UPCH-BIBLIOTECA

Pénfigo foliáceo endémico

Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)

David Loja-Oropeza,[1] Ernesto Zavala-Flores,[2] Maricela Vilca-Vásquez[3] y Pierino Ivarez-Bedoya[4]

RESUMEN

El pénfigo foliáceo endémico (PFE) o fuego salvaje es una dermatosis ampollar autoinmune presente en áreas de la Amazonía peruana. Se caracteriza por vesículas intraepidérmicas acantolíticas, localizadas en la región subcorneal y en cuya etiología participan anticuerpos contra desmogleína 1, una glicoproteína encargada de la unión intercelular de las células epidérmicas. Se presenta el caso de en una mujer de 52 años con PFE grave, de evolución fulminante y desenlace fatal por sepsis.

PALABRAS CLAVES. *Pénfigo foliáceo endémico, fuego salvaje, desmogleína.*

ABSTRACT

The endemic pemphigus foliaceus (EPF) or fogo selvagem is an autoimmune bullous dermatosis located in areas of our Amazon jungle. It is characterized by intraepidermic acantholytic vesicles in the subcorneal region and its etiology involves the presence of antibodies to desmoglein 1, a glycoprotein responsible for the intercellular junctions of the epidermal cells. We present the case of a 52-year-old woman with severe PFE with fulminant evolution and fatal outcome due to sepsis.

KEY WORDS. *Endemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem, desmoglein.*

INTRODUCCIÓN

El término pénfigo proviene del griego *pemphix*, que significa ampolla o burbuja. El pénfigo representa un grupo raro de enfermedades vesiculoampollares autoinmunes en las cuales existen ampollas fláccidas, erosiones en piel y mucosas causadas por un fenómeno de acantólisis. Las células acantolíticas, que adoptan una disposición en 'hilera de lápidas', pueden ser redondeadas y recuerdan a las células en balón propias de infecciones virales. En las ampollas se pueden encontrar polimorfonucleares y eosinófilos con espongiosis.[1-3]

Existe pérdida de la cohesión de los queratinocitos en la epidermis por autoanticuerpos de tipo IgG en contra de proteínas estructurales de unión. Se distinguen tres principales tipos: pénfigo vulgar (PV), pénfigo paraneoplásico (PNP) y pénfigo foliáceo (PF).[2] Este último, también llamado pénfigo superficial, 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. El pénfigo foliáceo no suele afectar mucosas como lo hace el pénfigo vulgar.[2]

Se describen dos tipos de pénfigo foliáceo: *el esporádico* o no endémico, propio de América del Norte, Europa y Japón (en población adulta mayor) y la variante *fuego salvaje (fogo salvagem)* o endémico reportados en Brasil, Paraguay, Colombia, El Salvador, Perú y Túnez (en población pediátrica y adultos jóvenes). El nombre

1. Médico internista. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima.
2. Estudiante de Medicina. Universidad San Martin de Porres.
3. Médica. Policlínico EsSalud San Luis, Lima.
4. Médico patólogo. Departamento de Patologia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima.

de *fogo selvagem* se introdujo para designar la sensación de quemazón de la piel en estos enfermos cuando se exponían al sol. Estos focos de pénfigo endémico tienen características clínicas, histológicas e inmunológicas similares, solo varían en su epidemiología.

En Perú, el PFE es endémico en Ucayali, Loreto, Huánuco, Junín, Amazonas y San Martin.[3-9]

La variante *fuego salvaje* fue descrita por primera vez en Brasil, en 1874, y en Perú los primeros reportes se realizaron en 1976 y 1992. Se caracteriza por la presencia de vesículas superficiales localizadas en áreas seborreicas, como cara, cuero cabelludo y región para esternal. Estas vesículas se rompen con facilidad y, con el paso del tiempo, dejan zonas costrosas. Así mismo, se encuentra el signo de Nikolski (desprendimiento de la epidermis a la presión superficial) positivo en la enfermedad activa.[2,8]

Se presenta el caso de una paciente, que desarrolló una forma grave de PFE con desenlace fatal. Se revisa la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 52 años, natural y procedente de Callería, Ucayali, ocupación comerciante, sin antecedentes de importancia. Ingresó al Hospital Regional, con 10 días de enfermedad caracterizada por prurito y sensación urente generalizada asociados a lesiones dérmicas vesiculares con tendencia a erosionarse y formación de costras en todo el cuerpo.

