



NOVEDADES

Patogenia del pénfigo: dos teorías, una polémica y un caso clínico

Ángel Pizarro

Unidad de Lesiones Pigmentadas. Instituto Madrileño de Oncología.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

296

A lo largo de los últimos 30 años se han producido grandes avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos implicados en el pénfigo¹. Este hecho se ha visto favorecido por un mejor conocimiento de las estructuras y las moléculas implicadas en la adhesión entre los queratinocitos². Las moléculas situadas en los desmosomas directamente responsables de la adhesión intercelular pertenecen a la superfamilia de las cadherinas. En la epidermis humana se expresan nueve cadherinas desmosómicas: tres desmogleínas y tres pares de desmocolinas. Cada una de estas moléculas presenta un patrón de expresión característico en función de su presencia en los distintos estratos epidérmicos². Dos de estas moléculas, la desmogleína-1 o antígeno del pénfigo foliáceo (Dsg-1/APF) y la desmogleína-3 o antígeno del pénfigo vulgar (Dsg-3/APV), ocupan un lugar destacado entre los elementos implicados en la patogenia del pénfigo^{3,4}. De forma esquemática, la mayoría de los autores admite que la disfunción immunológica característica del pénfigo implica la producción de autoanticuerpos frente a Dsg-1/APF en el PF y frente a Dsg-3/APV o frente a ambas cadherinas en el PV. La alteración consiguiente en la adhesión intercelular mediada por la unión de estos autoanticuerpos a sus respectivas dianas antigenéticas generaría la acantólisis. Este esquema, aparentemente sencillo y muy didáctico, es cuestionado desde hace tiempo por algunos autores encabezados por Grando^{6,7}. Proponen una visión alternativa sobre la patogenia del pénfigo que, de ser cierta, podría conllevar importantes consecuencias diagnósticas y, sobre todo, terapéuticas. El eje central de su propuesta abarca el sistema de transmisión de señales colinérgicas en la epidermis y a la au-

toinmunidad dirigida contra el mismo. La mayoría de los trabajos que revisan la patogenia del pénfigo ha ignorado esta hipótesis heterodoxa durante años^{1,3,4}. Sin embargo, esta situación ha dado un giro tras la reciente publicación en el *Journal of Clinical Investigation* (revista biomédica de gran prestigio y elevado índice de impacto) de un extenso artículo del grupo de Grando⁸, acompañado de un comentario editorial muy favorable hacia su hipótesis⁹. Pocos meses después, algunos de los más prestigiosos investigadores en el campo del pénfigo daban una contundente réplica a estos trabajos en el *Journal of Investigative Dermatology*¹⁰, a la que han seguido varias contrarréplicas^{11,12}. ¿Puede tener algún interés práctico para el dermatólogo clínico lo que esta polémica pone en juego? Intentaré justificar que sí.

Son muchos los argumentos que están aparentemente a favor de la teoría clásica que relaciona la patogenia del pénfigo con la presencia de anticuerpos frente a las cadherinas desmosómicas¹⁴. Cuando la inmunoglobulina G (IgG) extraída del suero de los pacientes es inoculada en ratones recién nacidos se inducen lesiones similares a las humanas, lo que demuestra su poder patogénico. Diversos grupos de trabajo han caracterizado algunas proteínas frente a las que se dirigen dichos anticuerpos y han clonado los genes que las codifican, estableciendo su pertenencia a la superfamilia de las cadherinas. Resulta especialmente relevante constatar que algunas de las principales diferencias clinicopatológicas entre el PV y el PF se justifican por la expresión diferencial de Dsg-3/APV y Dsg-1/APF en los distintos estratos de la epidermis y de otros epitelios planos poliestratificados de algunas mucosas⁵. La acantólisis es suprabasal en el PV porque es aquí donde se expresa Dsg-3/APV. En contraste, la acantólisis aparece en estratos más altos en el PF porque en esa zona es más intensa la expresión de Dsg-1/APF. Como en la mucosa oral humana adulta abunda la expresión de Dsg-3/APV, pero es escasa la expresión de Dsg-1/APF, en ella las lesiones son características del PV⁵. En algunos pacientes se aprecia con el tiempo una transición en la expresividad clinicopatológica del pénfigo, desde una forma típica de PV hacia otra típica de PF, o viceversa. Esta transición se acompaña de un cambio en el tipo de autoanticuerpo predominante: anti-Dsg-3/APV en la fase tipo PV y anti-Dsg-1/APF en la típica de PF¹³. En algunas situaciones la expresión y funcionalidad intacta de una cadherina parecen poder suplir, al menos en parte, a la función de la otra cadherina atacada por los autoanticuerpos. De hecho, en los pacientes con PV se pueden distinguir dos subgrupos: uno representado por pacientes con lesiones casi exclusivamente mucosas y otro con lesiones cutáneas y mucosas⁵. En el primer subgrupo sólo se detectan anticuerpos frente a Dsg-3/APV. Como en los epitelios planos poliestratificados de las mucosas del ser humano adulto se expresa muy poca cantidad de Dsg-1/APF, no se compensa el déficit de adhesión producido por los anticuerpos frente a Dsg-3/APV y se producen lesiones. Sin embargo, en la epidermis se expresa mayor cantidad de Dsg-1/APF, incluso en la zona suprabasal (aunque su expresión es aún

