

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

ESPONGIOSIS EOSINOFILICA
EN EL PENFIGO
Y EN EL PENFIGOIDE AMPOLLOSO

ROSA MARIA DIAZ DIAZ
TESIS DOCTORAL
MADRID 1992

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D . LUIS IGLESIAS DIEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CATEDRATICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, Y JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL "12 DE OCTUBRE" DE MADRID.

CERTIFICA:

QUE EL TRABAJO EFECTUADO POR LA LICENCIADA ROSA MARIA DIAZ DIAZ, PRESENTADO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR, BAJO EL TITULO "ESPONGIOSIS EOSINOFILICA EN EL PENFIGO Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO", HA SIDO REALIZADO BAJO MI DIRECCION Y ES

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

APTO PARA SER DEFENDIDO ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE.

Fdo.: _____

(fecha y firma)

N.I.F.:

Fdo.: LUIS IGLESIAS DIEZ

(fecha y firma)

N.I.F.:

9563276-Z

22-9-92

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

VISTO EL INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL DE **Doña Rosa María DIAZ DIAZ**, EL CONSEJO DEL DEPARTAMENTO REUNIDO EN EL DIA DE LA FECHA ABAJO INDICADA, CONSIDERA APTA PARA SER JUZGADA ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE.

Fecha reunión
Consejo Departamento

16 Septiembre 1992

El Director del Departamento



Fdo.: A. Robledo Aguilar

(fecha y firma)

Madrid, 22 Septiembre 1992

AGRADECIMIENTOS.-

. AL DR. RICARDO GIL MARTIN por su ayuda, sin ella no hubiera sido posible realizar este trabajo.

. AL DR. LUIS IGLESIAS DIEZ por demostrarnos que cada paciente nos puede enseñar algo nuevo.

. A MIS COMPAÑEROS DEL HOSPITAL "12 DE OCTUBRE" Y DEL HOSPITAL "LA PAZ" por sus ánimos y ayuda.

. AL DR. JESUS CUEVAS SANTOS por su ayuda y amistad.

. A MI FAMILIA Y A MIS AMIGOS por su cariño y su paciencia.

A CRISTINA, A MARIA BELEN

INDICE.-

. INTRODUCCION.....	1-12
1. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA, CARACTERISTICAS GENERALES....	2
2. ENFERMEDADES CUTANEAS ASOCIADAS A ESPONGIOSIS EOSINOFILICA.....	2-4
3. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOIMMUNES.....	4-12
A. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGO.....	4-8
B. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO....	8-10
C. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y OTRAS DERMATOSIS AMPOLLOSAS AUTOIMMUNES.....	10-12
. OBJETIVOS.....	13-14
. MATERIAL Y METODOS.....	15-21
1, MATERIAL.....	16
2. METODOS.....	17-21
.TIPO DE ESTUDIO.....	17
. ETAPAS DEL ESTUDIO.....	17-21
A. PACIENTES CON PENFIGO.....	17-19
B. PACIENTES CON PENFIGOIDE AMPOLLOSO.....	19-21
. RESULTADOS.....	22-86
A. GRUPO PENFIGO.....	23-29
. DOCUMENTACION FOIOGRAFICA PENFIGO Y E. EOSINOFILICA.	30-33
. TABLAS I/VI.....	34-40
. TABLAS VII/IX.....	41-47
. TABLAS X/XII.....	48-51
. TABLAS XIII/XV.....	52-55

B. GRUPO PENFIGOIDE AMPOLLOSO.....	56-60
. DOCUMENTACION FOTOGRAFICA PENFIGOIDE Y E. EOSINOFILICA.	61-63
. TABLAS XVI/XX.....	64-70
. TABLAS XXI/XXIII.....	71-86
. DISCUSION.....	87-165
A. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGO.....	88-162
. RESUMEN HISTORICO.....	88-89
. LIMITES DE LA REVISION BIBLIOGRAFICA.....	90-91
. DISCUSION BIBLIOGRAFICA.....	91-101
. TABLA XXIV.....	102-111
. TABLA XXV.....	112-121
. TABLA XXVI.....	122-131
. TABLA XXVII.....	132-141
. TABLA XXVIII.....	142-151
. TABLA XXIX.....	152-161
B. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO.....	162-165
. CONCLUSIONES.....	166-168
A. PENFIGO Y ESPONGIOSIS EOSINOFILICA.....	167
B. PENFIGOIDE AMPOLLOSO Y ESPONGIOSIS EOSINOFILICA.....	168
. BIBLIOGRAFIA.....	169-178

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION.-

1.- ESPONGIOSIS EOSINOFILICA. CARACTERISTICAS GENERALES.-

La espongiosis eosinofílica (EEO) es un patrón reaccional de la epidermis, caracterizado por edema intercelular (espongiosis) asociado a exocitosis por eosinófilos (1).

El término "espongiosis eosinofílica" fué acuñado por Emmerson y Wilson Jones (2) en su publicación sobre la incidencia y características de este patrón en pacientes con distintas formas de pénfigo.

Para Ackerman (3), la EEO es un proceso poco común, si se compara con la frecuencia de presentación de la espongiosis linfocítica.

El edema intercelular afecta fundamentalmente a los dos tercios inferiores de la epidermis, siendo su intensidad muy variable. Comienza como focos discretos, que pueden aumentar de tamaño y, eventualmente, coalescer con focos espongióticos vecinos, dando así, una imagen de vesículas o ampollas intraepidérmicas (3).

Las alteraciones dérmicas son poco específicas. Suelen asociarse edema en dermis superficial e infiltrados inflamatorios, que contienen un número variable de eosinófilos (1).

Es preciso tener en cuenta que la EEO es un patrón histológico y no, una entidad clinico-patológica. Por ello, ante el hallazgo de dicho patrón, es necesario valorar otras alteraciones dérmicas y/o epidérmicas concomitantes junto con los resultados del estudio inmunopatológico y la información clínica, ya que todo ello puede ayudarnos a definir el proceso de base (1, 4).

2.- ENFERMEDADES CUTANEAS ASOCIADAS A ESPONGIOSIS EOSINOFILICA.-

La primera dermatosis que se relacionó con la EEO fué la fase inicial vesículo-ampollosa de la Incontinencia Pigmenti (5, 6, 7). En esta

dermatosis, además de la imagen de EEO, podemos ver células disqueratóicas y un infiltrado perivascular linfocitario (4) que, junto a la correlación clínica, nos permite hacer un diagnóstico correcto.

Otras dos entidades en las que la presencia de EEO es frecuente, son el Eritema tóxico del recién nacido y la Foliculitis eosinofílica. En el primer caso, pueden verse acúmulos de eosinófilos a nivel infundibulofolículo o subcórneo (8). La segunda fué descrita por Ofuji (9) en 1970, y se caracteriza por la infiltración eosinofílica de la porción superficial del folículo piloso. Es en el área epidérmica interfolicular, donde puede observarse la imagen de EEO (10, 11, 12).

Con una frecuencia menor, podemos encontrar EEO en otras dermatosis. En las reacciones a artrópodos (3, 4, 13), la EEO puede ser focal o difusa, y acompañarse de un infiltrado perivascular e intersticial con abundantes eosinófilos. En la escabiosis (3) la EEO se encuentra próxima al canal labrado por el ácaro. En los nódulos de los ordeñadores (1, 4) puede coexistir con vesículas secundarias a degeneración balonizante y reticular de los queratinocitos. También se encuentran células multinucleadas o con inclusiones intranucleares o intracitoplasmáticas. Puede existir hiperplasia epidérmica pseudoepiteliomatosa y reacción dérmica con edema e infiltrado inflamatorio mixto. Tras el aislamiento del virus o el estudio con microscopio electrónico puede hacerse, en la mayoría de los casos, un diagnóstico definitivo.

En la fase aguda del eczema (3, 4) suele encontrarse exocitosis mixta con linfocitos y eosinófilos y un infiltrado perivascular linfocítico.

Se ha descrito patrón de EEO en las micosis superficiales (14), en toxicodermias (4) incluyendo el Exantema fijo medicamentoso (15). En las reacciones a drogas puede asociarse EEO focal con un infiltrado inflamatorio moderado, mixto, perivascular con eosinófilos intersticiales.

En el síndrome hipereosinofílico (4) la histología es similar a la

descrita en las toxicodermias. En el síndrome de Wells la EEO es intensa, con formación de vesículas. Los eosinófilos alcanzan el tejido celular subcutáneo y pueden observarse figuras "en llama" (4).

3.- ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOIMMUNES.-

A.- ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGO.-

Con el término "pénfigo" (16) se denomina un grupo de enfermedades ampollosas, que afectan a piel y mucosas, de naturaleza autoinmune, caracterizadas histológicamente por la acantolisis (17) e inmunopatológica-mente por el depósito de inmunoglobulinas y/o complemento a nivel de la sustancia intercelular epidérmica (18).

Se desconocen cuales son los factores que precipitan el proceso autoinmune, si bien, pudieran estar relacionados con factores genéticos, asociación con HLA-DR4 (19), y/o alteraciones en la compleja organización del sistema de inmunidad celular (20).

La acantolisis sería la manifestación de la pérdida de adherencia celular producida por la plasmina (21). La transformación del plasminógeno intracelular a plasmina sería estimulada por la unión de autoanticuerpos (22), en su mayor parte de tipo Ig G, a un antígeno localizado en la superficie celular. Este antígeno no se ha caracterizado en su totalidad, pero parece estar relacionado con distintas glicoproteínas de la membrana celular. En el pénfigo vulgar su peso molecular sería de 210 kd y en el pénfigo foliáceo de 160 kd (23, 24).

Para la producción de la acantolisis no se precisa complemento. Los anticuerpos del pénfigo son capaces de fijarlo (22). Esta unión podría amplificar el proceso inflamatorio (25).

Dentro del grupo pénfigo se reconocen dos grandes subtipos, vulgar y foliáceo, que a su vez presentan distintas variantes. Como formas, posiblemente especiales, se reconocen el pénfigo paraneoplásico y el inducido.

Las características que diferencian a los dos grandes subtipos son tanto clínicas como histológicas:

a. Características clínicas.- El pénfigo es una enfermedad que puede afectar a los dos sexos por igual. Parece existir una mayor incidencia en personas de raza judía (16).

El pénfigo vulgar se considera la forma más severa de pénfigo. Es más común entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Se caracteriza por lesiones ampollosas flácidas que, generalmente, asientan sobre piel de aspecto normal. Suelen acompañarse de prurito o dolor. Al curar dejan hiperpigmentación transitoria. Se observa afectación mucosa, generalmente oral, en el 90% de los casos, pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad en el 50-70%. También se han descrito lesiones mucosas faríngea, laríngea, esofágica, conjuntival, genital etc.

Antes de la introducción de los corticoides sistémicos en su tratamiento, se consideraba una enfermedad mortal. El fallecimiento era secundario a sepsis y/o alteraciones debidas a la pérdida importante de proteínas, agua y electrolitos por las lesiones cutáneas.

El pénfigo vegetante es una variante poco frecuente del pénfigo vulgar. Suele afectar a pacientes más jóvenes. Se distinguen dos formas en base a características clinico-evolutivas (19).

El pénfigo foliáceo se caracteriza por brotes recurrentes de erosiones superficiales y lesiones eritematosas erosivo-costrosas. Son menos frecuentes las lesiones ampollosas. La afectación oral es poco frecuente. La distribución preferente de las lesiones es en áreas de cuero cabelludo, cara o tronco. También puede manifestarse como una eritrodermia exfoliativa,

El pénfigo eritematoso, o síndrome de Senear-Usher, las lesiones son eritematodescamativas o hiperqueratósicas, con disposición facial en "ala de mariposa". También se afectan la espalda y el área preesternal. No hay

lesiones en mucosas. Los resultados deñ estudio inmunopatológico muestran una combinación de pénfigo y lupus eritematoso. Los anticuerpos antinucleares son positivos en el 30-80% de los casos.

b. Características histológicas.- Los cambios histológicos más precoces en el pénfigo vulgar son la presencia de edema y la ruptura de las uniones intercelulares por encima de la capa basal epidérmica. Como consecuencia de lo anterior, se forma una ampolla suprabasal que contiene polinucleares y células acantolíticas. Estas muestran, a menudo cambios morfológicos, tales como un núcleo hiper cromático y un citoplasma homogéneo, que les da un aspecto peculiar. En ocasiones puede verse la acantolisis en el epitelio anexial. Las células basales, a pesar des estas separadas unas de otras por el edema intercelular, permanecen unidas a la membrana basal, mostrando la imagen denominada como "en hilera de lápidas".

En el pénfigo vegetante existen, además de lo mencionado en el pénfigo vulgar, acantosis con papilomatosis y abscesos intraepidérmicos de eosinófilos. Estos Itimos son característicos del proceso.

En los pénfigos foliáceo, eritematoso, variante del anterior, y en el fogo selvajem, la acantolisis se localiza en la capa granulosa o inmediatamente por debajo de ella (16).

La alteración dérmica en las lesiones de pénfigo suele tener poca trascendencia. Lo mismo ocurre con la exocitosis intraepidérmica de células inflamatorias , con excepción de los abscesos eosinofílicos del pénfigo vegetante. Sin embargo, en algunos casos de pénfigo, puede verse exocitosis de eosinófilos asociada a espongirosis, esto es, imagen de espongirosis eosinofílica. Dicho patrón puede aparecer incluso antes de que pueda observarse la acantolisis (2).

La espongirosis eosinofílica no es un fenómeno exclusivo del pénfigo vulgar (2, 4, 26-38), sino que también se ha descrito, con mayor frecuencia si cabe, en pacientes afectos de pénfigo foliáceo (2, 26, 29, 34, 37,

39-48). Algunos de los casos publicados son pénfigos vegetantes (4, 34, 43, 49, 50). Otros están asociados a neoplasias (51-56) o son pénfigos inducidos (57-61).

Los autores de dichos casos se enfrentan con un cuadro peculiar, que supone un reto diagnóstico. Las características generales del proceso pueden resumirse en cuatro puntos:

1. presentación clínica atípica, que en el 39% recuerda a la dermatitis herpetiforme. En un 8% se parece al penfigoide ampoloso. En otros casos es compatible con dermatosis tales como; impétigo (62, 63), eritema anular centrífugo (38, 64-66), pitiriasis rosada (67), urticaria (38, 68) etc.

En algunos casos el aspecto morfológico inicial de las lesiones cambia a lo largo de la evolución, observándose entonces un cuadro más parecido al descrito en las distintas formas de pénfigo.

2. imagen de EEO en las biopsias iniciales. En el 21% de los casos la EEO no se asocia a acantolisis en ningún momento de la evolución.

