



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PENFIGOIDE. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS  
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**

**TEMA DE TESIS RECEPCIONAL**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. CONCEPCION DEL C. DEL RIO RAMIREZ**

**JEFE DE SERVICIO: DR. AMADO SAUL CARRERA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. MAUD MESSINA ROBLES**



**MEXICO, D. F.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**1988**



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 esta 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.

## INDICE

INTRODUCCION . . . . .	1
ASPECTOS HISTORICOS . . . . .	2
MEMBRANA BASAL EPIDERMICA . . . . .	5
GENERALIDADES . . . . .	15
CLASIFICACION CLINICA . . . . .	16
HISTOPATOLOGIA . . . . .	36
MICROSCOPIA ELECTRONICA . . . . .	39
ESTUDIO INMUNOPATOLOGICO . . . . .	42
MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA . . . . .	45
ETIOPATOGENIA . . . . .	46
DIAGNOSTICO . . . . .	63
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL . . . . .	63
TRATAMIENTO . . . . .	70
CURSO Y PRONOSTICO . . . . .	76
ESTUDIO CLINICO . . . . .	78
OBJETIVOS . . . . .	78
MATERIAL Y METODOS . . . . .	78
RESULTADOS . . . . .	80
CASOS CLINICOS ILUSTRATIVOS . . . . .	97
CONCLUSIONES . . . . .	104
BIBLIOGRAFIA . . . . .	106

## INTRODUCCION

Durante muchos años el penfigoide fué confundido — con otras enfermedades ampollasas, gracias a los estudios histo patológicos y de inmunofluorescencia se han establecido crite — rios diagnósticos que permiten al clínico clasificar las enferme — dades ampollasas con mayor precisión, permitiendo valorar me — jor el pronóstico y el plan de tratamiento.

Un punto de gran importancia para el entendimiento del penfigoide ha sido el estudio de la estructura, función y com — posición de la membrana basal epidérmica. Actualmente se en — cuentra perfectamente identificado el antígeno responsable de la enfermedad, aunque se desconoce el estímulo que origina la pro — ducción de anticuerpos.

En las dos últimas décadas ha habido una notable ex — pansion de conocimientos respecto al mecanismo de producción de las lesiones en las enfermedades ampollasas inmunológicas, el entendimiento de estos mecanismos hace que el médico los a — proveche para un manejo más racional.

En el presente trabajo se hace una revisión de 19 ca — sos de penfigoide vistos en un período de 10 años en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S. S. Se anali — zan aspectos clínicos, histológicos, inmunológicos y la asocia — ción con otras enfermedades principalmente autoinmunes y neo — plásicas.

## ASPECTOS HISTORICOS.

La enfermedad fué reconocida por primera vez por Lever en 1953, bajo la denominación de penfigoide ampollar, término que fué empleado por las similitudes clínicas con el pénfigo -- vulgar pero en ausencia histológica de acantolisis. Antes de ser individualizado fué considerado por la escuela francesa como la variante bulosa de la dermatitis herpetiforme y por las escuelas -- anglosajona y alemana como una variante benigna del pénfigo -- vulgar (34, 58, 62, 113).

Rook y Waddington (1953) opinan que el término penfigoide ampollar es un pleonasma y sugieren la designación de penfigoide (81, 113).

Prakken (1953) sugiere el término de parapénfigo, porque en la literatura europea el término de penfigoide se utilizaba para designar al impétigo buloso del recién nacido (81), Kogoj propone el término de dermatitis penfigoide (113).

Brunsting y Perry (1957) describen 7 pacientes con ampollas recurrentes de cabeza y cuello que curaban con cicatrices atróficas (90).

Mac Vicar y Graham (1966) describen 10 casos similares a los de Brunsting y Perry y sugieren el nombre de penfigoide crónico localizado (61, 90).

Lever y Civatte (1950) identifican al penfigoide cicatrizal o penfigoide benigno de las membranas mucosas como una entidad clínica separada del pénfigo, que afectaba predominantemente las membranas mucosas con mínima afectación cutánea (91). Sin embargo, Thost desde 1917 identificó a esta entidad con el nombre de pénfigo mucoso benigno, separándolo de los casos de pénfigo que afectaban las membranas mucosas (69).

Beutner y cols. (1965) describen diferentes tipos de anticuerpos dirigidos contra la membrana basal epidérmica en el -- penfigoide y contra el espacio intercelular en el pénfigo (35).

Jordan y cols. (1967) definieron las características inmunopatológicas del penfigoide y demostraron la existencia de -- IgG unida a la membrana basal y anticuerpos circulantes en el -- suero de estos pacientes (2, 61).

Bean y cols. (1976) describieron la variante vesicular del penfigoide (61, 63).

Winkelmann y Su (1979) describieron el penfigoide vegetante (63) y Honeyman y cols., reportaron 20 pacientes con erupción polimorfa crónica con características clínicas, histológicas -- y en ocasiones inmunológicas de penfigoide (63).

Levine y cols. (1979) describen un paciente cuya variedad llaman penfigoide dishidrosiforme (98).

**Rogers y cols. (1982) proponen el término de penfigoi-  
de oral localizado, para los casos de gingivitis descamativa que —  
presentaban características de penfigoide cicatrizal (63).**

### MEMBRANA BASAL EPIDERMICA

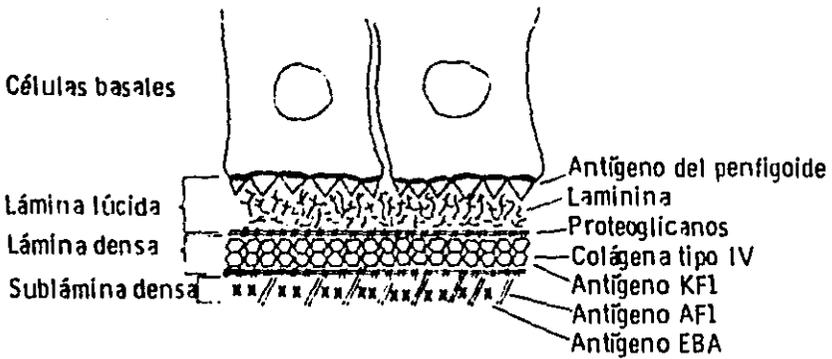


FIGURA 1

## MEMBRANA BASAL EPIDERMICA

Es de gran importancia el conocimiento de la estructura, función y composición de la membrana basal epidérmica, para el entendimiento de varias enfermedades de la piel particularmente las enfermedades ampollasas.

Los componentes de la zona de la membrana basal (ZMB), son importantes para conservar la unión de la epidermis con la dermis, mantener una epidermis funcional y proliferativa, conservar la arquitectura tisular y reepitelizar heridas.

Está constituida por cuatro componentes mayores:

1. Membrana plasmática de las células basales.
2. Lámina lúcida.
3. Lámina densa.
4. Sublámina densa.

El primer componente es la membrana plasmática de las células situadas a lo largo de la capa basal, principalmente queratinocitos y algunas células de Merckel que se apoyan en la membrana basal. Los hemidesmosomas están situados a lo largo de la superficie dérmica de la membrana plasmática de los queratinocitos basales. Vesículas picnóticas también se encuentran frecuentemente a lo largo de la membrana plasmática de las células basales (71, 73).

