

7. Michael F. Guyer. Animal micrology. Fifth revised edition. The University of Chicago Press. Chicago Illinois, 1953.
8. Gabe M. Techniques histologiques. Masson & Cie Paris. 1968:689.
9. Suárez B C. Notas sobre el origen de la técnica histológica en Venezuela: con especial referencia a su desarrollo en el Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Colección Razetti. Academia Nacional de Medicina, Venezuela. Tomo VII;2009.p.433.
10. Langeron M. Précis de microscopie. Technique-experimentation-diagnostic. En: Masson & cie, editores. Libraires de L'Academie de Médecine. 120. Saint –Germain, Paris VI; 1949.p.566.
11. Bancroft JD, Stevens A, Dawson IMP. Theory and practice of histological techniques. Churchill Livingstone. Edingurgh London and New York. 1977.
12. Sheehan DC, Hrapchak BB. Theory and practice of histotechnology. The C.V. Mosby Co. Saint Luis; 1973.p.74.
13. Sheehan DC, Hrapchak BB. Theory and practice of histotechnology. 2ª edición. Battelle press. Columbus. Richland EE.UU; 1980.p.147.

Un anillo con dos piedras

Drs. Mauricio Goihman Yahr*, José Pereira

*Miembro Correspondiente Nacional

Esta presentación se ocupará de algunas características fundamentales de las enfermedades ampollares autoinmunes de la piel. Luego, dentro de este ambiente conceptual, se expondrá un cuento escrito por el primer autor y publicado en inglés en *Dermanities* hace un par de años.

La relación entre esas dos narraciones se hará evidente en pocos minutos.

El escenario

La piel es un órgano complejo, estratificado, con células entrelazadas estrechamente, el cual funciona usualmente de forma admirable.

Cuando se rompe la estabilidad de la unión dentro de un estrato o entre un estrato y otro, se forman cavidades que se llenan de líquido. Si el mecanismo original de la inestabilidad y formación de ampollas es autoinmune, nos encontramos con las enfermedades que nos ocupan.

Entre ellas nos ocuparemos fundamentalmente de tres: el pénfigo, el penfigoide ampollar y la dermatitis herpetiforme (enfermedad de Dühring).

Evolución del conocimiento

Luego de las descripciones clínicas (que son antiguas), el primer avance fundamental estuvo en los estudios histopatológicos que fraguaron en las décadas de los 50 y 60. Las ampollas podían ser intraepidérmicas (pénfigo) o subepidérmicas (en las otras dos). Además, en el pénfigo existía la acantolisis. Esto es, el daño y ruptura de los puentes intercelulares entre los queratinocitos. Estos aparecen como ladrillos sueltos o como parte de una pared que se disgrega, alrededor o en el interior de las ampollas.

De esta misma época data el uso de los glucocorticoides sistémicos, la primera terapéutica efectiva para este grupo de afecciones. Los esteroides forman todavía la base del tratamiento del pénfigo y del penfigoide (1-3).

Debemos acotar, que como ha sucedido muchas veces, la razón del uso inicial de los esteroides no era la correcta. Esto, no ha impedido su éxito terapéutico.

El paso siguiente fue la identificación por inmunofluorescencia directa o indirecta de

inmunoglobulinas que se fijaban en las estructuras o células objetos del daño tisular. Esto es, fijación intraepidérmica (pénfigo) o a nivel de la unión dermoepidérmica (penfigoide). Estas inmunoglobulinas se encontraban también en el suero de los pacientes afectados y eran IgG o, en algunos casos IgA e incluso IgE (1,2).

La transmisión pasiva mediante el suero de las afecciones que nos ocupan, ha sido informada (sobre todo en el pénfigo). No obstante, el modelo experimental usado (ratones atómicos sin pelo y trasplantes de piel humana en ellos) aunque generalmente aceptado despierta en nosotros, al menos, serias dudas.

Podemos imaginarnos experimentos bastante obvios que pudieran hacerse en seres humanos. Ellos no se han hecho o no se han publicado, por razones éticas.