Correspondencia: Dr. A. Pizarro.
Juliana, 8, bloque 2, bajo A. 28280 El Escorial. Madrid.

mayor en capas más altas). De esta forma, en la epidermis de estos pacientes la Dsg-1/APF compensaría el ataque de los anticuerpos frente a Dsg-3/APV y no aparecen lesiones cutáneas. Los pacientes con PV del otro subgrupo tienen anticuerpos patogénicos frente a ambas cadherinas desmosómicas y no hay compensación posible entre ellas. En este caso aparecen lesiones cutáneas y mucosas⁵. Una observación especialmente relevante concierne a la presencia de lesiones de pénfigo en recién nacidos de madres afectadas por la enfermedad¹⁴. En ambos tipos de pénfigo hay transferencia trasplacentaria de autoanticuerpos de tipo IgG. Sin embargo, las lesiones neonatales son frecuentes en el PV y muy raras en el PF. La explicación a este fenómeno parece residir en la expresión peculiar de Dsg-3/APV en la epidermis neonatal. Al contrario que en adultos, esta cadherina está presente en todo el estrato espinoso y granuloso, y no sólo a nivel suprabasal. Los anticuerpos frente a Dsg-3/APV y especialmente los anticuerpos frente a las dos cadherinas no encontrarán restricciones a su poder patogénico. Sin embargo, los anticuerpos exclusivamente dirigidos contra Dsg-1/APF verán muy reducido su poder patogénico por el efecto compensador de la expresión elevada de Dsg-3/APV en las capas altas de la epidermis neonatal¹⁴. En conjunto, todas estas observaciones parecen sugerir con claridad el papel esencial de los autoanticuerpos frente a estas dos cadherinas desmosómicas en la mayoría de los pacientes con pénfigo. Desde una perspectiva inmunológica, este papel se ve reforzado por el hecho de que algunos linfocitos T de los pacientes se activan en presencia de estas cadherinas¹⁵. Esto apoya la idea de que la inmunidad celular es habitualmente necesaria para la puesta en marcha de la inmunidad humoral, tanto normal como patológica. A su vez, refuerza el papel patogénico central de la autorreactividad frente a las cadherinas desmosómicas en el pénfigo. Los anticuerpos frente a Dsg-1/APF y Dsg-3/APV podrían provocar la acantólisis bloqueando directamente la adhesión mediada por estas cadherinas⁵. También se ha sugerido que su acción podría ejercerse a través de la transmisión de señales hacia el citosol inducidas por la unión a su diana antigenica en la membrana celular¹⁶. Existen datos a favor de la operatividad de ambos mecanismos y no es descartable que puedan actuar de forma conjunta.