El segundo componente es una área electroluminosa llamada lámina lúcida, tiene un grosor de 20 a 40 nm y está

constituída por laminina y antígeno del penfigoide. La laminina es una glicoproteína con peso molecular de 1,000,000, contiene tres cadenas A de 200,000 daltons cada una y una cadena B de 400,000 daltons, es un componente abundante de todas las membranas basales y es sintetizada por células epidérmicas, endoteliales, musculares y otras células epiteliales (59).

#### ANTIGENO DEL PENFIGOIDE.

Es un polipéptido con un peso molecular que varía de 220,000 a 240,000 daltons. El tipo y el total de antígenos del penfigoide expresados en la piel, varía de persona a persona (52). - En contraste con otros componentes de la ZMB que están presentes en todas las membranas basales, este antígeno se localiza en epitelios escamosos estratificados y ha sido encontrado también - en uretra, vejiga, bronquios, tráquea y vesícula biliar (57, 106, 108).

Estudios de inmunofluorescencia y microscopía inmunoelectrónica concluyen que el antígeno tiene dos localizaciones: una extracelular en la lámina lúcida en estrecha relación con la membrana plasmática celular y otra intracelular en vacuolas intracitoplasmáticas, las cuales representan los hemidesmosomas internalizados (71, 72, 92, 117).

Goldberg y cols demostraron que hay variaciones regionales en la expresión del antígeno en diferentes sitios de la piel humana. Gran expresión del antígeno fué encontrado en su superficies flexoras de brazos, piernas y muslos. Expresión inter-

media en tronco, rodillas y región extensora de muslo. La expresión fué mínima o ausente en piel cabelluda, cara y superficies extensoras de brazo. La correlación entre la expresión del antígeno y la localización de las lesiones sugiere fuertemente que — esta distribución está influenciada por variaciones regionales en la expresión del antígeno (fig. 2) (40).

El antígeno ha sido identificado en piel normal y es — sintetizado por las células basales epidérmicas en cultivo de queratinocitos. Está definido inmunológicamente por anticuerpos — presentes en el suero de pacientes con penfigoide (50, 58, 79, — 107).

Su función no ha sido determinada pero se han pro— puesto las siguientes funciones:

- Dirigir la diferenciación normal del queratinocito, ya que se ha visto que en pacientes con carcinoma basocelular — la membrana basal es selectivamente deficiente en antígeno del penfigoide.
- Sustrato de enlace de las células basales durante la migración celular en la curación de heridas y,
- Participar en la adhesión de la epidermis a la ZMB (57, 68).

La lámina densa es el tercer componente de la mem— brana basal, es una área electrodensa de apariencia amorfa, con un grosor aproximado de 30 a 60 nm de ancho. Está constituida — por colágena tipo IV, proteoglicanos y antígeno KFl. Algunos au— tores llamaron a la combinación de lámina lúcida y lámina densa, lámina basal.

## EXPRESION DEL ANTIGENO DEL PENFIGOIDE

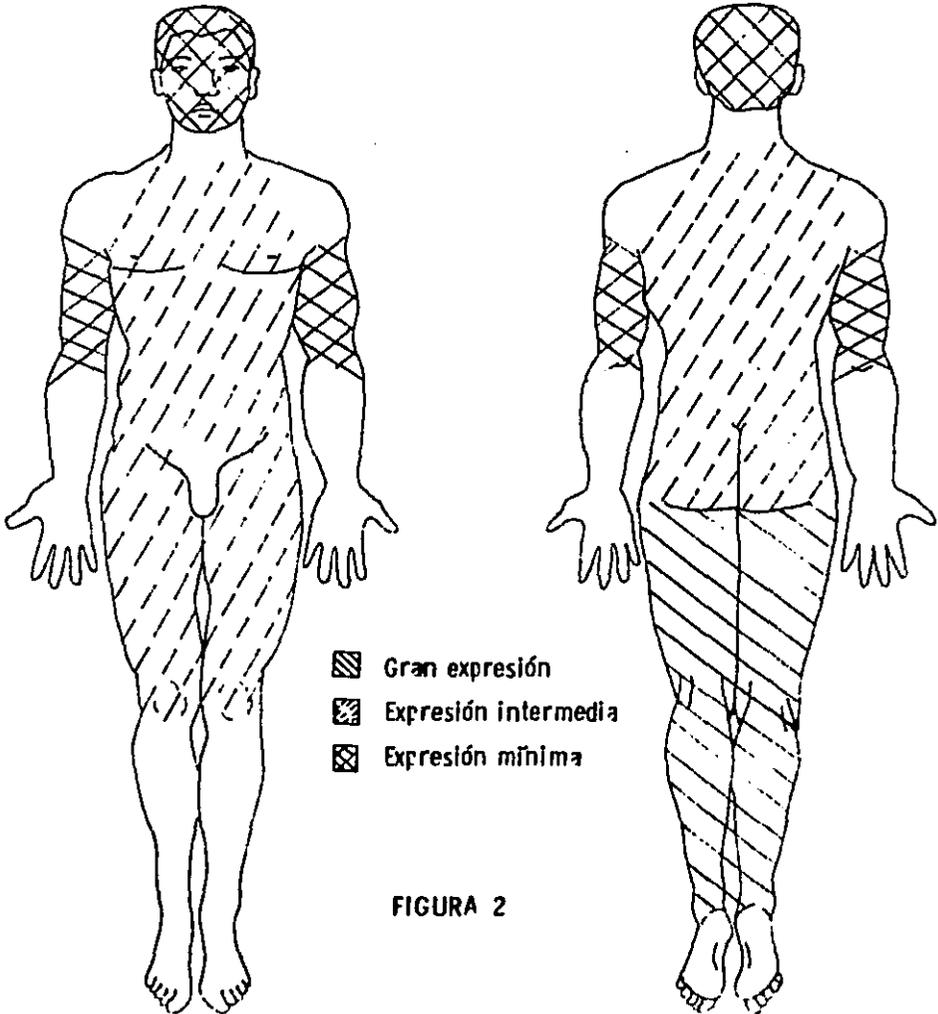


FIGURA 2

Colágena tipo IV es el componente estructural más importante de todas las membranas basales, tiene un peso molecular de 400,000 y está constituida por dos cadenas diferentes -- llamadas pro $\alpha$ 1 de 185,000 daltons y pro $\alpha$ 2 de 170,000 daltons. Por microscopía inmunoelectrónica ha sido localizada en la lámina densa de la ZMB epidérmica.

Los proteoglicanos son constituyentes de todas las membranas basales, están formados por un núcleo proteico y cadenas de heparán sulfato, su peso molecular varía de 120,000 a 750,000. Hassel y cols. aislaron un proteoglicano llamado BM1, que es específico de las membranas basales. Estudios de microscopía inmunoelectrónica utilizando anticuerpos purificados del proteoglicano - BM1, han demostrado unirse a sitios epidérmicos y dérmicos de la lámina densa.

El antígeno KF1, químicamente no está todavía caracterizado, tiene una distribución tisular restringida a membranas basales de epitelios estratificados. Está definido por su reactividad con anticuerpos monoclonales KF1. Su función es desconocida, pero ha sido demostrado que no está presente en pacientes con la variedad autosómica recesiva de la epidermolísis bulosa distrofica y marcadamente disminuido en la forma autosómica dominante, sugiriendo que puede ayudar a mantener la integridad de la ZMB.

