

# Pénfigo vulgar en una niña de 14 años

*Pemphigus vulgaris in a 14 year old girl*

C. Chanussot-Deprez, M. E. Vega-Memije, A. Mosqueda-Taylor\*, B. Vallejo-Vega\*\*, S. Barrezueta-Chea, L. Hernández-Delgado\*\*\*, G. Vázquez-Zavala\*\*\*\*

Departamento de Dermatología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

\*Departamento de Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco. Ciudad de México.

\*\*Departamento de Patología Oral.

\*\*\*Departamento de Infectología Pediátrica.

\*\*\*\*Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

## Correspondencia:

Caroline Chanussot Deprez  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"  
Servicio de Dermatología  
Calzada de Tlalpan 4800  
Colonia Toriello Guerra  
14000 Tlalpan. México DF  
Teléfono: (52) 56 06 29 89  
e-mail: carolinechanussot@hotmail.com

## Resumen

Se trata de una paciente del sexo femenino de 14 años de edad con el diagnóstico de pénfigo vulgar severo. Inició su tratamiento con prednisona. Continuaron apareciendo lesiones hasta presentar un 90% de la superficie corporal afectada con involucro de mucosas por lo que se inició la infusión de 1 paquete de plasma fresco congelado al día por 5 días junto con prednisona a dosis altas. Al no obtener mejoría fue necesaria la administración de bolos de metilprednisolona por 5 días y se continuó con prednisona y azatioprina. No aparecieron nuevas lesiones. La paciente presentó neumonía y septicemia por lo que recibió antibióticos intravenosos. Fue egresada sin lesiones activas y presentó síndrome de Cushing. Se indicó entonces ciclosporina A y se suspendió la azatioprina. La dosis de prednisona fue disminuyendo. El pénfigo vulgar es raro en niños y debe considerarse como un diagnóstico diferencial en las enfermedades ampollasas de la infancia. No existen estudios controlados, aleatorizados en la literatura que aporten información acerca del abordaje terapéutico.

(Chanussot-Deprez C, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Barrezueta-Chea S, Hernández-Delgado L, Vázquez-Zavala G. Pénfigo vulgar en una niña de 14 años. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35:285-289)

**Palabras clave:** pénfigo vulgar, infancia, tratamiento.

## Summary

A 14 years old with severe pemphigus vulgaris is reported. She received treatment with oral prednisone but new lesions developed and the 90% of the body surface was affected. Infusion of fresh frozen plasma was started and high dosis of oral prednisone was given for five days without improvement. On the sixth day, an intravenous pulse dose with methylprednisolone for five days was administered and followed by oral prednisone and oral azathioprine. With this treatment modality, there was no formation of new blisters, however, the patient presented infectious complications with pneumonia and septicemia which resolved with intravenous antibiotics. The patient was discharge from hospital without active lesions. The dermatosis was difficult to control and failed to tolerate tapering of oral prednisone. She presented Cushing syndrome as a complication of steroid therapy and oral cyclosporine A was initiated with oral prednisone. Pemphigus vulgaris is rare in children and it needs to be considerate within the differential diagnosis of bullous disease of childhood. There are no reported randomized control trials in the literature to provide evidence for the best therapeutic approach. Pemphigus vulgaris in childhood has been reported as case series and there are no well established standard recommendations for treatment.

**Key words:** vulgar pemphigus, childhood, treatment.

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollosa crónica rara en la infancia; en la literatura, se han reportado 61 casos de pénfigo vulgar en niños[1-12]. Es importante sospechar este diagnóstico para establecer un tratamiento oportuno y evitar las complicaciones a corto y largo plazo.