3. resultados de inmunofluorescencia directa y/o indirecta similares a los de los pacientes con pénfigo sin EEO. Es en los resultados de este estudio en lo que se apoyan los autores de los casos sin acantolisis para afirmar que el proceso padecido por sus enfermos pertenece al grupo de los pénfigos.

4. respuesta variable al tratamiento con sulfona.

c.- Características inmunopatológicas.-

. Inmunofluorescencia directa (IFD): se considera que el 100% de los pacientes con enfermedad activa tienen depósito de inmunoglobulina de tipo G en la sustancia intercelular epidérmica de piel perilesional. En el 30-50% de los casos tienen depósitos de Ig M o Ig A. En un 50% se encuentra depósito de C3 (16).

El patrón es igual en el pénfigo vulgar que en el foliáceo. En algunos casos de pénfigo foliáceo se han detectado depósitos de Igs exclusivamente a nivel de la capa granulosa (69).

El pénfigo eritematoso supone una excepción, ya que presenta depósito de Ig G tanto en sustancia intercelular como en membrana basal (70). Un 30% de estos pacientes tienen anticuerpos antinucleares positivos (71).

. Immunofluorescencia indirecta (IFI): en un 80-90% de los casos se identifican anticuerpos circulantes, tipo Ig G, dirigidos contra la sustancia intercelular epidérmica.

Los mejores resultados se obtienen usando esófago de mono como sustrato en pacientes con pénfigo vulgar, y con esófago de cobaya, en los casos de pénfigo foliáceo (16).

Existe correlación entre el título de anticuerpos y el grado de actividad de la enfermedad.

A pesar de que estos hallazgos se consideran diagnósticos de pénfigo se han descrito anticuerpos circulantes antisustancia intercelular epidérmica en otras entidades. Entre éstas se encuentran: quemaduras térmicas (72), toxicodermias (73), penfigoide ampuloso (74, 75), necrolisis epidérmica tóxica (75), miastenia gravis (75), liquen plano (75) y lupus eritematoso sistémico (76).

B.- ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGOIDE.-

El penfigoide fué descrito por Lever en 1965. Es más frecuente, de dos a cuatro veces más, que el pénfigo. No tiene predilección racial ni por sexo. Suele afectar a personas mayores de 70 años.

Se define como una enfermedad ampulosa, autoinmune, caracterizada clínicamente por lesiones ampulosas a tensión. Estas pueden desarrollarse sobre piel de aspecto normal o sobre una base eritematoedematosa. La afectación mucosa, 10-45%, es menor que en el pénfigo.

Se han descrito distintas variantes clínicas: vesicular, polimórfica, vegetante, nodular y eritrodérmica.

Evoluciona en brotes, con remisiones prolongadas, aún sin tratamiento.

La eosinofilia es frecuente, describiéndose en el 50% de los casos.

Se han publicado diferentes asociaciones clínicas, en general con enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Parece ser que este hecho es casual, aunque quizás pudiera tener alguna importancia en el caso de la asociación con diabetes mellitus y psoriasis (77).

El dato histológico fundamental es la presencia de una ampolla subepidérmica. Ultraestructuralmente, esta ampolla se sitúa en la lámina lúcida.

Los cambios en la dermis superficial son muy variables. En las ampollas sobre piel de aspecto normal, el infiltrado inflamatorio es discreto, perivascular y contiene algún eosinófilo. En las lesiones con componente inflamatorio macroscópico, el infiltrado es más numeroso y también contiene un mayor número de eosinófilos. Estos pueden dar lugar a pequeños abscesos en las papilas dérmicas.

Los resultados del estudio de IFD revelan, en un 95% de los casos, depósito de inmunoglobulinas, fundamentalmente Ig G, y complemento en la membrana basal con un patrón lineal. Este es un hallazgo esencial pero no exclusivo del penfigoide ya que también puede verse en la epidermolisis ampollosa adquirida. Los depósitos en el penfigoide están en la lámina lúcida y en la epidermolisis ampollosa adquirida en encuentran en la lámina densa (80).

En un 65-80% de los pacientes se demuestran anticuerpos circulantes antimembrana basal. No se correlacionan el título con el grado de actividad de la enfermedad. No son específicos del penfigoide, ya que, aunque con frecuencia menor y a títulos más bajos, se han encontrado en herpes gestationis, epidermolisis ampollosa adquirida y lupus eritematoso sistémico con lesiones ampollosas (80).

Se desconoce cuales son el mecanismo patogénico y el antígeno involucrados en el desarrollo del penfigoide ampollosa. Respecto a este último parece tratarse de una macromolécula sintetizada por queratinocitos, rela-

cionada con los filamentos intermedios y hemidesmosomas basales. Se compone de varias subunidades unidas por puentes disulfuro. Su peso molecular es de 220-240 kd. Parece tener un papel importante en la adherencia dermoepidérmica.

En cuanto al mecanismo patogénico, la hipótesis más aceptada, aunque por distintas razones cuestionada en la actualidad (80) afirma que los anticuerpos se unen a la membrana basal, activando el complemento. Esto da lugar a la formación de factores quimiotácticos derivados del complemento que son los encargados de atraer y activar a los leucocitos. Estos finalmente, liberando enzimas lisosómicas, degradarían la membrana basal.

Existen pocas referencias (4, 34, 37, 79-82) sobre pacientes con penfigoide en los que se haya encontrado imagen de EEO. Sin embargo, para Crotty (4) la dermatosis que con más frecuencia se asocia con EEO es el penfigoide ampuloso. En distintas series, la incidencia de esta asociación varía entre el 11-60% (34) y el 24% (81).

La EEO en el penfigoide suele ser focal. Afecta a las capas inferiores de la epidermis. Es variable la frecuencia con la que se asocia a un ampolla subepidérmica.

Valorando el conjunto de los datos publicados, puede decirse que el penfigoide ampuloso con EEO se relaciona con pacientes del sexo femenino, mayores de 70 años, que presentan lesiones de tipo urticariforme, muy pruriginosas y que responden al tratamiento con prednisona oral.

C.- ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y OTRAS DEMATOSIS AMPOLLOSAS AUTOIMMUNES.-

Se ha descrito patrón de EEO en el penfigoide cicatricial (4) con resultados histológicos similares a los descritos en los casos de la fase urticarial del penfigoide ampuloso.

También se ha publicado su asociación con la dermatitis herpetiforme. En la revisión de Stavropoulos (37) la incidencia fué del 6-66%. El depósito granular a nivel de la membrana basal de Ig A en las biopsias de piel sana, puede ayudarnos para realizar el diagnóstico (1).

La presencia de EEO en el herpes gestationis es mencionada por Ackerman (3). Otros autores aportan su experiencia sobre el tema (4, 34). En la revisión de Sasche (34) la incidencia de EEO en el herpes gestationis fué del 25%. Tanto esta autora como Crotty (4) afirman que en estos casos la EEO es focal y próxima a la ampolla subepidérmica. En un caso (34) se encuentra depósito de C3 a nivel de membrana basal.

Crotty (4) comunica un caso de dermatosis pustular subcórnea en el que , junto a la pústula subcórnea, se observa EEO focal.

Malhotra (83) comunica en 1986 el primer caso de EEO en enfermedad de Hailey-Hailey.

Chorzelsky (84) fué el primero en comunicar un caso de pénfigo-penfigoide asociado a EEO. El examen histológico de tres lesiones mostró en un caso ampollas intraepidérmicas con acantolisis y EEO, en otro ampolla subepidérmica y EEO y en la tercera una combinación de los hallazgos anteriores. Los resultados de la IFD mostraron depósitos de Ig G y C4 en la sustancia intercelular y de Ig G, Ig A y C4 en la membrana basal. La IFI fué positiva tanto para anticuerpos antimembrana basal como para anticuerpos antisustancia intercelular.

En 1978, Degos (85) publica el caso de una mujer de 65 años con lesiones tipo eritema anular centrífugo y erosiones orales. En la histología coexisten EEO y acantolisis, si bien ésta era difícil de encontrar. Los resultados de la IFD mostraron un patrón mixto pénfigo-penfigoide. La IFI fué positiva para anticuerpos antisustancia intercelular. El cuadro cedió tras tratamiento con Sulfona.

Posteriormente Pearson (49) describe el caso de una paciente con lesiones ampollosas de un año de evolución. En la histología hay EEO asociada con acantolisis. La IFD de tipo mixto y la IFI negativa.

En la serie de Crotty (4) se recoge un caso que denomina como enfermedad ampollosa mixta. A nivel de la unión dermoepidérmica aprecia intensa EEO y en dermis papilar un infiltrado inflamatorio perivascular con un número moderado de eosinófilos. La IFD fué similar a la de los casos ante-

riores.

Por último, Ortiz Romero (86) aporta un caso en un varón de 62 años, con lesiones orales y lesiones cutáneas que recuerdan al eritema giratum en abdomen y antebrazos. En las biopsias iniciales observa EEO asociada a ampollas localizadas tanto a nivel intra como subepidérmico, sin acantolisis. En el infiltrado dérmico hay un gran número de eosinófilos. Las IFD e IFI son compatibles con pénfigo. Posteriormente se asocia la acantolisis, la IFD ofrece un patrón mixto de pénfigo-penfigoide.

OBJETIVOS

OBJETIVOS.-

El objetivo final de esta Tesis es el de llegar a un mejor conocimiento de aquellos pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso, en los que la espongiosis eosinofílica constituye uno de los datos histológicos en las biopsias de sus lesiones cutáneas.

Para conseguir dicho objetivo, trataremos de responder a las siguientes preguntas:

1. ¿cuál es la incidencia de la espongiosis eosinofílica en las biopsias cutáneas de dichos pacientes?.
2. ¿ Qué características histológicas presenta dicho patrón?.
3. ¿Comparten esos pacientes alguna característica que les distinga del resto de los pacientes con sus mismas enfermedades sin espongiosis eosinofílica en la histología cutánea?.
4. ¿Son similares nuestros resultados a los publicados en la literatura sobre este tema?.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

MATERIAL.-

Pacientes diagnosticados de Pénfigo y Penfigoide, valorados en el Servicio de Dermatología del hospital " 12 de Octubre" de Madrid, durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 1980 y el 31 de Diciembre de 1991.

MÉTODOS.-

. TIPO DE ESTUDIO.- Retrospectivo.

. ETAPAS DEL ESTUDIO.-

A. PACIENTES CON PENFIGO.-

1. Búsqueda en el archivo del Servicio de Dermatología de todas aquellas historias clínicas en las que constaba el diagnóstico de Pénfigo.
2. Valoración de todas las preparaciones histológicas (tinción de Hematoxilina-eosina) correspondientes a los pacientes de dichas historias clínicas.
3. Separación de aquellas muestras con patrón de Espongiosis eosinofílica (EEO), definiendo ésta como la presencia de edema intercelular a nivel epidérmico, asociado a exocitosis por eosinófilos.
4. Estudio histológico detallado de dichas biopsias, valorando:
 - a. Disposición del patrón de la EEO, distinguiendo dos formas:
 - difusa, si la EEO afecta a la mayor parte de la extensión de la epidermis contenida en la preparación.
 - focal, si la afectación es parcial.
 - b. Nivel de afectación epidérmica por la EEO, aceptando dos variables:
 - espesor total, cuando se ven datos de EEO en todas las capas epidérmicas.
 - espesor parcial, en caso contrario. Distinguimos tres niveles según la capa epidérmica afectada: bajo (capa basal), medio (estrato espinoso) y alto (capa granulosa). Anotamos sus posibles combinaciones.

c. Asociación de EEO y acantolisis. Según se diera o no, dividimos las muestras en dos patrones:

- Espongiosis eosinofílica pura: no asociada a acantolisis.
- Espongiosis eosinofílica mixta: coexistencia de EEO y acantolisis en la misma preparación histológica.

Anotamos en estos últimos casos la relación espacial entre la EEO y la acantolisis.

d. Estudio de la intensidad, disposición y composición del infiltrado dérmico subyacente.

e. Evolución cronológica de los patrones de EEO antes mencionados en cada paciente. Consideramos como Espongiosis eosinofílica alterna cuando en un mismo paciente, unas biopsias muestran patrón de EEO pura, y otras acantolisis sin EEO.

5. Valoración en los pacientes con Pénfigo y EEO de los siguientes datos:

- Datos epidemiológicos: número de pacientes, sexo, edad, patología asociada y tiempo de evolución.
- Datos clínicos: morfología y localización de las lesiones cutáneas, afectación de mucosas y síntomas subjetivos.
- Datos analíticos: eosinofilia relativa en el hemograma (Coulter), considerando como tal la superior a un 5% del total de leucocitos.
- Resultados del estudio de Inmunofluorescencia directa (IFD), realizada sobre piel perilesional, según técnica habitual (). Se utilizaron antisueros de cabra anti-immunoglobulinas y antiC3 humanos, conjugados con fluoresceína F/P 2-4 (KENT, USA) a dilución 1:1 M. Valoración con microscopio UV Leitz Dialux 20. Consideramos resultado positivo cuando se encontró depósito de inmunoglobulinas y/o complemento en la sustancia intercelular epidérmica.
- Resultados del estudio de Inmunofluorescencia indirecta (IFI), reali-

zado con suero del paciente, según técnica habitual (). El sustrato fué esófago de mono comercial (ATOM, ESPAÑA). Como antisueros se utilizaron los de ratón marcados con fluoresceína (DAKO, DENMARK). Se realizó la lectura con microscopio UV Nikon. Se valoró como positiva cuando se encontró depósito de inmunoglobulinas y/o complemento en sustancia intercelular.

- Diagnóstico final.
- Terapéutica realizada.
- Evolución clínica.

6. Comparación de los resultados de las variables anteriores con los correspondientes a nuestros pacientes con Pénfigo sin EEO.

7. Valoración de la bibliografía encontrada relativa a pacientes con Pénfigo y EEO , comparando dichos hallazgos con nuestros resultados.

8. Conclusiones finales.

B. PACIENTES CON PENFIGOIDE.-

1. Búsqueda en el mismo archivo de todas las historias clínicas en las que constaba el diagnóstico de Penfigoide.
2. Valoración de las preparaciones histológicas (tinción Hematoxilina-eosina) de los pacientes de dichas historias.
3. Separación de las que mostraban patrón de espongiosis eosinofílica.
4. Estudio detallado de dichas biopsias, valorando:
 - a. Disposición del patrón de EEO, distinguiendo los mismos apartados que en el estudio de Pénfigo.
 - b. Nivel de afectación epidérmica, medido con los mismos parámetros que el apartado de Pénfigo.
 - c. Asociación de espongiosis eosinofílica a hendidura subepidérmica, anotando si ésta última era inicial o ya estaba completamente formada y cuál era la relación espacial entre la EEO y la ampolla subepidérmica.
 - d. Intensidad del edema en dermis papilar.
 - e. Estudio de la intensidad, disposición y composición del infiltrado dérmico.
5. Valoración de los mismos datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, terapéuticos y evolutivos referidos en el apartado de Pénfigo. Los resultados de IFD e IFI, realizadas con los mismos materiales y técnicas indicados previamente, los referimos a la presencia de un depósito de inmunoglobulinas y/ o complemento de tipo lineal a nivel de la membrana basal.
6. Comparación de los resultados anteriores con los correspondientes a los de nuestros pacientes con Penfigoide sin espongiosis eosinofílica.