Aunque la teoría clásica sobre la patogenia del pénfigo parece asentada sobre pilares sólidos¹⁻⁴, ha sido cuestionada en los últimos años por los trabajos del grupo dirigido por Sergey Grando^{6,8,11}. De forma resumida, estos autores sugieren que los autoanticuerpos frente a las cadherinas desmosómicas no son los únicos ni los últimos responsables de la acantólisis, y que en este proceso desempeñarían un papel relevante otros autoanticuerpos, en particular algunos dirigidos contra los receptores colinérgicos situados en la superficie de los queratinocitos. Esta teoría heterodoxa y hasta ahora poco difundida (e incluso deliberadamente silenciada o ignorada en las principales revisiones sobre el tema) se basa en cinco puntos básicos: *a)* los queratinocitos son

capaces de sintetizar, secretar y degradar acetilcolina¹⁷; *b)* los queratinocitos poseen receptores para la acetilcolina, tanto de tipo muscarínico como nicotínico, y expresan también una molécula de la familia de las anexinas, la penfaxina, capaz de unirse a la acetilcolina^{6,18-21}; *c)* la acetilcolina y otros agonistas colinérgicos estimulan la adhesión intercelular entre los queratinocitos, mientras que los antagonistas favorecen su disociación^{6,18-21}; *d)* en los pacientes con pénfigo se detectan anticuerpos dirigidos, al menos en parte, contra algunos de los receptores colinérgicos presentes en los queratinocitos^{7,8,20,21}, y *e)* la acantólisis inducida con el suero de los pacientes en algunos modelos experimentales de pénfigo es revertida por agentes agonistas colinérgicos^{11,18}. Resulta obvio que esta teoría tiene una faceta básicamente farmacológica (que añade a los efectos de la acetilcolina sobre los queratinocitos) y otra básicamente inmunológica (en relación con la autorreactividad frente a algunos receptores colinérgicos). Aunque en el esquema patogénico general propuesto por Grando ambas facetas se complementan, no debemos asumir que sean indisolubles (los estímulos anticolinérgicos podrían facilitar la acantólisis, aunque los autoanticuerpos estuviesen dirigidos exclusivamente contra las cadherinas desmosómicas). Sea como sea, Grando ha considerado varias posibilidades para explicar la implicación de la autorreactividad anticolinérgica en la patogenia del pénfigo a lo largo del desarrollo teórico y experimental de su hipótesis^{6,18}. Sus resultados más recientes le llevan a postular que los pacientes con pénfigo producen autoanticuerpos que se unen de forma específica a algunos receptores colinérgicos presentes en la superficie de los queratinocitos^{7,8,20,21}. Es relevante destacar que estos autoanticuerpos reaccionan frente a varios polipéptidos de peso molecular cercano a 130 kDa. Como la Dsg-3/APV también tiene ese peso molecular, el grupo de Grando razona e intenta demostrar que en los estudios previos con inmunoprecipitación e inmunoblot donde se asumía que la banda de 130 kDa correspondía a Dsg-3/APV podrían encontrarse también otros antígenos diana, en particular algunos receptores colinérgicos⁸. Parte de la polémica suscitada se centra en el diseño y la interpretación de diversos experimentos efectuados por diferentes autores con ratones manipulados genéticamente que no expresan Dsg-3/APV^{5,8}. El abordaje experimental empleado por el grupo de Grando, no exento de notable complejidad teórica y práctica, lleva a estos autores a sugerir que los autoanticuerpos responsables de la acantólisis están dirigidos contra antígenos distintos de las dos cadherinas desmosómicas postuladas por la teoría clásica⁸. Sin embargo, no descartan que los anticuerpos antidesmogleinas desempeñen algún papel en el pénfigo. En todo caso, descartan que sean los únicos actores en este escenario o que sean necesariamente los más importantes. Además, ofrecen varios argumentos a favor del papel de los autoanticuerpos frente a los receptores colinérgicos del queratinocito. Estos argumentos han sido mayoritariamente rechazados por sus oponentes en esta polémica¹⁰.

