

Pénfigo vulgar oral no paraneoplásico en un adulto joven

Non-paraneoplastic oral pemphigus vulgaris in a young adult.

Bianca Eunice López-Zenteno,¹ Luis Enrique Cano-Aguilar,¹ Julieta Argüelles-Hernández,² Álvaro Herrera-Canseco³

Resumen

ANTECEDENTES: El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria poco frecuente en la población mexicana. El pénfigo vulgar representa la manifestación clínica más común, su afección oral es una estomatosis caracterizada por exulceraciones de distribución anular o circinada acompañada de ampollas flácidas, delgadas y frágiles que condicionan dolor intenso. Esta dermatosis afecta la mucosa oral, el bermellón y las encías con un curso subagudo-crónico. Para su diagnóstico es necesario el apoyo de estudio patológico y de inmunohistoquímica donde puede apreciarse acantólisis de la capa espinosa de la epidermis, ampollas intraepiteliales y anticuerpos anti-desmogleína IgG positivos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 30 años de edad, quien acudió al servicio de urgencias por padecer múltiples costras hemáticas en el bermellón labial y erosiones anulares de bordes blanquecinos con sangrado activo y de fondo eritematoedematoso en la lengua y la mucosa yugal de la cavidad oral característicamente dolorosas de dos semanas de evolución y disfagia como síntoma predominante.

CONCLUSIONES: El reconocimiento temprano del pénfigo vulgar y su manifestación en las mucosas es de suma importancia debido a la gran variedad de diagnósticos diferenciales. El tratamiento se basa en corticosteroides tópicos, sistémicos y biológicos con cursos de temporalidad variable.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo oral; pénfigo vulgar; ampollas.

Abstract

BACKGROUND: Pemphigus is a rare autoimmune disease in the Mexican population. Pemphigus vulgaris represents the most common clinical presentation, most commonly found as stomatitis characterized by annular or circinated ulceration accompanied by thin, flaccid, and fragile blisters that cause intense pain. This dermatosis affects oral mucosa, lips and gums with a subacute-chronic course. For diagnosis it is necessary to perform a biopsy and have an immunohistochemistry and pathological assessment where acantholysis of the spinous layer of the epidermis, intraepithelial blisters and IgG positive anti-desmoglein antibodies can be seen.

CLINICAL CASE: A 30-year-old male patient, who attended to the emergency department due to multiple hematic scabs on the lip vermilion and annular erosions with whitish edges with active bleeding and an erythematous background on the tongue and the jugal mucosa of the oral cavity, characteristically painful from two weeks of evolution and dysphagia as the predominant symptom.

CONCLUSIONS: The early recognition of this entity and its presentation in mucous membranes is very important due to the wide variety of differential diagnosis. The treatment is based on topical, systemic and biological corticosteroids with variable temporality courses.

KEYWORDS: Oral pemphigus; Pemphigus vulgaris; Blisters.

¹ Residente de Medicina Interna. Universidad La Salle, Facultad de Medicina.

² Médico interno de pregrado. Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, México.

³ Internista.

Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: febrero 2020

Correspondencia

Álvaro Herrera Canseco
consultorio972pacientes@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

López-Zenteno BE, Cano-Aguilar LE, Argüelles-Hernández J, Herrera-Canseco A. Pénfigo vulgar oral no paraneoplásico en un adulto joven. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (6): 722-728.

ANTECEDENTES

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias son afecciones causadas por autoanticuerpos IgG contra proteínas estructurales de unión celular de la piel y mucosas que causan lisis, promoviendo la formación de ampollas intraepiteliales y subepiteliales. Este grupo de enfermedades ampollosas está compuesto por: el grupo de los pénfigos, los penfigoides y la epidermólisis ampollosa adquirida.^{1,2} El pénfigo vulgar afecta la cavidad oral en 85% de los pacientes con extensión a las encías, el bermellón y la mucosa yugal, caracterizada por úlceras, erosiones y eritema que produce dolor, sangrado, disfagia y halitosis. Esta dermatosis se manifiesta usualmente en adultos de 40 años, con incidencia de 0.7-0.8 casos por millón de habitantes y se acompaña de alteración cutánea en 30% de los pacientes que lo padecen. Para el diagnóstico de pénfigo vulgar se requiere un abordaje clínico e inmunohistopatológico con anticuerpos antidesmogleína positivos.² Comunicamos el caso de un paciente previamente sano de 30 años con cuadro clínico caracterizado por múltiples erosiones anulares de bordes blanquecinos, con sangrado activo y de fondo eritematoedematoso localizadas en la lengua y la mucosa yugal de la cavidad oral. Se realizó biopsia incisional e inmunohistoquímica con diagnóstico de pénfigo vulgar.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años de edad, previamente sano, quien acudió al servicio de urgencias por padecer múltiples costras hemáticas en el bermellón labial y erosiones anulares de bordes blanquecinos con sangrado activo y de fondo eritematoedematoso en la lengua y la mucosa yugal de la cavidad oral característicamente dolorosas de dos semanas de evolución y disfagia como síntoma predominante (**Figuras 1 y 2**). Al interrogatorio directo refirió anteceden-

