

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DEL PENFIGO: RELACION DE DOS CASOS

Dr. SERGIO BARBA (*) Dr. NICOLAS VIVAR (**)
Dr. JULIO BORJA, Dr. MARCO GARCIA

El pénfigo es una de las enfermedades ampollosas de la piel que más ha variado en su concepción fisiopatogénica, de diagnóstico y tratamiento, en los últimos 15 años.

En 1964, Beuner y Jordon (1) demostraron la presencia de autoanticuerpos contra los desmosomas de la substancia intercelular del epitelio estratificado de la piel. Wrigth en 1969 (2) confirmó la presencia del IgG en las biopsias del estrato espinoso así como en los frotis de las ampollas tomadas según la técnica de Tzanc. Estos anticuerpos se encontraban en las células que rodean la ampolla epidérmica. Lever y Hashimoto en 1970 (3) le catalogaron como una enfermedad autoinmune y desde entonces se le ha ubicado entre estas enfermedades, en un segundo grado de órgano-especificidad.

CASOS CLINICOS:

Caso N° 1: Mujer de 52 años, procedente de Quito, con antecedentes de ri-

nititis y asma bronquial alérgicas tratadas hace 15 años. Tres años antes de su primer ingreso presenta brote eritemato-papuloso en axilas, cuello y tórax superior. Cuando se le administran esteroides suprarrenales, la enfermedad se disemina y ampolliza, por lo cual se hace el diagnóstico de pénfigo foliáceo. Recibe tratamiento tópico preventivo de infecciones, de mantenimiento del equilibrio hidro-electrolítico y metabólico, con lo cual mejora progresivamente y es dada de alta. Dos años después presenta un cuadro semejante, se la hospitaliza y se le trata de la misma manera y en tres semanas también es dada de alta. Ultimamente presenta erupciones pápulo-eritematosas, raramente ampollosas que se controla especialmente con las medidas tópicas. Inmunológicamente en el segundo brote, la electroforesis de proteínas presenta

(*) Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital General de las FF. AA.
(**) Servicio de Patología del Hospital de las FF. AA.

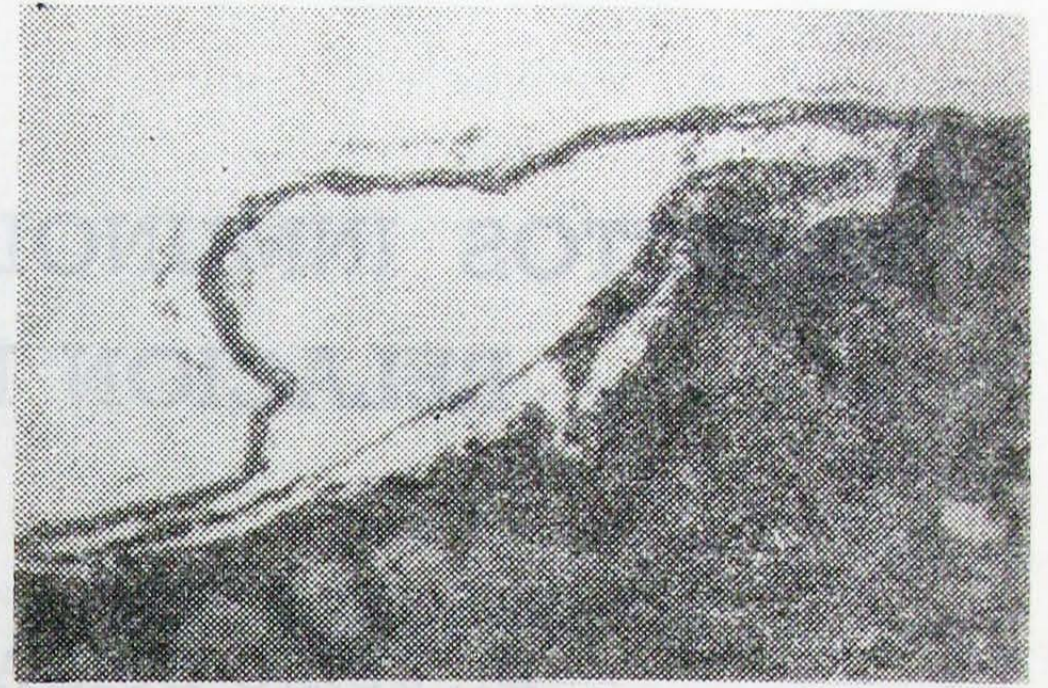
la presencia de paraproteínas IgG con el resto de inmunoglobulinas normales, anticuerpos antinucleares y células LE negativas; C3c, C4 en límites bajos normales. Tiene una buena respuesta tardía a antígenos PPD, Varidasa.

