

S.S.A.

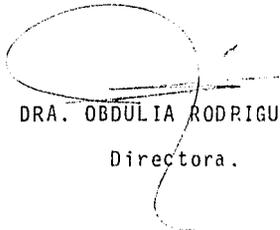
U.N.A.M.

A.M.A.L.A.G.

CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA".



DR. FERNANDO LATAPI
Profesor del Curso.



DRA. OBDÚLIA RODRIGUEZ.
Directora.

PENFIGOIDE, A PROPOSITO DE 5 CASOS
Y REVISION DEL TEMA

TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA.

DRA. JENNY FUENTES MOGOLLON

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

México, D.F.

1983 - 1985.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION.
- II.- PRIMERA PARTE.
 - 1.- HISTORIA.
 - 2.- DEFINICION.
 - 3.- INCIDENCIA.
 - 4.- ETIOLOGIA.
 - 5.- CLASIFICACION.
 - 6.- MANIFESTACIONES CLINICAS.
 - 7.- MANIFESTACIONES DE LABORATORIO.
 - A.- HALLAZGOS HISTOLOGICOS.
 - B.- HALLAZGOS INMUNOLOGICOS.
 - 8.- DIAGNOSTICO.
 - 9.- EVOLUCION.
 - 10.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.
 - 11.- ENFERMEDADES ASOCIADAS.
 - 12.- TRATAMIENTO.
- III.- SEGUNDA PARTE
 - 1.- ESTADISTICAS DE 10 AÑOS EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA.
 - 2.- ESTUDIO DE 5 CASOS.
 - 3.- COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.
- IV.- TERCERA PARTE.
 - 1.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

Las enfermedades ampollas constituyeron durante mucho tiempo un grupo donde se incluían procesos absolutamente dispares.

Los avances en clínica, histología e inmunología, sobre todo en inmunofluorescencia, tanto directa como indirecta, han permitido individualizar las distintas entidades que conocemos en la actualidad. (41)

Desde que Lever en 1953 lo aislara del grupo de los pénfigos, el pénfigoide ampolloso ha sufrido una serie de vicisitudes a lo largo de su todavía corta historia, presentándose fundamentalmente tres tipos de problemas:

A.- Aceptación de su autonomía respecto a la enfermedad de Duhring-Brocq o dermatitis herpetiforme. Como dice Honeyman - pueden seguirse cinco criterios al respecto:

- 1.- Imagen clínica.
- 2.- Respuesta terapéutica a la sulfona, sulfapiridina o ambas.
- 3.- Imagen histológica.

4.- Inmunofluorescencia.

5.- Presencia o no de enfermedad celiaca.

De esta manera podemos llegar al convencimiento de que son procesos distintos; sin embargo, hay casos mixtos que muestran imágenes de ambos, por lo que se explica que autores de reconocido prestigio como Degos sigan considerando al penfigoide ampolloso como una variante de grandes ampollas de la dermatitis herpetiforme.

B.- Reconocimiento de formas clínicas atípicas. Últimamente se vienen publicando trabajos sobre la presencia de penfigoide ampolloso típicos desde el punto de vista histológico e inmunológico; pero atípicos desde el punto de vista clínico, sobre todo en dos vertientes:

1.- Extensión de las lesiones. En el polo contrario a los cuadros extensos, incluso generalizados de los primeros tiempos, son cada vez mas numerosas las publicaciones de formas localizadas, con escasa afectación.

2.- Morfología lesional. Además de las ampollas, otras lesiones son consideradas manifestaciones del penfigoide ampolloso, como pequeñas vesículas, formaciones papulosas, eritema y lesiones urticariformes.

C.- Origen. Permanece desconocido, siendo las alteraciones inmunológicas, posiblemente consecuencia y no causa. Citando el papel de los traumatismos como desencadenantes.

El problema mas debatido es el de su posible relación con tumores, pudiendo tratarse de una manifestación paraneoplásica; la realidad es que pocos son los casos en que esta relación es significativa. Por el contrario la mayoría de los casos publicados parecen ser meras asociaciones casuales o fortuitas, e inclusive pudiera ser que la incidencia de tumores en este proceso fuera prácticamente la misma que en otras dermatosis o grupos controles. (17)

Próxima a concluir los dos años del curso de post-grado decidí realizar mi tesis sobre Penfigoide porque me pareció interesante este tema. Es así como surge la realización de este trabajo, pretendiendo que sea de ayuda para quienes lo consulten.

PRIMERA PARTE

HISTORIA

- 1953.- LEVER separa el penfigoide del pénfigo como una entidad propia, utilizando criterios anatomopatológicos; describe las características subepidérmicas de la ampolla en el penfigoide y la ampolla acantolítica intraepidérmica en el pénfigo. Crea el término de "penfigoide buloso". (17) (59) (90)
- 1953.- ROOK y WADDINGTON admiten la autonomía del cuadro, critican el término "penfigoide buloso" opinan que es un pleonasma y sugieren la designación de "penfigoide". (70)
- 1955.- PRAKKEN y WOERDEMAN y RAMOS E SILVA señalan que el término es inapropiado, ya que ha sido usado para designar al impétigo buloso neonatorum y de una manera ambigua por TOURAINE para referirse a un grupo de dermatosis bulbosas que no son pénfigo. PRAKKEN sugiere el término de "para-pénfigo". (70)
- 1957.- DEGOS en el Congreso Internacional de Estocolmo sostiene la concepción de L. BROcq (1884-1888) de una variedad "herpetiforme" y de una variedad "penfigoide", que asociadas, corresponden a formas clínicamente mixtas. (22)

- 1957.- BRUNSTING y PERRY describen 7 pacientes con una peculiar erupción vesiculobulosa, recidivante, pruriginosa, presentándose con predominio en áreas de la cabeza, y el cuello que resultaban en la formación de cicatrices atróficas. Por lo que se sugiere el nombre de "penfigoide benigno". GRAHAM el autor mas reciente sugiere el término de "penfigoide crónico localizado". (11)
- 1961.- R. KIM y R.K. WINKELMANN analizando 22 casos de "dermatitis herpetiforme de la infancia", reconocieron 18 casos al que ellos propusieron el nombre de "penfigoide buloso de la infancia". (22)
- 1963.- LILLICRAP describe la relación entre penfigoide buloso y artritis reumatoide. (34)
- 1965.- BEUTNER y cols. describen diferentes tipos de anticuerpos dirigidos contra la membrana basal epitelial en el penfigoide y contra el espacio intercelular epitelial en el pénfigo. (28)
- 1967.- JORDAN y cols. describen anticuerpos específicos en el suero de pacientes con pénfigo y penfigoide buloso. (28)

- 1968.- CHORZELSKI y CORMANE demostraron que el complemento se unfa in vivo a la membrana basal de la piel de los pacientes con penfigoide. (28).
- 1969.- JORDON y cols. describen que el suero de pacientes con penfigoide fijan complemento, utilizando el método de inmunofluorescencia. (28)
- 1970.- BEUTNER y cols. señalan que los anticuerpos antinúcleos son bastante frecuentes en el penfigoide. (28)
- 1970.- SAMS describe en estudios de biopsias leucocitos polimorfonucleares firmemente pegados a la zona de la membrana basal, en la parte superior o en los bordes de la ampolla. (28)
- 1972.- LEVER y cols. demuestran mediante microscopia electrónica, que hay eosinófilos e histiocitos localizados en la vecindad de la membrana basal. Sin embargo, no hacen ninguna interpretación inmunológica de ello. (28)
- 1973.- JORDON y cols. estudian las inmunoglobulinas y el complemento en el mismo lugar de las lesiones anatomopatológicas: el líquido de las ampollas. El porqué de tales investigaciones es buscar un paralelismo con otras-

enfermedades, como la artritis reumatoide. También encontraron que los niveles de los componentes del complemento estaban muy disminuidos en el líquido de la ampolla cuando se compararon con otras proteínas séricas, - como la transferrina, implicando consumo y utilización del complemento dentro la ampolla. (28)

1976.- BEAN y cols. describen la variante vesicular del penfigoide ampolloso. (39)

1979.- WIKELMANN y W.P. DANIEL SU, describen la forma vegetante. (53)

DEFINICION

El penfigoide buloso es una enfermedad crónica de la piel primeramente reconocida por Lever en 1953, como entidad individualizada tanto clínica como histológicamente. Con el advenimiento de las técnicas de inmunofluorescencia, esta enfermedad ha sido más precisamente definida y separada de otras enfermedades bulosas subepidérmicas, caracterizada por la formación de ampollas subepidérmicas. En el presente, importante criterio para el diagnóstico de penfigoide buloso incluye depósitos de inmunoglobulinas y componentes del complemento en un patrón lineal a lo largo de la zona de la membrana basal y frecuentemente la presencia de anticuerpos circulantes en el suero contra la zona de la membrana basal. (59, 99)

INCIDENCIA

Esta dermatitis bulosa ocurre igualmente en mujeres y hombres. No tiene carácter racial. Ha sido descrita en todos los grupos de edades pero mas comúnmente afecta a personas de edad avanzada, 80% de los pacientes son mayores de 60 años. Es rara antes de los 40 años. Las formas familiares son excepcionales, pero J. CIVATTE y colaboradores (1979) citan un caso ocurrido en dos hermanos. (22)

No hay predisposición genética o asociación con enfermedades malignas subyacentes. La verdadera incidencia de penfigoide buloso es desconocida. Cerca de 5 a 10 casos nuevos se ven anualmente. (69)

Según diversas estadísticas (LEVER, ROOK y WADDINGTON, SANDERS y NELSON, SNEDDON y CHURCH, BRENNAN y MONTGOMERY) la mayoría de los pacientes tenían más de 60 años. En la casuística de ROOK y WADDINGTON 20 a 38 casos de penfigoide eran mayores de 70 años. Con menor frecuencia, ha sido también observada en el niño (3 de 19 casos en la serie de PRAKKEN y WOERDEMAN). (70)

ETIOLOGIA

La presencia de anticuerpos en el suero de los pacientes sugiere que el penfigoide, es una enfermedad de etiología autoinmune.

Un número de publicaciones en la literatura indican - que agentes físicos o químicos, reacciones alérgicas, u otras - injurias pueden jugar un papel en el desarrollo de penfigoide - típico. Una pregunta crítica es si un factor conocido provoca el desarrollo de una respuesta autoinmune o si precipita el de - sarrollo de lesiones en sujetos que han desarrollado antes res - puestas autoinmunes pero quienes no han desarrollado clínica - mente lesiones activas. En mucho de los casos descritos, no - es posible determinar cual de estos mecanismos es operativo. - Una excepción parece ser efectos de precipitación de la luz ul - travioleta. (11)

Las lesiones bulosas pueden ser inducidas en pacientes con enfermedad activa por la luz ultravioleta. Es probable - que algunos casos de penfigoide sean precipitados por regimenes Goeckerman, como lo ha sugerido PERSON y ROGERS por ejem - plo una combinación de dos factores; alquitran y luz ultravio - leta probablemente precipitan formas subclínicas de penfigoide preexistentes. Interesantemente, con radiaciones ultraviole -

tas de fragmentos de piel se encuentra un aumento de los anticuerpos contra la zona de la membrana basal ligados a la membrana basal. (11)

Las radiaciones X pueden inducir penfigoide en pacientes con tumores malignos. MAER y col. describen un caso de penfigoide ampuloso despues de quimioterapia para un cariocarcinoma. Un caso de penfigoide cicatrizal anogenital asociado con clonidina tambien ha sido informado. Casos aislados de penfigoide que fueron provocados o precipitados por benzoato de bencilo usado para el tratamiento de escabiasis, 5 fluoruracilo unguento usado para queratosis actínicas, así como tambien la administración sistémica de drogas, notablemente furosemide, salicilazosulfapiridina, penicilina V, fenacetin, anti diabetógenos (sulfonamida), fotoquimioterapia en psoriasis. Recientemente el penfigoide cicatrizal ocular ha sido descrito aparentemente debido a un largo tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos como el proctolol. (11), (35), (49), (93)

La etiopatogénesis directa no puede ser atribuida. Esto es explicable porque el espectro de presentación clínica en el penfigoide es variable. Varios pacientes se han encontrado que desarrollan un único episodio de penfigoide buloso sin recurrencias, pero la relación con las drogas es atribuida por

la desaparición de las lesiones de piel despues del retiro y reaparecen, en un mínimo de algunos casos, despues de la readministración de la droga. (11)

CLASIFICACION

- A.- Penfigoide buloso:
- 1.- Penfigoide buloso generalizado.
 - 2.- Penfigoide buloso localizado.
 - 3.- Penfigoide polimórfico.
 - 4.- Penfigoide vegetante.
 - 5.- Penfigoide nodularis.
 - 6.- Penfigoide vesicular.
 - 7.- Formas mixtas intermedias.

B.- Penfigoide cicatrizal:

- 1.- Tipo mucocutáneo.
(penfigoide benigno de mucosas, -
penfigo ocular).
- 2.- Tipo cutáneo (Brunsting-Perry).

C.- Penfigoide Juvenil.

PENFIGOIDE BULOSO GENERALIZADO.

Es el tipo más común, caracterizado por una erupción vesiculobulosa subepidérmica. Bulas grandes, tensas, algunas veces hemorrágicas usualmente localizadas sobre piel eritematosa o sin cambios. El compromiso cutáneo es extenso y el de las membranas mucosas puede ocurrir en una tercera parte de los pacientes pero es raramente una manifestación inicial. Es digno de atención que placas eritematosas y urticarianas también están usualmente presentes. Por estudios de inmunofluorescencia indirecta, aproximadamente 75% de los pacientes con enfermedad activa tienen en el suero anticuerpos IgG los cuales están dirigidos a la zona de la membrana basal de la epidermis de la piel normal. A la inmunofluorescencia directa hallazgos positivos de IgG y/o complemento. Curación sin cicatrización. El curso clínico de penfigoide buloso generalizado es notado por sus períodos de remisiones y exacerbaciones. Este grupo representa el grupo más grande de penfigoide. (11, 22, 59, 99)

BENIFIGOIDE BULOSO LOCALIZADO.

