

## SECCIÓN CASOS CLÍNICOS

# Queratolisis en pénfigo vulgar. Presentación de un caso

Dr. Carlos Álvarez-Guzmán, Dr. Luis Alonso González-González, Dr. Alejandro Rodríguez-García

### RESUMEN

El pénfigo vulgar es una enfermedad mucocutánea de origen autoinmune, caracterizada por ampollas intraepidérmicas y erosiones en membranas mucosas originadas por acantolisis celular. Las manifestaciones oculares comúnmente descritas son blefaritis y conjuntivitis. Existen muy pocos reportes en la literatura en relación con la afectación corneal en estos pacientes.

Presentamos un caso de queratolisis en una paciente con pénfigo vulgar y disminución de la agudeza visual en el ojo derecho debida a erosión corneal rápidamente progresiva. La lesión respondió satisfactoriamente a tratamiento con moxifloxacino 0.5% tópico, lente de contacto terapéutico y lubricación agresiva.

Proponemos un mecanismo infeccioso como causa del defecto epitelial, explicado por la susceptibilidad secundaria al uso de esteroides e inmunosupresores sistémicos como tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, el mecanismo autoinmune característico del pénfigo vulgar también puede estar implicado en las manifestaciones corneales que rara vez se observan en estos pacientes.

**Palabras clave:** Queratolisis, pénfigo vulgar, erosión corneal, agentes inmunosupresores, autoinmune.

### SUMMARY

Pemphigus vulgaris is an autoimmune disease characterized by intraepidermic blistering, erosions, and crusts in the skin and mucous membranes. The ocular manifestations more commonly observed in this disorder are blepharitis and conjunctivitis. There are few reports in the literature with regarding corneal involvement in patients with pemphigus vulgaris.

We present herein a case of keratolysis in a patient with pemphigus vulgaris that came to our clinic complaining of blurred vision in the right eye, associated with a rapidly progressive corneal erosion. The lesion healed after treatment with topical moxifloxacin 0.5%, the use of a bandage contact lens and aggressive lubrication.

We propose an infectious etiology as the cause of the epithelial defect in this case, probably related with the systemic treatment with steroids and immunosuppressive agents that the patient received. An autoimmune mechanism which is characteristic of pemphigus vulgaris, may have also contributed to the cause of the keratolysis in this patient.

**Key words:** Keratolysis, pemphigus vulgaris, corneal abrasion, immunosuppressors, autoimmune.

### INTRODUCCIÓN

El pénfigo conforma un grupo de enfermedades dermatobullosas intra-epidérmicas de origen autoinmune, que se manifiestan por la separación entre las células epidérmicas. Este fenómeno es conocido como acantolisis y resulta en la formación de ampollas, erosiones en membranas mucosas y costras en la piel (1).

La clasificación de las enfermedades dermatobullosas autoinmunes se basa en las características clínicas, histopatológicas e inmunológicas de la enfermedad. El pénfigo se clasifica en cuatro tipos: 1) el pénfigo vulgar, con su varian-

te vegetante, en el que las ampollas se forman en la parte basal de la epidermis; 2) el pénfigo foliáceo y 3) el pénfigo eritematoso, caracterizados por ampollas que se encuentran en la epidermis apical y 4) el pénfigo para-neoplásico con ampollas en la parte suprabasal asociadas con neoplasias como linfoma maligno, carcinoma broncogénico de células escamosas y leucemia linfocítica crónica, entre otras (2).

El pénfigo vulgar (PV) es la variante más común, comprendiendo hasta 80% de todos los casos de pénfigo. Aun así, se trata de una enfermedad rara, con una incidencia mundial reportada de aproximadamente 0.5 casos por cada 100,000 habitantes (3). El PV tiene un curso crónico con

numerosos episodios de exacerbaciones y remisiones a pesar del tratamiento. Antes del uso de esteroides y de la terapia inmunosupresora, la mortalidad reportada variaba entre 60 y 90%, principalmente secundaria a choque séptico (4). El micro-organismo aislado con mayor frecuencia en estos casos era el *Staphylococcus aureus* (4). Hoy en día, la mortalidad ha disminuido drásticamente a tan sólo el 10%, adicionándose a las causas propias de la enfermedad las complicaciones relacionadas con el uso de quimioterapia inmunosupresora (5).