Las enfermedades que nos ocupan pueden aparecer sin un desencadenante externo obvio. Existen formas que imitan a las mismas pero que son inducidas por fármacos. No nos ocuparemos de estas hoy.

Otro hallazgo, fue la relación entre la genética y estas enfermedades (aunque no en todos los casos). Así, la presencia de ciertos grupos HLA en el pénfigo, el penfigoide y la dermatitis herpetiforme se aplica a casos individuales y a formas que tienen que ver con factores étnicos (pénfigo en judíos y en otras razas mediterráneas) (1,2).

Finalmente se hallaron las estructuras químicas contra las cuales reaccionaban los anticuerpos circulantes o presentes en las lesiones o en la piel perilesional. Hubo una correlación entre las estructuras químicas reconocidas por los anticuerpos y la histopatología y la clínica de esas enfermedades (1,2,4,5).

Lo que falta

Las enfermedades autoinmunes tienen una patogenia que se conoce y comprende solo en parte. Los anticuerpos circulantes en las enfermedades ampollares reaccionan con estructuras cutáneas definidas químicamente.

El rituximab (que bloquea el CD20) es efectivo en el tratamiento del pénfigo. Los anticuerpos antigluten (anticuerpos antiglutaminasa) sirven como marcadores en la enfermedad de Dühring (5,6).

Lo que aún no está claro del todo es el cómo y el por qué de la producción de los autoanticuerpos ni necesariamente el total de los mecanismos de daño tisular. Solo para mencionar lo obvio, las

estructuras intraepidérmicas no están normalmente en contacto con las proteínas del suero. Alguna luz se arroja por la presencia de lesiones concomitantes o incluso predecesoras v. g. la enfermedad celíaca en el caso de la dermatitis herpetiforme. No obstante, no todos los casos de enfermedad celíaca desarrollan la afección cutánea. No hay tampoco una relación directa fidedigna entre los niveles de autoanticuerpos circulantes y el cuadro clínico. Por ejemplo, en presencia de remisiones inducidas por la terapia puede haber niveles relativamente elevados de anticuerpos antidesmogleína. Existen formas endémicas de pénfigo (sobre todo foliáceo) en Brasil y en Túnez. En este último país, se encontraron personas con niveles elevados de anticuerpos sin enfermedad clínica aparente (7).

Los anticuerpos per se no permiten explicar las lesiones. El rol de los leucocitos polimorfonucleares parece evidente en la dermatitis herpetiforme, pero no en el pénfigo (8,9).

El rol del brazo celular de la respuesta inmune ha sido sospechado pero no hay un esquema coherente de su acción, aunque sí de algunos aspectos como lo es el defecto en la acción o en la presencia de células T reguladoras.

Aunque el pénfigo paraneoplásico no es una copia clínica ni histológica del pénfigo vulgar, su existencia y la posibilidad que al menos una proporción de los casos de penfigoide ampollar sean de origen paraneoplásico abren la posibilidad que haya un papel para las mutaciones somáticas espontáneas o inducidas por mutágenos ambientales (entre ellos los agentes vivos) en el origen de estas afecciones. El espectro clínico-patológico inducido por el virus del Epstein-Barr y el inmunodeficiencia humana (HIV) y otros virus involucrados en el sarcoma de Kaposi hacen concebible (aunque no demostrada) a esta hipótesis.

Nociones de tratamiento

Inicialmente el tratamiento local era fundamental para tratar y prevenir las infecciones secundarias. En ciertos departamentos europeos de dermatología había salas de hospitalización que eran salas de baños. Los pacientes se sumergían en baños antisépticos e isotónicos. Estas modalidades son ahora obsoletas.

La terapéutica actual va desde el uso de corticoesteroides locales o sistémicos, el empleo de inmunosupresores clásicos (ciclofosfamida, immuran, methotrexate), la plasmaféresis y la inyección de inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis (3). Existen remisiones prolongadas o

incluso, “curaciones” después de tratamientos de larga duración (10).

