

# Pénfigo

Prof. Dr. Arnaldo Aldama\* - Dra. Nidia Aquino\*\*

\* Docente de Dermatología.  
Facultad de Ciencias Médicas. UNA.  
Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Nacional.

\*\* Residente. Servicio de Dermatología del Hospital Nacional.  
Asunción. Paraguay.



**Resumen:** El pénfigo es una enfermedad ampollosa, autoinmune, caracterizada por ampollas de ubicación intraepidérmica que comprometen piel y mucosas.

Presenta varios tipos clínicos, siendo los más frecuentes el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo.

La frecuencia de estos tipos de pénfigo difiere de una región a otra y en el Paraguay predomina el pénfigo foliáceo endémico.

En el presente artículo se realiza una puesta al día de los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de esta enfermedad.

**Abstract:** Pemphigus is an autoimmune blistering disease characterized by intraepidermal blisters location that commits skin and mucous membranes.

It presents several clinical types, the most frequent are pemphigus vulgaris and foliaceus.

The frequency of these types differs from region to region and in Paraguay the predominant is endemic pemphigus foliaceus.

In this article, the authors update the epidemiology, pathogenesis, clinical, diagnostic and treatment of the disease.

**Palabras clave:** pénfigo, pénfigo en Paraguay, pénfigo foliáceo endémico.

**Key Words:** pemphigus, pemphigus in Paraguay, endemic pemphigus foliaceus.

## Introducción

El pénfigo comprende un grupo de enfermedades caracterizadas clínicamente por la formación de **ampollas**, que histológicamente se ubican en la epidermis y se forman por acantólisis. Inmunológicamente se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de las células epidérmicas y eventualmente de otros epitelios<sup>(1,2)</sup>.

Existen 2 tipos principales de pénfigo, cada uno con variantes:

- el **pénfigo vulgar** (PV) con el **pénfigo vegetante** (Pveg) como variante, y
- el **pénfigo foliáceo** (PF) con el **eritematoso** (PE) y el **pénfigo foliáceo endémico** (PFE) como variante.

El PFE es una variante de PF que es endémica en el Brasil, donde es conocida como **fogoselvagem**, también

observada en otras zonas de Sudamérica e incluso en otras regiones del mundo, llamada **pénfigo foliáceo endémico** (PFE)<sup>(1-4)</sup>.

Otros tipos menos frecuentes son el **pénfigo medicamentoso**, el **paraneoplásico** y el **pénfigo por IgA**.

Además se describió un intergrupo denominado **pénfigo herpetiforme**<sup>(1,2)</sup>.

## Epidemiología

La prevalencia del pénfigo y su distribución por tipos varía según la zona geográfica y el grupo racial.

En Estados Unidos, Europa y Cercano Oriente la incidencia es de 0,1 a 0,5 casos por 100.000 habitantes por año, pero la frecuencia es mayor en judíos llegando de 1,6 a 3,2 casos por 100.000 habitantes por año. El PV es la forma más frecuente (80% de los casos)<sup>(1,2)</sup>.

En el Brasil hay más de 15.000 casos registrados de fogoselvagem, PFE, y en ciertas zonas la incidencia es de 5 casos por 100.000 habitantes por año<sup>(5,6)</sup>, siendo la forma predominante de pénfigo (95%)<sup>(7)</sup>.

El pénfigo foliáceo endémico presenta características epidemiológicas peculiares que se enumeran a continuación<sup>(6)</sup>:

- Alta incidencia.
- Los casos provienen de zonas rurales.
- Gran cantidad de casos son niños, adolescentes o adultos jóvenes.
- Alta incidencia de casos familiares.
- Aparición en áreas silvestres o inexploradas que son colonizadas, que al desarrollarse disminuye la incidencia de la enfermedad.

Otros focos de la enfermedad se observaron en Perú<sup>(8)</sup>, Bolivia, Colombia<sup>(9)</sup>, Venezuela e incluso El Salvador y Tunes<sup>(5)</sup>.

