

Pénfigo vulgar en pediatría a propósito de un caso

Pemphigus vulgaris in pediatrics: a case report

Ana Laura Casuriaga Lamboglia^a, Agustina Minut Gubitosi^b,
Claudia Guebenlián Bakerdjian^c, Gustavo Giachetto Larraz^a

^aPediatra. Asociación Española. Montevideo, Uruguay. Pediatrician. Spanish Association, Montevideo, Uruguay

^bEx. residente de Pediatría. Asociación Española. Montevideo, Uruguay. Former resident of Pediatrics, Spanish Association. Montevideo, Uruguay

^cDermatóloga. Asociación Española. Montevideo, Uruguay. Dermatologist. Spanish Association. Montevideo, Uruguay

Recibido el 2 de mayo de 2018; aceptado el 2 de julio de 2018

Resumen

Introducción: El pénfigo vulgar es una enfermedad grave y poco frecuente en niños. Su diagnóstico y tratamiento oportuno permite modificar el pronóstico. El objetivo es describir las características clínicas y el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta poco frecuente enfermedad vesículo-ampollar autoinmune en niños. **Caso clínico:** Niño de 2 años, previamente sano. Comenzó con dermatosis generalizada con máximo lesional en región umbilical, miembros y genitales, caracterizada por ampollas, algunas denudadas con sangrado fácil, sin compromiso mucoso ni fiebre. Se diagnosticó impétigo bulloso y se indicó antibioticoterapia tópica y sistémica sin mejoría clínica. Evolucionó con extensión lesional, con compromiso de mucosas oral y anal. El estudio histológico e inmunohistoquímico de las lesiones y la piel perilesional confirmó pénfigo vulgar. Se inició tratamiento corticoideo e inmunomodulador con buena respuesta. **Conclusiones:** Dada la similitud de las manifestaciones del pénfigo vulgar con otras enfermedades infecciosas e inflamatorias de mayor prevalencia, se requiere un alto índice de sospecha para evitar demoras en el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. En pacientes con manifestaciones vesículo ampollares de evolución no esperada, es necesaria la interconsulta por dermatólogo y evaluar la oportunidad de biopsia de la lesión y piel perilesional, para estudio histológico e inmunofluorescencia directa, lo que permitirá la confirmación diagnóstica.

Palabras clave:

Enfermedades vesículo ampollares; pénfigo vulgar; pediatría

Abstract

Introduction: pemphigus vulgaris is a serious and infrequent disease in children. Its timely diagnosis and treatment allows modifying its prognosis. The objective is to describe its clinical characteristics, and the diagnostic and therapeutic approach of this uncommon autoimmune blistering disease in children. **Clinical case:** 2-year-old male patient, previously healthy. He initially presented generalized dermatosis with maximum lesion areas at the umbilical region, limbs and genitals; characterized by blisters, some denuded, and of easy bleeding, without mucosal involvement nor fever. Bullous im-

Keywords:

Blistering diseases; pemphigus vulgaris; pediatrics

Correspondencia:
Ana Laura Casuriaga Lamboglia
anitacasuriaga7@gmail.com

petigo was diagnosed and topical and systemic antibiotic treatment was started, showing no clinical improvement. He developed extension of the lesions with oral and anal mucosal involvement. The histologic and direct immunofluorescent study of lesions and perilesional skin confirm the diagnosis of pemphigus vulgaris. The patient started treatment with corticosteroids and immunomodulatory agents with good clinical response. **Conclusions:** Due to the similarity with other more prevalent infectious and inflammatory diseases, a high index of suspicion is required in order to avoid delays in the diagnosis and the start of treatment. In patients with blisters with an unexpected clinical evolution, it is necessary to conduct a joint evaluation with a dermatologist and to assess the opportunity of performing a biopsy of the lesion and perilesional skin for histological study and direct immunofluorescence, which will allow diagnostic confirmation.

Introducción

Las enfermedades vesículo ampollares adquiridas en niños constituyen un reto diagnóstico debido a la heterogeneidad etiológica y de sus manifestaciones clínicas. Según el mecanismo etiopatogénico se clasifican en infecciosas, inflamatorias, secundarias a agentes físicos y autoinmunes⁽¹⁻³⁾. El conocimiento de sus características distintivas permite realizar una adecuada aproximación diagnóstica e iniciar tratamiento oportuno, lo que influye en el pronóstico⁽¹⁻³⁾.

Las formas adquiridas autoinmunes son poco frecuentes en niños. Desde el punto de vista histopatológico se distinguen dos tipos: intraepidérmicas y subepidérmicas. El pénfigo vulgar es una enfermedad vesículo ampollar intraepidérmica. Otras formas intraepidérmicas incluyen: pénfigo foliáceo, por inmunoglobulina A (IgA) y paraneoplásico^(2,3). Según su edad de aparición se clasifican en congénitas y adquiridas. Las adquiridas se sub-clasifican en: infecciosas, inflamatorias, secundarias a agentes físicos y autoinmunes⁽³⁻⁶⁾.