La sublámina densa está constituida por fibrillas de anclaje que contienen los antígenos AF1 y AF2, el antígeno de la epidermolísis bulosa adquirida, fibronectina, haces microfibrilares y fibras colágenas.

Las fibrillas de anclaje son estructuras cruzadas de bandas gruesas que alternan con bandas delgadas, nacen en la lámina densa y se extienden dentro de la dermis; los haces microfibrilares se extienden de la lámina densa a la dermis en donde - en ocasiones están asociadas con fibras elásticas. Los antígenos de las fibrillas de anclaje son definidos por su reactividad con anticuerpos monoclonales AF1 y AF2, estos anticuerpos reaccionan con la ZMB de la piel y de otros tejidos que contienen fibrillas de anclaje. Como los antígenos KF1, estos anticuerpos no se unen a la piel de la forma recesiva de la epidermolisis bulosa distrófica, la piel de estos pacientes es conocido que es muy deficiente o totalmente desprovista de fibrillas de anclaje. Químicamente estos antígenos no están caracterizados.

El antígeno de la epidermolisis bulosa adquirida es un antígeno de la sublámina densa que no está correlacionado con las fibrillas de anclaje, tiene un peso molecular de 145,000 y - 290,000 daltons. Se caracteriza por su reactividad con suero de pacientes con epidermolisis bulosa adquirida.

La fibronectina es una glicoproteína con peso molecular de 450,000 daltons, aislada de plasma y tejidos de vertebrados. Está presente en matrices de tejidos conectivos, en superficies celulares y en algunas membranas basales. Se ha visto que juega un papel en la diferenciación celular, en la organogénesis y en el potencial metastásico de células tumorales. No está claro si la fibronectina es un componente integral de la ZMB epidérmica o si solamente está estrechamente asociada a ella.

Otros componentes de la ZMB continuamente identifi

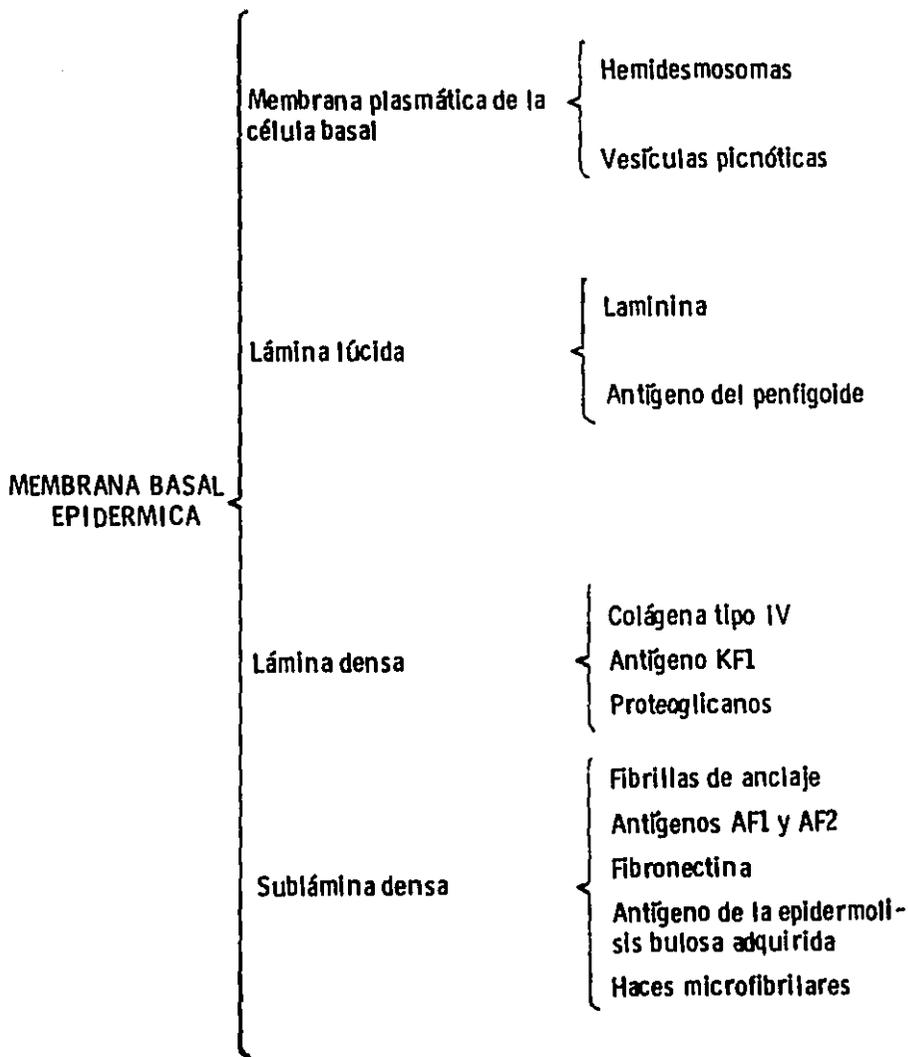
cados pero de localización ultraestructural desconocida son: nidogen, entactic y colágena tipo V (121).

## ONTOGENIA DE LOS CONSTITUYENTES DE LA MEMBRANA BASAL

Utilizando anticuerpos mono y policlonales, Fine y cols. demostraron una secuencia ordenada de la aparición de los componentes de la ZMB en la piel humana (57).

Las láminas lúcida y densa están integralmente formadas a las 5 y 6 semanas de edad gestacional. Colágena tipo IV y laminina están presentes tempranamente, mientras que el antígeno del penfigoide y el antígeno KF1 no son detectables antes de las 10 y 16 semanas respectivamente. Muller y cols. y Varelzidis y cols. detectaron el antígeno del penfigoide a las 12 y 16 semanas respectivamente (32, 57).

Lane y cols. estudiaron 83 biopsias de piel tomadas de 32 fetos humanos, encontrando que el antígeno del penfigoide -- fué desarrollado por primera vez en palmas y plantas a las 9 semanas de edad gestacional y estuvo presente en otros sitios a las 17 semanas (59).



**CUADRO 2**  
**CARACTERISTICAS DE LOS COMPONENTES DE LA MEMBRANA BASAL**

<b>COMPONENTE</b>	<b>PESO MOLECULAR</b>	<b>DISTRIBUCION</b>	<b>LOCALIZACION ULTRAESTRUCTURAL EN LA PIEL</b>
<b>Colágena tipo IV</b>	400,000	Ubicua	Lámina densa
Pro 1	185,000		
Pro 2	170,000		
<b>Laminina</b>	800,000 a 1,000,000	Ubicua	Lámina lúcida
<b>Subunidades</b>	220,000 y 440,000		
<b>Proteoglicanos</b>	120,000 a 750,000	Ubicua	Sitios epidérmicos y dérmicos de la lámina densa
<b>Antígeno del penfigoide</b>	220,000 a 240,000	Epitelios escamosos estratificados	Lámina lúcida
<b>Antígeno KF1</b>	?	Epitelios escamosos estratificados	Lámina densa
<b>Antígenos AF1 y AF2</b>	?	*	Fibrillas de anclaje
<b>Antígeno de la epidermo- lisis bulosa adquirida</b>	290,000 y 145,000	?	Sublámina densa
<b>Nidogen</b>	100,000 a 150,000	Ubicua	?
<b>Entactic</b>	150,000	?	?
<b>Colágena tipo V</b>	300,000	?	?
<b>Fibronectina</b>	450,000	**	Sublámina densa

\* Reacciona con tejidos de membranas basales que se conoce contienen fibrillas de anclaje.