En Argentina, en una serie de 47 casos, 22 eran pénfigo vulgar. El pénfigo representa el 6% de las internaciones dermatológicas<sup>(10)</sup>.

En Paraguay, existe un predominio del pénfigo foliáceo (80%), la mayoría con criterios para ser incluidas en el grupo PFE. En un período de 25 años (1990-2015) se registraron 544 casos en los principales centros que atienden a estos enfermos<sup>(11-14)</sup>.

## Etiopatogenia

En la etiopatogenia del pénfigo existen factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados.

En el caso del **pénfigo foliáceo endémico** el factor ambiental es de gran importancia y estaría relacionado con las picaduras de insectos hematófagos, que desencadenan una respuesta inmunológica de tipo IgM - IgE - IgG1, inicialmente no patógena. En personas genéticamente predispuestas (*portadores de HRB1-0404-1402- DRB 1406*) por un fenómeno de mimetismo genético, se desarrollan anticuerpos IgG4 que sí son patógenos y desarrollan la enfermedad<sup>(15)</sup>.

En el caso del **pénfigo foliáceo** y sus variantes, el antígeno es una proteína del desmosoma denominado *desmogleína 1*, que es el predominante en la piel sobre todo en las capas superficiales (*lo que explica que sean ampollas subcórneas*). En mucosas esta proteína se expresa en menor grado, por lo que este tipo de pénfigo no tiene lesiones clínicas en las mucosas<sup>(15)</sup>.

En el **pénfigo vulgar** inicialmente los anticuerpos son antidesmogleína 3, que producen la lesión oral inicial, por ser la desmogleína 3 predominante en mucosas. Posteriormente se desarrollan anticuerpos contra la desmogleína 1, lo que explica las lesiones cutáneas. Aproximadamente el 5% solo tienen lesiones orales (pénfigo vulgar oral)<sup>(16)</sup>.

En el pénfigo **medicamentoso** los fármacos pueden inducir o desencadenar el pénfigo (*en el primer caso la enfermedad desaparece al retirar el fármaco, en el segundo la evolución es independiente a la suspensión*)<sup>(17)</sup>.

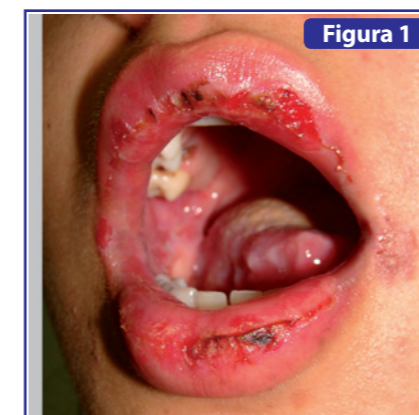
En el pénfigo **paraneoplásico**, los linfomas, leucemias e incluso tumores sólidos producirían múltiples anticuerpos contra la desmogleína 1 y 2, desmoplaquina 1 y 2, antígeno mayor del penfigoide, periplaquina, entre otros, manifestándose no solo con lesiones cutáneas sino daños a otros órganos, por lo que también se lo conoce como *síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico*<sup>(18)</sup>.

## Clínica

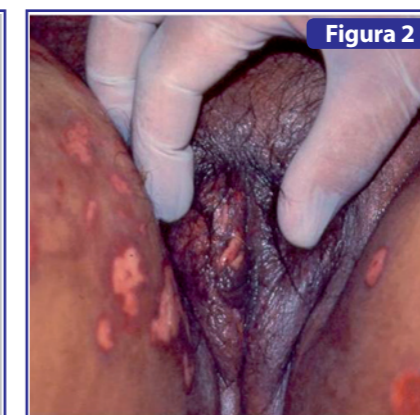
### Pénfigo vulgar

En el 50 a 67% se manifiesta con lesiones iniciales orales, pero el 90% tiene lesiones orales en algún momento de su evolución (*Ver Figura 1*).

