

Artículo Original

Estudio clínico y epidemiológico de las enfermedades ampollas autoinmunes en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. Años 2002 – 2007

Clinical and epidemiological study of autoimmune blistering diseases in the Department of Dermatology of the Faculty of Medical Sciences, National University of Asuncion. Years 2002 – 2007

Lezcano L, Di Martino B*, Rodriguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L.

Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades ampollas autoinmunes constituyen un grupo de entidades relativamente infrecuentes caracterizadas por la presencia de ampollas y originadas por un mecanismo autoinmune. Se clasifican en intraepidérmicas y subepidérmicas. **Objetivo:** Describir la frecuencia y las características clínicas de los pacientes con enfermedades ampollares autoinmunes en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM - UNA. Clasificar y subclasificar los tipos de enfermedades ampollares autoinmunes. **Material y Método:** El presente trabajo es un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo de 3000 consultas de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas en el periodo 2002-2007. **Resultado:** Se encontraron 71 pacientes con enfermedades ampollares autoinmunes que hacen un 2,73% de frecuencia. Siendo el Pénfigo Foliáceo más frecuentes con 36 pacientes que hacen un 56,7%. **Conclusión:** Las enfermedades ampollares constituyeron una patología de consulta importante en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas.

Palabras clave: enfermedades ampollas, pénfigo, penfigoide.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune blistering diseases are a group of relatively rare entities characterized by the presence of blisters and caused by an autoimmune mechanism. They are classified into intradermal and subepidermal. In this last group, the most frequent are pemphigus vulgaris and foliaceus, bullous pemphigoid of the mucous membranes, linear IgA disease and dermatitis herpetiformis. In recent years many drugs have been included in the therapeutic arsenal that has sometimes changed the prognosis of these diseases. **Objective:** To describe the frequency and clinical characteristics of patients with autoimmune blistering diseases in the Department of Dermatology of the Hospital de Clínicas of the FCM – UNA and classify the types of autoimmune blistering diseases found. **Material and Methods:** This paper is a descriptive cross sectional retrospective study of 3,000 cases that attended the Department of Dermatology of the Hospital de Clínicas in the period 2002-2007. **Results:** There were 71 (2.73%) patients with autoimmune blistering diseases being pemphigus foliaceus the most frequent with 36 (56.7%) patients. **Conclusion:** Blistering diseases are important consultation pathologies in the Department of Dermatology of the Hospital de Clínicas.

Keywords: blistering diseases, pemphigus, pemphigoid.

* Autor correspondiente: **Dra. Beatriz Maria Di Martino Ortiz.**

Calle Paraguari 1033 casi Teniente Fariña. C.P.: 1325. Tel. Y Fax: 595 21 446 991. Asunción – Paraguay.
E-mail: beatrizdimartino@gmail.com.

INTRODUCCION

Las enfermedades ampollosas son caracterizadas por la presencia de ampollas, formadas por un mecanismo autoinmune, que según el nivel de formación de ampollas se clasifican en: Intraepidérmicas constituidas por el Pénfigo que según el nivel de formación pueden ser: Subcórneo [Pénfigo Foliáceo (PF)] y Suprabasal [Pénfigo Vulgar (PV)] o Subepidérmicas o Dermoepidérmicas que a su vez se subclasifican en Penfigoide Ampolloso, Dermatitis Herpetiforme, Dermatitis Ampollosa por IgA Lineal, Epidermolisis Ampollosa Adquirida (1).

El diagnóstico de cualquier enfermedad ampollar se debe realizar por: clínica compatible: ampollas, erosiones, costras, a veces con despegamiento por el roce; histopatología diagnóstica: con acantolisis, ampollas a nivel de la granulosa, suprabasal o dermoepidérmica, o con criterios histológicos típicos de las otras formas clínicas más infrecuentes (2). La biopsia se tomará de una vesícula pequeña intacta preferiblemente; IFD (inmunofluorescencia directa) positiva. Biopsia de piel sana perilesional y por la presencia de anticuerpos circulantes, medidos por IFI (inmunofluorescencia indirecta) titulados o por ELISA (3,4).

Ambas técnicas son muy específicas, siendo algo más sensible la ELISA. Son paralelas a la actividad clínica, por lo que las pediremos durante el tratamiento (3,4).

