UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ASPECTOS CLINICOS E HISTOPATOLOGICOS DEL PENFIGO, PENFIGOIDE Y DERMATITIS HERPETIFORME

Rosa Mª Paredes Esteban

Granada, Octubre 1988

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 88 a 19 89 Folio 35 Número 70

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.ª Rosa María Paredes Trebaol, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Aspectos clínicos e histopatológicos del penfigo penfigoide y dermatitis herpetiforme".

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de APTO "CUM LAUDE"

Granada 17 de NOVIEMBRE de 1988

EL PRESIDENTE,

Fdo.: M. Asunción

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: R. Ortega

EL VOCAL,

Fdo.: F. NOGALES

EL VOCAL,

Fdo.: E. Herrera

EL VOCAL,

Fdo.: J. Aneiros

FIRMA DEL GRADUANDO,

Dpto. de Anatomía Patológica

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA E

HISTORIA DE LA CIENCIA

D. JUAN LINARES SOLANO, PROFESOR TITULAR DE ANATOMIA PATOLOGICA, DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA E HISTORIA DE LA CIENCIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICO: Que la tesis doctoral que se presenta a juicio del tribunal, por la aspirante al Titulo de Doctor, Doña Rosa Mª Paredes Esteban, bajo el tema: "ASPECTOS CLINICOS E HISTOPATOLOGICOS DEL PENFIGO, PENFIGOIDE Y DERMATITIS HERPETIFORME", ha sido realizada bajo mi dirección durante los cursos académicos 1984/85, 85/86, 86/87, 87/88, considerando que dicho trabajo es adecuado para tal fin.

Granada, 25 de octubre de mil novecientos ochenta y ocho.

Juan Linares Solano

CATEDRA DE DERMATOLOGIA

MEDICO-QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA

D. RAMON JOSE NARANJO SINTES, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGIA Y VENEREOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICO: Que la Tesis doctoral que se presenta a juicio del Tribunal, por la aspirante al Titulo de Doctor, Doña Rosa Mª Paredes Esteban, bajo el tema: "ASPECTOS CLINICOS E HISTOPATOLOGICOS DEL PENFIGO, PENFIGOIDE Y DERMATITIS HERPETIFORME", ha sido realizada bajo mi co-dirección, durante los cursos académicos 1984/1985, 85/86, 86/87, 87/88, considerando que dicho trabajo es adecuado para tal fin.

Granada, 25 de Octubre de mil novecientos ochenta y ocho.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo y sincero agradecimiento al Profesor D. Juan Linares Solano no solo por tan acertada dirección, sino tambien por su constante estimulo en los momentos más importantes. Al Profesor D. Ramon Naranjo Sintes por su acertada colaboración y enseñanzas en el campo de la Dermatologia.

De igual modo, hago extensivo mi agradecimiento a todo el personal del Departamento de Anatomia Patológica por sus valiosos y profundos conocimientos, de los que me han hecho paticipe para la elaboración de mi trabajo. A todos mis compañeros del Departamento de Dermatologia y Venereología Medico-Quirúrgica, que me animaron a continuar en los momentos de desánimo y en especial a D. Valeriano Garrido Torres-Puchol por su inestimable y desinteresada ayuda.

Y por ultimo a mis padres y hermanas, ya que sin su estimulo y sacrifio nunca hubiera logrado llegar hasta este momento.

HAN COLABORADO EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS:

Dr. VALENTIN GARCIA MELLADO, médico adjunto del servicio de Dermatología de la Ciudad Sanitaria Virgen de las NIeves.

Srta. MONIQUE BOY, técnico especialista en microscopia electrónica.

Srta. PURIFICACION ALFARO GONZALEZ, técnico especialista en inmunohistoquimia.

Srta. Mª JESUS DE FEDERICO OROZCO, técnico especialista en inmunohistoquimia.

A mis padres

INDICE

INTRODUCCION:

CLASIFICACION DE LAS AMPOLLAS 1

RECUERDO HISTORICO 7

PENFIGO

I. *Definicion* 13

II. *Incidencia, edad y sexo* 15

III. *Etiopatogenia* 19

IV. *Características clínicas* 37

VI. *Curso y pronóstico* 52

V. *Características histológicas* 55

VI. *Tratamiento* 81

PENFIGOIDE

I. *Definición* 94

II. *Incidencia, edad y sexo* 96

III. *Etiopatogenia* 99

IV. *Características clínicas* 111

V. *Características histológicas* 120

VI. *Tratamiento* 139

DERMATITIS HERPETIFORME

I. *Definición* 151

II. *Incidencia, edad y sexo* 154

III. *Etiopatogenia* 157

IV. *Características clínicas* 169

V. *Características histológicas*.....174

VI. *Tratamiento*.....188

OBJETIVOS.....193

MATERIAL Y METODOS.....196

RESULTADOS.....256

DISCUSION.....406

CONCLUSIONES.....442

BIBLIOGRAFIA.....448

INTRODUCCION

CLASIFICACION DE LAS AMPOLLAS

La ampolla o flictena es una elevación circunscrita de mayor dimensión que la vesícula, repleta de un líquido seroso ó hemorrágico y que a veces de forma secundaria puede hacerse turbio y purulento.

La ampolla se distingue de la vesícula por su volumen, modo de formación y características histológicas. La vesícula, resulta de la disociación progresiva del cuerpo mucoso debido a un proceso de espongiosis, mientras que la ampolla se forma por distensión brusca de la epidermis debido a la presión producida por la serosidad. Esta diferencia no es del todo absoluta y a veces se observan vesículas (herpes zona) formadas por degeneración y necrosis de las células del cuerpo mucoso de Malpighio. De igual forma, existen ampollas (pénfigo, eritema polimorfo ampolloso), donde la formación ocurre por una alteración profunda de las células del cuerpo mucoso de Malpighio (acantolisis, necrosis).

La ampolla se distingue de la pústula por el líquido, ya que en ésta es turbio, mientras que en la ampolla es claro, en el momento de su formación.

Las ampollas no permanecen intactas, se rompen, dando lugar a lesiones exulceradas o costrosas, agrupadas en placas o generalizadas tipo eritrodermia.

En el curso de ciertas afecciones cutáneas la ampolla aparece como síntoma ocasional y raro: liquen bulloso, urticaria bullosa, erisipela, micosis fungoide etc.

Las dermatitis ampollosas propiamente dichas, en las que la ampolla constituye el síntoma cutáneo habitual, único, o predominante, se clasifican en:

1.-ampollas provocadas por agentes externos:
   a) traumáticas
   b) por agentes físicos
   c) por agentes químicos o vegetales
   d) provocadas
2.-ampollas de origen medicamentoso
3.-ampollas de origen infeccioso
4.-ampollas de origen immunológico
5.-epidermolisis ampollosas congénitas

AMPOLLAS PROVOCADAS POR AGENTES EXTERNOS

Ampollas traumáticas: Ocurren debido a frotamiento o presión repetida. Surgen sobre todo en manos y pies y aparecen sobre base eritematosa. Son dolorosas con arrancamiento epidérmico y pueden ser causa de numerosas infecciones.

Ampollas por agentes físicos: Se producen debido a la acción intensa sobre la epidermis de calor, frio, electricidad, rayos X.

Ampollas por agentes químicos y vegetales: Se debe a una reacción edematosa exagerada provocada por el contacto de un producto nocivo sobre la piel. La presencia de ampollas sobre un eritema con límites netos evoca immediatamente el diagnóstico de dermatitis artificial. Las ampollas de origen vegetal resultan de una sensibilización a ciertas plantas.

Ampollas de origen animal: Se producen por la picadura de determinados insectos.

Ampollas provocadas: Se pueden observar en circunstancias particulares (dermatitis simuladas durante la guerra) o en sujetos afectados mentalmente (patomimia) .

AMPOLLAS DE ORIGEN MEDICAMENTOSO: Numerosas sustancias son capaces de provocar erupcion ampollosa. Pueden ser escasas en número, agrupadas en una region del cuerpo, o bien diseminadas .Son de contenido claro y tamaño variable, aunque frecuentemente voluminosas. Surgen sobre piel sana o con placas eritematosas. Suelen hacerse purulentas secundariamente y a veces úlcero vegetantes. Con frecuencia se asocian a otro tipo de reacciones cutáneas, eritema, nódulos y el polimorfismo de la erupción habla en favor de una toxicodermia. Las drogas más frecuentes que causan este tipo de lesión son, el iodo, yoduros y mas raramente los bromuros. Tambien tras la ingestión de barbitúricos,

salicilato de sodio y aspirina, antipirina, sulfamidas, sales de oro etc.

AMPOLLAS DE ORIGEN INFECCIOSO: Destaca el impétigo ampolloso de Tilbury-Fox.

AMPOLLAS CUYA NATURALEZA PARECE SER DE ORIGEN INMUNOLOGICO: dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, pénfigo y herpes gestationis.

EPIDERMOLISIS AMPOLLOSAS CONGENITAS: son afecciones ampollosas que aparecen con predilección en la infancia y son de caracter hereditario.

Las dermatosis ampollosas, por lo tanto, representan un heterogéneo número de desordenes que pueden ser resultado de numerosas causas o factores genéticos. Las principales razones para agrupar estas enfermedades son:

1.-la presencia de ampollas en todas ellas
2.-el hecho de que ténicas especiales son con frecuencia utilizadas para identificar e investigar la patogenia de dichos procesos.

Histológicamente la ampolla se puede formar en dos lugares; intraepidérmica (suprabasal y subcorneal) y subepidérmica.

RECUERDO HISTORICO

Antes de contar con los procedimientos diagnósticos actuales, dentro del grupo de los pénfigos, se incluian enfermedades que, aunque clínicamente eran semejantes o parecidas a los pénfigos, histológica e immunológicamente eran distintas . Es necesario pués, aclarar esta situación .

Era clásico considerar cuatro variedades de pénfigo:

-pénfigo crónico vulgar
-pénfigo foliáceo , con su variedad brasileña o *"fogo selvage"*
-pénfigo vegetante y
-pénfigo agudo febril grave (pénfigo de los carniceros ó matarifes).

Posteriormente, se añade el pénfigo de Senear-Usher, hoy pénfigo eritematoso (Senear-Usher 1926).

En la actualidad y gracias a los datos de microscopía e immunología es posible disponer de modo coherente estas afecciones. La histología, muestra en el pénfigo vulgar, vegetante, eritematoso y foliáceo una ampolla de aspecto particular que Civatte en 1943 denominó *"ampolla de pénfigo"* , de individualidad bien marcada, facil de reconocer al microscopio y que se debe a un proceso de acantolisis, consecutivo a profundas alteraciones

intercelulares y citológicas del cuerpo mucoso de Malpighio, que se confirman por microscopía electrónica, procedimientos de immunofluorescencia (IF) y los clásicos frotis del suelo de las ampollas. Estas dermatitis, son hoy por hoy, los únicos pénfigos verdaderos .

El llamado *"pénfigo agudo febril grave de Nodet Brocq"* con la presencia de ampolla subepidérmica, no pertenece en absoluto al grupo de los pénfigos. Tampoco puede incluirse en este grupo, el denominado *"pénfigo benigno crónico familiar o E. de Gougerot Hailey-Hailey"* (Degos y cols. 1953).

Por último, el *"pénfigo ocular ó penfigoide benigno de las mucosas ó dermatitis ampollosa mucosinequiante y atrofiante de Lortat-Jacob"*, debe de excluirse tambien, ya que posee cuadro histológico diferente (Lortat-Jacob 1958) .

Queda por lo tanto una enfermedad precisa, el pénfigo verdadero con sus variantes:

I.-PENFIGO VULGAR:

-pénfigo vegetante

II.-PENFIGO SUPERFICIAL:

-pénfigo foliáceo

-pénfigo eritematoso

-pénfigo foliáceo endémico o "*fogo selvage*".

En el primer grupo, la ampolla se sitúa en la zona suprabasal de la epidermis, en el 1/3 inferior, mientras que en el segundo, lo hace en el 1/3 superior de la epidermis bien en la zona subcorneal o en la capa granulosa (Lever y Shaumburg-Lever 1983). Junto a esta clasificación se añade el pénfigo herpetiforme descrito por Floden y Gentele 1955)

Del grupo confuso de los pénfigos, Duhring en el año 1884, aisla una forma particular a la que denomina *"dermatitis herpetiforme"*. De evolución crónica y recidivante, pero benigna, se opone por un lado a la evolución maligna del pénfigo y por otro al eritema polimorfo de evolución aguda. Brocq (1884-1888), completa la descrpción anterior y describe dos formas: la dermatitis herpetiforme pura (vesiculo-ampollas de pequeño tamaño) y la variedad *"penfigoide"* (ampollas de gran tamaño).
Tras numerosas controversia, la distinción de las tres grandes dermatosis ampollosas: enfermedad de Duhring, pénfigo y eritema polimorfo, queda confirmada por los trabajos histológicos realizados por Civatte (1943) de valor indiscutible.

Más tarde, las discusiones se sitúan a otro nivel. La escuela Anglosajona, junto con Lever (1953, 1965) y Piérard, Dupont y Fontaine (1957), aislan el penfigoide ampolloso y lo oponen a la dermatitis herpetiforme gracias a las diferencias clínicas e histológicas existentes. Por el

contrario, la escuela Francesa (Degos y cols., 1953), tienen sus reservas sobre la validez de los argumentos e insisten sobre las formas mixtas.

Una nueva etapa comienza con los hallazgos immunológicos de Beutner y Jordon en 1964, al observar depósitos de immunoglobulinas en la membrana basal en enfermos tanto con dermatitis herpetiforme como penfigoide ampolloso, aunque con depósitos distintos (Cormane 1967; Van der Meer 1969). Estas diferencias inmunológicas, son actualmente las más importantes para apoyar la teoria dualista de los autores anglosajones. sin embargo, no hay que olvidar la posibilidad de en contrar formas mixtas con características de ambas (Marsden y cols., 1979).

Quedan así separads dos entidades antiguamente reunidas bajo el término de *"ENFERMEDAD DE DUHRING-BROCQ"*.

-DERMATITIS HERPETIFORME

-PENFIGOIDE:

-penfigoide ampolloso

-penfigoide benigno de las mucosas o penfigoide cicatricial

-penfigoide cicatricial localizado tipo Brunsting-Perry.

PENFIGO

I. DEFINICION

Con el término de ***"pénfigo"***, se designa actualmente una dermatosis ampollosa de naturaleza indeterminada, de evolución crónica aguda o subaguda, en la que el sustrato histopatológico es una amoplla intraepidérmica formada por un mecanismo de acantolísis.

II. INCIDENCIA, EDAD, SEXO

El pénfigo es una rara enfermedad y su incidencia es escasa (Gellis y cols., 1941), variando de 0,5 a 3,2 casos por 100000 habitantes/año (Lynch y cols., 1976). Se observa una frecuencia más elevada en la raza judia (Razaque-Ahmed 1983).

Para los clásicos, el pénfigo era una enfermedad que afectaba a ancianos debilitados. Actualmente, se sitúa la edad media de la afección entre la cuarta, quinta y sexta década de la vida, afectando generalmente a sujetos sin antecedentes patológicos (Dulanto 1981). Sin embargo, puede presentarse en todas las edades, describiendose en numerosas ocasiones en la infancia y adolescencia (Berger y cols., 1973; Sotirion y cols., 1980).

La frecuencia y gravedad de la dermatosis aumenta netamente a partir de los 30 años, tal vez debido al aumento de las alteraciones immunológicas a partir de dicha edad. Los pacientes de mayor edad mueren en un tiempo más breve que los pacientes jóvenes (Savin 1981).

En relación al sexo, la relación hombre/mujer es de 1/1 para algunos autores, si bien para otros existe un predominio femenino de la enfermedad (Gellis y cols.,1941).

PENFIGO EN LA INFANCIA:

Aunque de manera excepcional, el pénfigo se ha descrito en la infancia (Jordon 1987). Cuando lo hace, es facilmente confundible con un impétigo o un eritema multiforme. Sólo el examen histopatológico y de immunofluoresecencia, nos da el diagnóstico.

Clinica, histológica e immunológicamente es similar al pénfigo del adulto, siendo la variedad eritematosa la más frecuente. Generalmente es de gravedad menor y requiere un tratamiento menos violento, respondiendo a pequeñas dosis de corticcides, aunque a veces es necesario incluir una terapia coadyuvante (Toan y cols., 1983).

PENFIGO Y EMBARAZO:

Ya que el pénfigo afecta con mayor frecuencia a pacientes entre los 40-60 años, su aparición durante el embarazo es raro, si bien existen algunos casos descritos en la literatura.

En 1983, Kaplan hace una revisión y estudia los posibles efectos patológicos del pénfigo en el embarazo, llegando a la siguiente conclusión: *"el pénfigo no tiene efecto perjudicial en el embarazo y la mortalidad fetal, no está aumentada"*. Ross y cols., (1986), por el contrario, trás estudios y revisión del tema llegan a la conclusión de que el pénfigo al igual que otras dermatosis ampollosas, supone

un elevado riesgo de mortalidad fetal, situandola en una proporcion del 14% (Wasserstrum y Laros 1983). La causa de muerte fetal, puede ser secundaria a la immunodeficiencia materno-fetal , consecuencia de las altas dosis de corticoesteroides y azatioprina administradas durante el tratamiento (Ross y cols., 1986).

III. ETIOPATOGENIA

La etiologia del pénfigo no es bien conocida . A lo largo de los años, han sido numerosas las investigaciones realizadas para aclarar esta cuestión. Se han barajado muchas teorias , y hasta hoy, la mas aceptada es aquella que otorga al pénfigo una etiopatogénia immunológica (Stewart 1980).

Se han hecho investigaciones bacteriológicas sin llegar a ninguna conclusión. Sin embargo, se han aislado numerosos gérmenes tales como estreptococos, estafilococos etc. de las ampollas y ciertos órganos. Loss trabajos se están orientando a la busqueda de virus (Beutner 1976) y actualmente se piensa, que tal vez un myxovirus (RNA) provoque una modificación de las superficies celulares con posterior liberación de un antigeno de la sustancia intercelular. Es posible que este virus no esté presente nada más que al principio. Todo esto desencadena una estimulación tras una parálisis de células immunológicamente competentes. Los progresos realizados cada dia en el estudio de un virus de acción prolongada, dan a estas discusiones un caracter de actualidad . El incrementado interés de los retrovirus en Dermatología (Guilhou 1986) y su posible implicación en enfermedades immunes lleva a intentar observar la presencia de HTLV III por técnicas de inmunofluorescencia indirecta en pacientes con diferentes

tipos de pénfigos. obteniendo resultados negativos (Hunziquer y cols.1986) .

Como segundo factor etiológico presumiblemente implicado en el pénfigo se encuentra la herencia y raza . En relación con los factores raciales los Judios son los que presentan una incidencia más elevada (Krain 1973 ; David y cols. 1981). En relación con la herencia, se observa una mayor asociación de ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) (Voelter 1973) con mayor incidencia del antígeno HLA-A10 y HLA-DRW4 particularmente en Judios (Krain y cols 1973; Park y cols 1979). Hashimoto y cols.. en 1977, encuentran tambien, una asociación de pénfigo con HLA-A10 (AW26) en Japoneses . Otros investigadcres realizan la misma observación pero con el HLA-B12 (Katz y cols. 1973) y con el HLA-B22 (Hervas y cols.1979) en pacientes griegos.

La presencia de estos antígenos HLA , no sólo está en relación con las razas , si no tambien con los distintos grupos dentro de cada una de ellas (David y cols. 1981) . Se observa a la vez que la asociacion de HLA-A10 es mayor en hembras que en varones . Este hallazgo conduce a especular que un factor modificante ligado al cromosoma sexual, puede estar implicado (Krain y cols 1973),si bien otros autores observan el hecho contrario (David y cols 1981) .

PENFIGO INDUCIDO:

La existencia del pénfigo inducido, está bien establecida y admitida desde las primeras publicaciones de Degos y cols., en 1969 con características clínicas, histológicas e inmunologicas similares al pénfigo espontáneo (Ruocco y cols 1982). Ciertas drogas están implicadas de manera particular, de ellas las más frecuentes son las que presentan en su estructura grupos sulfidrilos (Enjolras y cols., 1987), entre ellas la D-penicilamida, el encefabol (pyritinol, pyrithioxine), la thiola y el captopril.

Otras drogas señaladas son: los betalactámicos (Toan y cols., 1983), rifampicina (Lee y cols., 1984), piroxican (Martin y cols., 1983), betabloqueantes (Practolol, propanolol, pindolol) (1975; Godard y cols., 1980), fenilbutazona y heroína (Fellner y Winninger 1978). El mecanismo exacto por el que se induce permanece oscuro.

D-penicilamida:

La D-penicilamida, es efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, de la cistinuria y de la artritis reumatoidea (Chouvet y cols. 1980 ; Trunnel y cols 1981; Kind y cols., 1987)). Las lesiones que la droga produce son con mayor frecuencia rash y erupciones urticariadas tras el primer mes del tratamiento. Meses depués, puede dar lugar a complicaciones más severas tales como epidermolisis

ampollosa adquirida, lupus eritematoso y pénfigo (Chouvet y cols., 1980).

El primer caso de pénfigo inducido por D-penicilamina, fué descrito por Degos y cols., en 1969, desde entonces se han recogido en la literatura alrededor de 30 casos. Aparece tardíamente, de 2 meses a 4 años con una media de 8 meses (Chouvet y cols., 1980) y lo hace en una proporción del 7% de los pacientes que reciben la medicación durante más de 6 meses (Marsden 1976). La dosis a la que se produce, varia desde medio a 2 grs., e incluso con dosis de 75 mgrs./dia (Chouvet y cols., 1980).

La forma de instauración se hace en dos tiempos, una primera erupción tipo toxicodermia (sin acantolísis ni anticuerpos circulantes), que desaparece tras la retirada de la droga y una segunda etapa en la que se desarrolla un pénfigo más frecuentemente del tipo superficial, en rara ocasión se trata de un pénfigo vulgar (Benveniste y cols., 1975; Chouvet y cols., 1980; Enjolras y cols., 1987). Es de evolución favorable, en un gran número de casos trás la retirada de la droga con o sin corticoterapia, se consigue una curación definitiva sin recaida posterior, salvo que la droga sea reintroducida (Benveniste y cols., 1975; Stewart y cols., 1977), evolución que le distingue del pénfigo verdadero. Sin embargo Walton y cols., en 1987, describen un caso en el que fué necesaria la administración de 40 mgrs.

de prednisona y 100mgrs. de azatioprina junto con cuatro sesiones de plasmaféresis.