Otras mucosas también pueden afectarse (*Ver Figura 2*). Es raro encontrar ampollas íntegras y lo que se observa



**Figura 1**  
**Pénfigo vulgar (PV). Erosiones en labios, mucosa oral y lengua. En el PV hasta en el 70% de las veces son lesiones iniciales.**



**Figura 2**  
**PV. Erosiones en vulva. Lesiones cicatrizales en muslos.**



**Figura 3**  
**PV. Ampollas, erosiones, escamas, costras diseminadas por la espalda.**





Figura 4

**PV. Amplias zonas erosionadas, escamocostras.**



Figura 5

**PV. Surcos de Beau como signo de compromiso de matriz ungueal.**



Figura 6

**PV variedad vegetante. Placas queratósicas en pliegue axilar. Ampollas aisladas.**

son lesiones erosionadas, vegetaciones y sialorrea. La deglución suele ser dolorosa<sup>(19)</sup>.

Las lesiones cutáneas suelen iniciarse 3 a 5 meses después. Sobre la piel sana o eritematosa aparecen ampollas que al romperse dejan zonas denudadas con escasa tendencia a la curación (Ver Figuras 3 y 4). Un signo característico es el de Nikolsky que consiste en desplazar el dedo ejerciendo cierta presión con lo que la piel se despega. No es exclusiva del PV, pues se observa en otras formas de pénfigo e incluso en otras enfermedades<sup>(1-4)</sup>.

Las lesiones que son dolorosas curan sin cicatriz, pero es frecuente la hiperpigmentación. Las uñas pueden ser ocasionalmente afectadas produciéndose lesiones como las líneas de Beau (Ver Figura 5)<sup>(1-4)</sup>.

La variedad vegetante presenta 2 formas:

- **Neumann**, con ampollas que se curan con granulaciones hipertróficas y

- **Hallopeau** con lesiones primarias consistentes en pústulas que evolucionan a lesiones verrucosas. Ambas formas predominan en áreas intertriginosas (Ver Figura 6)<sup>(1-4)</sup>.

### Pénfigo foliáceo

Este tipo se caracteriza por no comprometer mucosas. La lesión cutánea primaria es una ampolla superficial, que se rompe con facilidad y deja áreas denudadas que se cubren de escamocostras grasientas. Se inician en zonas seboreicas: cuero cabelludo, región nasomalar, preesternal, interescapular, por lo que esta etapa también es conocida como pénfigo seboreico (Ver Figura 7). Las lesiones pueden quedar en esta etapa (PE) o generalizarse (Ver Figura 8)<sup>(3,7)</sup>.

La forma generalizada del PFE presenta 3 etapas:

- ampolla exfoliativa (Ver Figura 9),
- eritodérmica (Ver Figura 10) y
- queratósica (Ver Figura 11)<sup>(3,7)</sup>.



Figura 7

**Pénfigo foliáceo (PF). Escamocostra amarillenta en surco nasal. El signo de Nikolsky fue positivo. Diagnóstico diferencial: dermatitis seboreica.**



Figura 8

**PF. Compromiso en región malar, área preesternal y brazos. Las lesiones en rostro obligan a diferenciar del lupus eritematoso, pero las lesiones son húmedas y tiene signo de Nikolsky positivo.**