Caso N° 2: Mujer de 23 años de edad, procedente del Oriente, que también cuatro años antes presenta brote eritemato-papuloso generalizado que rápidamente se vuelve ampuloso. Con el diagnóstico de pénfigo foliáceo es hospitalizada y tratada con medidas locales y prednisona, 60 mg diarios, hasta mejorar el brote y posteriormente con dosis alternas y progresivamente bajas. En dos meses es dada de alta.

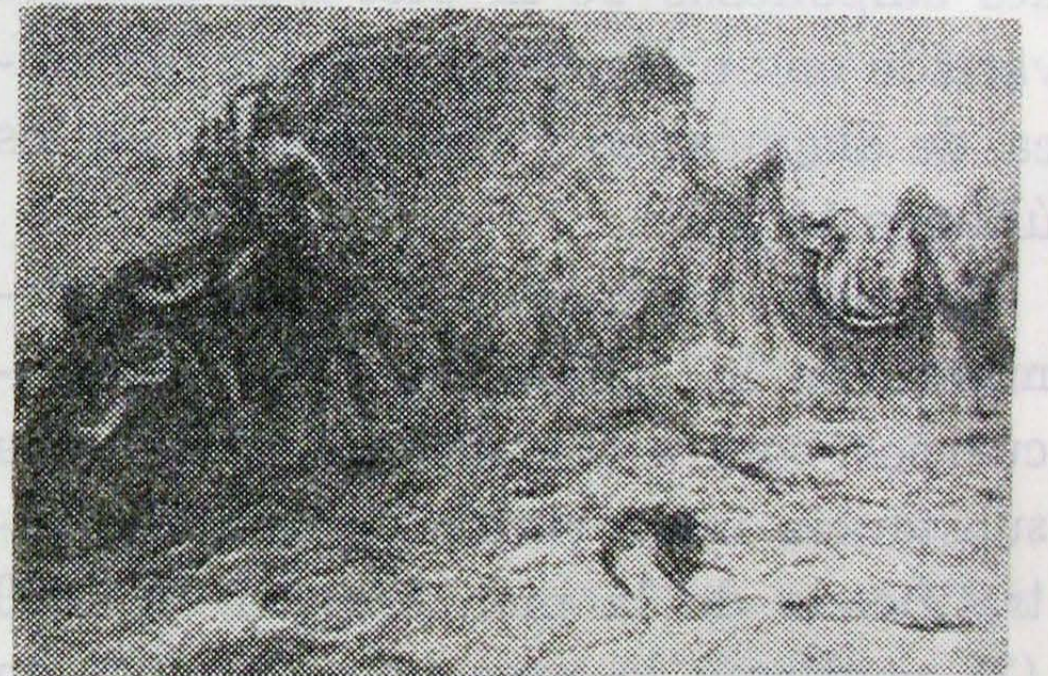
Dos años más tarde reingresa la paciente con un brote semejante y es tratada con medicación tópica más prednisolona (45-125 mg/día) y metotrexate (360 mg en dos meses). No hay buena evolución y aunque se presentan remitencias, hay períodos de depresión medular severa e infecciones intercurrentes hasta que finalmente hace una sepsis por estafilococo y un cuadro de coagulación intravascular diseminada que es causa del fallecimiento. Inmunológicamente en su segundo ingreso se notó un aumento de IgG sin mayor ingerencia sobre el proteinograma electroforético, el resto de inmunoglobulinas normales; anticuerpos antinucleares y células LE negativos; C3c bajo de lo normal, C4 normal. Las pruebas "In vivo" de inmunidad celular normales.