El mecanismo por el que la D-penicilamida induce el pénfigo es hipotético y desconocido. Se sugiere una acción tóxica sobre la epidermis con posterior liberación de un antigeno contenido en ella que induce la formación de anticuerpos anti-sustancia intercelular . Por otro lado , la droga , puede volver la sustancia intercelular antigénica o jugar el papel de un hapteno y fijarse a una proteina epidérmica lo que induce la formación de dichos anticuerpos. Un tercer mecanismo probable , es la actuación sobre el sistema immunológico, produciendo una inhibición de los linfocitos T supresores con pérdida del control supresor , favoreciendo la aparición de anticuerpos (Chorzelski y cols 1971).

Un estudio realizado por Zone y cols., en 1982 observa, una elevada frecuencia en estos pacientes del HLA-B15.

El encefabol: **(pytirinol, pyritioxina)**
Se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, por su analogía estructural con la D-penicilamida (Civatte y cols., 1978; Perrin y cols., 1986).

La thiola: (tiopronina,alfamercaptopropionyglycina)

Se utiliza tambien como tratamiento de la artritis reumatoide debido a su estructura y se conoce al igual que las anteriores como inductora de un pénfigo (Lucky y cols., 1983; Trotta y cols., 1984).

El captopril:

Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina de uso en hipertensos , tambien determina lesiones de pénfigo (Parfrey y cols 1980; Bernard y cols., 1985). El mecanismo de acción no está claro. Al igual que la D-penicilamida posee grupos sulfudrilos probablemente implicados en la reacción cutánea . Puede provocar un daño a las células basales que inducen la liberación de antígenos responsables de la formación de auto-anticuerpos (Flageul y cols 1986)

Otras causas:

Entre ellas, las quemaduras , luz ultravioleta y radiación ionizante (Ruocco y cols 1982 ; Imaizumi y cols. 1985) . Las lesiones aparecen inicialmente localizadas con extensión en etapas posteriores. Grupper y cols en 1966, describen un caso de pénfigo seborreico en un paciente bajo tratamiento con PUVA y Hunziquer y cols., en 1988, comunican el desarrollo de lesiones de pénfigo vulgar trás tratamiento con rayos X

PATOGENIA INMUNOLOGICA:

La patogenia immunológica del pénfigo se sugiere al demostraren el suero de pacientes enfermos , mediante tecnicas

de inmunofluorescencia , la presencia de auto-anticuerpos que se ligan a la sustancia intercelular (ICS) de piel y mucosas, en zona lesional y perilesional (Beutner y cols. 1965). La localización de estos anticuerpos en los lugares de las primeras lesiones histológicas, así como la posible relación entre el título de los mismos y la severidad de la enfermedad, habla en favor de la intervención de dichos anticuerpos en la patogenia de las lesiones (Chorzelski y cols., 1966).

Estos anticuerpos reaccionan frente a un componente normal del tejido epitelial escamoso, llamado antígeno pénfigo, se trata de una glicoproteina, que no parece ser específico de piel humana, pues es posible encontrarlo en la superficie de las células epiteliales escamosas de pájaros y mamíferos (Diaz y cols., 1980). Gracias a los estudios de se sabe que se trata de una glicoproteina.Se han aislado diferentes antígenos utilizando una gran variedad de sustratos como epidermis de mono (Miyagawa y cols., 1977), saliva humana (Diaz y cols., 1980), epidermis humana (Peterson y Wueper (1984). Estos antígenos presentaban un peso molecular que variaba desde 18 KD (Miyagawa y cols., 1977), hasta 210 Kd, con dos cadenas, una de 130Kd y otra de 80Kd (Stanley y cols., 1984). Esta diferencia entre los antígenos descritos puede deberse, o bien a los diferentes métodos utilizados para su aislamiento, o bien a que el anticuerpo penfigo reacciona frente a varios antígenos, teoria puesta en duda

por Stanley y cols., en 1984.

Es probable que esta especificidad antigénica, varíe en relación con el tipo clínico de pénfigo (Wood y cols., 1977) lo que nos explicaría el diferente sustrato histológico e immunológico del pénfigo superficial y vulgar. En el primero el antígeno se situa en las células superficiales y en el segundo lo hace en las capas más profundas (Bystrin y cols 1974). Esta diferente especificidad se reafirma con el estudio de las cadenas ligeras depositadas en el pénfigo . En el grupo de ampollas subcorneales , el depósito de cadenas L en los espacios intercelulares es Kappa o Lambda pero nunca de ambas conjuntamente , mientras que en el grupo de ampollas suprabasales , ocurren depósitos de ambas (Igarashi y cols., 1980). Estos resultados se reafirman al realizar estudios in vivo, observando que las lesiones producidas en el ratón al utilizar suero de pénfigo vulgar son distintas a las producidas cuando se utiliza suero de pénfigo superficial. Estudios in vitro, demuestran que el suero de pénfigo vulgar, se une a un polipéptido de peso molecular diferente al que se le une el suero de pénfigo superficial(Eyre y Stanley 1987). Esta diferente especificidad antigénica, no se observa dentro de los subgrupos del pénfigo foliáceo, es decir, dentro del Fogo selvage y pénfigo foliáceo esporádico, por lo que si bien son epidemiológicamente diferentes , son inmunológicamente similares (Stanley y cols., 1984).

Sinson-Fonacier y Bystryn (1987), estudian la especificidad inmunológica de los antígenos del pénfigo vulgar mediante análisis serológico. Los resultados sugieren que los antígenos del pénfigo vulgar son heterogéneos distinguiendose dos grupos serológicos diferentes: 1)un antígeno pénfigo vulgar "mayor" expresado en todos los individuos cuyos anticuerpos son los más comunes en el pénfigo vulgar y ; 2) una familia de antígenos pénfigo vulgar "minor" cuya expresión varía de un individuo a otro.

PENFIGO EXPERIMENTAL:

estudios in vivo:

Sams y Jordon en el año 1971, intentan inducir el pénfigo experimentalmente en animales mediante transferencia pasiva, con transfusión de plasma humano con IgG de enfermos. Los animales presentan elevación transitoria de los titulos de anticuerpos circulantes con posterior depósito en el espacio intercelular, sin embargo no se produce la lesión. Beutner y cols. en 1972 y Holubar y cols. en 1973, observan que la inyección local del mismo sí produce la lesión y esta aumenta con la actuación de traumas o irritantes precediendo a la misma.

La fracción purificada de IgG del suero de pacientes afectos con la enfermedad , puede inducir la lesión en ratones neonatales con características clínicas, histológicas, e immunológicas de pénfigo humano. La inyección intraperi-

toneal de estas fracciones de IgG , dan lugar, a las 12-48 horas a la formación de ampollas y erosiones cutáneas cuya extensión depende de la dosis de IgG administrada y del titulo de anticuerpos (Anhalt y cols. 1982).

estudios in vitro:

Michel y Ko en los años 1974-77, fueron los primeros investigadores que realizan este tipo de estudio. Más tarde Farb y cols., en 1978, muestran la separación de queratinocitos al añadir IgG pénfigo vulgar a células epidérmicas de ratón. Estos cambios aparecen sólo si la cantidad de IgG de pénfigo vulgar es superior a superior a 30 mgrs./ml.. No se obtienen resultados positivos , cuando contiene tan sólo 2 mgrs./ml. , aunque sí se observan anticuerpos ligados a la epidermis (Morioka y cols., 1981)

Takahasi y cols (1985) estudian ultraestructural mente los cambios que tras la unión del anticuerpo pénfigo a la epidermis del ratón neonatal , se detectan 1, 6 y 8 horas trás la inyección, obteniendo cambios idénticos a los descritos en el pénfigo espontáneo por Hashimoto y Lever (1967) .

MECANISMO DE FORMACION DE LA AMPOLLA

El mecanismo por el que los auto-anticuerpos inducen la separación intercelular no es totalmente conocido (Anhalt y cols 1982) .

El sobrenadante de cultivos con IgG aislada del suero pénfigo , contiene una enzima proteolítica *"el activador del plasminógeno"*, que puede inducir acantolisis cuando se añade a explantes de piel fresca (Becker y cols 1981) .

El activador del plasminógeno, es una proteinasa sérica que cataliza la conversión de plasminógeno en su forma activa de plasmina, una proteina sérica de gran especifidad. La unión del autoanticuerpo pénfigo a la superficie de las células epidérmicas humanas, estimula la producción del plasminógeno activador, con la consiguiente conversión de plasminógeno a plasmina. Esta elevación de plasmina , produce la separación celular con la consiguiente acantolisis observada en el pénfigo. Todo este proceso , puede ser abolido si al medio de cultivo se le añade inhibidores de las proteinasas (aprotinin o inhibidor de tripsina)(Singer y cols., 1983)).

Bioquímica e immunológicamente se distinguen dos tipos de plasminógeno activador: el tipo "uroquinasa" y el tipo

"factor tejido". El activador del plasminógeno tipo uroquinasa, un enzima proteolítica, está implicada en el desarrollo de la acantolisis. Cuando a los cultivos cutáneos junto con la IgG del penfigo, se añade un anticuerpo antiuroquinasa, se previene completamente el desarrollo de la acantolisis inducida por el plasminogeno. Estos resultados apoyan, el papel fundamental que juega el plasminógeno en la inducción de la acantolisis (Morioka y cols., 1987). La hipótesis de Morioka y cols., se fortalece por las observaciones recientes , que demuestran, que al añadir corticoides a los cultivos se anula la actividad del plasminógeno activador, explicando de forma secundaria el mecanismo por el que los corticoides son eficaces en esta enfermedad. Sin embargo, este sistema puede no ser de importancia primaria en la producción de acantolisis (Singer y cols 1983) . Anhalt y cols., (1986), llegan a la conclusión de que el plasminógeno activador no juega un papel primario en la patogénesis del pénfigo.

El infiltrado inflamatorio de las lesiones acantolíticas del pénfigo es de grado variable (Emerson y Wilson-Jones 1968) En una misma biopsia las lesiones inflamatorias , pueden aparecer junto a lesiones no inflamatorias (Knight y cols 1976) . Esto hace , que el papel de la inflamación celular en el desarrollo de las lesiones de pénfigo sea punto de numerosas investigaciones (Anhalt y cols. 1982).

Se sabe, que los auto-anticuerpos que reaccionan contra la sustancia intercelular son responsables de los cambios acantolíticos observados en la piel con pénfigo . Este proceso no requiere la activación del complemento (C') , si bien el papel del mismo no es bien comprendido (Jordon 1980) . Los componentes del complemento C1q, C4, C3 (factores de activación de la via clásica) y en menor proporción la properdina y el factor B (factores de activación de la via alternativa), pueden encontrarse en los espacios intercelulares de las lesiones acantolíticas iniciales. Á su vez en el fluido de la ampolla se puede observar una reducción de la actividad del complemento hemolítico total, lo que sugiere un consumo local dentro del área de formación de la ampolla (Jordon y McDuffe 1976 ; Cormane y cols. 1967). La acantolísis , puede ocurrir en deplección del complemento, siendo por lo tanto un fenómeno secundario (Jordon y cols. 1971). Estos resultados se demuestran por estudios realizados in vitro (Dabelsteen y cols 1974) ,

Tal vez el complemento aumente el daño producido por los autoanticuerpos y se active por las enzimas proteolícas liberadas tras la unión del autoanticuerpo a la superficie celular (Schiltz y cols., 1976)o por inmunocomplejos formados localmente trás dicha unión (Jordon y McDuffe 1976).

En apoyo de la participación del complemento en la patogenia del pénfigo , se encuentran estudios in vitro (Dabelsteen y cols., 1974). Dichos estudios demuestran, como los anticuerpos pénfigo fijados a la sustancia intercelular de la epidermis median la adhesión de leucocitos con la posterior activación del complemento , al igual que en el penfigoide ampolloso (Iwatsuki y cols. 1983).

Jordon (1980), resumen los datos que hablan a favor de la activación del complemento en las lesiones del pénfigo, en 5 puntos :

1)depósitos de C1q ,C4 , C3 , factor b y properdina en las lesiones acantolíticas primarias

2)capacidad de algunos autoanticuerpos de fijar C3 in vitro. Estudio difícil de realizar

3)el anticuerpo pénfigo , pertenece a una subclase de IgG capaz de fijar complemento

4)la existencia de bajo nivel de complemento total en el fluido de la ampolla

5)presencia en suero y fluido de la ampolla de crioprecipitinas con actividad de anticuerpo pénfigo e inmunocomplejos capaces de activar el complemento.

PENFIGO ASOCIADO:

Aunque no se puede afirmar de forma categórica, la asociación de pénfigo con otros procesos es evidente. Dentro de éstos se incluyen: procesos dermatológicos, enfermedades immunológicas y neoplasias (Callen y cols., 1978)

Dentro de los procesos dermatológicos destacan la esclerodermia (Katz y cols., 1979), liquen plano oral y lupus eritematoso sistémico, especialmente asociado este último con pénfigo eritematoso o superficial (Ngo y cols., 1986) En alguna ocasión se han descrito casos en los que el pénfigo se asocia con penfigoide y dermatitis herpetiforme (Chorzelski y cols., 1974; Irai y cols., 1976).

Dentro del grupo de la enfermedades immunológicas se incluyen: artritis reumatoide (Maize y cols., 1982)) , síndrome de Sjogren (Falk 1979; Maize y cols., 1982), colitis ulcerosa (Delíino y cols., 1986), así como enfermedad tiroidea autoimmune (Wolf 1981). Numerosos autores, hacen referencia a una triada clásica "pénfigo-miastenia gravis-timoma" (Kraim 1974; Kaplan y Callen 1983). En la mayoria de estos casos, la miastenia gravis precede al desarrollo del pénfigo, y en la mitad de los casos se asocia a timoma, desapareciendo la dermatosis trás timectomia (Noguchi y cols., 1976). El pénfigo superficial

es el que se desarrolla con mayor frecuencia, siendo rara la aparición del tipo vulgar. Algunos pacientes con miastenia gravis junto con timoma, presentan anticuerpos pénfigo sin manifestaciones clínicas (Imamura y cols.,1978). No se sabe exactamente la naturaleza de esta relación pero se sugiere que el anticuerpo pénfigo puede fijarse a las células epiteliales en los corpúsculos de Hassall del timo (Pertshuk 1974).El desarrollo del pénfigo, se ha descrito tambien asociado únicamente con timoma (Krain 1974).Blanchet y cols. (1981), describen laasociación de timoma , pénfigo superficial y síndrome nefrótico con biologia lúpica y Oka y cols.(1986) la triada penfigo vulgar, miastenia gravis y carcinoma hepatocelular.

Pénfigo y neoplasia maligna:

En el pasado, se pensó que los paciente afectos de pénfigo presentaban una alta incidencia de enfermedad maligna (Krain 1974; Krain y Bierman 1974), sin embargo, otros estudios no han confirmado y sólo el 2-3% de los pacientes con pénfigo presentan neoplasia (Lever 1965; Ryan 1971; Rosenberg y cols., 1976). De ellas, el 54% corresponden a neoplasias del sistema linfoide o reticuloendotetelial (Krain 1974). Se ha descrito asociado con E. de Hodgkin , leucemia y neoplasia maligna de cualquier órgano(Krain y Bierman 1974; Naysmith y cols., 1976) y puede aparecer antes o después de la resección de la neoplasia con la misma frecuencia (Krain y Bierman 1974). Se ha descrito la

asociación de pénfigo y carcinoma de células escamosas así como sarcoma de Kaposi, tal vez debido a una tratamiento immunosupresor continuo para el tratamiento de la dermatosis. El pénfigo, aparece siempre en primer lugar, haciendolo el sarcoma de Kaposi de forma secundaria en una espacio de tiempo que varía de dos meses a ocho años (Amblard y cols., 1981; Ilie y cols., 1981).

IV. CARACTERISTICAS CLINICAS

PENFIGO VULGAR

Es el tipo de pénfigo más común, correspondiendo al 80% (Krain 1974; Ryan 1971 ; Rosenberg y cols 1976) .

La erupción ampollosa y aparece en cualquier punto del tegumento . Permanece mucho tiempo regional , localizado generalmente en la mucosa bucofaringea . Una ampolla única (boca o torax) puede ser toda la sintomatologia de la enfermedad y otras veces la afección se manifiesta bruscamente por la formación de numerosas ampollas , con posterior diseminación. Por lo tanto, aún cuando la enfermedad comienza de manera localizada, da lugar posteriormente a lesiones disem nadas y generalizadas (Ahmed 1983; Gomez Orbaneja 1985; Chu 1985).

La ampolla, de consistencia fláccida, constituye el elemento eruptivo primordial. Debido a su caracter efímero y pasajero, otras veces debido a su fragilidad , roce o trauma, se rompe dejando una superficie erosiva y secretante que da lugar a costras(Gomez Orbaneja 1985; Korman y Cleveland 1987). Suelen tener un tamaño de 1-10 cms. (Ahmed 1983) si bien la coalescencia de varias da lugar a grandes ampollas . Estas surgen sobre piel normal o base eritematosa (Ahmed 1983 ; Chu 1985) y su contenido suele ser transparente , aunque a veces es turbio o

purulento y rara vez hemorrágico (Dulanto y cols., 1981; Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Las ampollas, escasas al principio, aparecen espontáneamente o bajo la influencia de presión . Se disponen de forma irregular o asimétrica , con predominio del cuero cabelludo cara y axila , puntos de presión , tronco y cuello . Las lesiones primarias pueden ser vesículas planas o erosiones, las cuales muestran tendencia a aumentar de tamaño mas que a la curación (Chu 1985) . Se rompen con facilidad (Dulanto y cols., 1981; Lever y Schaumburg-Lever 1983) quedando superficies erosivas de color claro , que en los primeros brotes epidermizan deprisa y más adelante lentamente . Las lesiones individuales , curan con pequeña cicatriz dejando zonas de hipo-hiperpigrentación transitoria (Chu 1985; Korman y Cleveland 1987) . Posteriormente , las ampollas que se rompen son reemplazadas por costras y escoriaciones . En el lugar de las ampollas purulentas persiste una ulceración. Todas estas lesiones, ampollas, costras , erosiones y máculas pigmentadas aunque dan un aspecto polimórfico, se consideran estadios evolutivos de la lesión, no perdiendo su monomorfismo al contrario de lo que ocurre en el penfigoide ampolloso (Dulanto y cols., 1982 ; Chu 1985).

En el comienzo, la duración de cada elemento es de 8-15 dias Posteriormente las erosiones pos-bullosas curan más

dificilmente y grandes superficies erosivas , rezumantes y costrosas persisten semanas o meses. Las cicatrices son raras. A veces se observan procesos necróticos bien delimitados y extensos (pénfigo gangrenoso) (Civate 1982).

Una maniobra útil en el diagnóstico del pénfigo verdadero es el *"signo de Nikolsky"*. Consiste en la formación, en piel aparentemente sana, de ampolla por despegamiento en las capas epidérmicas, bajo la presión tangencial del dedo , con una ventosa (Gougerot) , traccionando con esparadrapo (Jausion) o como sugiere Asboe-Hansen (1960), mediante presión vertical sobre una ampolla reciente , para conseguir que aumente de tamaño por los bordes. Este signo , no es siempre positivo y a veces, solo en ciertas zonas proximas a lesiones extensas . Se demuestra con más regularidad en la piel del tronco. No es patognomónico y precisa asegurarse mediante histologica que el despegamiento es intraepidérmico ya que existen otros procesos que cursan con despegamiento subepidérmico y falso signo positivo como ocurre en dermatitis de Durhing-Brocq , eritrodermia y epidermolisis ampollosa (Dulanto y cols., 1981) .

La ausencia de fenómenos dolorosos y prurito en el estado prebulloso , constituye uno de los elementos fundamentales en la sintomatologia del pénfigo . Una sensación dolorosa de tensión , puede acompañar a la ampolla constituida , siendo dolorosas y muy secretantes , que llegan incluso a empapar

los apósitos al afectar amplias porciones del tegumento , dando un aspecto que recuerda a los grandes quemados (Dulanto y cols., 1981) .

La afectación de las mucosas es frecuente y se puede decir que casi constante, en el 90-95% (Chu (1985). Las lesiones aparecen en el 25-60% en la cavidad oral (Ryan 1971 ; Krain 1974 ; Rosemberg y cols., 1976; Susi y cols., 1971; Chu 1985).

El periodo entre la presentación inicial en la cavidad oral y la posterior diseminación a piel , es extremadamente variable . En el 10-15% de los pacientes , existe tan sólo afectación cutánea (Simon y cols. 1980).El comienzo cutáneo-mucoso , anuncia una evolución rápida (Dulanto y cols.1981)

Las membranas mucosas con epitelio malpighiano pueden , afectarse . La implicación de faringe y laringe (Blok y cols.,1977) , esófago (Raque 1970 ;Kaneko y cols., 1985; Hohl y Mitsuhashi 1987) uretra, vulva y cervix (Mikhail 1976 ; Sagher 1974), mucosa rectal (Epstein 1958) , conjuntiva (Bean 1975), han sido reportadas. La localización en otras mucosas es infrecuente y generalmente se asocia con enfermedad grave (Razzaque-Ahmed 1983).

La desconocida naturaleza de la enfermedad retarda el

diagnóstico. El intervalo de tiempo entre el comienzo de los sintomas clínicos y la confirmación del diagnóstico puede variar, pero el promedio varia entre 6-8 meses (Zegarelli y Zegarelli 1977).

Generalmente , las lesiones de la cavidad oral , son erosiones dolorosas (Chu 1985) , de diferente tamaño y bordes irregulares, más frecuente en región palatina y gingival (Zegarelli y Zegarelli 1977). La mayoria de los pacientes tienen erosiones y superficies denudadas cubiertas de placas necróticas, con inflamación alrededor, (Cryer 1977). Vesiculas intactas pueden ser vistas ocasionalmente , al principio son asintomáticas, en cambio al extenderse hay dolor y pueden acompañarse de hipoproteinemia e hipoalbuminemia (Dulanto y Ocaña 1957 ; Zegarelli y Zegarelli 1977). La mayoria de los pacientes con enfermedad oral presentan más tarde desarrollo de la enfermedad cutánea (Katzenellenbogen 1959 ; Sidi 1957) . La existencia de técnicas de diagnóstico rápidas facilitan el mismo, siendo el proceso más facilmente tratado y la enfermedad cutánea en estos pacientes puede ser evitada (Cryer 1977) .

Aunque raramente, a veces la forma de aparición puede ser una paroniquia. Bockers y cols., en el año 1987 describen la afectación de la uña y del lecho ungueal en el pénfigo vulgar, tratandose de hematomas simultáneos múltiples de las

uñas de los dedos de las manos y de los pies con la subsiguiente onicomadesis.

