

Patrones de remisión en pénfigo

23 años de seguimiento en la consulta de enfermedades ampollares del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

Marcano Maria Elvira, Martín Rosmary, García Roseicela, Sáenz Ana Maria, Calebotta Adriana

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas (HUC), Caracas, Venezuela. E-mail: docmavira@cantv.net

Resumen

El pénfigo es una enfermedad ampollar autoinmune que afecta la piel y las mucosas, cuyo tratamiento principal son los corticoesteroides sistémicos. Sin embargo, las altas dosis utilizadas de estos medicamentos y el periodo prolongado de tratamiento frecuentemente conducen a la aparición de serios efectos adversos, los cuales juegan un papel importante en la actualidad, en la mortalidad y morbilidad asociada al pénfigo. Para disminuir la exposición a esteroides sistémicos se han utilizado medicamentos denominados "ahorradores de esteroides", entre los cuales se encuentran la azathioprina y la inmunoglobulina. La incidencia de remisiones no está clara y es incierto si el tratamiento suprime las manifestaciones de la enfermedad, si su administración debe ser continua o si induce remisiones completas y duraderas que permitan discontinuar la terapia. El objetivo de este trabajo es establecer la presencia o no de remisión en la evolución clínica de los pacientes con pénfigo, tratados y seguidos en la consulta de enfermedades ampollares del servicio de dermatología del Hospital Universitario de Caracas en los últimos 23 años.

Palabras clave: pénfigo, tratamiento, remisión.

Patterns of remission in pemphigus

23 years of followed in the bullous diseases clinic at the department of Dermatology, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

Abstract

Pemphigus is a blistering autoimmune skin and/or mucosa disease, which main treatment are the systemic corticosteroids. However, there are serious side effects related to the high doses used and the long time treatment which, today, might play an important role in the disease mortality and morbidity. In order to decrease the steroid exposure, drugs named steroids sparing agents has been used, azathioprine and immunoglobulin are between them, among others. The incidence of remissions is not clear and there is uncertainty about it. It is unknown if the treatment really arrests the disease activity and whether continuous treatment is needed or if the treatment induces complete and lasting remissions that allowed discontinuing the drugs. The objective of this investigation is to establish whether there is remission or not in the clinical evolution of the pemphigus patients treated and followed in the outpatient care at the dermatology department of the Hospital Universitario de Caracas in the last 23 years.

Key words: pemphigus, remissions, treatment.

Introducción

El pénfigo es una enfermedad ampollar autoinmune, rara, crónica y potencialmente fatal que afecta la piel y las mucosas. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de adhesión intercelular de la superficie de los queratinocitos que se denominan desmogleínas, ocasionando

acantólisis que se manifiesta por la aparición de ampollas intraepidérmicas¹⁻⁶.

Existen dos formas clínicas principales de pénfigo, el superficial llamado pénfigo foliáceo (PF) y el profundo denominado pénfigo vulgar (PV). Sin embargo, se conocen otras formas clínicas como el pénfigo eritematoso, el paraneoplásico,

pénfigo por IgA, herpetiforme y el pénfigo vegetante que es una variante rara del PV^{1,7}.

Después de la introducción de los corticoesteroides en la década de los 50, la mortalidad por el pénfigo ha disminuido considerablemente, desde aproximadamente un 90% a 5–15%⁸. Sin embargo, las altas dosis de esteroides utilizadas y el prolongado periodo de tratamiento frecuentemente conduce a la aparición de serios efectos adversos, los cuales juegan un papel importante en la mortalidad y morbilidad asociada a la enfermedad⁸. En vista de ello, es frecuente el uso de drogas adyuvantes para disminuir la exposición a esteroides sistémicos que se denominan agentes ahorradores de esteroides, entre los cuales se encuentran la azathioprina, ciclofosfamida, dapsona, ciclosporina, inmunoglobulina, entre otros⁹⁻¹².