7. Revisión bibliográfica sobre el tema, con discusión de nuestros resultados.

8. Conclusiones finales.

RESULTADOS

RESULTADOS.-

A. GRUPO PENFIGO.-

1. NUMERO TOTAL DE PACIENTES.- 46. Esto equivale al 0'08% del total de pacientes valorados en el Servicio de Dermatología del hospital "12 de Octubre" de Madrid en el mismo período de tiempo del estudio.

2. NUMERO TOTAL DE BIOPSIAS EXAMINADAS.- 94.

3. RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOLOGICO.- De las 94 biopsias, encontramos imagen de Espongiosis Eosinofílica en 16. Estas pertenecían a 6 pacientes. También correspondían a estos pacientes 8 de las biopsias en las que no encontramos EEO.

4. Los resultados del ESTUDIO HISTOLOGICO DETALLADO de las biopsias con EEO se recogen en la TABLA I.

En el 50% de los casos, la lesión cutánea biopsiada fué una ampolla que asentaba sobre piel de aspecto normal. El otro 50% correspondía a lesiones tipo placa eritematoedematosa con vesículo-ampollas en su superficie. No pudimos establecer una correlación entre el patrón histológico y la morfología de la lesión biopsiada.

a. La DISPOSICION de la EEO fué de tipo focal en las 16 biopsias. En 5 muestras (31'25%) los focos de EEO estaban muy próximos unos a otros.

b. En 9 biopsias (56'25%) la EEO afectaba a los 2/3 inferiores de la epidermis. En 5 biopsias (31'25%) la EEO alcanzaba al espesor total epidérmico. Dichas biopsias pertenecían a los dos pacientes con Pénfigo superficial. En las 2 biopsias restantes (12'50%) sólo se veía afectación de la capa basal. Estas últimas biopsias correspondían, una a cada uno, a los dos pacientes con Pénfigo vulgar.

La EEO se manifestó con la suficiente intensidad como para mostrar una imagen de vesiculación en 9 casos (56.25%). Este hallazgo fué especialmente llamativo en dos muestras (22.22%).

c. ASOCIACION CON ACANTOLISIS .- La encontramos en 9 biopsias (56.25%), que correspondían a los casos nos. 1, 2, 3, 5 y 6. En los tres primeros casos la acantolisis era suprabasal, y en los dos últimos subcórnea.

En todas estas muestras se vieron eosinófilos en el interior de la hendidura.

Por lo tanto, de las 16 biopsias, en 9 (56.25%) la EEO mostraba un patrón de tipo mixto, y en 7 (43.75%) el patrón era de EEO pura.

d. El edema en dermis papilar fué constante, aunque moderado.

La intensidad del infiltrado fué de media a moderada en 13 muestras (81.25%).

En 14 biopsias (87.50%) el infiltrado se localizó a nivel preferentemente perivascular. No había datos de vasculitis cutánea.

En todos los casos estaba compuesto por linfocitos, con algunos histiocitos y eosinófilos en porcentaje variable. Este último fué elevado en 10 biopsias (62.50%) y moderado en 3 (18.75%). Pudimos ver también eosinófilos entre las fibras de colágeno.

En las biopsias de los 20 pacientes con Pénfigo vulgar sin imagen de EEO, la intensidad del infiltrado fué menor. Sólo en tres casos era de localización preferentemente perivascular. En dos casos el número de eosinófilos era moderado.

En las muestras de los dos pacientes con Pénfigo vegetante sin EEO, existía un infiltrado inflamatorio mixto importante, de localización perivascular y con un gran número de eosinófilos en su composición. En las biopsias del paciente n. 1 podían verse abscesos de eosinófilos intraepidérmicos.

Las biopsias de los 9 pacientes con Pénfigo foliáceo sin EEO muestra-

ban un infiltrado inflamatorio poco abundante, de ubicación perivascular en 7 casos. Sólo en un caso el número de eosinófilos fué importante.

e. Evolución CRONOLÓGICA del patrón de EEO en cada paciente.- Los resultados se exponen en la TABLA II.

En los casos nos. 1 y 5 el primer hallazgo histológico fué la acantolisis no asociada a EEO. En el caso n. 1, la acantolisis fué suprabasal, siendo éste el único hallazgo en las cuatro primeras biopsias realizadas. En la quinta biopsia pudo verse la asociación de la acantolisis con la EEO. En el caso n. 5, las dos primeras biopsias mostraron una imagen de Pénfigo superficial con acantolisis subcórnea, y las dos últimas biopsias un patrón de EEO de tipo mixto.

En los casos nos. 2 y 3, la primera imagen histológica fué la de una EEO mixta, combinando EEO con acantolisis, en ambos casos suprabasal. Este patrón se repitió en la segunda biopsia del paciente n. 2. En la del caso n. 3, ya no se evidenciaba EEO, sino exclusivamente la acantolisis suprabasal.

En el caso n. 4, el patrón inicial fué de EEO pura. Dicho patrón se repitió en las seis biopsias realizadas a esta paciente.

En el caso n. 6 encontramos un patrón mixto en cuatro de las cinco biopsias que se le realizaron. La otra biopsia resultó inespecífica.

5. VALORACION DE LOS DATOS RECOGIDOS DE LA HISTORIA CLINICA.-

- DATOS EPIDEMIOLOGICOS.- (TABLA III):

. Número de pacientes: 6 (13% del total de pacientes diagnosticados de Pénfigo).

. Sexo: Varones: 3, Hembras: 3. Relación Varón: Hembra= 1:1.

. Edad: 21-82 años. El 66% tenía más de 60 años.

. Patología asociada: un paciente (caso n. 6) había sido diagnosticado de carcinoma epidermoide pulmonar (T2N3M0) localizado en lóbulo inferior de-

recho, cuatro meses antes del inicio de las lesiones cutáneas. Se consideró que el estadio del paciente era III-B y recibió tratamiento paliativo con Radioterapia.

. Tiempo de evolución del cuadro cutáneo.- En el 35% inferior o igual a un mes. En el 50% superior a un mes o inferior/igual a tres meses. El paciente restante refería un tiempo de evolución superior a 3 meses.

- DATOS CLINICOS.- (TABLA IV):

. LESIONES CUTANEAS.-

. MORFOLOGIA.- Las lesiones cutáneas más frecuentes fueron las ampollas sobre piel sana (83%). En la paciente n. 2 fué la única alteración cutánea. En los casos nos. 1 y 3 se acompañaban de lesiones de morfología gegetante.

En el 50% de los casos observamos lesiones cutáneas en forma de placas eritematoedematosas con vesiculo-ampollas en su superficie. En el caso n. 4 estas lesiones se acompañaban de ampollas sobre piel sana.

En los pacientes nos. 5 y 6 (33%) observamos lesiones de aspecto urticariano. El paciente n. 6 mostró inicialmente lesiones eritematoedematosas anulares, de crecimiento excéntrico, que recordaban al eritema anular centrífugo. Posteriormente aparecieron lesiones vesiculosas que asentaban sobre aquellas lesiones de forma ocasional, ya que también vimos lesiones de contenido líquido sobre piel de aspecto aparentemente normal.

. LOCALIZACION.- En los casos nos. 1 y 5 se apreciaban lesiones en cabeza. En ambos casos se acompañaba de afectación de tronco y extremidades. El tronco se afectó en todos los casos. Lo mismo ocurrió con las extremidades.

. AFECTACION DE MUCOSAS.-

Existió en el 50% de los casos. En los tres pacientes existían erosiones orales. El paciente n. 3 tuvo además lesiones erosivas en mucosa nasal.

. SINTOMAS SUBJETIVOS.-

El 50% refería dolor y el otro 50% prurito. En los casos nos. 4 y 5 el prurito fué muy intenso.

- DATOS ANALITICOS.- (TABLA IV).

En el 50% de los casos encontramos eosionfilia en sangre periférica. Fué transitoria en todos los casos. Pudimos relacionar su presencia con el inicio de alguno de los períodos de exacerbación clínica.

- RESULTADOS DE LA IFD.- (TABLA V).

Se realizó toma de piel perilesional en todos los enfermos.

No se pudo evaluar el resultado de la muestra del paciente n. 5 por fallo técnico. En los cinco pacientes restantes se demostró depósito de Ig G a nivel de sustancia intercelualr. En dos casos (nos. 1 y 3) existía además depósito de C3. En el caso n. 4 coexistía el depósito de Ig G con el de Ig A, aunque éste era muy débil.

- RESULTADOS DE LA IFI.- (TABLA V).

Se tomó suero de todos los pacientes.

En cinco casos la IFI fué positiva con valores que oscilaron entre 1/20 y 1/1280. En todos los casos existió una correlación positiva de las variaciones del título sérico con el grado de actividad de la enfermedad. Fué negativa en el caso n. 5 pero la toma del suero fué realizada en un momento en el que no existía gran afectación clínica.

- DIAGNOSTICO FINAL.-

El diagnóstico clíncio inicial había sido de Pénfigo en cuatro pacientes. En el caso n. 3 fué de Penfigoide y en el caso n. 6 de Eritema anular centrífugo.

En cuanto al diagnóstico final, en los casos nos. 1 y 2 fué de Pénfigo vulgar. En la paciente del caso n. 3 de Pénfigo vegetante. En los casos nos. 5 y 6 de Pénfigo foliáceo.

En la paciente del caso n. 4, el diagnóstico de Pénfigo se apoyó en la positividad del depósito de Ig G a nivel de sustancia intercelular visto en el estudio de IFD. En ningún momento se encontró acantolisis en las

biopsias realizadas.

- TERAPEUTICA REALIZADA.-

. INICIAL.- Prednisona a dosis altas en tres pacientes y a dosis medias en un paciente. En un paciente (caso n. 4) se asoció Prednisona a Sulfona. El paciente restante recibió sólo Sulfona.

. POSTERIOR.- Cuatro pacientes recibieron Prednisona a dosis medias o bajas asociada a Azatioprina. En dos pacientes se asoció Metotrexate a Prednisona. Un paciente recibió Prednisona asociada a Ciclosporina en una ocasión y en otra , Prednisona y Ciclofosfamida. Dos pacientes sólo precisaron Prednisona a dosis medias- bajas.

- EVOLUCION.-

. INICIAL.- Fué buena en todos los casos, excepto en el que recibió tratamiento con Sulfona.

. POSTERIOR.- En el paciente n. 1 hubo que asociar la Prednisona a distintos inmunosupresores. El mejor control se realizó con Prednisona y azatioprina. Esta combinación también resultó eficaz en el paciente n. 2 pudiendo suspenderse el tratamiento durante un año sin recidiva del cuadro clínico. Dicha asociación fué eficaz, pero hubo de suspenderse por hepatitis medicamentosa, en la paciente n, 3. Esta se controló con dosis medias de Prednisona oral. La paciente, de edad avanzada no acude a revisiones desde hace un año y medio. La dosis de Prednisona necesaria para el control de las lesiones en el caso n. 4 fué baja. En el paciente n. 5 fué también muy eficaz la asociación Prednisona y Azatioprina, encontrándose asintomático tras dos años de suspender el tratamiento. El paciente n. 6 se controló con Prednisona y Metotrexate. Posteriormente lo hizo con Prednisona a dosis bajas. Debido a su patología tumoral respiratoria no pudo seguirse la evolución.

6. COMPARACION CON LOS PACIENTES CON PENFIGO SIN ESPONGIOSIS EOSINOFILICA.-

Debido a que el número de pacientes es pequeño no creemos que puedan

conclusiones definitivas pero sí se pueden mostrar los principales puntos que les diferencian en nuestro estudio. En la exposición de aquellos puntos vamos a dividir en subgrupos ambos grupos de pacientes con Pénfigo, según el diagnóstico final al que se ha llegado.

. PACIENTES CON PENFIGO VULGAR.-

. Número de pacientes Pénfigo sin EEO: 20 (TABLAS VII, VIII Y IX).

. Número de pacientes Pénfigo con EEO: 2.

. Diferencias.

- Edad inferior a 45 años: 100% de los pacientes con Pénfigo vulgar y EEO frente al 30% de los pacientes con pénfigo vulgar sin EEO.

- Tiempo de evolución inferior o igual a 6 meses: 100% de los pacientes con Pénfigo vulgar y EEO frente al 30% de los pacientes con Pénfigo vulgar sin EEO.

- Eosinofilia: 50% de los pacientes con Pénfigo vulgar y EEO frente al 15% de los que no tenían EEO.

. PACIENTES CON PENFIGO VEGETANTE.-

. Número de pacientes Pénfigo sin EEO: 2 (TABLAS X, XI Y XII).

. Número de pacientes Pénfigo con EEO: 1.

. Diferencias:

- Edad superior de la paciente con Pénfigo vegetante y EEO.

- No eosinofilia en la misma paciente anterior.

. PACIENTES CON PENFIGO FOLIACEO.-

. Número de pacientes Pénfigo sin EEO: 9 (TABLAS XIII, XIV Y XV).

. Número de pacientes con Pénfigo sin EEO: 2.

. Diferencias:

- Asociación a neoplasia en un paciente con Pénfigo y EEO frente a ninguna asociación tumoral en el otro grupo.

- Tiempo de evolución inferior a tres meses en el 100% de los Pénfigos con EEO frente al 22% de los que no tienen EEO.

- Eosinofilia en el 50% de los que tienen EEO frente al 22% de los otros pacientes con Pénfigo sin EEO.

