

Pénfigo foliáceo endémico en el departamento de Ucayali – Perú. Reporte de 16 casos

CARLOS GALARZA¹, GERARDO RONCEROS², DANTE MENDOZA¹, GADWIN SÁNCHEZ¹,
MARÍA VILCARROMERO¹, ERNESTO RÁEZ³ y col.

¹Instituto de Investigaciones Clínicas, Hospital Nacional Dos de Mayo - UNMSM.

³Departamento de Patología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESUMEN

Se reporta 16 casos de pénfigo foliáceo endémico (PFE) ocurridos en el Departamento de Ucayali, la mayoría procedente de la provincia de Coronel Portillo (94%) y la mitad del Distrito de Campo Verde. El 80% de los pacientes pertenecía a un área rural, 56% del sexo femenino y afectó a la población pediátrica en 43% (7 casos). El compromiso de las lesiones cutáneas fue generalizado en todos los casos, sin compromiso de mucosas. El signo de Nikolsky estuvo presente en 50%. En todos los casos se encontró acantólisis subcorneal por estudios anatomo-patológicos y sólo 40% tuvo inmunofluorescencia positiva para pénfigo.

Palabras clave: Pénfigo; dermatopatías; acantolisis.

ENDEMIC Pemphigus foliaceus AT UCAYALI DEPARTMENT – PERU. REPORT OF 16 CASES

SUMMARY

We report 16 cases of Pemphigus foliaceus occurred at Ucayali, department of Peru. Most of them came from Coronel Portillo, Ucayali's province (94%), and half of them from Campo Verde district. Eighty per cent belonged to rural areas, 56% were females and 7 children were affected (43%). All patients had generalized skin involvement without mucous membranes compromise. Nikolsky sign was present in 50%. In all cases skin biopsy showed subcorneal acantholysis and only 40% presented pemphigus positive immunofluorescence.

Palabras clave: Pemphigus; skin diseases; acantholysis.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo foliáceo tiene una variedad endémica conocida como pénfigo foliáceo endémico

(PFE) o Fogo selvagem (FS), que ha sido descrita desde 1900 en el Brasil (¹⁻³), así como en las áreas rurales de Colombia (⁴) Paraguay (⁵) y Túnez (⁶).

El PFE es una dermatosis ampollar autoinmune caracterizada por vesículas intraepidérmicas acantolíticas localizadas en la región subcorneal, en cuya etiología participan autoanticuerpos de tipo IgG4 dirigidos contra la desmogleína-1, una glicoproteína desmosómica

Correspondencia:

Gerardo Ronceros Medrano
Facultad de Medicina - UNMSM.
Av. Grau 755. Lima 1, Perú
E-mail: investcl@terra.com.pe

encargada de la unión intercelular de las células epidérmicas (1,2,7).

El pénfigo foliáceo presenta 2 formas epidemiológicas, la forma esporádica vista en Norteamérica, Europa y Japón, con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, y la forma endémica o FS.

El primer reporte en el Perú fue realizado en 1976 (8), por Elmer Heimgartner y Verena de Heimgartner, quienes comunicaron 4 casos de pénfigo foliáceo endémico en Puerto Inca – Río Pachitea, uno de los cuales se trató de un niño de 2 años.

El segundo reporte, en 1992 (9), lo realizó Arturo Castillo Loo, quien publicó 25 casos de pénfigo foliáceo variedad FS, en las provincias de Requena y Ucayali, donde 72% correspondió a menores de 14 años. El FS es clínica, histológica e inmunológicamente muy similar al pénfigo no endémico (1). El mayor factor que distingue a estas dos enfermedades son sus características epidemiológicas, incluyendo la distribución geográfica y etérea. La incidencia del FS es de 6 afectados /millón /año (4).

La característica que diferencian al FS es la ocurrencia de múltiples casos en unidades familiares de áreas endémicas, en donde individuos relacionados genéticamente son afectados. Mayormente se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en una proporción varón/mujer 1:1 (3,10).

En Brasil, la población de riesgo la conforma niños o jóvenes campesinos de cualquier sexo y raza, de áreas selváticas rurales que están siendo recién colonizadas, entre 500-800 msnm, en la proximidad de los ríos y dentro de los 10 a 15 km de rango de vuelo de mosquitos que pertenecen a la familia Simuliidae (*Simulium pruinosum*) (1,11-13). La incidencia de FS decrece dramáticamente cuando las regiones son urbanizadas (1).