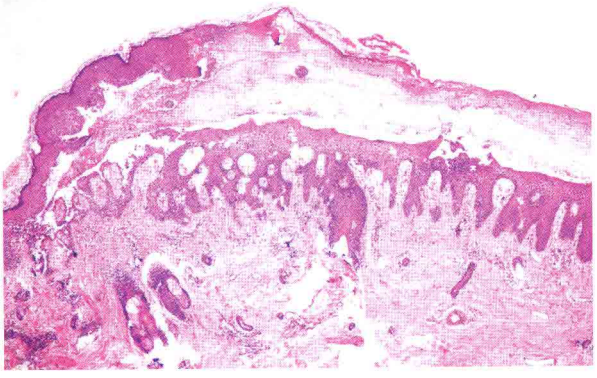
Se le halló en mal estado general, deshidratada, desorientada, hemodinámicamente inestable, en oligoanuria. En el examen se evidenció numerosas áreas denudadas de piel, lesiones costrosas de base eritematosa distribuidas en cara, tórax, abdomen y extensas áreas de necrosis cutánea en los miembros inferiores (Figuras 1 y 2) con el signo de Nikolski positivo (Figura 3), Además, con secreción purulenta en ojos y oídos. Recibió hidratación parenteral, pulsos de metilprednisolona, oxacilina y prednisona. No hubo mejoría, por lo que fue transferida al Hospital Loayza. Desarrolló choque séptico y falleció al segundo día de su admisión.

Hemograma con leucocitosis y desviación izquierda. Glicemia 136 mg/dL, creatinina 2,1 mg/dL, urea 76 mg/dL. Examen de orina: leucocitos 6-8/campo; hematíes 2-4/campo. Radiografía de tórax sin alteraciones. Cultivo de secreciones: *Staphylococcus aureus*. Biopsia de piel: dermatitis ampollar subcorneal con acantólisis del estrato granuloso (Figuras 4 y 5) No se hicieron estudios de inmunofluorescencia. La familia se negó a la necropsia.

Figura 1. Lesiones costrosas en cara, tronco y abdomen.

Figura 2. Áreas de necrosis cutánea en los miembros inferiores.

Figura 4. Amplia ampolla subcorneal en la epidermis. Hematoxilina-eosina, 10X.



DISCUSIÓN

El pénfigo foliáceo afecta por igual a hombres y mujeres y se presenta en personas de todas las etnias La frecuencia varía de 0,5 a 3,2 por 100 000 habitantes por año. La mortalidad en la era previa al uso de glucocorticoides alcanzaba 60 %, actualmente varía según las series de 10,0 % a 17,7 %. La principal causa de muerte es el choque séptico por *Staphlyococcus aureus,* lo cual sucede en personas que desarrollan la enfermedad después de los 50 años, con mayor rango de gravedad de enfermedad y en quienes requieren altas dosis de esteroides para controlar la enfermedad, aspectos todos que se hallaron en el presente caso. 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.[1,3,7]

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. Estos factores pueden ser fármacos (penicilinas, pirazolonas, captopril, rifampicina, tiamazol, propranolol, interferones), agentes físicos (radiación ionizante); virus (familia Herpesviridae), hormonas liberadas durante el embarazo, alimentos (por ejemplo ajo, cebolla, cacao, yuca, jengibre), estrés emocional y la picadura de insectos hematófagos como simúlidos, flebótomos y triatominos. Precisamente el *Simulium nigrumarum* o el *Simulium pruinosum* tienen un hábitat en un radio de 10 a 15 km, adyacentes a las cuencas fluviales localizadas entre 500 y 800 msnm de altitud en la Amazonía.[1,3] El PFE es raro en altitudes por debajo de 400 metros o por encima de 1 000 metros sobre el nivel del mar y también en el área del Océano Pacífico.[1,2,8,9]

Figura 3. Signo de Nikolski.

