

Estudio retrospectivo de pacientes con pénfigo vegetante de Hallopeau en un período de 20 años y revisión de la literatura

Retrospective study of Hallopeau-type pemphigus vegetans during a 20-years period, and a review of the literature

Graciela Pizzariello,¹ Liliana Olivares,² Olga Forero,³ Gisela D'Atri,⁴ Patricia Fernández Pardal⁵ y Javier Anaya⁶

RESUMEN

El pénfigo vegetante de Hallopeau constituye una forma infrecuente de pénfigo que se caracteriza por el desarrollo de lesiones de aspecto vegetante, que se localizan principalmente en áreas flexurales. Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de pénfigo internados en nuestro servicio (período 1988-2007). Se describen los tres casos de pénfigo vegetante de Hallopeau hallados y se realiza una revisión de la literatura (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 294-300).

Palabras clave:

pénfigo vegetante, Hallopeau, Neumann.

ABSTRACT

Hallopeau-type pemphigus vegetans is a rare form of pemphigus characterized by the development of vegetating lesions, located mainly in the skinfolds. We carried out a retrospective study of patients cared for intermittently at our Department (1988-2007) culminating in the diagnosis of pemphigus. Three of them were found to be of the Hallopeau-type pemphigus vegetans. A review of the literature is performed (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 294-300).

Keywords:

vegetans pemphigus, Hallopeau, Neumann.

Fecha de recepción: 22/03/2011 | Fecha de aprobación: 18/04/2011

Introducción

El pénfigo vegetante (PV) es considerado por muchos autores como una rara variante de pénfigo vulgar,¹⁻⁴ y se caracteriza por lesiones vegetantes, acantólisis en la histopatología y depósito de IgG y/o complemento con patrón en panal de abejas en la inmunofluorescencia. Es una enfermedad infrecuente cuya prevalencia exacta se desconoce.

El PV fue referido como una variante de pénfigo vulgar por Neumann en 1876,⁵ y 13 años después, Hallopeau describió en el Primer Congreso Internacional de Dermatología y Sifilografía, en París, otra variante de pénfigo vegetante distinta a la anterior, caracterizada por la presencia de pústulas, que lleva su nombre.⁶

¹ Jefa de División Medicina

² Jefa de Unidad de Dermatología

³ Médica de planta

⁴ Ex instructora de residentes

⁵ Médica jefa de residentes

⁶ Médico dermatólogo

Unidad de Dermatología, Hospital Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Graciela Pizzariello, Montevideo 471, 5º A, CP 1019, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

gracielopizzariello@hotmail.com

Estas dos formas de PV difieren en su presentación clínica, evolución y pronóstico. En virtud de las implicancias terapéuticas que ello conlleva, resaltamos la importancia de diferenciar ambas variantes.

Objetivos

- Estimar la prevalencia de pénfigo vegetante de Hallopeau respecto de la totalidad de los casos de pénfigo y la frecuencia relativa de cada una de las modalidades clínicas de esta enfermedad.
- Caracterizar su forma de presentación, respuesta al tratamiento y evolución.

Material y métodos

Se realizó un trabajo de revisión de pacientes que cursaron internación en nuestro servicio durante el período comprendido entre enero de 1988 y diciembre de 2007, en los cuales se arribó al diagnóstico de pénfigo por clínica, histopatología e inmunofluorescencia (ésta última en la mayoría de los casos).

Resultados

Se analizó un total de 203 pacientes (gráfico 1). El pénfigo vulgar representa la variedad más frecuente, y alcanza al 70,5% de los casos. Éste es seguido en frecuencia por el pénfigo seborreico (15%), el pénfigo foliáceo (6%), el pénfigo herpetiforme (6%), pénfigo por IgA (0,5%) y paraneoplásico (0,5%). El pénfigo vegetante de Hallopeau constituye el 1,5% de la población estudiada de pacientes, y corresponde a los tres casos que se describen a continuación.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 45 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que concurrió a nuestro servicio en 1988 por presentar lesiones en cuero cabelludo, comisuras labiales y axilas de un año de evolución.

