

Pénfigo: una visión a través del tiempo

Dra. Adriana Calebotta P*

Hospital Universitario de Caracas

El seguir los pasos del conocimiento sobre el pénfigo es recorrer un poco la historia de la medicina para el mundo occidental. Su estudio se desplaza en los diferentes momentos de la historia de una civilización a otra, de una nación a otra, de acuerdo a quien acaparaba, en un momento dado, la preponderancia en los conocimientos médicos.

Es así que nuestra historia se inicia en la antigua Grecia, con Hipócrates (Cos 460 AC-Larissa 377 AC) en la isla de Cos donde tenía su escuela de Medicina. Él crea la palabra *pemhigus*, como está descrito en su segundo libro sobre Las Epidemias, refiriéndose a unas “elevaciones llenas de humor seroso que aparecen acompañadas de fiebre, padeciéndolas sobre todo las mujeres y los niños durante los calores del verano” (1). Probablemente su observación corresponde a una erupción ampollar infecciosa, quizás, impétigo ampollar.

Galeno (Pérgamo 129 AC- Roma 199 AC), quien viviera su esplendor en Roma bajo el reinado de Aureliano, no aportó nuevos conocimientos a esta entidad. Gran admirador y seguidor de Hipócrates, continuó utilizando la palabra pénfigo para designar cualquier erupción ampollar. No es descabellado pensar, dado que la enfermedad se observa más entre la cuarta y

quinta década de la vida, y siendo el promedio de vida en los tiempos de Roma alrededor de los 32 años y en algunos períodos aún menor, Galeno y sus coetáneos no tendrían mucha oportunidad de observarla. Sin embargo, es a Galeno a quien Ernest Bazin (París 1807-1878) atribuye la descripción exacta pero incompleta de la enfermedad, pero es que para este último *pemphigus* era la suma de una gran variedad de enfermedades ampollares de diferentes etiologías (2).

La medicina avanza poco en la época medieval, sobre todo en la Alta Edad Media y es así que tampoco mejora el saber sobre la enfermedad que nos ocupa. Tendrán que pasar muchos siglos antes de que se de el primer paso en el conocimiento real del pénfigo, correspondiendo tal mérito a De Sauvages, quien en 1760 utiliza el término *pénfigo* para la descripción de la lesión elemental de las enfermedades ampollares (3). Treinta años más tarde (1791), Wichmann, agrupa bajo este nombre todas las enfermedades ampollares de etiología no infecciosa (4).

Robert Willan (Sedburg 1757-Londres 1812), considerado el padre de la dermatología moderna, es quien particulariza por primera vez al pénfigo como una entidad pero lo denomina *pompholix diutinus* distinguiéndolo del *pompholix benignus* (actual impétigo ampollar) y del *pompholix solitarius*, entidad ésta rara que aparecía, según el autor, en mujeres afectadas de lepra y de artritis. Esta descripción corresponde a la publicada en su

* Profesor Asistente. Cátedra de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

libro “*On cutaneous diseases*”, editado en 1808. Atribuía la enfermedad a la “intemperancia en la comida y a excesos en la ingesta de licores espirituosos” (5).

Unos años más tarde, su alumno y seguidor, Thomas Bateman (Whitby 1778-1821), autor del primer atlas de dermatología (publicado en 1814), apoya en él las observaciones de su maestro Willan en cuanto al *pompholix diutinus* (6). Sin embargo, para estos momentos la enfermedad era todavía descrita con características clínicas imbricadas de pénfigo y penfigoide; pero sin ninguna duda, corresponde a Willan el mérito de la primera descripción del pénfigo como una entidad nosológica a pesar de las imperfecciones en la descripción.

En 1840, Stanislas Gilibert escribe una monografía sobre la enfermedad, abandonando la terminología de *pompholix* utilizada por Willan y retornando a la de *pénfigo*, clasificándolos en dos modalidades: crónico y agudo, en donde el primero corresponde al actual pénfigo vulgar, mientras que el segundo corresponde a erupciones ampollares de causas infecciosas (7).

Continuando con la preponderancia francesa, surge en el mundo dermatológico de la época Alphèe Cazenave (París 1795- París 1887), fundador de la primera revista médica dedicada enteramente a la piel: *Annales des maladies de la peau et de la syphilis*. En esta revista, en 1844, Cazenave publica la primera descripción del *pénfigo foliáceo*, dándole esa denominación y presentándolo como “una forma rara del pénfigo crónico de Gilibert” (8).