En los dos casos el informe histopatológico manifiesta cambios en la epidermis caracterizados por acantólisis

del estrato granuloso superficial con formación de bulas y ampollas subcorneales. En algunos sitios acantosis y ligera papilomatosis. (Foto N° 1, 2 y 3)



Fotografía N° 1: Corte histopatológico del caso N° 1 demostrando la formación de la ampolla intraepidérmica y algunas células flotantes.



Fotografía N° 2: Corte histopatológico del caso N° 2 con la ampolla intraepidérmica llena de líquido conteniendo células de Tzanc, IgG, Complemento, detritus, etc

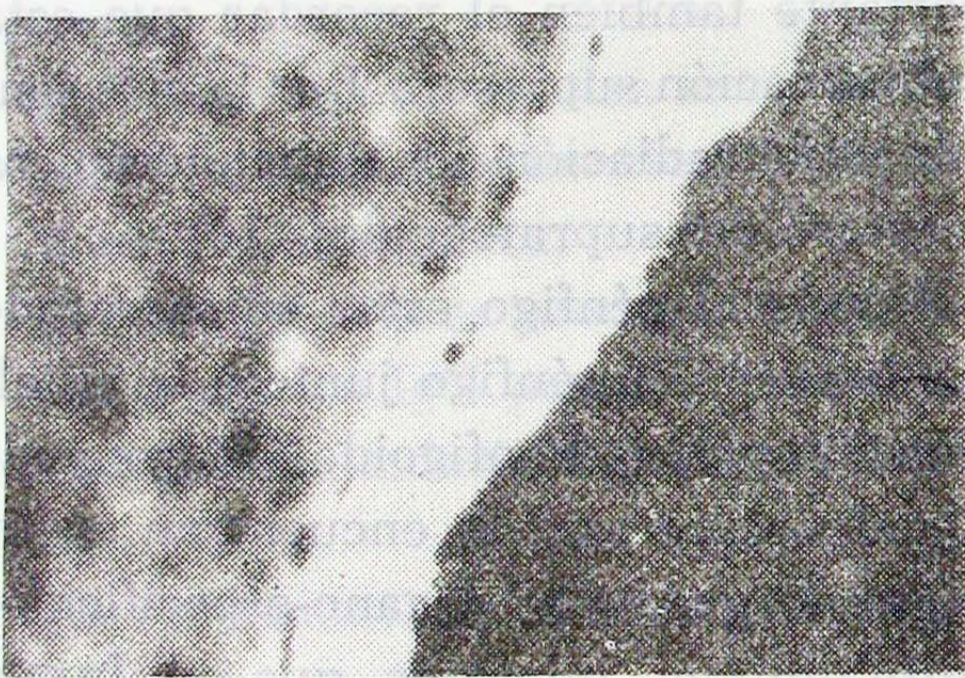


Fotografía N° 3: Corte histopatológico del caso N° 1, Lesión vieja, aunque se nota claramente la afectación epidérmica, la cual aparece «desflecada» en relación a la Dermis

La inmunofluorescencia directa indica también en los dos casos depósitos finamente granulares localizados en los bordes de las células del estrato espinoso, que son más acentuadas en las células "flotantes" localizadas dentro de la ampolla. El compromiso como se nota claramente es especialmente a nivel de los desmosomas (Foto N° 4, 5, 6 y 7).

