

Pénfigo vegetante: presentación de un caso y revisión de la literatura

MARÍA GABRIELA UZCÁTEGUI¹, ANGÉLICA MARÍA UZCÁTEGUI², ELIZABETH BALL²,
ADRIANA CALEBOTTA³, ANA MARÍA SÁENZ³.

Resumen:

El pénfigo vegetante, es una variante rara del pénfigo vulgar (PV) corresponde a 1-2 % de los casos, las características clínicas e histopatológicas habitualmente permiten la diferenciación en 2 subtipos descritos: Neumann y Hallopeau, pero en ocasiones pueden presentarse de forma simultánea o secuencial. Las lesiones adoptan un aspecto vegetante afectando cualquier área de la piel, pero predomina en áreas intertriginosas y mucosa oral. Presentamos el caso de una paciente de 31 años de edad, con 1 año de evolución de placas eritematosas con vesículas y pústulas en la superficie cutánea, simulando dermatosis eccematosas que no permitían realizar el diagnóstico. Luego de la suspensión del tratamiento con esteroides sistémicos que recibía, se logró establecer el diagnóstico definitivo al evidenciar las características clínicas del pénfigo vegetante y corroborar con el estudio histológico e inmunofluorescencia directa.

Palabras clave: pénfigo, pénfigo vegetante, pénfigo vulgar, Hallopeau, Neumann

Pemphigus vegetans: a case report and literature review

Summary

Pemphigus vegetans, is a rare variant of pemphigus vulgaris (PV) corresponding to 1-2% of cases, clinical and histopathological characteristics usually allow the differentiation into 2 described subtypes: Neumann and Hallopeau, but sometimes they can present simultaneously or sequentially. Lesions adopt a vegetative appearance, affecting any area of the skin, but predominate in intertriginous areas and oral mucosa. We present the case of a 31-year-old female, who presented clinical manifestations of both variants, making their differentiation impossible, simulating eccematous dermatosis. After suspension of systemic steroids, final diagnosis was made based on clinical, histologic and direct immunofluorescence studies.

Key words: pemphigus, vegetans pemphigus, pemphigus vulgaris, Hallopeau, Neumann

1. Residente de postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Universitario de Caracas. Caracas. Venezuela.

2. Médico cirujano de libre ejercicio

3. Profesor agregado y médico especialista adjunto del servicio de Dermatología y Sifilografía Hospital Universitario de Caracas.

Autor para correspondencia:
María Gabriela Uzcátegui
e-mail: gabyuzdí@gmail.com

Recibido: 11/11/2020
Aceptado: 01/04/2021

Introducción

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollar autoinmune, crónica y severa, producida por la unión de autoanticuerpos contra las desmogleínas, componente fundamental de los desmosomas. Desde el punto de vista clínico existe una rara variante que es el pénfigo vegetante caracterizado por la formación de lesiones vegetantes preferentemente en los pliegues^{1,2}. Hay dos formas de presentación: una forma más localizada y de mejor pronóstico Hallopeau y el tipo Neumann que es más extenso y con múltiples recaídas³. El diagnóstico y tratamiento es similar a los casos de PV⁴.

Caso clínico

Se presenta el caso de un apaciente femenina de 31 años de edad, quien presentó odinofagia y erosiones en mucosa oral de 1 año de evolución. Recibió prednisona 25 mg de forma irregular con

episodios de mejoría parcial. Se asoció posteriormente erupción papular y pústulas en región perimaleolar izquierda que confluyeron formando placa, por lo que recibió corticoides tópicos de mediana potencia y antibióticos, sin mejoría, extendiéndose a regiones intertriginosas por lo cual consultó a nuestro servicio y se decidió el ingreso. Antecedente de mamas supernumerarias desde la adolescencia. Al examen físico se evidenció Fascie cushingoide y placas hiperpigmentadas de superficie verrugosa, con pápulas y pústulas en los bordes, localizadas en complejo areola pezón bilateral, región pretibial y perimaleolar interna (figura 1), placas hiperpigmentadas en superficie de mamas supernumerarias. Mucosa oral despulida y aspecto cerebriforme del dorso de la lengua. Al momento de su ingreso se suspendió prednisona y se apreció a los 5 días, aumento de tamaño de las lesiones pre-existentes tornándose de aspecto vegetante y aparición de nuevas lesiones con pústulas agrupadas en dorso de mano izquierda, en sitio de venopunción, erosiones en labios y mucosa oral (figura 2).



Figura 1. Placas eritemato-pigmentadas, verrugosas, con pápulas / pústulas en los bordes y piel perilesional hiperpigmentada; localizadas en (A) ambas areolas, (B) mama supernumeraria y (C) maleolar interna izquierda.



