacientes con pénfigo vulgar tienen IFD positiva y un resultado negativo nos hace pensar en pénfigo inducido por drogas.⁵

Es posible que ocurra la tinción celular inespecífica en casos de dermatitis espongiótica, quemaduras, necrosis epidérmica tóxica, lupus eritematoso sistémico, liquen plano o en pacientes con anticuerpos dirigidos contra los grupos sanguíneos A y B1.

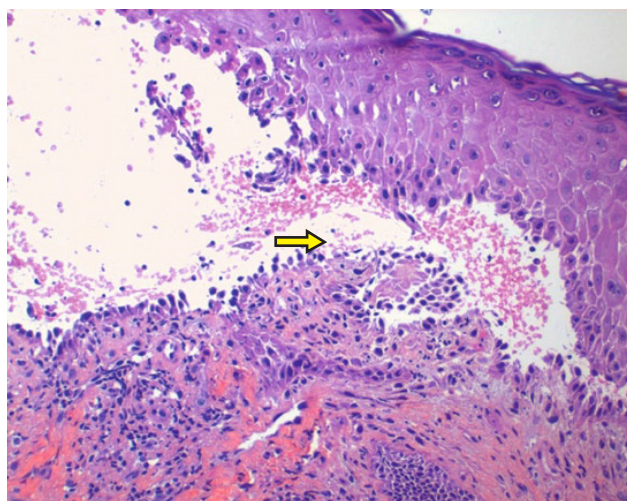


Figura N° 2: Hallazgos en pénfigo vulgar: células basales adoptando un aspecto en “fila de lápidas”

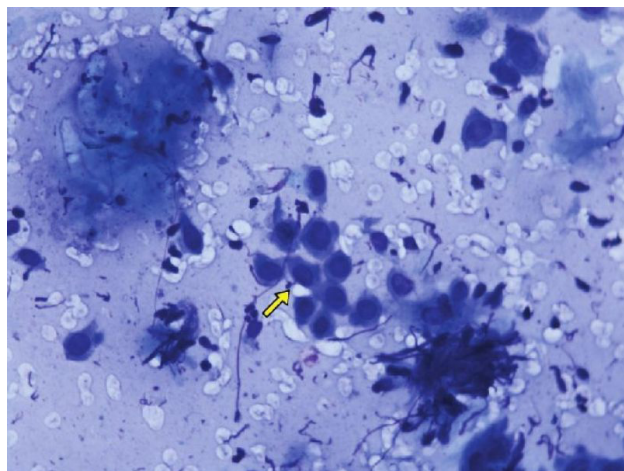


Figura N° 3: Test de Tzanck en pénfigo vulgar, que muestra abundantes células acantolíticas.

C. Serología

La inmunofluorescencia indirecta y el ensayo ELISA son estudios que pueden detectar autoanticuerpos que se unen a los antígenos de la superficie celular epitelial.⁴

a). Inmunofluorescencia Indirecta (ifi)

Es menos sensible que la inmunofluorescencia directa, pero podría ser útil en aquellos casos donde sea difícil obtener una muestra para IFD, como en niños o adultos que no cooperen.²

Esta prueba consiste en la incubación de diluciones seriadas de suero de los pacientes, con sustratos epiteliales. El sustrato preferido para esta patología es el esófago de mono. El patrón de depósito es intercelular.^{2, 4}

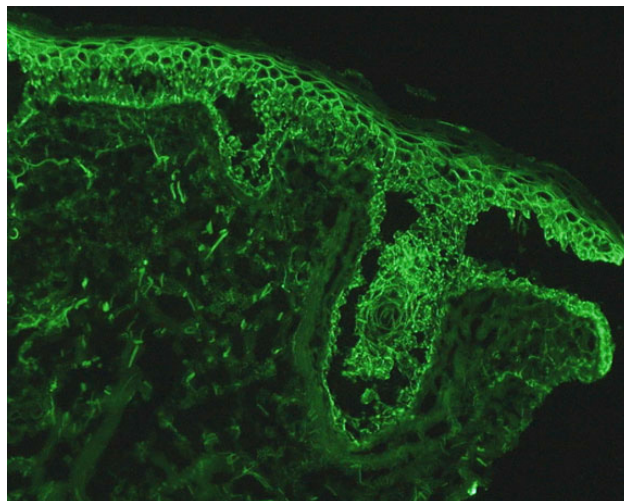


Figura N° 4: IFD con depósito intercelular de IgG en pénfigo vulgar.