DISCUSION

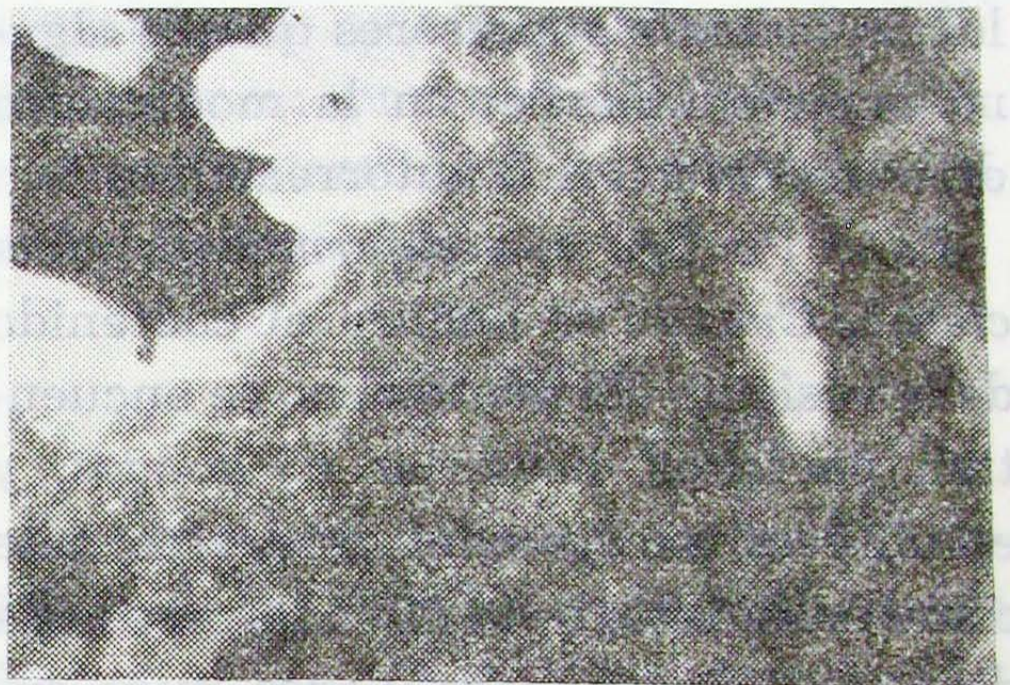
El pénfigo, los anticuerpos IgG anti-desmosomas son determinantes para el daño tisular en una reacción de autoinmunidad en la que también participa el complemento (5). La etiología, como



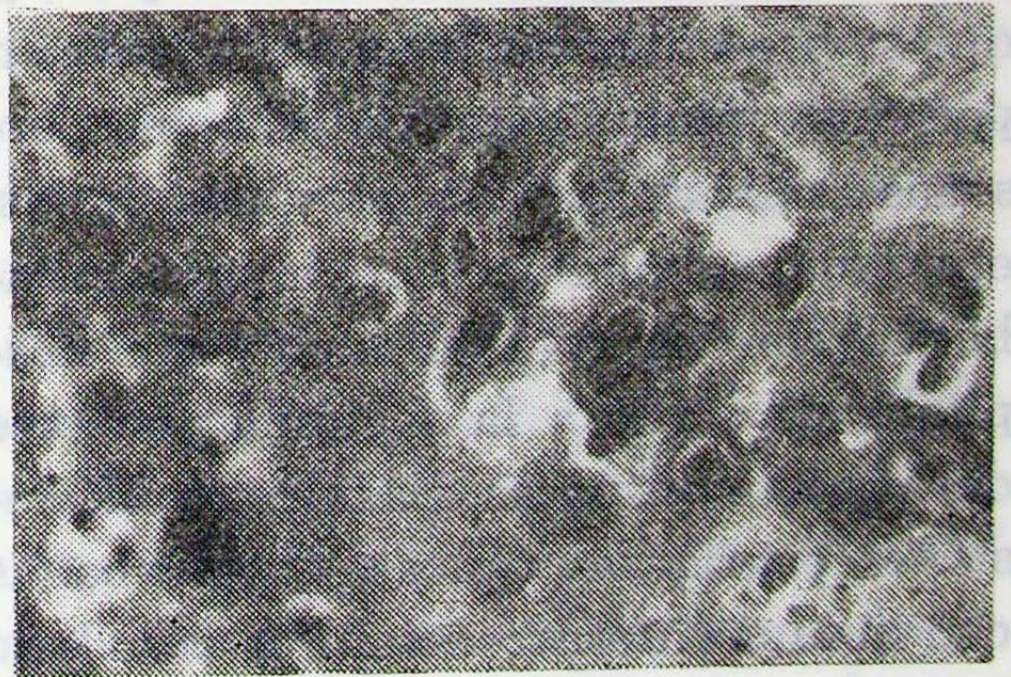
Fotografía N° 4: Inmunofluorescencia de la fotografía N° 3. Se nota fluorescencia total de la epidermis. Aunque no hay ampolla