Figura 2. A y B: Placas vegetantes en mamas supernumerarias axilares. C: Placa vegetante maleolar interna izquierda. D: Pústulas agrupadas dorso de mano izquierda (sitio de venopunción). E y F: Erosiones en mucosa oral y lengua.



CASO CLÍNICO

Los exámenes paraclínicos no mostraron anomalías. La biopsia de piel lesional, teñida con H-E, mostró epidermis con acantosis irregular y vesículas intraepidérmicas (figura 3A), Denso infiltrado inflamatorio mixto y microabscesos con eosinófilos (figura 3B), ampollas intraepidérmicas suprabasales con células acantolíticas, microabscesos neutrofílicos y espongiosis eosinofílica (figura 3C). La inmunofluorescencia directa de piel perilesional: evidenció depósito intercelular de C3 e IgG en todo el espesor de la

epidermis en patrón de panal de abejas (figura 3D). Se concluyó el caso como pénfigo vegetante. Reiniciamos prednisona 1 mg/kg durante 3 semanas con descenso lento y progresivo, asociado a doxiciclina 100 mg cada 12 horas con evolución clínica satisfactoria y resolución de las lesiones, dejando máculas hiperpigmentadas residuales, (figura 4) pero con recaídas en el año sucesivo con requerimiento de corticoides (50 mg/día) y descenso lento. Hasta ahora evolución satisfactoria.

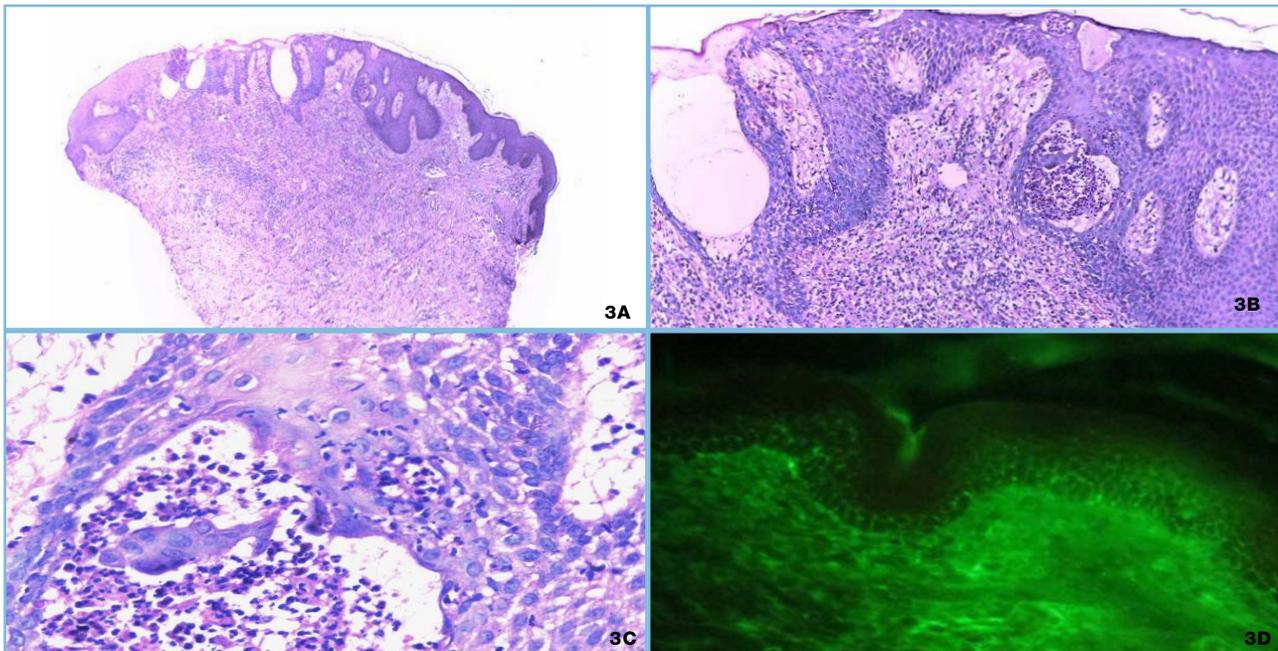


Figura 3. Biopsia de piel H-E (A) 2,5x; (B) 10 x (C) 40 x. (D) Inmunofluorescencia directa con depósito intercelular de C3 +++ e IgG ++ en todo el espesor de la dermis.



Figura 4. Máculas hiperpigmentadas residuales en A y B: mamas supernumerarias C: dorso de mano. D: cara anterior de pierna E: maleolar interna.

