

## Pénfigo: estudio retrospectivo de 52 casos

Raquel Rivera, Concepción Postigo, Daniel de la Mano, Francisco Vanaclocha y Luis Iglesias

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Resumen.**—*Introducción.* El término pénfigo incluye un conjunto de enfermedades ampollosas de origen autoinmune que pueden afectar a piel y mucosas y con una elevada mortalidad si no se tratan.

*Material y métodos.* Presentamos una serie de 52 pacientes diagnosticados de alguna variedad de pénfigo vistos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid entre 1972 y 2003. Se revisan las características de cada paciente. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 11.0.

*Resultados.* Encontramos una afectación similar de mujeres y varones, con una media de edad de 52 años. El diagnóstico más frecuente fue el de pénfigo vulgar en 65,4% seguido de pénfigo foliáceo en el 25%. Todos nuestros enfermos fueron tratados con corticoides orales y la mayoría además con algún fármaco adyuvante, el más usado la azatioprina en el 66%. La mayoría de los pacientes (68%) presentaron alguna complicación, aunque en general fueron leves; las más frecuentes fueron las infecciones cutáneas en el 40% de los enfermos seguidas de cuadros de acné-foliculitis en el 25%. Se produjeron 2 muertes, una por una trombosis ileofemoral y otra por sepsis, lo que supone una mortalidad del 4,5%.

**Palabras clave:** pénfigo, revisión, evolución, tratamiento.

## PEMPHIGUS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 52 CASES

**Abstract.**—*Introduction.* The term «pemphigus» includes a group of bullous diseases of autoimmune origin which may affect the skin and mucous membranes, with high mortality if untreated.

*Material and methods.* We present a series of 52 patients diagnosed with some variety of pemphigus who were seen at the Dermatology Department of Hospital Universitario Doce de Octubre in Madrid between 1972 and 2003. We reviewed each patient's characteristics, and the data was analyzed using the statistical program SPSS 11.0.

*Results.* We found that men and women were similarly affected, with a mean age of 52. The most frequent diagnosis was pemphigus vulgaris, in 65.4%, followed by pemphigus foliaceus in 25%. All of our patients were treated with oral corticosteroids, and most also received an adjuvant drug, with azathioprine being the one most often used, in 66%. Most of our patients, 68%, presented with some type of complication, although in general these were minor; the most frequent ones were skin infections in 40% of the patients, followed by acne-folliculitis symptoms in 25%. There were 2 deaths, one from iliofemoral thrombosis and the other from sepsis, which means 4.5% mortality.

**Key words:** pemphigus, review, evolution, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El término pénfigo incluye un conjunto de enfermedades mucocutáneas de origen autoinmune en las que se desarrollan anticuerpos contra unas glucoproteínas situadas en los desmosomas intraepiteliales llamadas desmogleínas (Dgs), lo que origina separación entre unas células y otras (acantolisis), que se traduce clínicamente en hendiduras suprabasales, vesículas y ampollas.

Se reconocen varios tipos<sup>1</sup>:

### 1. Formas clásicas de pénfigo:

a) Pénfigos superficiales: incluyen las variantes foliáceo y eritematoso o seborreico con anticuerpos frente a Dsg-1.

b) Pénfigos profundos: con la forma vulgar y su variante vegetante, con autoanticuerpos frente a Dsg-3 y a veces Dsg-1.

### 2. Nuevas formas de pénfigo:

- a) Pénfigo herpetiforme.
- b) Pénfigo IgA.
- c) Pénfigo paraneoplásico.

La mayoría de los antígenos frente a los que se dirigen los anticuerpos en los pacientes afectados de estas nuevas variedades de pénfigo se han identificado recientemente.

El pénfigo vulgar es la variedad más frecuente y representa aproximadamente el 70% de todas las formas de pénfigo<sup>2</sup>. Todos los pacientes con pénfigo vulgar tienen afectación de mucosa y más de la mitad tienen también ampollas y erosiones que afectan la piel. Las ampollas en el pénfigo vulgar aparecen en la parte más profunda de la epidermis, justo por encima de la capa basal. Los enfermos con pénfigo foliáceo tienen sólo lesiones cutáneas, sin afectación mu-

### Correspondencia:

Raquel Rivera. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España. rrivera.hdoc@salud.madrid.org

Recibido el 24 de julio de 2003.

Aceptado el 14 de enero de 2004.



Fig. 1.—Enfermo con pénfigo vulgar.