te de internamiento secundario a estomatitis y conjuntivitis presuntamente asociada con herpes virus 1 tratada con aciclovir, nistatina y bencidamida con alivio parcial. En el mismo internamiento se realizó abordaje diagnóstico con serología de virus de Epstein-Barr positivo (antígeno capsular IgG > 400 U/mL y anti-antígeno nuclear IgG > 800 U/mL), ANCA negativo, HLA B51 negativo, perfil ENA (anti Ro, anti La, anti Smith, anti RNP, anti Jo1, anti SCL-70) negativo y ELISA para VIH y herpes virus 1-2 negativo. De la misma manera, se realizaron estudios de imagen, como tomografía computada y tomografía por emisión de positrones que se reportaron sin hallazgos patológicos. Después de ser dado de alta, tuvo exacerbación de la estomatosis, por lo que se realizó biopsia incisional por sacabocado de 4 mm en las exulceraciones del labio.



Figura 1. Bermellón del labio superior e inferior con costras serohemáticas dolorosas con aumento de volumen en la mucosa perilesional de dos semanas de evolución.



Figura 2. A. Lengua con hipertrofia de papilas, placa blanquecina en el surco medio y placa eritematoedematosa en el dorso de la lengua ardorosa que limita el habla y la deglución que apareció de manera simultánea al enantema labial. **B.** Úlceras de fondo blanquecino con bordes eritematoedematosos en la mucosa yugal remitentes recurrentes con sangrado activo al contacto.

Se reportó estomatitis vesicular intraepidérmica suprabasal con acantólisis sugerente de pénfigo vulgar (**Figura 3**). Adicionalmente, se solicitó anticuerpo anti-desmogleína tipo 3 con reporte positivo (149 U/mL); información con la que se integró el diagnóstico de pénfigo vulgar. Se inició tratamiento con corticosteroide tópico (mometasona) y sistémico (prednisona) 30 mg cada 24 horas más azatioprina 50 mg cada 24 horas con lo que se logró la remisión del cuadro.

DISCUSIÓN

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades potencialmente mortales caracterizadas por ampollas flácidas intraepiteliales que afectan

la piel y la mucosa oral, nasal y genital.^{1,2} La palabra pénfigo proviene del griego *pemphix* que significa ampolla.³ El pénfigo vulgar es el subtipo más común y representa incluso 70% de todos los casos reportados, generalmente cursa con manifestación cutánea; sin embargo, es frecuente el daño de las mucosas en 70-90% de los pacientes previo a la manifestación cutánea.^{4,5}

La incidencia de pénfigo vulgar en la población general es de 0.1 a 0.5 por cada 100,000 pacientes por año. La edad de manifestación es de la quinta a la séptima década de vida, sin predilección de sexo. Los pacientes afectados tienen aumento en la mortalidad de 2.3 hasta 3.3 veces en comparación con la población sana, secundario a complicaciones asociadas,