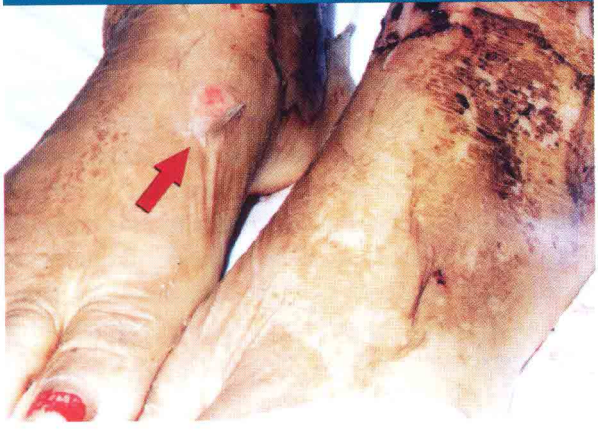
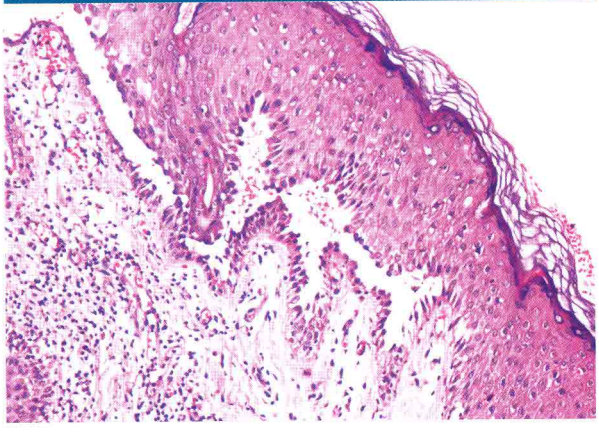


Figura 5. (H-E/40X). Acantólisis con ampolla subcorneal.



Es importante resaltar que los tres factores comunes en todos los focos de PFE descritos son la temperatura ambiental alta, la altura sobre el nivel del mar y la sobreexposición solar. La radiación ultravioleta induce una gran licuefacción de la membrana basal con infiltrado de predominio mononuclear, en ocasiones con necrosis, acantosis e hiperqueratosis y esclerosis dérmica, como parece haber ocurrido en la paciente presentada.[2,3,9] La producción de anticuerpos estaría asociada a la exposición de antígenos ambientales, los cuales generarían la formación de anticuerpos mediante una reacción cruzada con las células de la epidermis.

Los autoanticuerpos están dirigidos contra los dominios extracelulares de la desmogleína 1 (Dsg1) en el caso del pénfigo foliáceo y desmogleína 3 (Dsg3) en el del pénfigo vulgar. Sin embargo, se ha visto que 30 % de los casos procedentes de áreas endémicas de Perú y Brasil presentan anticuerpos contra la Dsg1 y la Dsg3 (Tabla 1). Esto correlaciona con los hallazgos de microscopia electrónica en la que se advierte no solo acantólisis subcorneal sino de áreas más profundas como la capa basal. Se ha definido que en el adulto, la Dsg1 se encuentra en toda la epidermis pero se expresa principalmente en las capas superficiales, débilmente en las capas profundas y aún menos en las mucosas. En tanto que la Dsg3 se expresa solo en las capas basales y suprabasales en la piel y a través de todas las capas de las mucosas. Se ha sugerido que en el caso del PF los anti-Dsg1 solo pueden inducir ampollas en las capas superficiales porque ahí no se coexpresan Dsg1 y Dsg3; y, estos anticuerpos no podrían inducir ampollas en las mucosas, debido a que en estas zonas se expresa predominantemente Dsg3.[3,10,14]

Las ampollas subcorneales son característicamente flácidas; tienden a romperse con la más mínima manipulación, por lo que clínicamente se manifiestan como erosiones y pocas ampollas en piel. Las erosiones son descamativas, con costras de base eritematosa, pruriginosas, levemente urentes, localizadas en zonas seborreicas tales como cara, cuero cabelludo, tronco superior, espalda y abdomen. El signo de Nikolski, 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. Este signo estuvo presente en 82,7 % de la serie de Galarza.[2,3,10] Si se ejerce presión directa con el dedo sobre una ampolla intacta, se produce extensión lateral lo que se conoce como el signo de Asboe-Hansen. En la forma localizada de la enfermedad el compromiso incluye áreas seborreicas de cara y tronco

Tabla 1. Autoantígenos en pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo.