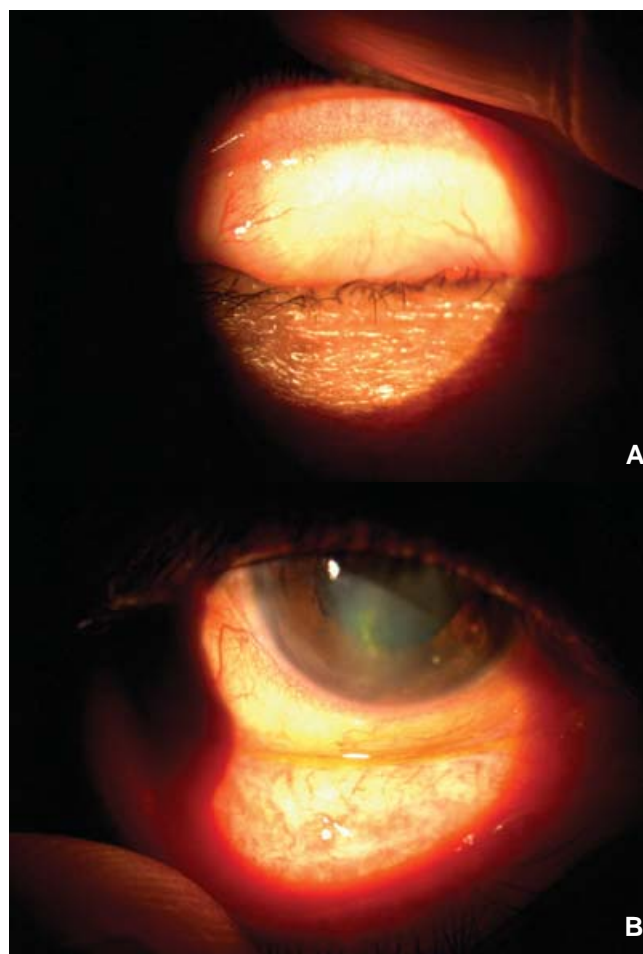
El PV afecta principalmente las membranas mucosas de la cavidad oral, conjuntiva, esófago, vagina, cérvix, pene y uretra. Las lesiones suelen ser dolorosas y las erosiones en mucosas preceden a las manifestaciones en la piel en la mayoría de los casos. La lesión típica del pénfigo vulgar es una ampolla flácida sobre piel sana o, rara vez, sobre una base eritematosa. Al romperse estas ampollas, dejan zonas desnudas, excoriaciones y costras melicéricas. Se observa desprendimiento de la epidermis a la presión digital lateral -signo de Nikolsky- y expansión de la ampolla -signo de Asboe-Hansen. En general, las lesiones curan sin dejar cicatriz o sólo se observa una hiperpigmentación residual postinflamatoria (6).

Los síntomas cutáneos del PV son causados por la fijación de auto-anticuerpos del tipo IgG contra las glicoproteínas asociadas con desmosomas, responsables de las uniones intercelulares. Se conoce que estas glicoproteínas funcionan como autoantígenos en la respuesta inmune que ocurre en la enfermedad (6), la desmogleína 1 (Dsg 1) en el caso del pénfigo foliáceo y la desmogleína 3 (Dsg 3) en el caso del PV (7). Esta respuesta autoinmune caracterizada por citotoxicidad mediada por anticuerpos y fijación del complemento, es la causa de la acantolisis y la disrupción de la interacción celular que clínicamente se manifiesta como ampollas.