En general, la incidencia de remisiones en el pénfigo no está clara y es incierto si el tratamiento suprime la actividad de la enfermedad, si su administración debe ser continua, o si induce remisiones completas y duraderas que permitan discontinuar la terapia¹¹. Con la intención de responder estas interrogantes, investigamos la evolución clínica de los pacientes con pénfigo tratados y seguidos en la consulta de enfermedades ampollares del Hospital Universitario de Caracas durante los últimos 23 años, considerando principalmente si alcanzaron o no periodos de remisión y la duración de los mismos.

Objetivo general

- Establecer si es posible o no alcanzar remisión en la evolución del pénfigo en los pacientes tratados y seguidos en la consulta de enfermedades ampollares del Hospital Universitario de Caracas durante los últimos 23 años.

Objetivos específicos

- Determinar los patrones de remisión de los pacientes con pénfigo, tratados y seguidos en la consulta de enfermedades ampollares del Hospital Universitario de Caracas durante los últimos 23 años.
- Relacionar el patrón de remisión con el sitio de inicio de la primera lesión, el tipo de pénfigo, la severidad de la enfermedad y el tratamiento recibido.

Métodos

Se realizó un trabajo retrospectivo de corte transversal basado en la revisión de las historias clínicas de 101 pacientes tratados y seguidos en la consulta de enfermedades ampollares del Hospital Universitario de Caracas entre los años 1982 y 2005 inclusive; de los cuales se seleccionaron 51 pacientes que cumplieron el siguiente criterio de inclusión: diagnóstico de pénfigo confirmado por criterios clínicos, histológicos e inmunofluorescencia directa seguidos por el mismo investigador por un periodo mínimo de 3 años.

Todos los pacientes fueron tratados con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/peso combinada o no con un agente ahorrador de esteroide como azathioprina principalmente; también se

ha utilizado DDS, Colchicina, tetraciclina e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en algún momento de la evolución clínica, según la severidad de la enfermedad. La dosis de esteroides se disminuía progresivamente de acuerdo con la evolución clínica, hasta alcanzar la mínima dosis que mantuviese controlada la enfermedad.

Definiciones

- **Grado de Severidad:** establecida según el número de regiones afectadas de la superficie corporal:
Piel: leve: 1-2 regiones. Moderada: 3-5 regiones. Grave: 6 o más regiones.
Mucosas: leve: 1 mucosa. Moderado: 2-3 mucosas. Grave: 4 mucosas.
Piel leve + mucosas leve = moderado.
Piel moderado + mucosa leve = grave.
- **Remisión completa:** al menos un período igual o mayor de 6 meses sin lesiones ni tratamiento durante el periodo de seguimiento.
- **Remisión parcial larga:** período igual o mayor de 6 meses sin lesiones y con dosis de prednisona no mayores de 20 mg sola o combinada con dosis mínimas de cualquier otro agente ahorrador de esteroide.
- **Remisión parcial corta:** período menor de 6 meses sin lesiones y con dosis de prednisona no mayores de 20 mg sola o combinada con dosis mínimas de cualquier otro agente ahorrador de esteroide.
- **No Remisión:** ausencia de control de la enfermedad durante el seguimiento.

Para establecer la relación entre el patrón de remisión y el número de drogas necesarias (para alcanzar dicho patrón) se estableció cuando fue necesario sólo el uso de esteroides, esteroides más una droga ahorradora adicional o esteroides más de dos drogas ahorradoras adicionales.

Los resultados se expresaron de manera porcentual.

Resultados

Características de los pacientes: se incluyeron en el estudio 51 pacientes, de ellos 32 (62%) eran del sexo femenino y 19 (37%) del sexo masculino. La edad promedio para el momento de la primera consulta y del diagnóstico fue de 38.3 años y el promedio de años de seguimiento desde el momento de diagnóstico fue de 7.5.

Mortalidad: dos (3.9%) de los 51 pacientes fallecieron, una muerte ocurrió a los 8 años de seguimiento por insuficiencia hepática y otra a los 9 años de seguimiento por sepsis, ambos pacientes tenían pénfigo vulgar grave, con múltiples recaídas a pesar de recibir tratamiento con múltiples drogas e incluso uno de ellos fue tratado con plasmaféresis.