Fotografía N° 5: Fluorescencia del caso N° 1: Presencia de anti-IgG Fluoresceína en la periferia de la ampolla. Algunos conglomerados intravesiculares



Fotografías N° 6 y 7: Inmunofluorescencia a mayor aumento de los dos casos, mostrando la presencia de partículas fluorescentes (IgG) entre los desmosomas de la epidermis. Hacia los bordes los aglomerados de inmunoglobulina son más densos y corresponden a los bordes de la vesícula



Fotografía N° 8: Caso N° 2, presencia de cuerpos de inclusión intracelulares que pueden ser interpretados como virus herpes tipo II. Están pendientes las fotografías en microscopio electrónico

el de todas las enfermedades autoinmunes no es conocida, aunque existe la posibilidad fuerte de que ciertos agentes, internos o externos, en un sistema linfóide anormal libere linfocitos B autorreactivos (clonas prohibidas de Burnet) que producirían grandes cantidades de inmunoglobinas con capacidad citotóxica para su órgano blanco. Esta anormalidad linfóide puede ser cuantitativa o cualitativa, especialmente de los linfocitos T supresores que de alguna manera fallarían en la modulación de estos linfocitos B autorreactivos.

Es el Pénfigo una enfermedad infecciosa?. Cuando se analiza el contenido de la vesícula del pénfigo, no se encuentran parásitos, bacterias ni hongos, y es un caso excepcional el que se note como en la fotografía N° 8 la presencia de inclusiones intracelulares muy sugestivas de virus herpéticos. Por otro lado, se ha podido demostrar este tipo de partículas en ciertos casos de Lupus, sin que se sepa que sean el origen o una complicación de la enfermedad (8). Pero, anotaremos que hay mayor incidencia en algunas zonas del país, y que se presenta más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos, como personas ancianas, con diabetes, neoplasias, etc. Tuvimos una paciente anciana, diabética, con herpex oftálmico y que hospitalizada junto a la segunda paciente del reporte en pocos días desarrolló lesiones penfigosas típicas, comprobadas con inmunofluorescencia. Por otro lado la cronicidad y recurrencia de la enfermedad puede en determinado momento sugerirnos la participación etiológica de elementos infecciosos como los virus

lentos que secuestrados dentro de las células cutáneas o linfoides permanecen mucho tiempo inactivos hasta que se presentan variaciones inmunológicas de la relación huésped-parásito, o por alguna circunstancia de repente el virus adquiere cápside infecciosa, se torna activo y produce enfermedad clínica.

Hay inmunodepresión en los pacientes?. Necesariamente sí. Aunque aparentemente el lado humoral del sistema inmune cuantitativamente está normal y quizás excedido la que está seriamente comprometida es la inmunidad celular, especialmente la subpoblación T supresora lo cual atenta contra la calidad de la modulación sobre B. Es importante también el recordar que esta subpoblación supresora T es la más sensible a la radiación, los quimioterápicos y esteroides suprarrenales (10).

...Puede el pénfigo estar enmascarado un lupus?. El pénfigo junto a la Oftalmía Simpática, Penfigoide Síndrome de Goodpasture etc., se encuentran en un segundo grado de órgano-especificidad autoinmune; mientras que el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la artritis reumatoidea se encuentran prácticamente sin órgano-especificidad (5). Alguna vez se ha descrito en el curso de un pénfigo la presencia de anticuerpos antitireoglobulina sin importancia patológica. Todo esto nos lleva a pensar de que se trata de una enfermedad casi completamente dirigida contra piel y mucosas. Por esta situación no vamos a encontrar anticuerpos anti DNA, RNA, ni otros componentes intranucleares o citoplasmáticos, y desde luego las células LE son negativas, cosas que por otro

lado son muy frecuentes en las enfermedades sin órganoespecificidad. Naturalmente puede suceder que en el curso de un LES se produzcan anticuerpos antidesmosomas y nos den un cuadro "like-pénfigo". Pero en general un pénfigo típico no cubre, bajo mi razonamiento, otras enfermedades autoinmunes mayores.