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollar crónica, de mecanismo autoinmune, con compromiso cutáneo-mucoso, poco frecuente y grave. Se estima que su incidencia es de 0,1-0,5% de casos por cada 100.000 personas por año. Es excepcional en niños^(4,7,9-13). Se caracteriza por la aparición de ampollas superficiales de pared delgada en piel y/o mucosas sanas, que se extienden progresivamente y se rompen fácilmente dejando amplias zonas denudadas. El signo de Nikolsky, es decir el decolamiento epidérmico frente a la presión lineal firme sobre la piel normal, es característico si bien no patognomónico. El aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionarla verticalmente o signo de Asboe-Hansen, es otra manifestación posible^(3,14-18).

Las lesiones cutáneas predominan en las zonas ano-genitourinaria, palpebral, manos, cara, cuello, tórax y pies. En más del 60% de los casos la enfermedad se inicia en la cavidad oral con afectación de paladar, encías y plano oclusal. Las mucosas nasal y conjuntival se afectan frecuentemente^(7,8,12).

Los pacientes con PV suelen presentar importante deterioro del estado general secundario al extenso compromiso cutáneo-mucoso, la dificultad en la ingesta de líquidos y alimentos y las pérdidas proteicas e electrolíticas. Las complicaciones infecciosas locales y sistémicas son frecuentes debido a la pérdida de la integridad de la piel y los efectos inmunosupresores de los fármacos utilizados en su tratamiento^(7,11-14).

En niños el diagnóstico suele ser difícil debido a la baja prevalencia de la enfermedad y la amplia variedad de diagnósticos diferenciales. Su confirmación requiere biopsia^(3,7-9).

El objetivo de este manuscrito es describir las características clínicas de un niño de 2 años con PV, una forma de enfermedad vesículo ampollar autoinmune poco frecuente en niños, y revisar su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Caso clínico

Niño de 2 años de edad previamente sano que consultó por la aparición brusca y progresiva de ampollas en región umbilical, miembros superiores e inferiores y genitales, algunas denudadas con sangrado fácil, sin compromiso mucoso ni fiebre (Figura 1). Se diagnosticó impétigo bulloso y se inició trimetropin-sulfametoxazol vía oral (v/o). Al 10º día de tratamiento, no presentaba mejoría y, además, se agregaron erosiones pequeñas en mucosa oral. En el cultivo del exudado de las lesiones desarrolló *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, por lo que se indicó cefradina v/o por 10 días.

Al mes de seguimiento aparecieron nuevas lesiones ampollares en cara, tronco, miembros y genitales, erosiones intensamente dolorosas en mucosa anal, y mayor compromiso de mucosa oral con múltiples erosiones que dificultaban la alimentación; además presentaba disfonía. En el examen destacaban lesiones costrosas en labios con signo de Nikolsky positivo (Figuras 2 y 3). Se planteó probable toxicodermia tipo Síndrome de Stevens Johnson, se solicitaron exáme-



Figura 1. Lesiones ampollares denudadas evolucionadas.



Figura 2. Lesiones costrosas en labios.

nes de laboratorio: hemograma, proteína C reactiva, pruebas hepáticas y función renal que no mostraron alteraciones. En el hemocultivo no hubo desarrollo bacteriano. La serología para virus de inmunodeficiencia humana fue negativa, y el estudio de las poblaciones linfocitarias y los niveles de inmunoglobulinas fueron normales.

En interconsulta con dermatólogo se realizó biopsia de piel lesional y perilesional. La histología con tinción de hematoxilina y eosina informó lesión vesiculo ampollar, con ampolla suprabasal y persistencia de células basales adheridas a la membrana basal (imagen de hilera de lápidas). Se observó en el techo de la ampolla tejido necrobiótico y exudados fibrinosos que engloban células acantolíticas y en la dermis infiltrados linfomononucleares con frecuentes eosinófilos. La inmunofluorescencia directa (IFD) mostró depósito fluorescente intraepidérmico intercelular continuo de Inmunoglobulina G (IgG) y fracción C3 del complemento. De acuerdo a los hallazgos de la biopsia con inmunofluorescencia se llegó al diagnóstico de PV.

Se inició prednisolona v/o a 1,5 mg/kg/día con rápida mejoría de las lesiones (Figuras 4 y 5). Al mes presentó recaída por lo que se agregó azatioprina a



Figura 3. Lesiones ampollares extensas en dorso, Signo de Nicolsky positivo.



Figuras 4 y 5. Aspecto de las lesiones a las 72 h del inicio del tratamiento con corticoesteroides.