Más del 80% de pacientes con pénfigo vulgar tienen anticuerpos circulantes detectables por inmunofluorescencia indirecta.

La IFI puede permanecer positiva durante semanas a meses con posterioridad a la cicatrización de las lesiones epidérmicas, lo que la convierte en una buena técnica de diagnóstico si un paciente no presenta ninguna lesión epidérmica activa o que haya recibido tratamiento con prednisona.⁴

b). Ensayos de Inmunoadsorción Ligados a Enzimas (ELISA)

Son más sensibles y específicos y sus títulos se correlacionan mejor con la actividad de la enfermedad que la IFI.

Estos exámenes emplean desmogleínas 1 y 3 unidas a placas que después son incubadas con sueros de pacientes y reveladas con antígeno anti- Ig G humana.⁴

El perfil en las diversas presentaciones es^{7,10}:

- Desmogleína 3 (+) en PV mucoso.
- Desmogleína 1 (+) y 3 (+) en los casos de PV con compromiso mucoso y cutáneo significativo.

c). Otros:

Pruebas serológicas adicionales como el inmunoblot y la inmunoprecipitación pueden ser usadas para el diagnóstico de pénfigo vulgar.^{4,8} Sin embargo estos test no están disponibles en nuestro medio.

TRATAMIENTO

Antes de la introducción de los corticoesteroides sistémicos, el pénfigo vulgar era en términos generales, una enfermedad mortal. La mayoría de los pacientes morían en un plazo de 2 a 5 años desde el inicio de los síntomas debido a la pérdida de barrera epidérmica que ocasionaba otras complicaciones.^{1,3,4,12}

Debido a que el pénfigo vulgar es producido por autoanticuerpos patógenos, el tratamiento debe proyectarse a disminuir la producción de autoanticuerpos y no solo inhibir la inflamación local.¹

La introducción de corticoesteroides e inmunosupresores mejoró el pronóstico de la enfermedad, sin embargo la morbilidad y mortalidad aún son significativas debido a complicaciones del tratamiento, por tanto el manejo de un paciente con pénfigo vulgar debe ser integral.

La primera recomendación en el manejo de pénfigo vulgar es el tratamiento multidisciplinario, en conjunto con especialidades como:^{10,11}

- ▲ Estomatología
- ▲ Oftalmología
- ▲ Otorrinolaringología
- ▲ Cardiología
- ▲ Gastroenterología
- ▲ Psiquiatría
- ▲ Nutrición

Los objetivos terapéuticos en el pénfigo vulgar son:

- ▲ Promover la resolución de lesiones
- ▲ Mejorar el estado funcional de los pacientes
- ▲ Prevenir la aparición de nuevas ampollas
- ▲ Mejorar la calidad de vida de los pacientes
- ▲ Limitar efectos adversos de la terapia

Es conveniente definir algunos parámetros de control y líneas de tratamiento¹¹:

- ▲ Control de actividad de la enfermedad: tiempo en el que las lesiones dejan de formarse y las ya establecidas comienzan a cicatrizar
- ▲ Fase de fin de consolidación: tiempo en el que ninguna lesión ha aparecido en al menos 2 semanas y el 80% de lesiones han cicatrizado. (El objetivo durante esta fase es disminuir corticoides)
- ▲ Remisión completa en terapia: ausencia de nuevas lesiones mientras se recibe tratamiento
- ▲ Remisión completa sin terapia: ausencia de nuevas lesiones mientras el paciente se encuentra libre de terapia sistémica por al menos 2 meses
- ▲ Recaída: aparición de al menos lesiones/ mes que no cierran espontáneamente dentro del mes en un paciente controlado
- ▲ Terapia mínima: prednisolona ≤ 10 mg/d por al menos 2 meses (o equivalente)

Las líneas de tratamiento en pénfigo vulgar son:^{3,11,15}

- ▲ 1era Línea: corticoesteroides sistémicos y anticuerpos monoclonales anti CD20 (Rituximab)
- ▲ 2da Línea (agentes ahorradores de corticoesteroides): azatioprina y micofenolato
 - *Otros agentes ahorradores de corticoesteroides:* inmunoglobulina endovenosa, inmunoadsorción, ciclofosfamida, etc.