Fig. 2.—Paciente afecta de pénfigo foliáceo.

cosa; el despegamiento se produce a nivel de las capas más superficiales de la epidermis, principalmente en la capa granulosa. El pénfigo eritematoso o seborreico y el «fuego salvaje» representan las formas localizadas y endémicas del pénfigo foliáceo, respectivamente.

En cuanto a las nuevas formas de pénfigos<sup>3</sup>, el pénfigo herpetiforme presenta lesiones pruriginosas con eosinófilos y/o neutrófilos en el infiltrado inflamatorio que suelen responder a sulfonas; se trata de una variedad de pénfigo que combina las características clínicas de la dermatitis herpetiforme y los hallazgos histológicos e inmunológicos del pénfigo. El pénfigo IgA suele presentarse como una erupción vesiculopustulosa, con infiltrado de neutrófilos, acantolisis y anticuerpos IgA depositados en piel y circulantes; se distinguen dos subtipos, la dermatosis pustulosa subcórnea y la variedad neutrofílica intraepidérmica, también denominadas pénfigo foliáceo IgA y pénfigo vulgar IgA, respectivamente. El pénfigo paraneoplásico se caracteriza por erosiones intensas y dolorosas en las mucosas oral y conjuntival junto con una erupción polimorfa cutánea; los hallazgos histológicos más frecuentes son las alteraciones vacuolares en la interfase, queratinocitos necróticos y acantolisis. Los enfermos suelen tener una neoplasia asociada, generalmente de origen linfático.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan de forma retrospectiva los pacientes con pénfigos atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre enero de 1972 y enero de 2003. Encontramos 52 pacientes que cumplían criterios clínicos, histológicos y la mayoría también inmunohistoquímicos. Se han analizado los siguientes datos de cada paciente: edad, sexo, sintomatología, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, histología, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia indirecta, tratamiento, complicaciones, recidivas y evolución. También se analizó la extensión de las lesiones y se distinguieron cuatro grupos: entre 1 y 5 lesiones (< 3 % superficie afectada), entre 6 y 20 lesiones (3-10 %), entre 21 y 50 lesiones (11-20 %) y más de 50 lesiones (> 20 %).

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 11.0.

## RESULTADOS

A lo largo de 30 años, atendimos a 52 pacientes con algún tipo de pénfigo, 27 mujeres y 25 varones. La edad media fue de 52,44 años; el enfermo más joven tenía 19 años y el mayor, 93. El tiempo de evolución hasta el diagnóstico oscilaba entre 36 meses y 15 días, con una media de 8 meses y una mediana de 4 meses. El diagnóstico más frecuente fue el de pénfigo vulgar en 34 pacientes (65,4 %) (fig. 1), seguido de pénfigo foliáceo en 13 (25 %) (fig. 2); la variedad vegetante se observó en 4 pacientes (7,7 %) y de las nuevas formas de pénfigo sólo se encontró un pénfigo herpetiforme (1,9 %) (figs. 3 y 4) (tabla 1). En cuanto a la extensión



Fig. 3.—Lesión típica de pénfigo herpetiforme.

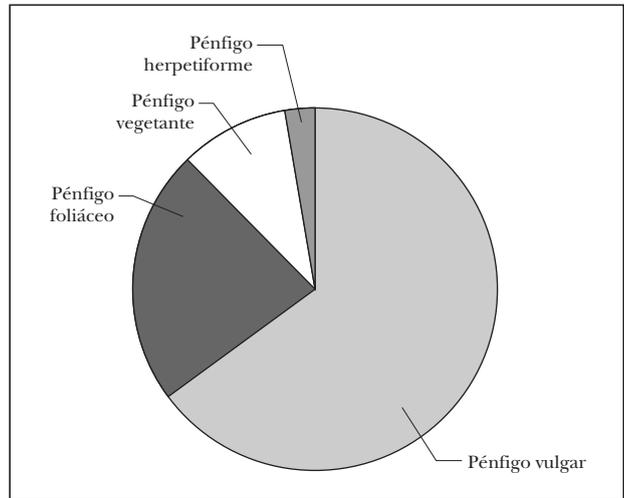


Fig. 4.—Diagnósticos.

de las lesiones (tabla 2), la mayoría de los pacientes de la serie tenían entre 6 y 50 lesiones. Referente a la afectación mucosa (tabla 3), la mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar y vegetante tenían afectación de mucosas; ninguno de los pacientes con pénfigo foliáceo presentaba lesiones en mucosas. La inmunofluorescencia directa se realizó en 26 pacientes, en los que fue positiva. Sólo recopilamos datos de inmunofluorescencia indirecta de 38 pacientes, y se detectaron anticuerpos antisustancia intercelular en 29 pacientes; en aquellos en los que la inmunofluo-

