

# Novedades en dermatosis ampollosas autoinmunitarias: pénfigos y dermatitis herpetiforme



Actividad acreditada por:

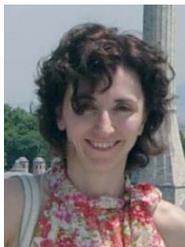


COMISIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



CONSELL CATALÀ DE FORMACIÓ MÈDICA CONTINUADA

El formulario de evaluación lo encontrará en [www.masdermatologia.com](http://www.masdermatologia.com)



**Raquel Rivera Díaz**  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario  
12 de Octubre. Madrid.

## RESUMEN

Las enfermedades ampollosas de la piel representan un motivo de consulta no infrecuente en nuestro quehacer diario. La lesión clínica elemental es la ampolla o vesícula, aunque no es raro encontrar otro tipo de lesiones secundarias, como erosiones o costras. El diagnóstico diferencial en estos casos es amplio y variado, y abarca desde procesos infecciosos a genéticos, agentes físicos y autoinmunes. En esta revisión hablaremos de las enfermedades ampollosas de origen autoinmune, un campo apasionante dentro de la dermatología y en el que ha habido grandes avances desde sus primeras descripciones hace más de dos siglos. Nos centraremos en el grupo de los pénfigos, en el que ya se han caracterizado la mayoría de los antígenos y se han descrito nuevos procesos, y la dermatitis herpetiforme, en la que también recientemente se ha descubierto la diana contra la que se dirigen los autoanticuerpos.

**Palabras clave:** pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, dermatitis herpetiforme.



**Aurora Guerra Tapia**  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario  
12 de Octubre. Madrid.

## ABSTRACT

Bullous skin diseases are not uncommon complaints in our day-to-day work. The most frequent clinical lesions are blisters or vesicles, although it is not rare to find other types of secondary lesions, such as skin erosions or scabs/crusts. In these cases, a broad and varied differential diagnosis has to take into consideration genetic and infectious processes as well as autoimmune and physical agents. In this review, we discuss bullous diseases of autoimmune origin; a fascinating field within dermatology, and one in which considerable advances have been made since the first descriptions of more than two hundred years ago. We focus on the pemphigus group, where most antigens have already been characterized and new processes have been described, and on dermatitis herpetiformis, where the target for antibodies has recently been described.

**Keywords:** pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastic pemphigus, dermatitis herpetiformis.

## CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATOSIS AMPOLLOSAS AUTOINMUNES

Denominamos enfermedades ampollosas autoinmunes a aquellas en las que la lesión elemental es una ampolla o vesícula, y se deben a autoanticuerpos dirigidos frente a determinados antígenos cutáneos, muchos de ellos ya identificados.

Se clasifican siguiendo criterios clínicos e histológicos. Según el nivel de la piel en el que se produce el despegamiento, podemos distinguir las siguientes enfermedades ampollosas autoinmunes:

- Epidérmicas:
  - Pénfigo vulgar
  - Pénfigo superficial
  - Pénfigo vegetante
  - Pénfigo por fármacos
  - Pénfigo IgA
- Subepidérmicas:
  - Penfigoide ampoloso
  - Penfigoide cicatricial
  - Dermatitis herpetiforme (DH)

- Dermatitis IgA lineal
- Penfigoide del embarazo/herpes gestationis
- Epidermolisis ampollosa adquirida
- Lupus eritematoso ampoloso
- Mixtas:
  - Pénfigo paraneoplásico

## Pénfigos

Los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes en las que hay autoanticuerpos frente a distintas proteínas de los desmosomas que afectan a las uniones entre los queratinocitos y producen un fenómeno histológico denominado acantólisis. Pueden aparecer lesiones en la piel, las mucosas y anejos<sup>1</sup>.

Distinguimos varios cuadros en función de la clínica y la histología (tabla 1).