Patrones de remisión: se obtuvieron 4 patrones de remisión que se establecieron como remisión completa, remisión parcial larga, remisión parcial corta y sin remisión, según se definió anteriormente. De los 51 pacientes evaluados 29 (56.8%)

alcanzó remisión completa en algún momento de su evolución, 14 (27.4%) alcanzaron remisión parcial larga, 5 (9.8%) remisión parcial corta y 3 (5.8%) nunca alcanzaron la remisión.

El curso de la enfermedad evaluada según el tipo de remisión se relacionó con diversos factores como: lugar de inicio de las lesiones, tipo de pénfigo, severidad de la enfermedad en el momento de diagnóstico y el número de drogas necesarias durante el tratamiento para alcanzar la remisión o no, según se definió previamente.

Remisión completa: fue alcanzada por 29 de los 51 pacientes incluidos (56.8%), la enfermedad se inició por las mucosas en 14 de los 29 pacientes (48.2%), en 22 de ellos el diagnóstico fue de pénfigo vulgar (75.8%), 15 (51.7%) de los casos eran graves y 14 (48.2%) necesitaron esteroides más una droga ahorradora adicional para lograr el control de la enfermedad, luego de lo cual se mantuvieron sin tratamiento por lo menos por 6 meses, por lo que era probable que se repitiera en otros momentos de su evolución y presentando recaídas leves que no ameritaban dosis mayores a 20 mg de prednisona.

Remisiones parciales largas: se presentaron en 14 de los 51 pacientes (27.4%), 7 de ellos (50%) inició su enfermedad con lesiones en las mucosas, 11 (78.5%) fueron diagnosticados con como pénfigo vulgar, 5 (35.7%) se calificaron como graves y 5 (35.7%) como moderado, 8 (57.1%) de los 14 ameritaron esteroides más una droga ahorradora adicional para alcanzar este patrón de remisión, caracterizado por períodos intermitentes de remisión de más de 6 meses de duración, pero siempre ameritando tratamiento que se modificaba a medida que la severidad de la enfermedad era menor.

Remisiones parciales cortas: se presentaron en 5 (9.8%) de los 51 pacientes, 3 de ellos (60%) iniciaron su enfermedad con lesiones en las mucosas, 4 (80%) fueron diagnosticados con pénfigo vulgar, 2 (40%) se calificaron como graves y 2 (40%) como moderado, 2 (40%) ameritaron esteroides y más de dos drogas ahorradoras adicionales, 2 (40%) ameritaron sólo esteroides para alcanzar este patrón, y al igual que el anterior estos pacientes presentaron intermitencia, pero más frecuentes, entre el control parcial de la enfermedad y las recaídas, las cuales variaban en severidad y en algunos de los pacientes ocurrían por abandono del tratamiento.

Sin Remisión: esto se observó en 3 (5.8%) de los 51 pacientes incluidos, 2 (66.6%) iniciaron su enfermedad con lesiones en las mucosas, los 3 (100%) tenían diagnóstico de pénfigo vulgar, 1 (33.3%) se calificó como grave y 2 (66.6%) como moderado al momento del diagnóstico, 2 (66.6%) ameritaron esteroides y más de dos drogas ahorradoras adicionales y 1 (33.3%) ameritó esteroides más una droga ahorradora adicional.

Discusión

Como resultado, en estos hallazgos se puede observar que en la consulta de enfermedades ampollares del Hospital Universitario de Caracas en los últimos 23 años, el tipo de pénfigo predominante es el Pénfigo Vulgar (PV) ya que de 51 pacientes

incluidos, 40 (78,4%) padecían esta enfermedad. Esto es comparable con grupos de pacientes con pénfigo tomados para estudios reportados en la literatura, donde el mayor número de casos (70%) corresponde igualmente a PV^{10,13}.