D O C U M E N T A C I O N

F O T O G R A F I C A

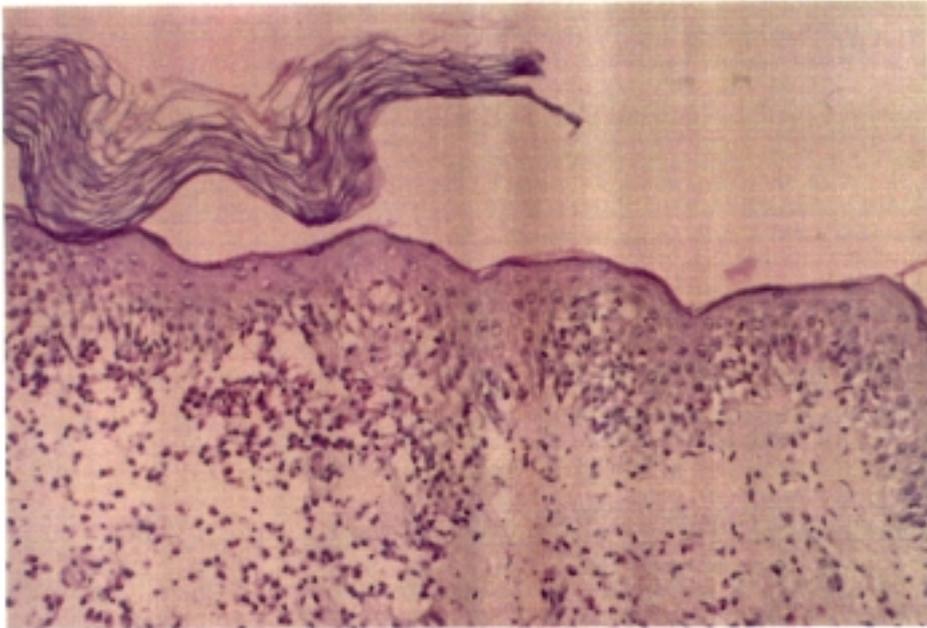
P E N F I G O Y E E O



PENFIGO Y EEO.- LESIONES ERITEMATOEDEMATOSAS CON VESICULAS

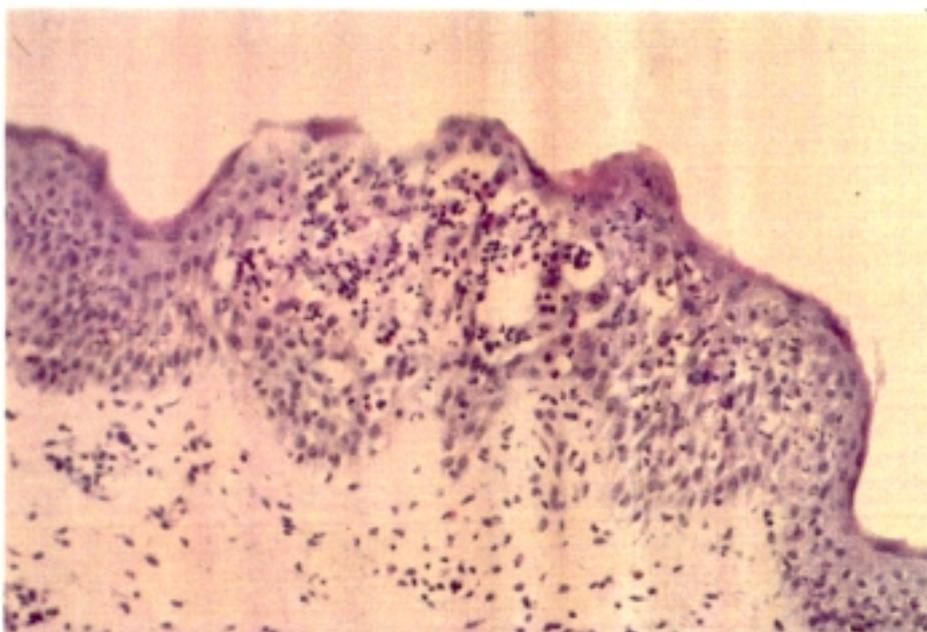
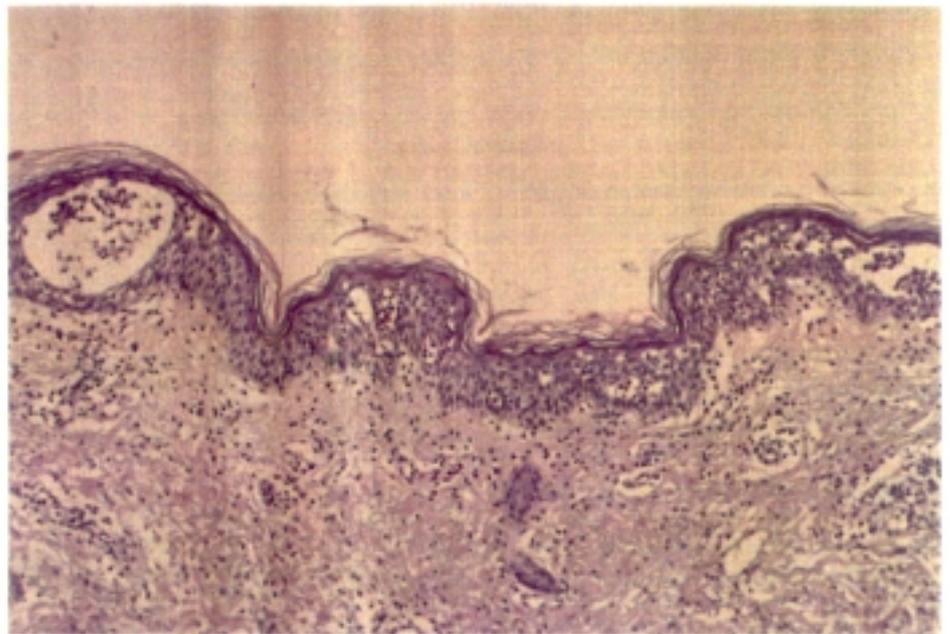
**PENFIGO Y EEO.- LESIONES
ERITEMATOEDEMATOSAS.**





**PENFIGO Y EEO.-
DISPOSICION FO-
CAL.**

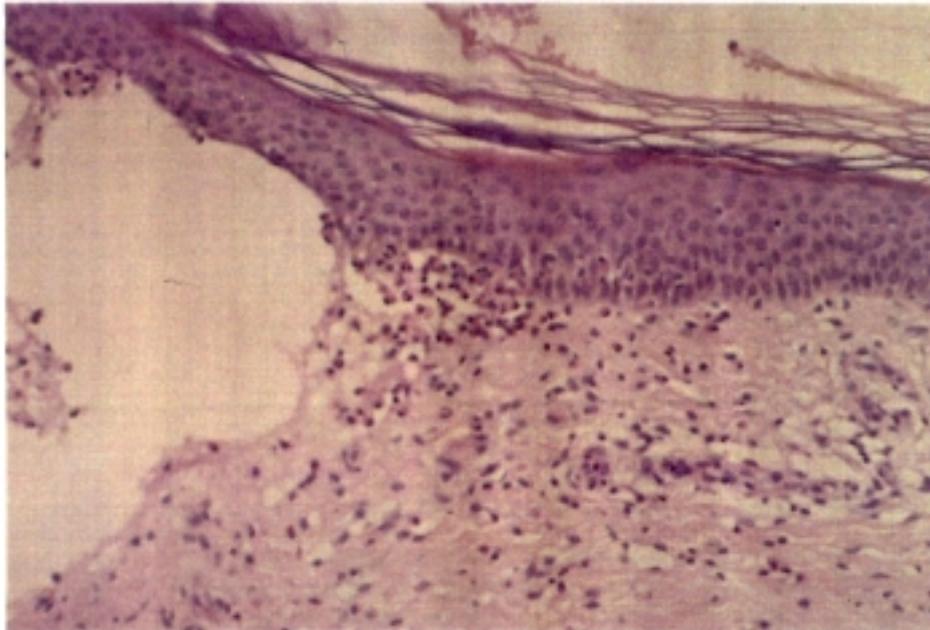
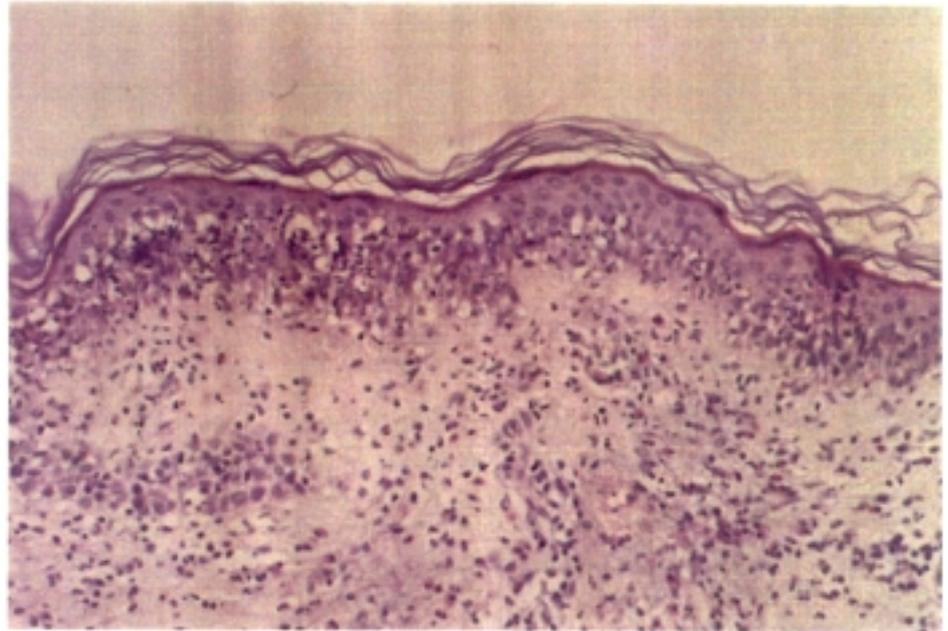
**PENFIGO Y EEO.-
VESICULAS.**



**PENFIGO Y EEO.-
DETALLE DE LAS
VESICULAS.**

PENFIGO Y EEO.-

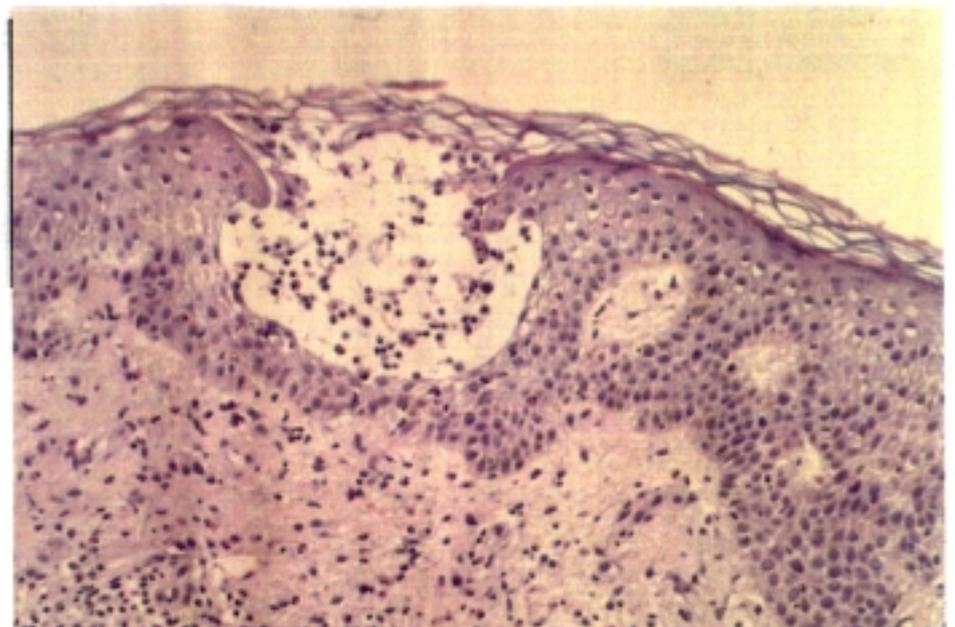
EEO PURA.



PENFIGO Y EEO.-
EEO MIXTA (ACAN-
TOLISIS SUPRABA-
SAL).

PENFIGO Y EEO.-

EEO MIXTA (ACAN-
TOLISIS SUBCORNEA).



T A B L A S I / V I

CASO	DISPOS. EEO		EEO ALTURA	EEO VESICULAS	ACANTOLISIS	EDEMA D P	INFILTRADO INFLAMATORIO			
	FOCAL	DIFUSA					INTENS.	LOCAL.	LINF.	H. EO.
1	+		1/3 INF.	SI	+ SB.	+	+	PV	+++	+ +
2	+		2/3 INF.	NO	+ SB.	+	+++	PV/DS	+++	+ +++
	+		1/2 INF.	NO	+ SB.	+	++	PV	+++	+ +++
3	+		2/3 INF.	NO	+ SB.	+	++	DS	+++	+ +
4	+		2/3 INF.	SI	-	++	++	PV	+++	+ ++
	+		2/3 INF.	SI	-	+	+++	PV/DS	+++	+ +++
	+		2/3 INF.	SI	-	+	++	PV/DS	+++	+ +++
	+		2/3 INF.	SI	-	+	++	DS	+++	+ +++
	+		2/3 INF.	NO	-	+	++	PV/DS	+++	+ ++
	+		2/3 INF.	NO	-	+	+	PV	+++	+ +
5	+		TOTAL	SI	+ SC.	+	++	PV	+++	+ +++
	+		TOTAL	NO	-	+	+	PV/DS	+++	+ +++
6	+		TOTAL	SI	+ SC.	+	+++	PV/DS	+++	+ +++
	+		TOTAL	NO	+ SC.	+	++	PV/DS	+++	+ +++
	+		2/3 INF.	SI	+ SC.	+	++	PV	+++	+ +++
	+		TOTAL	SI	+ SC	+	++	PV	+++	+ ++

CASO	BIOPSIA 1	BIOPSIA 2	BIOPSIA 3	BIOPSIA 4	BIOPSIA 5	BIOPSIA 6
1	ACANTOLISIS SUPRABASAL	ACANTOLISIS SUPRABASAL	ACANTOLISIS SUPRABASAL	ACANTOLISIS SUPRABASAL	EEO MIXTA	
2	EEO MIXTA	EEO MIXTA				
3	EEO MIXTA	ACANTOLISIS SUPRABASAL				
4	EEO PURA	EEO PURA	EEO PURA	EEO PURA	EEO PURA	EEO PURA
5	ACANTOLISIS SUBCORNEA	ACANTOLISIS SUBCORNEA	EEO MIXTA	EEO PURA		
6	EEO MIXTA	EEO MIXTA	INESPECIFICA	EEO MIXTA	EEO MIXTA	EEO MIXTA

TABLA II.- EVOLUCION DEL PATRON DE EEO EN CADA PACIENTE

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	TIEMPO DE EVOLUCION
1	VARON	21 AÑOS		3 MESES
2	HEMBRA	43 AÑOS		6 MESES
3	HEMBRA	82 AÑOS		15 DIAS
4	HEMBRA	63 AÑOS		2 MESES
5	VARON	76 AÑOS		1 5 MESES
6	VARON	63 AÑOS	CA PULMONAR	1 MES

TABLA III.- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES CON PENFIGO Y EEO.