El pénfigo vulgar (PV) es la forma más frecuente de este grupo. Todos los enfermos con PV tienen erosiones en las mucosas y más de la mitad también en la piel. Las ampollas en el PV empiezan en la zona profunda de la epidermis, por encima de la capa basal. Los pacientes con pénfigo foliáceo (PF) sólo tienen lesiones cutáneas, las hen-

**Tabla 1.** Formas de pénfigo: clínica, histología, antígeno diana y tipo de anticuerpos

Clasificación	Histología	Antígeno diana	Anticuerpo
Pénfigo vulgar • Tipo mucoso • Tipo mucocutáneo	Hendidura suprabasal	Desmogleína 3 Desmogleína 3 Desmogleína 1	IgG IgG
Pénfigo vegetante	Hendidura suprabasal, acantosis Neutrófilos/eosinófilos	Desmogleína 3	IgG
Pénfigo foliáceo	Hendidura en la granulosa	Desmogleína 1	IgG
Pénfigo herpetiforme	Espongiosis eosinofílica Pústulas subcórneas	Desmogleína 1 Desmogleína 3	IgG
Pénfigo paraneoplásico	Dermatitis de interfase Queratinocitos necróticos Acantólisis suprabasal	Desmogleína 3,1 Plectina BPAG1 Desmoplaquina 1,2 Envoplaquina Periplaquina	IgG
Pénfigo IgA • Tipo dermatosis pustulosa subcórnea • Tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica	Pústulas a distintos niveles • Subcórnea • Intraepidérmica	Desmocolina 1	IgA IgA

## artículo de revisión

### Novedades en dermatosis ampollosas autoinmunitarias: pénfigo y dermatitis herpetiforme

diduras se forman en la parte superficial de la epidermis, a nivel de la capa granulosa<sup>2</sup>.

#### Epidemiología

El PV afecta tanto a hombres como a mujeres. La edad de aparición oscila entre los 50 y los 60 años, aunque puede verse también en niños y ancianos. La incidencia es variable, entre 1,5 y 2,5 casos nuevos por millón de habitantes y año, siendo mayor entre judíos (1,6 por 100.000 habitantes). En cuanto a la prevalencia, las cifras oscilan en torno a 0,47 casos por 100.000 habitantes, aumentando hasta 0,51 por 100.000 si sólo se considera a la población mayor de 20 años<sup>3</sup>.

El PV es el más frecuente del grupo, salvo en determinados países donde predomina el PF: Finlandia<sup>4</sup>, Túnez<sup>5</sup> y Brasil; en estos dos últimos parece haber focos endémicos. Esta forma endémica de PF<sup>6</sup> afecta más a niños y jóvenes de ambientes rurales poco desarrollados, la mayoría en zonas próximas a ríos, territorio de un tipo de mosquito hematófago que parece ser el vector; suelen afectarse miembros de una misma familia, lo que apoya también un condicionante genético.

#### Patogenia

El pénfigo viene definido por la presencia de autoanticuerpos IgG frente a la superficie de los queratinocitos. Estos autoanticuerpos son los causantes de la pérdida de adhesión entre los queratinocitos y, en definitiva, de la formación de las ampollas, independientemente de la presencia de complemento o células inflamatorias.

En el PV y el PF se han localizado, mediante microscopía electrónica, los antígenos en los desmosomas o puentes de unión entre los queratinocitos. Se ha observado que corresponden a desmogleínas (Dsg), glucoproteínas transmembrana que pertenecen a la familia de las cadherinas. Hay cuatro isoformas de desmogleína: las Dsg1 y 3 se encuentran en los epitelios escamosos estratificados. Según el perfil de los autoanticuerpos se pueden explicar las distintas formas clínicas. En el PV con lesiones sobre todo en las mucosas se encuen-

tran anticuerpos frente a la Dsg3 (130 kDa); en el PV cutaneomucoso hallamos anticuerpos frente a Dsg3 y Dsg1 (160 kDa)<sup>7</sup>. En el PF, el antígeno diana es la Dsg1. En el pénfigo paraneoplásico, además de anticuerpos frente a desmogleínas encontramos también anticuerpos frente a distintas plaquinas (desmoplaquinas, envoplaquinas, periplaquinas), que también participan en el anclaje de los filamentos en los desmosomas.

#### Clínica

##### Pénfigo vulgar

Todos los pacientes presentan erosiones dolorosas en la mucosa oral; más de la mitad tiene también lesiones cutáneas. En más del 50% de los pacientes las lesiones en la mucosa oral son la primera manifestación de la enfermedad<sup>3</sup>, aunque hay casos (10-15%) en los que se inicia en la piel o más raramente en anejos (uñas)<sup>8</sup>.

En la mucosa oral no se suelen ver ampollas, sólo erosiones muy dolorosas que dificultan la ingestión de alimentos (fig. 1). Pueden afectarse también otras mucosas como la conjuntival, la nasal, la genital o la anal.