El factor antigénico que precipitaría a esta enfermedad sería un componente de la saliva del mosquito o un agente infeccioso, como un virus,

transportado por dichos insectos. Esto favorece la formación de antígenos de tipo IgG4 en individuos genéticamente predispuestos (3,11-13).

Los estudios de HLA en FS muestran una fuerte asociación de la enfermedad con HLA clase II, principalmente HLA DRB1*0102, 1406 y 0404 y HLA DQw2 (DQB1*0201), alelos que confieren susceptibilidad o resistencia, respectivamente, para desarrollar la enfermedad (1,7,14,15).

Se discute el posible rol desencadenante y exacerbante de algunos fármacos, como penicilamina, captopril y rifampicina, así como de algunos alimentos que contienen sustancias de composición química similar, algunas frutas, hojas raíces, semillas (16,17), así como el factor de exposición a la luz ultravioleta (4).

La lesión primaria del FS consiste en vesículas superficiales localizadas en áreas seboreicas, como cara, cuero cabelludo, área interescapular y región preesternal, y que se diseminan en forma acral. Estas vesículas se rompen fácilmente, dejando áreas denudadas que, semanas o meses después, se tornan costrosas (11,18,19). Cuando la enfermedad está activa, se presenta signo de Nikolsky positivo (18), evidenciándose un desprendimiento de la epidermis a la presión manual. En la forma localizada de la enfermedad, las lesiones sólo se presentan en áreas seboreicas de cara y tronco y pueden permanecer por meses y años, o remitir espontáneamente con o sin tratamiento. La forma generalizada presenta clínicamente 3 tipos: exfoliativo-ampollar, exfoliativo-eritrodérmico e hiperpigmentada (4).

La primera descripción sugestiva de FS fue hecha en el año 1730, por el padre Bougeant, hecho que fue recopilado en el libro *Nosología Metódica de Sauvages*, en 1874. Pero, el primer caso típico de presentación clínica de FS fue descrita en el año 1903, por Paes-Leme, bajo el nombre de "Tokelau", en la región de Mogiana, Sao Paulo, Brasil (1,3). En los últimos 30 años se ha reportado casos de FS desde Bahía y noroeste de Minas Gerais hasta los esta-

dos de Maranhao, Goias y Matto Grosso y, al suroeste, desde Sao Paulo hasta los estados de Parana y Matto Grosso do Sul (^{1,20}). La incidencia mostrada en estas zonas fue de 50 casos nuevos por año.

En Tunisia, en 1993, Jean Pierre Morini y col comunicaron en la región de Sousse una nueva área endémica, con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes (¹⁰).

En Colombia se ha encontrado focos endémicos, al parecer con diferente comportamiento epidemiológico. El primero, al Noreste del departamento de Antioquía (El Bagre – Nechí), en agricultores, a predominio de varones entre 40 y 60 años. El segundo foco, en indígenas de la amazonía y Orinoquia, en el que la frecuencia fue igual en ambos sexos y la edad entre 10 y 30 años (⁴).

Según estas referencias, en la Amazonía Peruana ha sido habitual observar casos de PFE, pero la magnitud del problema en el ámbito de las zonas rurales se desconoce y hasta la actualidad no se ha determinado los lugares donde es prevalente. Para definir al PFE, a diferencia del pénfigo esporádico, se toma en cuenta su distribución geográfica; éste se presenta generalmente en áreas selváticas rurales que están siendo recién colonizadas, localizadas entre los 300 y 800 msnm, próximos a ríos, y afecta mayormente a niños, adolescentes y adultos jóvenes de cualquier sexo y raza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, entre octubre 2000 y setiembre 2001, en Pucallpa, capital del Departamento de Ucayali, que cuenta con una población de 500 000 habitantes, teniendo como base el Hospital Regional (nosocomio más importante de la región) y contando con el apoyo de todo el personal médico y paramédico de la Región de Salud (Redes y Microrredes de Servicios de Salud de la DISA – Ucayali).

Se realizó charlas educativas de motivación al cuerpo médico, así como al personal paramédico de los centros de Salud.

La búsqueda de casos sospechosos o con diagnóstico de PFE fue realizada por dermatólogos, médicos de la zona, residentes de la especialidad, estudiantes de medicina y trabajadores de salud del área en estudio, con entrenamiento en hallar pacientes con sospecha de la enfermedad. La captación fue tanto en forma pasiva como activa. La pasiva a cargo de los Residentes de Dermatología, que permanecieron en rotación en el Hospital Regional de Pucallpa. La ubicación de algunos pacientes, por los datos de la historia clínica de hospitalización, estuvo a cargo de los alumnos de pre-grado. La búsqueda activa se realizó en las comunidades de Vista Alegre, ubicada a 34 km de la ciudad de Pucallpa, con una población de 536 habitantes, y la comunidad nativa de San Francisco, ubicada a una hora de distancia en bote, en la laguna de Yarinacocha, con una población de 1988 habitantes.