MANIFESTACIONES GENERALES:

El estado general , está más o menos precozmente afectado . El comienzo de la erupción raramente se acompaña de elevación térmica notable. Posteriormente cuando las lesiones se hacen extensas puede aparecerfiebre alta. Estos datos permiten a Brocq en 1919 individualizar una forma peculiar *"el pénfigo maligno febril"* con ampollas extensas Las infecciones secundarias y las complicaciones viscerales cooperan a la irregularidad de la curva térmica. Los trastornos digestivos , son frecuentes en una fase avanzada de la enfermedad presentando anorexia , vómitos y diarreas incoercibles y quizas debido a la producción de ampollas en la mucosa intestinal. Una sintomatología nerviosa (modificaciones de reflejos , contracturas musculares) y psiquica se han señalado . Los edemas son raros la afectación renal y pulmonar , puede ocurrir (Degos 1981; Dulanto y cols., 1981) .

El estudio del metabolismo mineral, lípidos glúcidos y prótidos, revelan intensos trastornos capaces de originar la muerte por el mecanismo de natrocloremia progresiva (pérdida de CLNa a través de las superficies exulceradas y por la orina) , hipocalcemia , hiperkalemia y caquexia. La irreversibilidad de estos fenómenos , seguramente , es

motivada por lesiones corticosuprarrenales , comprobadas mediante las pruebas de THORN , por la disminución de 17-cetoesteroides y 17-hidroxiesteroides urinarios y en las necropsias (Dulanto y Ocaña 1957 ; Dulanto 1981) . La marcada hipoproteinemia , con evidente disminución de seroalbumina y aumento de gammaglobulinas , con valores paralelos en el líquido de las ampollas , de caracter progresivo se conecta al mecanismo antes descrito y explica la rápida evolución de muchos enfermos . Si las alteraciones citadas no se han hecho irreversibles y se modifica el proceso causal mediante terapeútica, se consiguen remisiones (Degos 1981; Dulanto y cols., 1981) .

En el análisis hematológico, se puede observar una leucocitosis con eosinofilia en el 45%, junto con una anemia hipocrómica (Dulanto y Ocaña 1957) e incluso , un sindrome pseudohemofílico debido a una elevación de antitromboplastina circulante (Hadida y Sayag 1970) Las alteraciones en el mielograma , son la típicas de un cuadro infeccioso e intoxicaciones (Dulanto 1981) .

Las alteraciones de las celulas T en la fase activa de la enfermedad es señalada por algunos autores, al encontrar un aumento de la subpoblación OKT4 y disminución de la OKT8 (Berger y cols., 1981; Hashimoto y cols., 1981; Mashkilleyson 1987) aunque otros autores no la observan (Ahmed y cols., 1983) y King y cols. (1982), observan una

función normal de la OKT8. Más recientemente, se ha informado sobre la disminución de la interleukina 2 en los linfocitos de los pacientes con pénfigo vulgar, pero la importancia de este desorden es desconocida (kermani-Arab y cols., 1984).

PENFIGO VEGETANTE

Fué descrito por Hallopeau en el primer congreso internacional de Dermatología y Sifilografía celebrado en Paris en el año 1889 en un trabajo denominado *"sobre una nueva forma de dermatitis pustulosa crónica con una progresión excentrica"* . En 1898 , Hallopeau disocia su enfermedad por una parte de la dermatitis herpetiforme y por otra del pénfigo vegetante, que Newman habia descrito en 1876. En 1906, Gaucher sobre pruebas de exámenes bacteriologicos , clasifica la enfermedad de Hallopeau en las piodermitis de origen microbiano . En los siguientes decenios , los términos pénfigo vegetante de Hallopeau y piodermitis vegetante de Hallopeau , fueron indistintamente utilizados , para describir varias dermatosis diferentes , acarreando así una gran confusión en la literatura. Aparece en un 1-2% de todos los casos de pénfigo y se distinguen dos variantes en base al cuadro clínico, si bien esta clasificación tiene para Jordon (1987) tan sólo valor histórico:

-Pénfigo vegetante tipo Newman

-Pénfigo vegetante tipo Hallopeau

El pénfigo vegetante tipo Hallopeau , se caracteriza por presentar pústulas como lesión inicial de localización preferente en zonas flexoras seguidas de vegetaciones (Razzaque-Ahmed 1983 ; Chu 1985) . El pénfigo vegetante tipo Hallopeau , se considera actualmente una variante benigna del pénfigo vulgar (Chu 1985).

El pénfigo vegetante tipo Newman aparece con vesículas que más tarde desarrollan en el centro proliferaciones vegetantes que se extienden por la periferia haciendose prominentes en el centro hasta formar grandes placas, rodeadas por una zona o collarete de epidermis desprendida . Se localizan preferentemente en grandes pliegues o zonas intertriginosas , ingles , axilas y ombligo (Lever 1983; Dulanto y cols., 1981 Leroy y cols. 1982 ; Ahmed 1983). Sin embargo Matsubara y colaboradores en 1980 describen la localización en el tronco y parte alta de los brazos , sin afectación de áreas intertriginosas . Esta variante tipo Newman tiende a desarrollarse dentro del clásico pénfigo vulgar (Chu 1985), con un curso y pronóstico similar (Korman y Cleveland 1987).

El prurito y la sensación de quemazon es de intensidad variable , a veces se puede observar liquenificación como

lesión secundaria (Gougerot y cols., 1933). Después de cierto tiempo espontáneamente o bajo tratamiento las placas vegetantes se secan o desaparecen, dejando una zona pigmentada.

Las lesiones orales se pueden observar, siendo muy dolorosas. Frecuentemente afecta al borde rojo del labio y en algunas ocasiones, se han descrito una lengua cerebriforme (Premalatha y cols., 1981). Wood y cols., en 1985, describe un caso de pénfigo vegetante limitado a la cavidad oral y afectación labial en fases posteriores.

PENFIGO FOLIACEO

Clinicamente , puede presentarse de forma generalizada simulando una dermatitis exfoliativa o de forma localizada como lesiones escamosas y a veces solo lesiones eritematosas (Chu 1985) .

Los brotes ampollosos son rápidos y las ampollas muy fláccidas , superficiales y confluentes , por lo que la ruptura de las mismas ocurre facilmente . Por otro lado, no hay tiempo de que se recupere o regenere la epidermis por completo , dando lugar a una superficie erosiva , húmeda , cubierta de escamas y de costras de consistencia blanda y untuosa al tacto(Chu 1985) . Adopta el cuadro de eritrodermia exfoliativa con presencia de las típicas

ampollas planas y fláccidas del pénfigo foliáceo (Dulanto y cols.,1981 ; Razzaque-Ahmed 1983) Se señala como característica adicional , el fuerte y desagradable olor fétido que despiden estas lesiones (Gomez-Orbaneja 1985) .

Las ampollas pueden aparecer sobre piel normal con base eritematosa . La formación de costras , es lacaracterística dominante (Chu 1985) .

Aunque las lesiones rápidamente se hacen extensivas y llegan a afectar a la casi totalidad del tegumento, la localización inicial y más frecuente suele ser el cuero cabelludo , región malar y parte alta del tronco (Chu 1985). Se pueden acompañar de prurito , dolor y quemazón.

El signo de Nikolsky es particularmente típico. Responde histológicamente a un levantamiento superficial de la granulosa sobre la capa córnea . Fué en esta variedad en la que Nikolsky describió su signo (Razzaque-Ahmed 1983) .

Las membranas mucosas , se afectan con menor frecuencia , incluso su integridad es un dato característico . Es frecuente sin embargo la afectación de anejos cutáneos, cuero cabelludo y uñas, con frecuencia produce una alopecia(Quiñones 1985).

Existe una variedad del pénfigo foliáceo, el pénfigo foliáceo de Sudamérica (SAPF) o "Fogo selvage", endémico y de posible etiología viral. Clínica, histológica e immunológicamente, es indistinguible del pénfigo foliáceo, sólo difiere en su curso y epidemiología (Brown 1954; Proença y Castro 1971). La enfermedad es más común en comunidades rurales y ocurre con menor frecuencia en áreas urbanas e industrializadas (Lacaz 1972) . Esto lleva a la especulación , de que un factor exógeno tal como un virus con un insecto-vector puede ser el factor etiológico (Vieira 1941) . Sin embargo , no hay definitiva evidencia que pruebe esta hipótesis (Wood y cols 1972). Esta teoría es apoyada por los niveles elevados de timosina α I, un polipéptido tímico, comunmente encontrado en pacientes con infección viral, mientras que es normal en pacientes con otros tipos de pénfigos (Roscoe y cols., 1986). Se observa en sujetos más jóvenes y es de evolución natural menos grave que el pénfigo foliáceo y coincide con alteraciones peculiares como son las alteraciones óseas (Quiñones 1985).

PENFIGO ERITEMATOSO

Estudiada por Senear-Usher en 1926, se considera una variante del pénfigo foliáceo en la que las caracteristicas clínicas e immunológicas del pénfigo , se combinan con las del lupus eritematoso (LE) (Chu 1935) .

En esta variedad, no surgen las grandes ampollas típicas del pénfigo vulgar, si no que por el contrario aparecen pequeñas y fláccidas ampollas de contenido claro que se transforman rápidamente en erosiones y costras untuosas sobre fondo eritematoso por lo que se le donomina tambien *"Pénfigo seborreico"*. Tiende a localizarse en la zonas seborreicas, línea media anterior y posterior del tronco y surcos nasogenianos en ocasiones invadiendo en forma de vespertilio la parte central de la cara (Quiñones 1985).

La epidermis , se desprende en láminas extensas que cubren flictenas casi imperceptibles , labradas entre las capas más altas de la epidermis . Las lesiones presentan escamas finas y de aspecto seborreico . Cuando estas formaciones queratósicas adherentes , grasas , se localizan en la cara , recuerdan al lupus eritematoso discoide crónico (LEDC) . Al igual que ocurre en este último , las lesiones pueden llegar incluso a penetrar en los orificios pilosebáceos , originando espigones córneos . Del lupus eritematoso discoide crónico, se diferencia por algunas características immunológicas y serológicas (Freiburge 1971) .

La afectación de mucosas es raras . El curso clínico es similar al pénfigo foliáceo (Freiburger 1971) y el signo de Nikolsky puede observarse , siendo precoz y acentuado , aunque a veces variable

Es de comienzo insidioso y larga evolución , incluso años, no obstante antes o después desemboca en un pénfigo foliáceo y con menor frecuencia en un pénfigo vulgar (Dulanto y cols.,1981).

PENFIGO HERPETIFORME

El primer paciente afecto con pénfigo herpetiforme fué descrito en 1955. Presentaba una clínica típica de dermatitis herpetiforme y características histológicas de pénfigo superficial (Floden y Gentele 1955), con ampolla subcorneal a veces puede ser suprabasal con hallazgo de inmunofluorescencia de pénfigo. Gracias a esta técnica se han reportado varios casos (Jablonska y cols., 1975), si bien esta forma no es aceptada por todos (Beutner y cols., 1985). Presenta un curso benigno (Ingberg y Feuermen 1936).

V. CURSO Y PRONOSTICO

En la época preesteroidea , el pénfigo era una enfermedad invariablemente fatal (Roenigk y Deodhar 1973) . Con la introducción de los corticoesteroides en el tratamiento de este proceso el pronóstico del mismo ha mejorado significativa y estadisticamente , teniendo actualmente una menor mortalidad (Savin 1976) que varía desde un 8% a un 33% , con una variación del 10% (Block y cols 1977 ; Krain 1974 ; Rosemberg 1976) .

El pronóstico de la enfermedad depende de una serie de factores: 1) la edad del enfermo: los pacientes por encima de 50 años en el momento del comienzo tienen un peor pronóstico (Rosenberg y cols 1976, Savin 1981); 2) la extensión: a menor extensión de la enfermedad antes del tratamiento existe un mejor pronóstico (Ryan 1971); 3)dosis de corticoides requeridas para el control (Ahmed y Moy 1982) y 4) variante clínica, siendo el pénfigo vulgar de peor pronóstico (Korman 1987 y Cleveland) y el pénfigo foliáceo de larga evolución (Razzaque-Ahmed 1983; Gomez-Orbaneja 1985).Las causas mas comúnes de muerte son las debidas casi exclusivamente a complicaciones del tratamiento (Quiñones 1985). Le siguen, la infección y la embolia pulmonar (Savin 1981 ; Ahmed y Moy 1982) . El organismo más frecuente causante de infección es el estafilococo aureus. Una septicemia es a veces precedida por una infección tipo neumonia (Savin 1981) . Debido a que la

mayoria de estos paciente se encuentran immunodeprimidos , es frecuente observar infecciones por virus y hongos (Lynch y cols 1978)

El curso de la enfermedad es completamente variable e impredecible . La evolución natural de la enfermedad se conoce con el seguimiento de grandes series de pacientes que han sido controlados durante muchos años (Ahmed y Graham 1980), aproximadamente , el 10% de los pacientes, el 40%estaban libres de enfermedadsin tratamiento y bajas dosis de tratamiento eran requeridas para mantener el 20% de los pacientes en remisión . En el 30% restante , la enfermedad se caracterizó por recurrentes recaidas y remisiones con necesidad de una constante y cuidadosa monitirización del tratamiento, con el fin de mantener el control clínico. La frecuencia de las recaidas es variable y los intervalos entre dos episodios sucesivos pueden variar de 9 meses a 10 años, con un promedio de 3 años y medio (Lever y Schaumburg-Lever 1977) .

VI. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

De acuerdo con la características histológicas y con la localización de la ampolla dentro de la epidermis , los pénfigos pueden ser clasificados de la siguiente forma :

-a)aquellos cuya ampolla se localiza en la parte profunda de la epidermis, justo encima de la capa basal: suprabasal. Dentro de este grupo se incluye el"*pénfigo vulgar y vegetante*

-b)aquellos cuya ampolla se localiza en la porción superficial de la epidermis , a nivel de la capa granular. Son el pénfigo foliáceo y eritematoso(Jordon 1979 ; Ahmed 1980).

PENFIGO VULGAR

MICROSCOPIA OPTICA

EPIDERMIS:

A)lesión inicial:

-espongiosis eosinofílica

-edema intercelular

-separación de los puentes intercelulares

-formación de grietas suprabasales

B)lesión de estado:

-contenido de la ampolla:

.células de "*Tzank*"

.infiltrado inflamatorio:

linfocitos

histiocitos

monocitos

polinucleares

-suelo de la ampolla:

.vellosidades

.células basales en forma de hilera de lápidas"

C)lesión antigua:

-ampolla intraepidermica y varias hileras de células malpighiana

-capa de células basales adheridas a la dermis

-crecimiento descendente de las bandas epidérmicas

DERMIS:

-***A)lesión inicial***: discreto infiltrado inflamatorio debajo de la ampolla: "eosinófilos"

-***B)lesión antigua***: intenso infiltrado inflamatorio de identica localización, eosinófilos y plasmácas

MICROSCOPIA ELECTRONICA :

-disolución de la sustancia del cemento intercelular

-proliferación de microvellosidades

-retracción de tonofilamentos

-degeneración de las células acantolíticas

-invasión de macrófagos en fase precoz y eosinófilos neutrófilos en fases tardías

-cambios destructivos de las células basales

-cambios en la lámina basal.

MICROSCOPIA OPTICA

La formación de la ampolla se lleva a cabo por un mecanismo denominado *"acantolisis"*. Consiste en la pérdida de cohexión entre las células epiteliales , originando una separación entre las mismas con la formación de de pequeñas fisuras o grietas en fases iniciales y en fases posteriores verdaderas ampollas, de localización predominante en la parte inferior de la epidermis: suprabasal (Civate 1943 ; Tappeiner y cols. 1962; Lever 1965: Ackerman 1978 ; Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Aunque la acantolisis constituye el hallazgo histopatológico fundamental de numerosas entidades clínico-patológicas , el pénfigo constituye el ejemplo más claro del proceso acantolítico motivado por un trastorno immunopatológico , que pone en marcha diversos mecanismos enzimáticos produciendo la destrucción del cemento intercelular (Fonseca y Contreras 1987)

A nivel de la capa de células basales , se observan identicos cambios , es decir, separación entre ellas debido a la pérdida de los puentes intercelulares . Sin embargo , la unión de las mismas a la dermis permanece intacta ,

dando el aspecto característico a modo de "*hilera de lápidas*" (Director 1952). En las lesiones iniciales, el suelo de la ampolla de encuentra formado por una sólo capa de células basales, a medida que la lesión evoluciona, se pueden observar varias capas, debido a un proceso de reepitelización (Fonseca y Contreras 1987).

En la fase precoz de la formación de la ampolla , el infiltrado inflamatorio es escaso , aunque en algunos casos se observa una invasión epidérmica por eosinófilos antes de que la acantolisis se haga evidente . Es la denominada "*espongiosis eosinofílica*" o "*formación de microabcesos*" . La acantolisis, puede o no estar presente entre o adyacente a las áreas de espongiosis eosinofílica (Emmerson y Wilson-Jones 1968). Dichos autores, describen la imagen del siguiente modo:

Espongiosis: afecta predominantemente a la parte media y baja de la epidermis. El marcado edema intercelular conduce en algunos puntos a la formación de pequeñas vesículas de tamaño considerable. En algunas de las áreas espongióticas, las células epidérmicas aparecen elongadas en forma de huso de disposición vertical. Pueden observarse células de aspecto comprimido alrededor de las vesículas espongióticas.

Infiltración eosinofílica de la epidermis: el infiltrado por eosinófilos se observa, la mayoria de las veces, bajo un

apecto difuso, infiltrando la epidermis edematosa (siguiendo intimamente la distribución de la espongiosis y vesiculación aunque en algunos puntos se forman microabscesos

Para estos autores, la espongiosis eosinofílica se trata de un cambio histopatológico de acontecimiento precoz en el pénfigo y puede observarse en ausencia de cambios histopatológicos habituales de la enfermedad o bien asociarse a ellos.

La ampolla en el pénfigo vulgar , contiene células o grupos de células que , debido a la pérdida de coherencia entre unas y otras se encuentran libres dentro de la cavidad ampollar . Son células acantolíticas , redondeadas , con gran núcleo hipercromático y citoplasma homogéneo . Se les denomina "*células de Tzanck*" (Tzanck 1948) . El líquido que invade la ampolla , presenta linfocitos , histiocitos y monocitos así como polinucleares y sobre todo células Malpighianas acantolíticas y desprovistas de fibrina. Con frecuencia , en el suelo de la ampolla , incluso en estadio reciente , se observa crecimiento ascendente irregular de las papilas , tapizadas por una sóla hilera de células basales , denominadas vellosidades . Adicionalmente existe proliferación descendente de las bandas de células epidérmicas en los espacios interpapilares La acantolisis puede tambien afectar a la vaina radicular externa del pelo (Lever y Schaumburg 1983) .

Las áreas denudadas , muestran habitualmente la capa de células basales adherida a la dermis. Durante la etapa de curación , puede haber un grado considerable de proliferación ascendente irregular de las vellosidades , y crecimiento descendente de las bandas epidérmicas interpapilares . El cuadro histológico se aproxima en estos casos , al observado en el pénfigo vegetante (Lever y Schaumburg-Lever 1983; Fonseca y Contreras 19897).

La dermis en las ampollas recientes, presentan generalmente discretainflamación,compuesta por eosinófilos. En las lesiones antiguas , se observa un considerado infiltrado inflamatorio , que incluye eosinófilos y células plasmáticas (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Las lesiones orales que aparecen en el pénfigo , suelen preceder a las lesiones de la piel y aún en presencia de dichas lesiones es a menudo más aconsejable realizar el diagnóstico de la lesión mucosa , ya que a este nivel rara vez cura con cicatriz y es menos suceptible a la infección bacteriana (McCartly y cols 1964). Es muy sugestivo el hecho de que las características de acantolisis en el pénfigo , son más consistentes en las lesiones orales que en las cutáneas. Las caracteristicas histológicas de las lesiones orales son idénticas a las observadas en las biopsias de piel , pero al ser el techo de la ampolla delgado, la ruptura es muy frecuente dando lugar a necrosis. Las

células epiteliales son rápidamente descamadas o destruidas en la afección oral y las áreas quedan ulceradas con un corion expuesto a la superficie (Shkalar y Meyer 1961).

MICROSCOPIA ELECTRONICA

La microscopia electrónica junto con los estudios immunológicos , van dirigidos al conocimiento del lugar donde se inicia la lesión, asi, como el aclaramiento de la causa del proceso acantolítico (Hashimoto y Lever 1967; Wolff y Schreimer 1971) .

Wilgram y cols. (1961) consideran que el defecto primario consiste en una lesión de los tonofilamentos , dando lugar a la acantolisis . Por el contrario para Braum-Falco y Vogell (1965), la primera lesión ocurre a nivel de los desmosoma con la consiguiente perdida de la capacidad de las células epiteliales de permanecer unidas . Para Hashimoto y Lever (1967) la lesión primaria es la disolución de la sustancia intercelular, siendo este hecho más evidente en las lesiones orales , donde existen pocos desmosomas y la sustancia del cemento intercelular es la que proporciona la unión. Dichos autores, por lo tanto, consideran la apertura y disolución de los desmosomasun proceso secundario. La sustancia intercelular se disuelve primero en las áreas no desmosómicas y posteriormente en las intradesmosómicas (Lever y Schaumburg-Lever 1983) .

En el estadio inicial de la formación de la ampolla, se observa la presencia de numerosos macrófagos invadiendo las grietas localizadas immediatamente superior a la capa de células basales (Honma 1979), hecho que sugiere la participación de los mismos en el proceso . En estadios posteriores la invasión se lleva a cabo por eosinófilos y neutrófilos .

Más tarde , ocurre una proliferación de microvellosidades en los espacios intercelulares , retracción de tonofilamentos hacia el área perinuclear y degeneración final de las células acantolíticas . No se produce disqueratosis como consecuencia de esta degeneración (Lever y Schaumburg-Lever 1983)

La cohexión de las células basales con la dermis no se afecta y este hecho se pone en evidencia con la utilización del rojo rutenio , al no penetrar en este área de piel normal . Por el contrario el espacio situado entre la membrana plasmática de las células basales con sus hemidesmosomas y la lámina basal está cruzado por innumerables filamentos , los filamentos de anclaje (Hashimoto y Lever 1970). A pesar de que estos autores en 1967 observan que la lámina basal queda intacta en lesiones avanzadas , estudios recientes revelan que estos hallazgos varian de sección a sección (Honna y cols 1987) . La lámina basal puede quedar completamente intacta y continua o

presentar diversos cambios . En algunas secciones se puede ver que se encuentra unida a las células basales con intactos hemidesmosomas como fué descrito por Hashimoto y Lever (1967) , mientras que en otras secciones fué completamente separada de las células basales . Los cambios destructivos que pueden observarse consisten en interrupción e irregularidad en la condensación o incompleta o completa desaparición de las células basales fragmentación y reduplicación. Estos cambios degenerativos pueden se secundarios al daño producido en el tejido de unión epitelial-conectivo por la presencia de agentes nocivos, estímulos o un hipofuncionamiento de las células basales , con disminución de la capacidad para sintetizar nueva lámina basal (Honma y cols 1987) .