Las manifestaciones oculares del PV son poco frecuentes y están generalmente limitadas a la conjuntiva, los párpados o ambos (8). La córnea rara vez se ve afectada y los pocos reportes existentes en la literatura describen casos aislados de afectación severa con úlceras corneales y perforación, a pesar del uso de la terapia inmunosupresora (9). El propósito de este reporte de caso es discutir la presentación poco común de queratolisis en un paciente con PV.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino de 75 años de edad, diagnosticada con PV manifestado por episodios recurrentes de odinofagia secundaria a erosiones en mucosa oral, así como vesículas flácidas de contenido seroso en la piel del tórax y abdomen que dejaban costras al sanar. Se realizó biopsia de piel y se analizó mediante inmunofluorescencia directa (IF), la cual demostró depósitos inmunoreactivos en las uniones intercelulares de la epidermis compatibles con PV. Dermatología inició tratamiento con pred-



**Fig. 1.** Fibrosis subepitelial en conjuntiva tarsal superior (A) e inferior (B).

nisona, 50 mg/día vía oral con reducción progresiva, así como con azatioprina, 150 mg/día vía oral, logrando un buen control inflamatorio y remisión de las lesiones.

Seis meses posteriores al diagnóstico, la paciente acude al servicio de Córnea y Enfermedades Inmunológicas del Centro de Oftalmología del Tecnológico de Monterrey por disminución progresiva de la agudeza visual de dos meses de evolución, fotofobia intensa y dolor moderado en OD. La agudeza visual mejor corregida era de cuenta dedos a 1 metro en OD y 20/30 OS.

Al examen externo se encontraron los siguientes hallazgos: hiperemia de conjuntiva bulbar 3+ OD, fibrosis subepitelial en conjuntiva tarsal con acortamiento moderado de fórnices OU (Figura 1). A su vez, existía secreción conjuntival moderada transparente y filamentosa en OD. A la biomicroscopía, la córnea y el segmento anterior se encontraron normales en OS. Por el contrario, en la córnea del OD se observó una zona de desepitelización paracentral de 4 x 6 mm que teñía con fluoresceína al 0.2%, acompañada de un patrón perilesional de queratitis punteada superficial (Figura 2). La cámara anterior estaba formada y sin evidencia de actividad inflamatoria. El examen fundoscópico se encontró dentro de límites normales OU.

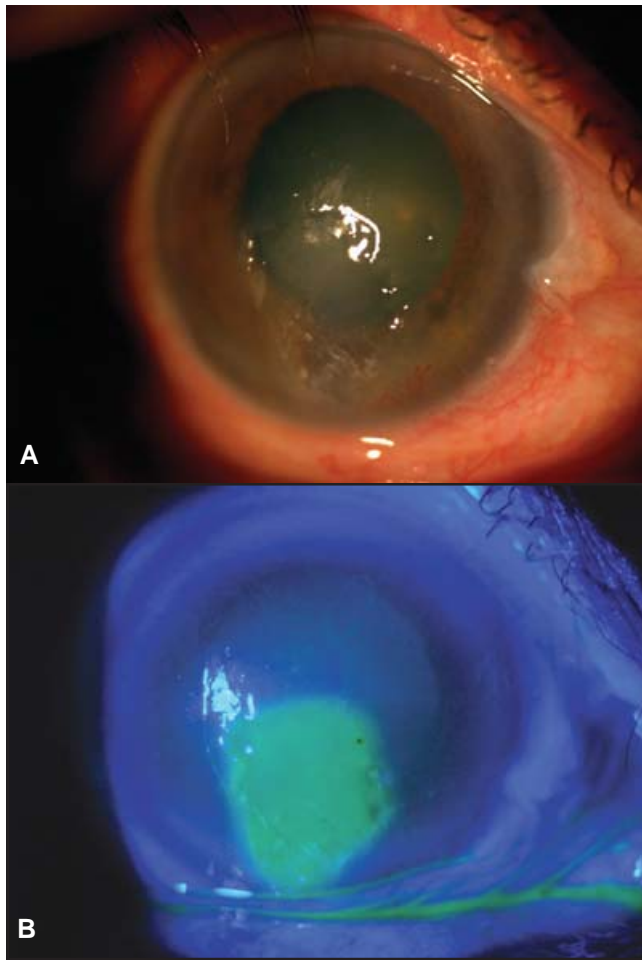


Fig. 2. Desepitelización paracentral (A) positiva a la tinción con solución de fluoresceína 0.2% acompañada de patrón de queratitis punteada superficial perilesional (B).