El penfigoide buloso localizado es menos común que la forma generalizada esta caracterizado por ampollas grandes y tensas localizadas sobre las extremidades o sobre la piel cabelluda. Sus detalles histológicos, y hallazgos de inmunofluo--

rescencia, y curso clínico son similares a los del penfigoide-buloso generalizado. (11), (22), (59), (99)

PENFIGOIDE POLIMORFICO.

Recientemente, Honeyman y colaboradores mencionaron una variante, el penfigoide polimórfico, que comparte los detalles clínicos e histológicos y la respuesta terapéutica de ambos dermatitis herpetiforme y penfigoide buloso. Los estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta en la mayoría se corresponde con aquellos de penfigoide buloso. Sin embargo en pocos casos la inmunofluorescencia directa mostró depósito de IgA con patrón lineal en la zona de la membrana basal. No obstante, un paciente mostró cambios variando de un patrón lineal de IgA e inmunofluorescencia negativa a patrón lineal de IgA y reacción positiva para penfigoide y anticuerpos contra la zona de membrana basal.

Varias observaciones previas con características de penfigoide buloso y dermatitis herpetiforme parecen caer dentro de esta categoría. (11, 22, 59, 99)

PENFIGOIDE VEGETANTE.

Winkelman y Su describieron un paciente con vegetacio

nes verrugosas con pus masiva y fisuras en ingle y axila, tambien tenfa escamas, costras, bulas y lesiones purulentas en la piel cabelluda, cara, ombligo y manos. Los especímenes de biopsia de piel para exámenes histológicos y estudios de inmunofluorescencia directa mostraron detalles típicos de penfigoide buloso, y la serie de exámenes para inmunofluorescencia indirecta confirmaron el diagnóstico. Los títulos de anticuerpos fueron en diferentes ocasiones de 160 a 1.280. Esta entidad fue llamada "penfigoide vegetante" y el paciente respondió bien a la terapia local y sistémica con sulfapiridina.

Como se estableció por muchos autores, pioderma gangrenoso y la pioestomatitis vegetante pueden ocurrir en asociación con colitis ulcerativa. Lesiones vegetantes no habfan sido previamente descrita en relación con penfigoide buloso. El penfigoide vegetante representa un nuevo subtipo de penfigoide y puede tambien ser uno de los desórdenes vegetantes relacionado con colitis ulcerativa. (11, 53, 59, 99)

PENFIGOIDE NODULARIS

La erupción es usualmente generalizada y difiere de las otras variedades de penfigoide por la hipertrofia, la hiperqueratosis y la cicatrización que predomina en piel cabelluda, espalda y extremidades. Las causas de estas lesiones nodu

lares no se conocen; la posibilidad de que ellas representen - un fenómeno de Koebner debido a traumatismos es probable. El trauma puede causar vasodilatación y aumento de la permeabilidad, de inmunoglobulinas circulantes y complemento en la unión dermoepidérmica o ayuda a la generación de antígenos alterados en la zona de la membrana basal epidérmica, a la estimulación y formación de anticuerpos.

Es interesante hacer ver que en todos estos pacientes - tienen relativamente altos títulos de anticuerpos detectados - por inmunofluorescencia y las lesiones son resistentes al tratamiento. Un largo período de vigorosa terapia sistémica - requiere el control de esta variante. (11, 59, 47, 99)

PENFIGOIDE VESICULAR.

Descrita por BEAN y col., en algunos casos puede parecerse a la dermatitis herpetiforme. La erupción es usualmente diseminada difiere de las otras variedades de penfigoide por - el pequeño tamaño de las lesiones bulosas, algunas veces con - tendencia a agruparse. Difiere de la dermatitis herpetiforme - por la no predilección por áreas específicas. Anticuerpos - circulantes contra la zona de la membrana basal están presente en cerca la mitad de los casos. Estudios de inmunofluorescencia directa muestra los patrones característicos zona membrana

basal de penfigoide. Los estudios de inmunofluorescencia directa muestran la presencia de IgG y/o complemento en la zona de la membrana basal, pero no IgA. Anticuerpos circulantes anti-zona membrana basal ocurre en 3 de 7 casos. La curación ocurre sin cicatrización. El curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son muy semejantes a otras formas de penfigoide. (11, 59, 47, 99)

FORMAS MIXTAS O INTERMEDIAS.

Después de la individualización del penfigoide por W.F. LEVER (1953), se ha insistido sobre la coexistencia, relativamente frecuente, en la misma enfermedad, de grandes y de pequeñas bulas, en particular en el Congreso Internacional de Estocolmo (R. DEGOS, 1957), sosteniendo la concepción de (L. BROCCQ (1884-1888), de una variedad "herpetiforme" y de una variedad "penfigoide", que asociadas, corresponden a formas clínicamente mixtas.

Ciertos criterios, sobre todo inmunológicos, aportan a la teoría dualista los argumentos muchos más fidedignos que la distinción clínica basada sobre lo grueso de las ampollas. Sin embargo, estos criterios son a veces discordantes, lo que obliga a recurrir, al menos momentáneamente, a la apelación de "formas fronterizas", de "formas mixtas" o "intermedias".

Sobre el plan clínico, fuera de la presencia simultánea o sucesiva de pequeñas y grandes ampollas, se señala que el ataque de la mucosa oral puede ser observado muy raramente, en la dermatitis herpetiforme, y esta ausente en aproximadamente dos terceras partes de casos de penfigoide.

Sobre el plan histológico, los microabcesos de polimorfonucleares en el vértice de las papilas dérmicas, de PIERARD, DUPONT y FONTAINE, reconocidos como uno de los signos auténticos de dermatitis herpetiforme, no son siempre constante en la dermatitis herpetiforme; ellos son observados en una cuarta parte de casos de penfigoide (J.R. PERSON y R.S. ROGERS, 1977).

Los resultados de los exámenes inmunológicos son los que dan las indicaciones más valideras para acreditar la teoría dualista y aportar, a posteriori, una confirmación a la individualización del penfigoide por LEVER, estos son los criterios, suministrados por las técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta que solucionan en aquellos casos, los problemas más difíciles de resolver.

La presencia de anticuerpos circulantes anti membrana basal es constante en estados tardíos de aquellos casos ordenados inicialmente en el cuadro de dermatitis herpetiforme (R.H. CORMANE y col., 1970), J.F. HONEYMAN y col. 1972). Más-

recientemente, H. YAOITEA y S. I. KATZ (1976) han detectado IgA-circulantes anti-sustancia basal en dos casos (de seis observaciones) de dermatitis herpetiforme de depósitos lineales y en un caso (de 42 observaciones) de dermatitis un depósito granular.

Los depósitos de IgA sobre la membrana basal de biopsia de dermatitis herpetiforme no son siempre granulares, y pueden afectar una disposición lineal.

El criterio terapéutico, que es con el cuadro clínico-el segundo elemento aportado por LEVER para diferenciar las dos afecciones, bastante a menudo falta. Las sulfonas y las sulfamidas no son siempre eficaces en la dermatitis herpetiforme; a veces, han tenido un efecto muy benéfico, y no siempre reacción sobre la dermatosis, aun cuando si acaso después reaccionan a la corticoterapia. Inversamente las sulfonas favorablemente influyen en ciertos casos de penfigoides.

Las deducciones que pueden ser sacadas del conjunto de observaciones, actualmente estudiadas de manera analítica, dependen del valor respectivo que se atribuya a los diferentes criterios clínicos, histológicos, inmunológicos y terapéuticos que han sido sucesivamente establecidos, y luego admitir con más o menos reserva.

En el grupo de dermatosis bulosas, separadas del pénfigo por DUHRING y por BROCCQ, dos tipos pueden ser esquemáticamente opuestos.

Por una parte, la dermatitis herpetiforme, con un cuadro clínico, bastante particular, con los microabcesos en las papilas dérmicas, un desprendimiento buloso se hace por debajo de la membrana basal (a la ultraestructura), los depósitos granulares de IgA a nivel de la membrana basal (a la inmunofluorescencia directa solamente de hecho la ausencia de anticuerpos circulantes), y en la mayoría de los casos, un grupo HLAB8, una enteropatía al gluten y una respuesta favorable al tratamiento con sulfona o sulfamida.

Por otra parte, el penfigoide, que además de su sintomatología, las gruesas bulas con ataque a la mucosa oral, ocasionalmente comparten un sitio más alto en el lugar de desprendimiento dermoepidérmico (a la ultraestructura) y, sobre el plan inmunológico, una banda de IgG sobre la membrana basal, - tanto más en la inmunofluorescencia indirecta (anticuerpos circulantes) que directa, y que, además, no es habitualmente influenciada por la corticoterapia.

Pero, existen las formas mixtas que, clínicamente asocian las gruesas y pequeñas bulas, histológicamente tienen o -

no microabcesos, inmunológicamente presenten los depósitos lineales de IgA asociados o no a una banda de IgG, poseyendo o no anticuerpos circulantes anti sustancia basal, y que responden pronto a la sulfamida, o solamente a la corticoterapia.

Varios autores, entre ellos HONEYMAN, hacen de estos casos intermedios las variedades atípicas de penfigoide buloso. A otros les parece más prudente no formular conclusiones demasiado categóricas. Los nuevos criterios aportados pueden ser los argumentos para mantener o no la individualidad del penfigoide, o para creer eventualmente en otros grupos de dermatosis bulosas.

FORMAS DE LA INFANCIA.

Las formas infantiles son raras, pero ellas dan lugar a las discusiones aun mas complejas que las del adulto en cuanto al sitio nosológico que ellas ocupan. Despues de los 15 casos publicados por J.J. BOWEN (1901-1905), CH. BERLIN, en 1952, llaman la atención sobre el carácter particular que revisten en los niños, la enfermedad de DUHRING: Principia a menudo bruscamente despues de una infección aguda (angina), signos generales, poco o nada de prurito, curación rápida raramente seguida de recaídas ligeras. Otro carácter esta dado por el sitio elegido por los elementos, la cintura y los muslos ("en cal

zón").

La individualización del penfigoide promueve la pregunta de su existencia en la infancia. R. KIM y R.K. WINKELMANN - (1961), analizando 22 casos de "dermatitis herpetiforme de la infancia", reconocieron 18 casos al que ellos propusieron el nombre de "penfigoide buloso de la infancia".

Es en 1970 que R.E. JORDON, S.F. BEAN, C.T. TRIFSHAUSEN y R.K. WINKELMANN aislan una tercera entidad: la dermatitis bulosa crónica benigna de la infancia.

Un diagnóstico particular de estas formas bulosas infantiles, fuera de las toxicodermias (bromides) y el impétigo, merece ser señalado, el del prurigo buloso donde ciertas bulas pueden ser voluminosas, y aparecer sobre piel sana. Pero estas bulas de grandes tamaños hacen habitualmente parte de una erupción a menudo profusa y fácilmente reconocible de prurigo-estrofuloso. La epidermolisis bulosa congénita y la acrodermatitis enteropática podrían presentar excepcionalmente una confusión.

La dermatitis herpetiforme de la infancia aparece en general entre 5 y 10 años. Mucho más raro que la forma del adulto, en reproducir el polimorfismo. Las lesiones predomi-

nan sobre la cara de extensión de extremidades (codos, rodilla) y la región lumbosacra. El prurito es severo, casi constante.

Esta enfermedad bulosa es igualmente similar a la del adulto por sus caracteres microscópicos (micro-abscesos de polimorfonucleares en las papilas dérmicas, desprendimiento situado sobre la membrana basal a la ultraestructura), por su comportamiento inmunológico (depósitos granulares de IgA y C3 a nivel de la membrana basal), por la frecuencia de una enteropatía al gluten y de grupos HLA-B8 y Dw3.

La evolución de la afección no es continua, pero si es crónica y, en la ausencia de tratamiento, persiste a menudo en el adulto. La enfermedad responde, a la terapéutica con sulfona, o sulfamidas, a veces asociada a regimenes sin gluten. J. MALEVILLE y col. (1979) han descrito un caso con aspecto de eritema anular tipo COLCOTT-FOX.

PENFIGOIDE CICATRIZAL.

Penfigoide cicatrizal es otra variante de penfigoide. Tiene dos tipos principales: el tipo mucocutáneo (penfigoide mucoso benigno o pénfigo ocular) y el tipo cutáneo (Brunsting-Perry). Ambos estan caracterizados por su curso crónico y ten

dencia cicatrizal. (11, 59, 99)

PENFIGOIDE CICATRIZAL TIPO MUCOCUTANEO.

(Penfigoide benigno de mucosas, pénfigo ocular).

Es una entidad clínica e histológicamente bien definida, caracterizada por ampollas de las membranas mucosas, particularmente de la mucosa oral y conjuntiva. El compromiso de la piel ocurre en una tercera o cuarta parte de los casos. Afecta principalmente a personas de edad media y edad más avanzada.

Histopatológicamente, las ampollas son de formación subepidérmica. Utilizando técnicas de inmunofluorescencia, un número de investigadores han encontrado que, en más casos de penfigoide cicatrizal, especímenes de piel, conjuntiva y mucosa oral, contienen en la zona de la membrana basal depósitos fijos in vivo de IgG y/o componentes del complemento. Estudios de inmunofluorescencia indirecta han documentado la presencia, en unos pocos casos, también la presencia de anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal. Los idénticos hallazgos dan crédito al concepto de que penfigoide cicatrizal y penfigoide buloso están íntimamente relacionados. Esta relación se hace al demostrar anticuerpos circulantes en algunos pacientes con penfigoide cicatrizal. (11, 56, 65, 72, 93, 95, 99)

PENFIGOIDE CICATRIZAL TIPO CUTANEO.

(Brunsting-Perry. Penfigoide crónico localizado).