La capa de células basales que forman el suelo de la ampolla se encuentra sometida a estímulos externos, incluyendo antígenos, los cuales, pueden inducir reacciones de hipersensibilidad, hecho sugerido por la observación de infiltración de mastocitos a nivel de la lámina basal y lámina propia . Estos cambios destructivos y degenerativos de la lámina basal pueden ser debidos a mediadores químicos liberados por mastocitos (Honma y Saito 1978) .

En el tejido de unión epitelial-conectivo se pueden observar unos cuerpos filamentosos , encontrados en otras condiciones dermatológicas (LES , liquen plano etc.)(El-Labban 1970 ;

Kobayashi y Asboe-Hansen 1974 ; Horiguchi y cols 1985) . Los cuerpos filamentosos , identicos a los cuerpos hialinos eosinófilos o cuerpos de Civate , se piensa que derivan de queratinocitos sometidos a un proceso degenerativo denominado "*apoptosis*" (Weedon 1974). Dicho proceso parece tratarse de un mecanismo de autoregulacion de la población celular (Wyllie 1985) . Los cuerpos filamentosos pueden encontrarse en la capa de células basales como grandes masas o en la parte alta de la lámina propia como pequeñas masas fragmentadas . El modo en que dichos cuerpos cuerpos afectan al progreso del pénfigo vulgar debe de seguir sometido a estudios posteriores (Honma y cols 1987).

PENFIGO VEGETANTE

TIPO NEVMAN

MICROSCOPIA OPTICA

EPIDERMIS

A) lesión inicial :

-identicas al pénfigo vulgar

-microabcesos por eosinófilos

B) lesion antigua :

-vellosidades y proliferaciones descendentes de las bandas epiteliales más pronunciadas

-vegetaciones verrugosas :

-recientes : papilomatosis
acantosis
abscesos intraepidérmicos por eosinófilos

-antiguas : papilomatosis
hiperqueratosis
abscesos por eosinófilos

DERMIS

infiltrado inflamatorio por eosinófilos

MICROSCOPIA ELECTRONICA

similar al pénfigo vulgar

TIPO PIODERMITIS VEGETANTE DE HALLOPEAU

MICROSCOPIA OPTICA

EPIDERMIS

A)lesión inicial : pustulas

acantolisis

B)lesión antigua : vegetaciones verrugosas

abscesos intraepidérmicos

DERMIS

- infiltrado inflamatorio compuesto por eosinófilos

MICROSCOPIA ELECTRONICA

-igual al anterior

MICROSCOPIA OPTICA

El pénfigo vegetante se divide en dos variantes :

-pénfigo vegetante de Newmann

-pénfigo vegetante tipo Hallopeau .

El pénfigo vegetante tipo Newman , es una variante del pénfigo vulgar en el que las áreas denudadas tienen tendencia a presentar lesiones papilomatosas

La piodermitis vegetante de Hallopeau , se caracteriza por la formación de pústulas como lesión primaria en lugar de las ampollas características .

En el tipo más habitual de pénfigo vegetante , el tipo Newman , las lesiones iniciales consisten , en ampollas y áreas denudadas , con cuadro histológico identico al descrito en el pénfigo vulgar. No obstante,la formación de vellosidades y la proliferación descendente de las crestas epiteliales es más pronunciada que en el pénfigo vulgar. Posteriormente, se observan vegetaciones verrugosas caracterizada por acantolisis y papilomatosis considerables Si bien la acantosis no siempre se observa , lo contrario ocurre con los abscesos intraepidérmicos compuestos casi totalmente por eosinófilos . Estos abscesos muy característicos del pénfigo vegetante, son considerados

diagnóstico (Director 1952) y corresponden a las lesiones iniciales (Lever 1965). En las vegetaciones antiguas sin embargo, se observa solamente papilomatosis e hiperqueratosis considerables y pocos o ningún eosinófilo , dejando de ser éste cuadro histológico diagnóstico.

En la piodermitis vegetante de Hallopeau , las lesiones consisten en pústulas que muestran acantosis con formación de grietas y cavidades pequeñas de ubicación suprabasal . El contenido de estas cavidades está compuesta por eosinófilos y células acantolíticas (Rockl 1964). En toda la epidermis , así como en la dermis superior , se observa un infiltrado inflamatorio marcado, compuesto principalmente por eosinófilos (Pearson y cols 1980) . Las vegetaciones verrugosas presentan el mismo cuadro histológico que las observadas en el tipo Newman, incluyendo los abscesos intraepidérmicos.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Los cambios son idénticos a los observados en el pénfigo vulgar (Lever y Schaumburg-Lever 1983) .

PENFIGO FOLIACEO

MICROSCOPIA OPTICA

EPIDERMIS:

A) lesion inicial :

-acantosis en capa granulosa o immediatamente por debajo de ella

-ampolla de ubicación subcorneana

-ocasionalmente grietas

B) lesión antigua :

-acantosis y papilomatosis leve

-hiperqueratosis y paraqueratosis

-cambios disqueratósicos en la capa granulosa

-células granulosas que recuerdan a un Darier

DERMIS :

-infiltrado inflamatorio: eosinófilos

MICROSCOPIA ELECTRONICA

-acantolisis intensa en epidermis superior

-ligera acantolisis en la totalidad de la dermis

-disminución del número de desmosomas

-evidencia de disqueratosis

. organización perinuclear de los tonofilamentos

. homogenización de los haces tonofilamentos periféricos.

-aumento de queratinocitos en capa granulosa.

MICROSCOPIA OPTICA

Los cambios más precoces consisten en áreas de acantolisis en la epidermis superior , a nivel de la capa granulosa, immediatamente por debajo de ella, dando lugar a la formación de grietas de localización superficial a menudo subcorneana. Posteriormente, estas grietas se transforman en ampollas superficiales , subcorneanas , con acantolisis en el suelo y techo (Rook y Whimster 1950 ; Lever 1965).

Las células situadas alrededor de la grieta carecen de puentes intercelulares , por lo que tienen tendencia a desprenderse en el espacio formado por ésta . En ocasiones el número de células acantolíticas existentes alrededor de la ampolla y grietas en el pénfigo foliáceo es pequeño siendo necesario buscarlas con esmero. Ocasionalmente se forman grietas secundarias , que determinan , desprendimientos de la parte media de la epidermis . El desprendimiento que se observa en el pénfigo vulgar immediatamente superior a la capa basal se produce sólo en muy pocas ocasiones y en caso de hacerlo será en áreas muy limitadas (Perry 1961) .

En las lesiones más antiguas , se observa una acantosis y papilomatosis de grado leve , junto a hiperqueratosis y paraqueratosis . A veces dicha hiperqueratosis se asocia a tapón queratósico de los folículos . En las áreas donde la hiperqueratosis está presente , el espesor de la granulosa está aumentado . Un dato significativo que se observa con frecuencia en las lesiones antiguas del pénfigo foliáceo y que sirve para diagnóstico de dicha enfermedad es la presencia de cambios disqueratósicos en las células de la capa granulosa. Estas células muestran acantolisis y aparecen intensamente basófilas y contraidas , recordando de esta forma a los gránulos observados en la enfermedad de Darier (Wilgram y cols. 1964).

La espongiosis eosinofílica ya mencionada en el pénfigo vulgar y vegetante , puede ser tambien observada en el pénfigo foliáceo . La permeabilidad de la epidermis con eosinófilos y pústulas intraepidérmicas se observan junto con la acantolisis. En la dermis se observa un moderado infiltrado inflamatorio constituido principalmente por eosinófilos y en el interior de la ampolla células acantolíticas (Lever y Schaumburg-Lever 1983; Fonseca y Contreras 1987) .

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Se observa pérdida precoz de la sustancia intercelularjunto con disminución del número de desmosomas, reemplazandose por vellosidades tortuosas. La acantolísis se observa de forma más pronunciada en las capas más superiores de la epidermis (Lever y Hashimoto 1969). A nivel de la porción media de la misma la mayoria de las células presentan organización perinuclear de los tonofilamentos y homogenización de los haces tonofilamentosos periféricos , evidenciando la disqueratosis A nivel de las células de la capa granulosa , la cantidad de queratinosomas está aumentada (Wilgram y cols.1964) .

PENFIGO ERITEMATOSO

MICROSCOPIA OPTICA :

-similar al pénfigo foliáceo

MICROSCOPIA ELECTRONICA

-similar al pénfigo foliáceo

MICROSCOPIA OPTICA

El cuadro histopatológico que presenta , es similar al observado en el pénfigo foliáceo. En las lesiones antiguas , la hiperqueratosis folicular con acantolisis y la disqueratosis de la capa granulosa a menudo son pronunciadas (Lever y Schaumburg-Lever 1983) .

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Los hallazgos observados en este tipo de lesión son similares a los descritos anteriormente en el pénfigo foliáceo (Lever y Schaumburg-Lever 1983) .

Técnicas de inmunofluorescencia

La immunofluorescencia , representa actualmente , una técnica esencial en la clínica immunopatológica . Ella contribuye en particular al diagnóstico de diversas enfermedades. Tiene como base la caracterización de antígenos en tejidos y células.

IMMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA

El hallazgo patognomónico encontrado en todas las formas de pénfigo es la unión de immunoglobulina a la sustancia intercelular de la epidermis . La immunoglobulina observada con mayor frecuencia es la IgG y ocasionalmente, en el 30-50% de los pacientes IgA e IgM (Judd y Lever 1979). La demostración de depósitos lineales de IgG en el espacio intercelular se encuentra en el 100% de los pacientes con enfermedad activa y es considerado por la mayoria de los autores como requisito para el diagnóstico de pénfigo (Ahmed y cols., 1980; Moy y Jordon 1983). En más del 50% de los pacientes, se observan depósitos de C3 en el espacio intercelular (Judd y Lever 1979) y en alguna ocasión de C1q y C4 (Beutner y Jordan 1964).

En alguna ocasión, junto a los depósitos intercelulares, podemos observar , depósitos granulares de IgG y C3 en la unión dermo-epidérmica similares a los observados en el Lupus eritematoso (LE) , pero sin anticuerpos antinucleares

y con negatividad del fenómeno LE. Los hallazgos immunológicos concomitantes pueden ser una coincidencia , sin embargo, pueden sugerir la coexistencia del fenómeno característico immunológico de ambos , pénfigo vulgar y lupus eritematoso en las mismas lesiones (Kieve 1980) .

En el pénfigo vulgar , el depósito de immunoglobulinas ocurre en la sustancia intercelular de toda la epidermis . Igual ocurre en el Pénfigo vegetante, sin embargo en el tipo foliáceo y el eritematoso los depósitos aparecen sólo en la capa más superficial de la epidermis. Hasta ahora estos patrones de inmunofluorescencia directa son de gran ayuda para diferenciar estas cuatro variantes de pénfigo (Ahmed 1984).

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

La finalidad de esta técnica consiste, en la detección de anticuerpos circulantes contra la sustancia intercelular de la epidermis, que se observan aproximadamente en el 90% de los sueros de los pacientes con pénfigo. Estos anticuerpos anti-sustancia intercelular son de la clae IgG, con todas sus subclases (Sams y Shur 1973) y se observan en todas las formas de pénfigo (Ahmed 1984).

Estos anticuerpos circulantes, se han descrito en numerosas ocasiones como importantes marcadores del pronóstico y evo-

lución de los pacientes. Para algunos autores, existe una correlación entre el titulo de anticuerpos y la actividad de la enfermedad, considerándolo marcador importante para comprobar el efecto del tratamiento en los pacientes y para evitar una recidiva, ya que el aumento brusco del título de anticuerpos puede preceder en dos o cuatro semanas a una reactivación de la enfermedad (Chorzelski y cols., 1966; Beutner y cols 1970 ; Sams y cols 1971 ; O´ Lauglin y cols 1978). Aunque Fitzpatrick y Newcomer (1978), demuestran una relación estadísticamente significativa entre el título de anticuerpos y los cambios en la actividad de la enfermedad , opinan que esta correlación no es suficiente para ser utilizada como guia de pronóstico y tratamiento.

Se piensa que el calcio podria aumentar la sensibilidad de la técnica de inmunofluorescencia por estabilización de las proteinas asociadas con el antigeno del pénfigo o por estabilización del propio antígenoo por facilitar la unión del anticuerpo del pénfigo al antígeno o protección del antígeno a la proteolis (Matis y cols. 1987) .

Si bien la presencia de estos auto-anticuerpos circulantes contra la sustancia intercelular, se consideran diagnóstico de pénfigo, existen algunos reportajes donde describen estos anticuerpos en pacientes que no presentan la enfermedad, e incluyen: quemaduras (Triftshauser y cols., 1971), reacción

a la penicilina (Fellner y Prutkin 1970), penfigoide ampolloso y cicatricial, necrolísis epidérmica tóxica y liquen plano (Ahmed y Workman 1983), así como en pacientes con grupos sanguíneos A y B (Grop e Inderbitzen 1967). En un estudio realizado , aproximadamente el 1% de 1500 pacientes presentaban anticuerpos circulantes tipo pénfigo en ausencia de manifestación cutánea evidente. Ninguno de ellos desarrolló posteriormente la enfermedad (Ahmed y Workman 1983).

Se han encontrado inmunocomplejos circulantes en algunos pacientes con pénfigo (Ahmed y cols. 1983). Tappeiner y cols., en 1977, observa que presentan una correlación con la presencia de enfermedad activa. Lawley y Hall (1981), fueron incapaces de verificar estos hallazgos. El papel de los mismos en el pénfigo no es bien conocido y es probable que sea la consecuencia y no la causa del daño tisular (Lawley y Hall 1981)

MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA

Esta técnica revela en piel lesional la presencia de depósitos de inmunoreactantes en el espacio intercelular confinado a la membrana celular, sin extensión dentro del citoplasma (Wolff y Schreiner 1971).

VII. TRATAMIENTO

Antes del advenimiento de los corticoides, el pénfigo era una enfermedad potencialmente letal. En la actualidad gracias ellos, el pronóstico ha mejorado (Bystryn 1984).

La evolución en el tratamiento el pénfigo, puede agruparse en tres etapas o fases:

-*la primera*, fase preadrenal-esteroidea, el pénfigo era una enfermedad fatal con una mortalidad superior al 60-90% (Combes y Canizares 1950), el resto se recuperaba pero tal vez el diagnóstico era inexacto.

-*una segunda*, fase adrenal esteroidea, en la que se extiende el uso de corticoides sistémicos. La mortalidad disminuye drasticamente a una media del 15-45% (Ryan 1971; Rosenberg y cols., 1976; Lever y White 1963) y

-*la tercera fase*, en la que se introduce la terapia coadyuvante (immunosupresores, dapsona, sales de oro y plasmaféresis). La mortalidad disminuye al 29%

Corticoides:

Los corticoesteroides sistémicos, constituyen actualmente, el tratamiento fundamental en el pénfigo. Introducidos por Thorn y cols., en el año 1950 fueron popularizados por Costello y cols.,en 1957 y Lever y White en 1963. Deben ser utilizados a dosis altas para conseguir la remisión o estabilización del cuadro ampolloso. En las fases agudas de la enfermedad, son necesarias dosis muy elevadas de

corticoides, posteriormente, se van reduciendo hasta llegar a dosis mínimas de mantenimiento (morbidistasis), con el consiguiente aumento en caso de recidivas. Debido a la aparición de graves efectos secundarios, es importante asociarlos a una terapia coadyuvante (Bystryn y cols., 1984)

La prednisona, es la droga de elección. La dosis inicial, aunque siempre elevada, varia de 120 a 180 mgrs./dia (Lever y White 1963) con aumento de 60-120 mgrs. cada 5 dias hasta el cese de nuevos brotes. Stewart (1980) y Dulanto (1981), sitúan la dosis inicial en 180mgrs./dia y aumentan a 240-360mgrs.,/dia si a los 5 dias del comienzo del tratamiento aparecen nuevas lesiones. En la experiencia de Lever y Schaumburg-Lever, una dosis de 200-240 mgrs./dia, consigue una remisión del proceso en 6-7 semanas, quedando ligeras lesiones residuales.

A medida que el proceso es controlado, la dosis de prednisona se disminuye, administrando una sóla dosis por la mañana, para pasar a dosis en dias alalternos (con el consiguiente aumento de la misma. Finalmente se iisminuye a 5-10mgrs./dia. Si se produce una recidiva, se vuelve a aumentar la dosis (Bystrin 1984).

Las lesiones de la cavidad oral, son dificiles de tratar, responden poco a la terapia y pueden persistir durante mucho tiempo tras la curación de la lesión cutánea (Grupper 1966;

Jordon 1987). En estas lesiones, al igual que en las formas superficiales de pénfigo (pénfigo foliáceo), se administran dosis de 60-100 diarios (Bystrin 1984).

Los efectos colaterales de los corticoides administrados a largo plazo, son bien conocidos y por lo tanto se deben prevenir y controlar. Los pacientes, pueden presentar un aspecto Cushinoide, aplastamiento vertebral, diabetes, infecciones, miopatías, alteraciones hidroelectrolíticas, perforación y ulceración del tracto gastrointestinal, toxicidad del sistema nervios central. En la fase aguda de la enfermedad, con altas dosis de corticoides, las infecciones, son una preocupación primordial y causa más frecuente de muerte en estos pacientes. La etiología es debida a gérmenes oportunistas tales como bacterias Gram-, hongos y micobacterias. Es esencialla vigilancia y tratamiento antimicrobiano lo antes posible (Jordon 1987).

La administración intravenosa de corticotropina (ACTH) a dosis diarias de 40-80 unidades ayuda al control de la enfermedad (Jordon 1987).

Debido a la frecuencia de complicaciónes, consecuencia de las altas dosis de corticoides, es necesario incluir una terapia coadyuvante en el tratamiento del pénfigo. En esta se incluyen, drogas immunosupresoras, sales de oro, dapsona y corticoides intralesionales (Bystryn 1984).

Inmunosupresores: Las drogas immunosupresoras, se introducen trás una dosis inicial de corticoides (Bystryn 1984).

El metotrexate, de administración oral o intramuscular, a dosis de 25-35 mgrs a la semana (Lever 1972). debido a su hepatotoxicidad, se debe realizar una continua monitorización del enfermo. En la actualidad está practicamente abandonado, debido a la facilidad con que provoca infecciones (Jablonska y Chorzelski 1970; Ryan 1971).

La ciclofosfamida (cytoxan), por sus propiedades antiinflamatorias e immunosupresoras, se emplean en el tratamiento del pénfigo (Mckelvey 1971; Krain 1972). Se administran a dosis iniciales de 100-200 mgrs./dia, manteniendo la dosis de 100 mgrs/dia dos o tres semanas después.

La azatioprina (imuran), es el agente immunosupresos más empleado en la enfermedad, se utiliza a dosis de 50-150 mgrs./dia. Después del uso de esta droga durante tres o cuatro semanas, la dosis de corticoesteroides puede ser reducida significativamente, para pasar a dosis alternas e incluso discontinuas, observandose una reducción de mortalidad del 5% ((Wolff 1976; Ahmed 1980).

La ciclosporina, agente inmunosupresor que actúa sobre los linfocitos T Helper, se utilizó inicialmente en la reacción de injerto contra huesped, se ha observado beneficioso en el tratamiento del pénfigo (Thivolket y cols., 1985; Barthelemy y cols., 1988), permitiendo un control de los pacientes resistente a corticoterapia. El efecto secundario más importante es la manifestación clinica de una disfunción renal.

Los immunosupresores, administrados solos, controlan únicamente cuadros leves (Ebringer y Mckay 1969; Roenigk y Deodhar 1973). Cuando se utilizan junto a corticoides, controlan cuadros más severos. La importancia de esta observación es dificil de evaluar. Asociados a corticoides, permiten disminuir las dosis de los mismo y por consiguiente los efectos secundarios. Cuando la dosis de corticoides se disminuye a 40-60 mgrs., se puede añadir un immunosupresor. Recientemente, en un estudio realizado, se llega a la conclusión de que en los pacientes tratados con corticoesteroides e inmunosupresores la mortalidad es menor que en los tratados sólo con los primeros (Smolle 1985). Los efectos colaterales de los immunosupresores, incluyen, toxicidad de la médula ósea y hepatotoxicidad. La ciclofosfamidapuede inducir esterilidad en hombres y mujeres así como cistitis hemorrágica. Quizás lo más preocupante sea la creciente prueba de que la administración prolongada de las drogas immunosupresoras está asociada con un riesgo

aumentado de cancer (Penn 1979). Por esta razón existen serias dudas en cuanto a mantener el tratamiento con immunosupresores en individuos con una espectativa de vida apreciable. Por último, los pacientes que reciben tanto corticoides como immunosupresores, probablemente tienen una mayor incidencia de infección que si se diera cualquiera de las dos drogas sólas (Bystrin 1984).

Sales de oro:

Una interesante alternativa en el tratamiento prolongado del pénfigo, es la crisoterapia. Fueron introducidas en el tratamiento del mismo por Penneys y cols., en 1976. Se emplea tanto en forma de tiomalato sódico como en forma de aurotioglucosa via intramuscular una vez por semana. Una posible pauta seria la siguiente: una dosis inicial de 10 mgrs de tiomalato sódico intramuscular, siete dias más tarde 25 mgrs. tambien intramuscular, 50mgrs. semanalmente hasta conseguir mejoria clínica y disminución de anticuerpos circulantes o desarrollar toxicidad, o un total de 1 grs que permeta disminuir la dosis de corticoides. Como terapia de mantenimiento se pueden administrar dosi de 50mgrs intramuscular cada 2-4 semanas (Jordon 1987). Recientemente, Wall y Keczkes (1987), informan de la respuesta satisfactoria de un paciente con pénfigo foliáceo al tratamiento coadyuvante con aurotiomalato sódico a los tres meses de iniciada la terapia.

la verdadera eficacia de las sales de oro no se puede conocer, ya que junto a ellas, los pacientes reciben otro tratamiento adicional (Penneys 1976; Bystryn 1984).

No se sabe, si los pacientes tratados con sales de oro y corticoides, presentan más o menos efectos secundarios que los tratados exclusivamente con corticoesteroides. Si bien los efectos colaterales de la terapia con oro son menos severos que con los corticoides, resulta preocupante que en los estudios realizados por el consejo médico de Inglaterra, el oro fué el que se asoció con la mortalidad más elevada (Girdwood 1974).

Los efectos secundarios más comunes son, supresión de la médula ósea, toxicidad renal y reacciones cutáneas . La urotioglucosa parece tener menos efectos secundarios que el tiomalato sódico (Rothermich y cols., 1976), tal vez por su absorción más lenta.