Discusión

El pénfigo vegetante es una variante poco común (1-2%) del pénfigo vulgar^{5,6}. Se considera un patrón reactivo de la piel ante el ataque autoinmunitario⁵. Afecta a ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente a los 55 años⁷. Parece ser más común en el norte de África⁶. En el pénfigo vegetante, los autoanticuerpos IgG (subclases 2 y 4) y C3 van dirigidos contra diferentes proteínas de adhesión desmosomales de los queratinocitos, como la desmogleína 1 y desmogleína 3 y contra proteínas no desmosomales, como dermatocollinas 1, 2, 3 y periplaquina, condicionando la formación de ampollas suprabasales por acantolisis^{1,2,8-10}.

A diferencia del pénfigo vulgar, todos estos autoanticuerpos juegan un papel en la proliferación epitelial y la quimiotaxis tanto de eosinófilos como de neutrófilos, con mayor capacidad de fijación y activación del complemento², lo que podría explicar los hallazgos adicionales de esta variante^{1,11}. Aunque habitualmente afecta zonas de pliegues, la humedad condiciona maceración y facilita la sobreinfección, lo que induce hipergranulación generando las características vegetaciones, en nuestra paciente las lesiones se localizaron en otras áreas fuera de pliegues, pero con características vegetantes típicas^{2,3}. Existe una base genética asociada a la susceptibilidad de los antígenos HLA clase II especialmente DR4 y 14¹⁰ y se han reportado casos excepcionales asociados a infección por VIH, uso de heroína y/o cocaína intranasal, algunos fármacos, trasplante de órganos o injertos de piel, entre otros. Sin embargo, en el caso descrito no hubo asociaciones confirmadas⁸.

Clínicamente cursa con pápulas eritematosas, fusionadas en extensas placas mamelonantes, de forma irregular con márgenes policíclicos, rodeadas por un collarite epitelial macerado, localizadas predominantemente en pliegue axilar, submamario, inguinoaxilar, e interglúteo y con menor frecuencia cuero cabelludo^{2,8}.

La mucosa oral está comprometida en casi el 100 % de los casos y a menudo marca el comienzo de la enfermedad³, se acompaña de disfagia y la lengua puede adoptar un aspecto cerebriforme, y como el caso de nuestra paciente, lesiones en bermellón, ángulos de la boca, o perinasal²; las uñas pueden mostrar paroniquia, onicorrexis, onicomadesis y pústulas debajo de la placa ungueal⁸. Se ha descrito 2 variantes del pénfigo vegetante: Neumann y Hallopeau^{4,7,2,9} (Tabla 1), que en ocasiones pueden coexistir en un mismo paciente

de forma simultánea como el caso de nuestra paciente, o de forma subsecuente⁹. La histopatología de nuestro caso, concuerda con los hallazgos descritos donde se aprecia acantolisis suprabasal, con hiperplasia epidérmica pseudoepiteliomatosa, acantosis, espongirosis, microabscesos eosinofílicos y queratinocitos necróticos⁶, hay edema en la dermis con alargamiento de las papilas, vasodilatación e infiltrado inflamatorio mixto⁹.

Tabla 1. Diferencias entre los subtipos de pénfigo vegetante

Características	Hallopeau	Neumann
Edad media de inicio	40 – 50 años	
Lesión inicial	Pústulas	Vesículas y erosiones
Localización predominant	Pliegues grande	Periorificiales
Características de las lesiones	Vegetaciones violáceas tachonadas con pústulas	
Compromiso de mucosa oral	Casi siempre	
Eosinofilia en sangre periférica	Puede haber	Casi siempre
Histopatología: Lesiones tempranas	Leve acantolisis suprabasal Abundantes microabscesos eosinofílicos intraepidérmicos Infiltrado mixto en dermis	Vesículas intraepidérmicas Acantolisis suprabasal No hay microabscesos eosinofílicos Infiltrado mixto inflamatorio en la dermis
Histopatología: Lesiones tardías	Papilomatosis, hiperqueratosis, sin microabscesos eosinofílicos	Papilomatosis, acantosis
Inmunofluorescencia directa (IFD)	IgG y C3 en uniones intercelulares	
Curso	Más benigno	Episodios de recaídas
	Largos periodos de remisión, Menor tiempo de uso esteroides	y remisiones, Mayor dosis de esteroides

Fuente: (modificado) Razzaque Ahmed A, Blose D. Pemphigus vegetans Neumann Type and Hallopeau Type. Int J Dermatol. 1984;23(2): 135-141.