¿Aporta este debate algún elemento de interés práctico para el dermatólogo clínico? Si aceptamos, al menos como posibilidad, que el sistema colinérgico puede desempeñar algún papel en la patogenia del pénfigo, no es descartable que su manipulación farmacológica (casual o con intención terapéutica) pueda incidir en el desencadenamiento y/o la evolución de las lesiones (es más, esto podría ocurrir incluso si la teoría de Grando fuese cierta únicamente en su faceta farmacológica y se demostrase errónea en su faceta inmunológica). En este contexto, tiene interés mencionar el efecto aparentemente beneficioso del tabaco en la evolución de las lesiones de algunos pacientes con pénfigo²⁰. Por suerte, existen formas de administrar la nicotina sin poner en riesgo la salud pulmonar de los pacientes. El propio Grando atribuye el efecto beneficioso de la nicotinamida en pacientes con pénfigo a su actividad colinomimética, estimulando la liberación de acetilcolina e inhibiendo su degradación²⁰. En este escenario resulta particularmente interesante la reciente observación de Pérez-España et al²² de un caso de pénfigo asociado al uso de haloperidol, un fármaco que no pertenece a ninguno de los grupos habitualmente asociados a la inducción o desencadenamiento de pénfigo medicamentoso²³. En este caso destaca el hallazgo adicional en el suero del paciente de anticuerpos antimúsculo liso junto a los habituales frente a la sustancia intercelular epidérmica (Pérez-España, comunicación personal). Como es sabido, el músculo liso posee receptores colinérgicos de tipo muscarínico²⁴, lo que permite especular (a la luz de la propuesta de Grando) con la posibilidad de una autorreactividad frente a ellos en este paciente. Por otra parte, el músculo liso no parece expresar ninguna de las cadherinas desmosómicas implicadas en la patogenia del pénfigo. En su trabajo, Pérez-España et al²² no presentan datos adicionales en relación con la identificación molecular de las posibles dianas antigenicas implicadas. Por otra parte, el haloperidol es un medicamento de efecto antipsicótico perteneciente al grupo de las butirofenonas que puede inducir algunos efectos secundarios de tipo anticolinérgico, si bien éstos suelen ser de escasa intensidad²⁵. De ser cierta la hipótesis de Grando, algunos medicamentos con efectos anticolinérgicos podrían desencadenar o exacerbar las lesiones de pénfigo (concepto que no excluye el hecho de que los anticuerpos anticadherinas desmosómicas también estén desempeñando un papel relevante y necesario en la patogenia del proceso). Por supuesto, atribuir a este mecanismo la explicación de la asociación entre pénfigo y consumo de haloperidol en el caso presentado por Pérez-España et al²² es, por el momento, un ejercicio meramente especulativo. Sin embargo, prestando atención a las posibles influencias del uso de medicamentos con efectos agonistas y antagonistas colinérgicos en más pacientes con pénfigo se podría reunir una valiosa información de cara a evaluar la posible relevancia clínica de la hipótesis colinérgica. Es más, el grupo dirigido por Grando ya ha planteado la posible utilidad terapéutica de algunos medicamentos colinomiméticos por vía tópica

ca y sistémica en pacientes con pénfigo, y ha iniciado los primeros estudios al respecto en humanos¹¹. De confirmarse su hipótesis se abriría un interesante campo de investigación farmacológica con la búsqueda de agonistas colinérgicos con la máxima potencia y selectividad posible sobre los receptores presentes en los queratinocitos, para poder minimizar los posibles efectos sistémicos indeseables de su administración. Aunque parece prematuro desaconsejar el uso de medicación con potenciales efectos secundarios de tipo anticolinérgico en pacientes con pénfigo, sí parece prudente recomendar una especial vigilancia de su posible papel perjudicial en la evolución de los pacientes. Una respuesta tanto positiva como negativa a esta cuestión aportaría elementos de indudable interés teórico y clínico para el presente debate. Un último apunte que juega a favor de la hipótesis de Grando es la asociación de casos de pénfigo con miastenia *gravis*, una enfermedad caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a los receptores colinérgicos de tipo nicotínico del músculo esquelético¹⁸.