Recientemente, se ha introducido un preparado oral, la auranofin (AF), (Salomon y cols., 1986). Se distingue del tiomalato sódico por sus propiedades físicas, químicas y farmacocinéticas. La AF tiene más propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas y escasas cargas iónicas por lo que es más fácil su absorción oral, penetración de la membrana plasmática y aumento de la concentración linfocitaria de sales de oro (Lorber y cols., 1982).

El mecanismo de acción de las sales de oro en el pénfigo, parece deberse a la capacidad de modular el sistema immune. Se ha demostrado que la AF disminuye la capacidad del suero immune de rata para participar en la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (Walz 1982), disminuye la respuesta inflamatoria y la fagocitosis por polinucleares humanos (Davis y cols., 1983), asi como la liberación de enzimas (mecanismo totalmente aceptado en la formación de la acantolisis) (Singer y cols., 1985).

Plasmaféresis:

La plasmaféresis, se utiliza para el tratamiento de numerosas enfermedades mediadas immunológicamente (Becker y cols., 1977). Fué propuesta por Ruocco y cols., en 1975 e introducida en el tratamiento del pénfigo al conocer la patogénia immunológica del mismo (Ruocco y cols 1978). Se utiliza especialmente en casos de pénfigos graves (Roujeau y cols., 1982-1984).

Consiste en extraer sangre al paciente, separar el plasma de los elementos celulares y reinfundirlos al individuo junto con suero salino o plasma fresco humano para mantener el volumen sanguíneo. De esta forma, se eliminan los anticuerpos circulantes, actuando por lo tanto sobre la causa del proceso y no sólo sobre los síntomas como hacen los otros tratamientos. Para conseguir una efectiva reducción de los niveles de anticuerpos, el procedimiento

debe realizarse varias veces por semana y probablemente asociado a drogas immunosupresoraso prednisona, para prevenir el efecto de rebote de anticuerpos por un mecanismo de Fee-Back (Bystrin y cols., 1970). Tras cada sesión de plasmaféresis, los niveles circulantes de anticuerpos se reducen al 50-75%, sin embargo a los 2-4 dias vuelven a elevarse. Bystrin y cols. en el año 1970, estudian el fenómeno en animales y demuestran que el rebote de anticuerpos es debido por una parte a la distribución de los mismos desde el espacio extravascular y en parte por la nueva síntesis de anticuerpos.

Clinicamente, dejan de aparecer nuevas lesiones en un espacio de tiempo de 1-3 dias, en pacientes que no responden a tratamiento con otras drogas.

Aunque en la mayoria de los casos se observa mejoria, es dificil evaluar la verdadera efectividad ya que se administra de forma simultánea corticoides e immunosupresores (Bystrin y cols., 1984). Recientemente, Fine y cols., (1988), describen el caso de un niño con un pénfigo vulgar generalizado junto a títulos muy altos de anticuerpos circulantes Se comenzó el tratamiento, con dosis altas de corticoesteroides orales, no obteniendose mejoria, lo que motivó su tratamiento con pulsoterapia intravenosa con corticoesteroides, seguidos por plasmaféresis y despues, por una combinación de tratamiento immunosupresor

(prednisona y azatioprina). Se consiguió una rápida respuesta clínica junto a una disminución y posterior eliminación de los anticuerpos circulantes. Una reagudización de la enfermedad se controló facilmente con un tratamiento corto a dosis bajas de corticoesteroides orales.

No existe mucha experiencia respecto al tratamiento del pénfigo con la dapsona, excepto en casos individuales o grupos pequeños de pacientes. El pénfigo superficial y pénfigo en estadios iniciales con títulos negativos o bajos de anticuerpos circulantes parecen responder bien a esta terapia , con disminución de las lesiones en dos semanas de tratamiento (Knight 1976; Jablonska y Chorzelski 1981; Basset y cols., 1987). Bystrin y cols. (1984) utilizan esta droga a dosis de 100-300 mgrs./diajunto con prednisona. Los pacientes mejoran dentro de las dos semanas siguientes al comienzo del tratamiento y permiten disminuir la dosis de corticoides.

Pulsoterapia

Bystrin (1984) incluye este tratamiento como coadyuvante a dosis de 1mgr/Kg/dia durante 5 dias de metil-prednisolona.

Tratamiento local:

Los corticoides intralesionales, es una forma de tratamiento poco conocida y se tiene poca experiencia al respecto (Bystrin 1984). La efectividad de este tratamiento, es más

fácil de evaluar que la de las drogas sistémicas ya que la mejoria de una lesión inyectada puede ser comparada con otra no tratada en el mismo paciente. Se utiliza el acetónido de triancinolona diluido en suero salino a dosis de 3-4 mgrs./ml. En los casos de afectación oral, se utilizan dosis más elevadas (7-10 mgrs./ml), por ser más resistentes a la atrofia, complicación más frecuente.

PENFIGOIDE

I. DEFINICION

El penfigoide ampolloso, es una enfermedad cutánea adquirida y crónica, con características clínicas, histológicas e immunológicas bien definidas (Person y Rogers 1976).

Se caracteriza, por la formación de grandes ampollas de consistencia tensa y distribución amplia. Histológicamente dichas ampollas se localizan a nivel subepidérmico y la ultraestructura permite fijarla en la lámina lúcida. Inmunologicamente, se observan depósitos de inmunoglobulinas especialmente del tipo IgG a nivel de la membrana basal, junto con anticuerpos circulantes contra la misma, en la mayoria de los casos (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Se han reconocido algunas variantes:
-la forma infantil, muy similar a la del adulto (Lever 1965)
-la forma localizada, reponde a los corticoides más eficazmente y a veces puede generalizarse (Stanley 1983)
-forma vesicular (Bean ycols 1976) y
-forma hiperqueratósica (Provost y cols., 1979)

II. INCIDENCIA, EDAD, SEXO

Según las estadísticas el penfigoide ampolloso aparece con una frecuencia superior al pénfigo, con una proporción de 2/1 (Pye 1986).

Afecta preferentemente a adultos entre los 65-75 años (Stanley 1983; Jordon 1987), sin embargo, se han descrito observaciones en la infancia (Bean 1974; Stewart 1980; Stanley 1983) de pronóstico grave (Stewart 1980).

No existe distinción de sexo. Por debajo de los 60 años, el sexo femenino parece que se afecta con mayor frecuencia y por encima de los 70 al contrario, aumentando el predominio en décadas posteriores (Ahmed y cols., 1977; Person y Rogers 1977).

III. ETIOPATOGENIA

La etiología del penfigoide ampolloso es desconocida. La única patogenia admitida es la inmunológica.

La mayoria de los pacientes no presentan historia de factores precipitantes y desencadenantes, sin embargo, algunos autores observan precipitación o exacerbación por: a) luz ultravioleta (Koerber y cols., 1978), psolarenos y radioterapia (Duschet y cols., 1988), con lesiones limitadas al área de irradiación
b) irritantes químicos tópicos tales como, antralina, alquitran etc. c)ingestión de drogas sistémicas (furosemida y practolol, pilocarpina) (Fellner y Katz 1976; Patten y cols., 1976).

A diferencia del pénfigo, no se observa predominio de la enfermedad en ninguna raza, ni asosciación con ningún antígeno HLA (Ahmed y cols., 1984).

MECANISMO DE FORMACION DE LA AMPOLLA:

La separación dermo-epidérmica, y posterior formación de la ampolla, es resultado de la lesión a uno o más componentes de la membrana basal responsable de la adherencia dermo-epidérmica (Gammon 1982) por determinadas enzimas (proteasas) ó productos leucocitarios. Esto es sugerido por las características histológicas presentes en las lesiones:
-1)un infiltrado inflamatorio en dermis que precede a la

separación dermo-epidérmica.

-2) presencia de leucocitos activados en dermis en contacto con las estructuras de la membrana basal en vias de degeneración.

-3) la correlación entre el grado de inflamación y la gravedad del daño a la membrana.

-4) existencia de mediadores leucocitarios en el líquido de la ampollas y en la membrana basal.

Estas teorias se basan en la similitud entre estas alteraciones y las observadas en una lesión experimental mediada por proteasas y leucocitos (Gammon y cols. 1982).

Además de la inflamación se sabe que los anticuerpos antimembrana basal (anticuerpo del penfigoide ampolloso) y el complemento juegan un importante papel etiopatogénico. El anticuerpo penfigoide ampolloso, reacciona frente a un componente normal de la membrana basal (que actúa como antígeno) situado en el mismo lugar donde se produce la lesión y que tal vez participe en la función de adherencia dermo-epidérmica. La unión antígeno-anticuerpo conduce a la formación de immunocomplejos con posterior formación de la ampolla (Cram y Fukuyama 1972). Estos immunocomplejos activadores, se observan en piel prebullosa (máculas y pápulas eritematosas), pero no en piel adyacente normal (Gammon y cols., 1982).

El papel patogénico que el complemento juega en la etiopatogénia del penfigoide ampolloso se sugiere por primera vez a finales de la década de los sesenta, cuando Chorzelski y Cormane (1968) observan depósitos de la tercera fracción del complemento (C3) a lo largde la membrana basal, confirmandose por los estudios realizados in vitro (Jordon y cols., 1975) e in vivo (Anhalt y cols., 1981 ; Naito y cols., 1982). Desde entonces, se observan estos depósitos casi en el 100% de los casos, incluso en ausencia de IgG (Ahmed y cols 1977)

La activación del complemento se produce por la via clásica y alternativa, con depósitos de los componentes de ambas. En el líquido de la ampolla, existe un bajo nivel de complemento hemolítico total, componentes individuales del complemento y de los productos de activación del mismo (Carlo y cols., 1979).

Se proponen dos mecanismos de formación de la ampolla: 1) activación de la fracción C5 del complemento y liberación de un factor soluble quimiotáctico, el C5a. Este componente, es un conocido factor quimiotáctico para macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y posibles linfocitos activados (Yancey y cols 1983). Este reclutamiento de leucocitos hacia el lugar de la lesión no ocurre en suero deficiente en C5. En el penfigoide ampolloso, hay un predominio de eosinófilos sobre neutrófilos y aunque ambos

responden a la quimiotaxis de C5a, el eosinófilo lo hace en menor grado, por lo que otros factores deben de estar implicados en este proceso.

2) producción de anafilotoxinas (C3a y C5a), potentes activadores de mastocitos, con posterior liberacion de los granulos contenidos en ellos, que actuan como vasodilatadores y factores quimiotácticos (Waserman 1980). En la piel perilesional de apariencia clinicamente normal, el primer cambio que se observa es el desplazamiento de mastocitos desde alrededor de las vénulas hacia la dermis papilar. Cuando la lesión se hace clínicamente aparente (máculas eritematosas), los mastocitos presentan hipogranulación. A medida que las lesiones se desarrollan (pápulas y placas), aumenta la hipogranulación de los mismos, más evidente en las microvesículas, apoyando estas observaciones la participación de los mastocitos en la patogénesis de la enfermedad (Dierksmeier y cols., 1980; Dubertret y cols., 1980).

No todos los anticuerpos anti-membrana basal son capaces de activar el complemento. Los anticuerpos penfigoide ampolloso, scm heterogéneos, dividiendose en activadores y no activadores del complemento (Sams y Schur 1973). Los anticuerpos fijadores del complemento son especialmente de la subclase IgG3 (Sams y Schur 1973; Sams y Gammon 1982), los anticuerpos tipo Ig4 no son capaces de activar el complemento (Bird y cols. 1986), esto indica que el

anticuerpo solo (IgG4), en ausencia de otros mediadores de la inflamación no es capaz de formar la ampolla (Pehamberger y cols., 1980; Bird y cols., 1986)), en contraste con el pénfigo vulgar.

La IgE, juega un papel importante en la patogénesis del penfigoide ampolloso. En algunos pacientes, se detectan anticuerpos circulantes del tipo IgE contra la membrana basal (Provost y Tomasi 1974). Los niveles de IgE en el suero de los pacientes, se encuentran elevados en gran número de casos (Hovmark y Asbrink 1982).

La presencia de leucocitos en la dermis superficial alrededor de los vasos y debajo de la membrana basal, precediendo a la separación dermo-epidérmica, sugiere la participación de los mismos en la formación de la ampolla. Este hecho se reafirma al observar la relación existente entre el grado de inflamación y la severidad del daño (Schaumburg-Lever y cols., 1972). En las ampollas que surgen sobre piel no eritematosa la inflamación es escasa y el daño a la membrana basal parece estar restringido a la lámina lúcida. En las ampollas sobre piel eritematosa, la inflamación es densa y se aprecian cambios degenerativos en las células basales, lámina lúcida, lámina densa y la zona de sublámina densa (Schaumburg-Lever y cols., 1972) . Los leucocitos activados, liberan mediadores tisulares que participan en la formación de la ampolla. Estos mediadores ,

estudiados mediante métodos bioquímicos ultraestructurales (Dubertret y cols 1980), corresponden a la peroxidasa eosinofílica extracelular, que se deposita a lo largo de la lámina lúcida, y otros mediadores eosinofílicos y de los mastocitos (esterasa, colagenasa, elastasa) dentro del fluido de la ampolla (Wintroub y cols.,1981). Mediante estudios in vivo, se conoce el papel que las proteasas juegan en todo este proceso . La separación dermo-epidérmica puede ser inhibida por los inhibidores de las mismas (la α2 macroglobulina) (Naito y cols 1982).

El antígeno penfigoide ampolloso, situado en la porción superior de la lámina lúcida, e intimamente asociado con los queratinocitos basales (Woodley y cols., 1983) parece tener una función de adherencia, por lo que la interrupción del antígeno, puede dar lugar a la lesión en la lámina lúcida. Este hecho se pone de manifiesto por microscopia immunoelectrónica, al observar en algunos casos, tanto en el suelo como en el techo de la ampolla, depósitos de antígeno fragmentado (Trost y cols., 1980).

Los linfocitos activados, son las primeras células en las lesiones del penfigoide ampolloso (Wood y cols 1972). Al igual que en el pénfigo vulgar, mediante técnica de immunoperoxidasa, se observa un número significativamente mayor de linfocitos T cooperadores/inductores como citotóxicos/supresores macrófagos y células de

Langerhans, que en piel normal (Nestor y cols., 1987) . Schaller y cols., (1987), hace la misma observación y añade normalidad de las células pan-T e incremento del número de HLA-DR y linfocitos Tac en la fase aguda de la enfermedad. Estas variaciones, vuelven a la normalidad bajo tratamiento. Varigos y cols. (1982), describen sustancias similares a las linfokininas en el fluido de las ampollas, incluyendo, el factor estimulador de colonias de eosinófilos, factor quimiotáctico de linfocitos y linfocitotoxinas . Todo ello habla en favor de la implicación de la immunidad celular en la etiopatogenia del penfigoide ampolloso.

En el penfigoide ampolloso, como en otras dermatosis (lupus eritematoso, psoriasis, dermatitis herpetiforme etc.), se encuentran en la epidermis glicoproteinas presentes en el plasma y células endoteliales. En piel normal, se encuentran en las áreas de unión dermo-epidérmica, dermis e hipodermis, pero no epidermis. En las dermatosis descritas, la localización de estas glicoproteinas llamadas fibronectinas a nivel epidérmico, puede deberse a una exosercsis del plasma y/o eliminación de estructuras tisulares degeneradas como la unión dermo-epidérmica y dermis papilar. Estas glicoproteinas, juegan un importante papel en la adhesión celular y tienen especial afinidad por proteinas fibrosas como colágeno (Engvall y Ruoslaht 1977).

PENFIGOIDE ASOCIADO

La asociación del penfigoide ampolloso con otras dermatitis y enfermedades sistémicas, se ha descrito en numerosas ocasiones.

Varios autores describen la asociación de penfigoide y psoriasis (Person y Rogers 1976). El penfigoide ampolloso puede desarrollarse durante el tratamiento de psoriasis, con luz ultravioleta (Thomsen y Schmidt 1976 ; ahmed y Winkler 1977 ; Abel y Bennet 1979), sin embargo, actualmente se cree que esta asociación existe sin relación con ningún factor exógeno que lo provoque (Grattan 1985).

Se asocia a otras enfermedades autoinmunes, tanto cutáneas como sistémicas (Callen 1980 ;Ahmed y Hardy 1981). Entre ellas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (Jordon y cols., 1969), anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria (Hamilton y Makenzie 1978), polimiositis, polimialgia reumática, diabetes mellitus (Downbaum y Chapel 1978) , colitis ulcerativa, pénfigo vulgar (con anticuerpos penfigo-like) (Trost y cols., 1982) dermatitis herpetiforme, pénfigo vitíligo, alopecia areata, tiroiditis de Hashimoto etc. (Callen y McCall 1981), hipoplasia tímica (Bloomfiel y cols., 1982). Este hecho, soporta indirectamente la patogenia inmunológica

del penfigoide. Es conocida tambien, la asociación de penfigoide ampolloso, miastenia y timoma, al igual que en el pénfigo (James 1984). Generalmente el penfigoide se desarrolla después de que la enfermedad asociada sea clinicamente reconocida (Ahmed y cols., 1981). Stoll y cols., en el año 1984, describen un caso con características clínicas, histológicas e immunológicas tanto de penfigoide como de lupus eritematoso crónico. La ausencia en el suero de anticuerpos anti-DNA, no excluye el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Este paciente no presentaba anticuerpos penfigoide ampolloso circulantes.

En 1985, se hace la primera publicación de la asociación de penfigoide ampolloso y esclerosis múltiple, enfermedad asociada con numerosas anormalidades immunológias y con características de infección viral (Lisak 1980).

Merot y cols., (1983), describen dos casos de asociación de penfigoide ampolloso y glomerulonenefritis. Las lesiones ampollosas desaparecen a las 2-3 semanas del comienzo con tratamiento corticoesteroideo por via sistémica y los tets de función renal se normalizan. La hipótesis de afectación glomerular por los anticuerpos circulantes del penfigoide ampolloso se descarta debido a la falta de determinantes antigénicos comunes entre este último y la membrana basal glomerular. La glomerulonefritis puede ser considerada como una posible complicación del penfigoide reversible con

corticoterapia.

Por último, se encuentra recogido en la literatura una asociación de penfigoide ampolloso y CRA (complejo relacionado con el SIDA). Se trata de un bisexual de 50 años de edad que presentaba un cuadro de linfadenopatía crónica generalizada. El cuadro dermatológico de dicho paciente respondió a la ritrodina (Levy y cols., 1986).

Cuando el penfigoide se asocia con cualquier otra enfermedad, afecta a pacientes más jóvenes, las lesiones son menos extensas y la respuesta a pequeñas dosis de corticoesteroides más satisfactoria (Levy y cols., 1986).

Penfigoide y tumores malignos:

Stone y Schoroeter en 1975, utilizando pacientes con dermatitis herpetiforme y psoriasis como grupo control, no encuentran una incidencia mayor de neoplasias en sus pacientes con penfigoide ampolloso. Identicos resultados obtienen Parson y Savin en 1968, sí la encuentran, por el contrario, Jablonska y Chorzelski (1971) al utilizar como control la población general, en una proporción que varía desde un 3 a un 11%. Sin embargo, esta asociación, debido a que se trabaja con grupos relativamente pequeños, no se considera estadisticamente significativa (Ahmed y cols., 1977).

Hodge y cols., (1981), aceptan una relación entre penfigoide ampolloso y neoplasia sólo en el caso de que ambos procesos ocurran en un periodo de seis meses.

En el penfigoide ampolloso asociado a neoplasia, los resultados de inmunofluorescencia indirecta (IFI) son negativos (Hodge y cols., 1981; Venecie y cols., 1984), Ahmed y Amerian 1985; Urano-Suchisa 1985; Graham-Brown 1987), sin embargo, no encuentra correlación entre la presencia o ausencia de anticuerpos circulantes anti-membrana basal en el suero de pacientes y la coexistencia de neoplasias.

Roolk sugiere que la posibilidad de asociación con neoplasia es mayor cuando en el penfigoide existe afectación de las mucosas (Roolk 1968), los estudios realizados al respecto por Person y Rogers en 1977 y Callen en 1980 no confirman este dato.

Se han descrito numerosos tipos de tumores asociados: tumor renal (Pastin 1973), faringea (Cormia y Domonkos 1965), de tiroides, de esófago (Furukawa y cols., 1981), colon (Ahmed y cols. 1977), recto (Stone y Schoroeter 1975 ; Forman 1960), estómago (Urano-Suchisa 1985), pulmón (Graham-Brown 1987). Van Poppel y cols., (1988), informan sobre un caso de un varón de 75 años de edad que presenta un penfigoide ampolloso asociado a hipernefroma, resistente al tratamiento

con prednisona y azatioprina, pero cuyas lesiones cutáneas remitieron tras la extirpación quirúrgica del tumor.

Existen menos publicaciones que hagan referencia a la asociación de penfigoide cicatricial y tumor maligno, pero se han reportado algunos casos, entre ellos: carcinoma de mama, carcinoma escamoso del cervix, poliposis maligna del colon, carcinoma de próstata, leiomiosarcoma de intestino delgado y leucemia linfoblástica etc (Green y cols., 1980; David y cols., 1985).

IV. CARACTERISTICAS CLINICAS

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El penfigoide ampolloso (PA), se caracteriza por ampollas de 5-7 cms. o más de diametro (Pye 1986) que surgen sobre piel normal o base eritematosa (Stewart 1980; Stanley 1983; Zone y Provost 1985; Jordon 1987) junto a las grandes ampollas, pueden aparecer otras más pequeñas que reproducen el aspecto de la dermatitis herpetiforme, justificando la aproximación clínica que existe entre las dos enfermedades. La enfermedad evoluciona por brotes, apareciendo un número reducido de lesiones en cada uno de ellos (Degos 1981). Las lesiones eritematosas y las ampollas pueden formar un patrón serpinginoso o circinado con aclaramiento central (Jordon 1987).

Las ampollas tensas y de contenido claro, a veces purulento (Degos 1982), hemorrágico e incluso con coágulos de fibrina (Pye 1986), tienden a romperse dejando zonas exulceradas, sin tendencia a la extensión, al contrario que en el pénfigo, (Stewart 1980; Zone y Provost 1985; Jordon 1987). Se observan erosiones y costras similares al impétigo, aunque con aspecto más regular y circular (Degos 1981).

Como lesión residual, puede quedar una pigmentación de la zona de piel afectada (Pye 1986).

Las lesiones, con frecuencia simétricas (Degos 1981), se localizan en cualquier zona del cuerpo sin embargo, existe cierta predisposición por el bajo abdomen, superficies flexoras, pliegues y superficies palmares y plantares (Zone y Provost 1985; Jordon 1987).