En contraste al penfigoide benigno de las mucosas este no afecta a las mucosas e inclusive ha sido considerado por algunos autores como la contraparte cutánea del penfigoide benigno de las mucosas del que aproximadamente un tercio de los casos además de la afectación de las mucosas puede afectar también la piel. Además de que histológicamente y por inmunofluorescencia directa presenta la misma imagen.

Después de la comunicación original en 1957 por Brunsting y Perry, un número de casos similares han sido publicados, las grandes series comienzan por FOLDVARI y por Mc VICAR y GRAHAM.

El tipo Brunsting Perry de penfigoide cicatrizal está caracterizado por vesículas o ampollas tensas únicas o agrupadas generalmente sobre una base eritematosa, afectando principalmente áreas de piel de la cabeza y el cuello. Se pueden ver lesiones aberrantes y compromiso de membranas mucosas en raras ocasiones. La enfermedad es más común en personas de edad avanzada (sexta y séptima década) y lesiones individuales pueden ser indistinguibles de aquellas típicas de penfigoide buloso o cicatrizal. La lesión tiende a ser recidivante y pruri-

ginosa y puede resultar una escara o una atrofia de las áreas afectadas. La respuesta al tratamiento no es satisfactoria en muchos casos. Clínicamente la condición puede ser distinguida de enfermedad de Hailey-Hailey, erupción por drogas permanentes, liquen plano buloso, lupus eritematoso buloso, así como también herpes simple recidivante.

PERSON y cols, en base a un estudio de 9 pacientes, concluyeron que el penfigoide crónico localizado puede ser dividido en 2 tipos: Aquel con lesiones semejantes a placas cicatrizales que se presenta generalmente sobre la cabeza y el cuello, predominantemente en hombres y aquel con lesiones bulosas localizadas que aparece en la parte inferior de las piernas en mujeres.

El exámen histológico revela una ampolla subepidérmica con un infiltrado inflamatorio mixto de linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Se puede ver neoformación de vasos y cicatrización. Estos cambios son semejantes a los de penfigoide buloso o cicatrizal.

Los hallazgos de inmunofluorescencia han tenido controversias. Esto puede estar relacionado con la selección de los sitios de biopsia, los mejores resultados se obtienen en la piel normal adyacente a la lesión. Es interesante notar que -

Los hallazgos positivos fueron solamente encontrados en aquellos pacientes con lesiones de cabeza, cuello y antebrazo pero no de las piernas. La inmunofluorescencia directa fue positiva para IgG y/o complemento. Raramente positiva para anticuerpos circulantes anti zona membrana basal. (11, 40, 53, 59, 99)

PENFIGOIDE JUVENIL.

Es reconocido como excepcional despues de que el cuadro de dermatitis bulosa crónica benigna de la infancia ha sido descrita. Según las observaciones y publicaciones de S. JABLONSKA, T.P. CHORZELSKI y col. (1976), de J. PIAMPHONG-SANT y col. (1977), de R.L. PALTZIK y T.A. LAUDE (1978), de J.W. ROBINSON y R.B. ODOM (1978); la erupción es idéntica a la del adulto, con mas frecuencia de lesiones orales. Se encuentran depósitos en IgG sobre la membrana basal y a veces los anticuerpos circulantes anti-membrana basal. La asociación con enfermedades sistémicas ha señalado colitis ulcerativa (S.F. BEAN y col., (1970), lupus eritematoso (D.F. FINCHER y col., 1971), glomerulonefritis membranosa (N.B. ESTERLY y col., 1973).

El penfigoide buloso es raro en la infancia; existen 21 casos descritos en la literatura. Ataca igualmente niños y niñas. La edad de inicio se situa en la mayoria a los 5 años, y dos casos iniciaron a la edad de tres meses.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Clinicamente el pénfigoide buloso representa un amplio espectro de enfermedad activa que va de una erupción bulosa local de remisión espontánea a una enfermedad generalizada recurrente debilitante. El prurito es un síntoma de grado variable; algunos pacientes no lo presentan (W.F. LEVER) y en otros puede llegar a ser severo. B. ZILBERBERG lo encuentra sobre todo en las formas graves. Placas urticarianas o lesiones semejantes a eritema multiforme puede preceder o seguir a la formación de ampollas. La curación de las lesiones bulosas generalmente ocurren fácilmente y sin cicatrización. Una variante descrita por BRUNSTING, sin embargo, termina en cicatrización. La infección secundaria no es común.

El aspecto de la erupción se aproxima por ciertas características a las de pénfigo maligno, pero, por otros, reproduce los de la dermatitis herpetiforme.

El principio esta frecuentemente marcado por la aparición, lo más a menudo sobre los miembros de placas urticarianas o eczematiformes no específicas. Algunos casos aparecen alrededor de una alteración cutánea (úlceras, cicatriz de quemadura).

Las bulas tensas, todas al menos en la fase inicial, seguidamente se transforman en flácidas; dominan el cuadro del penfigoide. Son de gran tamaño, miden de 10 a 30 mm. de diámetro y más. Estan a veces reducidas a un pequeño número de elementos en el curso de un mismo brote, son raramente solitarias. Su contenido es inicialmente cetrino, transformandose a menudo purulento, aunque es raramente turbio al inicio, puede ser hemorrágico. Por su localización subepidérmica, se rompen con menor facilidad que las del pénfigo y la erupción puede ser más monomorfa, ya que no se observan las grandes zonas erosivas y costrosas del pénfigo, ni el polimorfismo de la dermatitis herpetiforme. Las bulas del penfigoide reposan frecuentemente sobre zonas eritematosas o eritemato-edematosas, que pueden presentar bordes serpiginosos o asientan en su periferia, a veces sobre zonas de piel sana, como en el pénfigo, ya desde el inicio de la erupción, o bien en el curso de su evolución. Pero en la mayoría de los casos, son constantes las mismas lesiones eritematosas que en la dermatitis herpetiforme, con areola alrededor de la bulas, pueden entonces recordar el aspecto en escarapela del eritema polimorfo, en grandes placas más o menos edematosas. La ruptura de las bulas es seguida de la formación de erosiones, costras de aspecto impetiginizado, pero cuya configuración regular y redonda debe recordar una afección bulosa.

Las lesiones se inician habitualmente por las extremidades donde son más numerosas a menudo se disponen en forma simétrica, atacan igualmente al tronco. Las áreas de predilección son la parte baja del abdomen, las ingles, la cara interna de los muslos y la cara anterior de los antebrazos.

Es bastante frecuente ver, asociadas las grandes bulas "penfigoides", y las pequeñas bulas que pueden reproducir el aspecto tricofitoide de una dermatitis herpetiforme, justificando la aproximación clínica hecha entre las dos enfermedades.

El signo de Nikolsky verdadero esta ausente. Sin embargo, no es raro de provocar, por la presión un despegamiento de la epidermis que se situa entre la epidermis y la dermis y difiere así histológicamente del signo de Nikolski del pénfigo.

El ataque de la mucosa oral es constante en una tercera parte de los pacientes, puede a veces como en el pénfigo, ser el sitio inicial de las lesiones. Sin embargo, las bulas orales son en general poco numerosas y de pequeño tamaño, son menos frágiles y menos fácilmente de romper que las del pénfigo, no toman como en esta afección, el aspecto de grandes zonas erosivas muy dolorosas que dificultan la alimentación.

Las otras membranas mucosas (faringe, esófago, laringe,

vulva y ano) están casi siempre indemnes, el ataque conjuntival es excepcional y no debe ser confundido con la dermatitis-bulosa muco-sinequante y atrofiante (pénfigo ocular del anciano).

La incidencia del compromiso de las membranas mucosas en el pénfigoide buloso y su posible significado clínico aún permanecen incierto. Se observó en más de la mitad de los casos de SNEDDON y CHURCH. Su porcentaje fue escaso en las series de ROOK y WADDINGTON (1953) y de SANDERS y NELSON. AHMED y cols. señalan una incidencia del 8%. Más recientemente PERSON y ROGERS observan el compromiso de las mucosas en más de un tercio de los casos. (11, 22, 59, 70)

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO

HALLAZGOS HISTOLOGICOS.

La ampolla del penfigoide es de localización subepidérmica; sin embargo, si la lesión no es reciente, pueden observarse signos de regeneración epidérmica, de tal modo, que la ampolla es subepidérmica en el centro e intraepidérmica en la periferia. La bula se inicia por microvacuolas inmediatamente por debajo de la capa basal; su mecanismo de formación es por tensión del exudado que separa en bloque la epidermis, la cual, en una lesión reciente presenta únicamente edema intercelular, y en ocasiones, aplanamiento de las células que limitan la cavidad. En las bulas antiguas la epidermis puede mostrar grados variables de necrosis. El contenido de la ampolla está constituido por fibrina, suero y algunas células epidérmicas necróticas; el número de células es variable, predominando los eosinófilos y escasos neutrófilos y linfocitos. La dermis correspondiente al piso de la bula presenta un infiltrado de grado variable; discreto, con escasos eosinófilos y linfocitos perivasculares, en los casos en que la ampolla asienta sobre piel normal. Cuando la bula esta localizada en un área eritematosa, los cambios en la dermis son acentuados, observándose edema difuso y un denso infiltrado de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, de predominio perivascular, que se extiende a la

cavidad y a la región peribulosa. Los vasos están dilatados y con signos de vasculitis. Sin embargo, no obstante lo intenso de los cambios inflamatorios, no se observan microabscesos en el vértice de las papilas, signo histológico característico de dermatitis herpetiforme, según PIERARD y WHIMSTER. Esta imagen puede ser observada en las bulas recientes, que son multiloculadas en su inicio; después de 24 a 36 horas la ampolla es unilocular y pierde sus características diagnósticas; sin embargo, la zona peribulosa puede mostrar los típicos microabscesos del vértice papilar. Las diferencias histológicas entre dermatitis herpetiforme y penfigoide se observan más bien en la zona periampollosa que en la misma ampolla. Si las papilas están edematosas, separadas de la epidermis y con microabscesos de eosinófilos y neutrófilos que comprimen la papila, pero que no penetran a la epidermis, el diagnóstico es de dermatitis herpetiformes. Por el contrario, si el infiltrado papilar es discreto y difuso, sin formación de microabscesos y los eosinófilos invaden las capas inferiores de la epidermis, el diagnóstico es de penfigoide. (59, 22, 70)

Estudios histológicos secuenciales en eritema perileisional y lesiones de piel de pacientes con penfigoide buloso han mostrado cambios histológicos compatibles con un proceso activo de degranulación de mastocitos que ocurre en la dermis superior. También se detecta depósito de fibrina en toda la

dermis papilar y reticular de las lesiones de piel.

Parece que la atracción de neutrófilos puede liberar proteasas las cuales en cambio pueden ser responsables de la hendidura de la unión dermoepidérmica vista en los cortes de piel y en las lesiones de pacientes con penfigoide buloso. (11, 77, 69, 99)

HALLAZGOS INMUNOLOGICOS

Los estudios de inmunofluorescencia han sido dentro del vasto uso una ayuda en el diagnóstico de enfermedades bulosas, se ha dicho que hay muchas variaciones en la morfología clínica. Estos son en suma penfigoide cicatrizal, la forma Brunsting-Perry de penfigoide cicatrizal, y el herpes gestationis. Estas variantes incluyen casos que son tan atípicos que solo un diagnóstico tentativo de penfigoide se podría considerar. En contraste al 70% u 80% de anticuerpos detectables contra la zona membrana basal en penfigoide, la ocurrencia de anticuerpos circulantes contra la zona membrana basal es considerablemente menos frecuente en estos grupos de formas atípicas indiferente del cuadro clínico. El diagnóstico de casos atípicos esta basado principalmente en los estudios de inmunofluorescencia directa e histología. El cuadro clínico puede en algunos casos cambiar en el curso de la enfermedad; la aparición de grandes ampollas, tensas, podría proporcionar la configuración del diagnóstico en un mínimo de casos. (11)

En 1967 JORDON y cols, reportaron la presencia de anticuerpos circulantes anti-zona membrana basal en el suero de pacientes con penfigoide buloso. Esos anticuerpos fueron detectados en el límite a lo largo de la unión dermoepidérmica o en la zona de la membrana basal de la piel perilesional por técnicas inmunofluorescencia directa. El examen de inmunofluores

sencia directa de la piel perilesional en pacientes con penfigoide buloso también mostró componentes de ambas vías del complemento clásica y alterna. Se sabe que los anticuerpos en penfigoide buloso de un gran número de pacientes fijan el complemento in vitro. Estos hallazgos sugieren que in situ la activación del complemento puede ser un importante paso en la patogénesis del penfigoide buloso. La respuesta inflamatoria aguda vista en las lesiones de piel puede resultar de la liberación de factores quimiotácticos por neutrófilos y eosinófilos. La activación del complemento y degranulación de mastocitos puede ser el origen de algunos de estos factores quimiotácticos. (69)

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

En todos los casos activos de penfigoides, igual aquellos en los cuales los anticuerpos contra la zona de la membrana basal no son detectados, el enlace in vivo de IgG y complemento es un hallazgo constante. Es poco frecuente hallar solo el complemento. La inmunofluorescencia directa hecha sobre una zona eritematosa peribulosa, revela depósitos de IgG que habitualmente se disponen en forma lineal a lo largo de la zona de la membrana basal. Algunos agregados de otras inmunoglobulinas se pueden también encontrar, por ejemplo: IgA, IgM, IgD e IgE. No obstante, el exámen con el microscopio electró-

nico, después de la marcación con peroxidasa, los depósitos de inmunoglobulinas en el penfigoide ampollar se ubican exclusivamente en el espacio entre las células basales y la lámina basal (SCHAUMBURG-LEVER y cols.). Por lo general, el patrón de inmunofluorescencia es homogéneo y lineal en la zona membrana-basal particularmente en piel normal adyacente a las lesiones. Ocasionalmente, puede ser granular, irregular o estar ausente en las lesiones. Fibrinógeno comúnmente está presente. Un depósito lineal de complemento está habitualmente asociado, se ha demostrado depósitos de C1q, C4, C3, C5 a nivel de la unión dermoepidérmica. Lo que sugiere la participación de la vía clásica. Dos componentes de la vía alterna, Factor B y properdin se han encontrado sobre la zona de membrana basal. (11, 22, 59, 79)