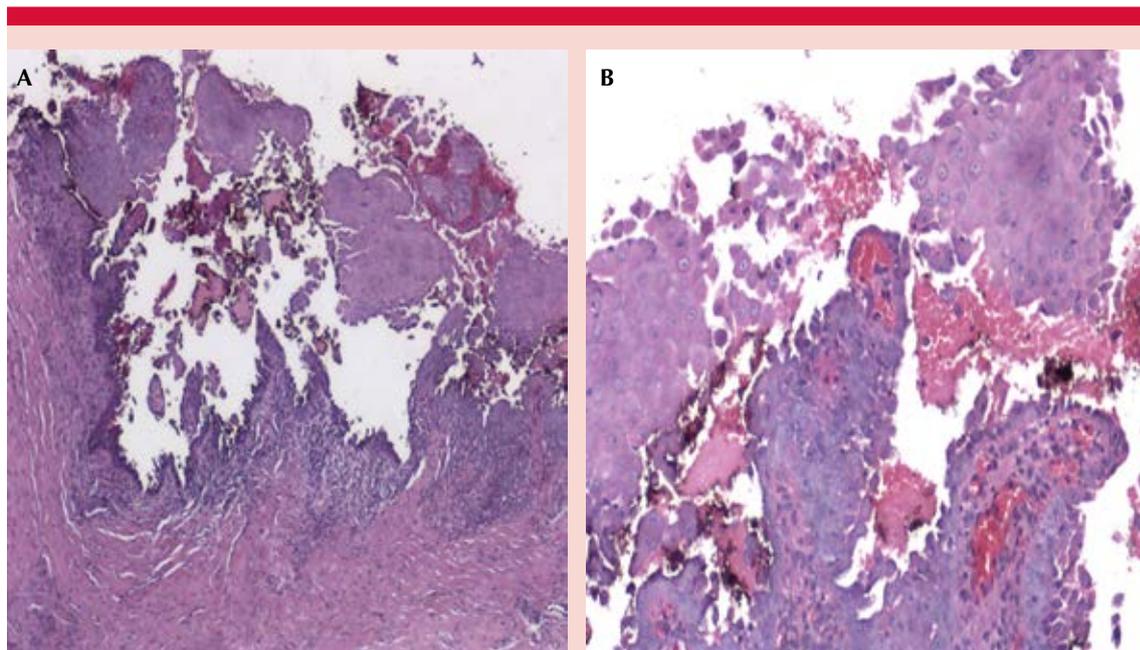


Figura 3. A. Biopsia incisional de labio en H&E. Ampolla intraepidérmica suprabasal con múltiples queratinocitos acantolíticos en su interior (10X). **B.** Biopsia incisional de labio en H&E. Infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos (40x).

como sepsis y neumonía por sobreinfección de lesiones mucocutáneas.^{2,6} El pénfigo vulgar puede asociarse con enfermedades autoinmunitarias, trastornos neurológicos, respiratorios, psiquiátricos, fenómenos paraneoplásicos y con el consumo de fármacos antibióticos, como la familia de penicilinas y quinolonas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, glibenclamida, carbamazepina y nifedipino. Se han reportado casos vinculados con el embarazo, quemaduras y traumatismos.^{3,7,8}

La patogenia del pénfigo vulgar se fundamenta en el desarrollo de autoanticuerpos específicos contra la desmogleína: la IgG-desmogleína 1 (anti DSG 1) e IgG-desmogleína 3 (anti DSG-3). La desmogleína es una proteína localizada en los desmosomas de la capa espinosa de la epidermis. Estas proteínas calcio-dependientes provienen de los genes que originan cadherinas y se consi-

deran moléculas de adhesión de célula a célula, por lo que mantienen la comunicación entre los queratinocitos otorgando integridad a la piel.^{3,6} El pénfigo vulgar se ha asociado con la existencia de los alelos HLA-DQB1*0503 y DRB1*0402 expresados por las células presentadoras de antígenos y con la preexistencia de autoanticuerpos anti-DSG3 en el suero de los familiares de primer grado del paciente afectado. La desmogleína tipo 3 es la proteína de unión responsable de la adhesión de las células de la mucosa oral, por lo que la existencia de autoanticuerpos anti-DSG3 en suero determina la manifestación de pénfigo vulgar oral, mientras que la desmogleína-1 se localiza en la capa superficial de la epidermis, relacionado con la manifestación cutánea diseminada del pénfigo superficial. Sin embargo, no son mutuamente excluyentes y pueden estar presentes ambos autoanticuerpos en todo paciente con pénfigo vulgar.^{2,3}

El pénfigo vulgar se manifiesta secundario a una reacción inmunitaria mediada por linfocitos T y B. Las células presentadoras de antígenos introducen a los péptidos de desmogleínas mediante moléculas de HLA clase II a los linfocitos T CD4+. Estos linfocitos autorreactivos producen IL-10 que conduce a la generación de anticuerpos específicos anti-desmogleínas por las células B. El mecanismo exacto por el que existe pérdida de adhesión de los queratinocitos epidérmicos seguida de la unión de autoanticuerpos a sus estructuras blanco se desconoce.^{3,6} Existen diversas teorías que tratan de explicar la aparición de las ampollas intraepidérmicas flácidas características de esta enfermedad; la primera menciona una alteración del citoesqueleto celular que produce disminución del tamaño de los queratinocitos, apoptosis y acantólisis. Otra teoría sugiere que la unión de estos autoanticuerpos interfiere con la adhesión de las desmogleínas, lo que debilita la fuerza de adhesión de los desmosomas y produce acantólisis.³