En la piel, la lesión primaria es una ampolla flácida que se rompe fácilmente. Estas ampollas pueden aparecer sobre piel normal o con base eritematosa. El líquido inicialmente es claro, luego puede ser más turbio o hemorrágico. Al romperse las ampollas dejan grandes áreas de piel ero-



**Figura 1.** Lesiones en la mucosa oral en un paciente con pénfigo vulgar.

sionada, que se recubre de costras, con poca o ninguna tendencia a la curación espontánea. Las lesiones que regresan pueden dejar una mácula hiperpigmentada, pero no cicatrices.

La falta de cohesión de la piel puede demostrarse viendo cómo se despega al frotar piel sana (signo de Nikolsky). Sin tratamiento adecuado, la evolución es fatal, por la pérdida de la función de barrera de la piel, lo que origina una gran pérdida de fluidos y sobreinfecciones.

### **Pénfigo vegetante**

Variante rara del PV. Las ampollas evolucionan a erosiones y sobre éstas aparecen masas proliferantes papilomatosas, sobre todo en pliegues y en la cabeza y la cara. Como lesiones primarias pueden aparecer pústulas en vez de vesículas. A veces la lengua adopta un aspecto cerebriforme.

Se distinguen dos variedades: la más grave o tipo Neumann y la leve o tipo Hallopeau<sup>9</sup>.

### **Pénfigo foliáceo**

Los enfermos presentan descamación, costras y algunas erosiones, a menudo con un fondo eritematoso, que les producen dolor o sensación de quemazón (fig. 2). No se produce afectación de la mucosa. Suele iniciarse en zonas seboreicas (sobre todo en la cara, cabeza y parte superior del tronco). No se suelen observar vesículas. La enfermedad puede estar localizada durante años e ir extendiéndose hasta generalizarse y convertirse en una eritrodermia exfoliativa.



**Figura 2.** Clínica característica del pénfigo foliáceo.

El signo de Nikolsky es positivo. La evolución no es tan letal como en el PV.

### **Pénfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher)**

Se trata de una variante localizada de PF. Las lesiones aparecen en la cara y otras zonas seboreicas. Inicialmente se utilizaba el nombre de pénfigo eritematoso para referirse a un grupo de pacientes con características inmunológicas de lupus eritematoso (ANA) y pénfigo (anticuerpos frente a la superficie de los queratinocitos); hoy día hay muy pocos enfermos que cumplan estas características.

### **Pénfigo inducido por fármacos**

Los fármacos más frecuentemente implicados son la penicilamina y el captopril<sup>10</sup>. Con la penicilamina aparecen más casos de PF que de PV (4:1). Algunos fármacos pueden inducir la producción de anticuerpos frente a los mismos antígenos que en los pénfigos esporádicos, pero también hay fármacos (que tienen un grupo sulfhidrido) que pueden inducir acantólisis sin mediar anticuerpos. En la mayoría de los enfermos con pénfigo por fármacos el cuadro remite al retirar la medicación, pero no en todos los casos.

### **Pénfigo paraneoplásico**

El pénfigo paraneoplásico se asocia a neoplasias que pueden ser malignas o benignas. Las más frecuentes son el linfoma no hodgkiniano (40%), la leucemia linfática crónica (30%), la enfermedad de Castleman (10%), los timomas benignos y malignos (6%), los sarcomas (6%) y la macroglobulinemia de Waldenström (6%)<sup>1</sup>.

El hallazgo clínico más común es la presencia de una estomatitis grave que suele ser el primer síntoma y es muy resistente al tratamiento. Suele extenderse a los labios y pueden afectarse otras mucosas. Las lesiones cutáneas son polimorfas: máculas eritematosas, ampollas flácidas o tensas, lesiones en diana o lesiones liquenoides. Es característica también la aparición de lesiones en diana en las palmas y plantas, zonas que rara vez se afectan en el PV. En algunos pacientes se desarrolla una bronquiolitis obliterante que puede ser mortal y que

no se detecta inicialmente en pruebas de imagen, sólo con pruebas de función pulmonar.

### **Pénfigo herpetiforme**

Los pacientes presentan placas eritematosas urticarianas y vesículas, a veces con disposición herpetiforme. Histológicamente suelen aparecer espongiosis eosinofílica y pústulas subcórneas con mínima o ninguna acantólisis. Hay presencia de anticuerpos IgG frente a la superficie de los queratinocitos. En la mayoría de los casos el antígeno es la Dsg1 y en el resto, la Dsg3.