El fluido de las ampollas de las lesiones de penfigoide buloso ha mostrado contener valores bajos de complemento total, lo que sugiere una activación local porque el complemento sérico es normal y componentes individuales (C1 a C7), contiene igualmente factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos, fragmentos de complemento, prostaglandina E2, y complejos inmunes. Estudios recientes señalan que el fluido de las ampollas de pacientes con penfigoide buloso contiene valores elevados de histamina, IgE, así como sustancias semejantes como el activador prekaliceína, factor de Hageman, TAME-este-

rasa sustancias activas. (24, 28, 69, 77)

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

Los anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal, que se encuentran en el 70% a 80% de casos de penfigoide buloso, son raramente detectados en el suero de personas con penfigoide cicatrizal. Estos anticuerpos séricos están ligados in vitro a la zona basal de la piel o membrana mucosa normales, de manera que en el penfigoide ampollar, como en el pénfigo, los anticuerpos están unidos al sitio donde se forma la ampolla (JORDON y cols. 1967). No obstante, en contraste con el pénfigo, en el penfigoide ampollar no existe una buena correlación entre el título de anticuerpos en el suero y la gravedad de la enfermedad (CHRISTOPHERS y cols., SAMS y JORDON). Recientemente se ha sugerido, que la asociación de enfermedades malignas y el compromiso de las mucosas ocurren con más frecuencia en pacientes con penfigoide ampoloso que tienen inmunofluorescencia negativa. (42). Los anticuerpos circulantes cuando están presentes, siempre pertenecen a la clase IgG. Alrededor del 30% de los pacientes con lesiones activas, no se demuestran anticuerpos circulantes (ENG y MONCADA). (7, 58, 59)

Los autoanticuerpos en el penfigoide poseen la capaci-

dad de fijar el complemento. Estos hallazgos sugieren que los anticuerpos se unirían a un antígeno de la membrana basal y activarían el complemento con la consecuente liberación de factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos y liberación de enzimas proteolíticas. Es importante mencionar que los autoanticuerpos del penfigoide ampollar son heterogéneos ya que no todas las inmunoglobulinas que se unen a la unión dermoepidérmica activan el complemento. Aquellas inmunoglobulinas que fijan el complemento tienen capacidad patogénica. (28, 52)

El antígeno del penfigoide es una proteína normal de la membrana basal de la epidermis y probablemente juega un papel importante en la estructura y función de la epidermis. Es sintetizado por los queratinocitos y no por los fibroblastos. Este antígeno se ha localizado por microscopia inmunoelectrónica a la zona de la lámina lucida. (83)

Observaciones recientes llaman la atención sobre los niveles significativamente elevados de IgE en el suero de aproximadamente el 70% de pacientes con penfigoide ampolloso. Más aun, se ha encontrado una relación significativa entre los niveles de IgE y la ausencia de síntomas en pacientes femeninos con penfigoide ampolloso pero no en hombres con esta enfermedad. Varias características del penfigoide ampolloso por ejemplo el eritema urticariano y la eosinofilia, pueden apuntar -

hacia el posible papel de un mecanismo mediado por IgE en el proceso inflamatorio. (65, 27)

No obstante el daño inmunológico se piensa que ocurre debido a la activación del sistema del complemento siguiendo el enlace de autoanticuerpos "penfigoide buloso" a la zona de la membrana basal, es posible que los autoanticuerpos "penfigoide buloso" puedan cruzar el enlace de los antígenos de superficie de las células basales y activar enzimas proteolíticas, han demostrado en otros sistemas celulares y especialmente con el pénfigo. Las proteasas epidérmicas pueden hacer activar el sistema del complemento con la subsecuente degranulación de mastocitos, migración de eosinófilos y neutrófilos y liberación de otros mediadores inflamatorios. (69)

Otros de los hallazgos que se mencionan en el penfigoide de ampollar es la eosinofilia en sangre periférica la cual varía del 5% al 43% en 14 de 28 pacientes estudiados (50%). Encontrar eosinofilia ha sido tradicionalmente ligada a reacciones alérgicas, infestaciones parasitarias, reacciones a drogas, enfermedades autoinmunes y neoplasias, nunca se había mencionado al penfigoide como una posible causa de eosinofilia periférica. Una eosinofilia del 5% o más se considera anormal. Se conoce que los eosinófilos juegan un papel importante en algunas enfermedades y que ellos pueden comportarse como células -

asesinas para parásitos, son capaces de fagocitar complejos -
antígenos anticuerpos, pueden unirse a membranas a través de -
los receptores FC o C3 y pueden dañar tejidos humanos normales
sensibilizados por la IgG. (15)

HALLAZGOS EN LAS VARIANTES DE PENFIGOIDE.

	Manifestaciones Clínicas	Histología	Inmunofluorescencia Directa.	Indirecta	Curso Clínico.
Penfigoide Buloso					
1. Penfigoide buloso generalizado.	Generalizado, bulas tensas sobre cualquier área de piel; membranas mucosas pueden estar comprometidas.	Ampolla subepidérmica.	IgG lineal, C3 a lo largo de la zona de la membrana basal epidérmica (EBMZ).	IgG	Remisiones periódicas y exacerbaciones.
2. Penfigoide Buloso localizado.	Bulas grandes, tensas localizadas sobre extremidades o piel cabelluda.	Ampolla subepidérmica.	IgG lineal, C3 a lo largo de EBMZ.	IgG	Remisiones periódicas y exacerbaciones.
3. Penfigoide polimórfico.	Generalizado, erupción polimórfica, prurítica, con pápulas, vesículas y ampollas pequeñas sobre una base eritematosa sobre la superficie de extensión de las extremidades, espalda, nalgas.	Ampolla subepidérmica.	IgG lineal o IgA a lo largo EBMZ.	IgG o IgA	Remisiones periódicas y exacerbaciones; puede responder a la terapia con sulfona o sulfapiridina.
4. Penfigoide vegetante.	Generalizado, descamación, costas y vegetaciones verrugosas sobre áreas intertrigihosas, piel cabelluda, cara y manos.	Hiperplasia pseudoepitelio matoso con bula subepidérmica.	IgM lineal, IgG a lo largo EBMZ.	IgG (altos-títulos)	Crónico.
5. Penfigoide Nodularis.	Generalizado, hipertrofia, hiperqueratosis, cicatrización, erupción predominante en piel cabelluda, espalda, y extremidades.	Hiperqueratosis marcada acantosis y cicatrización; puede haber ampolla subepidérmica.	IgM lineal a lo largo EBMZ.	IgG (altos-títulos)	Crónico.
6. Penfigoide Vesicular.	Diseminado, ampollas pequeñas con tendencia a agruparse, no tiene predilección por áreas específicas.	Ampolla subepidérmica.	IgG lineal a lo largo de EBMZ.	IgG	Crónico.

HALLAZGOS EN LAS VARIANTES DE PENFIGOIDE.

	Manifestaciones Clínicas	Histología	Inmunofluorescencia Directa	Indirecta	Curso Clínico
Penfigoide Cicatrizal					
1. Tipo Mucocutáneo (Penfigoide benigno de mucosas, penfigo ocular).	Crónico cicatrización bules en membranas mucosas; lesiones cutáneas ocasionales.	Ampolla Subepidérmica.	IgG lineal a lo largo EMBZ.	IgG o IgM (requiere un sistema altamente-sensitivo o sustrato específico).	Crónico
2. Tipo Cutáneo. (Brunsting-Perry).	Localizado recidivante - producción de ampollas cabeza, cuello, tórax superior, o espalda con atrofia cicatrización.	Ampolla subepidérmica.	IgG lineal a lo largo EMBZ.	Usualmente negativa.	Crónico.

DIAGNOSTICO

El exámen histológico de rutina de una bula revela una ampolla subepidérmica. La detección de anticuerpos "penfigoide anti-zona membrana basal", sin embargo, es importante en la evaluación de pacientes con penfigoide buloso. Es de especial valor en la evaluación de pacientes con lesiones atípicas. La inmunofluorescencia directa de piel perilesional usualmente mostraría depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la zona de la membrana basal. Es importante recordar que las biopsias de piel perilesional pueden mostrar solamente un depósito lineal de C3 a lo largo de la zona de la membrana basal en la aparente ausencia de depósito de IgG. El exámen del suero por técnicas de inmunofluorescencia indirecta demuestra anticuerpos circulantes penfigoide buloso en cerca del 90% de pacientes. Los títulos individuales, sin embargo, no muestran correlación con la actividad o extensión de la enfermedad.

Los anticuerpos anti-zona membrana basal encontrados en penfigoide buloso son altamente específicos. La presencia de anticuerpos "anti-zona membrana basal" en ausencia de penfigoide buloso es raro. El penfigoide buloso puede ser confundido clínica e histológicamente con otras erupciones vesiculobulosas, por ejemplo: eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, y herpes gestationis. Los estudios de inmunofluorescencia

descritos en términos generales, sin embargo, fácilmente resuelven esos problemas diagnósticos.

La conjunción concordante de criterios clínicos, histológicos e inmunológicos, hecho el análisis esquemático, permite fácilmente identificar al penfigoide. (11, 22)

EVOLUCION

El penfigoide buloso es una enfermedad crónica, generalmente benigna, autolimitada, de evolución variable. Algunos casos experimentan remisión espontánea, mientras otros persisten por meses o años con remisiones y exacerbaciones, a menudo subintrantes, que va a durar de tres años hasta toda la vida, con alteración del estado general en las personas mayores. Las recidivas o recaídas son infrecuentes y no se correlacionan con la severidad de la enfermedad como se ve en la presentación inicial o su duración. La mortalidad se observa en personas de edad avanzada y, en general, por debilidad, bronconeumonía o enfermedades independientes del penfigoide, el cual, con pocas excepciones, no es por sí mismo un padecimiento mortal. Antes del tratamiento con corticoesteroides las cifras de mortalidad eran variables alrededor de un 30%. De los 20 pacientes reportados por BRENNAN y MONTGOMERY, 5 (25%) murieron por causas ajenas al padecimiento ROOK y MADDINGTON observaron una mortalidad de 32% y señalan que en algunos casos el penfigoide parece ser contribuyente, pero no la causa principal de la muerte. En la serie de SNEDDON y CHURCH la mortalidad fue de 64%. En los 33 pacientes de LEVER, el padecimiento contribuyó a la muerte en el 24% y el 33% murió por causas ajenas al mismo. A partir del tratamiento con corticoesteroides, las cifras de mortalidad han disminuido. FRACKEN y

WOERDEMAN reportaron el 16% de mortalidad en 19 pacientes, 11 de los cuales recibieron corticoesteroides. En la serie de STEVENSON de 68 pacientes, 2 murieron por complicaciones del tratamiento (úlcera duodenal perforada y bronconeumonía) y 12 por causas no relacionadas con la enfermedad o el tratamiento. En el presente solo unos pocos pacientes mueren de penfigoide-buloso y la terapia satisfactoria induce remisiones clínicas y serológicas prolongadas. Las complicaciones por la terapia de esteroide e inmunosupresores, sin embargo, son siempre un problema clínico potencial. La morbilidad y la mortalidad en penfigoide-buloso están indudablemente directa e indirectamente relacionadas con el uso de estos agentes terapéuticos. (22, 70)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se discuten las formas fronterizas, las dificultades - de ciertos casos, para diferenciar de la dermatitis herpetiforme, la distinción de penfigoide y pénfigo vulgar, así como la distinción del eritema polimorfo, y el herpes gestationis.

La diferenciación clínica entre el pénfigo y el penfigoide es posible en la mayoría de los casos. El penfigoide difiere del pénfigo vulgar en sus aspectos clínico e histológico, evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento. Es mucho - más fácil de confirmar por los exámenes histológico y por el - citodiagnóstico.

El herpes gestationis requiere sobre todo de un diagnóstico nosológico.

En lo que respecta a la diferenciación entre dermatitis herpetiforme y penfigoide, el diagnóstico histológico puede ser difícil y, en ocasiones imposible. Aun cuando la mayoría de los dermatólogos aceptan la separación del penfigoide - del cuadro de la dermatitis DUHRING-BROCQ, otros opinan que - no existe base histopatológica que apoye la autonomía del penfigoide (LAPIERE). La presencia de microabscesos en el vértice papilar es el signo histológico diferencial más importante,

característico de dermatitis herpetiforme, según PIERARD y cols. Sin embargo ha sido también ocasionalmente observado en casos de penfigoide. Según LEVER, no es un signo absoluto de diferenciación entre estas dos dermatosis, aun cuando la presencia de microabscesos papilares es un signo muy sugestivo de dermatitis herpetiforme, ya que es un hallazgo común en las bulas recientes de este padecimiento y en cambio, excepcional en las lesiones de penfigoide. TOLMAN señala los siguientes criterios para el diagnóstico de dermatitis herpetiforme: "Predominio en adultos sanos, ausencia de lesiones en mucosas y respuesta a la sulfapiridina". En opinión de varios autores, la falta de respuesta a la sulfapiridina o sulfona debe despertar duda acerca del diagnóstico de dermatitis herpetiforme.

El eritema polimorfo buloso puede ser considerado dentro de las formas de bulas del penfigoide, esta rodeado de una areola eritematosa dibujando una escarapela. La diferenciación puede ser difícil en algunos casos, ya que las lesiones son semejantes; la evolución aguda del eritema polimorfo, en contraposición con la evolución crónica del penfigoide constituye la característica diferencial más importante. El eritema polimorfo suele presentar una vasculitis más severa y mayor grado de necrosis; el infiltrado dérmico es de tipo predominantemente linfocitario y en las zonas peribulosas es frecuente observar espongiosis, infiltrados de linfocitos y vesículas in

traepidérmicas. Es sin embargo raro que el conjunto de la erupción pueda hacer vacilar entre estas dos afecciones cuyos caracteres histológicos y evolutivos, de todos modos son diferentes.