En el caso de la enfermedad de Dühring la dieta libre de gluten es fundamental para mantener las remisiones y como coadyuvante inicial del tratamiento medicamentoso con la diaminodifenilsulfona (DDS) y/o la sulfapiridina. El efecto de estas drogas, sobre todo la primera, tiene que ver con efectos inhibidores de funciones de los polinucleares.

El empleo de las sales de oro (como el solganal, la myochrisina) parece tener ahora solo interés histórico. Las hemos usado en el pasado exitosamente, cuando nada parecía poder detener el progreso de un pénfigo recalcitrante (3).

El uso de anticuerpos monoclonales e inhibidores del factor de necrosis tumoral ha sido informado y parece razonable. No constituyen (en la actualidad) medicaciones de primera línea (6).

Addendum

Existen además formas poco frecuentes como la enfermedad ampollar mixta y el pénfigo paraneoplásico que ya nombramos (11).

Como se ve, tenemos sobre las afecciones que nos ocupan criterios útiles y claros para el diagnóstico y el tratamiento. No tanto así sobre la patogenia.

Es sobre esto último que versa el cortísimo cuento (de ficción por supuesto pero no inverosímil) que vamos a relatar

PATHOGENESIS

Por Mauricio Goihman Yahr.

Publicado Inicialmente en inglés en *Dermanities*
Septiembre 28, 2011; 7(1)

El Dr. Joshua Cohén se revolvía en su lecho. Las sábanas lastimaban su piel. Tenía una sensación de quemadura. Había sentido picazón los últimos dos o tres días. Su piel mostraba habones rojos en su espalda y en su abdomen. A veces se entrecruzaban como si hubiese habido una flagelación.

Ahora, era diferente, se levantó, fue al gabinete de medicinas y tomó una gabapentina, caminó unos pasos y se devolvió para tragar otra. Se regresó a su lecho, se acostó y cayó en un sopor.

El Dr. Cohén era un dermatólogo. Había sido un estudiante sobresaliente durante toda su carrera.

Primero entró en un excelente programa de medicina interna con entrenamiento especial en inmunología. Luego fue aceptado en una residencia de dermatología de alto nivel. Por mucho tiempo tuvo un interés especial en las enfermedades ampollares, de modo que luego de pasar sus *boards* entró en un *fellowship* bajo la dirección de John Stanley. Participó en la investigación que llevó a la identificación de los determinantes antigénicos que reaccionaban con los anticuerpos del suero de pacientes con pénfigo y penfigoide.

Después del *fellowship* trepó la escalera académica y dirigió una clínica y laboratorio especiales para el estudio y tratamiento de las enfermedades ampollares. Casi se obsesionó con la búsqueda de la real patogenia de esas condiciones, en especial el pénfigo y el penfigoide ampollar. ¿Cuál era la causa de la ruptura de la tolerancia inmunológica? ¿Por qué se formaban los anticuerpos que se dirigían contra ciertos componentes de la membrana basal o de la membrana externa de los queratinocitos?

El dermatólogo despertó de su sopor. Su piel dolía y le quemaba. Se tocó a sí mismo. Había levantamientos en la superficie de su piel. Corrió al espejo. Estaba cubierto por ampollas. Algunas eran pequeñas vesículas. Otras eran bullas grandes rodeadas por eritema. Eran tensas. Cohen no pudo reproducir el signo de Nikolsky cuando apretó la superficie de las ampollas.

Cuatrocientos años atrás en este mismo día y hora, su antecesor homónimo el Doctor y Rabino Joshua Cohen (Jesús Calatrava) estaba siendo quemado en un auto de fe en Valladolid. Lo habían acusado y condenado de haber vuelto a la fe de sus ancestros. Él había hecho esto después de haber mandado a su esposa e hijo a la casa de su hermano en Amsterdam. Calatrava había planeado seguirlos en poco tiempo, pero se había retrasado por asuntos de su congregación clandestina y por un paciente que estaba muy grave.