Las manifestaciones en la mucosa del pénfigo vulgar oral se distinguen por erosiones y ampollas flácidas, friables, localizadas en la mucosa labial, yugal, el piso de la boca, el paladar, la lengua y las encías, produciendo zonas denucladas, acompañadas de eritema y dolor intenso. Las úlceras suelen cubrirse con una membrana blanquecina pseudomembranosa que permite la remisión de la enfermedad sin dejar cicatriz.^{2,3,5} A la exploración física, el signo de Nikolsky se encuentra positivo.⁶ El pénfigo vulgar puede localizarse en la mucosa nasal con dolor y costras hemorrágicas. La afección de la faringe, laringe y área genital es menos frecuente.⁵

La variedad de pénfigo paraneoplásico es una enfermedad poco frecuente (5% de todas las enfermedades ampollosas autoinmunitarias). Este síndrome suele manifestarse como una dermatosis polimorfa constituida por ampollas flácidas y tensas, pústulas, eritema y lesiones

liquenoides.^{9,10} Se observa en pacientes de mayor edad, entre 45 y 80 años, sin predominio de sexo.¹⁰ Entre los datos característicos está la estomatitis intensa con úlceras dolorosas en la lengua y erosiones extendidas en el bermellón y la mucosa yugal; la afección mucosa se extiende a la mucosa oftálmica y respiratoria. Entre las neoplasias hematológicas más relacionadas está el linfoma no Hodking (38.6%), la leucemia linfocítica crónica (18.4%) y la enfermedad de Castleman (18.4%). De igual manera, existen tumores sólidos relacionados, como adenocarcinomas de celularidad no predominante, cáncer de laringe, cáncer esofágico y timomas.^{2,6,11}

La gravedad del pénfigo vulgar se determina por los síntomas y es proporcional al área de superficie mucocutánea afectada. El manejo intrahospitalario del pénfigo vulgar está indicado en pacientes con control inadecuado del dolor, necesidad de iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro por impetiginización de las lesiones y restitución hidroelectrolítica en pacientes con afección cutánea extensa. En ocasiones, se decide el ingreso hospitalario para mejorar las condiciones generales del paciente en casos de desnutrición o cuando existen comorbilidades, como la diabetes tipo 2 insulino dependiente, hipertensión arterial descompensada, insuficiencia cardíaca y demencia, afecciones relacionadas con incremento de la mortalidad.¹²

El diagnóstico de pénfigo vulgar que afecta las mucosas se establece con los datos clínicos, los hallazgos histopatológicos y la inmunofluorescencia directa e indirecta. En términos clínicos, aparecen erosiones en la mucosa bucal, el bermellón y las encías asociadas con dolor ardoroso y hemorragia, así como costras serohemáticas en los labios resistentes a tratamiento tópico no esteroide.¹² Otras mucosas que pueden estar afectadas son la respiratoria, genital, conjuntival y esofágica; se reporta daño

ocular incluso en 70% de los pacientes, que se manifiesta con irritación dolorosa y erosiones conjuntivales. Incluso 50% de los pacientes con pénfigo vulgar padecen únicamente afectación de la mucosa oral sin ampollas flácidas cutáneas diseminadas.^{10,12} Asimismo, el pénfigo vulgar paraneoplásico muestra alteración mucocutánea con hallazgos histopatológicos e inmunofluorescencia similares a los del pénfigo vulgar, con anticuerpos antiplaquina positivos y es característicamente resistente al tratamiento inmunomodulador indicado.^{9,12} Si se sospecha el diagnóstico de pénfigo vulgar paraneoplásico, se recomienda realizar técnicas de imagen y pruebas serológicas para descartar un proceso neoplásico, debido que el pénfigo vulgar paraneoplásico puede ser la primera manifestación clínica en 30% de los pacientes.⁹ En caso de disfagia asociada, se recomienda realizar una esófago-gastroduodenoscopia para valorar la extensión de la lesión en el tubo gastrointestinal. Si se sospecha estomatosis paraneoplásica, se recomienda realizar tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, así como biopsia de médula ósea.¹²