El diagnóstico en ocasiones es difícil, ya que los cambios tan marcados pueden enmascarar la naturaleza de la enfermedad⁹, se hace con base a la sospecha clínica, el test de Tzanck (células acantolíticas), histopatología, inmunofluorescencia directa perilesional con depósitos principalmente de IgG y C3 en la superficie de los queratinocitos y detección serológica de anticuerpos contra la superficie de los queratinocitos o ELISA para desmogleína 3, estos últimos no se realizaron en nuestra paciente por no haber disponibilidad en la institución^{1,6,9}. El diagnóstico diferencial debe hacerse con estomatitis herpética, liquen plano erosivo, eritema multiforme, y en las lesiones vegetantes y pustulosas en áreas flexurales con condiloma lata, intertrigo candidiásico, genodermatosis acantolíticas (Darier, pénfigo benigno familiar), entre otras⁹ (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial pénfigo vegetante

Pénfigo por IgA
Dermatitis neutrofilicas
Halogenoderma
Piodermatitis / pyostomatitis vegetans
Pénfigo paraneoplásico
Genodermatosis acantolíticas: Enfermedad de Hailey – Hailey, Darier, Grover
Condilomas acuminados
Condiloma lata
Intertrigo candidiásico

El tratamiento es similar al de PV, la variante Neumann cursa con recaídas y requiere altas dosis de corticoides por largo tiempo, como el caso de nuestra paciente, mientras que Hallopeau, puede remitir de forma espontánea. Como fármacos de primera línea existen 2 alternativas: corticoides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día) que se mantiene hasta el cese de aparición de nuevas lesiones con descenso lento y progresivo o rituximab 1000 mg por 2 dosis, con 2 semanas de diferencia, este último preferiblemente en enfermedad muy severa o que no remite con corticoesteroides sistémicos. Cualquiera de estos se puede acompañar de inmunomoduladores como las tetraciclinas, inmunosupresores coadyuvantes ahorradores de esteroides como como azatioprina (1-3 mg/kg/día) ó mofetil micofenolato (30-45 mg/kg/día) entre otros¹².

Conclusión

El pénfigo vegetante es una variante rara de pénfigo vulgar, que amerita un alto grado de sospecha y una buena anamnesis para su diagnóstico, en este caso, se presentó una paciente joven, con lesiones atípicas, cuyo diagnóstico inicial fue difícil, ya que las lesiones se encontraban solapadas por dosis subterapéuticas de corticoesteroides y donde planteamos que tanto las variantes Neumann (episodios de recaída y remisión, con altos requerimientos de corticoesteroides sistémicos) y Hallopeau (pústulas, microabscesos eosinofílicos) se encuentran presentes, haciendo imposible su diferenciación●

Referencias

- 1 Mergler R, Kerstan A, Schmidt E, *et al.* Atypical clinical and serological manifestation of Pemphigus Vegetans: A case report and Review of literature. *Case Rep Dermatol.* 2017;9:121-130.
- 2 Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, *et al.* Pemphigus vegetans of the Folds (Intertriginous Areas). *Clin Dermatol.* 2015;33(4):471-6.
- 3 Markopoulos A, Antoniadis D, Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity. *Int. J. Dermatol.* 2006;45(4):425-428.
- 4 Pulido D, Angulo D. Pénfigo vegetante del tipo Neumann. Presentación de un caso. *Dermat. Cosmet. Méd. Quir.* 2015;13(1):47-49.
- 5 Amagai M. Pénfigo. En: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. (ed). *Dermatología.* 4ta ed. Elsevier. 2019. p:494-509.
- 6 Bruno E, Gubiani M, Madrid M, *et al.* Pénfigo vegetante tipo Hallopeau: comunicación de un caso. *Arch. Argent. Dermatol.* 2012;62:244-247.
- 7 Razaque A, Blose D. Pemphigus vegetans Neumann Type and Hallopeau type. *Int J of Dermatol.* 1984;23(2):135-141.
- 8 Calonje E (ed) *McKee's pathology of the skin with clinical correlations.* 5th ed. Elsevier. 2020. p:176-177.
- 9 Hammers C, Schmidt E, Borradori L. Pemphigus vegetans. En: Katsambas A, *et al.* (ed). *European handbook of dermatological treatments.* Springer – Verlag. Berlin. 2015.p:701-705.
- 10 Amber K, Valdebran M, Grando S. Non-Desmoglein Antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Front. Immunol.* 2018;9:1190.
- 11 Hashizume H, Iwatsuki k, Takigawa M. Epidermal antigens and complement-binding anti-intercellular antibodies in pemphigus vegetans, Hallopeau type. *Br J of Dermatol.* 1993;129(6): 739-743.
- 12 Murrell D, Peña S, Joly P, *et al.* Diagnosis and management of Pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2018. doi:10.1016/j.aad.2018.02.02.