### **Pénfigo IgA**

Es una nueva dermatosis ampollosa autoinmune intraepidérmica<sup>11</sup>. Se caracteriza por una erupción vesiculopustulosa, infiltración neutrofílica de la piel y anticuerpos circulantes tipo IgA frente a la superficie de los queratinocitos. Hay dos tipos: tipo dermatosis pustulosa subcórnea y tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica. Las pústulas tienden a confluir y formar anillos o figuras circinadas con un borde activo y costras en el centro de la lesión. Las zonas que se afectan con mayor frecuencia son los pliegues axilares e inguinales, y también el tronco y la parte proximal de los miembros. La afectación de las mucosas es rara y el prurito es un síntoma frecuente.

Los anticuerpos IgA en el tipo dermatosis pustulosa subcórnea tienen como diana la desmocolina 1; en el tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica la diana aún es desconocida. Hay un subtipo de pénfigo IgA que tiene como diana las Dsg1 y 3.

## **Histología**

### **Pénfigo vulgar**

La biopsia debe tomarse de una lesión reciente. Se observa una ampolla intraepidérmica por pérdida de unión entre queratinocitos (acantólisis) pero sin necrosis. El despegamiento se produce por encima de la capa basal. Los queratinocitos basales conservan las uniones con la membrana basal y adoptan una imagen «en hilera de lápidas». También pue-

de aparecer acantólisis en el epitelio de los anejos. En raras ocasiones se observa espongiosis eosinofílica. Puede haber un infiltrado perivascular superficial linfocitario con abundantes neutrófilos.

En el pénfigo vegetante, además de la acantólisis suprabasal, hay hiperplasia epidérmica (acantosis y papilomatosis); es característico encontrar un gran infiltrado inflamatorio con numerosos eosinófilos.

### **Pénfigo foliáceo**

Se caracteriza por despegamiento en las capas altas de la epidermis (capa granulosa). La acantólisis es escasa y sólo se produce en las capas altas. En lesiones evolucionadas puede haber disqueratosis en la capa granulosa. Es raro encontrar espongiosis eosinofílica. Puede haber un infiltrado perivascular superficial linfocitario con abundantes neutrófilos. La histología es indistinguible del síndrome de la piel escaldada estafilocócica y del impétigo ampollosa, porque el antígeno es también la Dsg1.

### **Pénfigo paraneoplásico**

La histología es muy variable, en consonancia con el polimorfismo clínico. Puede tener hallazgos típicos de pénfigo, eritema multiforme o liquen plano. Suele observarse degeneración vacuolar de la capa basal, disqueratosis, queratinocitos necróticos de forma aislada y escasa acantólisis suprabasal. Puede haber infiltrado linfocitario en banda en dermis papilar. Los eosinófilos son raros.

### **Pénfigo IgA**

Se caracteriza por una pústula o vesícula intraepidérmica, con neutrófilos. Existen dos subtipos según la localización de la pústula: subcórnea o intraepidérmica.

## **Diagnóstico**

La clave diagnóstica para el pénfigo es la demostración de anticuerpos IgG (IgA en el pénfigo IgA) dirigidos frente a la superficie de los queratinocitos, mediante inmunofluorescencia directa e indirecta, inmunoprecipitación, *immunoblotting* y ELISA (análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas).

Mediante la inmunofluorescencia directa en la piel o mucosas del enfermo se demuestra el depósito de autoanticuerpos en la superficie de los queratinocitos. Es la prueba con mayor especificidad y sensibilidad diagnóstica (es positivo en el 100% de los pacientes). La biopsia debe tomarse de piel perilesional.

Con la inmunofluorescencia indirecta se demuestran los autoanticuerpos circulantes en el suero del enfermo; es menos sensible que la directa. Según el sustrato, varía la sensibilidad y nos permite afinar el diagnóstico: en el PV el sustrato más sensible es el esófago de mono (para detectar anti Dsg3); en el PF es mejor usar piel humana o esófago de cobaya (anticuerpos anti Dsg1) y en el pénfigo paraneoplásico el mejor sustrato es la vejiga de rata (anticuerpos antiplaquina)<sup>12</sup>. La concentración de anticuerpos se puede ajustar y nos sirve para controlar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Con la inmunoprecipitación y el *immunoblot* se detectan los anticuerpos circulantes del paciente que se unen a los antígenos diana, separados según su peso molecular mediante electroforesis. La inmunoprecipitación es mejor para detectar anticuerpos que reaccionan con epítomos conformacionales. El *immunoblot* es más sencillo, no usa radiactividad pero tiene que desnaturalizar los sustratos proteicos, por lo que detecta anticuerpos que reaccionan con epítomos lineales.