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION					
	ERIT-ÉD PURAS	E-E CON AMP.	AMP.P.SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.	MUCOSAS	S. SUBJ.	EOSINOF.
1			+	VEGET.	+	+	+	ORAL	DOLOR	NO
2			+			+	+	ORAL	DOLOR	SI
3			+	VEGET.		+	+	NASAL ORAL	DOLOR	NO
4		+	+			+	+	NO	PRURITO	SI
5	+	+			+	+	+	NO	PRURITO	NO
6	+	+	+			+	+	NO	PRURITO	SI

TABLA IV.- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA EN S.P. PACIENTES PENFIGO Y EEO

CASO	ACANTOLISIS	HENDIDURA	IMMUNOFLOURESC. DIRECTA	IMMUNOFLUR. INDIRECTA
1	+	SUPRABASAL	POSITIVA IG G C3	POSITIVA 1/40-1/320
2	+	SUPRABSAL	POSITIVA IG G	POSITIVA 1/20-1/160
3	+	SUPRABASAL	POSITIVA IG G C3	POSITIVA 1/1280
4	-	NO	POSITIVA IG G A	POSITIVA 1/40
5	+	SUBCORNEA		NEGATIVA
6	+	SUBCORNEA	POSITIVA IG G	POSITIVA 1/80

TABLA V.- RESULTADOS HISTOLOGIA, IFD E IFI PACIENTES PENFIGO Y EEO.

CASO	S	P	P + S	P + A	P + MTX	P + CF	P + CP
1		SI		SI	SI	SI	SI
2		SI		SI			
3		SI		SI			
4		SI	SI				
5		SI		SI			
6	SI	SI	SI		SI		

TABLA VI.- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGO Y EEO.

T A B L A S V I I / I X

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
1	HEMBRA	45 AÑOS		6 MESES
2	HEMBRA	76 AÑOS		3 MESES
3	HEMBRA	40 AÑOS	LINFOMA NO HODGKIN	2 MESES
4	HEMBRA	78 AÑOS		1 AÑO
5	VARON	67 AÑOS		3 MESES
6	HEMBRA	56 AÑOS	A. REUMATOIDE SERO +	4 MESES
7	HEMBRA	45 AÑOS		1 AÑO
8	VARON	71 AÑOS		3 MESES
9	HEMBRA	36 AÑOS		1 AÑO
10	HEMBRA	53 AÑOS		20 DIAS

TABLA VII.- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES CON PENFIGO VULGAR SIN EEO

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
11	HEMBRA	73 AÑOS		2 MESES
12	HEMBRA	51 AÑOS		3 AÑOS
13	VARON	19 AÑOS		4 MESES
14	HEMBRA	71 AÑOS		7 MESES
15	HEMBRA	52 AÑOS		4 MESES
16	VARON	55 AÑOS		6 MESES
17	HEMBRA	57 AÑOS		2 MESES
18	VARON	43 AÑOS		6 MESES
19	VARON	63 AÑOS		15 DIAS
20	VARON	31 AÑOS		2 MESES

TABLA VII (CONT.).- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES CON PENFIGO VULGAR SIN EEO

CASO	LESIONES CUTANEAS					LOCALIZACION					
	ERIT-ED	PURAS	E-E CON AMP.	AMP. P. SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.	MUCOSAS	S. SUB.	EOSINOF.
1				+	VEG.	+			ORAL	DOLOR	NO
2				+	VEG		+	+	ORAL	DOLOR	SI
3				+		+	+		ORAL GENIT.	DOLOR	NO
4				+		+	+	+	ORAL GENIT.	DOLOR	SI
5				+			+	+	ORAL	DOLOR	NO
6				+			+	+		NO	NO
7									ORAL	DOLOR	NO
8			+	+		+	+	+		PRURIT.	NO
9				+		+	+		ORAL	DOLOR	NO
10				+			+	+	ORAL GENIT.	PRURIT.	NO

TABLA VIII.- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA EN S. P. PACIENTES CON PENFIGO VULGAR SIN EEO

CASO	LESIONES CUTANEAS					LOCALIZACION						
	ERIT-ED	PURAS	E-E CON AMP.	AMP. P. SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.	MUCOSAS	S. SUB.	EOSINOF.	
11				+			+	+	ORAL GENIT.	DOLOR	NO	
12				+			+	+	ORAL	DOLOR	NO	
13									ORAL	DOLOR	NO	
14				+			+		ORAL	PRURIT.	NO	
15			+	+			+		ORAL	PRURIT.	NO	
16				+		+	+		ORAL	DOLOR	SI	
17			+				+		ORAL	DOLOR	NO	
18			+	+			+		ORAL GENIT.	DOLOR	NO	
19			+	+			+	+	ORAL	DOLOR	NO	
20									ORAL	DOLOR	NO	

TABLA VIII (CONT.).- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA EN S. P. PACIENTES CON PENFIGO VULGAR SIN EEO

CASO	S	P	P + S	P + A	P + MTX	P + CP	MTX	P + CF
1		+		-	-	-		
2		+		-	-			
3		+			-		-	
4		+						
5		+		+	-			
6	-	+						
7		+		+		-		
8		+			-			
9		+			-			
10		+		-	+			

TABLA IX.- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES CON PENFIGO VULGAR SIN EEO

CASO	S	P	P + S	P + A	P + MTX	P + CP	MTX	P + CF
11		+		+	-			
12		+			-			
13		+						
14				+				
15		+		+				
16		+		+				
17		+		+				
18		+		-	+			
19		+		+				
20		+		+				

TABLA IX (CONT.) - TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES CON PENFIGO VULGAR SIN EEO

T A B L A S X / X I I

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
1	HEMBRA	39 AÑOS		3 SEMANAS
2	VARON	54 AÑOS		20 DIAS

TABLA X.- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES CON PENFIGO VEGETANTE SIN EEO

CASO	LESIONES CUTANEAS					LOCALIZACION						
	ERIT-ED	PURAS	E-E DON	AMP.	AMP. P. SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.	MUCOSAS	S. SUB.	EOSINOF.
1					+	VEG.	+	+	+	ORAL GENITAL	DOLOR	SI
2					+	VEG.	+	+	+	ORAL	DOLOR	SI

TABLA XI.- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA EN S. P. PACIENTES CON PENFIGO VEGETANTE SIN EEO

CASO	S	P	P + S	P + A	P + MTX	P + CP	MTX	P + CF
1		+		+		-		-
2		+			+			

TABLA XII.- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES CON PENFIGO VEGETANTE SIN EEO

T A B L A S X I I I / X V

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION					
	ERIT.ED	E-E CON AMP.	AMP. P. SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.	MUCOSAS	S. SUB.	EOSIN
1			+	ERIT. DESC.	+	+	+		DOLOR	NO
2			+	ERIT. DESC.	+	+	+	ORAL	PRURITO	NO
3		+				+	+		PRURITO	NO
4	+		+	ERIT. DESC.	+	+	+		PRURITO	NO
5			+		+				ESCOZOR	NO
6		+			+	+			PRURITO	NO
7	+	+			+	+	+		PRURITO	SI
8		+		ERIT. DESC.	+	+	+		PRURITO	NO
9		+			+	+	+		PRURITO	NO

TABLA XIV.- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA EN S. P. PACIENTES CON PENFIGO FOLIACEO SIN EEO

CASO	S	P	P + S	P + A	P + MTX	P + CP	MTX	P + CF
1		+		-	+			
2								
3		+						
4		+						
5		+		+				
6		+		-				
7								
8		+			-			
9		+						

TABLA XV.- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES CON PENFIGO FOLIACEO SIN EEO

5

B. GRUPO PENFIGOIDE AMPOLLOSO.-

1. NUMERO TOTAL DE PACIENTES.- 50. Este número equivale al 0'09% del total de pacientes valorados en el Servicio de Dermatología del hospital "12 de Octubre" de Madrid durante el período comprendido entre el 1 de Enero de 1980 y el 31 de Diciembre de 1991.

2. NUMERO TOTAL DE BIOPSIAS EXAMINADAS.- 86.

3. RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOLOGICO.- De las 86 biopsias, no observamos imagen de espongiosis eosinofílica en 71. Existía EEO en 15. Dichas biopsias correspondían a 7 pacientes.

4. Los resultados del ESTUDIO HISTOLOGICO DETALLADO de las biopsias con EEO se recogen en la TABLA XVI.

Las biopsias con EEO correspondían a lesiones cutáneas de distinto tipo. En ocho casos la lesión biopsiada era una placa eritematoedematosa con ampollas en superficie. En cuatro, una placa eritematoedematosa. En los tres restantes, correspondían a lesiones ampollosas sobre piel de aspecto normal. Como en el caso del pénfigo tampoco pudimos establecer una correlación clinico-histológica clara.

a. En todos los casos la disposición de la EEO fué focal.

b. La afectación epidérmica por la EEO alcanzaba a sus dos tercios inferiores.

c. En 6 biopsias (40%) observamos imagen de despegamiento dermo-epidérmico inicial. Los focos de EEO se situaban en la vecindad de estas áreas.

En 5 (33'33%) no se veían hendiduras. Cuatro de estas muestras procedían de placas eritematoedematosas sin ampollas.

En 4 muestras (26'66%) coexistían la EEO y una ampolla subepidér-

mica. En el interior podían verse eosinófilos.

d. En uno de los casos se observaba edema en dermis papilar de intensidad media.

e. la disposición del infiltrado fué de tipo perivascular en 5 muestras. Su intensidad fué moderada en 12 casos (80%) e importante en 2 muestras (13´33%). En todos los casos existían eosinófilos en el infiltrado en número apreciable.

En las 71 biopsias sin EEO, el infiltrado fué perivascular, de intensidad media y con un número moderado de eosinófilos.

5. VALORACION DE LOS DATOS RECOGIDOS DE LA HISTORIA CLINICA.-

- DATOS EPIDEMIOLOGICOS.- (TABLA XVII):

. Número de pacientes: 7 (14% de los pacientes diagnosticados de penfigoide ampolloso).

. Sexo: Varones: 5, hembras: 2. Relación varón: hembra 2´5: 1.

. Edad: 58-82 años. El 71´50% mayor de 70 años.

. Patología asociada: en un paciente, caso n. 1, se realizó el diagnóstico de carcinoma pulmonar al mismo tiempo que el de las lesiones cutáneas.

El paciente del caso n. 6 padecía psoriasis desde varios años antes de presentar el cuadro ampolloso.

. Tiempo de evolución: en 4 pacientes (57%) era inferior o igual a 1 mes. En dos pacientes entre 6 meses y 1 año. El paciente restante refería un período intermedio entre los dos anteriores.

- DATOS CLINICOS.- (TABLA XVIII).

. LESIONES CUTANEAS.-

. MORFOLOGIA: seis pacientes (85´71% tenían lesiones eritematoedematosas con ampollas. En cuatro pacientes (57´14%) se asociaban con placas eritematoedematosas sin vesículas, en dos pacientes (28´57%) con ampollas sobre piel sana. En dos pacientes podían verse los tres tipos

de lesiones.

Observamos ampollas sobre piel sana en 5 pacientes (71'42%). En un caso se asociaron a placas eritematoedematosas sin vesículas. En el caso n. 6 se mezclaban las lesiones de psoriasis con las del proceso ampolloso.

. LOCALIZACION.- En todos los casos se afectaron el tronco y las extremidades. La paciente n. 4 tenía además lesiones en cuero cabelludo.

. AFECTACION DE MUCOSAS.- No la observamos en ningún paciente.

. SINTOMAS SUBJETIVOS.- El 85'71% refería prurito. En el 50% de estos casos el prurito fué severo.

- DATOS ANALITICOS.- (TABLA XIX). La eosinofilia estuvo presente en el 57'14% de los pacientes, siempre de forma transitoria.

- RESULTADOS DE LA IFD.- (TABLA XIX).

Realizada en 5 de los 7 casos. Positiva en 4. En todos los casos vimos depósito de complemento de tipo lineal. En tres casos se asoció a depósito lineal de Ig G a nivel de membrana basal.

La IJFD fué negativa en un paciente, caso n. 1) con neoplasia pulmonar asociada.

- RESULTADOS DE LA IFI.- (TABLA XIX).

Realizada en 5 de 7 pacientes. Fué negativa en tres casos. En todos se utilizó como substrato esófago de mono y en un caso piel humana. Fué positiva en dos casos con títulos entre 1/20 y 1/640.

- TERAPEUTICA REALIZADA.- (TABLA XX).

. INICIAL.- Cinco pacientes recibieron tratamiento con prednisona oral a dosis entre 30 y 60 mgs por día. Dos pacientes iniciaron tratamiento con sulfona a dosis de 100 mgs. por día.

. POSTERIOR.- Todos recibieron prednisona. En el caso n. 5 se asoció a azatioprina y posteriormente a sulfona, a ciclofosfamida y a metotrexate. En el caso n. 6 se asoció a sulfona, a ciclosporina y a metotrexato.

- EVOLUCION.-

En los casos nos. 1 y 4 no se pudo constatar. El caso n. 1 era un paciente de edad avanzada con neoplasia pulmonar. La paciente del caso n. 4 padecía una demencia senil por lo que ingresó en un centro de cuidados mínimos.

En el resto de los pacientes se controló el cuadro clínico. Sólo el paciente del caso n. 5 presentó brotes esporádicos, de menor intensidad que el brote inicial.

6. COMPARACION CON LOS PACIENTES CON PENFIGOIDE SIN ESPONGIOSIS EOSINOFILICA.- (TABLAS XXI, XXII Y XXIII).

. Número de pacientes:

- penfigoide ampoloso sin EEO: 43 (86%).
- penfigoide ampoloso con EEO: 7 (14%).

. Diferencias:

- Sexo: en el grupo penfigoide sin EEO la relación varón: hembra fue de 1: 1'5, mientras que en el de penfigoide con EEO fue de 2: 1 a favor de los varones.

- Tiempo de evolución: el 72% de los pacientes del grupo sin EEO era inferior o igual a 3 meses. En el otro grupo dicho dato se encontraba en el 57%.

- Lesiones cutáneas: el 71'42% del grupo con EEO tenía lesiones tipo urticariano sin vesículas, mientras que en el otro grupo se encontró este tipo de lesiones en el 11'62%. En los pacientes con EEO la afectación de cabeza fue menor que en el otro grupo, 14'28% frente a 25'58% respectivamente.

- No afectación de mucosas en el grupo con EEO. En el otro grupo existían lesiones en mucosas en el 20'93%.