Examen físico. En cuero cabelludo se observó una extensa lesión ovalada de 5 x 7 cm de diámetro, saliente, de tonalidad rosado-grisácea y superficie irregular, con aisladas erosiones cubiertas por pequeñas costras amarillentas (foto 1). La misma era de consistencia blanda, base no infiltrada y de carácter indoloro. En la región axilar, numerosas formaciones papilomatosas, agminadas, de las que manaba secreción purulenta con olor fétido (foto 2). Dichas lesiones se repetían en comisuras labiales (foto 3). En semimucosa labial presentaba erosiones cubiertas en su mayoría por costras hemáticas y melicéricas. Se destacó la indemnidad del resto del tegumento, el signo de Nikolsky negativo y la conservación del estado general.



Foto 1. Cuero cabelludo. Lesión vegetante.



Foto 2. Axila. Lesión vegetante.

Foto 3. Formaciones papilomatosas, agminadas, en comisuras labiales. Erosiones en semimucosa labial.

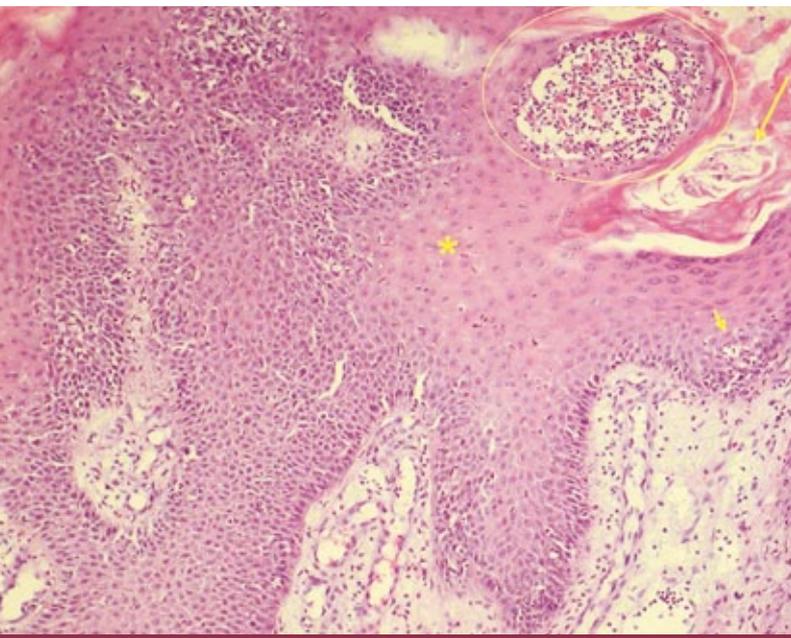


Foto 4. Histopatología de piel. Flecha larga: hiperqueratosis. Asterisco: acantosis. Círculo: acúmulo intraepidérmico de eosinófilos. Flecha corta: hendidura suprabasal con acantólisis.

CUADRO 1. Exámenes complementarios

	Variantes de pénfigo vegetante	
	Hallopeau	Neumann
Citodiagnóstico	Células acantolíticas	
Histopatología	Similar. Acanthopapilomatosis, ampollas suprabasales, acantólisis, microabscesos de eosinófilos intraepidérmicos ²⁰ (más numerosos y de mayor tamaño en variante de Hallopeau ^{7,11,17}). Espongiosis eosinofílica. Infiltrado inflamatorio en dermis con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos.	
Inmunofluorescencia	Depósito de IgG y C3 en panal de abejas. En algunos casos también IgA ¹⁷	
Elisa	Desmogleína 3 ²⁷	
Inmunoprecipitación	130 kD ¹¹	130 y 85 kD ¹¹

Exámenes complementarios. Laboratorio: GB 6.000 cél/mm³ (Eo 10%, 600 cél/mm³), resto s/p. Citodiagnóstico de lesiones vegetantes y erosiones en semimucosa labial: células acantolíticas. Examen histopatológico de piel: epidermis con hiperqueratosis, marcada acantosis y microabscesos compuestos principalmente por eosinófilos que alternan con hendiduras suprabasales con acantólisis (foto 4). No se realizó inmunofluorescencia por falta de disponibilidad.

