

## ORIGINALES

# Epidemiología del pénfigo en el Hospital Universitario Virgen Macarena (2005-2006)

I.M. Coronel-Pérez, E.M. Rodríguez-Rey, A.M. Pérez-Bernal y F.M. Camacho

Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

**Resumen.** *Introducción.* El pénfigo es una enfermedad ampollosa, autoinmune, crónica, con manifestaciones cutáneo-mucosas, grave y potencialmente mortal, que precisa un diagnóstico y tratamiento precoces.

*Material y métodos.* Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo todos los casos de pénfigo del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena durante 2005 y 2006. Revisamos los datos demográficos, clínicos y terapéuticos.

*Resultados y conclusiones.* Se estudiaron 23 pacientes, con predominio del sexo femenino e inicio de la enfermedad entre la cuarta y sexta décadas de la vida. El pénfigo vulgar fue la variante más frecuente (el 79 % de los casos), la mucosa oral, el tronco y el cuero cabelludo las localizaciones predilectas; los corticoides orales, el tratamiento inicial de elección en todos los casos, y como adyuvantes utilizamos azatioprina y mofetil micofenolato. Se consiguió remisión completa en el 8,68 % de los casos y una remisión parcial en el 91,32 %. Las principales complicaciones fueron las infecciones, la osteopenia-osteoporosis y las cataratas.

**Palabras clave:** pénfigo, epidemiología, tratamiento, complicaciones.

## EPIDEMIOLOGY OF PEMPHIGUS IN HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, SEVILLE, SPAIN, 2005-2006

**Abstract.** *Background.* Pemphigus is a serious, potentially fatal chronic autoimmune bullous disease with cutaneous and mucosal manifestations. Early diagnosis and treatment are essential.

*Material and methods.* We performed a retrospective cohort study that included patients diagnosed with pemphigus in the dermatology department of Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, in 2005 and 2006. We reviewed demographic, clinical, and therapeutic data.

*Results and conclusions.* Twenty-three patients, the majority women, were included in the study. Clinical onset usually occurred between 30 and 60 years of age. The most common variant was pemphigus vulgaris (79%), and the sites most frequently affected were the oral mucosa, trunk, and scalp. Oral corticosteroids were the initial treatment of choice in all patients, and azathioprine and mycophenolate mofetil were given as adjuvant therapy. Complete remission was induced in 8.68% of patients and partial remission in 91.32%. The main complications were infections, osteopenia and osteoporosis, and cataracts.

**Key words:** pemphigus, epidemiology, treatment, complications.

## Introducción

El pénfigo es una enfermedad ampollosa, autoinmune, crónica, que se clasifica en varios tipos: pénfigo vulgar, vegetante, foliáceo, eritematoso, paraneoplásico e IgA. Las formas clínicas de presentación pueden ser tanto cutáneas

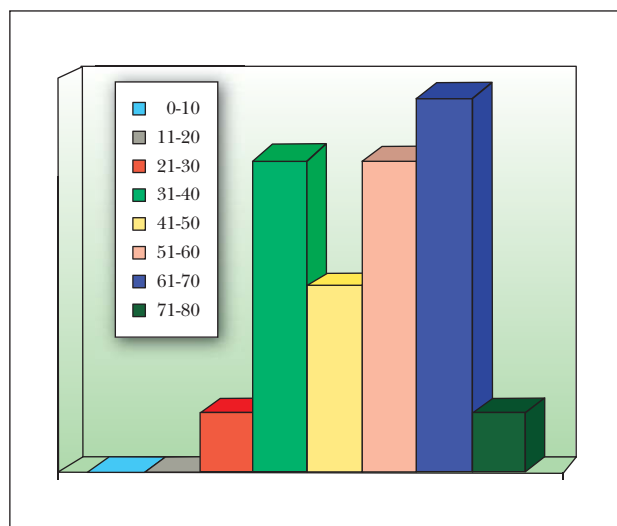
como mucosas, dependiendo de la variante. Es una enfermedad grave y potencialmente mortal, cuyo diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales. El objetivo de nuestro estudio es conocer las características demográficas del pénfigo en nuestra población, así como analizar los tratamientos administrados, su respuesta clínica y sus complicaciones.