La tendencia actual en el manejo de estas enfermedades es a individualizar el tratamiento, siendo el objetivo final la supresión del mismo. Según un estudio la remisión completa se consigue en el 38%, 50% y 75% de los pacientes a los 3, 5 y 10 años respectivamente después del diagnóstico. Los pacientes con un cuadro clínico moderado o leve y con una respuesta rápida al tratamiento tienen más probabilidades de conseguir una remisión completa. La decisión de suspender el tratamiento se basa en una remisión clínica prolongada y en los hallazgos de la IFD y/o IFI (5).

Existe una evidencia científica de la efectividad de los corticoides en el tratamiento del pénfigo. Sin embargo la pauta de administración óptima o la introducción de terapias adyuvantes no está estandarizada, a menudo se utilizan varios medicamentos, la respuesta al tratamiento no es inmediata, el seguimiento de los pacientes es corto y los tratamientos en muchos casos se establecen sobre la base de las interpretaciones individuales de la literatura junto con la experiencia personal de cada autor (6,7). La eliminación de los posibles factores desencadenantes, la ingesta de una dieta hipercalórica y el abordaje de las complicaciones clínicas que aparezcan en la evolución son aspectos importantes a tener en cuenta⁸.

El tratamiento más efectivo para el manejo del pénfigo son los esteroides orales; otras opciones válidas, que se consideran seguras y efectivas son la terapia combinada de esteroides con inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina y metotrexate), esteroides con antiinflamatorios (sales de oro, dapsona y antipalúdicos), los nuevos fármacos biológicos y procedimientos inmunomoduladores (plamaféresis y fotoféresis) (9).

Los objetivos de este trabajo son:

1. Describir la frecuencia y las características clínicas (sexo, edad, procedencia, motivo de consulta, afectación de mucosas y signo de Nikolsky) de los pacientes con enfermedades ampollares, que concurren a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM - UNA, en el periodo 2002-2007.
2. Clasificar y subclasificar las enfermedades ampollares, en sus diversos grupos patológicos en base a los hallazgos clínicos encontrados.
3. Describir las patologías asociadas a morbilidad en los pacientes con enfermedades ampollares.

La relevancia del estudio fue encontrar la frecuencia de las enfermedades ampollares autoinmunes con sus diferentes tipos y subtipos. Siendo el objetivo principal en esta patología conseguir la supresión de la actividad de la enfermedad ampollar, donde el corticoide es la droga de elección por ser efectiva, accesible y económica para el tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal y temporalmente retrospectivo, recabándose datos de 3.000 consultas del archivo de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM – UNA, en el periodo comprendido entre los años 2002 al 2007; donde la población enfocada fueron pacientes que consultaron a la Cátedra de Dermatología con alguna manifestación cutáneo-mucosa de enfermedad ampollar. Se estudiaron las variables como: frecuencia, sexo, edad, profesión, procedencia, motivo de consulta, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la consulta, afectación o no de mucosas, signo de Nikolsky, patologías asociadas y diagnóstico clínico. Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad ampollar inmunológica y se excluyeron aquellos pacientes que presentaron alguna otra enfermedad ampollar de origen no inmune. La gestión y análisis de datos se realizó en una planilla electrónica (Excel del programa Microsoft Office 2007) y posteriormente se elaboraron tablas y gráficos, con estadística descriptiva.

El estudio realizado garantizó la confidencialidad de la identidad de los pacientes y de sus resultados.

RESULTADOS

De los 3.000 casos examinados de las fichas del archivo de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM – UNA, en un periodo comprendido entre los años 2002 al 2007; 71 pacientes (2,73%) presentaron enfermedades ampollares autoinmunes.

Se estudiaron un total de 71 pacientes con enfermedades ampollares autoinmunes. Se encontró una predominancia del sexo femenino 41 pacientes (58%) y 30 pacientes del sexo masculino (42%).