Con respecto al tratamiento de PV sistémico, la paciente se encontraba en aparente periodo de remisión con prednisona 20 mg/día vía oral y azatriopina 100 mg/día vía oral.

Se inició tratamiento para promover el cierre del epitelio corneal con ungüento de tobramicina 0.3% y oclusión compresiva por 24 horas, lográndose sólo una discreta reducción del área de desepitelización corneal a 4 x 4 mm aún con áreas teñidas con fluoresceína al 0.2%. Se decidió colocar un lente de contacto blando terapéutico y se prescribió dexpanthenol 5% en gel cada 3 horas, moxifloxacino al 0.5% cada 6 horas y atropina al 1% cada 24 horas.

Una semana después del tratamiento, el área de desepitelización se redujo notablemente a sólo 2 x 1 mm, pero con un epitelio inestable con pobre adherencia a la membrana basal, por lo que se procedió a debridar el tejido desvitalizado, colocándose nuevamente un lente de contacto blando terapéutico.

Tres semanas después, la lesión cicatrizó por completo y la agudeza visual mejor corregida mejoró a 20/200. Se retiró el lente de contacto y se inició tratamiento lubricante agresivo con hialuronato de sodio al 4% cada 3 horas y el trata-

miento sistémico continuó sin cambios. Actualmente la paciente se encuentra ocularmente estable y continua en vigilancia estrecha.

## DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar fue distinguido del resto de las enfermedades dermatobullosas por Walter Lever en 1953 (10). En esta enfermedad autoinmune, la piel y las membranas mucosas se separan por encima de la capa basal de la epidermis y del epitelio respectivamente, dando origen a la formación de ampollas superficiales (6). Todo tipo de epitelio escamoso estratificado puede verse afectado, incluyendo a la conjuntiva.

En más de la mitad de los pacientes, el PV inicia en la boca y pueden pasar meses antes de que la enfermedad aparezca en la piel. Las lesiones orales se observan con mayor frecuencia en el paladar y las encías, e se inician como ampollas que se rompen rápidamente, por lo que al examen físico no es raro encontrar erosiones cubiertas por tejido necrótico (6).

Las manifestaciones oculares del PV son subestimadas en su frecuencia por el poco reconocimiento de los signos característicos. Los patrones clínicos del pénfigo ocular descritos en la literatura reportan a la conjuntivitis y la blefaritis como las entidades más comúnmente manifestadas con síntomas de irritación ocular, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño (11). Sólo en la minoría de los casos se presentan vesículas y erosiones en la conjuntiva bulbar y tarsal; sin embargo, la agudeza visual no se ve afectada. En casos de conjuntivitis cicatrizante crónica de causa dudosa, la biopsia de conjuntiva es útil para confirmar el diagnóstico de PV.

La afectación de la córnea es rara en PV, y los casos reportados en la literatura son de afectación severa, con erosiones corneales que evolucionaron a la perforación ocular a pesar de tratamiento sistémico agresivo con esteroides e inmunosupresores (12). En estos casos clínicos reportados previamente (9, 12) proponen al mecanismo infeccioso como la causa más común de la erosión, ya que la terapia con inmunosupresores y esteroides puede afectar la superficie ocular y predisponer a la infección.

En el caso presentado por nosotros, no existían signos de infiltración leucocitaria estromal o celularidad en la cámara anterior que pudieran proponer una causa infecciosa. Sin embargo, debido a la pronta respuesta al tratamiento con antibiótico tópico, se sugiere que ésta pudo haber sido la causa más probable de erosión corneal.