**TABLA 1. DIAGNÓSTICOS**

	<i>Pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Pénfigo vulgar	34	65,4
Pénfigo foliáceo	13	25,0
Pénfigo vegetante	4	7,7
Pénfigo herpetiforme	1	1,9
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

**TABLA 2. EXTENSIÓN DE LAS LESIONES**

<i>Extensión de las lesiones</i>	<i>Tipo de pénfigo</i>				<i>Total</i>
	<i>Vulgar</i>	<i>Foliáceo</i>	<i>Vegetante</i>	<i>Herpetiforme</i>	
1-5 lesiones (< 3%)	1	–	–	–	1
6-20 lesiones (3-10%)	13	6	–	–	19
21-50 lesiones (11-20%)	14	7	3	1	25
Más de 50 lesiones (> 20%)	5	–	1	–	6
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>51</b>

**TABLA 3. AFECTACIÓN DE MUCOSAS**

<i>Afectación de mucosa</i>	<i>Tipo de pénfigo</i>				<i>Total</i>
	<i>Vulgar</i>	<i>Foliáceo</i>	<i>Vegetante</i>	<i>Herpetiforme</i>	
No	5	13	–	–	18
Sí	29	–	4	1	34
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>52</b>

rescencia indirecta fue negativa la toma fue obtenida cuando los pacientes ya estaban con tratamiento y tenían controlada la enfermedad.

Todos nuestros pacientes fueron tratados inicialmente con corticoides orales, empezando con una dosis de aproximadamente 1 mg/kg/día e incrementando un 50 % cada 4-7 días hasta controlar la actividad (cese de aparición de lesiones y remisión del prurito y/o dolor). Tras controlar la actividad se mantuvo la misma dosis hasta que remitían el 80-90 % de las lesiones, y después se reducía paulatinamente. En nuestra serie, la dosis máxima de prednisona requerida para controlar la enfermedad en la mayoría de los enfermos con pénfigo vulgar y vegetante (72 %) fue entre 80 y 200 mg/día, mientras que la mayoría de los enfermos con pénfigo foliáceo (69 %) precisó menos de 80 mg/día (tabla 4). Respecto a los tratamientos adyuvantes (fig. 5), éstos se emplearon en casi todos los pacientes; el más usado fue la azatioprina (en 33 pacientes, 66 %) seguida del metotrexato (en 16, 32,7 %). Se utilizó piridostigmina oral en 2 pacientes con pénfigo vulgar grave con poca respuesta, y micofenolato en un solo paciente también con la misma

afección, igualmente con poco éxito; no permitió suspender ni disminuir los corticoides orales.

El 85,7 % de los pacientes experimentaron alguna recaída, la mayoría en el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad. Respecto a las complicaciones (tabla 5), sólo 17 pacientes (32 %) no presentaron ninguna complicación. La mayoría de las complicaciones fueron leves y no obligaron a suspender o modificar el tratamiento del pénfigo. El problema más frecuente fueron las infecciones cutáneas que se presentaron en el 40 % de los enfermos, seguidas de cuadros de acné-foliculitis en 25 %. Sólo fallecieron 2 enfermas, una de 93 años con pénfigo foliáceo que a la semana de iniciar el tratamiento con corticoides orales (80 mg/día) desarrolló un cuadro de isquemia aguda en la pierna izquierda con trombosis ileofemoral y otra paciente de 82 años con pénfigo vegetante que al mes y medio de tratamiento con corticoides orales (entre 120 y 80 mg/día de prednisona) y azatioprina (100 mg/día) tuvo un cuadro de sepsis por el que falleció en otro hospital.

En cuanto a la evolución, la media de seguimiento de nuestros pacientes fue de más de 5 años. El 48 % de

**TABLA 4. DOSIS MÁXIMA DE PREDNISONA PARA CONTROLAR LA ENFERMEDAD**

Dosis máxima de prednisona (mg/día)	Tipo de pénfigo			
	Vulgar	Foliáceo	Vegetante	Herpetiforme
Menos de 40	2	1	–	–
De 40 a 80	5	8	1	1
De 80 a 120	11	2	1	–
De 120 a 200	13	2	2	–
Más de 300	2	–	–	–
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