Figura 9

**PF. Forma generalizada, etapa ampollosa-exfoliativa.**

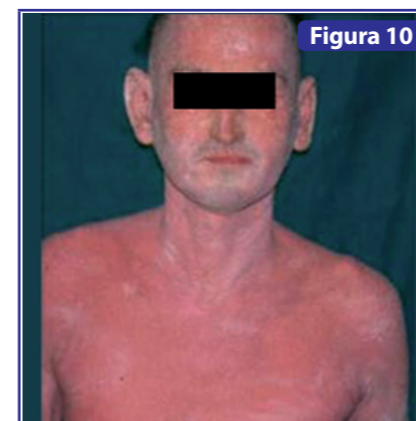


Figura 10

**PF. Forma generalizada, etapa eritodérmica. En nuestra experiencia el PF es causa importante de eritodermia.**



Figura 11

**PF. Forma generalizada, etapa queratósica con lesiones que simulan verrugas seboreicas.**

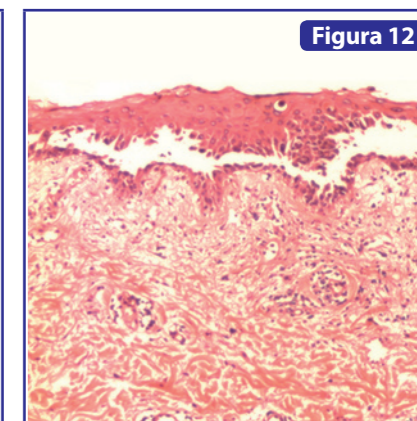


Figura 12

**PV. Anatomía patológica. HE. Separación suprabasal. Células acantolíticas.**

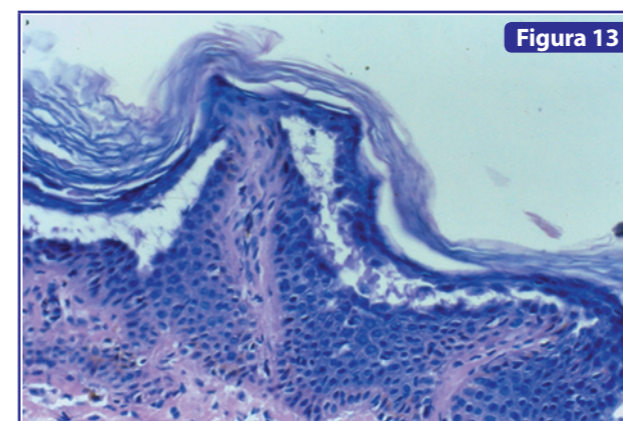


Figura 13

**PF. Anatomía patológica. HE. Separación subcórnea.**

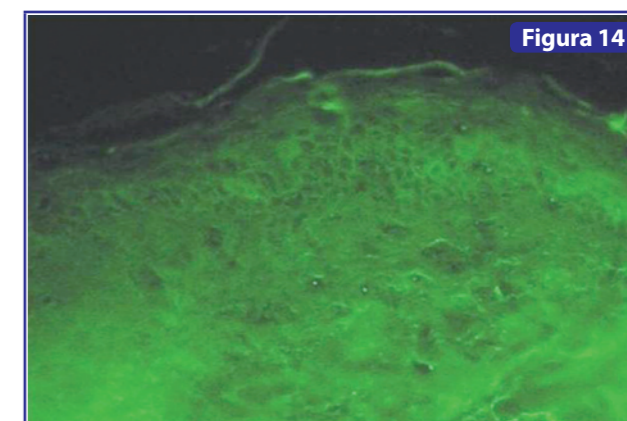


Figura 14

**Pénfigo. Inmunofluorescencia directa. Aspecto de panal de abejas. La imagen no permite diferenciar el PV del PF**

Las formas menos frecuentes del PFE son:

### • Pénfigo medicamentoso (PM)

Es muy variable en su presentación clínica. Suele comenzar con una erupción morbiliforme anular o urticariforme, para después aparecer la ampolla<sup>(17)</sup>.

### • Pénfigo paraneoplásico (PPN)

Se caracteriza por lesiones dolorosas en mucosas, sobre todo oral y conjuntival, y una erupción cutánea polimorfa que en muchos casos parece un eritema multiforme<sup>(18)</sup>.

### • Pénfigo Ig A

Su aspecto clínico es variable, con casos parecidos a la dermatosis pustulosa subcórnea y otras al PF<sup>(1)</sup>.

## Diagnóstico

La anatomía patológica y la inmunofluorescencia directa son los 2 recursos fundamentales para confirmar el diagnóstico del pénfigo<sup>(20)</sup>.