3 mg/kg/día vía oral. Recibió ambos fármacos durante 3 meses, luego descenso progresivo hasta la suspensión al año de iniciado el tratamiento. Luego de 5 meses sin tratamiento presentó una recaída leve que motivó reiniciar prednisolona y azatioprina. En el último control, a 2 años del debut del PV, el paciente tenía 4 años, se encontraba asintomático y en plan de descenso progresivo de la medicación.

Discusión

El PV es una enfermedad infrecuente en niños. En 1955 se reportó el primer caso en la edad pediátrica. Desde entonces hasta la fecha se han comunicado aproximadamente 50 nuevos casos^(3,8).

El PV es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra proteínas específicas de la piel y mucosas, que determina la separación entre los queratinocitos o acantolisis. La ruptura de las uniones intercelulares está mediada por anticuerpos de tipo IgG que actúan contra la desmogleína-3 afectando la estructura de los desmosomas⁽¹⁴⁾. En su etiopatogenia se han implicado factores genéticos y ambientales. Se ha observado una asociación entre PV y ciertos antígenos de los complejos mayores de histocompatibilidad de clase II. Fármacos, hormonas, agentes físicos (radiaciones y quemaduras) y algunos virus (Epstein Barr, Citomegalovirus, Herpes 8) han sido implicados como probables estímulos inmunológicos^(4,7,13-18).

En el caso que se reporta el diagnóstico definitivo se estableció luego de un mes de enfermedad. Es posible que la amplia variedad de enfermedades vesículo ampollares de mayor prevalencia a esta edad sumado al escaso conocimiento de esta entidad expliquen el retraso diagnóstico. Las características iniciales de las lesiones cutáneas y la ausencia de compromiso mucoso y sistémico, llevaron al planteamiento de impétigo bulloso. Sin embargo, dos elementos debieron alertar sobre diagnósticos diferenciales. Por un lado, la falta de mejoría frente a una antibioticoterapia empírica adecuada, y por otro, la aparición de lesiones en la mucosa oral, ya que en el impétigo bulloso no se describe compromiso mucoso⁽¹⁹⁾. El hallazgo de *S.aureus* en el exudado de lesiones debió interpretarse como posible contaminante. Se trataba de una cepa susceptible a meticilina y por tanto susceptible también a trimetropin-sulfametoxazol. Es importante interpretar los resultados de los exámenes de laboratorio en relación con la evolución de las manifestaciones clínicas.

Posteriormente, al extender el compromiso mucoso y agregarse compromiso del estado general se planteó probable toxicodermia del tipo Síndrome de Stevens Johnson. El diagnóstico de toxicodermia es clí-

nico y de exclusión. En este caso la sospecha se basó en el antecedente de exposición a fármacos reconocidos como agentes causantes, como sulfonamidas y cefalosporinas. Sin embargo, las características de las lesiones y la ausencia de fiebre alejaron este planteamiento diagnóstico. En el Síndrome de Stevens Johnson la erupción comienza con lesiones eritematosas maculopapulosas que en la evolución presentan coloración púrpura y se transforman en flictenas. Esa no fue la evolución en el paciente⁽²⁰⁾.

Se destaca que a pesar de que las manifestaciones clínicas de las enfermedades ampollares autoinmunes en niños son similares a las de los adultos, la escasa prevalencia de esta enfermedad en los niños ocasiona retrasos en el diagnóstico por falta sensibilización y por tanto de sospecha clínica. Además, en sus fases iniciales estas dermatosis autoinmunes pueden mimetizar otros procesos más comunes en la edad pediátrica, tal como ocurrió en el caso analizado⁽⁸⁾.

El diagnóstico de PV requiere biopsia ya que se confirma mediante estudio histológico e inmunofluorescencia directa. El estudio histopatológico se caracteriza por la presencia de ampollas intraepidérmicas conteniendo eosinófilos e infiltrados inflamatorios perivasculares superficiales y profundos. La inmunofluorescencia directa (IFD) revela generalmente depósitos lineales intraepidérmicos intercelulares de IgG y C3.

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) utiliza el suero del paciente para demostrar la presencia de anticuerpos circulantes contra un antígeno de los hemidesmosomas que están presentes en el 70% de los casos. Las biopsias de piel deben incluir el borde de la ampolla o vesícula íntegra para observar el nivel de formación de la lesión con tinción de hematoxilina y eosina y que adquiere en esta patología el aspecto característico de fila de lápidas. Para IFD se obtendrá la muestra de la piel perilesional adyacente a las lesiones ampollares^(4,7,11,12).

Con respecto al tratamiento, la utilización de corticoterapia sistémica ha modificado el pronóstico de la enfermedad. Antes de su utilización, la mortalidad era cercana al 75% y luego de la misma se redujo a cifras cercanas a 6%^(4,14,18,21).