Para los siglos XVIII y XIX, es en Europa dónde la medicina tiene sus mayores avances, rivalizando en conocimientos Francia, Alemania, Austria, Inglaterra, etc.; y es así, que inevitablemente también nuestro pénfigo se desplaza de una nación a otra, surgiendo en este caleidoscopio territorial Austria, con Isador Neumann (Moravia 1832-Viena 1906) quien, aunque era checoslovaco, alumno de Von Hebra, ejerció en Viena hasta su muerte. Es a Neumann a quien se le debe la descripción del *pénfigo vegetante*, tal como lo conocemos hoy

en día según como aparece en publicación de 1876 (9).

De Austria regresemos a Francia con Jean Louis Brocq (Laroque 1856-París 1928), responsable de designar con el nombre de vulgar, ya propiamente al tipo clínico de pénfigo conocido actualmente como tal. En 1919 le da esa denominación distinguiéndolo de lo que él denomina pénfigo agudo febril de etiología infecciosa. Describe al pénfigo vulgar como “una enfermedad ampollar crónica, progresiva, mortal, con inicio de las lesiones en mucosa oral en muchos de los casos” (10).

Auspitz, también él checoslovaco y alumno de Von Hebra, en 1880 había encontrado que la ampolla del pénfigo era de formación por acantólisis acuñando este término y describiendo los hallazgos histológicos de la enfermedad (11).

Nikolski, por su lado, fue el primero en describir el signo clínico característico que lleva su nombre, notando que a la presión del dedo sobre la piel ocurre el despegamiento de la misma, observación ésta que hace en un caso de pénfigo foliáceo (12).

Cambio de siglo y con él cambian las corrientes del saber médico, que poco a poco se trasladan al continente americano y con ellas también nuestro pénfigo cruza el Atlántico para ser objeto de los avances médicos estadounidenses. En 1826, Francis Senear (New York 1889- ?) y Barney Usher (Montreal 1899- ?), quienes trabajaban conjuntamente en la Universidad de Illinois, publican la primera descripción del pénfigo eritematoso como “un tipo inusual de pénfigo que se combina con aspecto de lupus eritematoso” (13).

En Suramérica, específicamente en Brasil, João Paulo Vieira (São Carlos 1896- ?) publica en 1940 el primer trabajo sobre el *fogo selvagem*, presentando esta entidad como una forma endémica del pénfigo foliáceo en el estado de São Paulo, clasificándolo en agudo, subagudo, superagudo y crónico (14). Ya la entidad había sido observada por Lindenberg y Alexio, siendo este último quien reportara la presencia de casos

en los estados de Minas Gerais y Gualberto, durante el VII Congreso Brasileiro de Medicina y Cirugía en 1912 (15). A su vez, para 1927 Orsini de Castro tenía documentados 127 casos (16).

Ya en 1947, el libro de Civatte, Darier y Tzanck, *Précis de Dermatologie*, nos presenta una primera clasificación del pénfigo, basada en los aspectos clínicos: pénfigo vulgar, vegetante, foliáceo y eritematoso, la cual fue emplada por muchos años. En esta misma publicación, Civatte da el definitivo patrón histológico por acantólisis con clivaje suprabasal, diferenciándolo definitivamente de la enfermedad de Dühring, además, describe al pénfigo como una enfermedad en personas de más de 40 años, una predisposición en la raza judía y asoma la hipótesis etiológica por autointoxicación (17).

Sin embargo, el pénfigo todavía no se había separado de su constante compañero, el penfigoide. La diferenciación de estas dos entidades se le debe a Walter Lever (Alemania 1909- ?) quien en 1953 en su monografía sobre el pénfigo los individualiza por patrones histológicos en dos entidades totalmente diferentes (18). El mismo Lever reclasifica al pénfigo en dos subtipos mayores: vulgar y foliáceo, con sus variantes vegetante y eritematoso, respectivamente (19).

Nada se conocía acerca de su patogénesis hasta que en 1964, con el descubrimiento de la técnica de inmunofluorescencia, Beutner y Jordan demostraron la existencia de autoanticuerpos del tipo de la IgG en virtualmente el 100 % de los casos, en la inmunofluorescencia directa, y anticuerpos circulantes en suero entre el 80 % y 90 % demostrables con la inmunofluorescencia indirecta (20). Con este hallazgo el pénfigo entra en la categoría de enfermedad ampollar autoinmune. Desde esa fecha hasta la actualidad ha sido una enfermedad intensamente estudiada, convirtiéndose en uno de los mayores modelos de afecciones mediadas por autoanticuerpos y mejorando su conocimiento en la medida que progresan las técnicas inmunológicas. Por varios años la inmunofluorescencia, tanto directa como indirecta, junto con el estudio histológico y la clínica, constituyeron las bases fundamentales

para su diagnóstico.