Se utilizó la técnica de despistaje masivo, mediante la modalidad del censo epidemiológico. Los pacientes incluidos provenían de las diferentes provincias y distritos del Departamento de Ucayali y presentaban lesiones costrosas gruesas y extensas en cualquier región de la piel y/o con antecedente de inicio con lesiones ampollares y/o que al examen clínico presentaron el signo de Nikolsky (desprendimiento de la epidermis a la presión manual) y cuyo estudio histológico en hematoxilina y eosina tuvo acantólisis subcórnea. A todos los pacientes se les realizó biopsia de piel, para el estudio anatomopatológico de rutina y examen de inmunofluorescencia directa.

RESULTADOS

Se captó 16 casos en el periodo de un año, mediante búsqueda activa 11 casos y pasiva 5 casos.

La edad de los pacientes varió entre 3 y 67 años, perteneciendo 7 casos al grupo pediátrico

(44%). El 56% correspondió al sexo femenino (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos etáreos.
(n = 16)

Edad (años)	n	%
< 10	2	12,5
10 – 19	5	31,3
20 – 29	5	31,3
30 – 39	0	0,0
40 – 49	2	12,5
50 – 59	1	6,3
60 – 69	1	6,3
> 70	0	0,0
Total	16	100,0

La edad de aparición de la enfermedad fue principalmente en menores de 20 años (9 casos, 56%) (Tabla 2).

Tabla 2. Edad de aparición del
pénfigo foliáceo endémico.
(n = 16)

Edad de inicio	n	%
Neonato	0	0,0
Lactante	0	0,0
Preescolar	1	6,3
06 – 10	5	31,3
11 – 15	2	12,5
16 – 20	1	6,3
21 – 25	1	6,3
26 – 30	2	12,5
31 – 35	0	0,0
36 – 40	2	12,5
41 – 45	0	0,0
46 – 50	1	6,3
>50	1	6,3
Total	16	100,0

El tiempo de enfermedad varió entre 3 meses y 12 años, representando el grupo de 1 a 4 años 68% (Tabla 3).

Tabla 3. Tiempo de enfermedad.
(n = 16)

Tiempo (años)	n	%
< 1	4	25,0
01 – 04	11	68,8
05 – 09	0	0,0
10 – 14	1	6,3
> 15	0	0,0
Total	16	100,0

Casi la totalidad de los pacientes pertenecían a la provincia de Coronel Portillo (15 casos) y sólo un caso de la provincia Padre Abad, siendo del distrito Campo Verde 50%, de Calleria 25%, Yarinacocha 6% e Iparia 12% (Tabla 4).

El 100% presentó compromiso total de la piel y, en la histopatología, todos los casos también presentaron acantólisis subcórnea.

DISCUSIÓN

El PFE ha sido estudiado en extenso en el Brasil, determinándose sus características clínico epidemiológicas con precisión. De tal manera, se aprecia sus criterios ambientales, como la procedencia predominantemente rural, con características climatológicas tropicales y de saneamiento básico deficiente. Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Se postula del rol como posible vector al simúlido *Simulium pruinosum* y se ha demostrado la predisposición genética en la población afectada. En otros países, principalmente latinoamericanos, también se ha descrito esta entidad.

En el Perú existen los reportes iniciales de Heimgartner Elmer y Heimgartner Verena, en los estudios efectuados en Puerto Inca, Río Pachitea, y el de Castillo Arturo en las Provincias de Requena y Ucayali. Estas características de distribución preferente del pénfigo foliáceo

Tabla 4. Distribución por distritos.
(n = 16)

Distrito	Lugar	Provincia	n	%	%
		Coronel Portillo	15		93,8
Campo Verde 8	Vista Alegre		3	18,8	
	Antonio Raymondi		1	6,3	
	Santa Rosa		1	6,3	
	Campo Verde		2	12,5	
	Pueblo Libre		1	6,3	
Calleria 4	Nuevo Bolognesi		2	12,5	
	Nuevo Saposoa		1	6,3	
	Panaillo		1	6,3	
Yarinacocha 1	Bellavista		1	6,3	
Iparia 2	Puerto Nuevo		1	6,3	
	Sharara		1	6,3	
Padre Abad 1	Aguaytía	Padre Abad	1		6,3
Total			16		100,0

endémico en las comunidades amazónicas del Perú, motivaron el estudio de la enfermedad en algunas comunidades del departamento de Ucayali.