En el estado actual de la cuestión no parece descartable que tanto la teoría clásica como la que propone el grupo de Grando puedan aportar elementos válidos y en parte complementarios en relación con la patogenia del pénfigo. Es esperable que el debate abierto estimule a ambos grupos de investigadores a refinar sus planteamientos teóricos y experimentales, así como a huir de posiciones dogmáticas, para obtener las respuestas correctas a las diversas preguntas planteadas. La información resultante podría tener un interés relevante para el abordaje diagnóstico, pronóstico y terapéutico de los pacientes con pénfigo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anhalt G, Díaz LA. Research advances in pemphigus. *JAMA* 2001;285:652-4.
2. Pizarro A, Gamallo C, Contreras F. Cadherinas: su importancia en dermatología. *Piel* 1998;13:13-28.
3. Amagai M. Autoantibodies against cell adhesion molecules in pemphigus. *J Dermatol* 1994;21:833-7.
4. Stanley JR. Autoantibodies against adhesion molecules and structures in blistering skin diseases. *J Exp Med* 1995;181:14.
5. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanation for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:461-8.
6. Grando SG. Is the keratinocyte cholinergic system altered in pemphigus? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993;2:67-71.
7. Nguyen VT, Lee TX, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Dahl MV, et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. *Arch Dermatol* 1998;134:971-80.
8. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 2000;106:1467-79.
9. Kalish RS. Pemphigus vulgaris: the other half of the story. *J Clin Invest* 2000;106:1433-5.
10. Stanley JR, Nishikawa T, Díaz LA, Amagai M. Pemphigus: is there another half of the story? *J Invest Dermatol* 2001;116:489-90.
11. Grando SA, Pittelkow MR, Shultz D, Dmochowski M, Nguyen VT. Pemphigus: an unfolding story. *J Invest Dermatol* 2001;117:990-4.
12. Kalish RS. Possible role for non-desmoglein antigen in pemphigus. *J Invest Dermatol* 2001;117:995.
13. Komai A, Amagai M, Ishii K, Nishikawa T, Chorzelski T, Matsuo I, et al. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2001;144:1177-82.

14. Wu H, Wang ZH, Yan A, Lyle S, Fakharzadeh S, Wahl JK, et al. Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates. *N Engl J Med* 2000;343:31-5.
15. Ling MS, Swartz SJ, Lopez A, Ding X, Fernandez-Vina MA, Stastny P, et al. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997;99:31-40.
16. Kitajima Y, Aoyama Y, Seishima M. Transmembrane signaling for adhesive regulation of desmosomes and hemidesmosomes, and for cell-cell detachment induced by pemphigus IgG in cultured keratinocytes: involvement of protein kinase C. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:137-44.
17. Grando SA, Kist DA, Dahl MV. Human keratinocytes synthesize, secrete, and degrade acetylcholine. *J Invest Dermatol* 1993;101:32-6.
18. Grando SA, Dahl MV. Activation of keratinocyte muscarinic acetylcholine receptors reverses pemphigus acantholysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993;2:72-86.
19. Grando SA, Horton RM, Pereira EFR, Diethelm-Okita BM, George P, Alburquerque EX et al. A nicotinic acetylcholine receptor regulating cell adhesion and motility is expressed in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1995; 105:774-81.
20. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human $\alpha 9$ acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol* 2000;157:1377-91.
21. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000;275:29466-76.
22. Pérez-España L, Piteiro AB, Ruano M, Bergón M, Aso S, Sigüenza M et al. Pénfigo foliáceo inducido por haloperidol [resumen]. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92(Supl 3):43.
23. Peñas PF, Jones-Caballero M. Pénfigo inducido por fármacos. *Piel* 1996;11: 297-304.
24. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. En Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, editors. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996; p. 105-39.
25. Bueno JA, Humbert MS. Terapéuticas biológicas. En: Vallejo Ruiloba J, editor. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. 3.^a ed. Barcelona: Salvat Editores S.A., 1991; p. 674-713.

INFORMACIÓN

VII CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC DERMATOLOGY

21-23 de noviembre de 2002. Barceló Sants Hotel.

Secretaría Científica:

Dr. Grimalt.

Departamento de Dermatología.

Hospital Clínic de Barcelona.

Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Fax: + 93 227 54 38.

Correo electrónico: rgrimalt@medicina.ub.es

299

Secretaría Técnica:

Cati Aurell.

RCT- McCann Erickson Meetings.

Josep Irla i Bosch, 5-7. 08034 Barcelona.

Tel.: + 93 206 46 46. Fax: + 93 204 97 32.

Correo electrónico: cati.aurell@mccann.es

IX World Congress on Cancer of the Skin

Sevilla, mayo 7-11 de 2003.

Secretaría Técnica:

José Miguel Nicolás.

Adriano Congresos.

Adriano, 26-28. 41001 Sevilla.

Tel.: 34 95 421 59 00. Fax: 34 95 421 62 11.

Correo electrónico: Congresos@adrianoviajes.com

Secretaría Científica:

María José Tifón. RCT.

Josep Irla i Bosch, 5-7 Entlo. 08034 Barcelona.

Tel.: 34 93 206 46 53-54. Fax: 34 93 204 97 32.

Correo electrónico: rct@rct-congresos.com

Web: www.sks2003.com