El Santo Oficio lo aprehendió y como no hubo arrepentimiento ni abjuración, fue sentenciado a ser quemado. Su piel dolía mucho y se formaron tensas ampollas en los sitios donde las llamas la tocaban.

Advertencias

La segunda parte del trabajo (el cuento) fue publicado originalmente en inglés por Mauricio Goihman Yahr, con el título de “Pathogenesis” en la revista en Internet, “*Dermanities*” (Goihman-Yahr, M., “Pathogenesis” *Dermanities*, 2011. 7(1) September 28th 2011.

Esta publicación dirigida por el Dr Benjamín Barankin, usa el arbitraje, pero no exige de los autores la cesión de sus derechos y no impide la republicación si se reconoce la primacía de la aparición en *Dermanities*.

REFERENCIAS

1. Zillikens D. Autoimmune bullous disease. En: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editores. *Braun-Falco's Dermatology*. 3ª edición. Springer Verlag, Heidelberg, Alemania 2009. p.641-668.
2. Wojnarowska F, Venning VA. Immunobullous diseases. En Burns J, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editores. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8ª edición. Cap 40 Wiley-Blackwell. Oxford, Inglaterra 2010.p.1-40.
3. Goihman-Yahr M, Weiss CE. Terapia de las enfermedades ampollares. En: Soto Aponte JM, Rondón Lugo AJ, editores. *Terapéutica dermatológica*. Caracas: Disinlimed; 1989.p.243-256.
4. Antiga E, Verdelli A, Calabrò A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and Immunopathological features of 159 patients with dermatitis Herpetiformis an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148:163-169.
5. Mendes FB1, Hissa-Elian A, Abreu MA, Gonçalves VS. Review: Dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013;88:594-599.
6. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*. 2013 Mar 6;5(175):175ra30. doi: 10.1126/scitranslmed.3005166.
7. Toumi A, Saleh MA, Yamagami J, Abida O, Kallel M, Masmoudi A, et al. Autoimmune reactivity against precursor form of desmoglein 1 in healthy Tunisians in the area of endemic pemphigus foliaceus. *J Dermatol Sci*. 2013;70:19-25.
8. Al-Jassar C, Bikker H, Overduin M, Chidgey M. Mechanistic basis of desmosome-targeted diseases. *J Mol Biol*. 2013;425:4006-4022.
9. Rowell NR, Goihman-Yahr M. Dermatomyositis and scleroderma. En: Rook A, Parish LC, Beare JM, editores. *Practical management of the Dermatological Patient*. Filadelfia, EE.UU: J. B. Lippincott; 1986.p.46-49.
10. Kwatra SG, Jorizzo JL. Bullous pemphigoid a case series with emphasis in long term remission of therapy. *J Dermatol Treat*. 2013;5:317-321.
11. Goihman-Yahr M, Essensfeld-Yahr E, Rojas-Martinez G, Gonzalez I, Zaidman I, Barroso-Tobila C, et al. Erosive lichen planus and fibroxanthosarcoma (malignant fibrohistiocytoma): Coincidence or association? *Cutis*. 1980;26:506-516.
12. Walker JM. *Historia de la Inquisición Española*. Madrid, España: Edimat Libros; 2001.p.384:385.

Gac Méd Caracas 2014;122(3):255-257

La Gaceta Médica de Caracas hace 100, 50, 25 años

Dr. J M Avilán Rovira

Individuo de Número

Julio-Septiembre 1914

En el número 13 del 15 de julio, página 142, en la sección "Prensa Extranjera", se reproduce del artículo "**Diagnóstico y tratamiento de la disentería amibiana por la emetina**", publicado en *La Presse Médicale*, del 20 de junio de 1914, la

parte correspondiente al tratamiento, cuyo autor es L. Lagane.

El autor comienza afirmando que "Con preferencia a todos los medicamentos precedentes, es necesario emplear la emetina, que es infinitamente superior".