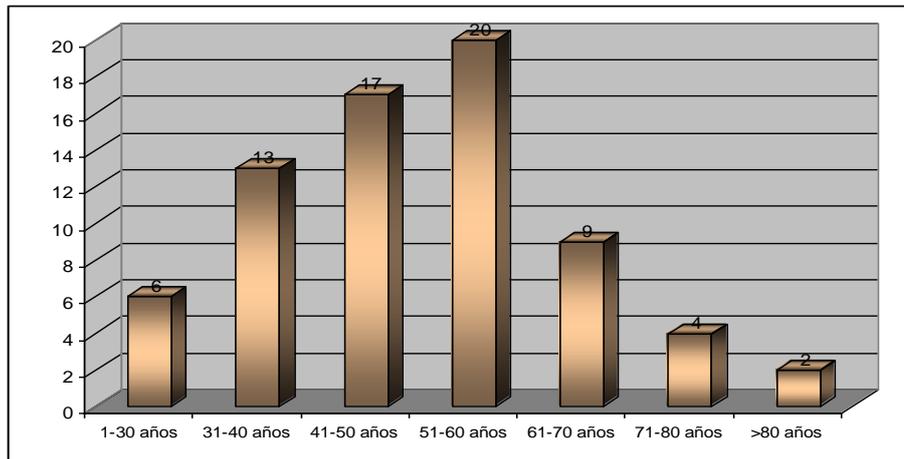
El país en estudio el Paraguay está dividido en 17 Departamentos y la población que más acudió a consulta por esta patología procede de Asunción y el Departamento Central con 31 pacientes (44%) y el resto estuvo distribuido en los demás Departamentos con 40 pacientes (56%). Ver **tabla N° 1**.

**Tabla N° 1. Distribución de los pacientes por Departamentos.
Cátedra de Dermatología - Hospital de Clínicas. FCM - UNA
n=71**

Departamentos	n	%
Asunción	13	18,31
Central	18	25,35
Concepción	6	8,45
San Pedro	8	11,27
Cordillera	5	7,04
Amambay	1	1,41
Canindeyú	7	9,86
Caaguazú	1	1,41
Paraguarí	5	7,04
Itapúa	3	4,23
Pte. Hayes	2	2,82
Alto Paraná	2	2,82
TOTAL	71	100

Se distribuyó a los pacientes por estratos etéreos comprendidos entre 1-30 años: 6 pacientes (8,45%); de 31-40 años: 13 pacientes (18,31%); de 41-50 años: 17 pacientes (23,94%); de 51-60 años 20 pacientes (28,17%); de 61-70 años: 9 pacientes (12,84%) y más de 80 años: 2 pacientes (2,82%). La mayor cantidad de casos se registro entre la quinta y sexta década de la vida. Ver **figura N° 1**.

Figura N° 1. Distribución de los pacientes por estratos etéreos
Cátedra de Dermatología - Hospital de Clínicas. FCM – UNA
n=71



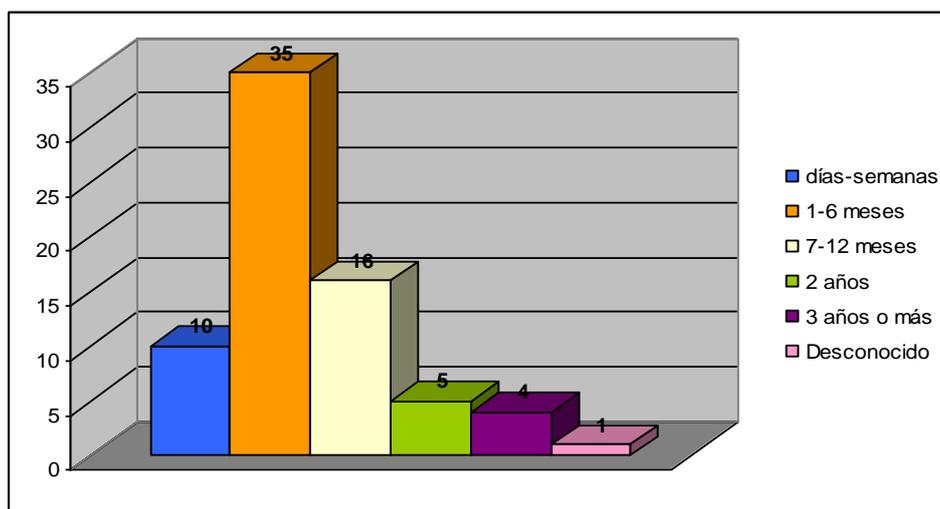
En este estudio los motivos por los cuales los pacientes acudieron a la consulta dermatológica fueron 5; la principal causa fue las ampollas con 57 pacientes (80,28%); seguido de las erosiones con 10 pacientes (14,08%); presentaron eritema 2 pacientes (2,82%) y solo 1 paciente (1,41%) presentó máculas y otro paciente pústulas (1,41%). Ver **tabla N° 2**.