Las iodides, bromides y otras tóxicodermias bulosas reproducen a veces un cuadro clínico absolutamente idéntico al del penfigoide y el diagnóstico diferencial es un tanto más difícil en los enfermos que padecen penfigoide, que en los que presentan una dermatitis herpetiforme, sensibles al yodo y al bromo. El volúmen importante de las bulas, y sobre todo la presencia frecuente de erosiones labio bucales aproximan más estas tóxicodermias al penfigoide que a la dermatitis herpetiforme.

El impétigo puede ser una causa de errores, ya sea que se trate de un impétigo generalizado de grandes bulas, o que la erupción del penfigoide se componga de costras impetiginizadas. Se debe siempre estar alerta ante la presencia de un supuesto impétigo generalizado recidivante en un adulto. La existencia de bulas o erosiones sobre la mucosa oral rechazan en la práctica el diagnóstico de impétigo. La estructura histológica es totalmente diferente.

Las bulas de los diabéticos (D.W. KRAMER, 1930) es una

dermatosis rara, que se manifiesta en los diabéticos a menudo atacados de neuropatía. Las bulas, habitualmente voluminosas y múltiples, asientan electivamente en pies y piernas, con una tendencia a ser bilaterales. Se rompen fácilmente y curan rápidamente. Estas bulas son tanto subepidérmicas, como intraepidérmicas sin acantolisis, con signos frecuentes de microangiitis diabética (A. DUPRE y cols. 1973; Mme. ANDRIEU-PFAHL y cols., 1976).

En ciertos casos, se podría discutir el diagnóstico de ectodermosis pluriorificial de FIESSINGER-REUNDU, de dermatitis bulosa mucosinequante y atrofiante, de hidroa vacciniforme y de porfiria cutánea, de pénfigo crónico benigno familiar de GOUGEROT HAILEY, o de epidermolisis bulosa congénita. (22, 26, 59, 70).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Enfermedades de patogénesis autoinmune ocurren con gran frecuencia en pacientes con una historia previa de otra enfermedad autoinmune. En muchos casos de enfermedades autoinmunes múltiples no hay posibilidades de constituir un síndrome. El penfigoide buloso está a menudo asociado a otros signos de "autoinmunidad". (60)

Las enfermedades descritas que se presentan con penfigoide buloso son artritis reumatoide, (34) lupus eritematoso, (86, 87, 19), anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, polimiositis, polimialgia reumática, diabetes mellitus (20), colitis ulcerativa, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, liquen plano, vitiligo, alopecia areata, y psoriasis. Una descripción reciente añade tiroiditis de Hashimoto a la lista (16). Estos casos indirectamente sustentan la teoría de una patogénesis autoinmune del penfigoide ampuloso (1). Muchos casos descritos han vinculado pénfigo a miastenia gravis y timoma. Sin embargo la revisión de la literatura señala un caso de penfigoide buloso asociado con miastenia gravis y timoma. JAMES, M.W. describe un caso en quien las tres enfermedades estuvieron presentes. (44, 46, 55)

El penfigoide ampuloso también se ha observado en un-

paciente con Factor V Inhibidor activado, enfermedad de supuesta etiología autoinmune; así como también con hipertiroidismo y sarcoma de Kaposi.

El penfigoide ampolloso se ha encontrado en diferentes tipos de malignidades. (1, 38, 5). Por consiguiente, AHMED y cols. pensaron que se tratara de un marcador cutáneo de malignidades internas. Varios autores han investigado la asociación entre penfigoide buloso y malignidad (más carcinomas y raramente linfomas). Según diversas estadísticas (LIRN y cols. AHMED y cols., STONE y SCHROETER) esta asociación es notable (11).

Otras series más grandes sugieren que la relación es coincidencia o meramente fortuita. La frecuencia de malignidad no parece ser más alta que en la población en general. La asociación de penfigoide ampolloso y neoplasias sigue siendo un problema de controversia y debate. Sin embargo los subgrupos con pruebas de inmunofluorescencia negativa tienen una inexplicable frecuencia más alta de malignidad que los subgrupos con pruebas de inmunofluorescencia positiva. (1, 11, 42, 94, 80).

TRATAMIENTO

La terapia puede ser ajustada al paciente individualmente las erupciones locales pueden responder al uso de vendajes húmedos y esteroides tópicos. Una erupción diseminada de penfigoide buloso es una indicación para terapia sistémica con esteroides y hospitalización. Las dosis de esteroides pueden ser adaptadas a cada paciente. En general, dosis equivalentes de prednisona que van de 60 mg. a 80 mg/día están indicadas, tan pronto como la erupción vesicular muestra estar bajo control y los títulos de anticuerpos son mínimos a 2 tubos en dilución con descenso en los títulos (ej. 1/80 a 1/20) los esteroides pueden ser lentamente disminuidos (ej. 2.5 mg cada dos semanas). Esto puede tomar varios meses. Sobre la no aparición en el suero e in vivo de anticuerpos en el límite de la zona de la membrana basal la terapia puede ser sucesivamente discontinuada en una gran proporción de pacientes con penfigoide buloso. La inmensa mayoría han permanecido en prolongada remisión clínica y serológica. (69)

Las complicaciones por los esteroides continúa siendo un problema clínico significativo. Por lo que se han usado agentes inmunosupresores para reducir los esteroides en combinación con esteroides sistémicos. Estas drogas parecen tener un efecto ahorrador esteroideo que permite que bajas dosis de

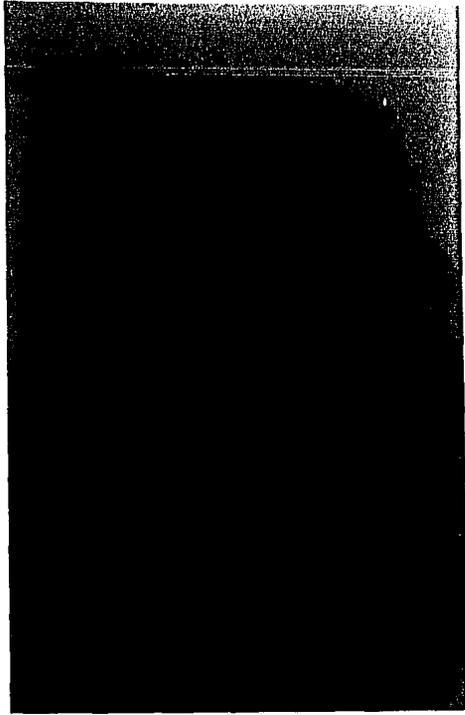
esteroides sean usadas. Azatioprine, metotrexate, y ciclofosfamida son las drogas inmunosupresoras más comúnmente prescritas. Los agentes inmunosupresores usados, sin embargo, puede ser uno con el cual el médico esta familiarizado. Es esencial un completo entendimiento del potencial de los efectos secundarios.

La eritromicina puede ser usada como un suplemento o alternativa en el tratamiento de penfigoide buloso, administrada con un esteroide de sistémico, puede permitir bajar las dosis de esteroides.

El mecanismo de acción antiinflamatoria de la eritromicina en penfigoide buloso, puede en parte ser un hecho de inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, o ambos (27, 81).

En el tratamiento del penfigoide cicatrizal se ha seleccionado dapsone agente antiinflamatorio como una alternativa porque ha proporcionado control de un grupo de pacientes con penfigoide buloso con compromiso de la mucosa oral. (74)

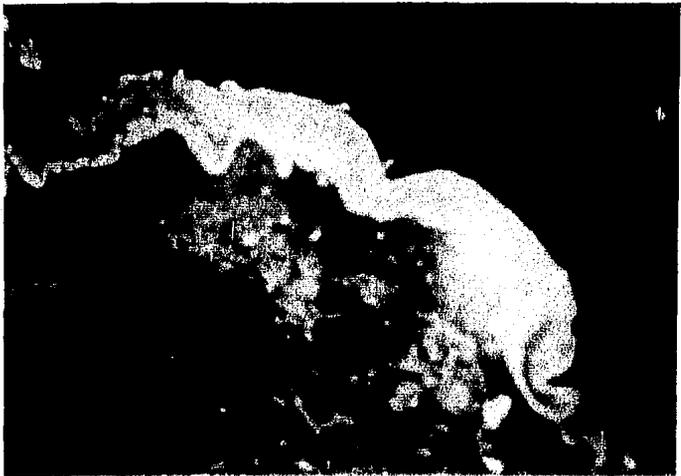
El recambio de plasma en el manejo de pacientes con penfigoide buloso permite un sustancial ahorro de corticoesteroides en el tratamiento. (75)



HISTOLOGIA



CLINICA



INMUNOFLORESCENCIA

SEGUNDA PARTE

MATERIAL Y METODOS

1.- ESTADISTICA.

Del laboratorio de Histopatología del Centro Dermatológico Pascua, se revisaron los estudios histológicos realizados en el lapso comprendido entre Enero de 1974 a Diciembre de 1984. De estos siguientes cuadros se puede apreciar la frecuencia por sexo y edad.

PENFIGOIDE

C.D.P.

1974-1984

FRECUENCIA POR SEXO:

<u>AÑO</u>	<u>FEMENINO</u>	<u>MASCULINO</u>
1974	0	1
1975	1	0
1976	0	1
1977	1	1
1978	1	0
1979	1	1
1980	0	2
1981	3	0
1982	0	1
1983	1	2
1984	1	2
TOTAL	<u>9</u>	<u>11</u>

Fuente: Archivos de Histopatología del C.D.P.

FRECUENCIA POR EDAD

<u>AÑO</u>	<u>FEMENINO</u>	<u>MASCULINO</u>
1974	-	60 años
1975	55 años	-
1976	-	65 años
1977	66 años	89 años
1978	76 años	-
1979	87 años	69 años
1980	-	63 años
	-	80 años
1981	61 años	-
	62 años	-
	69 años	
1982	-	80 años
1983	66 años	76 años
	-	100 años
1984	65 años	82 años
		88 años

Fuente: Archivos de Histopatología del C.D.P.

El Centro Dermatológico Pascua recibe un promedio de - 30.000 pacientes de primera vez anualmente; en los 10 años revisados acudieron aproximadamente 300.000 pacientes a los cuales a 20 se les hizo el diagnóstico de Penfigoide lo cual equivaldría al 0.006% de los casos vistos en el C.D.P. en los últimos 10 años.

2.- MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 5 casos de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua con Penfigoide. Todos ellos con diagnóstico de Penfigoide Buloso; 3 de sexo femenino y 2 de masculino; con edad promedio de 73 años.

A todos se les elaboró: Historia Dermatológica, Historia Clínica General, exámenes de laboratorio (Biometría hemática, Química sanguínea, Examen General de Orina), estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta, Rayos X de tórax, biopsia de piel.

3.- CONTROL.

Todos los enfermos han tenido control de signos vitales cada semana; exámenes de laboratorio cada 2 o 3 semanas; inmunofluorescencia indirecta cada 2 o 3 meses.

4.- MANEJO.

1.- Medicamentos locales:

- a.- Baños o fomentos con sulfato de cobre al 1/1000 o agua de yejeto.

b.- Polvos secantes: Óxido de zinc y talco a partes iguales.

c.- Antisépticos orales en los casos que lo requieren.

II.- Medicamentos Sistémicos:

1.- Prednisona con dosis de 60 a 100 mgs. de inicio - que se baja paulatinamente en función de la evolución inmunoclínica de los enfermos.

2.- Diuréticos.

3.- Cloruro de Potasio.

4.- Antiácidos.

5.- Hierro por vía oral en casos que necesiten.

6.- Antibióticos de amplio espectro en los pacientes - que requieran.

III.- Dieta:

Rica en proteínas, pobre en sal y grasa e hidratos de carbono.

5.- TÉCNICAS DE INMUNOFLUORESCENCIA:

I.- Inmunofluorescencia directa.

II.- Inmunofluorescencia indirecta.

2.- ESTUDIO DE 5 CASOS DE PENFIGOIDE.

CASO No. 1

O.M.N., masculino de 100 años de edad, soltero, sin ocupación, originario y residente de Hidalgo, acudió al C.D.P. el 17 de Junio de 1983.

ESTUDIO DERMATOLOGICO

TOPOGRAFIA:

Dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores. De cabeza afecta piel cabelluda; tronco por todas sus caras; cara posterior de brazos y antebrazos, cara anterointerna de muslos y piernas. Bilateral-Asimétrica.

MORFOLOGIA.

Dermatosis constituida por grandes exulceraciones que van de 3 a 20 cms. de diámetro, costras melicéricasanguíneas y ampollas de 0.5 a 4 cms. de diámetro, tensas, la mayoría de contenido hemorrágico y algunas de contenido seroso, algunas con eritema a su alrededor. Nikolsky positivo. Evolución crónica - No pruriginosa.

INTERROGATORIO.

Inició su padecimiento 2 meses antes de su consulta; -
con vesículas y ampollas en las rodillas y piernas que luego -
se diseminaron. No recibió tratamiento.

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO.

Pénfigo Vulgar vs Penfigoide.

ESTUDIO MEDIO GENERAL.ANTECEDENTES.

Propios de la infancia: Negativo

HEREDOFAMILIARES: Tio falleció de cardiopatía.

PERSONALES NO PATOLOGICOS:

Alimentación deficiente en calidad y cantidad.

Habitación en malas condiciones.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

APARATO DIGESTIVO: Disfagia.

APARATO RESPIRATORIO: Disnea de mediano esfuerzo, tos y expectoración blanquecina.

APARATO GENITO URINARIO: Disuria.

SISTEMA NERVIOSO: Negativo.

APARATO LOCOMOTOR: Negativo.

EXAMEN FISICO:

Pacientes del sexo masculino con edad aparente igual a la cronológica; con cardiopatía aterosclerótica, (angioesclerosis) compensada.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

Biometría hemática: poliglobulia, leucocitosis, V.S.G. acelerada. Química sanguínea: Urea 79 mgs.%. Acido urico - 10 mgs.%.