\*\* No es un componente integral de la membrana basal.

**GENERALIDADES.****DEFINICION.**

El penfigoide es una enfermedad ampollosa crónica, de naturaleza autoinmune con predominio en la edad avanzada, autolimitada y caracterizada por ampollas subepidérmicas (15, 58, - 34, 70, 95).

**EPIDEMIOLOGIA.**

El penfigoide es una enfermedad rara. En un estudio - realizado en el Centro Dermatológico Pascua en un lapso de 10 años de 1974 a 1984, de un total de 300,000 pacientes estudiados - en la consulta externa solo 20 pacientes correspondieron a penfigoide 0.006% (35).

**EDAD.**

El penfigoide es una enfermedad que afecta a personas de edad avanzada (11, 34). La mayor incidencia es de la 6a. a la - 8a. década de la vida. Según diversas estadísticas la mayoría de - los pacientes tenían 60 años. Rook refiere que el 80% de los pa - cientes son mayores de 60 años, raramente ocurre antes de los - 40 años de edad (95). Existen casos reportados en niños (5, 21, - 26, 97, 119). La variedad de Brunsting-Perry ocurre más tempranamente entre la 5a. y la 6a. década (91). Existen cinco casos reportados de penfigoide cicatrizal en menores de 18 años (97).

**SEXO.**

En la mayoría de las series estudiadas, la enfermedad

afecta por igual a hombres y a mujeres, sin embargo puede haber predominio del sexo femenino por abajo de los 60 años (34, 58, 95). El penfigoide cicatrizal afecta a las mujeres más frecuentemente - en una proporción 2:1 (91).

#### RAZA.

No hay prevalencia incrementada de penfigoide en ningún grupo racial (34, 58, 95).

#### CLASIFICACION CLINICA.

Las típicas lesiones del penfigoide son ampollas tensas, grandes, que se presentan sobre piel eritematosa o normal de personas de edad avanzada. Sin embargo existen variantes clínicas - que cumplen con los criterios diagnósticos, histológicos e inmunológicos del penfigoide (3, 4, 5, 21, 32, 34, 47, 61, 63, 92, 97, 98, 119).

En el cuadro 3 se presentan las variantes clínicas que se conocen en la actualidad.

---

**VARIANTES CLINICAS DE PENFIGOIDE**

---

**PENFIGOIDE GENERALIZADO:**

- Penfigoide clásico
- Penfigoide vesicular
- Penfigoide polimorfo
- Penfigoide de la infancia

**PENFIGOIDE LOCALIZADO:**

- Penfigoide pretibial localizado
- Penfigoide dishidrosiforme

**PENFIGOIDE CON CICATRIZACION Y/O EN MUCOSAS:**

- Penfigoide cicatrizal (Penfigoide benigno de las membranas - mucosas)
- Penfigoide de Brunsting-Perry
- Penfigoide oral localizado

**PENFIGOIDE PAPULAR Y NODULAR****PENFIGOIDE VEGETANTE****PENFIGOIDE ERITRODERMICO****PENFIGOIDE SEBORREICO****HERPES GESTACIONAL**

## **PENFIGOIDE CLASICO.**

Es la variedad más común. Se inicia por lesiones inespecíficas en las extremidades las cuales pueden ser urticariales u ocasionalmente eczematosas, posteriormente aparecen las ampollas predominando en las caras internas de los muslos, las superficies flexoras de brazos, antebrazos y piernas, las axilas, las ingles y el abdomen inferior. Las ampollas son grandes, alcanzan de 5 a 7 cm, tensas, semiesféricas, de contenido usualmente seroso pero ocasionalmente puede ser hemorrágico, se presentan sobre piel de apariencia normal o eritematosa. Permanecen intactas por varios días y al romperse dejan erosiones que sanan rápidamente con hiperpigmentación residual pero sin cicatriz. En adición a las ampollas pueden existir manchas eritematosas, pápulas urticariales, erosiones y costras (3, 35, 58, 61, 63, 92).

El prurito es ausente o severo, en ocasiones puede haber prurito generalizado precediendo hasta por dos años a la aparición de ampollas (4).

## **LESIONES EN MUCOSAS.**

Las lesiones mucosas ocurren menos frecuentemente y con menor severidad que en el pénfigo vulgar (92). Las superficies mucosas más frecuentemente involucradas son la oral y la nasal. Otras mucosas como las del ano, vagina y esófago pueden estar afectadas (34).

La incidencia de lesión oral varía del 8 al 39% entre las diferentes series (7, 34, 45, 58, 61).

## CUADRO 4

## LESIONES EN MUCOSA ORAL EN PENFIGOIDE

AÑO	AUTOR PRINCIPAL	% DE AFECTACION
1977	Ahmed	8%
1977	Person y Rogers	39%
1979	Lever	33%
1980	Jordon	33%
1981	Hodge	33%

Las lesiones orales consisten en pequeñas ampollas, semejantes a las de la piel y pueden permanecer íntactas o romperse sanando rápidamente. En general son asintomáticas.

Iaskaris y Nicolis efectuaron estudios de inmunofluorescencia en 29 pacientes, 15 de ellos no presentaban lesiones en la mucosa oral y sin embargo el 80% tuvieron depósitos de IgG y C3 en la zona de la membrana basal, concluyendo que la cavidad oral puede estar involucrada subclínicamente en la mayoría de los pacientes (48).

La afectación del esófago es excepcional. Eng y cols reportaron un paciente de 84 años de edad con afectación extensa del esófago y hemorragia masiva gastrointestinal (25). Bernard y cols observaron ampollas en el esófago en el 4% de sus pacientes y efectuaron en 10 pacientes con penfigoide sin alteraciones esofágicas aparentes, estudios de inmunofluorescencia directa de —

esófago, estómago, duodeno y recto encontrando en 5 casos depósitos de IgG, C3 y C1q en la membrana basal esofágica y en 2 casos depósitos en estómago. No se encontraron inmunorreactantes en duodeno ni en recto (5, 7). Estos hallazgos explicarían las alteraciones esofágicas en el penfigoide.

**Evolución.** La historia natural del penfigoide tiende a ser mucho más benigna que en el pénfigo vulgar. Si no recibe tratamiento puede persistir meses o años caracterizándose por remisiones y exacerbaciones espontáneas. Las recurrencias pueden ser menos severas que el episodio inicial y algunos pacientes presentan remisiones prolongadas después del tratamiento con glucocorticoides. La mortalidad es relativamente baja en ausencia de tratamiento glucocorticoide sistémico, pero la enfermedad puede ser fatal durante el estado activo, especialmente en pacientes de edad avanzada debilitados.

#### **PENFIGOIDE VESICULAR.**

Es una variante de penfigoide descrita por Bean y cols. Las ampollas tienden a ser tensas, pequeñas y agrupadas y en ocasiones evolucionan a grandes ampollas (58, 61, 63).