I. Corticoesteroides Orales

Los corticoesteroides sistémicos constituyen la mejor terapia establecida para el manejo de pénfigo vulgar.

Su introducción en 1950 disminuyó dramáticamente la mortalidad.^{11,13,14,16}

Una vez iniciado el tratamiento se puede ver la mejoría clínica a los pocos días. El cese de ampollas ocurre en 2 a 3 semanas, mientras que la curación completa ocurre en 3 a 8 semanas. La dosificación y los horarios son empíricos.

Los primeros estudios indicaban 120 a 400 mg de prednisona/día, con muchos efectos adversos. Se comparó el inicio con dosis de 30-60mg/d con dosis 120-180mg/d sin diferencias significativas. Por tanto la recomendación es: Iniciar con prednisona 1mg/kg/d, mientras que en los casos leves la dosis puede ser de 0.5-1 mg/kg/d. Si no hay respuesta en 5-7 días, la dosis debe aumentarse en 50-100% hasta lograr el control de la enfermedad. Si se requiere dosis de prednisona mayores de 1mg/kg/d considerar corticoides en pulso.

Si con dosis de prednisona de 1,5 mg/kg por tres semanas no se logra control de enfermedad, se considera fracaso por vía oral.

La dosis puede reducirse en la fase de mantenimiento de la remisión.

Reducir la dosis diaria en 5-10 mg cada 2 semanas hasta 20 mg diarios, luego 2,5 mg cada 2-4 semanas hasta 10 mg diarios. 10 mg o menos debe ser el objetivo del tratamiento. Las recaídas en el corto plazo pueden ser manejadas aumentando la dosis de corticoides.^{3,10,11}

II. Corticoesteroides Endovenosos

El medicamento más usado es Metilprednisolona endovenosa a dosis de 10-20 mg/kg/d o 250-1000 mg/d administrada en 2 a 5 días consecutivos. Repitiendo ciclos cada 2 semanas y luego cada 4 semanas.^{10,11}

En teoría sería más efectiva en la remisión pronta del pénfigo vulgar, sin embargo no hay evidencia de que los corticoides pulsados sean superiores a los corticoides orales, pero la experiencia ha sido muy útil en el control rápido de la enfermedad.¹⁶

En un estudio con pulsos de dexametasona se observó mayores efectos adversos que la prednisona oral con azatioprina, limitado por el número de pacientes.¹¹

Puede usarse en pénfigo vulgar severo o recalcitrante para inducir la remisión. La duración debe ser hasta 4 a 6 meses luego de remisión clínica.

III. Anticuerpos Monoclonales Anti - CD20

Existen 2 agentes disponibles: Rituximab y Ofatumumab.

El Rituximab es un Anticuerpo quimérico murino -humano de subclase IgG1, actúa sobre los Linfocitos B (reduciendo

los autoanticuerpos antidesmogleína), recientes estudios demuestran su acción también sobre Linfocitos T específicos de las desmogleínas.^{1,3,17,18}

Constituye un medicamento de primera línea en pénfigo vulgar moderado a severo y en aquellos pacientes que no presenten remisión clínica con corticoesteroides y terapia inmunosupresora.

El curso aprobado por la FDA consiste en 2 dosis de 1000mg (separadas en 2 semanas) o 4 dosis 375 mg/m² (cada semana). La terapia de mantenimiento se instaure con 500mg de Rituximab en el mes 12 y cada 6 meses a partir de ello, según la evolución clínica.

El tratamiento puede ser repetido en caso de recurrencia dentro de los 6m. En algunas ocasiones se usan dosis más bajas.

Aún no está claro el uso de terapia adyuvante: Combinaciones por corto tiempo (<4meses) con corticoesteroides sistémicos y más prolongados (>12meses) con terapia inmunosupresora.

La incidencia de infecciones fatales como la leucoencefalopatía multifocal progresiva no ha podido ser estimada debido a la baja incidencia de pénfigo

Nuevos agentes como el Veltuzumab se encuentran en estudio.^{3,11,17,18}

IV. Azatioprina

Usada exitosamente desde 1969. Induce la remisión completa del 28-45% de casos comparado al uso de prednisona sola. La mortalidad es de 1.4-7% más baja que con prednisona sola.^{1,3,11,12}

La dosis de adultos con función normal de Tiopurina metiltransferasa es 2.5mg/kg/día, por lo menos por 3 meses.