Correspondencia:  
Isabel M. Coronel Pérez.  
Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Avda. Dr. Fedriani s/n.  
41009 Sevilla. España.  
camachodp@medynet.com

Aceptado el 10 de abril de 2008.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo todos los casos de pénfigo que acudieron a las consultas



**Figura 1.** Distribución por grupos de edad del momento de inicio de las lesiones clínicas de pénfigo.

en el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena durante los años 2005 y 2006. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo de pénfigo, localización de las lesiones, tratamientos realizados y complicaciones. La respuesta terapéutica se valoró, en función de la presencia de lesiones y de los tratamientos necesarios para controlar la enfermedad, como sigue:

1. Control de la enfermedad, cuando cesaba la aparición de ampollas e iban curando las existentes una vez instaurado un tratamiento.
2. Remisión completa, en ausencia de lesiones y sin tratamiento sistémico corticoideo o adyuvante, o con menos de 5 mg/día de corticoides desde hacía más de un año.
3. Remisión parcial, con escasas lesiones nuevas (5-10) por semana y dosis inferiores a 10 mg/día de corticoides sistémicos asociados a tratamiento adyuvante<sup>1</sup>.

## Resultados

La edad media de los pacientes fue de 55,09 años. El rango de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad osciló entre los 28 y los 73 años, la mayoría pertenecientes a la quinta y sexta décadas de la vida (fig. 1). La relación hombre/mujer fue de 1,55:1. El tiempo de seguimiento de los pacientes osciló entre 1 mes y 20 años.

El diagnóstico de pénfigo se realizó según las características clínicas, histopatológicas y de la inmunofluorescencia. La biopsia de todos los pacientes demostró ampollas intraepidérmicas producidas por acantólisis y anticuerpos IgG contra la superficie de los queratinocitos en la inmunofluorescencia directa. En el 47,82 % de los casos se

realizó inmunofluorescencia indirecta, demostrándose anticuerpos circulantes en el 90 %.

La forma clínica más frecuente fue el pénfigo vulgar (79 %), seguido del pénfigo foliáceo (13 %), el pénfigo vegetante (4 %) y pénfigo eritematoso (4 %).

El 45 % de los pacientes con pénfigo vulgar presentaban afectación exclusivamente mucosa, sin lesiones cutáneas. Las lesiones siempre estaban presentes en la mucosa oral y sólo un paciente presentaba, además, lesiones genitales. El 33 % de los pacientes con pénfigo vulgar tenía manifestaciones cutáneo-mucosas y el 22 % restante, sólo cutáneas. En general, las ampollas cutáneas predominaron en el cuero cabelludo (32 %) y en el tórax anterior (31 %).

Los pacientes con pénfigo foliáceo, vegetante y eritematoso sólo presentaron afectación cutánea, siendo el tronco la localización predilecta.

El tratamiento inicial en todos nuestros pacientes fueron los corticoides por vía oral (0,5-1 mg/kg/día) y tópica. La dosis sistémica del corticoide se incrementó un 50 % si no se conseguía detener la aparición de ampollas. Una vez controlada la enfermedad asociamos tratamiento adyuvante en el 91 % de los casos. Los inmunosupresores utilizados fueron azatioprina y mofetil micofenolato. El 39 % recibió azatioprina en dosis determinadas por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) y el 9 % recibió mofetil micofenolato (1,5-2 g/día), consiguiéndose buena respuesta en ambos grupos. El 43 % recibió azatioprina como inmunosupresor inicial, pero al no obtenerse respuesta se sustituyó por mofetil micofenolato, curando progresivamente las lesiones. Este fármaco fue bien tolerado en todos los casos y ningún paciente refirió molestias digestivas u otras reacciones adversas. El 40 % de los pacientes necesitó ciclos de tratamiento con 2 g/kg de inmunoglobulinas intravenosas divididas en 3 días por mal control de la enfermedad.

En el momento de finalizar el estudio, el 91,32 % de los pacientes permanecían en remisión parcial de la enfermedad. Sólo el 8,68 % mantenía remisión completa. No hubo ningún caso de fallecimiento durante el período estudiado.