Tabla N° 2. Motivo de consulta de los pacientes.
Cátedra de Dermatología - Hospital de Clínicas. FCM - UNA
n=71

Motivo de consulta	n	%
Ampollas	57	80,28
Erosiones	10	14,08
Máculas	1	1,41
Eritema	2	2,82
Pústulas	1	1,41
Total	71	100

Para medir el tiempo de evolución se tomaron 6 grupos etéreos comprendidos entre días-semanas: 10 pacientes (14,08%); de 1-6 meses: 35 pacientes (49,30%); de 7-12 meses: 16 pacientes (22,54%); de 2 años: 5 pacientes (7,04%); de 3 años o más: 4 pacientes (5,63%) y tiempo desconocido 1 paciente (1,41%). Ver **figura N° 2**.

Figura N° 2. Distribución de los pacientes por grupos etáreo.
Cátedra de Dermatología - Hospital de Clínicas. FCM - UNA
n=71



Según si hubo o no afectación de mucosas se encontró que solo una minoría de estos pacientes 16 (23%) presentó algún tipo de lesión en mucosas y 55 pacientes (77%) no presentó ninguna lesión en mucosas; y solo 19 pacientes (27%) presento signo de Nicolsky positivo y 52 pacientes (73%) tuvieron signo de Nikolsky negativo. Ver **tabla N° 3**.

Tabla N° 3. Distribución de los pacientes según afectación de mucosas y signo de Nikolsky.
Cátedra de Dermatología - Hospital de Clínicas. FCM – UMA
n=71

Afectación mucosa	n/%	Signo de Nikolsky	n/%
Afectación mucosa	16/23	Nikolsky +	19/27
No afectación mucosa	55/77	Nikolsky –	52/73
Total	71/100	Total	71/100

De los 71 pacientes en estudio 22 (31%) presentó algún tipo de patología asociada a la enfermedad ampollar autoinmune como ser la Diabetes Mellitus (DM), Hipertension Arterial (HTA), Artritis Reumatoidea (AR), Bocio Multinodular (BMN), artrosis, asma, dislipidemia, colon irritable y hepatitis viral y el resto 49 pacientes (69%) no presentó ninguna patología asociada.

Entre los diferentes tipos de enfermedades ampollares autoinmunes descritas en la literatura; en este estudio se encontraron las siguientes patologías: Pénfigo Foliáceo/Eritematoso/Seborreico: 36 pacientes (50,70%); Pénfigo Vulgar: 15 pacientes (21,13%); Penfigoide Ampollar: 13 pacientes (18,13%); Dermatitis Herpetiforme: 6 pacientes (8,46%) y Dermatitis IgA lineal: 1 paciente (1,41%).

DISCUSION

Al hablar de epidemiología habíamos señalado que las enfermedades ampollares son más frecuentes en la edad media de la vida sin predominio de sexo, lo que coincide con nuestro estudio realizado (4,10).

En cuanto a la etiología en el desarrollo de las enfermedades ampollares depende de la interacción entre los factores genéticos predisponentes y los factores inductores (fármacos, factores hormonales, dermatitis de contacto, cicatrices quirúrgicas, radiación ultravioleta, quemaduras, dietas e infecciones) del mismo que condicionan una respuesta inmunológica del individuo contra los desmosomas epidérmicos (11).

En nuestra serie más del 50% de los pacientes provenían de la Región Oriental del país. Esto va acorde con los distintos estudios epidemiológicos, donde se habla de factores ambientales (*Simulium nigricans*, viviendas precarias, malas condiciones socioeconómicas, cursos hídricos, clima tropical, subtropical y lluvioso) como desencadenantes de estas enfermedades ampollas auto-inmunes (12,13).

El pénfigo foliáceo fue la patología más frecuente ya que nuestro país es un área endémica para este cuadro (12).

Los pacientes agricultores fueron los más afectados. En cuanto a las mujeres, las amas de casa fueron las más comprometidas (14).

Si bien en la literatura mundial las lesiones mucosas son las primeras manifestaciones de estas enfermedades, solo un tercio de nuestros pacientes presentó alguna afectación (15).