- Eosinofilia en el 57'14% de los pacientes con EEO frente al 34'88% en los que no tenían EEO.

- La IFI fué positiva en el 60% de los pacientes en los que se realizó del grupo sin EEO y en el 4\$% del grupo con EEO.

- Los resultados de la IFD y de los apartados tratamiento y evolución fueron similares en ambos grupos.

DOCUMENTACION

FOTOGRAFICA

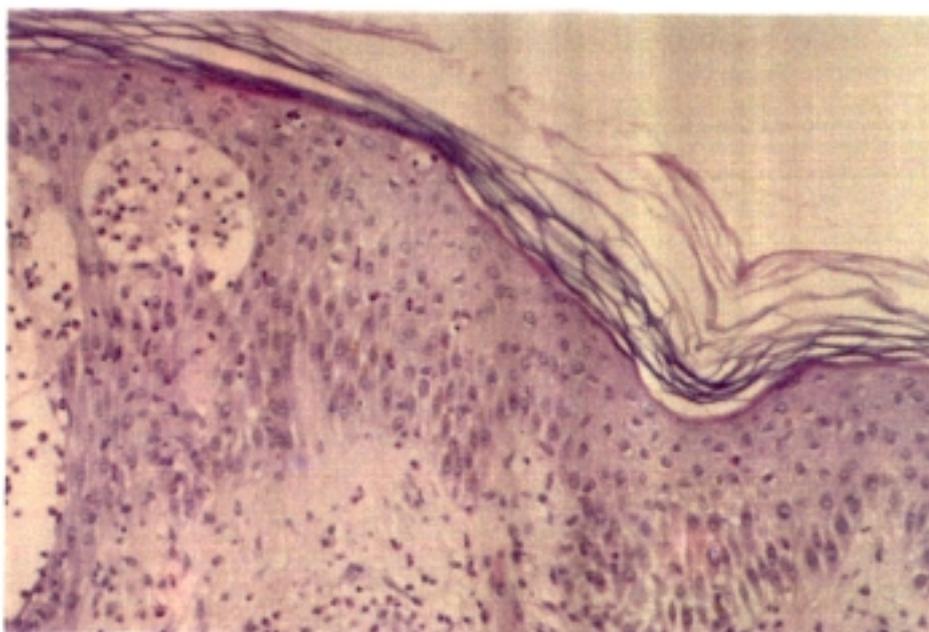
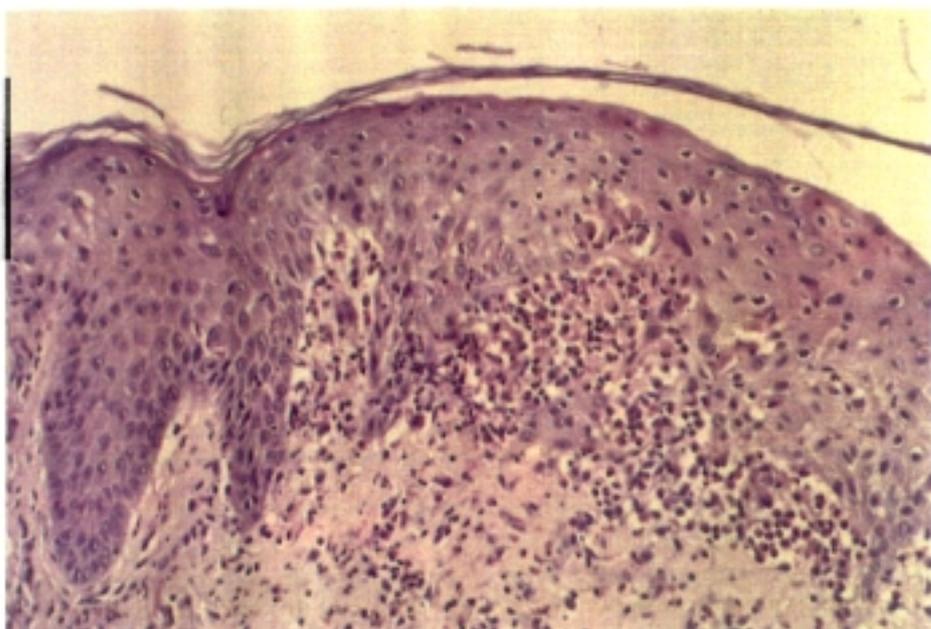
PENFIGOIDE Y EEO



PENFIGOIDE Y EEO.- LESIONES ERITEMATOEDEMATOSAS.

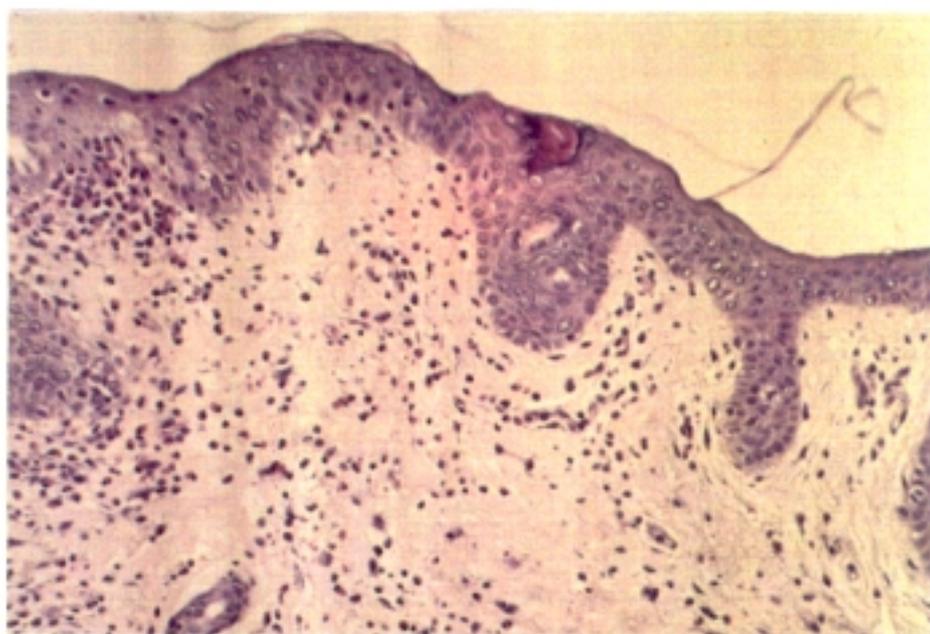


**PENFIGOIDE Y EEO.-
DISPOSICION FOCAL.**



**PENFIGOIDE Y EEO.-
AMPOLLA SUBEPIDER-
CA ASOCIADA.**

**PENFIGOIDE Y EEO.-
DETALLE INFILTRADO
DERMICO.**



T A B L A S X V I / X X

CASO	ESPONG. EOSINOF.		EDEMA D.S.	AMPOLLA SUBEP.		INFILTRADO DERMICO		
	FOCAL	DIFUSA		INICIAL	FORMADA	INTENS.	LOCAL.	EOSINOF.
1	+		++	+		+++	DS	+++
2	++		+		+	++	DS/PV	++
	+		+			++	PV	++
	+		+		+	++	PV	++
3	+		+	+		++	DS	++
	+		+		+	++	DS	++
	+		+		+	++	DS/PV	++
4	+		+	+		++	DS	++
	+		+	+		++	DS	++

TABLA XVI.- RESULTADOS HISTOLOGIA PENFIGOIDE CON EEO

CASO	ESPONG. EOSINOF.		EDEMA D.S.	AMPOLLA SUBEP.		INFILTRADO DERMICO		
	FOCAL	DIFUSA		INICIAL	FORMADA	INTENS.	LOCAL.	EOSINOF.
5	+		+			++	DS	++
	+		+	+		+++	PV	+++
	+		+			+	DS	+
6	+		+			+	PV	++
	+		+			+	PV	++
7	+		+	+		++	DS	++

TABLA XVI (CONT.).- RESULTADOS HISTOLOGIA PENFIGOIDE CON EEO.

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
1	VARON	73 AÑOS	CA PULMONAR	20 DIAS
2	VARON	78 AÑOS		7 MESES
3	HEMBRA	76 AÑOS		6 MESES
4	HEMBRA	82 AÑOS		1 AÑO
5	VARON	58 AÑOS		1 MES
6	VARON	66 AÑOS	PSORIASIS	15 DIAS
7	VARON	74 AÑOS		1 MES

TABLA XVII.- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES PENFIGOIDE CON EEO

CASO	LESIONES CUTANEAS		AMP.P.SANA	OTRAS	LOCALIZACION			MUCOSAS	S. SUB.
	ERIT-ED.	E-E CON AMP.			CABEZA	TRONCO	EXTR.		
1	+	+				+	+	NO	PRURITO
2	+	+	+			+	+	NO	PRURITO
3	+	+	+			+	+	NO	PRURITO
4		+	+		+	+	+	NO	PRURITO
5	+	+				+	+	NO	PRURITO
6	+		+	ERIT-ESC.		+	+	NO	PRURITO
7		+	+			+	+	NO	NO

TABLA XVIII.- CLINICA CUTANEO-MUCOSA PACIENTES PENFIGOIDE CON EEO

CASO	EOSINOFILIA	IMMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA	IMMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA
1	NO	NEGATIVA	NEGATIVA
2	NO		
3	SI	POSITIVA C3 LINEAL	POSITIVA 1/640
4	NO	POSITIVA IG G C3 LINEAL	
5	SI	POSITIVA IG G C3 LINEAL	NEGATIVA
6	SI	POSITIVA IG G C3 LINEAL	NEGATIVA
7	SI		POSITIVA 1/20

TABLA XIX.- EOSINOFILIA Y RESULTADOS DE IFD E IFI PACIENTES PENFIGOIDE CON EEE0

CASO	S	P	P + S	P + A	P + CF	P + MTX	P + CP
1	SI	SI					
2		SI					
3		SI					
4		SI					
5	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
6		SI	SI			SI	SI
7		SI					

TABLA XX.- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGOIDE CON EEO

T A B L A S X X I / X X I I I

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
1	HEMBRA	73 AÑOS		2´ 5 MESES
2	VARON	84 AÑOS		15 DIAS
3	VARON	63 AÑOS		4 AÑOS
4	VARON	86 AÑOS		1´ 5 MESES
5	HEMBRA	80 AÑOS		2 MESES
6	HEMBRA	82 AÑOS		1´ 5 MESES
7	VARON	71 AÑOS	CA GASTRICO	3 MESES
8	VARON	79 AÑOS		1´ 5 MESES
9	VARON	78 AÑOS		15 DIAS

TABLA XXI.- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
10	VARON	69 AÑOS		2 AÑOS
11	VARON	47 AÑOS	PSORIASIS	2 MESES
12	HEMBRA	72 AÑOS		4 MESES
13	HEMBRA	61 AÑOS	PAN CUTANEA	3 MESES
14	VARON	38 AÑOS	PORFIRIA C. TARDA	2 AÑOS
15	VARON	65 AÑOS	ICTIOSIS X	2 MESES
16	HEMBRA	45 AÑOS		7 DIAS
17	VARON	85 AÑOS		1 MES
18	HEMBRA	68 AÑOS		2 MESES

TABLA XXI (CONT.).- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
19	VARON	81 AÑOS		1 MES
20	VARON	78 AÑOS		1 MES
21	HEMBRA	92 AÑOS		2 MESES
22	HEMBRA	76 AÑOS		5 MESES
23	HEMBRA	48 AÑOS		5 MESES
24	HEMBRA	92 AÑOS		15 DIAS
25	HEMBRA	87 AÑOS		6 DIAS
26	HEMBRA	76 AÑOS		3 MESES
27	HEMBRA	35 AÑOS		2 DIAS

TABLA XXI (CONT.).- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
28	VARON	42 AÑOS		4 AÑOS
29	HEMBRA	63 AÑOS		1 MES
30	HEMBRA	58 AÑOS		1 AÑO
31	HEMBRA	60 AÑOS		1' 5 AÑOS
32	VARON	79 AÑOS	PSORIASIS	3 MESES
33	HEMBRA	79 AÑOS		3 MESES
34	HEMBRA	67 AÑOS		10 DIAS
35	HEMBRA	82 AÑOS		1 MES
36	HEMBRA	90 AÑOS		8 MESES

TABLA XXI (CONT.) .- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA ASOCIADA	T. EVOLUCION
37	HEMBRA	86 AÑOS		15 DIAS
38	HEMBRA	75 AÑOS		20 DIAS
39	HEMBRA	77 AÑOS		1 AÑO
40	VARON	71 AÑOS		6 MESES
41	HEMBRA	94 AÑOS		2 MESES
42	HEMBRA	71 AÑOS	TIROIDITIS HASHIMOTO PSORIASIS	10 DIAS
43	VARON	65 AÑOS		7 MESES

TABLA XXI (CONT.).- EPIDEMIOLOGIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

54

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION			MUCOSAS	S. SUB.	EOSINOF.
	ERIT-ED.	E-E CON AMP.	AMP.P.SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.			
1			+			+	+	ORAL	PRURITO	NO
2	+	+	+			+	+	NO	PRURITO	SI
3	+	+				+	+	NO	PRURITO	NO
4		+	+			+	+	NO	PRURITO	SI
5		+			+	+	+	NO	PRURITO	NO
6			+			+	+	ORAL	PRURITO	NO
7		+	+			+	+	NO	PRURITO	NO
8	+	+				+		NO	PRURITO	SI
9		+	+		+	+	+	NO	PRURITO	SI

TABLA XXII.- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

77

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION					
	ERIT-ED.	E-E CON AMP.	AMP.P.SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXTR.	MUCOSAS	S. SUB.	EOSINOF.
10		+	+			+	+	NO	PRURITO	NO
11			+	ERIT-ESC.		+	+	NO	NO	SI
12			+			+	+	ORAL	PRURITO	SI
13		+			+	+	+	NO	PRURITO	SI
14		+	+			+	+	NO	PRURITO	NO
15		+			+	+		NO	PRURITO	NO
16	+	+			+	+		NO	PRURITO	SI
17		+	+			+	+	NO	PRURITO	NO
18			+			+		ORAL	PRURITO	NO

TABLA XXII (CONT.)- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION			MUCOSAS	S.SUB.	EOSINOF.
	ERIT-ED.	E-E CON AMP.	AMP.P.SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXT.			
19			+			+	+	NO	PRURITO	NO
20		+				+	+	NO	PRURITO	NO
21		+					+	ORAL	PRURITO	NO
22		+	+			+		NO	PRURITO	NO
23		+			+	+	+	NO	PRURITO	SI
24			+		+	+	+	NO	PRURITO	SI
25		+					+	NO	NO	NO
26		+	+			+	+	NO	PRURITO	NO
27		+				+	+	NO	PRURITO	SI

TABLA XXII (CONT.) .- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

58

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION					
	ERIT-ED.	E-E CON AMP.	AMP.P.SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXT.	MUCOSAS	S. SUB.	EOSINOF.
28			+		+	+	+	NO	PRURITO	NO
29		+					+	NO	PRURITO	NO
30								ORAL	ESCOZOR	NO
31								ORAL	ESCOZOR	NO
32	+	+				+		NO	PRURITO	NO
33		+	+				+	NO	DOLOR	NO
34		+					+	NO	PRURITO	NO
35		+	+			+	+	NO	PRURITO	SI
36		+	+			+	+	NO	PRURITO	SI

TABLA XXII (CONT.).- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	LESIONES CUTANEAS				LOCALIZACION					
	ERIT-ED.	E-E CON AMP.	AMP.P.SANA	OTRAS	CABEZA	TRONCO	EXT.	MUCOSAS	S.SUB.	EOSINOF.
37		+	+		+	+	+	NO	ESCOZOR	NO
38		+				+	+	ORAL	PRURITO	SI
39		+				+	+	NO	PRURITO	NO
40		+	+		+	+		NO	PRURITO	NO
41		+	+		+	+	+	ORAL	PRURITO	NO
42			+	VEGET.		+	+	NO	NO	NO
43		+				+	+	NO	PRURITO	SI

TABLA XXII (CONT.).- CLINICA CUTANEO-MUCOSA Y EOSINOFILIA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO.