#### **PENFIGOIDE POLIMORFO.**

Honeyman y cols. reportaron 20 pacientes quienes tuvieron una erupción polimorfa con características histológicas e inmunológicas tanto de penfigoide como de dermatitis herpetiforme. Las ampollas asientan en piel aparentemente normal o en una ba-

se eritematosa urticarial, el tamaño es intermedio entre las vistas en penfigoide y las que se presentan en dermatitis herpetiforme. Estos pacientes no tienen ningún HLA específico ni asociación con atrofia yeyunal, ambas cosas son vistas clásicamente en la dermatitis herpetiforme. Penfigoide polimorfo en asociación con depósitos de IgG lineal en la membrana basal representa una variante de penfigoide, mientras que, penfigoide polimorfo en asociación con depósitos lineales de IgA son referidos actualmente como enfermedad IgA lineal (47, 63).

### PENFIGOIDE EN NIÑOS.

Las características clínicas de los pocos casos reportados en niños son idénticas a las que se presentan en el adulto. - Wojnarowska y cols estudiaron 61 pacientes con enfermedad bulosa subepidérmica adquirida en menores de 16 años. La entidad -- más común fué la dermatitis herpetiforme con 27 casos, la enfermedad bulosa crónica de la infancia ocupó el segundo lugar con - 22 pacientes. La enfermedad IgA lineal con inicio en la infancia y persistencia en la edad adulta se presentó en dos pacientes. Penfigoide cicatrizal con depósitos lineales de IgA y anticuerpos circulantes IgA ocurrió en 4 pacientes. Penfigoide clásico idéntico - a la enfermedad del adulto excepto por la edad de inicio, ocurrió - en 4 niños. Todas las enfermedades bulosas subepidérmicas adquiridas del adulto pueden ocurrir en niños (120).

Diferenciar clínicamente el penfigoide de otras enfermedades ampollasas en niños, tales como dermatitis herpetiforme y la enfermedad bulosa crónica de la infancia requiere de estudios de inmunofluorescencia. Los niños con penfigoide tienen depósitos lineales de IgG en la membrana basal, los de dermatitis --

herpetiforme tienen depósito granular de IgA en las papilas dérmicas y los de enfermedad bulosa crónica de la infancia, depósito lineal de IgA en la membrana basal. El curso y pronóstico del penfigoide en niños es difícil de evaluar por el limitado número de casos reportados (5, 21, 26, 97).

Rosenbaum y cols. revisaron la literatura mundial, encontrando solo cinco casos de penfigoide cicatrizal en menores de 18 años, sus características clínicas e inmunológicas se presentan en el cuadro 5 (97).

#### CUADRO 5

#### PENFIGOIDE CICATRIZAL EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

Edad	Sexo	Topografía	IFD	IFI
13 años	F	Boca, ojos, faringe ano, genitales, piel	IgG	Negativa
18 años	F	Encía	IgG, C3	IgG (1:32)
4 años	F	Genitales, boca	IgG, C3, IgA, IgM, fibrinógeno	IgG, C3, (1:10)
13 años	M	Boca, párpados	IgG, C3	Negativa
6 años	M	Boca, ojos, faringe, epiglotis, esófago, genitales, ano, ure tra, piel.	IgG, C3	IgG (1:20)

	PENFIGOIDE	PENFIGOIDE CICATRIZAL	TIPO BRUNSTING - PERRY	HERPES GESTACIONAL
EDAD DE INICIO	65-75	50-80	50-70	15-45
TOPOGRAFIA	TRONCO, AREAS DE FLESION DE EXTREMIDADES, PLEGUES	MUCOSA ORAL, CONJUNTIVA, LARINGE, ESOFAGO Y PIEL	CABEZA Y CUELLO PARCIALMENTE MUCOSAS	ABDOMEN Y EXT
MORFOLOGIA	AMPOLLAS TENSAS	AMPOLLAS Y CICATRICES	AMPOLLAS Y CICATRICES	PLACAS URTICARIALES VESICULAS Y AMPOLLAS
PRURITO	AUSENTE A SEVERO	NO COMUN	COMUN	SEVERO
FACTORES DESENCADENANTES	PUYA, UVB, DROGAS	-	-	ANTICONCEPTIVOS
HLA	-	HLA B12 EN PACIENTES CON LESIONES OCULARES	-	HLA A1, B8, DR3
HISTOLOGIA	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON EOSINOFILOS	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON EOSINOFILOS	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON EOSINOFILOS	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON EOSINOFILOS
IFD	DEPOSITO LINEAL DE IgG EN 50-90% Y C3 EN 80-100% EN LA ZMB	DEPOSITO LINEAL DE C3 E IgG EN 80-97% EN LA ZMB	DEPOSITO LINEAL DE IgG EN 95% Y C3 EN 30%	DEPOSITO LINEAL DE C3 EN 100% IgG EN 30% EN LA ZMB
IFI	IgG EN 70%	IgG EN 20-30%	NEGATIVA	FACTOR NO EN 25-50%
MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA	INMUNORREACTANTES EN LA LAMINA LUCIDA (TECHO DE LA AMPOLLA)	EN LA LAMINA LUCIDA (EN EL PISO DE LA AMPOLLA)	EN LA LAMINA LUCIDA	EN LA LAMINA LUCIDA
CURSO	MESES A AÑOS CORTICOSTEROIDES Y/O	CRONICO CORTICOSTEROIDES Y/O	CRONICO. REMISIONES FRECUENTES CORTICOSTEROIDES Y/O	RESUELVE EN EL POSTPARTO CORTICOSTEROIDES
TRATAMIENTO	INMUNOSUPRESORES	INMUNOSUPRESORES O DAPSONE	INMUNOSUPRESORES O DAPSONE	

## PENFIGOIDE LOCALIZADO.

Se incluyen bajo este término al penfigoide pretibial localizado y al penfigoide dishidrosiforme, se caracteriza por presentar lesiones crónicas, recurrentes que permanecen localizadas. Esta variante se presenta en el 15 al 30% de los pacientes. -- Factores como el trauma, la luz ultravioleta y la terapia tópica -- son frecuentemente implicados en la producción de lesiones. Existen 31 casos reportados en la literatura mundial (Cuadro 6).

Su topografía de elección es en extremidades inferiores pero puede presentarse en piel cabelluda, cuello, región umbilical, región mamaria, nalgas, vulva y extremidades superiores (58, 61, 63, 98). De Castro y cols. reportaron un caso de penfigoide localizado en vulva en una niña de 9 años de edad (21).

La variedad dishidrosiforme se caracteriza por ampollas en palmas, plantas o ambas, que semejan dermatitis dishidrosiforme o tiña de los pies vesicular.

## PENFIGOIDE CON CICATRIZACION Y/O EN MUCOSAS.

### PENFIGOIDE CICATRIZAL.

El penfigoide cicatrizal o penfigoide benigno de las membranas mucosas es una enfermedad ampollosa, crónica, de naturaleza cicatrizante, que involucra primariamente superficies mucosas.