En el 75 % de los pacientes se presentaron complicaciones, la mayoría derivadas del tratamiento. Las más frecuentes fueron las infecciones (70 %), destacando las neumonías, las infecciones del tracto urinario, el herpes y las tiñas. También aparecieron osteopenia-osteoporosis (43 %), cataratas (22 %) o diabetes (17 %) y cáncer de piel (13 %). Con menos frecuencia se observaron fracturas (8,7 %), hipertensión arterial (8,7 %), hepatitis por azatioprina (4,4 %) y cefaleas asociadas a la administración de inmunoglobulinas intravenosas (4,4 %).

## Discusión

El pénfigo es una enfermedad con distribución geográfica irregular. Su incidencia exacta no se conoce y los datos pu-

**Tabla 1.** Datos demográficos y clínicos en series españolas de pacientes con pénfigo

	<i>Hospital 12 de Octubre 1972-2003</i>	<i>Hospital Virgen Macarena 1975-1985</i>	<i>Hospital Virgen Macarena 2005-2006</i>
Número de pacientes	52	34	23
Relación mujer/varón	1,08/1	1,26/1	1,55/1
Edad media (años)	52,44	53	55,09
Tipo de pénfigo más frecuente	Pénfigo vulgar (65 %) Pénfigo foliáceo (25 %) Pénfigo vegetante (7,7 %) Pénfigo herpetiforme (1,9 %)	Pénfigo vulgar (88,3 %) Pénfigo foliáceo (11,7 %)	Pénfigo vulgar (79 %) Pénfigo foliáceo (13 %) Pénfigo vegetante (4 %) Pénfigo eritematoso (4 %)

blicados proceden de grupos concretos de población<sup>2,3</sup>. Aunque la patogenia es desconocida, la mayor incidencia observada en algunas etnias, como los judíos Ashkenazi que expresan determinados genes de HLA de clase II, hace sospechar la influencia de factores genéticos. Sobre esta base actuarían los factores ambientales, los agentes físicos, los medicamentos, las sustancias químicas, los alimentos y el estrés.

El pénfigo suele iniciarse en la cuarta-sexta décadas de la vida; sin embargo, se han descrito casos en niños de 3 años y en ancianos de 95. En la mayoría de las series publicadas es más frecuente en mujeres, con una relación 2:1 o superior. En nuestra serie encontramos un ligero predominio femenino (1,5:1); no obstante, en poblaciones de Norteamérica, Finlandia, Malasia, Reino Unido, India, Francia y Bulgaria la distribución es similar en ambos sexos. Estas diferencias podrían ser explicadas por características geográficas o étnicas<sup>4</sup>. Los datos demográficos de esta serie son similares a publicaciones previas españolas<sup>5,6</sup> (tabla 1).

El pénfigo vulgar es la forma clínica más frecuente en la mayoría de las poblaciones (el 70-90 % de los pacientes con pénfigo), seguido del pénfigo foliáceo (4-20 %). Son poco comunes las formas vegetante y eritematosa. Sin embargo, en Finlandia predomina el pénfigo eritematoso<sup>7</sup>, en Túnez el pénfigo foliáceo<sup>8</sup> y en Brasil el pénfigo foliáceo endémico o *fogo selvagem*<sup>9</sup>. La distribución de las variantes clínicas en nuestra serie y en otras previas españolas fue similar (tabla 1).

Las ampollas intraepidérmicas del pénfigo pueden dar lugar a manifestaciones cutáneas o mucosas según la variante clínica. En el pénfigo vulgar las lesiones mucosas son muy frecuentes, pueden preceder meses o años a las lesiones cutáneas, y a veces dificultan el diagnóstico si estas últimas no aparecen. El 80 % de nuestros pacientes con pénfigo vulgar presentó lesiones en la mucosa oral, acompañadas en el 45 % de ampollas cutáneas. Las localizaciones predilectas fueron el cuero cabelludo (32 %) y el tronco (31 %).