CASO	S	P	P + A	P + S	P + S + CF	CORTIC. TOPICOS
1		+				
2	-	+		+		
3		+				
4		+				
5		+				
6		+				
7						
8		+		+		
9		+	+			

TABLA XXIII.- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	S	P	P + A	P + S	P + S + CF	CORTIC, TOPICOS
10	-	+	+			
11		+				
12		+		-		
13	-	+	+	+		
14						+
15		+				
16						
17		+				
18		+	-		+	

TABLA XXIII (CONT.) .- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	S	P	P + A	P + S	P + S + CF	CORTIC. TOPICOS
19		+				
20		+		+		
21		+				
22		+				
23		+				
24		+				
25		+				
26		+				
27						

TABLA XXIII (CONT.) .- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

24

CASO	S	P	P + A	P + S	P + S + CF	CORTIC. TOPICOS
28		+	-	+		
29						
30		+	+			
31						
32		+				
33		+				
34		+				
35	-	+				
36		+				

TABLA XXIII (CONT.).- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

CASO	S	P	P + A	P + S	P + S + CF	CORTIC. TOPICOS
37		+				
38	-	+				
39	-	+				
40		+				
41		+				
42		+	-			
43		+	+	-		

TABLA XXIII (CONT.).- TERAPEUTICA REALIZADA PACIENTES PENFIGOIDE SIN EEO

8

D I S C U S I O N

DISCUSION.-

A. ESPONGIOSIS EOSINOFILICA Y PENFIGO.-

1. RESUMEN HISTORICO.-

El término espongiosis eosinofílica (EEO) fué acuñado por Emmer-son y Wilson Jones (2). Estos autores publican, en 1968, una serie de 7 pacientes diagnosticados de distintas formas de pénfigo, que muestran patrón de EEO en las biopsias cutáneas iniciales. En todos los casos observan acantolisis en algún momento de la evolución.

En el comentario del artículo antes referido, los autores afirman que la EEO es una manifestación histológica de pénfigo, más que un hecho independiente. Apoyan esta afirmación en el dato comprobado de la transición entre EEO y las manifestaciones histológicas habituales del pénfigo.

Por otra parte llaman la atención sobre el cuadro clínico atípico que recuerda a la dermatitis herpetiforme más que al pénfigo.

Por último postulan que el hecho de que se observe EEO en lugar de acantolisis puede estar relacionado con diferencias en el grado de unión de los anticuerpos, o con una diferente respuesta celular ante dicha unión.

Como precursores en la descripción de la EEO en el pénfigo, podemos encontrar dos referencias. La primera, en 1961, se debe a Perry (39), al comentar la presencia de EEO en la biopsia inicial del caso n. 36 de su revisión sobre pénfigo foliáceo. La segunda, en 1967 es de Sneddon (40) al aportar dos casos de pénfigo con acantolisis superficial y EEO.

En 1973 Moulin (43) publica los dos primeros casos de pénfigo con EEO, acantolisis y resultados del estudio de IFD.

En 1974 Perrot (51) comunica el primer caso de pénfigo con EEO asociado a neoplasia.

A estas publicaciones, les siguen otras generalmente de casos aislados (26-28, 41, 42, 44-46, 87).

En 1976 Knight (29) aporta una serie de 6 pacientes con acantolisis en la histología e IFD positiva.

En el mismo año Degos (62) comunica los dos primeros casos de EEO sin acantolisis, en los que el diagnóstico de pénfigo se realiza en un caso, por la positividad de la IFI para anticuerpos antisustancia intercelular, y en el otro por los resultados, concordantes con pénfigo de las IFD e IFI.

En 1977 Stewart (57) y Marsden (58) aportan los dos primeros casos de pénfigo con EEO inducido por penicilamina.

Un año más tarde, Civatte (59) comunica dos pénfigos con EEO inducidos por piritinol.

En 1979 Ruocco (63) publica un caso de pénfigo inducido por penicilina .

Los primeros casos españoles son publicados por Bordas (88) en 1981. estos mismos casos se habían comunicado un año antes en la VI Reunión Internacional de Dermatología de Barcelona.

En 1983 Crotty(4) revisa las biopsias cutáneas con EEO de la Clínica Mayo. En 13 casos la EEO se asoció a pénfigo,

El mismo año, Sasche (34) comunica en el X Congreso luso-español sus resultados acerca de la incidencia de EEO en las distintas formas de pénfigo.

Tras estas dos últimas revisiones, relativamente importantes, vuelven a publicarse casos aislados.

En 1989 Stavropoulos (37) comunica 6 casos de pénfigo asociado a EEO durante el primer Congreso de la Academia Europea de Dermatología. Tres casos eran pénfigos vulgares y otros tres eritematosos.

Los últimos casos publicados, lo han sido de forma aislada.

2. LIMITES DE LA REVISION BIBLIOGRAFICA.-

Del total de casos publicados, sólo hemos aceptado 100. Los datos relativos a estos pacientes se recogen en las TABLAS XXIV-XXIX.

- El resto de los casos han sido rechazados por distintas razones;
- a. La descripción del patrón de EEO no es muy exacta: caso 1 de Barranco (25), casos 1-3 de Ingber (36), caso 2 de Pearson (49), caso 1 de Walton (53), caso 2 de Stewart (57) y los casos 1-6 y 8-14 de Maciejowska (89).
 - b. Hay EEO sin acantolisis y con IFD e IFI negativas. Esto ocurre en los casos 7-9 de Knight (29) y el n.2 de Stewart (57).
 - c. Tienen EEO y acantolisis pero los resultados de la IFD y/o IFI son de tipo mixto, compatibles con pénfigo-penfigoide: uno de Crotty (4), los casos n. 3 de Pearson (49) y n. 1 de Chorzelski (84), el de Degos (85) y el de Ortiz Romero (86).

Hemos aceptado los casos 1 y 2 de Kennedy (90), ya que aunque los resultados de la IFD fueron negativos, parece existir acantolisis junto a la EEO.

Todos los autores de los casos que hemos aceptado se enfrentaron con el reto diagnóstico de un cuadro peculiar (TABLA XXIV). Las características generales de dicho cuadro incluyen:

1. Presentación clínica atípica.- En el 39% de los casos era similar a la de la dermatitis herpetiforme. En un 8% recordaba al penfigoide ampolloso, como nuestro caso n. 3. En otros casos, el cuadro se asemejaba a otras dermatosis, tales como: urticaria (30, 68), eritema anular centrífugo como en nuestro caso n. 6 y en los pacientes de Aniz (38), Aliaga (64), JeanMougin (65) y Hashimoto (66). También se han publicado casos similares a impétigo (62, 63), pitiriasis rosada (67) etc.

En algunos de estos casos, aparecen después lesiones cutáneas que ya sí son más compatibles con el diagnóstico de pénfigo.

2. Histología cutánea peculiar.- Imagen de EEO asociada o no a acantolisis.
3. Resultados de IFD y/o IFI compatibles con pénfigo.
4. Respuesta a Sulfona como en la dermatitis herpetiforme.- Aunque esta observación se hace en el comentario de varias publicaciones, sobre todo en las más antiguas, la revisión del conjunto, sólo muestra respuesta del cuadro clínico a sulfona en el 37'83% de los casos. Nosotros no obtuvimos mejoría clínica en el único paciente de nuestra serie al que se le administró dicho tratamiento.

Para denominar a este peculiar cuadro, se han adoptado distintos nombres. Entre estos encontramos desde puramente descriptivos (87), pasando por "dermatitis herpetiforme acantolítica" (27), "dermatitis herpetiforme atípica" (53), "pénfigo con características de dermatitis herpetiforme" (36), enfermedad ampollosa mixta (28), "pénfigo peculiar" (52), "pénfigo atípico" (66), "pénfigo con espongiosis eosinofílica" (26, 43, 48, 51, 54, 94), hasta el más utilizado en la actualidad de "pénfigo herpetiforme" (30, 35, 46, 55, 89, 91-93).

3. DISCUSION BIBLIOGRAFICA.-

El análisis de los diferentes parámetros acerca de los pacientes con pénfigo y EEO, nos hacen pensar que no existe una entidad uniforme (TABLAS XXV-XXIX).

A. INCIDENCIA DEL PENFIGO CON EEO.-

Este dato queda reflejado en pocas publicaciones (2, 34, 37 y 95) Varía entre un 11'53% (95) y un 17'24% (34). En nuestra serie es del 13%.

B. ASOCIACION DEL PENFIGO CON EEO CON OTRAS ENFERMEDADES CUTANEAS.-

Se han publicado casos de coexistencia de pénfigo sin EEO con otras enfermedades cutáneas. Entre éstas destacan: penfigoide ampollo-

so (109), psoriasis (110), dermatosis acantolítica transitoria (111), y liquen plano (112). Parece ser que estas asociaciones son meramente casuales (16).

En la bibliografía sobre pénfigo y EEO se encuentran dos ejemplos de estas asociaciones: el de Marsden (58) y el n. 2 de Bordas (88).

No encontramos asociación entre pénfigo con EEO y otras enfermedades cutáneas en nuestra serie.

C. ASOCIACION PENFIGO CON EEO Y OTRAS ENFERMEDADES.-

1. En la literatura sobre pénfigo y EEO se recogen los casos de Langerhom (30) con hepatitis crónica y glomerulonefritis membranosa, y el de Ruocco (60) con hepatitis crónica. No se dieron tales asociaciones en nuestra serie.

2. Asociación con neoplasia.-

El 2-3% de los pacientes con pénfigo presenta alguna neoplasia. Esta asociación no se considera significativa en la actualidad (96, 97) La aparición de la neoplasia podría estar en relación con el tratamiento inmunosupresor recibido, pero parece ser que la incidencia de neoplasia es similar a la de la población de edad similar sin pénfigo (98).

Por otra parte se ha descrito (98) un síndrome denominado "pénfigo paraneoplásico, al parecer no asociado por el momento a EEO. Se ha comunicado en linfomas no-Hodgkin, leucemia linfática crónica, linfoma de células gigantes y otras neoplasias. Se define por los siguientes criterios (99):

1. erupción cutáneo-mucosa con ampollas en piel y/o erosiones en mucosas oral y conjuntival. Otras lesiones cutáneas descritas son maculopápulas, lesiones "en diana" y liquenoides.
2. Presencia de acantolisis, vacuolización de la basal, queratinocitos necróticos en número variable y exocitosis de células inflamatorias, generalmente linfocitos.
3. depósito de Ig G y complemento en la IFD a nivel de sustancia intercelular y/o membrana basal. La IFI es compatible con pénfigo.
4. Detección de autoanticuerpos séricos frente a varios epitelios (vejiga urinaria, epitelio respiratorio, gastrointestinal y tiroideo).

5. Microprecipitación de un complejo característico de proteínas derivadas de los queratinocitos cuando se enfrentan a los anticuerpos séricos.

La relación temporal con la neoplasia es variable, pero en general, el tumor es el que precede al cuadro cutáneo.

Son aislados los casos publicados de pacientes con pénfigo y EEO relacionados con neoplasia (51-56). Se ha descrito asociación con distintos tipos de tumores:

..con carcinoma de pulmón (51, 54-56). En los dos primeros casos y en el último, el diagnóstico de la neoplasia corrió paralelo al del cuadro cutáneo. En el caso de Monti (56) la neoplasia fué descubierta un año después del diagnóstico cutáneo, constatándose en la historia que en el momento inicial no existían datos de neoplasia. El único tratamiento recibido por este enfermo fué sulfona.

En nuestro caso, paciente n.6, el diagnóstico del tumor se realizó cuatro meses antes de la aparición de las lesiones cutáneas.

En los casos de pénfigo asociado a neoplasias pulmonar, todos son varones, de edad cercana a los 60 años. En dos casos hay lesiones erosivas orales. El patrón de la EEO fué mixto en tres casos, como en el nuestro. En el último caso publicado (50), las primeras biopsias muestran un patrón de EEO pura y las últimas de acantolisis sin EEO.

Tres pacientes responden a prednisona y uno a sulfona (55). En el nuestro se requirió asociar metotrexato a la prednisona.

.. Timoma maligno. En el único caso descrito (52) la neoplasia precedió al cuadro cutáneo. En las biopsias iniciales el patrón de EEO era puro y posteriormente apareció la acantolisis subcórnea. Precisó prednisona asociada a sulfona.

.. Carcinoma de endometrio. La neoplasia siguió a las lesiones cutáneas (53). El patrón fué de EEO pura en todas las biopsias. El cuadro respondió a sulfona.

3. Pénfigo inducido.-

Se han publicados casos producidos por distintos fármacos, tales como penicilamina (100-102), captopril (103), piroxicam (104), rifampicina (105), tiopronina (106), alfamercaptopropionilglicerina (107), fenobarbital (108) y otros (103).

El agente más frecuentemente implicado ha sido la penicilamina. Este fármaco produce cuadros de pénfigo, en general similares al de tipo foliáceo, en el 3-10% de los pacientes tratados. El cuadro clínico comienza de 6 a 12 meses después del inicio del tratamiento. El cuadro cutáneo responde fácilmente tras la supresión del fármaco, aunque en el 30% de los casos fué necesario añadir prednisona, con o sin inmunosupresores, para el control de la enfermedad.