En orden de frecuencia, las superficies mucosas más frecuentemente afectadas son: mucosa oral, conjuntiva, laringe,

CUADRO 6  
CASOS REPORTADOS DE PENFIGOIDE LOCALIZADO

AÑO	AUTOR	Casos	Sexo/Edad	Distribución
1976	Person y cols.	1	M 79	Cuello, antebrazos
		2	M 75	Antebrazos, región umbilical
1976	Sparrow y Moynanan	1	F 65	Pierna
1979	Levine y cols.	1	M 72	Plantas
1979	Fellner y Engber	1	M 50	Región pretibial
1981	Casado-Jiménez	1	F 52	Dorso de manos y pies
1979	Provost y cols.	1	M 46	Pierna
		2	M 92	Piernas
		3	F 68	Pierna
		4	° °	Pierna
		5	° °	Nalgas
		6	° °	Brazos
		7	° °	Piernas
		8	° °	Brazos
		9	° °	Piel cabelluda
		10	° °	Palmas y brazos
		11	° °	Piernas
1982	Pincelli y cols.	1	F 69	Pierna
1982	Ernst y Marsch	1	F 79	Mamas
1983	Reilly y cols.	1	M 66	Muñón
1984	Maciejewski	1	F 73	Piernas
1977	Ahmed °	1	° °	°
		2	° °	°
		3	° °	°
		4	° °	°
		5	° °	°
		6	° °	°
		7	° °	°
1985	De Castro y cols.	1	F 9	Vulva
1987	Salomon y cols.	1	F 87	Boca de colostomía
1986	Liu y cols.	1	° °	Planta derecha

° El promedio de edad fué de 78 años. La distribución predominó en una extremidad en 6 pacientes.

genitales y esófago. Revisando 16 series de penfigoide cicatrizal — con un total de 457 pacientes, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

El involucro de la mucosa oral se observó en el 85% de los casos. La gingivitis descamativa es la manifestación más frecuente. La encía aparece eritematosa con involucro difuso o en parches. Las lesiones vesiculobulosas y úlceras irregulares se localizan en la mucosa bucal, el paladar, los bordes alveolares, la lengua y los labios. Las erosiones de la membrana mucosa tienden a persistir durante largo tiempo.

Las lesiones oculares se observaron en aproximadamente 64% de los casos. Las lesiones aparecen simultáneamente en ojo y ojo e involucran más tarde el otro ojo dentro de un período de 2 años. La presentación inicial es frecuentemente conjuntivitis. El proceso destructivo primario es la fibrosis por debajo del epitelio conjuntival. La reducción gradual de la conjuntiva conduce finalmente a la obliteración del saco conjuntival. La destrucción de las células en copa conjuntivales provoca deficiencia de mucina, que da como resultado una película lagrimal disminuida o inestable. La oclusión fibrosa de los conductos lagrimales llevan a una disminución en la producción de lágrimas. La afectación corneal subsecuente, con erosión o neovascularización conduce a opacificación y perforación corneal. En la mayoría de pacientes las lesiones oculares aparecen con las lesiones orales o las siguen. Habitualmente se observa un curso crónico progresivo con recaídas y remisiones. La ceguera, frecuentemente bilateral, es una grave complicación y una causa de incapacidad severa en el penfigoide cicatrizal ocular. Person y Rogers en su serie de 62 pacientes con afectación ocular, encontró ceguera en ambos ojos en 17 (27%) de los pacientes.

La afectación de la faringe se observó en 19% de los

casos estudiados, la laringe en 8%, en nariz en 15%, en esófago en 4% y en el ano 4%. Dolor faríngeo y dificultad al deglutir son las manifestaciones más frecuentes del involucro faríngeo. La enfermedad recurrente frecuentemente provoca cicatrización y estenosis involucrando el paladar blando y la nasofaringe. La afección de la mucosa nasal frecuentemente conduce a obstrucción nasal estenótica y perforación del tabique nasal. La estenosis de la laringe puede requerir traqueostomía en algunos pacientes. Se ha reportado en un paciente, penfigoide cicatrizal circunscrito a la laringe. Frecuentemente se observa erosión de la epiglotis en el involucro laríngeo, inclusive la epiglotis puede ser el lugar de inicio en la afectación de la laringe (50)

Las lesiones cutáneas fueron observadas en 24% de los casos. Los sitios frecuentes de involucro son la cara, el cuello y la piel cabelluda. Las lesiones de la piel pueden ser de dos tipos: el primer tipo consiste en ampollas tensas diseminadas, ocasionalmente generalizadas por un corto tiempo. Estas lesiones generalmente curan sin dejar cicatriz. El segundo tipo puede consistir en una o varias áreas de eritema con ampollas recurrentes. Estas lesiones frecuentemente curan con cicatrices atróficas. Ocasionalmente, pueden observarse ambos tipos en el mismo paciente.

En 17% de los casos se observó afección de los genitales externos. Las lesiones vesiculares en el glande, prepucio y labios mayores se observan con cierta frecuencia. Se ha reportado cicatrización que provoca estenosis uretral en hombres y fusión de los labios menores que requirieron corrección quirúrgica. Las alteraciones de la función sexual se observan frecuentemente en pacientes con afección genital (7, 50, 58, 60, 61, 82, 91).

## CUADRO 7

DISTRIBUCION DE LESIONES EN 457 PACIENTES CON  
PENFIGOIDE CICATRIZAL

---

LOCALIZACION	% DE AFECTACION
Mucosa oral	85%
Conjuntiva	64%
Faringe	19%
Genitales	17%
Mucosa nasal	15%
Laringe	8%
Mucosa anal	4%
Esófago	4%
Piel	24%

---

### **PENFIGOIDE CICATRIZAL TIPO BRUNSTING-PERRY. (Penfigoide crónico localizado, penfigoide cicatrizar tipo cutáneo).**

En este tipo no hay lesiones en mucosas sino brotes - recurrentes de ampollas, limitados a cabeza y cuello que sanan - con cicatrices atróficas.

Desde la descripción original de Brunsting y Perry en 1957, 36 casos han sido reportados. En estos 36 pacientes el promedio de inicio de la enfermedad fué de 59 años, el 64% fueron -- mujeres y el 36% hombres. La cabeza y el cuello estuvieron involucrados en el 97% de los casos. Las lesiones se caracterizaron por ampollas tensas, recurrentes y sanaban con cicatrices atróficas en el 92% de los casos reportados. La alopecia cicatrizar fué común -- cuando las lesiones afectaban la piel cabelluda. La duración de la - enfermedad varió de 1 a 25 años con un promedio de 6 años (90, 91)

Razzaque y cols. transplantaron piel normal en una placa cicatrizar de un paciente con penfigoide cicatrizar de Brunsting-Perry, ocho semanas más tarde el tejido transplantado fué removido encontrándose IgG en la zona de la membrana basal. Una ampolla subepidérmica se desarrolló en el sitio donador del injerto. Estos hallazgos hacen pensar que factores locales y trauma pueden - ser importantes en la patogénesis de esta variante de penfigoide cicatrizar (90).

### **PENFIGOIDE ORAL LOCALIZADO.**

El término de penfigoide oral localizado fué propuesto -- por Rogers y cols para aquellos casos de gingivitis descamativa que

desarrollaban penfigoide cicatrizal. La gingivitis descamativa es un patrón de reacción de la mucosa oral masticatoria y representa un grupo heterogéneo de desórdenes clínicos caracterizados por ampolla subepidérmica y rara vez intraepidérmica. El líquen plano, el pénfigo vulgar, la estomatitis por contacto y disturbios hormonales pueden también presentarse con estos hallazgos clínicos.

El penfigoide oral localizado progresa lentamente y responde satisfactoriamente al tratamiento con esteroides tópicos o dapsone (30, 63).