En la histopatología de ampollas íntegras y de zonas de Nikolsky, es característico el hallazgo de ampollas intraepidérmicas formadas por acantólisis<sup>(20)</sup>.

En el PV la ubicación de las ampollas es suprabasal (Ver Figura 12), mientras que en el PF (Ver Figura 13) es subcórnea. En el PPN la acantólisis es suprabasal y presenta degeneración hidrópica de la basal y un infiltrado liquenoide en la dermis<sup>(20)</sup>.

La inmunofluorescencia directa de la piel del afectado muestra depósito de Ig G (en panal de abeja) en todo el espesor de la epidermis y no puede diferenciar el PV del PF (Ver Figura 14)<sup>(20)</sup>.

En el PPN además de la piel, los autoanticuerpos se depositan en otros tipos de epitelios (simples, cilíndricos y transicionales)<sup>(18)</sup>.

La inmunofluorescencia indirecta realizada con diluciones seriadas de suero de pacientes con sustratos epiteliales como el esófago de mono puede ser útil en el seguimiento<sup>(1)</sup>.



Otras pruebas como ELISA o inmunoprecipitación (al alcance de pocos centros), también son útiles para el diagnóstico y seguimiento de los casos<sup>(1)</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Otras afecciones que presentan ampollas subepidérmicas<sup>(1-4)</sup> son:

- penfigoide ampoloso,
- dermatitis herpetiforme,
- dermatosis Ig A lineal

Otros diagnósticos diferenciales que se plantean son las *farmacodermias*, *colagenopatías*, *síndrome estafilocócico de la piel escaldada*, etc.

## Tratamiento

El tratamiento, desde el inicio, debe ser riguroso.

Conviene cuantificar el índice de severidad que se puede valorar utilizando tablas como la del *Comité Internacional del Pénfigo*, para luego clasificar los casos en leves, moderadas o graves<sup>(21)</sup>.

Es conveniente considerar los antecedentes gástricos, de hipertensión, diabetes mellitus y solicitar radiografía de tórax y controles laboratoriales previos.

Algunos alimentos como el ajo, la cebolla o el puerro al contener grupos tiol, pueden agravar el cuadro por lo que deben ser evitados.

Se debe realizar fotoprotección y cura parasitaria, muy importantes en nuestro medio<sup>(1-4)</sup>.

El tratamiento tiene tres etapas:

- **De control:** busca suprimir la actividad de la enfermedad, dura semanas,
- **Consolidación:** cuyo objetivo es la desaparición de lesiones y
- **Mantenimiento:** con la menor dosis de medicamentos que evite nuevas lesiones hasta poder suspenderlos<sup>(22)</sup>.

Los corticoides siguen siendo la primera línea de tratamiento. En nuestro medio se utiliza preferentemente la *prednisona*, a una dosis de 1 mg/kg/día. En casos leves podría intentarse con 0,5 y en graves 1,5 de entrada. Es mejor fraccionar la dosis.

La evaluación de la efectividad debe realizarse a las 2 semanas aproximadamente, pudiendo aumentarse el 50% de la dosis inicial e introducir medicamentos de segunda elección en caso de no controlarse la actividad de la enfermedad<sup>(1-4,22)</sup>.

El fármaco de segunda elección es la *azatioprina*, que se debe comenzar con 50-100 mg/día llegando a la dosis ideal de 2,5 mg/kg/día. Exige un control hematológico y hepático estricto y la efectividad se debe medir recién a las 12 semanas. En los casos graves se indica de entrada, en los demás si la dosis de cortisona es muy alta para controlar la enfermedad<sup>(1-4,22)</sup>.

Otros medicamentos utilizados son el *micofenolato*, la *ciclofosfamida*, la *ciclosporina*, el *metotrexate* y últimamente el *rituximab*<sup>(1-4,22)</sup>.