Si la función es intermedia o baja la dosis es de 0.5 a 1.5mg/kg/día.

Se considera uso de AZT sola en casos de enfermedad leve, si hay intolerancia a corticoesteroides.

Ha sido comparada con micofenolato y ciclosporina, mostrando mejores resultados como terapia adyuvante.

La evidencia sugiere mayor efectividad comparada con micofenolato, por tanto constituye la primera elección como agente ahorrador de corticoesteroides.

En la práctica, se comienza 1mg/kg/d y se incrementa 0.5mg/kg/d en 2 a 3 semanas hasta una dosis de 2.5mg/kg/d.

El efecto adverso más temido es la mielosupresión, por lo que se debe realizar hemograma cada 2 semanas por los primeros 3 meses, luego cada 3 meses.¹¹

V. Micofenolato de Mofetilo

La dosis de inicio es de 1 gramo cada 12 horas. Requiere de al menos 8 semanas para mostrar respuesta. Hay estudios que comparan su efectividad con la prednisona como terapia única en Péñfigo vulgar, no mostrando diferencias significativas.

Los estudios demuestran menor efectividad que azatioprina como terapia adyuvante, de igual manera con ciclofosfamida.^{11,12}

Se considera falla de tratamiento con dosis de 3g/d por 3 meses. Los efectos adversos conocidos son: Molestias gastrointestinales y pancitopenia, por lo que se recomienda control de hemograma cada 2 semanas los primeros 3 meses.

Hay mayores efectos adversos con dosis de 3g diarios.

VI. Ciclofosfamida

Los regímenes varían de administración vía oral diaria a mensual endovenosa. Los pulsos con ciclofosfamida fueron descritos desde 1948. El tiempo recomendado de uso vo o en pulsos EV es de máximo 6 meses. Constituye un medicamento reservado en pacientes con péñfigo vulgar recalcitrante.^{11,12}

La dosis vo es de 50-200 mg/d (1-2 mg/kg/d), mientras que la dosis EV es de 500mg - 1g mensual. Se considera falla después de 3 meses de dosis 2mg/kg/d.

La experiencia de dosis y frecuencia ha sido arbitraria, se ha usado también a dosis de 100mg/d por 3días.

Se usa junto a dexametasona o metilprednisolona EV.

Las guías de uso en vasculitis recomiendan suspenderlo luego de 3-6 meses de uso, debido al alto riesgo de cistitis hemorrágica, cáncer e infertilidad asociados a la exposición prolongada. Se recomienda MESNA con dosis de 1g.

Otros efectos adversos son la amenorrea, azoospermia, supresión hipofisaria.

VII. Inmunoglobulina Endovenosa

La dosis recomendada es de 1g/kg diario o 2g/kg en 5 días, repetido de forma mensual.

Ha mostrado tener mejores resultados con agentes ahorradores de corticoides.

Los efectos adversos conocidos son la cefalea, meningitis aséptica, anafilaxis.

VIII. Metotrexato

Datos limitados para recomendar su uso como primera línea. Se debe considerar emplearlo si la demás terapia está contraindicada, a dosis de 15 mg semanales.

Se considera falla con 20mg/sem por 12sem.^{11,12}

IX. Dapsona

Evidencia débil para recomendación. Al igual que otros medicamentos como Tetraciclina, nicotinamida, sulfasalazina, pentoxifilina, clorambucilo, sales de oro y Ciclosporina.

X. Plasmaféresis, Fotoféresis Extracorpórea e Inmunoadsorción

No se recomienda su uso de rutina debido a la baja evidencia. Considerar en péñfigo vulgar recalcitrante junto a corticoides o adyuvantes.