Por otra parte, el mecanismo inmunológico pudiera estar involucrado en la erosión corneal a través del desarrollo de anticuerpos IgG contra las glicoproteínas (Dsg 1 y Dsg 3) que componen los desmosomas responsables de la unión celular de los epitelios. Al actuar como antígenos, y ser neutralizados por los autoanticuerpos, pierden su función y resultan en la expresión clínica de las lesiones cutáneas. No obstante, según reportes previos, el epitelio corneal no expresa la Dsg 3, antígeno característico del PV, solamente la

Dsg 2 (13). Por lo anterior, resulta poco probable un daño directo al epitelio a través de este mecanismo.

Nosotros consideramos que una vía alterna a la aparición de la queratolisis en estos pacientes pudiera surgir del daño a las células madre de la conjuntiva límbica, las cuales son responsables de la homeostasis y la reparación del epitelio corneal, ya que éstas células totipotenciales sí expresan a la Dsg 3. De esta manera, una expresión parcial de la Dsg 3 pudiera extenderse al epitelio paracentral de la córnea durante los episodios de reparación del mismo debido al incremento en la reproducción, y por ende, en el número de células de las capas basales aún no totalmente diferenciadas, que se mueven en forma centripeta desde el limbo para reparar el daño al epitelio.

La fisiopatología autoinmune del PV pudiera ser un factor que afectara este mecanismo de reparación fisiológico al neutralizar a la Dsg 3 y provocar un epitelio inestable. Considerando estas suposiciones potenciales, sería muy interesante profundizar en el estudio de los mecanismos inmunológicos que pudieran explicar la causa de la queratolisis en pacientes con PV ocular.

## CONCLUSIÓN

Las manifestaciones oculares del PV deben considerarse más allá de la conjuntivitis y blefaritis. Existen reportes de defectos epiteliales e incluso úlceras corneales en estos pacientes. A pesar de que el mecanismo patogénico no está definido, se propone a la causa infecciosa como la más frecuente, provocada por la susceptibilidad del paciente debido a los tratamientos sistémicos, así como por el propio mecanismo autoinmune de la enfermedad. El tratamiento debe enfocarse a mantener al paciente en remisión e implementar medidas necesarias cuando se presenten alteraciones corneales, para reconstituir la superficie ocular, evitando así un daño ocular más grave.

## REFERENCIAS

1. Edelson R. Pemphigus-decoding the cellular language of cutaneous autoimmunity. *N Engl J Med* 2000; 343:60.
2. Lam S. Paraneoplastic Pemphigus. En: Mannis MJ, Mactai MS (Ed). *Eye and Skin Disease*. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers; 1996. p. 421-423.
3. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38:382-387.
4. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7(2):221-228.
5. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M y cols. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44(6):470-476.
6. Wolff K, Allen R. *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology*. New York, Mc Graw Hill, 2005.
7. Zillikens D, Schmidt E, Reimer S, Chimnovitch I y cols. Antibodies to desmogleins 1 and 3, but not to BP180, induce blisters in human skin grafted onto SCID mice. *J Pathol* 2001; 193 (1):117-124.
8. Daoud Y, Cervantes R, Foster S. Ocular pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(4):585-590.
9. Baykal HE, Pleyer U, Sonnichsen K y cols. Severe ocular involvement in pemphigus vulgaris. *Ophthalmologie* 1995; 92:854-857.
10. Lever W, Goldberg H. The etiology and treatment of pemphigus and pemphigoid. *Arch Derm* 1969; 100:70.
11. Hodak E, Kermer I, David M y cols. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol* 1990; 123:615-620.
12. Suami M, Kato M y cols. Keratolysis in a patient with pemphigus vulgaris. *Br J Ophthalmol* 2001; 1263-1264.
13. Messent AJ, Blisset MJ, Smith GL y cols. Expression of a single pair for desmosomal glycoproteins renders the corneal epithelium unique amongst stratified epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:8-15.