En general se requiere tratamiento corticoideo prolongado por lo que los efectos secundarios son muy frecuentes. Ello ha impulsado la búsqueda de tratamientos adyuvantes con inmunomoduladores para disminuir la dosis y duración de la corticoterapia. Se dispone de escasa evidencia científica sobre la eficacia comparada de diferentes inmunomoduladores. A pesar de ello, se han reportado buenos resultados con el uso de azatioprina en niños^(10,14,18,22).

Los pacientes con formas leves y moderadas que presentan respuesta rápida al tratamiento tienen más posibilidades de alcanzar la remisión completa. La

suspensión del tratamiento se basa en una remisión clínica prolongada y en los hallazgos de la IFI^(5,7,8,14,18). A largo plazo, se han comunicado mejores resultados en niños que en adultos, siempre que el tratamiento se inicie en forma precoz u oportuna⁽⁴⁾.

Se destaca la importancia del seguimiento a largo plazo de los pacientes para controlar: la evolución de la enfermedad, los efectos adversos de los tratamientos instituidos así como la reducción progresiva de los fármacos hasta las dosis mínimas suficientes como para mantener al paciente asintomático⁽⁷⁾.

Conclusiones

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollar autoinmune grave, poco frecuente en pediatría, por lo que su diagnóstico requiere alto índice de sospecha para evitar retraso en el tratamiento y mejorar el pronóstico. Dada la similitud con otras enfermedades exantemáticas de mayor prevalencia, es necesario cuando existen dudas diagnósticas en los casos de evolución no esperada, reevaluar las manifestaciones clínicas junto al especialista y realizar biopsia lesional y de piel perilesional con estudio histológico e inmunofluorescencia directa para confirmar diagnóstico.

Es importante comunicar los nuevos casos de pén-

figo vulgar en niños con el fin de caracterizar su comportamiento y respuesta al tratamiento en este grupo etario.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Dinulos J, Carter J. Differential diagnosis of vesiculobullous lesions. En: Harper J, Orange A, Prose N. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 3era Ed. Hoboken. Editorial Wiley Blackwell 2011: 954-63.
- Mascaró JM. Enfermedades ampollas no hereditarias. Protoc diag ter Pediatr. 2014;23-8.
- Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. Immunol Allergy Clin North Am. 2012;32:217-32.
- Paller AS, Mancini AJ. Bullous disorders in childhood. En: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. 5ta Edición. Edimburgo. Elsevier 2016;317-33.
- Catacora J. Enfermedades Ampollares: Bases de Diagnóstico y Tratamiento. Fundación Instituto Hipólito Unanue. Revista Diagnóstico. 2004;43(4):170-17.
- Baselga Torres E. Enfermedades ampollas hereditarias. Protoc diag ter Pediatr. 2014;15-22.
- Herrera López I, Miranda J. Pénfigo Vulgar. Criterios actuales. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2009;8(5): 45-51.
- Arranz Sánchez D, Corral de la Calle M. Pénfigo vulgar en la Infancia. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35(1):22-4.
- De la Cueva P, Hernanz J. Enfermedades ampollas. An Pediatr Contin. 2007; 5 (6): 373-7
- Salman A, Tekin B, Yucelten D. Autoimmune Bullous Disease in Childhood. Indian J Dermatol. 2017; 62(4):440-52.
- Baliña G, Cividino G, Fernández R, Lespi P. Penfigoide ampollar de la Infancia. Arch argent pediatr 1999; 97(2):280-2.
- Alemán N, Moya A, Lugo R. Pénfigo vulgar en la infancia. Presentación de un paciente. Medicentro 2009;13(3):1-5.
- Gilberto Nunes L, Moresco R, Marley G, Cristina B, Matesanz P. Pénfigo vulgar-Caso clínico. Avances en odontoestomatología. 2005;21(4): 189-93.
- Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. Actas Dermosifiliogr. 2005;96(6): 329-56.
- Korman N. Bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol 1987;16(5):907-24.
- Korman N. Pemphigus, J Am Acad Dermatol 1988;18:1219-38.
- Bello C, Mondaca L, Navarrete C, González S. Pénfigo vulgar tipo cutáneo. Caso clínico. Rev Med Chile 2013;141:525-30.
- Ensinn G, Casanueva E, Sguassero Y, et al. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2014; 112(1):96-106.
- Telechea H, Speranza N, Giachetto G, Pérez C. Síndrome de Stevens Johnson: una Enfermedad habitualmente producida por medicamentos. Arch Pediatr Urug 2008;79(3):229-34.
- Alba Álvarez-Abella, Sara Martín-Sala, Ignasi Figueras Nart y Anna Jucgla. Tratamiento de los pénfigos. Piel. Barcelona: Elsevier. 2012: 90-7.
- Korman N. New immunomodulating drugs in autoimmune blistering diseases. Dermatol Clin. 2001;19(4):637-48.
- Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2014; 71(4):669-75.