En alguna ocasión las lesiones pueden tener cierta tendencia a la agrupación, sin embargo, ésta no es característica de la enfermedad, a diferencia de lo que ocurre en la dermatitis herpetiforme (Tohmen y cols., 1959).

El prurito es variable. Puede o no existir, si lo hace generalmente es muy intenso (Jordon 1987). El signo de Nikolsky, es negativo, sin embargo, especialmente en la formas graves, es posible provocar por la presión una separación de la epidermis (Zilberbeg 1955).

Las lesiones de las mucosas ocurren con menor frecuencia que en el pénfigo, siempre menos intensas y limitadas a la mucosa oral (Pye 1986). Recientemente Haustein (1988), refiere la localización en vagina. Lo hacen aproximadamente en un 10-40% de los pacientes y rara vez es de localización inicial. Pocas veces presenta síntomas y aparecen ampollas o erosiones secundarias (Hodge y cols., 1981). Las ampollas , son de pequeño tamaño y poco numerosas. Se rompen con dificultad y cuando lo hacen, curan rápidamente (Pye 1986),

sin adquirir el aspecto de grandes erosiones en sábana muy dolorosas, como ocurre en el pénfigo (Degos 1981).

La presencia de fiebre es inconstante (Pie 1984) y el estado general conservado.

Las pruebas de laboratorioincluyen una eosinofilia sanguínea, en el 50% de los pacientes (Bushkell y Jordon 1983), que desaparece con la mejoría de la enfermedad (Degos 1981). Para Bernard y cols. (1987), representa un parámetro interesante en el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Pye (1986), observa leucocitosis. Debido a la formación de grandes ampollas y erosiones con pérdida importante de serosidad, se produce una hipocloremia e hiponatremia con inversión del cociente albúmina/globulinas, con el aumento de las últimas o disminución de seroalbúmina (Degos 1981).

Ahmed ; Haustein y cols., y Schaller y cols., en los años 1981, 1984 y 1986encuentran en el penfigoide ampolloso, valores normales de células T y B, aunque a veces existe incremento de la subpoblación OKT4 (células T helper). Bajo tratamiento con immunosupresores el recuento celular vuelve a la normalidad

Los niveles de IgE en el suero pueden estar elevados en un 24-70% de pacientes con brotes agudos. Estos niveles

disminuyen e incluso se normalizan a los 2-4 meses de la exacerbación, siendo para algunos autores un parámetro más eficaz que la immunofluorescencia indirecta para el seguimiento de la actividad de la enfermedad (Asbrink y Hovmark 1984), aunque estudios más recientes no están de acuerdo en la utilización del mismo (Nieboer 1985).

Es una enfermedad crónica que evoluciona por brotes. Su duración es de varios años e incluso puede durar toda la vida. Debido a que aparece generalmente en personas de edad avanzada, es una enfermedad potencialmente seria, si bien la muerte de los pacientes ocurre generalmente por causas ajenas a la enfermedad (Jordon 1987). La complicacion más frecuente en la evolución son infecciones interrecurrentes (Pie 1984).

PENFIGOIDE CICATRICIAL

(Penfigoide ocular, penfigoide benigno de las mucosas)

El término "*pénfigo ocular*", se utilizó para designar un tipo particular de lesiones conjuntivas-corneanas de pronóstico grave. Posteriormente, se separó del grupo de los pénfigos ya que su sintomatología y evolución le daba entidad propia. Lever en 1953, individualiza esta afección y la denomina "*penfigoide cicatricial benigno de las mucosas o penfigoide cicatricial*". Posteriormente Lortat-Jacob (1958) la denomina "*dermatitis ampollosa mucosinequiante y atro-*

fiante", aunque con poca repercusión en la bibliografía dermatológica.

Se trata de una rara enfermedad , de evolución crónica y frecuencia menor al penfigoide ampolloso. Se caracteriza por gran afectación de las membranas mucosas, especialmente oral y conjuntival con tendencia a la formación de cicatrices y mínima afectación cutánea (Lever y Schaumburg-Lever 1983; Jordon 1987).

Ocurre en pacientes de edad media desde 58 a 65 años (Shklar y McCarthy 1971; Hardy y cols.,1971; Pye 1986) y más frecuente en el sexo femenino. Hauser y cols., (1987) describen un penfigoide cicatricial diseminado en un niño.

Es de causa desconocida, pero probablemente de etiología inmunológica. Se han observado casos de penfigoide cicatricial inducido tras la administración de drogas oculares como, pilocarpina, idoxiuridina, epinefrina (Patten y cols., 1976) y tambien con practolol sistémico (Rahi y cols., 1976). Estos casos son clínicamente indistinguibles del penfigoide cicatricial idiopático.

En un 85% se inicia en mucosa oral (Daniels 1979) de preferencia en mucosa bucal y gingival (Hardy y cols., 1971), siendo el diagnóstico inicial de una gingivitis descamativa (Meyer y cols., 1985). Menos frecuente es la

afectación de lengua, úvula, pilares tonsillares y borde vermellón del labio. Las ampollas son tensas, a veces aparecen como erosiones. Las lesiones vesiculares pueden desarrollarse rápidamente y persistir durante algún tiempo antes de la ruptura. Tienen un techo grueso y presentan un contenido claro (Jordon 1987).

La afectación de la mucosa ocular, ocupa el segundo lugar, aunque en rara ocasión puede ser el inicial. Otras veces, ocurre varios años después del comienzo de la enfermedad. Se presenta como una conjuntivitis unilateral crónica con los síntomas típicos que incluyen, dolor, enrojecimiento, quemazón, fotofobia y descarga mucoide (Hardy y cols., 1971). Las conjuntivas se inflaman con frecuencia , pero no presentan ampollas. Posteriormente se forman cicatrices que determinan ceguera. Foster y cols. (1982), resume este proceso en cuatro estadios basandose en las características clínicas de la conjuntiva:

Primer estadio: conjuntivitis crónica, descarga mucosa y tinción con rosa de bengala del epitelio conjuntival, junto con fibrosis subepitelial con finas estrias blancas .

Segundo estadio: la conjuntiva se contrae y el escorzamiento del interior del fornix se hace aparente.

Tercer estadio: aparición de simblefarón, queratopatía, vascularización subcorneal , trichiasis, districhiasis y ausencia de lágrimas.

Cuarto estadio: está marcado por un severo síndrome de Sicca, queratinización ocular superficial, anquiloblefaron, pliegue de la conjuntiva que forma un velo vertical que en forma de cortina, cubre y descubre parte de la conjuntiva siguiendo el movimiento del ojo. El pliegue se extiende, se espesa, y se puede comparar al tercer párpado vertical o membrana nictitante de ciertos animales. Paralelo a la extensión de sinequias conjuntivo-parpebrales, la córnea se epitelializa en superficie y se hace opaca y seca, al mismo tiempo que en profundidad se desarrolla una vascularización intersticial. El simblefaron progresivo y las lesiones corneales, conduce, en algunos meses o años a una amaurosis progresiva y a menudo a ceguera total por afectación de los dos ojos.

La mucosa nasal, puede afectarse, llegando incluso a producirse una obstrucción. La rinoscopía revela una rinitis atrofiante denominada *"pseudoozenosa"*. La afectación faringea tambien es común. Los pacientes pueden quejarse de dolor de garganta o dificultad al tragar, a veces se produce extensión a laringe con disfonía y tos quintosa. La afectación del esófago es menos frecuente y a veces requiere dilataciones debido a la formación de estenosis. Las erosiones anales dan lugar a una defecación dolorosa y las lesiones vulvares y del pene, pueden interferir en la actividad sexual (Jordon 1987).

La afectación cutánea ocurre en el 10-30 % de los pacientes (Lever 1965; Hardy y cols., 1971), aunque raramente en ausencia de lesiones de mucosas. Las ampollas subepidérmicas, son tensas y aparecen de forma esparcida sobre base eritematosa o no, curando con o sin cicatriz atrófica. Las zona más comunes de localización son: cara y cuero cabellido, con menor frecuencia cuello, áreas flexoras y extremidades (Jordon 1987).

El estado general no está alterado. Las sinequias de mucosa faringea y esófago, pueden alterar las funciones de los mismo. La eosinofilia sanguínea es rara(Jordon y cols. 1987)

Existe una variante del penfigo cicatricial confinada exclusivamente a la piel, se trata del ***"penfigoide cicatricial localizado tipo Brunsting-Perry"*** (Brunsting-Perry 1957). Desde su descripción se han reportado numerosos casos para los que Graham y McVicar (1972), proponen el término de *"penfigoide crónico localizado"* (PCL). Afecta preferentemente a varones y son frecuentes los antecedentes atópicos (Armijo y cols., 1986).

Se trata de una erupción cutánea crónica vesiculo-ampollosa, muy prurifginosa localizada en una sóla zona del tegumento, generalmente cabeza y cuello, en menos ocasiones abdomen y otras zonas, sin manifestaciones mucosas cicatriciales (Armijo y cols., 1986). La lesiones consisten en placas

circunscritas con flictenas, haciendose progresivamente mas extensas. Pueden aparecer de forma aislada o en brotes diseminados semejantes al penfigoide ampolloso (Stewart y cols. 1971; Honma y cols., 1980).

V. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

MICROSCOPIA OPTICA

EPIDERMIS :

A)lesión inicial :

-microvesículas epidérmicas

B)lesión de estado :

-ampollas subepidérmicas

C)lesión antigua:

-regeneración de la epidermis

-ampolla intraepidérmica

-ampolla subcórnea con necrosis del techo.

DERMIS:

-infiltrado perivascular

-microabscesos en dermis superior

A)ampollas sobre base no eritematosa:

-infiltrado perivascular, constituido fundamentalmente por mononucleares y pocos eosinófilos

-contenido de la ampolla con numerosos eosinófilo algún neutrófilo y linfocitos.

B)ampollas sobre base eritematosa:

-infiltrado perivascular denso, constituido por mononucleares, eosinófilos y neutrófilos.

-contenido de la ampolla con numerosos polinucleares eosinófilos

-distribución y aumento de células de Langerhans cerca de la membrana basal.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

-lesión en las células basales:
  .edema intercelular
  .vacuolización citoplásmica
  .disminución de las criptas mitocondriales
  .disminución y degeneración vesicular del RE
  .prominencia del sistema de Golgi
  .espongiosis
  .perdida parcial de hemidesmosomas
-adelgazamiento y discontinuidad de la lámina densa
-lesión en la lámina lúcida
  .diana especifica
  .cambios degenerativos
  .lesión de las proteinas: -Ag PA
  -laminina
-presencia de fibronectina en la dermis.
-redistribución y aumento de las células de Langerhans hacia la membrana basal.

MICROSCOPIA OPTICA

El penfigoide ampolloso descrito por Lever (1953), se caracteriza por ampollas subepidérmicas, formadas por separación de la unión dermo-epidérmica. No se aprecia la típica acantolísis del pénfigo.

La primera lesión histológica que se observa, es la aparición de microvesículas de localización subepidérmica (Lever y Schaumburg-Lever 1983), con posterior paso a ampollas de idéntica localización.

Las ampollas pueden surgir tanto sobre piel normal como con base eritematosa. Aquí los hallazgos histopatológicos son de valor diagnóstico, por lo que es la zona recomendada para biopsia (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

En la lesiones iniciales, las ampollas se localizan totalmente debajo de la epidermis, que constituye el techo. A diferencia del eritema multiforme, no presenta necrosis epidérmica (Stanley 1983; Jordon 1987). En fases posteriores puede aparecer necrosis y desintegración, con excepción de la capa córnea. A medida que la lesión envejece se regenera la epidermis en el suelo de la ampolla. Este proceso da lugar a la localización intraepidérmica e incluso

subcorneana de la ampolla en fases tardias (Lever y Schaumburg-Lever 1983; Chu 1985).

Los cambios dérmicos, varian dependiendo del lugar de la toma de biopsia, es decir, si ésta se hace de piel normal o eritematosa. En piel normal, no eritematosa, los cambios dérmicos son generalmente discretos, por debajo de la ampolla se observa un infiltrado perivascular disperso y escaso, constituido fundamentalmente por mononucleares, y algunos eosinófilos casi sin ningún neutrófilo (Lever y Schaumburg-Lever 1983). En contraste, dentro de la ampolla, se encuentran numerosos eosinófilos y algún neutrófilo dentro de una red de fibrina (Kresbach y Hartwagner 1968), así como linfocitos (Jordon 1987). En algunos casos el área periampollar, solamentepresenta un infiltrado perivascular, aunque en otras muestras, se observan eosinófilos entremezclados con algunos neutrófilos en la dermis superior en contacto intimo con la epidermis (Kesbach y Hartwagner 1968 ; Eng y Moncada 1974).

Por el contrario, los cambios dérmicos observados en ampollas sobre piel eritematosa, consisten en denso infiltrado inflamatorio con acúmulos perivasculares extensos de eosinófilos entremezclados con algunos mononucleares y neutrófilos, este infiltrado se observa a veces en estrecha aproximación con la epidermis. En el interior de la ampolla se observa idéntico infiltrado. A

veces es posible observar polvo nuclear procedente de la desintegración de eosinófilos y neutrófilos.

Se ha descrito el aspecto festoneado dl suelo dérmico, similar al obsevado en la porfiria cutánea (Degos y cols. 1981).

En recientes estudios realizados en secciones histológicas de 1µm y en varios estadios de evolución, se observa que los mastocitos, al igual que los eosinófilos, tienden a aparecer en la parte alta de la dermis papilar, próximas a la membrana basal (Schaumburg-Lever y cols., 1972 ; Dvorak y cols.,1982).

El infiltrado descrito, que se extiende por toda la dermis superior y en la periferia de la ampolla puede llegar a formar los típicos microabscesos en el vértice de las papilas como se observan en la dermatitis herpetiforme. La diferencia entre estos dos cuadros, es que en el penfigoide ampolloso dichos microabscesos están compuestos fundamentalmente por eosinófilos, mientras que en la dermatitis herpetiforme es por polinucleares (Lever y Schaumburg-Lever 1983 ; Jordon 1987).

Emstestan y cols., (1987), utilizando anticuerpos monoclonales OKT6 con microscopía optica observan, una redistribución de las células de Langerhans hacia la membranana basal.

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Gracias a los actuales estudios ultraestructurales, se sabe que los cambios iniciales se localizan a nivel de la membrana basal y preceden a la separación dermo-epidérmica (Gammon y cols., 1981).

Los primeros cambios afectan a la lámina lúcida, situada entre la membrana plasmática de las células basales y la lámina densa (Schaumburg- Lever y cols., 1972; Ookusa y cols., 1986). En los primeros estadios de la formación de la ampolla, el techo de la misma está compuesto por células epidérmicas cuboideas. La mayoria de éstas, degeneran y se encuentran dentro del fluido de la ampolla. Los espacios intercelulares se dilatan. Cuando la ampolla ya está formada, las células epidermicas se aplanan, presentan algún microvilli en su superficie y no presentan cambios degenerativos. Los queratinoctitos basales pueden sufrir cambios de modo paralelo o preceder a los cambios en la lámina lúcida (Schaumburg-Lever y cols., 1972). Estos consisten en: edema intercelular, vacuolización citoplásmica, disminución de las criptas mitocondriales, degeneración vesicular del retículo endoplásmico, prominente sistema de Golgi, espongiosis entre células basales adyacentes, pérdida parcial de hemidesmosomas y adelgazamiento focal de la membrana plasmática adyacente a

la lámina lúcida. Cuando la desintegración de la lámina lúcida y la interrupción de los filamentos de anclaje son los únicos cambios, la separación dermo-epidérmica se limita a la lámina lúcida.

Schaumburg-Lever en 1972 y Lever y Schaumburg-Lever en 1983, describen las lesiones en ampollas no inflamatorias y ampollas inflamatorias, en estas últimas distingue tres estadios en su formación: 1) edema en epidermis y dermis e infiltrado inflamatorio compuesto por eosinófilos e histiocitos en dermis superior; 2) soluciones de continuidad en la lámina basal mientras que los eosinófilos entran en la epidermis y se degranulan; 3) destrucción de la lámina basal cuando la ampolla está formada. En la dermis superior se observa precipitado de fibrina y proteina amorfa.

A nivel de la membrana basal, se observa con frecuencia un adelgazamiento y discontinuidad en la lámina densa. Por lo general los cambios a este nivel, son relativamente leves o bien aparecen de forma posterior a los ocurridos en la lámina lúcida y células basales. Esto sugiere, que o bien estas dos últimas estructuras son diana específica para la lesión, o bien que son más suceptibles a la misma. Al ser la lámina lúcida el único lugar donde se localiza la separación dermo-epidérmica, indica que ella o bien los factores responsables de su integridad son los puntos iniciales y principales de la lesión (Gammon y Briggman 1981).

La causa de la lesión en la lámina lúcida es desconocida. Tal vez se deba a la lesión a nivel de las proteinas que juegan un papel importante en la adherencia dermo-epidérmica. Dos proteinas presentes en la lámina lúcida pueden estar involucradas en la adherencia: la laminina (glicoproteina de 440 Kdaltons) y el antígeno del penfigoide ampolloso (glicoproteina de 220 Kdalton) (Holubar y cols., 1975; Anhalt y cols., 1981; Stanley y cols., 1981-84). La laminina se sitúa en la porción interior de la lámina, cerca de la lámina densa (Woodley y cols., 1983) y puede estar implicada en la unión y adherencia de células epiteliales a los sustratos de colágeno (Terranova y cols., 1980). El antígeno penfigoide ampolloso, sin embargo, se sitúa en la parte superior de la lámina lúcida, intimamente asociado con los queratinocitos y tal vez intervenga en la adherencia dermo-epidérmica (Woodley y cols., 1983) .

La presencia de mastocitos y la degranulación de los mismos parecen estar implicados en la patogenia de la enfermedad (Dvorak y cols., 1982).

Emstestan (1987), observa con microscopía electrónica la presencia, en lesiones de penfigoide ampolloso, de células de Langerhans, ya observadas con microscopía óptica.

PENFIGOIDE CICATRICIAL

MICROSCOPIA OPTICA

El penfigoide benigno de las membranas mucosas (penfigoide cicatricial ó pénfigo ocular), se caracteriza por ampollas subepidérmicas similares a las del penfigoide ampolloso, con un intenso infiltrado inflamatorio en dermis (Degos y colc., 1981), aunque con menor cantidad de eosinófilos (Lever y Schaumburg-Lever 1983). En los casos con una erupción extensa que curan sin dejar cicatriz, la dermis presenta un infiltrado vascular que varía de leve o moderado con predominio o no de eosinófilos. Las ampollas de las áreas cicatriciales, muestran un considerable infiltrado inflamatorio crónico y en étapas tardías fibrosis (Kleine-Natrop 1968; Behlen y Mackay 1965).

La conjuntiva, muestra una invasión del epitelio por células inflamatorias y aparición de tejido de granulación en la submucosa. El epitelio corneal puede, en estadios posteriores, transformarse en un epitelio tipo epidérmico (Soudakoff y Whelman 1953).

En la variante cicatricial localizado o de Brunsting-Perry, se observan ampollas suepidérmicas cuyo contenido es rico en fibrina, eosinófilos y neutrófilos. En ocasiones, las lesiones se localizan a nivel de los infundíbulos

foliculares. En la dermis exisre un infiltrado inflamatorio perivascular y algún linfocito. Existe intensa proliferación de fibrblastos con denso infiltrado pericapilas (Armijo 1986).

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Los hallazgos, son similares a los observados en las lesiones no inflamatorias del penfigoide ampolloso , con la localización de la hendidura a nivel de la lámina lúcida (Brauner y Jimbow 1972).

En las lesiones orales y cutáneas la membrana basal, en la base de la ampolla, se conserva intacta (Susi y Shklar 1971) o bien destruida, de forma similar al penfigoide ampolloso (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Técnicas de inmunoflucrescencia

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA

PENFIGOIDE AMPOLLOSO:

Beutner y cols.,en el año 1965, realizan los primeros estudios de inmunofluorescencia en el penfigoide ampolloso, siendo confirmados posteriormente (Jordon y cols.,1967). Estos hallazgos corroboran la inicial premisa de Lever en 1965 considerando al penfigoide ampolloso como entidad distinta al pénfigo vulgar.

Las técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD), demuestran depósitos lineales, homogéneos y uniformes de immunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal, en piel lesional y perilesional (Civatte 1982 ; Venning y cols., 1988), mucosa bucal y conjuntival (Venning y cols., 1988). En el 45-90% los depósitos de inmunoglobulinas corresponden al tipo IgG, sin embargo la IgA e IgM puede encontrarse en el 25% de los pacientes . Más raramente se observan IgD e IgE (Ahmed y cols. 1977).

Utilizando anticuerpos monoclonales para las subclases de IgG, se observa que la fracción IgG4 es la que se encuentra con mayor frecuencia, seguida de la Ig1 y de la IgG3 , siendo más rara la presencia de IgG2 (Bird y cols., 1986).

En el 80-90% de los depósitos de complemento, corresponden a la fracción C3, pero a veces puede encontrarse depósitos de la C1q, C4, C5, C8 y C9 así como properdina (componente de la vía alternativa)(Provost y Tomasi 1974) y B1H, una proteina reguladora de la via alternativa del complemento (Gammon y cols., 1981), demostrando la activación de las dos vias . Al corienzo de la lesión, en especial en las urticariales, así como en piel perilesional, la fracción C3 puede encontrarse sóla , en ausencia de depósitos de IgG (Civatte 1982 ; Ahmed 1984)

Trost y cols., (1982), describen un caso de penfigoide ampolloso con inmunocomplejos intercelulares que fueron confirmados por técnica de microscopía electrónica con peroxidasa marcada con proteina A.

PENFIGOIDE CICATRICIAL:

Los depósitos de inmunoglobulinas se sitúan en la membrana basal de mucosa oral (Griffith y cols., 1974)y conjuntival (Furey y cols., 1975). Igual que en el penfigoide ampolloso, se trata del tipo IgG aunque ocasionalmente es IgA y rara vez IgM junto a depósitos del complemento de forma similar al penfigoide ampolloso (Holubar y cols., 1973; Barthelemy y cols., 1985). Cuando la lesión afecta conjuntiva, piel y mucosa bucal, los depósitos son más intensos a nivel de la conjuntiva (Fine y cols., 1984).

En la variedad de ***penfigoide cicatricial localizado tipo Brunsting-Perry***, las técnicas de inmunofluorescencia directa revelan depósitos de IgG y C3 en la membrana basal dermo-epidérmica. Con menos frecuencia se observa IgM, C1q, C4, factor properdina y fibrinógeno y excepcionalmente IgA (Murata y cols., 1983; Armijo y cols. 1986).

IMMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

PENFIGOIDE AMPOLLOSO:

En el 70-80% de los pacientes con penfigoide ampolloso, se observa la presencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal e immunocomplejos en un 20-45% (Jordon y Mcduffe 1976, Gomes y cols., 1982). Estos anticuerpos circulantes son generalmente de la clase IgG (Ahmed y cols., 1977) y más raramente de la IgA e IgE (Nieboer y Van Leeuwen 1980) y es probable que aparezcan en suero, sólo cuando los lugares disponibles del antígeno han sido saturados (Sams y Jordon 1971 ; O´Lauglhin y cols. 1978).

Si bien los primeros estudios, sugieren una relación entre el título de anticuerpos circulantes y la actividad de la enfermedad, posteriormente no se ha confirmado (Sams y Jordon 1971; Civatte 1982). Algunos autores aceptan una relación entre los niveles de immunocomplejos circulantes y

la actividad de la enfermedad (Tappeiner y cols., 1977; Gomes y cols.,1982).

Los anticuerpos penfigoide ampolloso, reaccionan no sólo contra la membrana basal epidérmica, sino contra la membrana basal de todo el epitelio escamoso estratificado (Beutner y cols., 1968), así como la membrana basal de todos los vertebrados (Diaz y cols., 1980). Estos auto-anticuerpos se unen específicamente a un componente normal de la membrana basal (independientemente de la localización) denominado *"antígeno penfigoide ampolloso"* (Stanley 1985), sintetizado por los queratinocitos, pero no por los fibroblastos. Esta proteina es distinta de otros componentes de la membrana basal, tales como fibronectina, laminina y colágeno tipo IV (Stanley y cols.,1981-82).

Dicho antígeno, se aisló por primera vez de la epidermis humana (Diaz y cols.,1977) y posteriormente de la orina de un paciente. Se trata de una proteina de peso molecular que varia de 18000 a 24000 daltons (Stanley y cols., 1981; Stanley y cols., 1984; Labib 1986).

Para los estudios de inmunofluorescencia indirecta se utilizan numerosos sustratos (Andersen y Hale 1973). La piel humana, puede ser el sustrato ideal aunque algunos autores sugieren que el tejido de mamíferos no humanos, particularmente el esófago de mono, es el ideal (Beutner y

cols., 1967-1970). Goldberg y cols., (1984) observan marcadas diferencias regionales en la expresión del antígeno del penfigoide ampolloso, por lo que los resultados al utilizar piel humana puedan estar influidos por el lugar de donde se toma la piel. Evaluan esta posibilidad y comparan el resultado de inmunofluorescencia indirecta utilizando piel humana normal de diferentes lugares, con los obtenidos al utilizar sustratos más convencionales de mono y esófago de cobaya. Los resultados muestran que, la piel humana normal es posiblemente un sustrato mas eficaz que el de esófago de mono o cobaya.

Cuando el penfigoide ampolloso se asocia a neoplasia, los resultados de inmunofluorescencia indirecta son negativos (Hodge y cols., 1981; Venecie y cols., 1984).

Chorzelski y cols., en 1974 y Heine y cols., en 1977, comunican el hallazgo de anticuerpos circulantes tipo pénfigo (Acs. pénfigo-like), dirigidos contra la sustancia intercelular junto con anticuerpos tipo penfigoide ampolloso, dirigidos contra la membrana basal en el mismo paciente. Sin embargo, este anticuerpo tipo pénfigo presenta distinta especificidad antigénica que los verdaderos.

PENFIGOIDE CICATRICIAL:

Con técnicas de inmunofluorescencia, la presencia de anti-

cuerpos circulante anti-membrana basal se encuentran en un 26% (Nisengard y cols. 1975 ; Laskaris y Angelopulos 1981), proporción menor a la encontrada en el penfigoide ampolloso y cuando es positiva siempre a títulos bajos (1:10). Estos resultados, tal vez se deban a la utilización de un sustrato inadecuado (ej. piel) para dicho estudio (Laskaris y Angelopulos 1981). Powell y cols., en 1984, fracasan en su intento de incrementar la sensibilidad de la técnica utilizando tejido humano específico. Tampoco obtienen mejores resultados Fine y cols. (1984) al sustituir mucosa humana normal por piel adulta.

En el tipo ***cicatricial localizado de Brunsting-Perry***, sólo se ha encontrado resultados positivos en tres casos en la literatura (Hanno y cols. 1980; Michel y cols., 1977; Stewart y cols., 1971), aunque en dos de ellos, el cuadro se asociaba a un penfigoide ampolloso.

MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Tras la separación de la unión dermo-epidérmica, el antígeno penfigoide ampolloso, queda localizado en la lámina lúcida, vertiente epidérmica y el colágeno tipo IV y la laminina quedan asociadas con la dermis (Woodley y cols., 1983; Gammon y cols., 1984; Prost 1987), vertiente dérmica. La

localización del antígeno, puede ser extracelular en la lámina lúcida (Stanley y cols., 1984) ó intracelular en asociación con los hemidesmosomas (Regnier y cols., 1985; Mutasin y cols., 1985), localizandose los immunoreactantes (IgG y C') en la vertiente dermo-epidérmica.

PENFIGOIDE CICATRICIAL

En el penfigoide cicatricial, los depósitos de immunoreactantes, se localizan como en el penfigoide ampolloso, en la lámina lúcida, pero en la vertiente dérmica de la unión dermo-epidérmica, es decir, porción inferior de la lámina lúcida o lámina densa (Prost y cols., 1984). Estos hallazgos, tal vez expliquen la aparición de cicatriz (Murata y cols., 1983). En el ***penfigoide cicatricial localizado***, los depósitos de inmunoreactantes se observan a nivel de la lámina lúcida y porción alta de los queratinocitos basales.

VI. TRATAMIENTO

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

La mortalidad en el penfigoide ampolloso es menor que en el pénfigo vulgar. Las remisiones espontáneas ocurren con más frecuencia y generalmente responden a una terapia menos agresiva (Zone y Provost 1985 ; Korman y Cheveland 1987 ; Schelley y Schelley 1987).

En primer lugar, se debe de actuar sobre los factores desencadenantes: drogas, traumas físicos o tumor maligno (Schelley y Schelley 1987). Estos autores observan remisión de la dermatosis tras la extirpación quirurgica de un adenocarcinoma de colon o tras la retirada de la toma de drogas por el paciente (ej. diazepan).

Corticoides:

La corticoterapia general es el tratamiento de elección. Los mecanismos de actuación farmacológica son numerosos, pero el principal, es su acción antiinflamatoria, que incluye, inhibición de la quimiotaxis leucocitaria, inhibición de la liberación lisosomal e inhibición de la función linfocitaria o disminución de la producción de immunoglobulinas.

La dosis inicial de ataque, no está bien reconocida. Varia entre dosis de 30 a 180 mgrs/dia (Ahmed y cols., 1977), con

dosis intermedias de 60-80 mgrs.(Person y Rogers 1977) o de 40-80 mgrs. (Zone y Provost 1985).

La via de administración generalmente es la oral, aunque Schelley y Schelley en 1987 prefieren la administración intramuscular de una dosis standar de 40 mgrs. durante tres semanas, disminuyendo la misma posteriormente. Recientemente, se han ensayado dosis de 1g/dia i-v de metilprednisolona durante tres dias consecutivos en pacientes con penfigoide ampolloso generalizado (Siegel y Eaglstein 1984). Se ha realizado un estudio comparando la eficacia de distintas dosis de prednisona (Morel y Gillaume 1984) y comparan dosis de 0,75 mgrs./Kg/dia de prednisona sola, frente a 1,25 mgrs./Kg/dia. No observan diferencia en la eficacia, por lo que opinan que una fuerte dosis de ataque (1,25 mgrs./Kg/dia), no permite controlar un número mayor de pacientes que una dosis relativamente moderada (0,75 mgrs./Kg/dia). Tal vez los resultados fueran variables si la dosis de ataque fueran mayores de 2,3 mgrs./Kg/dia. Como norma general, el tratamiento con corticoterapia puede ser el siguiente: en formas localizadas, corticoides tópicos o intralesionales; en lesiones más extensas, prednisona oral a dosis moderadas (40-60mgrs./Kg/dia), necesarios para el control inicial. Siegel y Eaglstein (1984), utilizan altas dosis de succinato sódico de metilprednisolona a dosis de 15 mgrs./Kg/dia administrado por vía intravenosa en un periodo de tres dias.

Posteriormente, se disminuyen a 0,4 mgrs/Kg/dia via oral. Las ampollas disminuyen al dia siguiente del comienzo del tratamiento y siguen disminuyendo hasta el 97% después de la tercera dosis. Las recidivas posteriores son menos severas. Como complicación se observó septicemia cinco dias después del tratamiento. Esta pauta debe de ser reservada a pacientes con penfigoide ampolloso generalizado que no responden a otras dosis terapeúticas standars.

Inmunosupresores:

En los casos en que los corticoides están contraindicados o bien las dosis necesarias para el control son muy altas y los efectos secundarios hacen su aparición, la mayoria de los autores aceptan un tratamiento alternativo con immunosupresores , principalmente azatioprina que, permiten una economia del 45% en la dosis de mantenimiento de corticoides. Sin embargo, no parecen tener interés en el tratamiento de ataque (Ahmed y cols., 1977).

Se pueden utilizar: azatioprina, clorambucil, metotrexate o ciclosporina (inhibidor de las células T). Gean y cols., en el año 1971, tratan once de sus pacientes con azatioprina en dosis de 2,5 mgrs./Kg/dia, junto a dosis de corticoides. En nueve casos, el corticoide, pudo ser retirado completamente. Siete años más tarde Burton y cols., 1978 comparan el pronóstico de pacientes tratados con azatioprina a dosis de 2,5 mgrs/Kg/dia junto a prednisona, con aquellos

tratados con corticoides solos. El pronóstico fué mejor en los primeros. Otros autores, dan otra pauta de administración que consiste en administrar 60mgrs al dia junto con 150 mgrs./dia de azatioprina. La desaparición de las ampollas fué rápida, pero hubo un empeoramiento de su diabetes, necesitando una insulinoterapia (Geeraerbs y cols.,1987). Posteriormente, consiguen una evolución favorable con 15 mgrs/dia de prednisona y 150mgrs./dia de azatioprina. Para ellos la administración del immunosupresor debe hacerse al comienzo de la corticoterapia , simultánea a ella, con el fín de disminuir rápidamente los corticoides y evitar los efectos secundarios. La leucocitosis provocada por la corticoterapia, contrarresta la leucopenia consecutiva a la azatioprina.

Kraim y cols., (1972), prefieren utilizar la ciclofosfamida a dosis de 100-150 mgrs./dia, junto a dosis de 10 mgrs./dia de corticoides.

La ciclosporina, un agente immunosupresor, utilizado para prevenir la reacción de injerto contra huesped, se ha utilizado recientemente utilizado en el tratamiento de dos pacientes con penfigoide ampolloso (Thivolet y cols., 1985) a dosis de 6 mgrs/kg/dia con niveles en plasma de 80-180µg/l. Hacen falta estudios posteriores para determinar el papel que dicha droga juega en el tratamiento del penfigoide ampolloso. La ciclosporina, actúa sobre los linfocitos Hel-

per y presenta pocos efectos secundarios (Borel y cols., 1977).

La terapia con inmunosupresores, se asocia con numerosas complicaciones, Wallach y cols.(1983), describen un caso de nocardiosis pulmonar y subcutánea en un paciente con penfigoide ampolloso, en tratamiento con immunosupresores. Sin embargo, la complicacion más llamativa es el desarrollo de neoplasias. Scaparro y cols., en 1984, describe el desarrollo de un sarcoma de Kaposi y Mondino y Brown el de un carcinoma de mama en un paciente tratado con azatioprina. El desarrollo de estos efectos secundarios, hace que el tratamiento inmunosupresor no esté aconsejado en pacientes ancianos (Mondino y Brown 1983).

Niacinamida:

Fué empleado en la dermatitis herpetiforme, observandose una marcada mejoria (Ferreira Marques 1947 ; Johmson y Bincley 1950). Actúa bloqueando la degranulación de los mastocitos (Berkier y cols., 1974) estabilizandolo de forma parcial e impidiendo por lo tanto la liberación del factor quimiotáctico eosinofílico y otros mediadores de la inflamación . El ácido nicotínico, a altas dosis produce, fibrosis, acantosis nigricans (Brown y Winkelmann 1968) y cambios ictiosiformes en la piel Estos efectos secundarios, no se observan con la niacinamida cuando se administra a dosis de 2,5 mgrs./dia durante algunos meses.

Antibioticos:

Tetraciclinas y eritromicina:

Producen supresión de la quimiotaxis de los leucocitos por lo que pueden ser tambien utilizadas (Majeski y Alexander 1977; Fox y cols., 1982). A dosis de 1-2,5 mgrs./dia junto a niacinamida, pueden resultar útiles. Si este régimen es insuficiente, puede añadirse corticoides o dapsona (Berck ; Lorincz 1986).

Sulfonas:

Una de las caracteristicas que diferencian el penfigoide ampolloso de la dermatitis herpetiforme, es la respuesta al tratamiento con sulfonas. Actualmente, esta teoria no es válida, pues el penfigoide ampolloso puede responder al igual que la dermatitis herpetiforme al tratamiento con sulfonas (Person y Rogers 1977). Puede añadirse bicarbonato sódico para alcalinizar la orina. Chadwick y Downhan (1975) tratan a sus pacientes con penfigoide ampolloso con sulfapiridina plateada al 1%. Debido a su potencial de absorción elevado, debe de ser utilizado con cautela en pacientes con insuficiencia renal, hepática o deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa o hipersensibilidad a las sulfamidas. Schelley y Schelley (1987), utilizan la dapsona a dosis de 100mgrs./dia.

Plasmaféresis:

El tratamiento clásico del penfigoide ampolloso por via

general con corticoides e immunosupresores, da lugar a frecuentes complicaciones iatrogénicas. Este hecho, junto con el mecanismo patogénico invocado en el penfigoide ampolloso, justifica en el tratamiento del mismo el uso de la plasmaféresis

El mecanismo de actuación de la plasmaféresis en el penfigoide ampolloso, queda sin aclarar. La disminución de anticuerpos o immunocomplejos circulantes, se ha barajado, sin embargo, se sabe que el título de anticuerpos circulantes en el penfigoide ampolloso, no está relacionado con la actividad de la enfermedad (Ahmed y cols., 1977) y el papel patogénico de estos anticuerpos no está claramente demostrado (Sams y Gammon 1982). Se ha pensado en otra hipótesis que consiste en la activación del sistema retículo endotelial (Lookwood y cols. 1979) o una modulación de la función de los monocitos (Steven y cols., 1981), así como la disminución de sustancias más específicas tales como componentes o mediadores de la inflamación.

El número de sesiones realizadas en el tratamiento del penfigoide ampolloso, era generalmente elevado. Su dificultad de realización y el elevado coste de cada una, hace que otros autores, ensayen un tratamiento combinado de 0,5 mgrs./Kg/dia de prednisolona más cuatro sesiones de plasmaféresis. La duración del tratamiento es de dos semanas y se consiguen un control satisfactorio del proceso,

considerando que se llega al control del mismo, cuando el prurito y nuevas lesiones están ausentes durante dos semanas consecutivas (Guillaume y cols., 1985). Para Zone y Provost (1985), un número de 8 a 10 sesiones de gran volumen, permite un ahorro de aproximadamente el 50% de los corticoides. Estos autores opinan que un número limitado de sesiones asociadas a dosis moderadas de corticoides controlan la mayoría de los casos, disminuyendo las recidivas y con mínimos efectos secundarios.

Otros:

Recientemente, se ha observado, una respuesta del penfigoide a la ritrodina en un paciente que presentaba un complejo relacionado con el SIDA (CRS). La ritrodina, parece tener buenos resultados al utilizarse como terapia alternativa en un paciente con penfigoide ampolloso y contraindicación de corticoesteroides (Levy y cols., 1986).

PENFIGOIDE CICATRICIAL

Corticoides:

El tratamiento del penfigoide cicatricial, es menos satisfactorio. Los corticoides, son efectivos a dosis de 60 mgrs./dia de prednisona. Cuando existe afectación ocular, con formación de cicatriz y demás secuelas, está justificada su utilización durante largo tiempo a pesar de sus efectos secundarios. La triancinolona puede ser más efectiva que la

prednisona en el control de este proceso (Hardey y cols., 1971).

Bajas dosis de corticoesteroides a dias alternos, puede ser beneficioso en el control de las lesiones orales. La xilocaína viscosa antes de las comidas, aliva, generalmente, las molestias al comer (Jordon 1987).

Los esteroides tópicos , son de poco valor, si bien la inyección local de los mismos en la conjuntiva, puede ser beneficioso (Lortat-Jacob 1958).

Inmunosupresores:

Algunos pacientes, se han tratado con inmunosupresores, incluyendo metotrexate, ciclofosfamida y azatrioprina. Aunque para algunos pacientes tienen efectos beneficioscs, para otros , sólo se aprecia leve mejoria. En un reciente estudio, Foster y cols., (1982), recomiendan inmunosupresores en cortos periodos de tiempo en combinación con prednisona para prevenir la progresiva contracción conjuntival.

En el ***Penfigoide cicatricial localizado tipo Brunsting-Perry***, la respuesta a los distintos tratamientos es muy variable. Las sulfonas, son eficaces en la mayoria de los casos (Michel y cols., 1977; Iranzo y cols., 1980; Ahmed y cols., 1984), a dosis iniciales de 100 mgrs/kg/dia (Armijo

1986). En menos ocasiones, han resultado efectivos los corticoesteroides sistémicos (Bourland y cols., 1970; Michel y cols., 1977). Armijo (1986), añade 15 mgrs./dia de prednisona a las dosis de sulfonas.

DERMATITIS HERPETIFORME

I. DEFINICION

La dermatitis herpetiforme (DH), fué descrita por primera vez por Durhing en el año 1884. Para este autor, esta enfermedad consiste en un desorden proteiforme con seis tipos de acuerdo con la lesion predominante : eritematosa , vesiculosa bullosa , pustulosa , papulosa y multiforme . Al principio, no fué aceptada por todos los dermatólogos como entidad propia , teniendo dificultades para distinguirla de otros procesos ampollosos . De hecho , Kaposi (1891) se refirió al concepto de Duhring como un "diagnóstico de confusión " . Posteriormente Brocq (1898) , hace hincapié en que las lesiones cutáneas en la dermatitis herpetiforme son con frecuencia pleomórficas y no simples ampollas . Cincuenta años más tarde , Civatte (1943), al describir la acantolisis en el pénfigo y la pérdida de puentes intercelulares separa este proceso de la dermatitis herpetiforme. No se distingue, sin embargo, entre penfigoide y dermatitis herpetiforme, incluso se piensa que las dificultades aparecen al tratar de distinguir penfigoide y dermatitis herpetiforme de otros procesos ampollosos que presentaban ampollas subepidérmicas al microscopio óptico. En la actualidad, los estudios immunológicos permiten determinadas diferencias (Fry y Seah 1977).

Se trata de una dermatosis, de evolución crónica y rrecurrente, caracterizada por una erupción polimorfa constituida por placas eritematosas (Degos 1981) e

intensamente pruriginosas. Recientes avances revelan una estrecha relación con una enteropatia sensitiva al gluten (ESG). Estos hallazgos demuestran que la dermatitis herpetiforme es una enfermedad sistémica, donde las manifestaciones cutáneas son primarias.

Histológicamente se caracteriza, por formación de vesículas subepidérmicas y formacion de ampolla de idéntica localización (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Existe una dermatosis similar observada con mayor frecuencia en la infancia caracterizada por depósitos lineales de IgA, es la denominada *"dermatosis lineal tipo IgA"*. En esta dermatosis a diferencia de la dermatitis herpetiforme la asociación con antígenos de histocompatibilidad se presenta en menos ocasiones y nunca se observa asociada a una enteropatia sensible al gluten. Por el contrario la immunofluorescencia indirecta es a veces positiva (Pehamberger y cols., 1977). Todo ello hace que se consideren enfermedades distintas debido a la importante diferencia patogénica entre las dos (Hashimoto y cols., 1980; Leonard y cols., 1983; Zone y Petersen 1985).

II. INCIDENCIA, EDAD, SEXO

Si bien , en 1954 , Everall situa la incidencia de la dermatitis herpetiforme en un caso de cada 800 pacientes con alteración dermatológica, actualmente no se conoce y es dificil de evaluar (Zone y Provost 1985) . Se sabe que varia con la raza, así en Suecia y Finlandia, la incidencia es aproximadamente de 0,86 a 1,45 por 100000 habitantes por año, con una media de 10 a 39 personas por cada 100000 personas (Reunala y Lokki 1978 ; Moi 1984). En Gran Bretaña la proporciónes aproximadamente de 1:80000 (Marks y cols., 1971 ; Wyatt y cols., 1971). En contrate, es verdaderamente raro observarla en el Japón (Hashimoto y cols., 1980). La posible explicación a estas diferencias, puede encontrarse a nivel de los antígenos HLA (Hall y Durham 1987).

La relación hombre:mujer, es aproximadamente de 2:1. Este proporción es inversa a la existente en otras enfermedades immunológicas tales como el LES o incluso en la enfermedad celiaca (Zone y Petersen 1985).

La edad media de comienzo ocurre en la tercera o cuarta década (Tolman y cols., 1959; Smith 1966), pero puede variar dentro de un margen amplio afectando en la infancia y adolescencia así como ancianos (Alexander 1975) .

Un pequeño número de pacientes desarrollan una erupción ampollosa durante la primera y segunda década de la vida ,

lo que en el pasado se ha denominado " *Dermatitis Herpetiforme juvenil o penfigoide* juvenil " . La pregunta es si se trata de la misma enfermedad del adulto , o bien es un desorden distinto . Las características clínicas y la evolución de la dermatitis herpetiforme juvenil son diferentes a las observadas en el adulto. En la juvenil , la enfermedad tiende a desaparecer tras tres o cuatro años y la respuesta a las sulfonas es variable (Kim y Winkelmann, 1961). Jablonska y cols. (1971), sugiere que probablemente la dermatitis herpetiforme juvenil represente un grupo de enfermedades y no una entidad nosológica. Estos autores , basaron sus conclusiones en los estudios realizados en la piel de ocho pacientes , tres de los cuales presentaban IgG en la membrana basal (al igual que en el penfigoide) , dos presentaban IgA en las papilas dérmicas (como ocurre en la dermatitis herpetiforme) y tres no presentaban depósitos de immunoglobulinas en la piel .

Por otra parte , utilizando identicos métodos diagnósticos , se observa que la incidencia de enteropatia asociada en la dermatitis herpetiforme juvenil es más baja que en la del adulto (Warner y cols., 1972). Sin embargo estos estudios se basaban unicamente en el aspecto macroscópico de la mucosa y no en la cuantificación de linfocitos en el epitelio del intestino delgado (Fry y cols., 1972) , por lo que la verdadera incidencia de la enteropatia en cada una de ellas se desconoce .