El diagnóstico histopatológico de pénfigo vulgar se establece con una biopsia incisional en el borde activo de una erosión menor a 24 horas de evolución con piel eritematoedematosa perilesional.⁹ Se observa característicamente una ampolla intraepitelial producida por acantólisis. Las células acantolíticas se describen como redondas con citoplasma eosinófilo y núcleo picnótico; la capa basal se dispone en lápidas. En la inmunofluorescencia directa se observa depósito de IgG y C3 en la superficie intraepitelial con un patrón en enjambre.¹²

El diagnóstico diferencial del pénfigo vulgar oral incluye a la estomatitis herpética aguda, estomatitis aftosa, síndrome de Stevens-Johnson, liquen plano y penfigoide de membrana mucosa. La clínica y los hallazgos histopatológicos clá-

sicos del pénfigo vulgar permiten establecer el diagnóstico certero y oportuno para iniciar tratamiento inmunosupresor y mejorar los resultados y calidad de vida de los pacientes.¹²

El tratamiento del pénfigo vulgar localizado en la mucosa se basa en medicamento inmunomodulador con esteroides de alta potencia vía tópica y sistémica. El tratamiento de elección son los esteroides sistémicos a dosis de 1 mg/kg durante 4 a 12 semanas con posterior disminución de la dosis, hasta alcanzar la fase de mantenimiento de 2.5 mg de esteroide vía oral cada 24 horas. Se recomienda valorar la concentración de cortisol matutino antes de disminuir la dosis de corticosteroide para evaluar la posible insuficiencia suprarrenal como efecto secundario importante.¹² Existen medicamentos inmunomoduladores, como la azatioprina y la ciclofosfamida, que ayudan a reducir las dosis del corticosteroide sin riesgo de recurrencia. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales se han convertido en una alternativa más segura y con menor tasa de efectos adversos. Entre los biológicos que han demostrado remisión incluso en 65% están rituximab y alemtuzumab.¹²

CONCLUSIONES

El pénfigo vulgar es una dermatosis de origen autoinmunitario con afectación mucocutánea que se distingue por ampollas flácidas secundarias a la acantólisis de la capa espinosa de la epidermis, relacionada con destrucción de los desmosomas por autoanticuerpos. Las manifestaciones clínicas cursan con afectación bucal de manera temprana y evolucionan con alteraciones cutáneas diseminadas en 70% de los casos. El diagnóstico oportuno representa un reto debido a la gran variedad de diagnósticos diferenciales. El diagnóstico del pénfigo vulgar basado en los datos clínicos y confirmación histopatológica e inmunohistoquímica permiten el manejo oportuno y mejor pronóstico para los pacientes.

REFERENCIAS

- Hooten J, Hall R 3rd, Cardones A. Updates on the management of autoimmune blistering diseases. *Skin Therapy Lett* 2014; 19 (5): 1-6.
- Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, Horváth B. Oral lesions in autoimmune bullous diseases: an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20 (6): 847-861. doi: 10.1007/s40257-019-00461-7
- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019; 394: 882-894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7)
- Perschbacher K. Mucocutaneous diseases of the oral cavity. *Diagn Histopathol* 2018; 24: 116-171. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2018.03.004>
- Kondo S, Kawashima J, Kobata K, Ohgawara T, Tanaka S, Nabeshima K, et al. Oral pemphigus vulgaris: Liquid-based cytological findings and pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2018; 46 (1): 63-66. doi: 10.1002/dc.23792
- Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (11): 1339-1358. <https://doi.org/10.1111/ddg.13688>
- Qureshi A, Friedman A. Comorbidities in dermatology what's real and what's not. *Dermatol Clin* 2019; 37 (1): 65-71. doi: 10.1016/j.det.2018.07.007
- Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018; 310 (2): 95-106. doi: 10.1007/s00403-017-1790-8
- Paolino G, Didona D, Magliulo G, et al. Paraneoplastic pemphigus: Insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (12): 2532. doi: 10.3390/ijms18122532
- Arpita R, Monica A, Venkatesh N, Atul S, Varun M. Oral pemphigus vulgaris: case report. *Ethiop J Health Sci* 2015; 25 (4): 367-372.
- Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Co-existent solid malignancies in pemphigus: A population-based study. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (4): 435-440. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6334
- Santoro, Frank A et al. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2013; 57 (4): 597-610. doi: 10.1016/j.cden.2013.06.002

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