Cuál sería el mejor tratamiento del pénfigo? Es necesario entonces puntualizar lo siguiente:

- 1 Que es una enfermedad autoinmune;
- 2 Que existen alteraciones de la inmunidad celular, especialmente de la subpoblación de linfocitos T supresores;
- 3 Que este tipo de células son más lábiles a la acción de los esteroides, radiación y citotóxicos;
- 4 Que la agresión es producida por autoanticuerpos IgG per-sé y con colaboración secundaria del complemento;
- 5 Que las lesiones se circunscriben a la piel y mucosas;
- 6 Que no se ha demostrado que un pénfigo típico evolucione a un cuadro autoinmune mayor;
- 7 Que la presencia de anticuerpos antinucleares, células LE puede significar la suma de un cuadro "like-pénfigo" a un LES primario;
- 8 Que el contenido ampollar es de IgG antidesmosomas. Si se inocula el líquido a animales, se reproduce la lesión ampollosa;
- 9 Que es factible la teoría infecciosa-viral que proponemos.

Entonces, es necesario revalorar el beneficio que va a tener el paciente con el uso de esteroides e inmunodepresores, los cuales a dosis presumiblemente bajas pueden afectar a los linfocitos T supresores. Nos pronunciamos por el tratamiento CONSERVADOR del pénfigo; esto es, mantener el equilibrio hidro-electrolítico y metabólico, eliminar rápidamente las ampollas (que son autotóxicas) con un cuidado local como si se tratara de una quemadura superficial extensa; prevenir las infecciones, usar antihistamínicos y sedantes en los casos necesarios, etc.

RESUMEN:

Presentamos dos casos de pénfigo foliáceo diagnosticados en base al cuadro clínico, exámenes de laboratorio inmunológico e inmunofluorescencia de los cortes de piel afectada. Lo más llamativo de estos casos es el aumento neto de gamma-globulinas, especialmente de IgG, la poca afectación sobre el sistema del complemento, la ausencia de anticuerpos anticomponentes nucleares y citoplasmáticos celulares, así como la muy probable depresión cualitativa y/o cuantitativa de la respuesta inmune celular.

Se hacen algunas especulaciones acerca del origen infeccioso de la enfermedad, probablemente con la participación de ciertos tipos de virus "lentos" que actuando sobre un sistema inmunológico alterado producirían la enfermedad activa.

También comparamos los resultados de dos esquemas de tratamiento: uno

que hemos denominado "conservador" que contempla la eliminación de las ampollas, manejo metabólico, hídrico, electrolítico correctos, con medidas profilácticas para evitar infecciones sobreañadidas, como si se tratara de una quemadura superficial extensa y que nos ha dado buenos resultados; y otro esquema, "clásico", usando esteroides e inmunosupresores, que es muy peligroso y que quizá contribuyó a producir la muerte a una paciente con probables alteraciones inmunológicas profundas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Beuner EM y Jordon RE: Demonstration of skin antibodies in sera of Pemphigus Vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. Proc. Soc. Exp Biol Med. **117**: 505, 1964.
- 2 Wright ET, Epps RL and Newcomer VD: Fluorescent antibodies studies in Pemphigus Vulgaris. Arch. Derm. **93**: 562, 1969.
- 3 Hashimoto K and Lever WF: Ultrastructural study of all junctions in Pemphigus Vulgaris. Arch. Derm. **101**: 287, 1970.
- 4 Lever WF: Pénfigo y Penfigoide, en Max Samter: Enfermedades Inmunológicas. Ed. Toray pp. 1415, 1974.
- 5 Roitt I.: Autoimmunity, in Essential Immunology. Blackwell Sc Publ. pp. 211, 1971.
- 6 Korn JH: Interaction of immune and connective tissue cells. Internat. J. Derm. **19**: 487, 1980.
- 7 Adams DD, Knight JG: H Gene theory of inherited autoimmune diseases. The Lancet I: 396, 1980.
- 8 Barba A. S., Orea S. M.: Lupus y Embarazo. Rev. Ecuat. de Medicina, **XIV**: 245, 1978.
- 9 Harris TJ. Mihm MC: Cutaneous Immunopathology. Human Pathology **10**: 625, 1979.