Diagnóstico. Pénfigo vegetante de Hallopeau.

Tratamiento. Metilprednisona 0,5 mg/kg/día vía oral, dapsona 100 mg/kg/día vía oral (como ahorrador del esteroide), ampicilina 1 g cada 6 horas vía EV (por 14 días).

Evolución. Lenta y favorable, con remisión durante dos años de seguimiento.

Caso 2

Varón de 40 años, con antecedentes de asma y epilepsia en tratamiento con difenilhidantoína, que fue visto por primera vez en el servicio en 1994 por lesiones exofíticas y pruriginosas en axilas, pliegue inguinoescrotal e interglúteo, de varios meses de evolución.

Examen físico. En axilas, pápulas y placas de tonalidad eritemato-violácea, que conflúan formando lesiones de aspecto vegetante. Las mismas se repetían en región inguinoescrotal y pliegue interglúteo, donde presentaban una superficie erosiva, rezumante y maloliente (foto 5). Erosiones en semimucosa labial. No presentaba otra manifestación cutánea, el signo de Nikolsky era negativo y al igual que en el caso anterior, el paciente se encontraba en buen estado general.

Exámenes complementarios. Laboratorio: GB 10500 cél/mm³ (Eo 5%, 525 cél/mm³), resto s/p. Citodiagnóstico de lesiones vegetantes y erosiones en semimucosa oral: colgajos de células acantolíticas. Examen histopatológico de piel: epidermis con acantopapilomatosis y colecciones en su interior formadas por eosinófilos y células acantolíticas. Inmunofluorescencia indirecta: IgG con un patrón interqueratinocito, título 1/40.

Diagnóstico. Pénfigo vegetante de Hallopeau.

Tratamiento. Metilprednisona 0,5 mg/kg/día vía oral, dapsona 100 mg/kg/día vía oral, ciprofloxacina 500 mg cada 12 hs y metronidazol 500 mg cada 8 hs (por 14 días).

Evolución. Remisión completa de la dermatosis por 5 años, al cabo de los cuales presentó recidiva en los mismos sitios afectados previamente. Dichas lesiones también evolucionaron favorablemente con la reinstauración del tratamiento.

Caso 3

Varón de 84 años, sin antecedentes patológicos conocidos, que comenzó 14 meses previos a la consulta (2006) con brotes recurrentes de pústulas a nivel de grandes pliegues que progresaban a lesiones vegetantes.

Examen físico. En región axilar, voluminosas lesiones vegetantes, de superficie irregular, sobre las que se asentaban surcos profundos en los que se acumulaba material purulento y fétido, que alternaba con placas sembradas de pústulas (foto 6). Lesiones menos significativas se observaban en pliegue submamario izquierdo. En la región inguinoescrotal, las mismas alcanzaban un considerable volumen y adoptaban un aspecto cerebriforme (foto 7). Se destacaba, como en los casos previos, la ausencia de otras lesiones cutáneas, la indemnidad de las membranas mucosas, el signo de Nikolsky negativo y que la dermatosis no alteraba el estado general.

Exámenes complementarios. Laboratorio: Hb 9,4 g/dl, Hto 27% (perfil ferrocínico: anemia de los trastornos

crónicos), GB 6.700 (eosinófilos 15%), VSG 71 mm/1ª h, albúmina 3,2 g/dl. Resto s/p. Citodiagnóstico: colgajos de células acantolíticas. Examen histopatológico de piel 40 X: epidermis con paraqueratosis, acantosis, elongación irregular de crestas interpapilares y una pústula intraepidérmica. 100 X: se observó que dicha pústula contenía en su interior algunos neutrófilos, numerosos eosinófilos y aisladas células acantolíticas. En el epitelio se observó espongirosis eosinofílica, y la dermis subyacente mostraba moderado infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y eosinófilos. IFD: depósito de IgG y C3 interqueratinocito.

Diagnóstico. Pénfigo vegetante de Hallopeau.

Tratamiento. Metilprednisona 1 mg/kg/día, ciprofloxacina 500 mg c/12 hs, clindamicina 600 mg c/6 hs EV.