Al examen físico, una minoría presentó signo de Nikolsky positivo (19 pacientes: 27%), lo que contrasta con lo descrito para estas enfermedades (16).

En nuestra serie de casos todos los pacientes recibieron tratamiento convencional con corticoterapia, siendo la evolución en la mayoría de los casos favorable. Debemos tener en cuenta factores de riesgo y patologías asociadas que influirían en la morbi-mortalidad de estos pacientes (17).

Existen pénfigos que no responden al tratamiento convencional con esteroides o pénfigos que se vuelven recalcitrantes a esta droga para lo cual contamos con otras opciones válidas, que se consideran seguras y efectivas que son la terapia combinada de esteroides con inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina y metotrexate), esteroides con antiinflamatorios (sales de oro, dapsona y antipalúdicos), los nuevos fármacos biológicos y procedimientos inmunomoduladores (plasmaféresis y fotoféresis) (18,19).

CONCLUSIONES

- Las enfermedades ampollares representaron el 2,37% de los pacientes estudiados; donde la variante clínica más común encontrada en nuestro estudio es la del Pénfigo foliáceo-eritematoso-seborreico (36 pacientes: 51%), seguido del Pénfigo vulgar (15 pacientes: 21%).
- Solo un tercio de los pacientes (22 pacientes: 31%) presentó alguna patología asociada (Hipertensión Arterial, Artritis Reumatoidea, Bocio Multinodular, artrosis, asma, dislipidemia, colon irritable, hepatitis viral) los cuales debemos tener en cuenta factores de riesgo y patologías asociadas que influirían en la morbi-mortalidad de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tsankov N, Vasileva S et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16 year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol* 2000; 39: 104-8
2. Weedon David, Strutton G. *Skin Pathology. The vesiculobullous reaction pattern.* 2nd Edition. Madrid: Elsevier Science Limited; 2002. p. 129-191
3. Sidonia Mihai, Cassian Sitaru. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 2007;11 (3): 462-81

4. Stanley JR. Pénfigo. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General. 5ta. Ed.. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 691-703
5. Sami N, Ahmed AR, et al. Penile pemphigus. Arch Dermatol 2001; 137: 756-58
6. Valéria Auki et al. Endemic Pemphigoid Foliaceus (Fogo Selvagem) and Pemphigoid Vulgaris: Immunoglobulin G Heterogeneity Detected by Indirect Immunofluorescence. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo. 2004; 59 (5): 251-56
7. Fredy Rodríguez Pautt et al. Hijo de madre con Pénfigo Vulgar. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 1999;18 (1)
8. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M. The new pemphigus variants. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 649-71
9. Toth GC, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. Dermatol Clin. 2001; 19: 761-7
10. Lorena Consalvo et al. Pénfigos. Arch Argen Dermatol. 2005; 55: 263-67
11. Nonhlanhla P. Khumalo et al. A Systematic Review of Treatments for Bullous Pemphigoid. Arch. Dermatol. 2002; 138: 385-389
12. Arnaldo Aldama et al. Pénfigo Foliáceo Endémico en Menores de 20 Años en el Paraguay, Dermatol Pediatr Lat 2006; 4 (2):111-144
13. Arnaldo Aldama et al. Tipos y Variantes del Pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos, Med Cutan Iber Lat Am 2000; 28 (5): 242-47
14. Carlos Galarza et al. Pénfigo Foliáceo Endémico en el Perú: Caracterización Clínica, Epidemiológica e Inmunológica. Dermatología Peruana 2006; Vol 16 (3): 214-19
15. Luis A. Diaz et al. End of the Century Overview of Skin Blisters. Arch Dermatol 2000; 136: 106-112
16. Zambrano DMT. Pénfigo: Artículo de revisión. Rev Mex Dermatol 2004; 48 (5): 249-73
17. Rivera R, Vanaclocha F, Iglesias L. Tratamiento del pénfigo. Piel. 2005; 20: 95-102
18. Suárez-Fernández R et al. Manejo práctico de las enfermedades ampollas autoinmunes más frecuentes. Actas Dermosifiliogr. 2008; 99: 441-45
19. Domínguez I, Pérez S, Goiriz R, Sánchez J, Fernández Herrera J. Pénfigo vulgar tratado con rituximab. Actas Dermosifiliogr. 2006; 97: 221-2