#### PENFIGOIDE PAPULAR Y NODULAR.

Es una variedad recientemente descrita como penfigoide mimetizando prúrigo nodular. Se caracteriza por placas de aspecto nodular, verrugosas y cicatrizales con ampollas acompañadas de prurito. Comúnmente se localizan en extremidades y piel cabelluda respetando mucosas. La inmunofluorescencia revela cambios típicos de penfigoide. En los casos reportados todos los pacientes fueron del sexo femenino, la enfermedad tuvo un curso crónico y fué resistente a la terapéutica habitual (58).

#### PENFIGOIDE VEGETANTE.

Es una variante descrita por Winkelmann y Su en 1979. Se caracteriza por lesiones intertriginosas, vegetantes, purulentas. Clínicamente semejan a las lesiones del pénfigo vegetante pero la biopsia y la inmunofluorescencia presentan hallazgos compatibles con penfigoide. Tres casos de penfigoide vegetante han sido re

portados.

#### PENFIGOIDE ERITRODERMICO.

Penfigoide presentándose como una eritrodermia fué -- descrito en un paciente por Tappeiner y cols. Las ampollas iniciaron en el abdomen y en el lapso de tres semanas se diseminaron a extremidades superiores e inferiores, adquiriendo un estado eritrodermico (58).

#### PENFIGOIDE SEBORREICO.

Schnyder describió esta variante que semeja al pénfigo seborreico pero que presentaba criterios diagnósticos de penfigoide. Las ampollas predominan en la parte media del tronco y al romperse dejan erosiones cubiertas por costras (115).

#### HERPES GESTACIONAL.

Es una enfermedad vesiculoampollosa subepidérmica -- del embarazo. Puede presentarse entre el 2o. mes de gestación y -- la 1a. semana después del parto, pero lo común es que se inicie en el segundo trimestre.

La relación del herpes gestacional y penfigoide no es clara. Algunos autores consideran al herpes gestacional como una -- variante del penfigoide. Katz tiene conclusiones para considerar --

estas dos enfermedades como entidades separadas, a saber:

1. El herpes gestacional se presenta en mujeres embarazadas jóvenes por períodos cortos de tiempo.
2. El herpes gestacional es exacerbado por anticonceptivos.
3. El herpes gestacional muestra queratinocitos basales necróticos que no se encuentran en el penfigoide.
4. El factor herpes gestacional fija complemento más efectivamente que los anticuerpos de penfigoide.

Las lesiones tempranas son pápulas urticariales y ronchas policíclicas que desarrollan vesículas y ampollas en su interior. En el 80 a 90% de las pacientes la erupción inicia en el ombligo y se extiende periféricamente. Prurito severo está generalmente asociado con estas lesiones.

No obstante que el herpes gestacional está típicamente asociado con el embarazo, está reportado también en asociación -- con mola hidatiforme y coriocarcinoma.

En el 85 al 100% de las pacientes se demuestra por inmunofluorescencia indirecta la presencia del factor herpes gestacional. Este factor es una IgG circulante que fija activamente complemento.

Usualmente la enfermedad remite dentro de las dos semanas posteriores al parto y frecuentemente tienen recurrencias -- en embarazos subsecuentes. Exacerbaciones de esta enfermedad -- pueden aparecer entre los embarazos, después de la ingestión de anticonceptivos orales y como resultado de cambios en el ciclo menstrual (80, 96).

## PENFIGOIDE . ASPECTOS CLINICOS



Ampollas tensas y grandes  
exulceraciones, costras -  
melicéricasanguíneas y á-  
reas eritematosas.



**PENFIGOIDE . ASPECTOS CLINICOS**



**Ampollas tensas, grandes,  
de contenido seroso y he-  
morrágico.**



**PENFIGOIDE . ASPECTOS CLINICOS**



**Detalle de las ampollas.**

## HISTOPATOLOGIA.

La principal característica histológica del penfigoide es una ampolla subepidérmica, que contiene fibrina y células inflamatorias principalmente eosinófilos (51, 62). La presencia de microvacuolas subepidérmicas es la primera alteración histológica. Clínicamente las ampollas pueden aparecer en piel normal o eritematosa, consecuentemente, los hallazgos histológicos dependerán del sitio de la biopsia. Si la ampolla asienta sobre piel normal, la dermis muestra un leve infiltrado perivascular, con algunos eosinófilos y es referido como infiltrado pobre. En contraste las ampollas con base eritematosa muestran un denso infiltrado perivascular, en dermis papilar y cavidad ampollar predominantemente de eosinófilos entremezclados con células mononucleares y algunos neutrófilos. Este infiltrado se refiere como infiltrado rico. En la periferia de la ampolla pueden formarse microabscesos en el vértice de las papilas, compuestos por abundantes eosinófilos. Estos son similares a los que se ven en la dermatitis herpetiforme pero en los cuales predominan los neutrófilos (9, 34, 51, 62).

Después de dos días aproximadamente se inicia la regeneración de la epidermis en el piso de la ampolla resultando en una aparente ampolla intraepidérmica. La epidermis que cubre la ampolla generalmente es normal, pero en las ampollas antiguas puede estar necrótica (62).

Nishioka y cols. reportaron espongiosis eosinofílica en 24% de 25 pacientes con penfigoide, en lesiones eritematosas. Este hallazgo fué asociado con infiltración eosinofílica de la dermis superior y eosinofilia periférica (77).

En el penfigoide vegetante se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa en adición a la formación de la ampolla y acúmulo de eosinófilos y células mononucleares (62). En el penfigoide nodular se encuentran cambios epidérmicos que consisten en hiperqueratosis marcada y acantosis.

Las características histológicas del penfigoide y el penfigoide cicatrizal son idénticas en la mayoría de los casos y no siempre es posible diferenciar las dos enfermedades histológicamente. La infiltración de eosinófilos es generalmente menor en el penfigoide cicatrizal. La biopsia de la conjuntiva muestra solamente tejido de granulación o fibroso (91).



Ampolla subepidérmica, en el interior de la ampolla se aprecia una red de fibrina y células inflamatorias (HE 10X).

## PENFIGOIDE . ASPECTOS HISTOLOGICOS



Ampolla subepidérmica que contiene fibrina e infiltrado inflamatorio predominantemente de eosinófilos. La dermis papilar también muestra infiltrado inflamatorio. (40 X)



## MICROSCOPIA ELECTRONICA.

Estudios ultraestructurales de ampollas que asientan sobre piel normal, muestran adelgazamiento focal de la membrana basal, ruptura de las fibrillas de anclaje y separación dermoepidérmica a nivel de la lámina lúcida (61, 62). En ampollas con base eritematosa el daño es mucho mayor, a saber:

1. Desintegración de la membrana basal.
2. Fragmentación y/o dispersión de las fibrillas de anclaje y hemidesmosomas.
3. Cambios degenerativos de los queratinocitos basales incluyendo vacuolización citoplasmática y adelgazamiento de la membrana plasmática particularmente en los puntos de contacto con leucocitos (99).