Nuestro pénfigo es infiel a las naciones pero fiel a las tecnologías y es por eso que nuevamente atraviesa un océano, pero ahora es el Pacífico, y es en Japón cuando en 1991 Amagai Masayuki, por métodos de *immunoblotting* e inmunoprecipitación, aísla un antígeno desmosomal de 130 kD (desmogleína 3) que llama “el antígeno del pénfigo vulgar” (21). Unos años antes, Stanley, en 1986, ya había descrito a la desmogleína 1 de 160 kD como el antígeno del pénfigo foliáceo (22), siendo además el mismo antígeno del fogo salvagem (23).

Estas desmogleínas son moléculas de adhesión pertenecientes a la superfamilia de las cadherinas, constituyendo, junto con las desmocollinas, los elementos de transmembrana de la placa desmosomal. Tanto la desmogleína 1 como la desmogleína 3 están en todo el espesor de la epidermis, pero la 3 en mayor cantidad en las capas profundas y la 1 en las capas más superficiales. Este hecho explica el porqué de la ubicación de las ampollas, suprabasales y subcorneanas, que caracterizan al pénfigo vulgar y al foliáceo respectivamente. En base a lo antes expuesto, Amagai propone una nueva clasificación del pénfigo de acuerdo al perfil de autoanticuerpos antidesmogleína, en tres subtipos: a) pénfigo vulgar mucoso dominante, con anticuerpos antidesmogleína 1 negativo, y anticuerpos antidesmogleína 3 positivos; b) pénfigo vulgar muco-cutáneo, con anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 positivos; y c) pénfigo foliáceo, con anticuerpos antidesmogleína 1 positivos y anticuerpos antidesmogleína 3 negativos (24).

La antigenicidad de estas desmogleínas pudiera estar determinada por alteraciones en su estructura, condicionadas por uno o más factores actuando por separado o en un conjunto interrelacionado: factores genéticos (asociación con HLA DR4 y DRW6, genes responsables de la susceptibilidad situados en el locus QD β codon 57 pertenecientes al MHC clase II), factores dietéticos (grupos thiol, isotiocinatos, fenoles, tanino) (26), factores medicamentosos

(penicilamina, captopril, piroxicam, amidas, penicilina, heroína, fenobarbital) (27), neoplasias (timoma) (28) y otros todavía desconocidos.

Al volverse antigénicas, las desmogleínas promueven una respuesta inmune del linfocito, posiblemente el linfocito T memoria, CD4+, que secretaría un patrón de citocinas tipo TH2 quienes a su vez estimularían al linfocito B, produciendo éste inmunoglobulinas que en nuestro caso es la IgG4. Esta inmunoglobulina induce el desensamblaje del desmosoma, uniéndosele en el proceso proteasas y el sistema del complemento, llegando al final a la consecuente acantólisis. El mecanismo íntimo de todos estos procesos todavía no está bien dilucidado.

Para los momentos en que se escribe este artículo, el diagnóstico específico de la entidad pudiera ser con el empleo del método de Elisa, presentándolo como un método sensible, objetivo y específico (29). Esto no solamente mejorará las herramientas para llegar a un diagnóstico certero sino que va abriendo un caudal de investigaciones que llevarán al conocimiento más completo de su fisiopatogénesis.

No debemos olvidar que en las últimas tres décadas de este siglo se han identificado, además, nuevas variantes de la entidad: en 1975 el *pénfigo herpetiforme* por Jablonska (30), en 1982 el pénfigo por IgA por Wallach, Foldes y Cottenot (31), y en 1990 el pénfigo paraneoplásico por Anhalt y col. (32), siendo los criterios para esta nueva entidad propuestos posteriormente por Camisa y Helm en 1993 (33).

Como han podido observar nuestro pénfigo ha tenido un largo recorrido a través de los siglos: desde una simple palabra hipocrática, *pemphigus*, designando un tipo de lesión de la piel, hasta llegar a ser en la actualidad una de las enfermedades sobre la cual más se publica en las revistas médicas dermatológicas, quizás, por el atractivo investigativo que ella representa y por el reto terapéutico, a pesar de ser una entidad de relativa baja incidencia en la población mundial (apenas el 0,04-0,05 de cada 100 000 habitantes, un poco más en Israel llegando hasta 1,5). Sin embargo, en los años venideros

veremos muchas más publicaciones que irán esclareciendo su etiología, llegando, ¿por qué no?, hasta la ingeniería genética, modificando el factor predisponente como es el gen responsable de la susceptibilidad o modificando directamente los antígenos desmosomales, desmogleínas, eliminando su antigenicidad. Cualquier cosa es posible.