Exámen general de orina: Amarillo oscuro, pH: 8. Sedimento: abundante. Hemoglobina: huellas. Leucocitos: incontables. Hematíes: 2 a 3 por campo. Abundantes bacterias.

Radiografías de Tórax: Prominencia del botón aórtico y cono pulmonar.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

La preparación muestra varias ampollas subepidérmicas que contienen fibrina y numerosos eosinófilos y linfocitos. El piso de las ampollas está constituido por la dermis papilar en donde hay vasos dilatados rodeados por linfocitos y numerosos eosinófilos. Las papilas que rodean a las ampollas no muestran infiltrados. En el resto del corte no hay alteraciones.

INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA.

Se procesó la biopsia incubándose con anti IgG. Al microscopio se observó fluorescencia específica a nivel de la unión dermoepidérmica con 3 cruces de intensidad, así mismo se observó en otro sitio desprendimiento de la epidermis.

INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA.

Depósitos de IgG en los espacios intercelulares de la epidermis del sustrato con piel humana en una dilución de 1:10 y 1:20 más discreto.

DIAGNOSTICO INTEGRAL.

Penfigoide.

MANEJO Y CONTROL.

Se indica al paciente a su llegada Prednisona 100 mgs. al día. Quince días después se bajó a la dosis de 80 mgs. de Prednisona al día por mejoría.

Mes y medio después presentó cuadro diarreico con deposiciones sanguinolentas. Se le indicó Lomotil, Metronidazol, Ampicilina, después de lo cual presentó mal estado general acompañado de un cuadro cardiopulmonar compatible con una Cardiopatía Ateroesclerótica (Angioesclerosis) compensada con aumento del automatismo supraventricular con hipokalemia la cual fue tratada con Potasio y Quinidina. También presentó infección de vías urinarias bajas la cual se trató con Acido Nalidixico.

Cada mes se indicaron exámenes de laboratorio. Para combatir el efecto secundario de los corticoesteroides se indicó potasio, furosemide, una dieta hiposódica. El paciente en términos generales evolucionó hacia la mejoría. Hasta Octubre de 1983 estuvo con 10 mgs. de Prednisona.

CASO No. 2

A.O.B., femenino de 60 años de edad, viuda, ocupación hogar.- Originaria del D.F., residente en el Edo. de México, acudió al C.D.P. el 31 de Agosto de 1983.

ESTUDIO DERMATOLOGICOTOPOGRAFIA:

Dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades; afecta piel cabelluda, regiones pre y retroariculares, cuello y tronco por todas sus caras, dorso de manos, muñecas, codos, caras internas y externas de muslos y gluteos.

MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por ampollas flácidas de 1 a 4 cms. de diámetro de contenido seroso, algunas con eritema a su alrededor además exulceraciones y costras sanguíneas múltiples. De evolución aguda.

INTERROGATORIO.

Inicio su padecimiento hace 1 año con aparición de ampollas en cara en escaso número con períodos de remisiones, -

hasta que 2 meses antes de la consulta presentó un brote agudo y extenso. Como tratamiento recibió ketoconazol.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO PRESUNTIVO.

Penfigoide?

Pénfigo Seborreico?

ESTUDIO MEDICO GENERAL.

ANTECEDENTES.

Propios de la infancia.- Sarampión.

HEREDOFAMILIARES.

Padre diabético, tía paterna y dos primos diabéticos.

PERSONALES NO PATOLOGICOS.

Paciente quien cuenta con ingresos moderados, habitación buena, alimentación regular, tabaquismo positivo.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS.

APARATO DIGESTIVO: Anorexia, dispepsia.

APARATO RESPIRATORIO: Negativo.

APARATO CARDIOVASCULAR: Negativo.
APARATO GENITOURINARIO: Negativo.
SISTEMA NERVIOSO: Negativo.
APARATO LOCOMOTOR: Negativo.

EXAMEN FISICO.

Peso: 41 kgs. TA 130/90 FC 96/min FR 20 Talla: 1.50 m

Estado general regular. Delgada; no se encontraron datos patológicos en el resto de la exploración.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE.

Biometria hemática: Hto: 61ml%, Hb 20 grs% leucocitos:-
12.800. Exámen general de orina: normal. Química sanguínea:
Glucosa: 156 mgs%.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

La epidermis muestra una ampolla subepidérmica, cuyo techo esta formado por la epidermis, piso con dermis aplanada con discreto edema en la zona papilar y presencia de un infiltrado linfohistiocitario con presencia de neutrófilos y eosinófilos en escaso número.

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

Se procesó biopsia y se incubó con antifIgG. A la observación se encuentra epidermis desnaturalizada, es decir que perdió su arquitectura normal quizá por la mala fijación o desecación.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

Se encuentra fluorescencia específica a nivel dermoepi dérmico con una banda lineal IgG más o menos homogénea. Dilución 1:20, una cruz de intensidad.

DIAGNOSTICO INTEGRAL:

Penfigoide Buloso.

MANEJO Y CONTROL.

Se inició el tratamiento con 80 mgs. de Prednisona, - 300 mgs. de Erbazid, 40 mgs. de Furosemida, Carpotasin, antiácidos, fomentos de sulfato de cobre, talco y óxido de zinc a partes iguales. Doce días después a causa de la buena evolución clínica de la paciente, se baja la dosis a 70 mgs. Durante el tratamiento presentó Cushing y gastritis. Cuando la dosis de Prednisona se ajustó en 15 mgs. se añadió al tratamien-

to DDS 100 mgs. la cual se suspendió a los 25 días de iniciada porque la paciente presentó ictericia, como también durante la evolución de la enfermedad presentó nuevo brote de ampollas en escaso número. En la última revisión se encontró sin lesiones en piel, dosis actual de 10 mgs. de Prednisona.

CASO No. 3

V.P.M. femenino de 52 años de edad, casada, ocupación hogar, - originaria y residente del D.F., acudió al C.D.P. el 19 de Septiembre de 1983.

ESTUDIO DERMATOLOGICOTOPOGRAFIA:

Dermatosis diseminada con tendencia a la generalización, que respeta cara, palmas, gluteos. Es bilateral con tendencia a la simetría.

MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por eritema, vesículas, ampollas de contenido seroso, costas hemáticas, escamas, liquenificación y manchas hiper e hipopigmentadas. Crónica - Pruriginosa.

INTERROGATORIO.

Inició su padecimiento hace 2 meses presentando prurito intenso y despues aparición de ampollas, acompañado de astenia y pérdida de peso. Fue tratada con Canesten, Criseofulvina, Yodo.

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO.

Penfigoide.

ESTUDIO MEDICO GENERAL.ANTECEDENTES.

Propios de la infancia. Sarampión, Tosferina, Varicela, Amigdalitis a repetición.

HEREDOFAMILIARES.

Hermana con carcinoma de cervix.

PERSONALES NO PATOLOGICOS.

Paciente con ingresos mínimos, alimentación deficiente en calidad y cantidad. Tabaquismo y alcoholismo negativos.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS.

APARATO DIGESTIVO: Anorexia.

APARATO RESPIRATORIO: Negativo.

APARATO CARDIOVASCULAR: Negativo.

APARATO GENITOURINARIO: Negativo.

SISTEMA NERVIOSO: Negativo.

APARATO LOCOMOTOR: Negativo.

EXAMEN FISICO

Peso: 59 kgs. TA: 100/80. TALLA: 1.52 m. Pulso:84/min.

Paciente obesa con edad aparente igual a la cronológica. No se encontraron más datos en el resto de la exploración.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

Biometria hemática, exámen general de orina, química - sanguínea, teleradiografía de tórax: normales.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

Epidermis con desprendimiento subepidérmico que contiene neutrófilos, eosinófilos y fibrina, su techo formado por la epidermis de aspecto normal y el piso por dermis papilar, en los extremos hay escasos neutrófilos, en la cima papilar con discreta degeneración de células basales. En dermis superficial hay un discreto infiltrado linfocitario perivascular.

INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA.

Se proceso biopsia y se incubó con antiIgG y antiIgA.- A la observación se encuentra una banda de inmunofluorescencia

especifica de IgG en la unión dermoepidérmica de dos cruces de intensidad.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

No se practico.

DIAGNOSTICO INTEGRAL.

Penfigoide buloso.

MANEJO Y CONTROL.

Se indicaron fomentos de agua de vegeto, talco y óxido de zinc a partes iguales, 60 mgs. de Prednisona al día cuya dosis se disminuyó a razón de 5 mgs. por semana, cuando la dosis fue de 25 mgs. se agregó 100 mgs. de D.D.S. al tratamiento. - Presento además cuadro de infección urinaria que fue tratado con Acido Nalidíxico. Su evolución ha sido satisfactoria; actualmente con lesiones residuales. Dosis actual de Prednisona- 2.5 mgs. más 100 mgs. de D.D.S.

CASO No. 4

S.V.A. masculino de 53 años de edad, divorciado, ocupación: cobrador, originario de Quintana Roo, residente en el D.F., acudió al C.D.P. el 3 de Mayo de 1984.

ESTUDIO DERMATOLOGICOTOPOGRAFIA:

Dermatosis diseminada afectando cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores, sin llegar a abarcar la totalidad de ningún segmento.

MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por vesículas y ampollas tensas de contenido seroso, incontables de .5 a 2 cms. exulceraciones costras hemáticas, sanguíneas, liquenificación.

INTERROGATORIO:

Inició su padecimiento hace 4 semanas con "comezón" en dorso de manos, después aparición de ampollas, las cuales al romperse dejaban zonas húmedas, sin compromiso de las mucosa.-

Recibió tratamiento anterior con: antihistaminicos, diuréticos, tetraciclina.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO PRESUNTIVO.

Penfigoide.

ESTUDIO MEDICO GENERAL.

ANTECEDENTES.

Propios de la infancia: Sarampión, Varicela, Amigdalitis a repetición, parasitosis.

HEREDOFAMILIARES.

Tía con epiteloma basocelular, madre diabética.

PERSONALES NO PATOLOGICOS.

Paciente con escolaridad técnica operatoria, habitación en regulares condiciones, ingresos moderados, alimentación regular en cantidad y calidad.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

APARATO DIGESTIVO: Anorexia.

APARATO RESPIRATORIO: Disfonia.

- APARATO CARDIOVASCULAR: Edema de miembros inferiores, lipotimias, tinitus.
- APARATO GENITOURINARIO: Poliaquiuria.
- APARATO LOCOMOTOR: Sin datos patológicos.
- SISTEMA NERVIOSO: Sin datos patológicos.

EXAMEN FISICO.

Peso: 60 kgs. TA: 95/70. FC 80/min TALLA: 1.64 m.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE.

Biometria hemática, exámen general de orina y química-sanguínea: normales. Teleradiografía de tórax y manos: Posible-sobredistinción pulmonar. Procesos osteoartríticos en ambas - manos.

ESTUDIO HISTOLOGICO.

Epidermis con acantosis moderada irregular. En dermis superficial hay un infiltrado linfohistiocitario y - con eosinófilos dispuestos alrededor de vasos. Edema papilar- con exocitosis de eosinófilos.

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

Fluorescencia específica a nivel dermoepidérmica con -
baja intensidad y solamente presente en algunos sitios.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

Depósitos inmunofluorescentes a nivel de los espacios -
intercelulares de la epidermis y del sustrato con piel humana-
sana hasta la dilución de 1:40.

DIAGNOSTICO INTEGRAL:

Penfigoide buloso.

CONTROL Y MANEJO:

Tratamiento de inicio con 60 mgs. de Prednisona que se
aumentó a la semana en 100 mgs., 100 mgs., de D.D.S. Se dismi-
nuyó la dosis de Prednisona 10 mgs. cada 8 días con evolución-
satisfactoria. Ha recibido además furosemide, cloruro de pota-
sio. HAIN. Durante la evolución de la enfermedad ha referido -
la aparición de "ronchas" en los sitios en donde hace presión-
la ropa. Actualmente sin lesiones esta con 2.5 mgs. de Pred-
nisona y se mantiene D.D.S. 100 mgs/día.

CASO No. 5

O.L.M. paciente femenino, de 42 años de edad, casada, ocupación: hogar originaria y residente en Moroleón Guanajuato, acudió al C.D.P. el 11 de Febrero de 1985.

ESTUDIO DERMATOLOGICOTOPOGRAFIA:

Dermatosis diseminada a tronco y extremidades superiores e inferiores. Afecta ambas mamas, abdomen, caras internas de brazos y antebrazos, caras anteriointernas de muslos. Bilateral. Asimétrica.

MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por ampollas y vesfculas, ten-sas de contenido seroso, de .5 a 1.5 cms. aisladas, múltiples, eritema periférico y que asientan sobre base eritematosa. Aguda-Pruriginosa.

INTERROGATORIO:

Inicia su padecimiento hace 3 semanas presentando "ronchas" en las piernas acompañadas de comezón, dos semanas despues

empezaron a aparecer "vejiguitas" que aumentaron en número y tamaño. Recibió tratamiento a base de Antihistamínicos. Escabícidias, Esteroides tópicos, Inertes, fomentos con sulfato de Cobre y agua de manzanilla, alcohol.

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO.

Penfigoide vs Dermatitis Herpetiforme.

ESTUDIO MEDICO GENERAL.

ANTECEDENTES.

Propios de la infancia: Amigdalitis a repetición.

HEREDOFAMILIARES.

Sin datos de importancia.

PERSONALES NO PATOLOGICOS:

Paciente con escolaridad técnica, habitación en buenas condiciones, alimentación aceptable en regular cantidad y calidad, tabaquismo positivo 3 cigarrillos al día.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

APARATO DIGESTIVO: Sin datos patológicos.

APARATO RESPIRATORIO: Sin datos patológicos.

APARATO GENITOURINARIO:

SISTEMA NERVIOSO: Sin datos patológicos.