Evolución. Mejoría de la dermatosis, pero el paciente presentó sepsis a punto de partida de las lesiones cutáneas. Se planteó iniciar tratamiento inmunosupresor con posterioridad, pero el paciente no volvió a los controles.

Discusión y revisión de la literatura

El pénfigo vegetante predomina en adultos de entre 40 y 50 años, aunque puede ocurrir en otros grupos etarios, aun en niños,⁷ y es quizás algo más frecuente en mujeres.² Se trata de una enfermedad autoinmune en la que intervienen autoanticuerpos dirigidos contra proteínas desmosómicas presentes en los epitelios planos estratificados. Dichos anticuerpos exhiben actividad patógena. Habitualmente se producen anticuerpos antidesmogleína 3 (130 kD), para ambas variantes. No obstante, en la forma de Neumann se detecta además una proteína de 85 kD por inmunoprecipitación, ausente en la variante de Hallopeau. En algunos pacientes se han detectado, también, anticuerpos antidesmogleína 1 y contra la periplaquina⁸ y desmocollinas 1 y 2.⁹ Si bien el antígeno del pénfigo vegetante y el pénfigo vulgar clásico es el mismo (la desmogleína 3, de 130 kD),¹⁰ se postula que en el primero se producirían subclases de IgG diferentes (IgG 2 y 4, mientras que en el pénfigo vulgar IgG 1 y 4), capaces de activar fuertemente al sistema complemento. Esto podría explicar el mayor aflujo de neutrófilos y principalmente de eosinófilos, que ocurre en las lesiones vegetantes.¹¹⁻¹² Sin embargo, hay casos aislados de PV e IgG 1 y 4.¹³

Existen casos inducidos por fármacos, entre ellos se mencionan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril,¹² enalapril¹⁴) y penicilamina.¹⁰ Se ha sugerido la posibilidad en un paciente del desarrollo de pénfigo vegetante como consecuencia del abuso de heroína intranasal.¹⁰ Tanto el captopril como la penicilamina presentan en su estructura química grupos sulfhidrilos altamente reactivos, que podrían ligarse a los antígenos del pénfigo y generar acantólisis. La heroína podría actuar como otro ligando de estos antígenos.¹⁰ En el caso del enalapril, la relación con la inducción del pénfigo es poco clara.¹⁴



Foto 5. Pliegue inguinoescrotal e interglúteo. Lesiones vegetantes, de superficie erosiva y rezumante.

Así, también se ha descrito un caso de pénfigo vegetante (confirmado por histología e inmunofluorescencia) sobre piel injertada.¹⁵ El mecanismo fisiopatogénico propuesto es que la injuria producida por la intervención quirúrgica expondría antígenos normalmente ocultos al sistema inmunológico, desencadenando una respuesta inmune secundaria, con el desarrollo de autoanticuerpos capaces de inducir las lesiones.¹⁵ Este fenómeno, también llamado *epitope spreading*, ya fue descrito en otras dermatosis, como el penfigoide ampollar¹⁶ y penfigoide de las mucosas.¹⁷⁻¹⁸

Manifestaciones clínicas

Variante Hallopeau: comienza con brotes de pústulas que devienen en placas vegetantes¹⁹⁻²² que se localizan principalmente en los sitios de flexión.²³ La afectación de la cavidad oral es habitual en esta forma clínica; dos de los tres casos descritos presentaron esta manifestación. El compromiso oral está referido en la literatura en el 92% de los individuos con pénfigo vegetante.² Puede ocasionar lesiones papilomatosas en comisuras, borde bermellón de los labios¹⁹ y lengua cerebriforme^{7,24-25} o escrotal.²⁶ Existen casos confinados exclusivamente a los labios y mucosa oral, al cuero cabelludo,²⁷ y otros que comprometen al pie como única localización.^{22,27} También se han descrito formas atípicas que asientan en los dedos de manos y pies, que remedan una acrodermatitis continua;²¹ o bien con lesiones acrales verrugosas (incluso paroniquia verrucosa de 20 uñas con distrofia ungueal).¹⁹ Los casos que simulan acrodermatitis continua pueden llegar a ser muy severos y conducir a alteraciones de las falanges y pérdida de las uñas.²¹ Además, los pacientes pueden debutar con esta forma clínica y, meses después, desa-