Llegado a este punto final, me habría gustado presentarles como un hecho meramente anecdótico algún personaje de la historia, ciencia o artes, afectado de esta enfermedad, pero no fui capaz de encontrarlo, y solamente puedo presentarles la hipótesis de que quizás Jean Paul Marat (Neuchâtel, Suiza 1743 - París 1793) padecía de pénfigo. Este personaje controversial, ominoso y clave en la *revolución francesa*, médico destacado en estudios oftalmológicos, responsable de la muerte por guillotinado de 1200 personas, cuatro años antes de su muerte, es decir, alrededor de los 45 años, comienza a padecer de “llagas” que le recubren todo el cuerpo pero sobre todo el cuero cabelludo (34). Esta localización de las lesiones lo obligaban a tapar con vendaje la cabeza que es como aparece en casi todos los grabados y pinturas de la época. Le describen además que despedía un olor desagradable que para mitigarlo realizaba baños de inmersión constantemente, tanto, que fue en la bañera donde le sorprende la muerte por apuñalamiento a manos de una novicia girondina: Charlotte de Corday el 13 de julio de 1793.

Sus biógrafos afirman que padecía de tuberculosis pulmonar, descartan sífilis y en cuanto a las lesiones dérmicas, solamente la describe como una “infección de la piel” (35). Cabe preguntarse: qué enfermedad aparece alrededor de la cuarta década de la vida, provoca llagas sobre todo en el cuero cabelludo, obliga a baños de inmersión, tan es así que hasta el pintor Jacques-Louis David (1748-1825,) contemporáneo de Marat y compañero del mismo en la Convención Nacional como diputado, lo retrata mejorado en el cuerpo, más joven, como un héroe caído, pero no puede prescindir de pintar el característico vendaje del cuero cabelludo, siendo eso lo que podemos apreciar en la famosa

pintura “La muerte de Marat” (Museos Reales de Bruselas). ¿No será que Marat padecía de pénfigo vulgar? Hago esta pregunta para que la respondan aquellos en quienes se les despierte alguna inquietud sobre el tema y que tengan una mejor accesibilidad bibliográfica.

REFERENCIAS

1. Bazin E. Leçons Théoriques et Cliniques sur les affections génériques de la Peau. Septième Leçons: Les Pemphigus. Adrien Delahaye, Libraire-Editeur Paris. 1865:210.
2. Bazin E. Leçons Théoriques et Cliniques sur les affections génériques de la Peau. Septième Leçons: Les Pemphigus. Adrien Delahaye, Libraire-Editeur Paris. 1865:210-265.
3. De Sauvages FB. Nosologia Methodica Sistens Morborum. Amnsterdam, Frates de Tounes. 1768;1:430.
4. Wichmann JE. Beytrag zur Kenntnis des Pemphigus. Erfurt G A Keyser. 1971.
5. Willan T. On cutaneous diseases. J Johnson St Paul's Church-Yard Londres. 1808:544.
6. Batman T. Practical synopsis of cutaneous diseases. 3ª edición. Londres. 1814.
7. Bazin E. Leçons Théoriques et cliniques sur les affections génériques de la Peau. Septième leçons: Les pemphigus. Adrien Delahaye, Libraire-Editeur Paris. 1865:211.
8. Cazenave A. Pemphigus chorique, général; form rare de pemphigus foliacé. Annales des Maladies de la Peau. 1844;1:208.
9. Neumann I. Beitrag zu kenntnis des pemphigus weiner. Med Hahrd. 1876:409.
10. Darier J, Civatte A, Tzanck A. Précis de Dermatologie. Masson el C editeurs. Libraies de L'Académie de Médecine Paris. 1947:257-270.
11. Auspitz H. System der Hautkrankheiten. Arch Dermatol Syph. 1880;12:293.
12. Nikolski PV. Case of pemphigus foliaceus Cazenave. Medizinskoye Obosrenye. 1894;2:126.
13. Senear F E, Usher B. An unusual type of pemphigus combining features of lupus erythematosus. Arch Dermatol Syph. 1926;13:761.
14. Vieira J P. Pemphigus foliaceus (fogo selvagem), an endemic disease of the state of Sao Oaulo (Brazil). Arch Dermatol Syph. 1940;41:858.
15. Alexio A. Anais do VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. 1912;4:429-430.
16. Orsini de Castro O. Contribuição do estudo do pemphigo foliaceo (thesis). Belo Horizonte, Brazil Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 1927.
17. Darier J, Civatte A, Tzanck A. Précis de Dermatologie. Masson et C Editeurs Libraires de L'Académie de Médecine Paris. 1947:257-270.
18. Lever W F. Pemphigus. Medicine. 1953;32:1.
19. Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. Charles C Thomas ed. Springfield, Illinois 1965:15-72.
20. Beutner EH, Jordan RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by immunofluorescent staining. Pro Soc Exp Biol Med. 1964;117:505-510.
21. Amagai M, Klaus-Koutun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell 1991;67:869-877.
22. Stanley JR, Koulu L, Klaus-Koutun V, et al. A monoclonal antibody to the desmosomal glycoprotein desmoglein binds the same polypeptide as human autoantibodies in pemphigus foliaceus. J Invest Dermatol. 1986;136:1227-1230.
23. Stanley JR, Klaus-Koutun V, Sampaio AP. Antigenic specificity of fogo selvagem autoantibodies is similar to North American pemphigus foliaceus and distinct from pemphigus vulgaris autoantibodies. J Invest Dermatol. 1986;87:197-201.
24. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. J Am Acad Dermatol. 1999;40:167-170.
25. Ahmed AR, Mohiman A, Yunis EJ, Mirza NM, Kumar V, Beutner EH, et al. Linkage of pemphigus vulgaris to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. J Exp Med. 1993;177:419-424.
26. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. Arch Dermatol. 1998;134:1406-1410.
27. Kaplan RP, Callen JP. Pemphigus associated diseases and induced pemphigus. Clin Dermatol 1983;1:42-71.
28. Souteyrand P, Berthier-Boachon M, Thivolet J. Pemphigus et thymome. Ann Dermatol Venereol. 1981;108:457-467.
29. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B, et al. Desmoglein 3-Elisa. A pemphigus vulgaris-specific diagnostic