III. ETIOPATOGENIA

La etiologia exacta de la dermatitis herpetiforme como la del pénfigo y penfigoide es desconocida (Degos 1981).

Para Degos (1981), no se trata de una enfermedad hereditaria, ni contagiosa, ni familiar, y no admite una teoria alérgica. Los efectos favorables de las sulfamidas y aureomicina permiten suponer un origen infeccioso, pero no se ha demostrado agente bacteriológico o viral.

El papel exacto que la herencia juega en la dermatitis herpetiforme , está sin aclarar, sin embargo, estudios realizados en gemelos atestiguan la naturaleza hereditaria de la lesión (Marks y cols., 1971).

Tras estudios immunogenéticos, se ha encontrado frecuencias anormales de ciertos antígenos HLA en la dermatitis herpetiforme. En el 85% de los casos existe un predominio del HLA-B8 y en un 90% de HLA-DRW3 (Katz y cols., 1977)y DR7 (Keuning y cols., 1976). Más recientemente se ha encontrado un predominio adicional del alelo DQW2 (Tosi y cols., 1983 ; Park y cols., 1983). El antígeno HLAA1, al principio relacionado con la enfermedad, en la actualidad no se incluye (Falchuk y Strober 1972). Identicos aloantígenos células B se encuentran tambiem presentes en más del 90% de los pacientes con dermatitis herpetiforme. La presencia de estos antigenos (HLA), la asociación de la

dermatitis herpetiforme con la enteropatía sensible al gluten, y la presencia de los mismos antígenos en dicha alteración intestinal, dan a la dermatosis un caracter familiar, a pesar de que la relación exacta entre estos marcadores genéticos y la patogénesis se desconoce (Zone y Provost 1985). Meyer y Zone (1987) observan una incidencia familiar altamente significativa y superior a la esperada. La causa de esta predisposición puede ser debida a factores genéticos, pero se sabe que una serie de factores ambientales, virus (Kagnoff y cols., 1984) o sensibilidad al iodo y gluten (Logan y cols., 1986), juegan un papel fundamental e incluso se ha observado en un paciente sometido a hemodiálisis (Joly y cols., 1987).

La indometacina puede exacerbar las manifestaciones cutáneas de dermatitis herpetiforme, siendo necesario un incremento en los requerimientos de sulfonas. Esta observación, hace pensar en la participación de los derivados de la lipogenasa en la patogénesis de las lesiones cutáneas (Griffiths y cols 1985)

La presencia de una predisposición genética, de un probable antígeno localizado en algún lugar del intestino delgado, un immunoreactante específico (IgA), un conocido efector celular (el neutrófilo) y una buena respuesta a la dapsona, soporta una etiopatogénesis para la enfermedad. Revisio-

nes y estudios más reciente, fortalecen esta teoria (alexander 1975; Katz y Strober 1978; Katz y cols., 1980).

Para Zone y Petersen (1985), los depósitos de IgA, el tercer componente del complemento (C3) y el complejo de membrana atacante localizados en el lugar inicial de la lesión histológica, sugieren un papel primario de dichos depósitos en la formación de la lesión. Sin embargo, su localización en piel sana, hace pensar en la implicación de otros factores (Dahl y cols., 1985). En segundo lugar, parece tratarse de una enfermedad hereditaria cuya expresión se altera por factores ambientales. El locus B8/DRW3 localizado en el cromosoma 6, parece estar relacionado con el gen que determina la sensibilidad al gluten. Un segundo locus es esencial para el desarrollo de la dermatitis herpetiforme clínica, explicando así la relativa infrecuencia de la transmisión de la enfermedad de generación en generación. Dos factores ambientales, la ingestión del gluten y el iodo, dictan eventualmente la expresión fenotípica del gen de la dermatosis La predisposición genética de la sensibilidad al gluten puede manifestarse como enfermedad intestinal aislada o asociada con enfermedad cutánea (Zone y Petersen 1985).

DERMATITIS HERPETIFORME ASOCIADA

Dermatitis herpetiforme y enteropatia sensible al gluten:

En 1966, Smith, comunica por primera vez la asociación de dermatitis herpetiforme y enteropatia. Marks y cols.(1966),

observan la existencia de alteraciones ultraestructurales en el intestino delgado y posteriormente Fraser y cols., Fry y cols., Van Tongren y cols. en 1967 sugieren, que estas lesiones se deben a una sensibilidad al gluten confirmandolo al observar la mejoria de la dermatosis con una dieta sin gluten y el empeoramiento con la reintroducción de la misma (Fry y cols., 1968; Shuster y cols., 1968; Fry y cols., 1969).

Si bien, la incidencia de enteropatia fué inicialmente del 75% (Fraser y cols., 1967), actualmente, gracias a las nuevas técnicas diagnósticas que incluyen la infiltración de submucosa y epitelio del intestino delgado por linfocitos, se considera que la incidencia de enteropatía en los pacientes con dermatitis herpetiforme es mayor del 95% (Fry y Seah 1977).

La presencia de un defecto en la barrera mucosa, permite a las macromoléculas (partícula digeridas de gluten y otras proteinas) alcanzar la lámina propia (que actúa como antígeno) dando lugar a una respuesta de los linfáticos periintestinales mediada por los anticuerpos IgA dímeros. Estos anticuerpos se combinan posteriormente con el antígeno, dando lugar a la activación del complemento por la via alternativa con paso de los immunocomplejos a la circulación. Los inmunocomplejos se depositan en el tejido favorecidos por la carga iónica al otro lado del mismo y a

la presencia de un receptor para el gluten localizado en la dermis papilar con posterior activación del complemento, y produccion de factores quimiotácticos, de preferencia C5a. Dicha activación tambien ocurre en piel no afectada pero en cantidad insuficiente para producir la quimiotaxis. La proporción en la que se produce factores quimiotácticos varian de persona a persona. En las áreas sometidas a traumas (codos, rodillas y nalgas), aumenta la permeabilidad y por lo tanto la cantidad de depósitos de immunocomplejos Trás la producción de factores quimiotácticos, un pequeño número de neutrófilos emigran dentro del área. Al ser cuantitativamente insuficientes para producir la inflamación, liberan potentes quimoatrayentes en forma de leucotrienos que atraen grandes cantidades de neutrófilos, que liberan elastasa, colagenasa y varias sustancias pruriginosas. Las enzimas causan separación dermo-epidérmica originando la característica ampolla (Zone y Petersen 1985).

El papel que la respuesta immune de la mucosa intestinal juega en la patogénesis de la dermatitis herpetiforme se ha puesto de manifiesto al observar en el suero de estos pacientes anticuerpos contra antígenos de la dieta, especialmente contra las proteinas del trigo (gluten y gliadina), en el 10-70% de estos pacientes (Unswort y cols., 1981)

La mayoria de los autores han correlacionado la presencia de

anticuerpos antigluten con el grado de anormalidad intestinal (Unsworth y cols., 1981; Ljunghall; Tjerlund 1983). Kieffer y Barnetson (1983), observan que pacientes con penfigoide ampolloso pueden presentar anticuerpos antigliadina. Hall y Waldbaner en el año 1985, sin embargo, sólo observan estos anticuerpos en dermatitis herpetiforme con depósitos granulares de IgA. En ocasiones estos anticuerpos no se encuentran en cantidades suficientes para ser detectados.

Si la IgA depósitada en la piel es debido a una verdadera respuesta immune localizada de la mucosa o bien se debe a una respuesta immune central se desconoce (Hall y Durham 1987). El hecho de que la subclase de IgA predominante en las lesiones de la piel sea la IgA1, sugiere un origen no mucoso de la misma, ya que la derivada de ella es generalmente de IgA1 e IgA2. Puede ocurrir tambien, que la IgA derive del intestino, pero que sólo la subclase IgA1 se deposite en la piel (Hall y Durham 1987). Para aclarar estas dos posibilidades es interesante, la detección de la cadena J (presente en la IgA dimérica intestinal). Unswort y cols., (1982) y Leonard y cols., (1984), observan esta cadena en los depósitos granulares de IgA en la dermatitis herpetiforme y se confirman por Flotte y cols., en 1985. Para conocer definitivamente la composición de la IgA depositada seria conveniente aislarla directamente de la piel de pacientescon dermatitis herpetiforme. Recientemente

Egelrud y Beck (1985), identifican un material tipo IgA en la piel de sus pacientes, pero no consiguen la reacción del anticuerpo frente a la piel.

La enteropatía sensible al gluten se caracteriza, por atrofia de las vellosiadades e infiltración linfocitaria de la lámina propia, cuadro similar a la enfermedad celiaca típica, si bien menos severa (Fry y cols, 1977; Fraser y cols., 1967). Ambas enfermedades, presentan antígenos de histocompatibilidad semejantes (Degos y cols., 1981).

El mecanismo por el que el gluten lesiona el intestino delgado en la enteropatia asociada con la dermatitis herpetiforme, parece ser similar al que actúa en la enfremedad celiaca. El aumento de IgA y de complemento (C3) en la mucosa intestinal tras la toma de gluten, lleva a Shinerm y Ballard en 1972 a considerar al mismo como causa del daño mediante una reacción mediada por immunocomplejos tipo IgA.

Dermatitis herpetiforme y enfermedades autoinmunes:

La dermatitis herpetiforme, puede ser exacerbadada por el iodo, lo que hace pensar que los desórdenes tiroideos (hipo o hipertiroidismo, bocio asintomático, carcinoma tiroideo), pueden estar relacionados y tener un mecanismo patogénico común (Alexander 1975). Sin embargo no se ha podido demostrar si la lesión tiroidea causa la lesión cutánea o

viceversa (Zone y Peterson 1985). La aplicación de iodo sobre piel normal en pacientes con dermatitis herpetiforme produce lesiones que histológicamente son idénticas a las lesiones espontáneas. Tal vez el iodo, actúe estimulando la mieloperoxidasa dentro de los neutrófilos, con una mayor liberación de productos quimiotacticos (Zone y Petersen 1985). Algunos autores, observan este hecho con mayor frecuencia en el sexo femenino (Zone y Cunningham 1983). Es probable, que la asociación de ambos procesos autoimmunes se relacionen con la existencia del antígeno HLA-B8 positivo (Hall y Durhan 1987).

La asociación de dermatitis herpetiforme con otros trastornos immunológicos, se han descrito en numerosas ocasiones. Reunala y cols., en el año 1987, describe dos pacientes en los que la dermatitis herpetiforme se asocia con una enfermedad de Addison. En un 50-90% de los pacientes con la dermatosis, se observa la aparición de una hipoclorhidria o aclorhidria gástrica, así como atrofia en un 50-70% (Hanski y Shiner 1963; O´ Donogue y cols., 1976).

La asociación de dermatitis herpetiforme y lupus eritematoso sistémico se considera lógica (Callen 1980) debido a que ambas están potencialmente relacionadas con inmunocomplejos y por lo tanto, pueden tener un mecanismo patogénico común (Zone y Petersen 1985). En el lupus eritematoso sistémico es posible observar en ocasiones depósitos granulares de IgA en

combinación con otras inmunoglobulinas.

Entre otros fenómenos autoinmunes, se incluyen: artritis reumatoide, colitis ulcerosa, fenómeno de Raynaud, S. de Sjogre. y cirrosis biliar primaria (Callen 1980).

La enfermedad renal en asociación con la dermatitis herpetiforme, es esporádica. Reunala y cols., en el año 1983, describen dos pacientes con dermatitis herpetiforme y glomerulonefritis. Esta última se caracterizaba por presentar depósitos de IgA mesangiales (nefropatía IgA). Debido a que el 25-35% de pacientes con la dermatosis presentan immunocomplejos circulantes, se ha intentado demostrar que éstos juegan un papel importante en el desarrollo de la nefropatía.

Las formas de transición entre dermatitis herpaetiforme y penfigoide ampolloso, han sido publicadas por algunos autores (Thivolet y cols., 1969-1971).

Dermatitis herpetiforme y neoplasia:

Desde que en 1970, Gjone y Nordoy, refieren el primer caso de una dermatitis herpetiforme asociada con linfoma intestinal se han hecho numerosas publicaciones al respecto (Anderson y cols., 1971; Callen 1980). Reunala y cols., en 1981, describen cuatro pacientes con dermatitis herpetiforme y linfoma de diferentes tipos que se desarrollaron entre

seis meses y cuatro años. Leonard y cols., (1983), sitúan la incidencia de linfomas en pacientes con dermatitis herpetiforme en un 6,4%. El papel que la dieta exenta de gluten juega en prevención del linfoma está sin aclarar y los resultados no son estadisticamente significativos (Leonard y cols., 1983).

La asociación de dermatitis herpetiforme y otras neoplasias es rara y su coexistencia se considera pura coincidencia (Zone y Provost 1985).

IV. CARACTERISTICAS CLINICAS

La dermatitis herpetiforme, es una dermatosis de comienzo gradual y evolución crónica (Pye 1986), que evoluciona en meses o semanas. Ocasionalmente puede ser de comienzo rápido desarrollandose en horas o dias (Zone y Provost 1985).

La lesión primaria, consiste en una vesícula o papulovesícula de tamaño variable. desde 1-1o mm (Lawley y Yancey 1983), que adquieren disposición circinada (Degos 1981).

El síntoma predominante es el picor o quemazón, e incluso dolor (Degos 1981) que precede a la aparición de lesiones . La intensidad del mismo da lugar a excoriaciones y costras (Zone y Provost 1985).

El cuadro, con evidente pleomorfismo, evoluciona a través de una serie de estadios, primero eritema y posteriormente urticaria, pápulas, vesículas y por último ampollas (Pye 1986). La formación de pústulas es raro, salvo que exista infección secundaria. Las placas eritematosas, que acompañan la erupción es una de las características principales de la dermatitis . Después de la aparición del eritema, este se reduce a una areola rosa alrededor de la ampolla o del grupo de ampollas, justificando el nombre de dermatitis herpetiforme, y evocando el aspecto de eritema polimorfo. Más tarde, se producen placas extensas, frecuentemente

edematosas o de tipo urticarial, sobre las cuales se desarrollan las ampollas, cuyo contorno arciforme, tiene un cierto valor diagnóstico. Estas placas eritematosas, pueden representar el componente predominante de la erupción (Zone y Provost 1985).

El grado de extensión varia desde una forma numular a otra extensa en grandes capas de varios centímetro de diametro. El borde de estas lesiones, policíclico y filiforme, se encuentra constituido por pequeñas ampollas o costras que lo disimulan. El área así circunscrita, no tiene caracter propio: amarillo o rosado, lisa o escamo-costrosa, a veces sembrada de algunas vesiculo-ampollas. Esta forma simula una tricofitosis o un eczema numular. Al desecarse los elementos vesículo-ampollosos, da la imagen de lesiones eczematosas banales. Menos característico es la agrupación en ramillete de las formaciones vesiculo-ampollosas . Más a menudo pequeñas ampollas pueden situarse de forma más o menos distante con tendencia a formar un dibujo circular. Otras veces, el cuadro está modificado por la presencia de grandes ampollas, la erupción es entonces clínicamente de tipo mixto. (Degos 1981)

Se localiza preferentemente en las zonas de extensión. Las ampollas y eritema surgen a menudo sobre tronco, hombros y en menos ocasiones sobre cara y cuero cabelludo (Degos 1981; Zone y Provost 1985).

Las lesiones residuales dejan hipopigmentación y ocasionalmente hiperpigmentación. La formación de cicatriz es rara (Zone y Provost 1985). El signo de Nikolsky es siempre negativo (Degos 1981).

Aunque Durhing en 1884, en su descripción inicial indica una posible afectación de las palmas y plantas, esta localización se observa. Alexander (1975), señala solamente dos casos y Moulin y cols., (1983), cuatro casos, en los que se presenta como una púrpura petequial o equimótica.

La afectación de las mucosas es rara y casi siempre transitoria. La presencia de estas lesiones orales o labiales, nos orientan hacia el diagnóstico de penfigoide ampolloso. Las otras mucosas, están casi siempre indemnes, aunque se señala un caso con afectación de laringe (Pegum y Mares 1963).

Clínicamente, la asociación de una enteropatia sensible al gluten con dermatitis herpetiforme se confirma al observar una mejoría de las lesiones tras la retirada del gluten de la dieta y exacerbacion tras la reintroducción del mismo (Fry y cols., 1967; Shuster y cols., 1968; Marks y Whittle 1969). Aunque la mayoría son asintomáticos en el 20-30% hay esteatorrea. Igualmente, la absorción de D-xilosa, hierro, folato, etc, se observa en estos pacientes, aunque en pequeñas proporciones (Zone y Provost 1985).

El estado general, se conserva. A veces se aprecia una ligera elevación de la temperatura que acompaña a la extensión de la enfermedad. En el hemograma, existe una eosinofilia que con frecuencia afecta al 10% de los leucocitos de poco valor diagnóstico (Degos 1981).

El curso de la enfermedad, se caracteriza por brotes continuos durante semanas o meses, con un ritmo cada vez más espaciado. Sin tratamiento , la dermatosis puede persistir indefinidamente. sin poner en peligro la vida del paciente. Las formas graves, generalmente descritas en personas de edad avanzada, se suelen agrupar dentro del grupo de los penfigoides . Las remisiones espontáneas son raras (Degos 1981 ; Zone y Provost 1985).

V. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

MICROSCOPIA OPTICA

EPIDERMIS :

A)lesión inicial:

-separación subepidérmica con formación de grietas

-vesículas multiloculares submicroscópicas

B)lesión de estado:

-ampollas subepidérmicas

-techo de la ampolla: epidermis intacta

-suelo de la ampolla: leucocitos
algunos eosinófilos

-contenido de la ampolla: neutrófilos
fibrina

-zona perilesional: microabscesos de polinucleares

DERMIS :

-degeneración de colágena

-depósitos de fibrina

-células inflamatorias

-infiltrado perivascular

en dermis papilar: -mononucleares
-neutrófilos
-eosinófilos

MICROSCOPIA ELECTRONICA

-ampolla situada por debajo de la membrana basal

-alteraciones del colágeno

-vaculización de las papilas dérmicas

-membrana basal destruida en algunas zonas y espesada en otras

-citolisis de células basales.

MICROSCOPIA OPTICA

Los trabajos de Civatte (1943), precisaron las características histológicas de la enfermedad.

La dermatitis herpetiforme se caracteriza por la formación de ampollas subepidérmicas. La epidermis, se levanta en bloque con la basal sin acantolisis ni necrosis epidérmica. Estas ampollas, por lo tanto, se opone por una parte a la ampolla intraepidérmica con acantolisis del pénfigo y por otra parte a la ampolla subepidérmica con necrosis de la epidermis del eritema polimorfo (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Los rasgos histológicos típicos de la enfermedad se aprecian mejor en las biopsias tomada de lesiones recientes, eritematosas, sin ampollas y en la vecindad de las recientes (Pierard y Whimster 1961; Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Las lesiones histológicas particulares de la dermatitis herpetiforme fueron descritas por Pierard, Dupont y

Fontaine (1957). Consisten en microabscesos compuestos por polinucleares neutrófilos a veces picnóticos y eosinófilos, situados en el vértice de las papilas dérmicas, y en una necrobiosis secundaria de las células basales y malpighianas adyacentes. Mustakallio y cols.,(1970) señalan, la presencia constante, en las papilas, de depósitos de fibrina que preceden a la migración de leucocitos. Estos fenómenos provocan en un estadio más tardio, una separación subepidérmica, grietas y más tarde vesículas multiloculares submicroscópicas con degeneración de la colágena (Van der Meer 1969 ; Zone y Provost 1985). Posteriormente en uno o dos dias las ampollas se hacen uniloculares y clínicamente aparentes .Con frecuencia en este momento todavia pueden verse microabscesos papilares característicos de la periferia de las ampollas uniloculares. Por este motivo la inclusión de piel perilesional en las biopsias tiene considerable valor (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

Estos diferentes caracteres de la ampolla, corresponden a la mayoria de los casos. Sin embargo, este esquema sufre algunas variaciones, incluso cambios histológicos característicos estan ausentes en el 20-40% (Connor y cols.,1972). Ya Degos y Civatte (1961), señala la posibilidad de vesículas subcorneanas. Otros autores admiten tambien la posibilidad de ampollas intraepidérmicas atribuidas por unos a una exoserosis (Zilberger 1955) y por otros a una regeneración de la epidermis o por necrosis de

las células malpighianas (Percival y Hannay 1946). Degos (1981), sigue admitiendo la presencia eventual de ampollas subcorneanas ó intracórneas e insiste sobre la ausencia de conexión con las ampollas subepidérmicas. La forma con ampollas solamente subcorneanas, puede ser difícil distinguir de la pustulosis subcorneana de Sneddon-Wilkinson, en la que los resultados de inmunofluorescencia son negativos.

El frotis del suelo de la ampolla (citodiagnóstico de Tzanck), revela solamente algunos leucocitos neutrófilos entre los que a veces se encuentran eosinófilos y algunas células malpighianas normales. El contenido de la ampolla es sobre todo sero-fibrinoso con polinucleares neutrófilos (Lever y Schaumburg-Lever 1983).

La dermis subpapilar, muestra un infiltrado inflamatorio moderado de neutrófilos y eosinófilos, muchos de los cuales presentan degeneración de los núcleos en *forma de "polvo nuclear"*. El infiltrado perivascular está compuesto de células mononucleares, neutrófilos y eosinófilos (Kresbach y Hartwagner 1968).

MICROSCOPIA ELECTRONICA

Gracias a los estudios ultraestructurales, se sabe que las lesiones en la dermatitis herpetiforme se sitúan

predominantemente a nivel de la dermis y que la ampolla ocurre por debajo de la membrana basal. Se aprecian alteraciones del tejido colágeno (Everall 1954), sobre todo localizadas en la dermis papilar en la unión dermo-epidérmica (Bellone y Caputo 1966).

Los estudios realizados por Piérard y Kint (1968) y Jakubowicz y cols., (1970), confirman la presencia de modificaciones primitivas de la parte alta de la dermis papilar y demuestran que la membrana basal puede ser destruida sobre una gran extensión a nivel de la zona ampollosa. Riches y cols., (1973), opinan que la lesión inicial consiste en una vacuolización de la papila dérmica en la zona yuxtabasal y que la ampolla resulta de la confluencia de estas vacuolas.

Las alteraciones de la membrana basal parecen ser secundarias a la presencia de polinucleares neutrófilos. En la flictenas más avanzadas, en algunas áreas la membrana basal desaparece (Piérard y Kint 1968; Jakubowicz y cols.,1970), en otras áreas sin embargo, puede encontrarse engrosada e incluso duplicada. las células basales muestran citolisis (Fry y 1968).