## Caso clínico

Se trata de una paciente del sexo femenino de 14 años de edad con dermatosis diseminada a piel y mucosas, caracterizada por placas eritematosas con ampollas y vesículas en antebrazos; exulceraciones y costras sanguíneas en la mucosa bucal (labios, carrillos y lengua) y vulvar. La conjuntiva ocular presentaba hiperemia. La dermatosis inició 2 semanas antes con vesículas en el labio inferior. Se realizó el diagnóstico de eritema multiforme secundario a un probable episodio de herpes labial y se indicó tratamiento con aciclovir a dosis de 200 mg cada 5 horas por 7 días. Dos semanas después, aparecieron ampollas y exulceraciones en tronco, extremidades, área genital y piel cabelluda. El signo de Nikolsky era positivo. La paciente ingresó a hospitalización en el Departamento de pediatría (Figuras 1, 2). Se realizó una biopsia de piel y de labio inferior que mostraban una ampolla acantolítica intraepidérmica y suprabasal. En la inmunofluorescencia directa se observaron depósitos de IgG y C3 alrededor de los queratinocitos dando la imagen de “panal de abeja” (Figura 3). En la inmunofluorescencia indirecta se detectaron anticuerpos antiepiteliales positivos 1: 1.280, con un patrón contra la sustancia intercelular de la epidermis. Con el diagnóstico de PV, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg (45 mg/día) pero continuaron apareciendo lesiones hasta presentar un 90% de la superficie corporal afectada, la paciente ingresó entonces a la terapia intensiva. Se inició la infusión de 1 paquete de plasma fresco congelado al día por 5 días junto con prednisona a dosis de 100 mg/día. Posteriormente fue necesaria la administración de bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día por 5 días y al sexto día se continuó con prednisona a 2 mg/kg/día (100 mg al día) y se iniciaron 100 mg de azatioprina al día. No aparecieron nuevas lesiones.

Después de la administración de los bolos de glucocorticoides la paciente presentó neumonía y septicemia con hemocultivos positivos a *Pseudomonas spp*, las que se resolvieron con dicloxacilina y aztreonam. Después de una semana de prednisona a 100 mg/día, se administraron 80 mg/día por una semana y 60 mg/día la siguiente. La paciente se egresó sin lesiones activas, sólo con manchas hipercrómicas residuales y exulceraciones en los pies con tratamiento de 60 mg/d de prednisona y 100 mg/d de azatioprina. La paciente desarrolló un síndrome de Cushing.

**Tabla 1.** Casos reportados en la literatura de pénfigo vulgar en niños

Autor, año	Casos
Roca-Miralles, et al. 1993	1
Bjarnason, et al. 1999	46
Antaya, et al. 2000	1
Harangi, et al. 2001	1
Thami, et al. 2001	1
Singalavanija, et al. 2003	1
Weinstein, et al. 2003	2
Burgan, et al. 2003	1
Cetovska, et al. 2003	1
Ariyawardana, et al. 2005	1
Mahajan, et al. 2005	6

Posteriormente, la dosis de prednisona no se pudo reducir y la paciente presentó nuevamente lesiones activas (ampollas y exulceraciones) de predominio en labios, boca y piel cabelluda. Se inició entonces ciclosporina A vo a dosis de t mg/kg al día con lo que se ha obtenido un buen control de la dermatosis.

## Comentario

El pénfigo en la infancia es una enfermedad rara por lo que generalmente es mal diagnosticada en sus etapas tempranas.



**Figura 1.** Exulceraciones y costras en piel y mucosas.



**Figura 2.** Exulceraciones en toda la superficie cutánea.

El PV es la forma clínica más frecuente en los niños con excepción del pénfigo endémico en Brasil[1]. Se han reportado 61 casos de pénfigo vulgar en la infancia, 13 casos en recién nacidos y 3 casos en recién nacidos muertos[1-12] (Tabla 1). La edad promedio de inicio de la enfermedad es a los 12 años, similar a la edad de nuestra paciente. Mientras que sólo se han documentado 12 casos en menores de 10 años, en adolescentes de 10 a 15 años de edad se han descrito 35 casos lo que sugiere un aumento de la incidencia en la pubertad. El paciente más joven tenía 18 meses de edad[13]. La relación hombre-mujer es 1: 0,96[1]. La presencia de la enfermedad en familiares de primer grado sugiere que se hereda la susceptibilidad a presentarla, de forma autonómica dominante, y la presencia de un factor externo (no identificado) favorece su expresión[14]. Se debe distinguir el pénfigo en la infancia del pénfigo neonatal que se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos (Inmunoglobulina G) hacia el feto, y son responsables de las manifestaciones clínicas que se presentan en el 61% de los recién nacidos de madres con la enfermedad. Las lesiones se resuelven en 3 semanas, y, no progresan a la edad adulta. Si la enfermedad es muy severa y de difícil control en la madre, existe retraso en el crecimiento y muerte del feto[15].