**Recibido:** 03/05/2016  
**Aprobado:** 02/06/2016

## Bibliografía

- Payne A, Stanley J. Pénfigo. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Lefell D, Wolff K. Fitzpatrick-Dermatología en Medicina General. 8a Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2014. p. 585-595.
- Amagai M. Pemphigus. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. 3a Ed. China: Elsevier; 2012. p. 461-474.
- Sampaio S, Rivitti E. Dermatología. 2a Ed. Sao Paulo: Artes Médicas; 2000. p. 229-248.
- Aldama A, Rivelli V. Dermatología. 2a Ed. Asunción: Visualmente; 2011 p. 153-159.
- Díaz L, Sampaio S, Rivitti E, Martins C, Cunha P, Lombardi C et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) I. Clinical Features and Immunopathology. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 657-669.
- Proença N, Castro R. Geografía médica do pénfigo foliáceo sulamericano. An Bras Dermatol 1971; 46: 253-26.
- Empinotti J, Díaz L, Martins C, Rivitti E, Sampaio S, Lombardi C et al. Endemic Pemphigus Foliaceus In Western Paraná, Brazil (1976- 1988) Br J Dermatol 1990; 123: 431-437.
- Galarza C, Ramos W, Ortega A, Ronceros G. Pénfigo foliáceo endémico en el Perú. Lima: Servicio gráfico urbano; 2010.
- Robledo M, Prada S, Jaramillo D, León W. South American Pemphigus Foliaceus: Study of An Epidemic In El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. Br J Dermatol 1988; 188: 737-744.
- Spillman D, Magnin P. Seguimiento de 47 pacientes con pénfigo desde 1979. Evaluación epidemiológica, clínica, terapéutica y pronóstica. Rev Arg Derm 1986; 67: 79- 85.
- Aldama A, Alvarenga V, Arguello G, Mendoza G, Rivelli V. Pénfigo foliáceo. Casuística paraguaya del Periodo 90-95. Med Cutan IberLatAm 1996;24(5): 235-240.
- Aldama A. Pénfigo. Perfil clínico, epidemiológico y laboratorio de 45 casos del Hospital Nacional. Tesis. Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. UNA; 1997.
- Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Estudio clínico y epidemiológico de las enfermedades ampollas autoinmunes en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA. Años 2002-2007. Anales FCM 2009;42(1): 37-43.
- Aldama A, Correa J, Rivelli V, Mendoza G. Tipos y variantes del Pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos. Med Cutan IberLat Am 2000; 28(5): 242-7.
- Aoki V, Rivitti E, Díaz L. Update on Fogo Selvagem, An Endemic From of Pemphigus Foliaceus. Journal of Dermatology 2015; 42: 18-26.
- Eyre R, Stanley J. Identification of Pemphigus Vulgaris Antigen Extracted From Normal Human Epidermis And Comparison With Pemphigus Foliaceus Antigen. J Clin Invest 1988; 81: 807-812.
- Wolf R, Brenner S. An Active Amide Group In The Molecule Of Drugs That Induce Pemphigus. A casual or Causal Relationship?. Dermatology 1994; 189: 1-4.
- Anhalt G, Kim S, Stanley J. Paraneoplastic Pemphigus – An Autoimmune Mucocutaneous Disease Associated With Neoplasia. N Engl J Med 1990; 323:1729.
- Aldama A, Martínez L. Manifestaciones orales de las enfermedades ampollas autoinmunes. Gac Dermatol (Asunción) 2012; 7(2): 10-14.
- Cohen L, Karp D, Harrist T, Clark W. Enfermedades vesiculoampollares y vesiculopustulosas no infecciosas. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Lever Histopatología de la piel. 8ª Ed. Buenos Aires: Intermédica. 1999. p. 193-232.
- Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Niizeri H, Aoyama Y et al. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. Journal of Dermatology 2014;41: 969-973.
- Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M. Japanese guidelines for the management of pemphigus. Journal of Dermatology 2014;41: 471- 486.