Foto 6. Región axilar. Izquierda: voluminosas lesiones vegetantes. Derecha: placas sembradas de pústulas.

rollar el compromiso de pliegues y mucosa oral.²¹ Otro dato interesante es que estos enfermos pueden presentar HLA que se relacionan a su vez con psoriasis pustulosa.²¹

El cuadro clínico puede llegar a ser muy florido y las lesiones vegetantes alcanzar un considerable volumen. El signo de Nikolsky suele ser negativo, como se observa en los casos relacionados. No hay alteración del estado general ni del medio interno.^{1-2,14}

Variante Neumann: ocurre en el contexto de un pénfigo vulgar clásico.³ Comienza con ampollas flácidas que se desdeshan dejando erosiones, algunas de las cuales adoptan un aspecto vegetante.¹¹ Estas últimas se observan principalmente en los pliegues, donde el roce y la maceración favorecen su desarrollo. Sin embargo, pueden asentar en otros sitios como cuero cabelludo, tronco,²⁸ áreas acrales simulando verrugas vulgares y ocasionando paroniquia con onicodistrofia²⁹ (onicolisis, onicomadesis, hiperqueratosis subungueal y traquioniquia, entre otras).^{19,29} En estos casos atípicos, el clásico compromiso de los pliegues puede estar ausente.

Excepcionalmente, hay casos que afectan el esófago, en forma similar al pénfigo vulgar, y que causan importante disfgia. En ellos, la endoscopia revela erosiones y placas blanquecinas rodeadas de un halo rojizo,^{24,30} y la histología, células epiteliales redondeadas e infiltrado rico en eosinófilos.³⁰ Puede, en ocasiones, observarse la presencia de células acantolíticas.³⁰ La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG intercelular.²⁴ Y el signo de Nikolsky suele ser positivo.

Por todo lo expuesto, se advierte que existe superposición de manifestaciones clínicas entre ambas formas. Las lesiones vegetantes surgen entonces a partir de ampollas que se erosionan (Neumann) o bien de pústulas (Hallopeau) que gradualmente se convierten en lesiones hipertróficas y exofíticas.^{7,14,19} En el primero, sin embargo, las lesiones alternan con ampollas flácidas y erosiones, suele haber alteración del estado general y muchas veces del medio interno.

En ambas variedades, las lesiones pueden sobreinfectarse

por bacterias y/o cándida (como se manifiesta en los tres casos descritos).

Es habitual, en ambas variantes, la presencia de eosinofilia en el hemograma.

Diagnóstico: se realiza sobre la base de los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunofluorescencia (cuadro 1).

PV y neoplasias: la incidencia de neoplasias en pacientes con pénfigo es mucho mayor que en la población general¹⁴ y constituye aproximadamente del 5 al 12% del total de casos de pénfigo.²⁰ La misma puede preceder, ser concomitante o aparecer después del pénfigo. En la mayor parte de los casos, la neoplasia suele estar diagnosticada antes de la aparición de la dermatosis. Si el pénfigo vegetante es en sí mismo una enfermedad rara, la coexistencia del mismo con neoplasia lo es aún más. Existen 5 casos comunicados de PV y neoplasia en la literatura (dos de pulmón, un linfosarcoma, un carcinoma gástrico y un cáncer de colon), en uno de ellos las lesiones remiten con la remoción del tumor.³¹ Se debe tener en cuenta que el pénfigo paraneoplásico puede presentar dentro de su polimorfismo clínico, lesiones de tipo vegetante.³²⁻³³

PV y HIV: existen varios casos de pacientes con HIV y enfermedades ampollares autoinmunes (pénfigo vulgar, pénfigo herpetiforme, pénfigo vegetante^{25,34} y penfigoide ampollar). No se conoce si existe una verdadera asociación o si se trata de casos fortuitos. No obstante, dentro de la hipergammaglobulinemia policlonal habitual en estos pacientes, podrían desarrollarse autoanticuerpos con capacidad patógena,²⁵ en individuos predispuestos. Esta respuesta ocurriría en los primeros estadios de la infección por HIV, por la expansión clonal de células B relacionada con la depresión de la inmunidad celular.²⁵ No obstante, cuando la inmunosupresión progresa disminuyen ambas respuestas y las dermatosis mejoran.³⁴