Más reciente es el uso de ELISA, antígeno específico para el pénfigo, con proteínas recombinantes Dsg3 y Dsg1<sup>7</sup>. Mediante ELISA también podemos detectar fluctuaciones de los anticuerpos paralelas a la actividad de la enfermedad. Tiene la ventaja sobre la inmunofluorescencia indirecta de ser una técnica sencilla, objetiva y con igual o mayor sensibilidad.

## Diagnóstico diferencial

### **Pénfigo vulgar**

Es más complicado cuando los enfermos tienen sólo lesiones en las mucosas. Se debe descartar:

estomatitis herpética, aftas, eritema multiforme, liquen plano, lupus eritematoso y penfigoide cicatricial. Cuando hay lesiones en la piel hay que descartar otras formas de pénfigo, enfermedades no autoinmunes con acantólisis intraepidérmica: enfermedad de Darier, pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey) y dermatosis acantolítica transitoria (enfermedad de Grover); acantólisis inducida por cáusticos: lejía, cantaridina.

### **Pénfigo foliáceo**

Hay que distinguirlo de otras formas de pénfigo, impétigo ampolloso, síndrome de la piel escaldada estafilocócica, dermatosis pustulosa subcórnea, dermatosis lineal IgA, dermatitis seborreica y ampollas por fricción. Es importante revisar los fármacos que toma el paciente para excluir la posibilidad de PF inducido por fármacos.

### **Pénfigo paraneoplásico**

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye: PV, penfigoide cicatricial, eritema multiforme, liquen plano, enfermedad del injerto contra el huésped, infección persistente por virus herpes simple y otras infecciones virales, y estomatitis por quimioterapia. En dos tercios de los pacientes con pénfigo paraneoplásico, la neoplasia precede al proceso mucocutáneo; en el tercio restante es importante la búsqueda de una neoplasia oculta con tomografía computarizada toraco-abdominopélvica, hemograma, citometría de flujo, lactato deshidrogenasa e inmunoelectroforesis en sangre.

### **Pénfigo IgA**

Hay que distinguirla de la dermatosis pustulosa subcórnea, el pénfigo foliáceo, el impétigo ampolloso, DH y la psoriasis pustulosa.

## Tratamiento

El riesgo de morbimortalidad varía en cada subtipo y de un enfermo a otro. Hay múltiples terapias disponibles. El tratamiento se debe ajustar, como un traje a medida, a las características del

enfermo y a la experiencia del dermatólogo<sup>13</sup>. El objetivo debe ser inducir la remisión.

### **Pénfigo vulgar**

Como en el PV los autoanticuerpos son patógenos, los tratamientos van dirigidos a reducir su producción. Los corticoides sistémicos son la base del tratamiento. También se usan inmunosupresores a menudo como ahorradores de corticoides.

Se empieza con una dosis de prednisona por vía oral de 1 mg/kg/día; se valora la respuesta según el número de lesiones nuevas que aparecen cada día y las que curan. Cuando se alcanza la remisión clínica, suele descender también el número de anticuerpos, con lo que hay que ir reduciendo la dosis de corticoides. Las lesiones esporádicas son aceptables y nos indican que el paciente no está siendo sobretratado. Si la remisión es prolongada, se considera que el tratamiento puede retirarse; los estudios de inmunofluorescencia pueden ayudarnos a tomar la decisión: si la inmunofluorescencia directa es negativa, el riesgo de recaída es del 13-27%; si la indirecta es negativa, el riesgo de recaída es del 24%<sup>14</sup>. Si no se obtiene respuesta, se pueden emplear bolos de corticoides por vía intravenosa.

Los inmunosupresores como la azatioprina y la ciclofosfamida se usan como ahorradores de corticoides. Cuando se alcanza la remisión completa, se mantiene el inmunosupresor mientras se reducen lentamente los corticoides. A veces pueden usarse inmunosupresores solos en casos de enfermedad limitada o cuando los corticoides están contraindicados.

El micofenolato de mofetilo tiene una acción similar a la azatioprina con menor mielosupresión.