De los 51 pacientes incluidos, 32 (62%) eran del sexo femenino y 19 (37%) del sexo masculino. La edad promedio para el momento de la primera consulta y del diagnóstico fue de 38.3 años. Esto es similar a lo reportado en análisis epidemiológicos de mayor número de casos donde hay un predominio del sexo femenino en una relación 1.5:1 y la edad promedio al inicio de la enfermedad es de 42 años¹³. La enfermedad se presentó más frecuentemente con inicio mucoso y esto no afectó el tipo de patrón de remisión que alcanzaron los pacientes; pudiendo presentar desde formas severas a formas moderadas y fluctuando entre las remisiones completas, parciales o ausencia de remisión durante el seguimiento. Aparentemente, ni la edad, el sexo, el tipo de pénfigo ni la severidad de la enfermedad al inicio parecen afectar del todo los resultados de la evolución, esto se ha observado en trabajos realizados, sobre todo con la intención de demostrar la eficacia de ciertas drogas como ahorradoras de esteroides^{10,15}. Así mismo, hay reportes epidemiológicos que concluyen que la presentación cutáneo mucosa tiene peor pronóstico que la cutánea o mucosa aislada¹³. Sin embargo, no es objetivo de esta investigación establecer la relación entre las características demográficas de los pacientes y la evolución de la enfermedad. Esto debe ser motivo de otra investigación.

Lo realmente llamativo de los resultados de este estudio es que la remisión completa la alcanzaron en su mayoría los pacientes con formas severas de la enfermedad (51.7%) y que los que tenían formas moderadas (35.7%) se relacionaron con patrones de remisión parciales largas, cortas o se mantuvieron sin remisión (Tabla 1), esto apoya lo mencionado en el párrafo anterior¹⁰ y se contradice con reportes recientes donde una menor severidad de la enfermedad al inicio, se asoció a remisiones completas en pacientes con PV y por el contrario los comienzos severos se asociaron a una evolución tórpida y menor frecuencia o ausencia de remisión^{14,17}. Creemos que esto pudiera justificarse por un abordaje más agresivo del paciente con formas severas de presentación del pénfigo vulgar como la mucosa, con hospitalización, instalación de una terapéutica inmediata, usando esteroides sistémicos a altas dosis asociado a azathioprina principalmente, y al inicio en el menor lapso posible de inmunoglobulina endovenosa, y por supuesto, a una respuesta rápida del paciente.

Los pacientes que nunca alcanzaron remisión ameritaron esteroides permanentemente y rotación de más de dos drogas ahorradoras adicionales durante su seguimiento, lo que habla a favor de una evolución menos controlada a pesar de un inicio de severidad moderado, esto pudiera estar influenciado por ausencia de adherencia al tratamiento por parte del paciente, aparición de complicaciones relacionadas a la terapéutica y, tal vez, por factores individuales (económicos, sociales y culturales) así como constitucionales de cada paciente. Así mismo, el

Tabla 1. Relación entre patrón de remisión e inicio de lesión, tipo de pénfigo, severidad y tratamiento

	Patrón 1	Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4
Nº Pacientes	29 (56.8%)	14 (27.4%)	5 (9.8%)	3 (5.8%)
Inicio Lesión	Mucoso (48.2%)	Mucoso (50%)	Mucoso (60%)	Mucoso (66.6%)
Tipo de Pénfigo	Vulgar (75.8%)	Vulgar (78.5%)	Vulgar (80%)	Vulgar (100%)
Severidad	Grave (51.7%)	Grave y Mod (35.7%)	Grave y Mod (40%)	Moderado (66.6%)
Nº Drogas	Esteroides + 1 (48.2%)	Esteroides + 1 (57.1%)	Sólo Est. y Esteroides + 2 (40%)	Esteroides + 2 (66.6%)

uso de combinaciones de esteroides y una o más drogas en pacientes con remisiones parciales o que nunca alcanzaron la remisión, refleja la búsqueda del control de la enfermedad en pacientes con poca o escasa respuesta a monoterapia o a terapias con sólo dos drogas.

Nuestros resultados coinciden con otros publicados^{14,17} en el sentido de demostrar que la remisión completa puede inducirse con más frecuencia de lo esperado en los pacientes con pénfigo, en especial pénfigo vulgar.