Diagnóstico diferencial: condilomas acuminados, penfigoide vegetante,³⁵ pénfigo benigno familiar (enfermedad de

Hailey-Hailey); y en los casos de localización atípica, con carcinoma espinocelular, cromomycosis, liquen hipertrófico y pioderma gangrenoso vegetante, entre otros.

Evolución: brotes y remisiones. La forma de Hallopeau tiene un curso benigno^{7,10,14} (en el segundo caso descrito el paciente sigue controlado luego de 13 años de seguimiento). Presenta buena respuesta terapéutica a dosis bajas de esteroides y remisiones prolongadas.^{11,15,20} En contraste, la variante de Neumann se asocia a mayor compromiso del tegumento y del estado general. Por ende, requiere un tratamiento más agresivo para controlar la enfermedad.^{3,10-11,13-15,19} No obstante, tendría un pronóstico ligeramente mejor que el pénfigo vulgar clásico.²

Tratamiento

Debido a que se trata de una patología infrecuente, es difícil realizar ensayos controlados y randomizados. Las publicaciones consisten en series o casos aislados. Los esteroides sistémicos constituyen para la mayoría de los autores, el tratamiento de primera línea.⁷ Los pacientes que presentan la variedad de Hallopeau requieren dosis bajas, mientras que aquellos con la forma de Neumann necesitan dosis mayores.² Habitualmente, los corticoides mejoran las lesiones y son capaces de inducir remisión, pero la enfermedad suele recurrir al descender o suspender los mismos.^{7,19,27,29,36} En otros casos, las lesiones vegetantes son refractarias a dicho tratamiento.³⁶ Las drogas que han sido utilizadas en asociación con los esteroides como coadyuvantes y con buena respuesta, incluyen dapsona,^{3,14,19,34,37} inmunosupresores (azatioprina,^{14,19,21,29} ciclofosfamida,^{19,29} ciclosporina,^{19,21,30} micofenolato mofetil^{19,27}) y retinoides (etretinato,^{36,38} acitretin¹⁵). La dapsona inhibe la quimiotaxis de polimorfonucleares. Los retinoides disminuyen la proliferación celular y tienen una acción inmunomoduladora y antiinflamatoria no del todo aclarada. Otros tratamientos a considerar incluyen los corticoides intralesionales y metotrexate.¹⁹ Sawai *et ál.* describen un caso de pénfigo vegetante con compromiso esofágico que fue tratado exitosamente con minociclina y nicotinamida, sin asociación de esteroides.²⁴

Conclusión

El pénfigo vegetante de Hallopeau representa en nuestra casuística, en el Hospital F. J. Muñiz, tan sólo el 1,5% de todos los casos de pénfigo, datos que coinciden con lo publicado en la literatura internacional (aproximadamente el 1-5% de todos los pénfigos).^{7,11,19} Presenta un comportamiento biológico benigno, no requiere dosis altas de esteroides y se controla con dapsona como terapia coadyuvante.

Si bien el pénfigo vegetante es una rareza, se enfatiza la importancia de diferenciar ambas variantes, la de Hallopeau y la de Neumann, por las implicancias pronósticas y terapéuticas que ello conlleva.



Foto 7. Región inguinal. Lesiones vegetantes de aspecto cerebriforme.