La plasmaféresis es eficaz, ya que reduce rápidamente el número de anticuerpos circulantes. Debe administrarse junto con corticoides para prevenir el fenómeno de rebote, incremento de la producción de anticuerpos posplasmaféresis.

Las inmunoglobulinas por vía intravenosa a dosis elevadas son otro posible tratamiento en casos resistentes; tienen un efecto inmunomodulador por mecanismos desconocidos.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 y su diana son los linfocitos B; también se

usa en casos que no han respondido al tratamiento convencional<sup>15</sup>.

### **Pénfigo foliáceo**

Tiene mejor pronóstico que el PV; en los casos más agudos y graves el tratamiento es similar al del PV; cuando son cuadros limitados pueden tratarse con corticoides por vía tópica. Si predominan los neutrófilos en la histología, suelen responder bien a sulfona.

### **Pénfigo paraneoplásico**

El tratamiento es el del tumor; si éste es benigno, su extirpación mejora a veces lentamente el pénfigo (puede tardar hasta 6-18 meses). Si es un tumor maligno, el pronóstico es mucho peor, sobre todo la estomatitis, que suele ser resistente a la mayoría de los tratamientos.

### **Pénfigo IgA**

La sulfona es el fármaco de elección, aunque puede usarse también sulfapiridina o etretinato. Si no hay respuesta, pueden usarse corticoides a dosis media-bajas, fotoquimioterapia o colchicina.

## **Dermatitis herpetiforme**

Es la manifestación cutánea de la intolerancia al gluten, aunque sólo tiene síntomas intestinales de enfermedad celíaca el 20% de los pacientes. Tanto las lesiones cutáneas como las intestinales responden a la dieta exenta de gluten. Hay asociación genética: el 90% de los pacientes tiene HLA clase II DQ2 con los alelos DQA1\*0501 y DQB1\*02, frente al 20% de los controles.

El diagnóstico de DH se basa en los siguientes puntos:

- Lesiones pruriginosas papulovesiculosas en la superficie de extensión.
- Ampollas en la unión dermoepidérmica e infiltrado de neutrófilos en las papilas dérmicas.
- Depósito granular de IgA en dermis papilar, en piel sana adyacente a la lesión.
- Respuesta de las lesiones cutáneas al tratamiento con sulfona, no las intestinales.

Puede haber remisión espontánea en un 10% de los casos, aunque la mayoría de las remisiones se debe a la dieta exenta de gluten.

### Epidemiología

Es más frecuente en individuos caucásicos, sobre todo del norte de Europa. La prevalencia en un estudio finlandés era de 10,4 casos por 100.000 habitantes y la incidencia era de 1,3 por cada 100.000 habitantes y año<sup>16</sup>. Suele comenzar en la cuarta década de la vida, aunque puede afectar también a niños y ancianos.

### Patogénesis

Se ha propuesto una teoría para explicar qué les ocurre a los enfermos con DH. El trigo, el centeno o la cebada de la dieta son transformados por las enzimas digestivas en gliadina, fracción del gluten que se cree que constituye el antígeno. La gliadina es transportada a través de la mucosa intestinal. En la lámina propia del epitelio, la transglutaminasa tisular (TG2) actúa sobre la gliadina (proceso de desamidación). Los linfocitos T CD4+ del epitelio reconocen a los péptidos desamidados de gliadina en las células presentadoras de antígenos mediante HLA-DQ2 o DQ8; esto produce una liberación de citocinas Th1 y metaloproteinasas de la matriz que causan daño tisular variable, desde mínima atrofia yeyunal a atrofia de toda la vellosidad del intestino delgado. La afectación intestinal suele ser parcheada. Además, los linfocitos B específicos para TG2 llevan complejos TG2-gliadina y presentan los péptidos de gliadina a los linfocitos T-helper especifi-

## puntos clave

- Los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias que se caracterizan, desde el punto de vista histológico, por ampollas intraepidérmicas con acantólisis; se deben a autoanticuerpos circulantes IgG/IgA frente a proteínas de los desmosomas (desmogleína 3 [Dsg3], desmogleína 1 [Dsg1] y distintas plaquininas).
- La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea de la enfermedad celíaca. Histológicamente se caracteriza por ampollas subepidérmicas y depósitos de IgA granular en dermis papilar. Hay anticuerpos circulantes IgA antiendomiso (antitransglutaminasa tisular). La transglutaminasa epidérmica es el autoantígeno en el interior de la piel. Los síntomas cutáneos e intestinales responden a dieta exenta de gluten. Con sulfona sólo controlamos la clínica cutánea.

cos para gliadina, los cuales estimulan a los linfocitos B para que produzcan IgA anti-TG2. Los anticuerpos circulantes anti-TG2 tipo IgA reaccionan con la transglutaminasa epidérmica (TG3) formando inmunocomplejos. El depósito de estos inmunocomplejos IgA-TG3 en dermis papilar produce quimiotaxis de neutrófilos, liberación de enzimas proteolíticas que originan el despegamiento a nivel de la lámina lúcida y la formación de una ampolla subepidérmica<sup>17</sup>.