El pénfigo es una enfermedad grave que puede ocasionar la muerte si no se trata. No existe consenso en el trata-

miento del pénfigo debido a la ausencia de estudios con series amplias de pacientes por su escasa incidencia. El pilar terapéutico fundamental siguen siendo los corticoides, que desde su descubrimiento en los años cincuenta han cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad, reduciendo la mortalidad del 90 al 30 %. Actualmente disponemos de un amplio arsenal de inmunosupresores que se usan como adyuvantes de los corticoides y que han permitido reducir aún más la mortalidad, hasta el 5-10 % de los casos.

Los corticoides se usan inicialmente en dosis altas y se van reduciendo hasta el control de la enfermedad con la mínima dosis. Las dosis iniciales oscilan entre 100-200 mg/día, aunque hay estudios<sup>10,11</sup> que demuestran que dosis superiores a 120 mg/día no aumentan la efectividad pero sí los efectos secundarios.

El tratamiento inicial de nuestros pacientes se realizó con corticoides. Una vez controladas las lesiones iniciamos tratamiento con inmunosupresores en el 91 % de los casos. El 9 % restante se controló con dosis reducidas de corticoides. Como tratamiento inmunosupresor coadyuvante se han usado ciclofosfamida, azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexato, clorambucil y ciclosporina<sup>12</sup>. Obtuvimos una buena respuesta con azatioprina y mofetil micofenolato, consiguiendo el control de las lesiones y la reducción considerable de la dosis del corticoide sistémico. De hecho, al finalizar el estudio en diciembre de 2006, analizamos los datos clínicos y terapéuticos observando que los pacientes permanecían con escasas lesiones o sin ellas con dosis de 5 a 10 mg de prednisona cada 24-48 horas asociadas al inmunosupresor correspondiente. No tenemos experiencia con el uso de ciclofosfamida como adyuvante en el pénfigo, aunque hay autores que defienden sus ventajas significativas en cuanto al control de la enfermedad, menores efectos secundarios que los corticoides en monoterapia y reducción de la estancia hospitalaria<sup>13</sup>.

Las inmunoglobulinas intravenosas se usan en el tratamiento del pénfigo en casos de falta de respuesta a los tratamientos habituales o cuando existen contraindicaciones para su uso. El mecanismo de acción no es bien conocido,

**Tabla 2.** Complicaciones derivadas del tratamiento con corticoides e inmunosupresores en los pacientes con pénfigo

	<i>Infecciones</i>	<i>Hipertensión arterial</i>	<i>Diabetes</i>	<i>Síndrome de Cushing</i>	<i>Psicosis</i>	<i>Cataratas</i>	<i>Necrosis aséptica de cadera</i>	<i>Úlcera péptica</i>	<i>Osteoporosis</i>
Fernandes et al <sup>10</sup>	90 %	17 %	14 %	7 %	3 %	3 %	1,5 %	1,5 %	–
Ljubojević et al <sup>16</sup>	22 %	23 %	14 %	–	–	–	–	–	–
Manahan et al <sup>13</sup>	9,25 %	5,5 %	4 %	1,5 %				2 %	–
Chams-Davatchi et al <sup>2</sup>	68 %	19 %	16 %	–	2 %	2 %	2 %	–	10 %
Rivera et al <sup>5</sup>	40 %	3,8 %	17,3 %	15,3 %	5,8 %	5,8 %	3,8 %		7,7 %
Hospital Universitario Virgen Macarena 1975-1985	44 %	23 %	26 %	94 %	11 %	21 %	–	11 %	35 %
Hospital Universitario Virgen Macarena 2005-2006	70 %	9 %	17 %	–	–	22 %	–	–	17 %

aunque parece que favorece el catabolismo de las inmunoglobulinas patógenas sin afectar a las normales<sup>14</sup>. El 40 % de los pacientes de nuestra serie recibió inmunoglobulinas intravenosas. La mayoría (88 %) sufría una enfermedad de difícil control, con mala respuesta a corticoides en dosis bajas, azatioprina y/o mofetil micofenolato. La media de ciclos administrados fue de 7,5. La respuesta clínica fue variable, consiguiéndose un rápido control de las lesiones con pocos ciclos (1-4) en el 50 % de los pacientes. Sin embargo, la otra mitad necesitó más de 10 ciclos, incluso un paciente recibió más de 20 ciclos para conseguir un control, no permanente, de sus lesiones.