Tipo de pénfigo	Antígenos principales	Antígenos accesorios
• Vulgar	Desmogleína-3	Desmoplaquina
	Desmogleína-1	Receptor acetilcolina alfa-9
		Penfaxina, anexina
• Foliáceo esporádico	Desmogleína-1	
• Foliáceo endémico (Colombia)	Desmogleína-1	Desmoplaquina-1 Envoplaquina Periplaquina Proteína de 230 kDa
• Foliáceo endémico (Brasil)	Desmogleína-1	Desmogleína-3 Desmocolina 1, -3
• Foliáceo endémico (Perú, Túnez)	Desmogleína-1 Desmogleína-3	

mientras que la forma generalizada tiene tres presentaciones clínicas: exfoliativo-ampollar, exfoliativo-eritrodérmico e hiperpigmentada.[1-3,9] La paciente del presente caso cursó con la forma exfoliativa ampollar y se acompañó del cortejo sintomático descrito.

El diagnóstico del PFE se alcanza con base en el cuadro clínico y tiene en cuenta el componente epidemiológico, la biopsia de piel con coloración de hematoxilina-eosina y estudios de inmunofluorescencia tanto directa como indirecta, aunque este último no es estrictamente indispensable.[1,2,4]

Los hallazgos histopatológicos más importantes en el estadio agudo son la acantólisis y la formación de ampollas subcorneales e intraepidérmicas con predominio intragranuloso. La microscopia electrónica muestra acantólisis de predominio granuloso. Se nota pérdida progresiva de desmosomas con retracción de los tonofilamentos en forma perinuclear.[10-12]

Por medio de inmunofluorescencia directa se detectan depósitos de IgG, IgA o C3 en el epitelio perilesional, Para este estudio, el mejor sitio para realizar la biopsia es una zona de piel cubierta y de aspecto normal; y, por medio de inmunofluorescencia indirecta se miden los títulos de autoanticuerpos en el suero del paciente. En todas las variedades de pénfigo se observan depósitos inmunitarios de clase IgG (l00 %) con isotipo IgG1 e IgG4 (hasta 40 % fijan complemento) y en menor proporción se detectan de clases IgM e IgA.[1,2,10,12]

El frotis obtenido del contenido de una ampolla con tinción de Giemsa permite un diagnóstico rápido al descubrir células acantolíticas o de Tzanck que característicamente son grandes, redondeadas o poligonales y basófilos.[1,2]

El diagnóstico diferencial incluye el impétigo bulloso, infección estafilocócica, prevalente en población pediátrica e inmunosuprimida, Nikolski negativo y cultivo positivo. El eritema multiforme menor generalmente asociado a uso de fármacos o infecciones y el eritema multiforme mayor o síndrome de Stevens-Johnson, en la cual ya existe compromiso de piel y mucosas con una extensión de menos de 10 % de la superficie corporal, para diferenciarlo de la necrólisis epidérmica tóxica, en la cual el compromiso es de más de 30 % de superficie corporal, todas estas con Nikolski negativo y patrón inmunológico e histopatológico diferente. También debe diferenciarse del penfigoide que cursa con vesículas a tensión, ausencia de compromiso oral, Nikolski negativo e histopatología peculiar. Otras entidades a tener presente son la enfermedad de Duhring o dermatitis herpetiforme, en la que de base hay sensibilidad al gluten, y el lupus eritematoso buloso que se acompaña de otros estigmas lúpicos.[9,12,15]

El tratamiento de elección es la corticoterapia oral a dosis altas. Prednisona en dosis inicial de 1,5 mg/kg/d (100 a 150 mg/d), hasta la remisión o mejoría de los síntomas y por tiempo indefinido. Se va reduciendo la dosis cada dos a tres semanas, hasta una dosis mínima eficaz de por vida. Corticoides en pulsos: metilprednisolona, 1 g/d, durante 5 días, o dexametasona, 300 mg, durante 5 días. Permite disminuir la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B. En los casos leves, se pueden indicar corticoides tópicos.[1-3,9]

Los inmunosupresores constituyen una segunda posibilidad, combinados con glucocorticoides. Se usa azatioprina, 2 a 3 mg/kg/d (100 a 150 mg/d); metotrexato, 30 mg/sem, o ciclofosfamida, 50 a 100 mg/d.[1,2,9]

Se ha utilizado diaminodifenilsulfona (dapsona), 100 mg/d, en particular en el pénfigo superficial, que permite disminuir con mayor rapidez la dosis de glucocorticoides. También puede utilizarse ciclosporina A y plasmaféresis (para eliminar anticuerpos circulantes).[1,2,6,9] La combinación de ciclosporina, azatioprina y glucocorticoides durante un período breve puede ser una opción en enfermedad resistente a glucocorticoides o anormalidades hematológicas.[1,2]