En 2002 se describió el antígeno en la DH, la transglutaminasa epidérmica<sup>18</sup>. Los enfermos con DH, pero no los que tienen enfermedad celíaca, poseen anticuerpos de elevada afinidad frente a la transglutaminasa epidérmica, que se expresa en muchos tejidos y además, probablemente, tienen complejos circulantes IgA/transglutaminasa en suero, pero hasta la fecha no se han

detectado anticuerpos IgA libres que puedan unirse a la dermis papilar de piel de enfermos con DH.

El depósito granular de IgA en dermis papilar es uno de los puntos importantes en el diagnóstico de la DH; se cree que el depósito de IgA en la piel es el resultado de la inflamación intestinal.

Se pueden detectar anticuerpos IgA frente a un antígeno del endomiso (la transglutaminasa tisular) mediante inmunofluorescencia indirecta, usando como sustrato esófago de mono; el número de estos anticuerpos se relaciona con el grado de enteropatía por sensibilidad al gluten.

En cuanto al infiltrado de neutrófilos, aunque no se conoce el mecanismo exacto causante de la quimiotaxis, se cree que el depósito de IgA en dermis

## artículo de revisión

### Novedades en dermatosis ampollosas autoinmunitarias: pénfigos y dermatitis herpetiforme

papilar está muy relacionado. La liberación de enzimas lisosómicas produce despegamiento en el punto más débil de la membrana basal, la lámina lúcida, originando una ampolla subepidérmica.

La ingestión de yodo empeora la DH. También su aplicación tópica desencadena lesiones cutáneas; parece que el yodo estimula la infiltración por neutrófilos, aunque curiosamente se usa como tratamiento en algunas de ellas (como el síndrome de Sweet). En cambio, la sulfona bloquea la inflamación mediada por neutrófilos.

#### Enfermedades asociadas

Hay una fuerte asociación entre DH y enfermedad tiroidea, en especial con la tiroiditis de Hashimoto.

También está aumentada la incidencia de linfoma T intestinal en los enfermos con DH, y parece que la dieta exenta de gluten protege frente al linfoma.

#### Clínica

Las lesiones son pruriginosas, tienen una distribución simétrica en las zonas de extensión: codos, hombros, espalda, glúteos y rodillas (fig. 3). Pueden afectar al cuero cabelludo. Las lesiones pueden ser pápulas, placas urticarianas, vesículas que a menudo por el rascado aparecen excoriadas y con costras.

#### Histología

Para la biopsia convencional lo ideal es tomar una ampolla intacta; si no es posible, un área de eritema, donde se puede apreciar edema papilar e



**Figura 3.** Paciente con lesiones típicas de dermatitis herpetiforme.

infiltrado de neutrófilos con un infiltrado linfocitario perivascular. Si se toma una ampolla, se ve despegamiento subepidérmico. A veces las imágenes sólo con hematoxilina-eosina son difíciles de distinguir del lupus eritematoso ampolloso o de la dermatosis ampollosa IgA lineal.

Con inmunofluorescencia directa lo ideal es biopsiar piel sana adyacente a una lesión, pues el depósito de IgA no está uniformemente distribuido por toda la piel, siendo mayor cerca de las lesiones; pueden salir falsos negativos en piel lesional, pues el infiltrado inflamatorio puede destruir la IgA.

El depósito granular de IgA en la dermis papilar se detecta en el 85% de los casos de DH, y un depósito continuo granular a lo largo de la membrana basal en un 5-10%. Más raramente puede observarse un depósito fibrilar de IgA.