Recientemente se han comenzado a tratar los casos refractarios de pénfigo con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD-20 que reduce las células B autorreactivas. Aunque es un fármaco poco utilizado en nuestra etapa de estudio, su uso se ha extendido cada vez más debido a que consigue remisiones duraderas.

Las remisiones de la enfermedad se relacionan con el tiempo de seguimiento después del diagnóstico. Así, a los 2 años hay un 25 % de remisiones, a los 5 años un 50 % y a los 10 años un 75 %. Como ocurre habitualmente<sup>15</sup>, hemos observado que los factores que influyen en la remisión del pénfigo son la intensidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la respuesta precoz al tratamiento. Al finalizar el período de seguimiento de esta serie, el 8,68 % de los pacientes mantenía una remisión completa y el resto una remisión parcial. Ljubojević et al consiguieron remisiones a

largo plazo en el 12 % de los casos<sup>16</sup>. De ellos, una cuarta parte eran remisiones completas y el resto eran remisiones parciales, con pacientes libres de enfermedad pero tratados con 5-20 mg/día de corticoides como mantenimiento. La mortalidad del pénfigo, ausente en nuestro estudio, se estima en torno al 5 % y se relaciona con la extensión y la gravedad. Sus causas fundamentales son la septicemia y los problemas cardiovasculares. El diseño del estudio ha podido permitir la introducción de sesgos en la valoración de las remisiones y la mortalidad, debidos a las posibles pérdidas de seguimiento durante el corto período de inclusión de los pacientes.

Las complicaciones de la enfermedad se asocian habitualmente con tratamiento inmunosupresor. Las más frecuentes son las infecciones (impétigo, septicemia, infección renal, candidosis, tiñas, herpes simple, herpes zóster, moluscos), hipertensión arterial y diabetes. Otras complicaciones menos frecuentes son la osteoporosis, el síndrome de Cushing, las cataratas, el acné y la foliculitis esteroidea, el aumento de peso, la tuberculosis pulmonar, la psicosis, la necrosis aséptica de cadera, la úlcera péptica, etc.

Nuestros datos son similares a los descritos en estas series, aunque encontramos un porcentaje superior de complicaciones como osteoporosis y cataratas (tabla 2). Además, el 13 % de los pacientes desarrolló cáncer cutáneo, entre ellos un sarcoma de Kaposi<sup>17</sup>.

#### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Cianchini G, Corona RM, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with Rituximab. Report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 2007;143:1033-8.
2. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005;44:470-6.
3. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: A 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol.* 2006;45:103-5.
4. Iamaroon A, Boonyawong P, Klanrit P, Prasongtunskul S, Thongprasom K. Characterization of oral pemphigus vulgaris in Thai patients. *J Oral Sci.* 2006;48:43-6.
5. Rivera R, Postigo C, de la Mano D, Vanaclocha F, Iglesias L. Pénfigo: estudio retrospectivo de 52 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:213-8.
6. Pérez-Bernal AM, Moreno JC, Camacho F. Ten years' experience of the treatment of 34 cases of pemphigus. *J Dermatol Treat.* 1992;3:73-5.
7. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Dermatovenereol (Stockh).* 1982;62:491-6.
8. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouira R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* 1995;104:302-5.
9. Díaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol.* 1989;92:4-12.
10. Fernandes NC, Pérez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2001;34:33-6.
11. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris, results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol.* 1984;120:44-7.
12. Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity.* 2006;39:591-9.
13. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: A retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol.* 2005;44:821-7.
14. Bystryń JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity.* 2006;39:601-7.
15. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:422-7.
16. Ljubojević S, Kipozenčić J, Brenner S, Budimčić D. A review of treatment in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:599-603.
17. Avalos-Peralta P, Herrera-Saval A, Ríos-Martín JJ, Pérez-Bernal AM, Moreno-Ramírez D, Camacho F. Localized Kaposi's sarcoma in a patient with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:79-83.