MEDIDAS ADICIONALES

a) Tratamiento de soporte recomendado

- ▲ Colutorios
- ▲ Inyecciones intralesionales de corticoides (triamcinolona) en lesiones aisladas
- ▲ Tratamiento tópico con corticoides de potencia alta o inhibidores de calcineurina aplicados directamente en la lesión. También corticoides tópicos orales (como triamcinolona gel) aplicada directamente sobre las erosiones orofaríngea, en combinación con terapia sistémica
- ▲ Batas antisépticas
- ▲ Curación y cobertura de las lesiones erosionadas, uso de vaselina
- ▲ Analgésicos (incluyendo opioides)
- ▲ Gel anestésico para aplicación en superficies mucosas
- ▲ Manejo nutricional

b) Profilaxis contra los efectos adversos de la corticoterapia prolongada

- ▲ Screening inicial de osteoporosis
- ▲ Evaluación oftalmológica
- ▲ Suplementos de vitamina D y calcio
- ▲ Tratamiento con bifosfonatos en pacientes con alto riesgo de desarrollar osteoporosis (mujeres posmenopáusicas, hombres > 50 años en corticoterapia por más de 3m)
- ▲ Antifúngicos, antivirales y antibióticos sistémicos, cuando sean requeridos
- ▲ Antiulcerosos: individualizar necesidad, no evidencia de uso rutinario
- ▲ Profilaxis antitrombótica según riesgo

- ▲ Soporte psicológico
- ▲ Fisioterapia

c) Controles:

La frecuencia de controles depende de: condición clínica del paciente, incluyendo comorbilidades, la severidad de la enfermedad, el agente terapéutico. Inicialmente los controles deben realizarse cada 1 - 2 semanas. Luego de la remisión, cada 3 meses.

Se debe evaluar: nivel de enfermedad, comorbilidades, infecciones, enfermedades mentales.

d) Descontinuar terapia:

Se basa en el examen clínico, pero también en los exámenes auxiliares: ELISA, IFI, HE. En términos generales¹¹:

- ▲ Suspender la corticoterapia en pacientes con remisión completa con mínima dosis. Los fármacos adyuvantes pueden suspenderse 6-12 meses luego de la remisión completa
- ▲ Resolución del 38-50-75 % a los 3-5-10 años desde el diagnóstico
- ▲ El pénfigo puede ocasionar secuelas por el compromiso cutáneo y mucoso, que puede requerir incapacidad laboral.
- ▲ Es importante la educación al paciente y a la familia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amagai M. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2019 p. 494 – 509.
2. Murrell DF et al. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):365-72
3. Eming R, Sticherling M, Hofman S, Hunzelmann N, Kern J, Kramer H, Worm M. S2K guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/ foliaceus and bullous pemphigoid 2015. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13 (8), 833-844.
4. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al (Eds), McGraw Hill, 2012. Vol 1, p.586.
5. Andrea Alejandra Castellanos Íñiguez, Elizabeth Guevara Gutiérrez. Pénfigo vulgar. *Dermatología Rev Mex* 2011;55(2):73-83
6. Seshadri D, Kumaran MS, Kanwar AJ. Acantholysis revisited: back to basics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jan-Feb;79(1):120-6.
7. Nagel A, Lang A, Engel D, Podstawa E, Hunzelmann N, de Pita O, Borradori L, Uter W, Hertl M. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3. *Clin Immunol*. 2010 Mar;134(3):320-30. Epub 2009 Dec 16.
8. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine JD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):205-13.
9. Aytakin S, Göktay F, Yaşar Ş, Bostan S, Güneş P, Aker F. Atypical Tzanck smear findings in pemphigus vulgaris. *Cytopathology*. 2016 Dec;27(6):507-509.
10. Harman K, Brown D, Exton L, Groves R, Hampton P, Mohd-Mustapa M, Setterfield J, Yesudian P. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *British Journal of Dermatology*, 177 (5), 1170-1201
11. Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki Y, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró Jr. JM, Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Mavarakis E, Werth VP. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2018), *Journal of the American Academy of Dermatology*.
12. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther*. 2016 Jun;33 (6):910-58.
13. Zhao CY, Murrell DF. Pemphigus vulgaris: an evidence-based treatment update. *Drugs*. 2015 Feb;75 (3):271-84.
14. Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, Rosenbaum O, Mimouni D. Treatment of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* (2014) 15:503–515
15. Mileta 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.
16. Bello C, Mondaca-Cornejo L, Navarrete-Dechent C, González S. Cutaneous pemphigus vulgaris. A case report. *Rev Med Chil*. 2013 Apr;141 (4):525-30.
17. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):746-53.
18. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Apr 27;14:757-778.

Correspondencia: Dra. Ivette Rosario Soto López
Email: vet_7@hotmail.com