Por otro lado, la mortalidad reportada en este estudio fue de 3.9%, 2 de 51 pacientes durante los 23 años, lo que es menor que la mortalidad (5-15%) reportada en la literatura luego de la introducción de los esteroides en los años 50^{10,13}. Los fallecimientos se relacionaron con el pénfigo vulgar severo, la ausencia de control de la enfermedad a pesar del uso de múltiples drogas adyuvantes a los esteroides, ya que ambos pacientes padecían la enfermedad con dichas características, así como con complicaciones probablemente asociadas a la terapéutica inmunosupresora a largo plazo, pues uno de los pacientes falleció por sepsis a los 9 años de seguimiento y otro a los 8 años de seguimiento por insuficiencia hepática. Esto es comparable con lo encontrado en la literatura consultada, donde las complicaciones se deben a la terapia inmunosupresora a largo plazo y la causa principal de muerte fue la septicemia^{13,16,17}.

Conclusión

Este trabajo logra demostrar que es posible inducir remisión completa y mantenida del pénfigo en algún momento de la evolución clínica de la enfermedad, principalmente en los casos de Pénfigo vulgar. Sin embargo, un porcentaje variable de pacientes se mantiene fluctuando entre remisiones parciales largas y cortas y con terapia con corticoesteroides sistémicos solos o combinados con drogas ahorradoras de esteroides, principalmente azathioprina e inmunoglobulina endovenosa por muchos años y otros se mantienen sin remisión a pesar de ello.

Es importante concluir, además, que según nuestros resultados, alcanzar la remisión o el control de la enfermedad puede no depender necesariamente de la severidad de la misma al inicio, y como lo observado en este estudio, las formas de inicio moderado alcanzaron solo remisiones parciales o no remitieron del todo. Los pacientes con formas mucosas

deben considerarse como severos y por lo tanto, deben tratarse agresivamente, así la respuesta a la terapéutica es más efectiva y rápida, y es posible alcanzar la remisión completa. Las formas de comienzo moderadas, sobre todo asociadas a manifestaciones mucosas, deben abordarse también agresivamente ya que de lo contrario es probable que la remisión no se logre o que ésta sea parcial.

Es interesante recordar que la remisión puede estar influenciada por factores individuales del paciente, tanto como constitucionales como factores económicos, sociales y culturales que le permitan lograr adherencia al tratamiento, a la consulta periódica al dermatólogo y a comprender la cronicidad de su enfermedad.

Referencias

- Stanley JR, Pemphigus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: Mc Graw-Hill, 2003; 558.
- Yancey K. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest* 2005; 115:825-828.
- Udey MC, Stanley J. Pemphigus-diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999; 282:572-576.
- Burgeson R, Christiano A. The dermal-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9:651-658.
- Payne AS, et al. Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display. *J Clin Invest* 2005; 115:888-899.
- Anhalt G, Mimouni D. Pemphigus. *Dermatology Therapy* 2002; 15:362-368.
- Black M, Mignogna M, Scully C. Pemphigus vulgaris. *Oral Diseases* 2005; 11:119-130.
- Fleischli M, Valek R, Pandya A. Pulse Intravenous Cyclophosphamide Therapy in Pemphigus. *Arch Dermatol* 1999; 135:57-61.
- Vardy D. Cyclosporine therapy should be considered for maintenance of remissions in patients with pemphigus. Correspondence in *Arch Dermatol* 2001; 137:505.
- Powell A, Albert S, Al Fares S, Harman K, Setterfield J, Bhogal B, Black M. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 149:138-145.
- Grando S. New Approaches to the Treatment of Pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9:84-91.
- Ljubojevic S, Lipozencic J, Brenner S, et al. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:599-603.
- Chams-Davatchi Ch, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44:470-476.
- Herbst A, Bystryn J. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(3):422-427.
- Wohl Y, Brenner S. Pemphigus in Israel: an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Isr Med Assoc J* 2003; 5:410-412.
- Kanwar AJ, Dhar S. Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol* 1994; 21:655-659.
- Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7:221-228.