No se conoce cuál es el mecanismo del pénfigo inducido (100). En el caso de la penicilamina, se postula (102) que el fármaco facilitaría la enfermedad en sujetos genéticamente predispuestos a ella. En el caso del captopril, podría producirse la acantolisis sin mediación de mecanismo inmunológico (103).

Los casos publicados de pénfigo con EEO inducido, lo han sido por distintos fármacos:

.. Penicilamina: tres casos (57, 58, 61). Los tres eran mujeres, entre 36 y 82 años. Todas tenían artritis reumatoide, en dos casos seropositiva y en uno seronegativa. El aspecto inicial fué de pénfigo en dos casos, en el otro (58) fué de dermatitis herpetiforme.

En dos casos se veían lesiones eritematoedematosas sin vesículas (57, 58). En dos casos (58, 61) las lesiones eran generalizadas. En dos casos (57, 61) existían erosiones orales. En estos dos casos el patrón de EEO fué mixto. En el primero la acantolisis era subcórnea y en el segundo suprabasal. Ambas pacientes precisaron prednisona para el control del cuadro cutáneo.

En el caso de Marsden (58) no había acantolisis, la IFD fué negativa y la IFi positiva.

.. Piritinol, casos 1 y 2 de Civatte (59). En el caso n. 1 se apreciaban lesiones eritematoedematosas. el patrón era de EEO alterna con acantolisis subcórnea. En el n 2 el patrón de EEO fué de tipo puro. En ambos casos las IFD e IFI fueron positivas, precisando prednisona para el control de la clínica de pénfigo.

.. Penicilina. Un único caso publicado por Ruocco (60). El patrón histológico fué de EEO pura. Los resultados de la IFD compatible con pénfigo.

.. Aminofenazona. El caso de Parodi (68). Se trata de una paciente con cuadro similar a la urticaria. El patrón de EEO fué puro. El estudio de IFD fué compatible con pénfigo. Tras asociar prednisona y sulfona, la paciente se encuentra asintomática.

En ninguno de nuestros casos encontramos desencadenante medicamentoso.

D. PACIENTES CON PENFIGO Y EEO NO ASOCIADOS A OTRA PATOLOGIA.-

Hemos dividido el resto de los pacientes recogidos de la literatura en dos grupos según cuál es, a nuestro juicio, el diagnóstico final que puede hacerse, en base a los datos publicados.

GRUPO I.- PENFIGOS CON EEO CON DIAGNOSTICO FINAL POSIBLE. Con varios apartados:

1. PENFIGO VULGAR CON EEO.
2. PENFIGO VEGETANTE CON EEO.
3. PENFIGO FOLIACEO CON EEO.
4. PENFIGO BENIGNO FAMILIAR.

GRUPO II.- PENFIGOS CON EEO SIN DIAGNOSTICO FINAL. A su vez lo dividimos en dos subgrupos:

1. PENFIGO CON EEO SIN ACANTOLISIS .
2. PENFIGOS NO CLASIFICABLES.

GRUPO I (1).- PENFIGO VULGAR CON EEO.-

. NUMERO CASOS: BIBLIOGRAFIA: 29.

NUESTRA SERIE:2.

Consideramos como tales los casos 1 y 7 de Emmerson (2), ocho de los referidos en la revisión de Crotty (4), el caso 2 de Poiares (26), el caso de De Mento (27), el caso 2 de Barranco (28), los casos 5 y 6 de Knight (29), el de Langerhom (30), Guggenberger (31), los 1 y 2 de Bauer (32) y el del mismo autor posterior (33), los casos 1 a 3 de Sasche (34), el de Weber (35), el 5 de Ingber (36) y el de Aniz (38), y Stavropoulos (37).

. RESULTADOS DE LA COMPARACION.-

La realizamos sobre 17 pacientes de la bibliografía, ya que ni Crotty (4) ni Stavropoulos (37) aportan datos suficientes para incluirlos.

- a. Sexo. el 94´11% eran mujeres. Nuestra segunda paciente era mujer.
 - b. Edad: referida entre los 22 y los 88 años. El 47´15% eran mayores de 70 años. Nuestros dos pacientes tienen edades inferiores a los 45 años.
 - c. Patología asociada: en el caso de Langerhom (30) se recogen antecedentes de glomerulonefritis membranosa y hepatitis crónica. No encontramos datos de interés en ninguno de nuestros dos pacientes.
 - d. Tiempo de evolución: en el 53´84% era menor de 6 meses, igual que en nuestros dos pacientes. El 30´76% refería un tiempo de evolución superior a un año. En el caso n. 5 de Knight este período era de 15 años.
 - e. Lesiones cutáneas. en el 82´35% de los pacientes se observan lesiones ampollosas, también en nuestros dos pacientes.
- Las lesiones se localizaban en todos los casos en el tronco. En el 35´29% eran generalizadas. Uno de nuestros pacientes tenía lesiones en el tronco y extremidades y en el otro caso eran generalizadas.
- f. Afectación mucosa, referida en el 66´63%. En todos los casos había fec-tación oral. Igual en nuestros dos pacientes.
 - g. Síntomas subjetivos. referidos en 5 pacientes (29´41%), en todos los ca-

Los casos de lesiones pruriginosas. Nuestros dos pacientes referían dolor h. Eosinofilia periférica. recogida en el 70-84% de los casos publicados.

El 50% tenía eosinofilia, igual que en nuestros casos.

i. Histología.

El citodiagnóstico de Tzanck sólo se realizó en cuatro casos, siendo positivo en tres de ellos. No podemos aportar datos ya que no lo realizamos en nuestros pacientes.

El patrón histológico inicial fué de EEO mixta en 13 casos. De éstos, el 92-30% siguieron mostrando dicho patrón. En ningún caso la acantolisis precedió a la EEO como en nuestro caso n. 1.

j. IFD: fué positiva en todos los casos en los que se realizó, como en los nuestros.

k. IFI: positiva en el 63-63% de los casos y en el 100% de nuestra serie.

l. Tratamiento . Diez recibieron sulfona, con mejoría en el 55-55%. El 52-94% respondieron a prednisona. En dos casos se asoció a azatioprina, como en nuestros dos casos.

GRUPO I (2).- PENFIGO VEGETANTE CON EEO.-

. NUMERO DE CASOS: BIBLIOGRAFIA: 6.

NUESTRA SERIE: 1.

Incluimos un caso de Crotty (4), los casos 9 y 10 de Sasche (34), caso 1 de Moulin (43), caso 1 de Pearson (49) y el caso de Steiner (50).

. RESULTADOS DE LA COMPARACION.-

La realizamos sobre 5 pacientes ya que Crotty (4) no aporta datos sobre su caso.

a. Sexo. mujer en 4 casos, como la nuestra.

b. Edad. entre 45 y 81 años. Nuestra paciente tenía 82 años.

c. Patología asociada: en ningún caso.

d. Tiempo de evolución. en dos casos superior a 1 año, en nuestro caso era de 15 días.

e. Lesiones cutáneas: además de las lesiones vegetantes, en dos casos podían verse lesiones eritematoedematosas con ampollas y en un caso, Steiner,

placas de aspecto urticariano. nuestra paciente presentaba lesiones vegetantes y ampollas.

Las lesiones afectaban a pliegues en todos los casos. También se registraban lesiones en extremidades en tres pacientes. En la nuestra la localización fué en tronco y extremidades.

f. Afectación mucosa: en un caso lesiones orales y genitales, en la nuestra afectación oral y nasal.

g. Síntomas subjetivos: Sólo referidos como prurito en dos casos y como dolor en nuestra paciente.

h. Eosinofilia periférica: sólo en un caso. No en nuestra paciente.

i. Histología:

El Tzanck fué realizado en dos casos, en uno fué positivo. No se hizo en nuestra paciente.

Los datos histológicos son difíciles de extraer de la literatura ya que, excepto en la descripción de Crotty (4), el resto de los autores hacen poca referida al detalle de estos datos. Para Crotty en todas las biopsias de pénfigo con EEO la afectación fundamental se encuentra a nivel de los dos tercios inferiores de la epidermis, independientemente de qué tipo final de pénfigo estemos viendo. En nuestro caso la afectación por la EEO también ocupó los dos tercios inferiores epidérmicos, no existían vesículas y el infiltrado inflamatorio con eosinófilos fué leve.

El patrón inicial fué de tipo mixto en dos casos, en otros dos alterno y en uno puro. En el nuestro mixto. En las biopsias finales, el caso con patrón puro evolucionó a imagen de acantolisis suprabasaly el resto permanecieron como al principio. En nuestro caso tras la EEO mixta vimos acantolisis suprabasal sin EEO.

j. IFD: positiva en tres casos en los que se realizó. En nuestro caso el depósito de Ig G se acompañaba de depósito de complemento.

k. IFI: positiva en tres casos, como en el nuestro que presentó un título alto de 1/ 1280.

l. Tratamiento: en tres casos se resolvió con prednisona oral, en uno se asoció con sulfona y en otro con retinoides aromáticos. Nuestra paciente

pondió a la asociación prednisona y azatioprina.

GRUPO I (3).- PENFIGO FOLIACEO CON EEO.-

. NUMERO DE CASOS: BIBLIOGRAFIA: 31.

NUESTRA SERIE: 2.

Consideramos los casos 2 a 6 de Emmerson (2), cuatro de los de Crotty (4), el 1 de Poiars (26), los 3 y 4 de Knight (29), los 4 a 8 de Sasche (34), tres de stavropoulos (37), el caso n, 36 de Perry (39), los dos de Sneddon (40), el de Rollier (41), Seah (42), el 2 de Moulin (43), el de Casas (44), Colomb (45), Jablonska (46), Osteen (47) y el de Pons (48).

No hay datos en los cuatro de Crotty (4) ni en los de Stavropoulos (37), por lo que sólo nos referimos a 24 pacientes.

. RESULTADO DE LA COMPARACION.-

- a. Sexo: 11 eran varones y 13 hembras. Nuestros dos pacientes son varones.
- b. Edad: entre 22 y 86 años, con 7 pacientes con edades en la septima década de la vida. Nuestrso dos pacientes eran mayores de 50 años.
- c. Patologia asociada. en ningún caso.
- d. Tiempo de evolución: en el 52´17% inferior o igual a 3 meses. En un caso era de 11 años (42). Resultados similares en nuestra serie.
- e. Lesiones cutáneas: todos lesiones en tronco y en el 41´66% eran generalizadas. Similar en nuestra serie.

En el 70´83% lesiones ampollosas. En el 66´66% placas eritemat- edematosas con vesiculas y en el 33´33% lesiones urticarianas. Estos dos últimos tipos de lesiones aparecían en nuestros dos pacientes.

- f. Afectación mucosa: no referida en el 50% de los casos. En nuestros pacientes tampoco existía lesiones en mucosas.
- g. Síntomas subjetivos: prurito en todos los pacientes en los que se recogía este dato (70´83%). Igual en nuestra serie.
- h. Eosinofilia en sangre periferica: Referido en el 54´16% de los casos, de estos fué negativa en el 53´84%. Fué positivo este dato en uno de nuestros casos .

i. Histología:

En 5 casos realizado, en tres de ellos en varias ocasiones. Fué positivo en 4. No realizado en nuestros casos.

El patrón de EEO en las biopsias iniciales fué de tipo mixto en 13 casos, en 8 puro y en 3 alterno. En las biopsias posteriores en 12 de las 13 con patrón mixto se siguió viendo este patrón, en la restante sólo existía acantolisis. En 6 de las 8 con patrón puro apareció acantolisis y dos pasaron a tipo mixto. En ningún caso la acantolisis precedió a la EEO como en nuestro caso n. 5.

Nuestro caso n. 5 presentó patrón de EEO mixta en las biopsias posteriores y el caso n. 6 siempre tuvo uno mixto.

j. IFD: realizada en 5 casos, fué positiva en todos.

k. IFI Positiva en 8 de los 10 casos en los que se realizó.

l. tratamiento: De los 11 pacientes que recibieron sulfona solo mejoraron 4. Diez respondieron a prednisona y el resto a distintas combinaciones con ACTH o inmunosupresores. Uno de nuestros pacientes respondió a la asociación prednisona y azatioprina y otro a prednisona y metotrexate.

GRUPO I (4).- PENFIGO BENIGNO FAMILIAR CON EEO.-

Un solo caso comunicado (83). No vimos imagen de EEO en ninguna de las biopsias de los 9 casos de pénfigo benigno familiar que revisamos.

GRUPO II (1).- PENFIGOS CON EEO SIN ACANTOLISIS.-

Recogimos 17 casos (4, 62-67, 88, 92-94, 113-116). Consideramos los datos de 16 pacientes. Sólo una paciente de nuestra serie presentó este tipo de pénfigo.

No hay predominio claro de ningún sexo. con una edad en la septima década de la vida, sin patologia asociada, un tiempo de evolución variado, y con una morfologia de lesiones cutáneas muy atípico para ser diagnosticados en su inicio como pénfigos, 7 casos recordaban a la dermatitis herpetiforme, 3 al eritema anular centrídugo, 2 a impétigo, uno a eritema necrolítico migratorio. En los casos de Weidner y Duschet se

observaron lesiones hiperpigmentadas generalizadas.

En todos los casos afectaban al tronco.

Lesiones en mucosas solo en tres pacientes. No en la nuestra.

En todos los casos en los que se recogen los síntomas subjetivos predomina el prurito, como en nuestro caso.

La eosinofilia se refiere en 8 casos. También recogimos este dato en nuestra paciente.

El Tzanck fué negativo en los 4 casos en los que se realizó. La histología de las 6 biopsias de nuestra paciente mostró afectación de los dos tercios inferiores epidermicos por la EEO, en 4 muestras había vesículas y el infiltrado por eosinófilos era intenso en tres y moderado en dos.

La IFD se realizó en 15 casos con resultados compatibles con pénfigo. Nuestro caso mostró depósito de Ig G y de ig A, éste último débil.

La IFI fué positiva en 8 de los 12 casos en los que se realizó como en nuestra paciente..

Cinco pacientes precisaron prednisona oral, tres se controlaron con corticoides tópicos. Nuestra paciente precisó asociar sulfona a prednisona.

GRUPO II (2).- PENFIGOS NO CLASIFICABLES.-

En este apartado incluimos los casos 1 y 2 de Knight (29), el 4 de Ingber (36), el de Grupper (87), los 7 y 15 de Maciejowska (89), el de Binnet (91) y los casos 1 y 2 de Kennedy (90). En total 9 casos.

En todos existe acantolisis, sin que quede claro en la descripción de los autores a qué nivel de la epidermis se encuentra.

En dos casos la IFD fué negativa y en uno no se realizó.

ABRIR TABLA XXIV