Bibliografía

1. Fariña M.C., Pique E., Olivares M., Espinel J. *et ál.* Pénfigo vegetante de Hallopeau: dos formas clínicas diferentes, *Med. Cut. I.L.A.*, 1995, 23: 253-257.
2. Ahmed A.R., Blose D.A. Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeau type, *Int. J. Dermatol.*, 1984, 23: 135-141.
3. Aldama A.B., Gorostiaga G., Rivelli V., Garrigoza O., *et ál.* Pénfigo vegetante: dos casos con respuesta favorable al tratamiento, *Act. Terap. Dermatol.*, 2004, 27: 202-205.
4. Micali G., Musumeci M.L., Nasca M.R. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily, *Int. J. Dermatol.*, 1998, 37: 197-200.
5. Neumann I. Vierteljahresschrift fuer Dermatologie and Syphilis, *Arch. Dermatol. Syphil.*, 1876, 3: 444-447.
6. Hallopeau H. Congrés Internaional de Dermatologie et de Syphiligraphie Tenu a Paris (1° Session), Paris, G. Masson, 1889, 344-362.
7. Markopoulos A.K., Antoniadis D.Z., Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity, *Int. J. Dermatol.*, 2006, 45: 425-428.
8. Cozzani E., Christana K., Mastrogiacomo A., Rampini P. *et ál.* Pemphigus vegetans Neumann type with anti-desmoglein and anti-periplakin autoantibodies, *Eur. J. Dermatol.*, 2007, 17: 530-533.
9. Hashimoto K., Hashimoto T., Higashiyama M., Nishikawa T. *et ál.* Detection of anti-desmocollins I and II autoantibodies in two cases of Hallopeau type pemphigus vegetans by immunoblot analysis, *J. Dermatol. Sci.*, 1994, 7: 100-106.
10. Downie J.B., Dicostanzo D.P., Cohen S.R. Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: 872-875.
11. Barzallo V.J.F., Pulido G.M., Sanabria D.J.A., León D.G. Pénfigo vegetante tipo Hallopeau. Presentación de un caso, *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.*, 2000, 3: 192-195.
12. Pinto G.M., Lamarão P., Vale T. Captopril-induced pemphigus vegetans with Charcot-Leyden crystals, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27: 281-284.
13. Monshi B., Marker M., Feichtinger H., Schmid G. *et ál.* Pemphigus