En el presente estudio se encontró que 80% de los pacientes procedía de un área rural; 43% de la población afectada fue pediátrica, 56% fueron de sexo femenino y la presentación clínica correspondió a una eritrodermia exfoliativa en el 100% de los casos. El distrito de Campo Verde fue señalado como la zona de mayor procedencia de los pacientes. Esta zona es eminentemente tropical, con abundante vegetación, que cuenta con un clima de 35°C en promedio; se ubica a una altura 154 msnm, geográficamente a 70° de longitud oeste y 10° de latitud sur. La distancia a la ciudad de Lima es de 840 km.

Igualmente es importante destacar el saneamiento básico de agua y desagüe insuficientes, a similitud de las áreas endémicas estudiadas en otras regiones del ámbito latinoamericano. Es conveniente determinar la real prevalencia de esta enfermedad en el extenso territorio endé-

mico nacional, con la finalidad de difundir el conocimiento y conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces.

Los pacientes reportados reunían todos los criterios clínicos e histopatológicos y sólo se pudo demostrar depósitos de IgG y C3 por inmunofluorescencia directa en 40%, debido principalmente a las dificultades técnicas en el procesamiento de las muestras.

En conclusión, los pacientes con pénfigo foliáceo endémico estudiados fueron predominantemente de procedencia rural, con ligero predominio del sexo femenino; afectó predominantemente a la población pediátrica y a adultos jóvenes de 20 a 29 años, con una edad media de 24,5 años; tuvo como presentación clínica la forma generalizada tipo eritrodermia exfoliativa, sin compromiso de las mucosas, y el signo de Nikolsky estuvo presente en la mitad de los casos. Todos los casos tuvieron estudio anatomopatológico, encontrándose acantolisis subcórnea; sólo 40% tuvo inmunofluorescencia directa positiva para pénfigo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampaio SA, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (wild fire). *Dermatol Clinics* 1994; 12: 765-76.
2. Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, Ferrari I, Coimbra CE, Moraes JR, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 949-56.
3. Crosby DL, Díaz LA. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Dermatol Clinics* 1993; 11: 453-62.
4. Abréu AM. Pénfigo foliáceo endémico. Situación en Colombia. *Acta Med Colomb* 1996; 21: 27-34.
5. Aldama, A y col. Tipos y variantes de pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos. *Med Cut ILA* 2000; 28(5): 242-7.
6. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouira R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France. Incidence of foliaceus pemphigus in young tunisian women. *Ann Dermatol Vereneol* 1996; 123(5): 337-42.
7. Simon JP, Warren MD, Mong-Shan L, et al. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *NEJM* 2000; 343: 23-30.
8. Heimgartner E, V de Heimgartner. Experiencias en enfermedades dermatológicas endémicas en la selva peruana: Leishmaniasis tegumentaria y pénfigo foliáceo endémico. *Med Cut ILA* 1976; 1: 1-6.
9. Castillo A, Maguiña C y col. Pénfigo foliáceo variedad fuego salvaje en la selva peruana. Provincias de Requena y Ucayali. *Bol Soc Per Med Interna* 1993; 6: 65-7.
10. Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, Saguem MH, Nouira R, Roujeau JC, Revuz J. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; 129: 69-73.
11. Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem). "The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research". *J Inv Dermat* 1992; 98: 847-50.
12. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Inv Dermat* 1989; 92: 4-12.
13. Eaton DP, Diaz LA, Hans-Filho G, Santos VD, Aoki V, Friedman H, et al. Comparison of black fly species (Diptera: Simuliidae) on an Amerindian reservation with a high prevalence of fogo selvagem to neighboring disease-free sites in the States of Mato Grosso do Sul, Brazil. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Med Entomol* 1998; 35: 120-31.
14. Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Vina M, Diaz LA, Friedman H, Campbell IT, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Inmunogenetics* 1991; 33: 388-91.
15. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in the three different Brazilian populations. *Tissue Antigens* 1997; 49: 35-40.
16. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus in pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1406-10.
17. Brenner S. Pemphigus and diet have we solved the mystery of fogo selvagem. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 267-9.
18. Lin MS, Fu CL, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Moraes JR, et al. Desmoglein-1 specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Clin Invest* 2000; 105: 207-13.
19. Castro. Pénfigo Foliáceo: ¿endémico o no?. Tesis de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1999.
20. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermat* 1996; 107: 68-75.