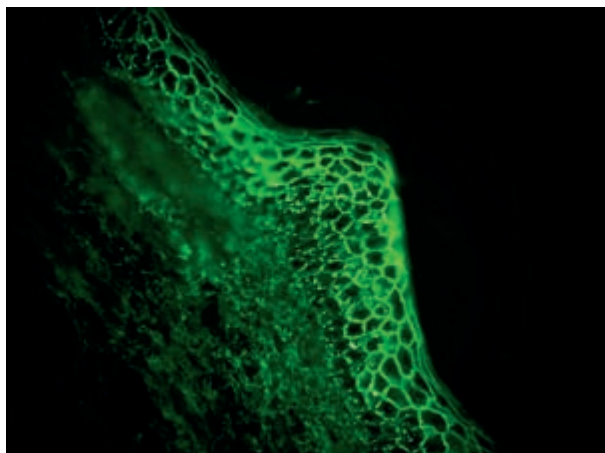
El PV en la infancia presenta la misma topografía que en el adulto: afecta la piel y la mucosa bucal en el momento del diagnóstico hasta en un 100% de los pacientes en algunas series[16-18]; y en un 50-70% de los casos la afección se inicia en la cavidad bucal[19-21]. Nuestra paciente presentó lesiones al inicio de su enfermedad en la mucosa del labio inferior y posteriormente de carrillos y lengua. Otras mucosas se afectan en menor proporción y en piel se afectan, en orden de frecuencia; el tronco, la piel cabelluda y la cara[22]. En este caso raro, es necesario observar los criterios de la biopsia de piel o mucosa

con la formación de ampollas[22]. La inmunofluorescencia directa debe mostrar los depósitos de IgG y complemento en la superficie de los queratinocitos, y la inmunofluorescencia indirecta positiva contra el antígeno de los queratinocitos. En nuestra paciente, el título de anticuerpos circulantes (1: 1280) correlacionaron con el grado de actividad, diseminación y dificultad para el control de la enfermedad[23].

En la infancia, el curso y el pronóstico del pénfigo es muy variable. En la mayoría de los casos el inicio es insidioso, localizado y posteriormente se disemina. En otros casos, el inicio es abrupto. Sin embargo, el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento en forma oportuna favorecen un mejor pronóstico[24, 25]. Otros autores consideran que el PV en la infancia tiene mejor pronóstico que en la edad adulta[26]. Herbst, et al., estudiaron los patrones de remisión de esta dermatosis en adultos y encontraron que se logra la remisión completa de la enfermedad en un 25%, 50% y 75% de los pacientes a los 2, 5 y 10 años después del diagnóstico. Se obtiene una remisión completa con mayor frecuencia que en el pasado debido a un mejor diagnóstico y tratamiento. Dos factores predicen la evolución: la severidad y la extensión inicial de la enfermedad así como la rápida respuesta al tratamiento[27, 28]. Pensamos que estos factores también influyen en el curso de la enfermedad en los niños. La tasa de mortalidad actual del PV en adultos es del 5%[28]. Ahmed, et. al., determinaron que las causas de muerte en pacientes con pénfigo vulgar eran infecciosas, las más frecuentes eran neumonía (84%) y septicemia (75%). La piel es la fuente más frecuente de la infección[29]. El *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado. Observaron que los pacientes que fallecieron tenían una dermatosis severa, extensa y la mayoría de los pacientes tenían involucro de la mucosa oral (60%)[28]. La mayoría fallecen en el primer año después del diagnóstico[28].

Es importante, sobre todo en los niños con PV, descartar la presencia de una neoplasia (frecuentemente oculta). El pénfigo paraneoplásico (PPN) es frecuentemente asociado a la enfermedad de Castleman y se presenta como una mucositis severa, lesiones cutáneas de aspecto liquenoide o polimorfas y posteriormente ampollas[30-32]. En la histopatología, se observa una dermatitis de interfase y liquenoide con o sin acantosis, necrosis epidérmica y exocitosis de células inflamatorias. La inmunofluorescencia directa es similar a la encontrada en el PV y los autoanticuerpos séricos contra las plaquetas son los marcadores diagnósticos más constantes[30, 31]. La inmunoprecipitación o inmunoblotting de anticuerpos es el mejor método diagnóstico del PPN[31]. El pronóstico es pobre, con una alta tasa de mortalidad, los tratamientos son ineficaces.

En nuestra paciente, el control de la dermatosis fue difícil pero finalmente hubo respuesta al tratamiento.