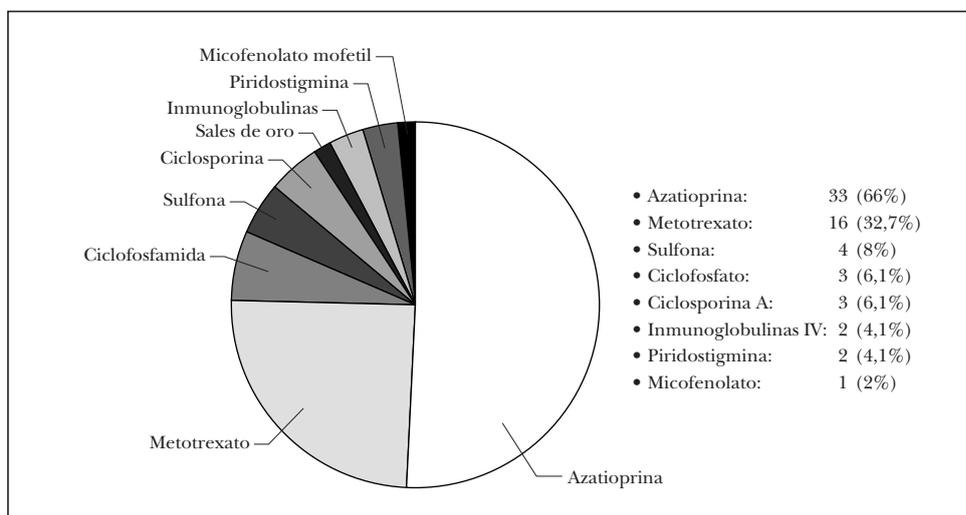


Fig. 5.—Tratamientos adyuvantes.

los enfermos de la serie se encuentra en remisión completa (sin lesiones y sin tratamiento), un 11 % están en remisión parcial (sin lesiones pero con tratamiento), un 21 % están con lesiones a pesar del tratamiento y la mortalidad fue de 4,5 %, excluyendo las pérdidas de seguimiento, que en nuestra serie fueron ocho.

## DISCUSIÓN

El pénfigo es un grupo de enfermedades ampollasas autoinmunes con una incidencia variable entre 1,3 y 2,5 casos/1.000.000 habitantes por año en Francia y Túnez y 1,6/100.000 habitantes entre la población judía. Si hablamos de prevalencia las cifras oscilan en torno a 0,47/100.000 habitantes, aumentando a 0,51/100.000 si se considera sólo a la población de más de 20 años<sup>4</sup>. Algunos estudios<sup>2,5</sup> encontraron un predominio en mujeres, aunque en nuestra serie la afectación de ambos sexos era similar (M:V, 1,08:1). Las personas de edad media son las que con más frecuencia padecen esta enfermedad; la media de edad de nuestros enfermos fue de 52 años, aunque atendimos a un joven de 19 años con pénfigo vulgar y a enfermos hasta con 93 años.

La forma clínica más frecuente en nuestra serie, como en la literatura médica<sup>6</sup>, fue el pénfigo vulgar, incluyendo la variante vegetante. La segunda forma clínica fue el pénfigo foliáceo. Atendimos a un paciente con pénfigo herpetiforme. No tuvimos ningún caso de pénfigo paraneoplásico o IgA. La mediana del tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de alrededor de 4 meses; algunos de nuestros pacientes estaban previamente diagnosticados de gingivostomatitis. Es bien conocido que en más de 50 % de los casos de pénfigo vulgar las lesiones orales preceden a las cutáneas<sup>7</sup>. Un paciente con pénfigo vulgar presentó como primera manifestación de pénfigo vulgar lesiones en primeras uñas de ambos pies, que es un hecho infrecuente en la literatura especializada (fig. 6)<sup>8</sup>.

Todos nuestros pacientes fueron tratados inicialmente con corticoides orales siguiendo el siguiente esquema: los casos leves, con pocas lesiones, con prednisona, 20 mg/día; los casos más extensos y graves o los leves que no respondían a la dosis anterior, con prednisona entre 80-90 mg/día, incrementando la dosis un 50 % cada 4-7 días hasta controlar la actividad de la enfermedad, cese de aparición de nuevas lesiones y remisión del prurito o dolor. Esta dosis se mantenía hasta que la mayoría de las lesiones (más del 80 %) curaban y después se disminuía de manera progresiva. Cuando la dosis necesaria para controlar la enfermedad era muy alta (> 240 mg/día) o aparecían complicaciones, se introducía también algún tratamiento adyuvante. Todos nuestros pacientes respondieron favorablemente al tratamiento con corticoides orales; la mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar

**TABLA 5. COMPLICACIONES**

Complicación	Número
Infecciones cutáneas	21
Acné-foliculitis	13
Hiperglucemia	9
Síndrome de Cushing	8
Anemia-leucopenia	5
Osteoporosis	4
Hiperlipemia	4
Cataratas	3
Aumento de las transaminasas	3
Psicosis	3
Hipertensión arterial	2
Trombosis	2
Necrosis avascular	2
Depresión	1
Muerte	2
Sin complicaciones	17



Fig. 6.—Afectación ungueal por pénfigo vulgar.

