

¿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.