**Figura 3.** Inmunofluorescencia directa mostrando un patrón en "panal de abeja".

La piedra angular del tratamiento del pénfigo vulgar es el corticosteroide vía oral (prednisona). Existen varias estrategias de tratamiento: pacientes adultos con enfermedad extensa se recomienda iniciar con dosis de 1 mg/kg/día y si no se obtiene respuesta en una semana se aumenta la dosis un 50% cada semana hasta obtener un control de la dermatosis[32] sin embargo en nuestro caso no logramos detener la actividad del pénfigo con altas dosis de prednisona VO (2 mg/kg/día) e incluso empleando simultáneamente la plasmaféresis. Esta última se ha reportado muy efectiva en pacientes con enfermedad muy severa porque reduce los niveles de anticuerpos dirigidos contra la sustancia intercelular epidérmica circulantes filtrando los anticuerpos del plasma[1, 33, 34]. La plasmaféresis se ha empleado sobre todo en pacientes embarazadas[35]. Nosotros la empleamos debido al bajo costo y la necesidad de reducir los anticuerpos de forma rápida debido a la rápida evolución de la dermatosis. Otra posibilidad es la administración de bolos intravenosos (IV) de metilprednisolona 1 g/d por un máximo de 5 días[1, 28] lo que empleamos en nuestra paciente para lograr frenar la enfermedad. Empleamos la terapia adyuvante

con un inmunosupresor con azatioprina a dosis de 100 mg/d que es el agente inmunosupresor más frecuentemente empleado en el pénfigo con muy buenos resultados[22, 28, 36]. Tuvimos una buena respuesta al tratamiento con pulsos IV de metilprednisolona y posteriormente prednisona 100 mg/d con azatioprina 100 mg/d y pudimos disminuir la dosis de prednisona una semana después. Se ha descrito el empleo de ciclofosfamida en niños pero es más tóxica que la azatioprina[23, 25]. La ciclosporina A ha producido remisiones prolongadas en 2 niños y ha reducido el tiempo de formación de ampollas en 2 años[22, 33, 37]. Este medicamento fue el inmunosupresor que iniciamos en nuestra paciente debido a la resistencia que empezó a presentar al tratamiento con altas dosis de corticosteroides y azatioprina y por la severidad de su dermatosis. La paciente ha tenido buena evolución. La dapsona es más segura que otros tratamientos adyuvantes pero su eficacia no ha sido bien estudiada en niños ni en adultos, aunque, reportes de casos muestran la utilidad de este medicamento como tratamiento adyuvante a la prednisona[37]. Recientemente se ha empleado el micofenolato de mofetil (2 g/d) en pacientes adultos con pénfigo vulgar con excelente respuesta y pocos efectos adversos, sin recaídas después de suspender el esteroide, no se ha empleado en niños[24, 38].

Recientemente, se ha descrito una buena respuesta del PV resistente a tratamiento utilizando el anticuerpo monoclonal CD 20 (rituximab) en una niña[39].

## Conclusión

El pénfigo vulgar es raro en niños y se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial de las enfermedades ampollasas en la infancia. El diagnóstico clínico es difícil y es necesario realizar estudios histopatológicos e inmunopatológicos. Los bolos de metilprednisolona pueden usarse con extrema precaución en niños con pénfigo vulgar de difícil control. Los niños que hayan empleado tratamientos con inmunosupresores deben tener un seguimiento para detectar la presencia de complicaciones a largo plazo como neoplasias.

## Bibliografía

1. Bjarnason B, Flosadottir E. Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1999;38:680-8.
2. Harangi F, Varszegi D, Schneider I, Zombai E. Complete recovery from juvenile pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2001;18:51-3.
3. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Immunobullous diseases in Thai Children: report of 24 cases. *J Med Assoc Thai* 2003;86:S681-8.
4. Weinstein M. Pemphigus vulgaris: the eyes have it. *Pediatrics* 2003;112:183-5.
5. Kong HH, Prose NS, Ware RE, Hall RP 3<sup>rd</sup>. Successful treatment of refractory childhood pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Pediatr Dermatol* 2005;22:461-4.
6. Antaya RJ, Prieto VG, Prose NS. Mucosal erosions and bullae in a child. Pemphigus vulgaris in a child with tinea capitis. *Arch Dermatol* 2000;136:666-70.
7. Harangi F, Varszegi D, Schneider I, Zombai E. Complete recovery from juvenile pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2001;18:51-3.
8. Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ. Severe childhood pemphigus vulgaris aggravated by enalapril. *Dermatology* 2001;202:341.
9. Burgan SZ, Sawair FA, Napier SS. Case report: oral pemphigus vulgaris with multiple oral polyps in a young patient. *Int J Dent* 2003;53:37-40.
10. Cetovska P, Pizinger K. Childhood pemphigus associated with montelukast administration. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:328-9.



11. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:821-7.
12. Ariyawardana A, Tilakaratne WM, Dissanayake M, Vitanaarachchi N, Basnayake LK, Sitheequa MA, et al. Oral pemphigus vulgaris in children and adolescents: a review of the literature and a case report. *Int J Pediatr Dent* 2005;15:287-93.
13. Roca-Mirallès M, Repiso T, Borona M, Kani-takis J, Vidal-Llitas J, Castells-Rodellas A. Pemphigus vulgaris in a 18 month-old-boy. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:777-9.
14. Hup JM, Bruinsma RA, Boersma ER, De Jong MC. Neonatal pemphigus vulgaris: transplacental transmission of antibodies. *Pediatr Dermatol* 1986;3:468-72.
15. Campo Voegeli A, Muniz F, Mascaró JM, García F, Casals M, Arimany JL, et al. Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002;147:801-5.
16. Parlowsky T, Welzel J, Amagai M, Zillikens D, Wygold T. Neonatal pemphigus vulgaris: IgG4 autoantibodies to desmoglein 3 induce skin blisters in newborns. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:623-5.
17. Starzycki Z, Chorzelski TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol* 1998;37:211-4.
18. Fainaru O, Mashlach R, Kupferminc M, Shenhav M, Pazner D, Lessing J. Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report and review of the literature. *Human Reprod* 2000;15:1195-7.
19. Vega ME, Villatorro VG, Mosqueda A. Pénfigo vulgar. Informe del manejo de 40 casos. *Dermatología Rev Mex* 1998;42:244-9.
20. Kanwar AJ, Dhar S. Oral pemphigus vulgaris (letter). *Pediatr Dermatol* 1995;12:195-7.
21. Laskaris G, Stoufi E. Oral pemphigus in a 6 year old girl. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:609-611.
22. Hamlet KR, Stevens SR, Gushurst C, Karabin G, Cooper KB. Juvenile pemphigus vulgaris associated with Graves Disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:132-4.
23. Wanankul S, Pongprasit P. Childhood pemphigus. *Int J Dermatol* 1999;38:29-35.
24. Firth N, Rich A, Varigos G, Reade PC. Oral pemphigus in young adults. *Int J Dermatol* 1991;30:352-6.
25. Keinman N. New immunomodulating drugs in autoimmune bullous disease. *Dermatol Clin* 2001;19.
26. Ahmed R, Salm M. Juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:799-807.
27. Kanwar A, Kaur S. Pemphigus in children. *Int J Dermatol* 1991;30:343-6.
28. Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-7.
29. Ahmed R, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:221-8.
30. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147: 725-32.
31. Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol* 2003;149:1143-51.
32. Lane J, Woody C, Davis L, Guil M, Jerath R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (paraneoplastic pemphigus) in a child: case report and review of the literature. *Pediatrics* 2004;114:513-16.
33. Bystryn JC, Steinman N. The adjuvant therapy of pemphigus: an update. *Arch Dermatol* 1996;132:203-212.
34. Turner M, Sutton D, Sauder D. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1058-64.
35. Shieh S, Fang YV, Becker JL, Holm A, Beutner EH, Helm TN. Pemphigus, pregnancy, and plasmapheresis. *Cutis* 2004; 73:327-9.
36. Aberer W, Wolff-Schreiner E, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long term follow up. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:527-33.
37. Alijotas J, Pedregosa R, Bosch J, Vilardel M. Prolonged remission after cycloporine therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:701-3.
38. Bjarnason B, Skoglund C, Flosadottir E. Childhood pemphigus vulgaris treated with dapsone: a case report. *Pediatr Dermatol* 1998;15:381-3.
39. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139:739-42.
40. Kong HH, Prose NS, Ware RE. Successful treatment of refractory childhood pemphigus vulgaris with CD 20 monoclonal antibody (rituximab). *Pediatr Dermatol* 2005; 22:461-4.