Los anticuerpos antiendomiso son muy específicos para la enfermedad celíaca y la DH y sirven para medir el grado de afectación intestinal; también para detectar el grado de cumplimiento de la dieta exenta de gluten. Estos anticuerpos están presentes en el 80% de los enfermos con DH y en más del 95% de los pacientes con enfermedad celíaca activa. En un estudio se demostró que estos anticuerpos antiendomiso IgA tienen un grado de sensibilidad y especificidad elevado para el diagnóstico de DH.

El antígeno endomisial se ha identificado como la transglutaminasa tisular, y los anticuerpos frente a la transglutaminasa desempeñan un papel importante en la patogenia de la DH como ya hemos visto. La transglutaminasa sirve para reparar el daño tisular; la gliadina se une a la transglutaminasa y esto se percibe como un antígeno extraño; los anticuerpos antitransglutaminasa bloquean la función normal de la transglutaminasa de reparar la mucosa intestinal dañada.

#### Diagnóstico diferencial

##### Dermatosis IgA lineal

Clínica similar a la de la DH. Histológicamente se observa ampolla subepidérmica con infiltrado de

neutrófilos. Con inmunofluorescencia directa se observa depósito lineal fino de IgA (y a veces de IgG) en la membrana basal. Con inmunofluorescencia indirecta se detectan IgA anti-MB en el 70% de los pacientes. La enteropatía es rara y el HLA DQ2 sólo aparece en el 30% de los enfermos (frente a más del 90% en la DH)<sup>19</sup>.

### Penfigoide ampolloso

- Eritema exudativo multiforme: lesiones en diana, a menudo acrales, con degeneración vacuolar y necrosis epidérmica; sin depósito de IgA en membrana basal.
- Lupus eritematoso ampolloso: la clínica y los hallazgos serológicos nos permiten distinguirlos, aunque con inmunofluorescencia directa a veces se observa depósito de múltiples inmunoglobulinas (entre ellas IgA) a veces granular y a veces en banda en unión dermoepidérmica.
- También pueden aparecer lesiones costrosas en codos y rodillas en pacientes con granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss, pero en ambos veremos vasculitis en la histología.
- Otras: urticaria, vasculitis, sarna, picaduras.

### Tratamiento

El tratamiento consiste en dieta exenta de gluten y sulfona. A todos los pacientes con DH se les debe recomendar dieta exenta de gluten. Así, muchos de ellos pueden llegar a suspender la sulfona<sup>20</sup>.

El prurito remite en 24-48 horas tras el inicio de la sulfona. La sulfona no influye en la alteración intestinal. Las dosis iniciales en adultos son de 25-50 mg/día y en niños de 0,5 mg/kg/día. Una o dos nuevas lesiones por semana se aceptan en una dosis óptima; mayores dosis aumentan el riesgo de toxicidad con poco beneficio. Las lesiones faciales y de cuero cabelludo no son frecuentes; las faciales, sobre todo, suelen ser resistentes al tratamiento con sulfona y pueden requerir corticoides tópicos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Amagai M. Pemphigus. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. Nueva York: Mosby-Elsevier; 2008. p. 417-29.
2. Sánchez-Perez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(6):329-56.
3. Rivera R, Postigo C, De la Mano D, Vanaclocha F, Iglesias L. Pénfigo: estudio retrospectivo de 52 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95(4): 213-8.
4. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finish hospital between 1969 and 1978. *Acta Derm Venerol (Stockh)*. 1982;62:491-6.
5. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Noura 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.
6. Díaz LA, Sampaio S, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II Current and historical epidemiological aspects. *J Invest Dermatol*. 1989;92:4-12.
7. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol*. 1999;140:351-7.
8. Rivera Díaz R, Alonso Llamazares J, Rodríguez Peralto JL, Sebastian Vanaclocha F, Iglesias Diez L. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 1996;35(8):581-2.
9. Becker BA, Gasparia AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin*. 1993;11:429-52.
10. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 1998;16:393-7.
11. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:649-71.
12. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1135-9.
13. Rivera R, Vanaclocha F, Iglesias L. Tratamiento del pénfigo. *Piel*. 2005;20(2):95-102.
14. Harman K, Albert S, Black M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2003;149:926-37.
15. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1772-9.
16. Reunala T, Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol*. 1978;58:505-10.
17. Hull CM, Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. En: Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. Nueva York: Mosby-Elsevier; 2008. p. 447-56.
18. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (Tgase 3) Is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002;195(6):747-57.
19. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid and linear IgA disease of adults: a comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:792-805.
20. Bathelier E, Balme B. Dermatitis herpetiformis. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133(10):825-6.