(72 %) precisaron una dosis máxima de prednisona para controlar la enfermedad entre 80-200 mg/día, mientras que la mayoría de los enfermos con pénfigo foliáceo (69 %) precisaron menos de 80 mg/día de prednisona. La mayoría de nuestros pacientes recibió algún tipo de tratamiento adyuvante, el más frecuente la azatioprina a dosis entre 100 y 150 mg/día; los efectos adversos más frecuentes del tratamiento fueron la leucopenia y la trombopenia leves, como se describe en otras series<sup>2</sup>. Según nuestra experiencia, el tratamiento más eficaz y seguro para el tratamiento del pénfigo son los corticoides orales (entre 80-200 mg/día si hablamos de pénfigo vulgar y menos de 80 mg/día en casos de pénfigo foliáceo) combinados con azatioprina.

El segundo tratamiento adyuvante más usado en el 32 % de los enfermos, fue el metotrexato; en estos ca-

Los no se encontró una mayor incidencia de infecciones graves como otros autores<sup>9</sup>. Como complicación más frecuente se observó aumento ligero de transaminasas. Nuestra experiencia en el tratamiento del pénfigo con ciclosporina, inmunoglobulinas intravenosas, piridostigmina y micofenolato no ha sido muy satisfactoria, si bien lo empleamos en los casos más graves y resistentes al tratamiento convencional.

La mayoría de los enfermos (67 %) tuvieron alguna complicación, aunque casi todas fueron leves y no obligaron a suspender el tratamiento. El problema más frecuente fueron las infecciones cutáneas (40 %), cuadros de acné-foliculitis (25 %) e hiperglucemias (15 %). Complicaciones más graves como necrosis avascular de cadera o cuadros de trombosis sólo aparecieron en 2 enfermos, respectivamente. Hubo 2 enfermas que fallecieron, lo que supone una mortalidad del 4,5 %, similar a la de otras series<sup>10</sup>; estas muertes se produjeron en enfermas de edad muy avanzada y estuvieron relacionadas más con el tratamiento que con la propia enfermedad ampollosa, pues se produjeron respectivamente a la semana y al mes y medio de iniciarse el tratamiento una vez diagnosticadas.

Respecto a la evolución, con un seguimiento medio de más de 5 años, el 48 % de los pacientes estaba en remisión completa, sin tratamiento y sin lesiones, el 11 % en remisión parcial, con tratamiento y sin lesiones y el 21 % se mantenía con lesiones a pesar del tratamiento. Hay un estudio longitudinal de 40 pacientes con pénfigo vulgar<sup>11</sup> que encuentra una mortalidad del 5 % y un porcentaje de remisiones relacionada con el tiempo de seguimiento tras el diagnóstico; así a los 2, 5 y 10 años observa un 25, 50 y 75 %, respectivamente, de remisiones. En dicho estudio, dos factores que pueden predecir la remisión son la intensidad de la enfermedad al diagnóstico y la respuesta precoz al tratamiento.

Como conclusión, tras la revisión de nuestra serie, señalamos que el pronóstico del pénfigo no es tan malo como en un principio se había establecido, debido a que las terapias actuales son eficaces, el diagnóstico puede realizarse de forma precoz y sabemos controlar mejor las complicaciones que suelen producirse.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rose C, Dieterich W, Broker EB, et al. Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:957-61.
2. Ljubojevic S, Lipozencic J, Brenner S, et al. Pemphigus vulgaris: A review of treatment over a 19-year period. *JEADV* 2002;16:599-603.
3. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, et al. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-71.
4. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol* 2000;39:104-8.
5. Alsaleg QA, Nanda A, Baghli NM, et al. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999;38:351-6.
6. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 1993;11:429-52.
7. Robinson JC, Nur FL, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris. A review of the literature and report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:349-55.
8. Engineer L, Norton LA, Ahmed R. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:529-35.
9. Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:941-51.
10. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, et al. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:527-33.
11. Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-7.