En los casos con escasa respuesta al tratamiento convencional, se ha probado una terapia inmunomoduladora con un receptor soluble del TNF (etanercept) y con micofenolato de mofetilo. Se usan como coadyuvantes en la terapia del PV y PF de difícil manejo, con requerimiento de altas dosis de corticoides o intolerancia a otros inmunomoduladores.[1,9]

Otras opciones son los anticuerpos monoclonales quiméricos, como el rituximab, y la inmunoglobulina intravenosa, pero con resultados no muy claros aún.[2,9]

El pronóstico depende del tipo clínico, es peor en las formas generalizadas. La mortalidad en hospitales de mediana complejidad en promedio es de 14,2 % y se debe principalmente a la misma enfermedad o a las complicaciones dependientes de la terapia.[1,2]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. Actas Dermosifiliogr. 2005; 96(6):329-56.
2. Valencia Ocampo O, Velásquez-Lopera M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliaceo. Iatreia. 2011;24(3):272-286.
3. Galarza C, Ramos W, Jiménez G, Ronceros G, Hancco J, Díaz J, et al. Pénfigo foliáceo endémico en el Perú: caracterización clínica, epidemiológica e inmunopatológica. Dermatol Peru. 2006;16(3):214-219.
4. Castro R, Velásquez A, Ballona R, Cáceres H, Kikushima I, Torres Iberico R. Pénfigo foliáceo infantil: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. Folia Dermatol Peru. 1997;8(1):31-4.
5. Galarza C, Ortega A, Ramos W, Hurtado J, Lindo G, Ávila J y col. Pénfigo foliáceo endémico y pénfigo vulgar en pacientes de edad pediátrica en Ucayali. Dermatol Peru. 2004;14(2):99-103.
6. Castillo Loo A, Maguiña Vargas C, Caciano I, Chacón Yupanqui P, Mansilla T. Pénfigo foliáceo variedad fuego salvaje en la selva peruana provincias de Requena y Ucayali. Bol Soc Peru Med Interna. 1993;6(3):65-67.
7. Galarza C, Ronceros G, Mendoza D, Sánchez G, Vilcarromero M, Ráez E. Pénfigo foliáceo endémico en el departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. An Fac Med. 2002;63(1):19-24.
8. Robledo Prado MA. La historia del pénfigo foliáceo endémico en Latino América: concatenada a la historia de la explotación minera aurífera, las migraciones poblacionales y la deforestación de los bosques rivereños. Med Cutan Iber Lat Am. 2012;40(4):123-127.
9. De Amat Loza F, Diaz Pérez JM. Pénfigo foliáceo endémico en las comunidades de Vista Alegre y San Francisco (Ucayali-Perú), octubre 2000-setiembre 2001. Tesis de Especialista en Dermatología 2003. URL disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Salud/diaz_pj/diaz_pj.pdf
10. Galarza C, Ramos W, Rojas N. Características ultraestructurales de la piel de pacientes con pénfigo foliáceo y vulgar endémico de la amazonía peruana. Reporte preliminar. Dermatol Peru. 2010;20(4):228-235.
11. Ramos W, Ortega-Loayza AG, Hancco J, Gutiérrez E, Hurtado J, Jiménez G, et al. Inmunopatología de sujetos sanos de un área endémica para pénfigo foliáceo en Perú: Estudio comparativo con familiares. Acta Med Per. 2007;24(3):153-158.
12. Ramos W, Galarza C, Gutierrez E, Jiménez G, Ronceros G, Rojas I, Ortega-Loayza A. evaluación inmunopatológica del pénfigo foliáceo endémico luego de seis meses de tratamiento: seguimiento de cinco casos de la Amazonía peruana. Dermatol Peru. 2012;22(2):84-88.
13. Amagai M. Non-pathogenic anti-desmoglein 3 IgG autoantibodies in fogo selvagem. J Invest Dermatol. 2006;126:1931-32.
14. Di Zenzo G, Zambruno G, Borradori L. Endemic pemphigus foliaceus: towards understanding autoimmune mechanisms of disease development. J Invest Dermatol. 2012;132:2499-2502.
15. Manzur J, Diaz Almeida J, Cortés M. Dermatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.

Correspondencia a: Dr. David Loja Oropeza
lord1651960@yahoo.es

Fecha de aceptación: 2 de marzo de 2014.
Fecha de aprobación: 5 de julio de 2014.