- tool. Arch Dermatol. 1999;135:143-148.
30. Jablonska S, Chorzelski T, Beutner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. Int J Dermatol. 1975;14:353-359.
 31. Wallach D, Foldes C, Cottenot F. Pustulose sous-cornee, acantholyse superficielle et IgA monoclonale. Ann Dermatol Venereol. 1982;109:959-963.
 32. Anhalt GJ, Kim SC, Stnaley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med. 1990;323:1729-1735.
 33. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. Arch Dermatol. 1993;129:883-886.
 34. The New Encyclopædia Britannica. Macropædia. Knowledge in Depth Encyclopædia Britannica, Inc. 15ª edición. EE.UU. 1975;11:486.
 35. http://members.xoom.com/_XOOM/posa/jpm4.html

Viene de pág. 6

1. Implementar políticas que permitan salvar barreras culturales, sociales, religiosas, epidemiológicas y geográficas para un enfoque integral de la salud.
2. Priorizar la atención en salud y en orientación nutricional a los grupos sociales secularmente postergados o poco atendidos por barreras como son: poblaciones indígenas, campesinas y originarias, mujeres de todo edad, menores de cinco años, adolescentes, adultos mayores con enfermedades crónicas no transmisibles, personas discapacitadas, pacientes con VIH-SIDA.
3. Comprometer a los municipios y poblaciones menores para que planifiquen el control de las enfermedades prevalentes, emergentes y re-emergentes en los diferentes pisos ecológicos de cada país.
4. Respalidar toda estrategia y acción que haga efectiva una atención primaria en salud de amplia cobertura, sin discriminación alguna, con la mayor extensión geográfica posible y la mayor coordinación indispensable entre el gobierno central de cada país, a través del Ministerio de Salud o su equivalente, con las poblaciones menores como responsables regionales de salud y los municipios con una responsabilidad gradualmente creciente, en la asistencia sanitaria a todos los sectores de la población.
5. Apoyar, en cada país, los esfuerzos del gobierno constitucional en lo referente a acciones que erradiquen, en un plazo prudente, la desnutrición en sus diferentes grados de severidad. Así como impulsar otras estrategias para implementar políticas de alimentación, que equilibren la nutrición y alcancen a todos los grupos etáricos.
6. Discutir, en foros con participación internacional, regional, la experiencia lograda por los diferentes países de la región de las Américas, para identificar acciones similares y eficaces que amplíen la atención primaria en salud en todo el territorio nacional de cada país.
7. Proponer acciones conjuntas con las autoridades de salud e instituciones médicas de los diversos países americanos, a favor de una atención gratuita y responsable a sus habitantes con residencia en áreas urbanas y en particular, en áreas periféricas o rurales.