- vegetans-immunopathological findings in a rare variant of pemphigus vulgaris, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2010, 8: 179-183.
14. Bastiaens M.T., Zwan N.V., Verschueren G.L., Stoof T.J. et ál. Three cases of pemphigus vegetans: induction by enalapril-association with internal malignancy, *Int. J. Dermatol.*, 1994, 33: 168-171.
 15. Huang Y., Wang S., Kuo T., Chi C. Pemphigus vegetans occurring in a split-thickness skin graft, *Dermatol. Surg.*, 2005, 31: 240-243.
 16. Fairley J.A., Woodley D.T., Chen M., Giudice G.J. et ál. A patient with both bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: an example of intermolecular epitope spreading, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004, 51: 118-122.
 17. Mignogna M.D., Fortuna G., Leuci S., Stasio L. et ál. Lichen planus pemphigoides, a possible example of epitope spreading, *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.*, 2010, 109: 837-843.
 18. Marini M.A., Remorino L., Ubaldini G., Magariños G. Penfigoide de las mucosas. Presentación de dos casos clínicos y actualización del tema, *Rev. Argent. Dermatol.*, 2004, 2: 117-122.
 19. De Almeida H.L., Neugebauer M.G.P., Guarenti I.M., Aoki V. Pemphigus vegetans associated with verrucous lesions: expanding a phenotype, *Clinics*, 2006, 61: 279-282.
 20. Serwin A.B., Bokinić E., Chodynica B. Pemphigus vegetans in a patient with lung cancer, *Dermatol. Online J.*, 2005, 11: 13.
 21. Török L., Husz S., Ocsai H., Krischner A. et ál. Pemphigus vegetans presenting as acrodermatitis continua suppurativa, *Eur. J. Dermatol.*, 2003, 13: 579-581.
 22. Ma D.L., Fang K. Hallopeau type of pemphigus vegetans confined to the right foot: case report, *Chin. Med. J. (Engl)*, 2009, 122: 588-590.
 23. Breton A.L., Chandeclerc M.L., Lefaure C., Cuny J.F. et ál. Pemphigus vegetans, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2008, 135: 798-799.
 24. Sawai T., Kitazawa K., Danno K., Sugie N. et ál. Pemphigus vegetans with oesophageal involvement: successful treatment with minocycline and nicotinamide, *Br. J. Dermatol.*, 1995, 132: 668-670.
 25. Lateef A., Packles M.R., White S.M., Don P.C. et ál. Pemphigus vegetans in association with human immunodeficiency virus, *Int. J. Dermatol.*, 1999, 38: 778-781.
 26. Iwata M., Watanabe S., Tamaki K. Pemphigus vegetans presenting as scrotal tongue, *J. Dermatol.*, 1989, 16: 159-160.
 27. Danopoulou I., Stavropoulos P., Stratigos A., Chatziolou E. et ál. Pemphigus vegetans confined to the scalp, *Int. J. Dermatol.*, 2006, 45: 1008-1009.
 28. Matsubara M., Tamaki T., Sato M., Yasuno H. et ál. An unusual form of pemphigus vegetans, *Acta Derm. Venereol.*, 1981, 61: 259-261.
 29. Mascarenhas R., Fernandes B., Reis J.P., Tellechea O. et ál. Pemphigus vulgaris with nail involvement presenting with vegetating and verrucous lesions, *Dermatol. Online J.*, 2003, 9: 14.
 30. Ichimiya M., Nakano J., Muto M. Pemphigus vegetans involving the esophagus, *J. Dermatol.*, 1998, 25: 195-198.
 31. Torres T., Ferreira M., Sanches M., Selores M. Pemphigus vegetans in a patient with colonic cancer, *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2009, 75: 603-605.
 32. Duparc A., Boivin S., Gilbert D., Piette F. et ál. Paraneoplastic pemphigus with pemphigus vegetans-like lesions revealing non-Hodgkin lymphoma, *Eur. J. Dermatol.*, 2006, 16: 698-699.
 33. Sapadin A.N., Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus with a pemphigus vegetans-like plaque as the only cutaneous manifestation, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: 867-871.
 34. Mahé A., Flageul B., Prost C., Intrator L. et ál. Pemphigus vegetans in an HIV-1-infected man, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1994, 19: 447.
 35. Kim J., Chavel S., Girardi M., McNiff J.M. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature, *J. Cutan. Pathol.*, 2008, 35: 1144-1147.
 36. Ichimiya M., Yamamoto K., Muto M. Successful treatment of pemphigus vegetans by addition of etretinate to systemic steroids, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1998, 23: 178-180.
 37. Pearson R.W., O'Donoghue M., Kaplan S.J. Pemphigus vegetans: its relationship to eosinophilic spongiosis and favorable response to dapsone, *Arch. Dermatol.*, 1980, 116: 65-68.
 38. Steiner A., Diem E., Rappersberger K. Pemphigus vegetans (Hallopeau) with eosinophilic spongiosis-successful retinoid therapy, *Hautarzt.*, 1985, 36: 356-359.

✦ BIBLIOGRÁFICO | Maleato de timolol tópico en gel

María Ángela Dei Castelli Yamaguchi

Los hemangiomas infantiles afectan del 5 al 10%, aproximadamente, de los niños de raza blanca. La mayoría suele tener una involución espontánea, mientras que otros requieren una investigación sistémica. Para esto, el propranolol, un betabloqueante selectivo, se ha convertido en una alternativa de tratamiento para reemplazar al corticoide sistémico.

En este estudio retrospectivo se incluyeron 6 pacientes con hemangiomas en cabeza y cuello, tratados con maleato de timolol el 0,5% en gel, aplicado dos veces por día. Se hizo un seguimiento clínico y fotográfico al comienzo, a la cuarta

y octava semana, y se vieron diferencias de tamaño, color y extensión.

Como resultado se observaron tres pacientes con hemangiomas en fase proliferativa, dos estables y uno en regresión. Ningún paciente presentó efectos adversos sistémicos ni locales.

Comentario: este estudio muestra que el maleato de timolol tópico es seguro y eficaz para el tratamiento de los hemangiomas superficiales y los tratados durante períodos prolongados. Nuevos estudios prospectivos están obligados a justificar la seguridad y la eficacia del timolol tópico para los hemangiomas.