APARATO LOCOMOTOR: Sin datos patológicos.

EXAMEN FISICO:

Peso: 60.5 kgs. TA: 110/80 FC: 80/min TALLA 1.55 m.

Paciente del sexo femenino, estado general bueno, con edad aparente a la que dice tener. Actualmente recibiendo tratamiento de radioterapia superficial e intracavitaria por un carcinoma ovario.

EXAMEN DE LABORATORIO Y GABINETE:

Biometría hemática, exámen general de orina, química sanguínea, teleradiografía de tórax dentro de los límites normales.

ESTUDIO HISTOLOGICO:

Epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica con áreas de paraqueratosis. Hay un desprendimiento multilocular al parecer intraepidérmico, pero se observa capa granulosa en la base lo que representa regeneración. Contiene fibrina, eosinófilos. En dermis superficial hay un infiltrado denso constituido por-

linfocitos, histiocitos y numerosos eosinófilos dispuestos alrededor de vasos y sufre exocitosis discreta en áreas.

INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA:

Negativa.

INMUNOFLOURESCENCIA INDIRECTA:

Pendiente.

DIAGNOSTICO INTEGRAL:

Penfigoide buloso.

MANEJO Y CONTROL:

Se inició tratamiento con 60 mgs. de Prednisona al -
dfa, e hidroxicina; evolucionando satisfactoriamente en buen -
estado general, sin lesiones dermatológicas y recibiendo 5 -
mgs., al dfa de Prednisona.

3.- COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

- 1.- En cuanto al sexo la revisión esta de acuerdo con lo publicado por varios autores de que no hay predilección por sexo. Pues se encontraron: 11 hombres y 9 mujeres lo cual no es significativo a favor de ninguno de los dos sexos.
- 2.- En el presente estudio el promedio de edad fue de 73 años, con una mínima de 55 años y una máxima de 100 años. Esto reafirma lo dicho sobre el Penfigoide que es más frecuente en mayores de 60 años y muy raro antes de los 40 años.
- 3.- Es una enfermedad poco frecuente. En el Centro Dermatológico Pascua se han visto 20 pacientes solamente en 10 años. El porcentaje promedio en los 10 años en esta institución es de 0.006% de los casos de primera vez.
- 5.- Se acepta generalmente que existen 2 grupos clásicos de Penfigoide, cada uno con sus respectivas variantes. Penfigoide Buloso (Penfigoide Buloso Generalizado, Penfigoide Buloso Localizado, Penfigoide Polimórfico, Penfigoide Vegetante, Penfigoide Vesicular y penfigoide Nodular). Penfigoide Cicatrizal (Tipo Mucocutáneo, Tipo Cutáneo). Los cinco casos de este estudio corresponden a Penfigoide buloso generalizado.

- 6.- El diagnóstico de penfigoide se ha confirmado por la clínica, la histología y la inmunofluorescencia. Cuatro pacientes presentaron ampollas tensas y en uno flácidas. De contenido seroso en 4 casos y serosanguinolentas en un caso.- Cuatro pacientes presentaron prurito. No hubo compromiso de mucosas. En un caso se encontró signo de Nikolski positivo.
- 7.- En nuestros pacientes un caso tenía antecedente de carcinoma de ovario. Otro tenía una cardiopatía angioesclerótica.
- 8.- Todos los pacientes tenían antecedentes de tratamiento anteriores; tales como Canesten, Griseofulvina, Eurax, Yodo, Quadriderm, Andantol.
- 9.- La dosis de Prednisona al iniciar el tratamiento varió entre 60 a 100 mgs., dosis de mantenimiento 10 mgs. La mejoría se observó en todos los pacientes antes del mes a ninguno se le ha suspendido dosis de mantenimiento.
- 10.- En nuestros pacientes el tiempo de evolución de la enfermedad varió entre 3 semanas y un año. El tiempo de duración de cada lesión fue de 3 a 7 días. El tamaño de la ampolla osciló entre .2 cms a 3 cms. En 3 casos se observó eritema perilesional, en un caso no se presentó en otro no fue re-

gistrado este dato. Cicatriz en 2 casos.

11.- Los corticoides siguen siendo la droga de elección en el tratamiento de este padecimiento.

TERCERA PARTE

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AHMED, A.R.; HARDY, D.; Bullous pemphigoid family of autoimmune diseases. *Int. J. Dermatol.* 20 (8): 541-543, - 1981.
- 2.- AHMED, A.R.; KAPLAN, R.P.; HARDY, D.; FELDMAN, E.; PITT, - H.: Bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Int. J. Dermatol.* 21 (10): 594-598, 1982.
- 3.- AHMED, A.R.; KONQUI, A.; PARK, M.S.; TIWARI, J.L.; TERASAKI, P.I.: DR antigens in bullous pemphigoid. *Arch. - Dermatol.* 120:795 - 796, 1984.
- 4.- AHMED, A.R.; MOY, R.L.; CHIA, D.; BARNETT, E.V.; Immune - complexes in pemphigus and bullous pemphigoid. *Dermatologica*. 166 (4): 175-80, 1983.
- 5.- AMER, M.H.; AKHTAR, M.; MACKEY, D.M.; BUTLER, P.G.: Bullous pemphigoid after chemotherapy for choriocarcinoma. *Int. J. Dermatol.* 21 (1): 32-35, 1982.
- 6.- ANHALT, G.J.; BAHN, CH.F.; LABIB, R.S.; VOORHEES, J.J., - SUGAR, A.; DIAZ, L.A.: Pathogenic effects of bullous - pemphigoid autoantibodies on rabbit corneal epithelium.

J. Clin. Invest. 68: 1097-1101, 1981.

- 7.- ANHALT, G.J.; PATEL, H.; DIAZ, L.A.: Mechanisms of immunologic injury pemphigus and bullous pemphigoid. Arch. Dermatol. 119: 711-714, 1983.
- 8.- ASBRINK, E.; HOVMARK, A.: Serum IgE levels in patients with bullous pemphigoid and its correlation to the activity of the disease and anti-basement membrane zone-antibodies. Acta Derm. Venereol. 64 (3): 243-246, 1984.
- 9.- BARRIERE, H.; BUREAU, B.; WELIN, J.; STALDER, J.F.; BRISSON C.: Prurit "sine materia" et pemphigoide bulleuse. Ann. Dermatol. Venereol. 108: 445-448, 1981.
- 10.- BERNSTEIN, J.E.; MEDENICA, M.; SOLTANI, K.: Coexistence of localized bullous pemphigoid, morphea, and subcorneal-pustulosis. Arch. Dermatol. 117: 725-727, 1981.
- 11.- BEUTNER, E.H.; CHORZELSKI, T.P.; BEAN S.F.; Immunopathology of the skin 2a. Edición. A wiley medical publications. John and sons. Barcelona 1979.

- 12.- BLENKINSOPP, W.K.; HAFFENDEN, F.P.; FRY, L.; LEONARD, J.N.: Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, and bullous pemphigoid. *Am. J. Dermatopathol.* 5 (6): 547-554, 1983.
- 13.- BONNETBLANC, J.M.; SOUYRI, N.; ROUX, J.: Pemphigoide révélée par une lésion sur cicatrice. *Ann. Dermatol. Venerol.* 107 (10): 951, 1980.
- 14.- BRUN, P.; BARAN, R.: Pemphigoide bulleuse induite par la photochimiothérapie du psoriasis. A propos de 2 cas, avec revue de la littérature. *Ann. Dermatol. Venereol.* 109: 461-468, 1982.
- 15.- BUSHKELL, L.L.; JORDON, R.E.: Bullous pemphigoid: A cause of peripheral blood eosinophilia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 8 (5): 648-651, 1983.
- 16.- CALLEN, J.P.; McCALL, M.W.: Bullous pemphigoid and Hashimoto's thyroiditis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 5 (5): 558-560, 1981.
- 17.- CASADO, J.M.; SOTO, M.J.; CONTRERAS, R.F.: Pemphigoide ampolloso. Presentación de un caso localizado con lesiones papulosas urticariformes y con posible relación con

neoplasia visceral. Acta Derm. Sif. 72 (1-2): 43-48, 1981.

- 18.- CENTER, D.M.; WINTROUB, B.V.; AUSTEN, K.F.: Identification of chemoattractant activity for lymphocytes in blister fluid of patients with bullous pemphigoid: evidence for the presence of a lymphokine. J. Invest. Dermatol. 81 (3): 204-208, 1983.
- 19.- CLAYTON, C.A.; BURNHAM, T.K.; Systemic lupus erythematosus and coexisting bullous pemphigoid: Immunofluorescent investigations. J. Am. Acad. Dermatol. 7 (2): 236-245, 1982.
- 20.- CHUANG, T.Y.; KORKIJ, W.; SOLTANI, K.; CLAYMAN, J.; COOK, J.: Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case - control study. J. Am. Acad. Dermatol. 11 (6): 1099-1102, 1984.
- 21.- DAHJ, M.V.; FALK, R.J.; CARPENTER, R.; MICHAEL, A.F.: Deposition of the membrane attack complex of complement in bullous pemphigoid. J. Invest. Dermatol. 82 (2): 132-135, 1984.

- 22.- DEGOS, R.: Dermatologie. Flammarion Medicine Sciences. - Francia 1981.
- 23.- de JONG, M.C.; van der MEER, J.B.; de NIJS, J.A.; van der PUTTE, S.C.: Concomitant immunohistochemical characteristics of pemphigoid and dermatitis herpetiformis in a patient with atypical bullous dermatosis. Acta Derm. Venereol. 63 (6): 476-482, 1983.
- 24.- DUBERTRET, L.; BERTAUX, B.; FOSSE, M.; TOURAINE, R.: Cellular events leading to blister formation in bullous-pemphigoid. B.J. Dermatol. 104:615 - 624, 1980.
- 25.- DVORAK, A.M.; MIHM, M.C.; OSAGE, J.E.; KWAN, T.H.; AUSTEN K.F.; WINTROUB, B.U.: Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: Eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from one patient. J. Invest. Dermatol. - 78 (2): 91 - 101, 1982.
- 26.- FITPATRICK, T.B.; ELSEN, A.Z.; WOLFF, K.; FREEDBERG, I.M.; AUSTEN, K.F.: Dermatologia en Medicina General. 2a. Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. 1980.

- 27.- FOX, B.J.; ODOM, R.B.; FINDLAY, R.F.: Erythromycin therapy in bullous pemphigoid: Possible anti-inflammatory effects. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7 (4): 504-510, 1982.
- 28.- FRY, L.; SEAH, P.P.; *Inmunología de las enfermedades de la piel.* 1a. Edición. Editorial Jims. 1977.
- 29.- GAMMON, W.R.; BRIGGAMAN, R.A.; WOODLEY, D.T.; HEALD, P.W.; WHEELER, C.E.: Epidermolysis bullosa acquisita a pemphigoid-Like disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 11 (5): 820 - 832, 1984.
- 30.- GAMMON, W.R.; INMAN, A.O.; WHEELER, C.E.: Difference in complement-dependent chemotactic activity generated by bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita immune complexes: Demonstration by leukocytic attachment and organ culture methods. *J. Invest. Dermatol.* 33 (1): 57-61, 1984.
- 31.- GAMMON, W.R.; LEWIS, D.M.; CARLO, J.R.; SAMS, W.M.; WHEELER, C.E.: Pemphigoid antibody mediated attachment of peripheral blood leukocytes at the dermal-epidermal junction of human skin. *J. Invest. Dermatol.* 75 (4): 334-339, 1980.

- 32.- GAMMON, W.R.; MERRITT, C.C.; LEWIS, D.M.; SAMS, W.M.; CARLO, J.R.; WHEELER, C.E.: An in vitro model of immune - complex-mediated basement membrane zone separation caused by pemphigoid antibodies, leukocytes, and complement. *J. Invest. Dermatol.* 78 (4): 285-290, 1982.
- 33.- GAMMON, W.R.; MERRITT, C.C.; LEWIS, D.M.; SAMS, W.M.; WHEELER, C.E.; CARLO, J.R.; Functional evidence for complement-activating immune complexes in the skin of patients with bullous pemphigoid. *J. Invest. Dermatol.* 78 (1): 52 - 57, 1982.
- 34.- GIANNINI, J.M.; CALLEN, J.P.; GRUBER, G.G.: Bullous pemphigoid and rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 4 (6): 695-697, 1981.
- 35.- GORARD, W.; INGARGIOLA, F.; TAVERNIER, B.; JUSTRABO, E.; LAMBERT, D.: Lichen plan pemphigoide et puvathérapie. *Ann. Dermatol. Venereol.* 110: 69-74, 1983.
- 36.- GOLDBERG, D.J.; SABOLINSKI, M.; BYSTRYN, J.C.: Regional variantion the expression of bullous pemphigoid antigen- and location of lesions in bullous pemphigoid. *J. Invest. Dermatol.* 82 (4): 326-328, 1984.

- 37.- GOULON, M.; COMBES, A.; CHESNEAU, A.M.; BOURNEBIAS, I.; -
Polyradiculonévrite associée a une pemphigoïde bulleu-
se. *Nouv. Presse. Méd.* 8 (5): 335-337, 1979.
- 38.- GREKIN, P.M.; LEVY, G.N.; KING, A.J.; DIAZ, L.A.: Some -
biochemical properties of pemphigoid antigen bound to -
the surface of dissociated epidermal basal cells. *J. -
Invest. Dermatol.* 76 (3): 190-192, 1981.
- 39.- GRUBER, C.G.; OWEN, L.G.; CALLEN, J.P.: Vesicular pemphi-
goid. *J. Am. Acad. Derm.* 3 (6): 619-622, 1980.
- 40.- HANNO, R.; FOSTER, D.R.; BEAN, S.F.: Brunsting-Perry cica-
tricial pemphigoid associated with bullous pemphigoid.-
J. Am. Acad. Dermatol. 3 (5): 470-473, 1980.
- 41.- HERNANDEZ, A.I.; SANCHEZ, P.G.; MORENO, G.J.; CAMACHO, -
M.E.: Pemphigoïde ampuloso en un lactante de cinco me-
ses. *Med. Cut. I.L.A.* X: 391-394, 1982.
- 42.- HODGE, L.; MARSDEN, R.A.; BLACK, M.M.; BHOGAL, B.; CORBETT
M.F.: Bullous pemphigoid: the frequency of mucosal in-
volvement and concurrent malignancy related to indirect
immunofluorescence findings. *B. J. Dermatol.* 105: 65 -
69, 1981.

- 43.- HOLMES, R.; BLACK, M.M.; WILLIAMSON, D.M.; SCUTT, R.W.: - Herpes gestationis and bullous pemphigoid: a disease - spectrum, B.J. Dermatol. 103: 535-541, 1980.
- 44.- HOW, J.; BEWSHER, P.D.; STANKLER, L.; Bullous pemphigoid, polymyalgia rheumatica and thyroid disease. B. J. Dermatol. 103:201-204, 1980.
- 45.- JABLONSKA, S.; CHORZELSKI, T.: When and how to use sulfones in bullous diseases. Int. J. Dermatol. 20 (2): 103-105, 1981.
- 46.- JAMES, W.D.: Bullous pemphigoid, myasthenia gravis, and thymoma. Arch. Dermatol. 120: 397-398, 1984.
- 47.- JAWITZ, J.; KUMAR, V.; NIGRA, T.P.; BEUTNER, E.H.: Vesicular pemphigoid vs dermatitis herpetiformis. 10 (5): 892-896, 1984.
- 48.- JEFFES, E.W.; YAMAMOTO, R.S.; AHMED, A.R.; GRANGER, C.A.: Lymphotoxin detected in the blister fluid of bullous pemphigoid patients. J. Clin. Immunol. 4 (1): 31-35, 1984.

- 49.- KASHIHARA, M.; DANNO, K.; MIYACHI, Y.; HORIGUCHI, Y.; -
IMAMURA, S.: Bullous pemphigoid-like lesions induced -
by phenacetin. Arch. Dermatol. 120: 1196-1199, 1984.
- 50.- KIEFFER, M.; BARNETSON, R.: Increased gliadin antibodies-
in dermatitis herpetiformis and pemphigoid. B. J. Der-
matol. 108: 673-678, 1983.
- 51.- KING, A.J.; SCHWARTZ, S.A.; LOPATIN, D.; VOORHEES, J.J.;-
DIAZ, L.A.: Suppressor cell function is preserved in -
pemphigus and pemphigoid J. Invest. Dermatol. 79 (3):-
183-185, 1982.
- 52.- KUMAR, V.; YARBROUGH, CH.; BEUTNER, E.H.: Complement-fi--
xing intercellular antibodies in a case of cicatricial
pemphigoid. Arch. Dermatol. 116: 812-814, 1980.
- 53.- KIRSTI, K.; HELIN, H.; Pemphigoid vegetans. Arch. Derma--
tol. 117: 56-58, 1981.
- 54.- LANE, A.T.; HELM, K.F.; GOLDSMITH, L.A.: Identification-
of bullous pemphigoid, pemphigus, laminin, and ancho--
ring fibril antigens in human fetal skin. J. Invest. -
Dermatol. 84 (1): 27 - 30, 1985.

- 55.- LANG, P.G.; MAIZE, J.C.: Coexisting lichen planus and bullous pemphigoid or lichen planus pemphigoides. J. Am. Acad. Dermatol. 9 (1): 133-140, 1983.
- 56.- LASKARIS, G.; NICOLIS, G.: Immunopathology of oral mucosa in bullous pemphigoid. Oral surg. 50 (4): 340-345, 1980.
- 57.- LASKARIS, G.; SKLAVOUNOU, A.; STRATIGOS, J.: Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris. Oral Surg. 54 (6): 656-662, 1982.
- 58.- LEE, CH. W.; JORDON, R.E.: The complement system in bullous pemphigoid. VII. Fixation of the regulatory protein BIH globulin by pemphigoid antibody. J. Invest. Dermatol. 75 (6): 465-469, 1980.
- 59.- LEVER, W.F.; SCHAUMBURG, L.G.: Histopatología de la piel, 5a. Edición Inter-Médica, 1979.
- 60.- LYNFIELD, Y.L.; GREEN, K.; GOPAL, R.: Bullous pemphigoid and multiple autoimmune diseases. Alopecia universalis, bullous pemphigoid, hypothyroidism, rheumatoid arthritis, and neutropenia in one patient. J. Am. Acad. Dermatol. 9 (2): 257-261, 1983.

- 61.- MIEROT, Y.; FAUCHER, F.; DIDIERJEAN, L.; SAURAT, J.H.: -
Loss of bullous pemphigoid antigen in peritumoral lacu-
nas of basal cell carcinomas Acta. Derm. Venereol. 64-
(3): 209-213. 1984.
- 62.- MIYAGAWA, S.; ISHII, H.; KITAMURA, W.; SAKAMOTO, K.: Bu-
llones pemphigoid in a man and his nephew. Arch. Derma-
tol. 119: 605-606, 1983.
- 63.- MURATA, Y.; TANI, M.; KUMAND, K.: Localized chronic pem-
phigoid of Brunsting-Perry. Arch. Dermatol. 119: 921 -
925, 1983.
- 64.- NAITO, K.; MORIOKA, S.; OGAWA, H.: The pathogenic mecha-
nisms of blister formation in bullons pemphigoid. J. -
Invest. Dermatol. 79 (5): 303-306. 1982.
- 65.- NIEBOER, C.; BOORSMA, D.M.; WOERDEMAN, M.J.: ImmunoElec-
tron microscopic findings in cicatricial pemphigoid: -
their significance in relation to epidermolysis bullo-
sa acquisita. B.J. Dermatol. 106: 419-422, 1982.
- 66.- NIEBOER, C.; van LEEUWEN, H.J.: IgE in the serum and on -
mast cells in bullous pemphigoid. Arch. Dermatol. 116:
555-557, 1980.

- 67.- NISHIOKA, K.; HASHIMOTO, K.; KATAYAMA, I.; SARASHI, CH.; -
KUBO, T.; SANO, S.: Eosinophilic spongiosis in bullous pemphigoid. Arch. Dermatol. 120: 1166-1168, 1984.
- 68.- OIKARINEN, A.I.; ZONE, J.J.; AHMED, A.R.; KIISTALA, U.; -
UITTO, J.: Demonstration of collagenase and elastase -
activities in the blister fluids from bullous skin di-
seases, comparison between dermatitis herpetiformis --
and bullous pemphigoid. J. Invest. Dermatol. 81 (3): -
261-266. 1983.
- 69.- PATEL, H.P.; ANHALT, G.J.; DIAZ, L.A.: Bullous pemphigoid
and pemphigus vulgaris. Annals of allergy. 50: 144-150
1983.
- 70.- PENICHE, J.; HERNANDEZ, P.E.; SAUL, A.; Penfigoide buloso.
IV Congreso Mexicano de Dermatología. Tampico, 1967.
- 71.- PERSON, J.R.: Hydrostatic bullae and pretibial pemphi-
goid. Int. J. Dermatol. 22 (4): 237-238, 1983.
- 72.- REDMAN, R.S.; THORNE, G.E.: Cicatricial pemphigoid in a -
patient with systemic lupus erythematosus. Arch. Derma-
tol. 117:109 - 111, 1981.

- 73.- RENOUX, M.; PAULAY, A.M.; CARLI-BASSET, C.; LORETTE, G.;-
RENOUX, G.: Corrélation entre la réactivité immunitaire et l'évolution clinique dans un cas de pemphigoïde-bulleuse. *Ann. Dermatol. Venereol.* 107 (11): 1095- -
1096, 1980.
- 74.- ROGERS, R.S.; SEEHAFFER, J.R.; PERRY, H.O.: Treatment of -
cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with -
dapsone. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6 (2): 215-223, 1982.
- 75.- ROUJEAU, J.C.; GUILLAUME, J.C.; MOREL, P.; CRICKY, B.; -
DALLE, E.; DOUTRE, M.S.; GUILLOT, B.; GODARD, W.; -
GORIN, I.; LABELLE, B.: Plasmas exchange in bullous -
pemphigoid. *Lancet.* 2 (8401): 486-488, 1984.
- 76.- RUSSELL, J.R.; GOOLAMALI, S.K.; IgA bullous pemphigoid: -
distinct blistering disorder. *B.J. Dermatol.* 102: 719-
724, 1980.
- 77.- SAMS, W.M.; GAMMON, W.R.: Mechanism of lesion productions
in pemphigus and pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* -
6 (4): 431-449, 1982.
- 78.- SAUL, A.: Lecciones de dermatologia. 10a. Edición. Fran--
cisco Méndez Cervantes. México, D.F. 1983.

- 79.- SAURAT, J.H.: Pemphigoide bulleuse de l'enfant. Ann. -
Pediatri. 29 (1): 40-44, 1982.
- 80.- SCAPARRO, E.; BORGHI, S.; REBORA, A.: Kaposi's sarcoma af-
ter immunosuppressive therapy for bullous pemphigoid.-
Dermatologica. 169 (3): 156-159, 1984.
- 81.- SIEGEL, J.; EAGLSTEIN, W.H.: High-dose methylprednisolone
in the treatment of bullous pemphigoid. Arch. Dermatol.
120:1157-1166, 1984.
- 82.- SMOLLE, J.; KERL, H.: Pitfalls in the diagnosis of pemphig-
us vulgaris (early pemphigus vulgaris with features -
of bullous pemphigoid) Am. J. Dermatopathol. 6 (5): -
429-435, 1984.
- 83.- STANLEY, J.R.: The importance of pemphigoid antigen in -
the normal structure and function of the epidermis. -
Journal of the association of military dermatologists,
VIII (2): 13-15, 1982.
- 84.- STANLEY, J.R.; HAWLEY-NELSON, P.; POIRIER, M.; KATZ, S.I.
YUSPA, S.H.: Detection of pemphigoid antigen, pemphi-
gus antigen, and keratin filaments by indirect immuno-
fluorescence in cultured human epidermal cells. J. In-

vest. Dermatol. 75 (5): 183-186, 1980.

- 85.- STANLEY, J.R.; HAWLEY-NEILSON, P.; YAAR, M.; MARTIN, G.R.; KATZ, S.I.: Laminin and bullous pemphigoid antigen are distinct basement membrane proteins synthesized by epidermal cells. J. Invest. Dermatol 82 (6): 456-459, 1982.
- 86.- STOLL, D.M.; KING, L.E.: Association of bullous pemphigoid with systemic lupus erythematosus. Arch. Dermatol. 120: 362-366, 1984.
- 87.- SZABO, E.; HUSZ, S.; KOVACS, L.: Coexistent atypical bullous pemphigoid and systemic lupus erythematosus. B.-J. Dermatol. 104: 71-75, 1981.
- 88.- TANAKA, T.; OGINO, A.; OGURA, K.; NAKAGAWA, K.: A case of bullous pemphigoid and transitional cell carcinoma of the bladder. Arch. Dermatol. 119:704-705, 1983.
- 89.- TAPPEINER, G.; KONRAD, K.; HOLUBAR, K.: Erythrodermic bullous pemphigoid J. Am. Acad. Dermatol. 6 (4): 439-492 1982.

- 90.- THIERS, B.H.: Bullous pemphigoid. J. Am. Acad. Dermatol. -
6 (6): 1103-1106, 1982.
- 91.- TROST, T.H.; STEIGLEDER, G.K.; BODEAUX, E.: Immuno-elec--
tron microscopical investigations with a new tracer: -
peroxidase-labeled protein a: application for detec--
tions fo pemphigus and bullous pemphigoid antibodies.-
J. Invest. Dermatol. 75 (4): 323-330, 1980.
- 92.- UMBERT, P.; TOVAR, R.; VILLA,; PUJALES,; CARCIA.: Psoria-
sis y penfigoide Estudio clínico e inmunológico. Actas
Dermo. Sif. 3: 134-185, 1980.
- 93.- VAN JOOST, T.H.; FABER, W.R.; MANUEL, H.R.: Grud-induced-
anogenital cicatricial pemphigoid. B.J. Dermatol. 102:
715-718. 1980.
- 94.- VENENCIE, P.Y.; ROGERS, R.S.; SCHROETER, A.L.: Bullous -
pemphigoid and malignancy. relationship to indirect -
immunofluorescent findings. Acta Derm. Venereol. 64 -
(7): 316-319, 1984.
- 95.- WEICAND, D.A.; BURGOLF, H.C.: Benign mucous membrane pem-
phigoid in a wife and husband. Arch, Dermatol, 119: -
59-60, 1983.

- 96.- WOODLEY, D.; DIDIERJEAN, L.; REGNIER, M.; SAURAT, J.; -
PRUNIERAS, M.: Bullous pemphigoid antigen synthesized-
in vitro by human epidermal cells. J. Invest. Derma--
tol. 75 (2): 148-151, 1980.
- 97.- WOODLEY, D.; SAURAT, J.H.; PRUNIERAS, M.; REGNIER, M.: -
Pemphigoid, pemphigus and Pr antigens in adult human -
keratinocytes grown on nonviable substrates. J. Invest.
Dermatol. 79 (1): 23-29, 1982.
- 98.- YAMASAKI, Y.; NISHIKAWA, T.: Ultrastructural localization
of in vitro binding sites of circulating anti-basement-
membrane zone antibodies in bullous pemphigoid. Acta -
Derm. Venereol. 63 (6): 501-506, 1983.
- 99.- YUNG, CH.; SOLTANI, K.; LORINCZ, A.L.: Pemphigoid nodula-
ris. J. Am. Acad. Dermatol. 5 (1): 54-60, 1981.
- 100.- ZHU, X.J.; BYSTRYN, J.C.: Heterogeneity of pemphigoid -
antigens. J. Invest. Dermatol. 80 (1): 16-20, 1983.