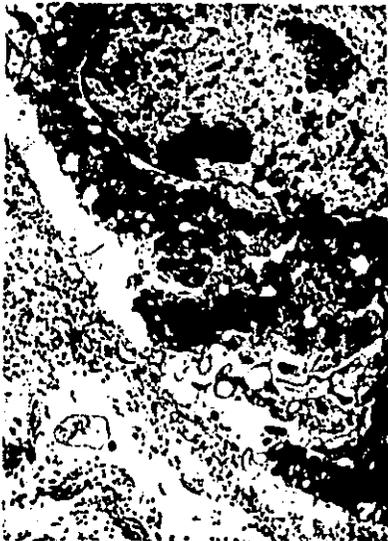
En una ampolla completamente desarrollada la membrana basal está habitualmente destruída.

El hallazgo más temprano es un pronunciado infiltrado de leucocitos principalmente de eosinófilos y neutrófilos, al momento que los eosinófilos migran a la unión dermoepidérmica y se degranulan se forma la ampolla. En la dermis superior se encuentran precipitados de fibrina y proteína amorfa (58).

En el techo de la ampolla permanece el antígeno del penfigoide y en el piso proteoglicanos, laminina y colágena tipo IV y V (121).

En el penfigoide cicatrizal los hallazgos son análogos, de tal manera que estas dos enfermedades no pueden ser diferenciadas en base a la microscopía electrónica (91).

## MICROSCOPIA ELECTRONICA



Microscopía electrónica de lesiones no inflamatorias, la ampolla se forma entre la célula basal (B) y la membrana basal (asterisco) (X 15,000) (Tomado de Lever - Histopathology of the skin, 6th Ed.).

## MICROSCOPIA ELECTRONICA



Microscopía electrónica de lesiones inflamatorias. La ampolla contiene histiocitos (H) y eosinófilos (E). La membrana basal ha desaparecido. La célula basal (BC) forma el techo de la ampolla (X 5000) En el cuadro inferior izquierdo se muestran gránulos de eosinófilos (X 25,000) (Tomado de Lever *Histopathology of the skin*, 6th Ed.).

## ESTUDIO INMUNOPATOLOGICO.

### MICROSCOPIA DE INMUNOFLUORESCENCIA.

Los estudios de inmunofluorescencia de Beuther y cols. y Jordon y cols. definieron la inmunopatología del penfigoide. Estas investigaciones demostraron que casi todos los pacientes de penfigoide tenían IgG en la membrana basal, así como anticuerpos circulantes que reaccionaban con la membrana basal epidérmica. Desde entonces estas observaciones han sido ampliamente confirmadas (60, 61, 82, 90, 91).

### INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

Por inmunofluorescencia directa el 45 al 90% de los pacientes tienen depósito lineal de IgG y del 80 al 100% depósito de C3 en la membrana basal. Depósitos de IgA e IgM son encontrados en aproximadamente el 25% de los casos. IgD e IgE han sido raramente reportadas. Los especímenes de biopsia obtenidos de piel perilesional proporcionan mejores resultados para inmunofluorescencia directa (80).

Estudios realizados por Weigand demostraron que las biopsias para inmunofluorescencia directa tomadas de extremidades inferiores producen muchas falsas negativas, por lo tanto, este sitio debe ser evitado siempre que sea posible (116).

En el penfigoide cicatrizal, el 80 al 97% de los pacientes presentan depósito lineal de IgG y C3 en la membrana basal (31, 60, 61, 91).

Estudios de inmunofluorescencia directa y microscopía inmunoelectrónica de ampollas inducidas por succión muestra -

ron que el antígeno del penfigoide cicatrizal se localiza en la base de la ampolla, a diferencia del antígeno del penfigoide que se encuentra en el techo de la ampolla. Ambos antígenos se encuentran en la lámina lúcida. Estos hallazgos sugieren que se trata de dos enfermedades distintas (29, 31).

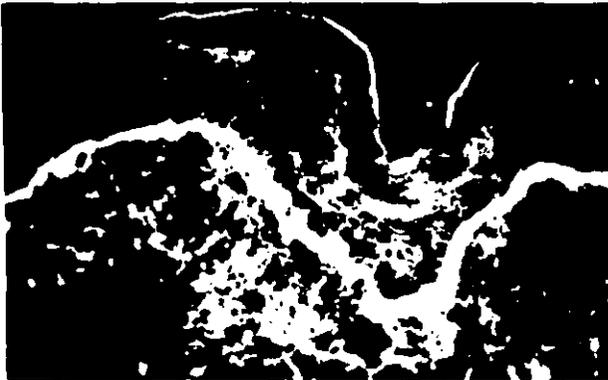
#### INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

Aproximadamente el 70% de los pacientes con penfigoide tienen anticuerpos IgG circulantes contra la membrana basal epidérmica detectables por técnicas standart de Inmunofluorescencia. IgE e IgA raramente han sido encontradas. Con el uso de modificaciones en las técnicas de inmunofluorescencia se ha logrado dissociar anticuerpos de factores bloqueadores para detectar anticuerpos en casos falsos negativos (2, 8, 80). Aproximadamente el 10% de los pacientes no tienen anticuerpos circulantes o unidos a tejidos, pero en estos casos se muestra en forma constante complemento en la membrana basal, sugiriendo que anticuerpos fijadores de complemento están presentes.

En el penfigoide cicatrizal sólo en el 20 al 30% de los pacientes existe IgG circulante contra la membrana basal (82). Se desconoce la razón de la falta de anticuerpos circulantes en la mayoría de los pacientes con penfigoide cicatrizal. Es posible que las técnicas rutinarias para inmunofluorescencia indirecta no sean lo suficientemente sensibles para demostrar los títulos bajos de los pacientes con penfigoide cicatrizal. Se sugiere que debido a que en el penfigoide cicatrizal las lesiones son más localizadas, sólo una pequeña cantidad de anticuerpo es producida y se une en su totalidad a la membrana basal, siendo por lo tanto indetectable (60, 91).

En la variedad Brunsting-Perry generalmente la inmunofluorescencia es negativa. De los 36 casos publicados en la literatura mundial sólo un caso mostró anticuerpos circulantes (90).

## INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA



Presencia de depósitos de IgG y C3 en la membrana basal epidérmica.

## MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA.

Para poder determinar por microscopía electrónica la localización de inmunoglobulinas ligadas in vivo en penfigoide, se une peroxidasa a gammaglobulina antihumana en lugar de fluoresceína. En una lesión no ampollosa pobre en infiltrado, los depósitos de inmunoglobulinas y C3 se localizan exclusivamente en la lámina lúcida, la cual se encuentra bien preservada. Una vez formada la ampolla, la inmunoglobulina marcada con peroxidasa se localiza en el techo de la ampolla (66).

## ETIOPATOGENIA.

El penfigoide es una enfermedad ampollosa caracterizada por autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno del penfigoide, localizado en la lámina lúcida de la membrana basal.

El estímulo que desencadena la producción de anticuerpos es desconocido hasta el momento actual, pero se han involucrado drogas, trauma, radiaciones ultravioleta y otros factores - menos conocidos como neoplasias.

## FACTORES GENETICOS.

Existen pocos casos reportados en la literatura mundial de casos familiares de penfigoide (70). En contraste con otras enfermedades bulosas crónicas como pénfigo y dermatitis herpetiforme, estudios realizados en tres diferentes países no han encontrado asociación de penfigoide a antígenos HLA específicos. Estos hallazgos sugieren que no existe predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad (19).

En pacientes con penfigoide cicatrizal ocular existe una incidencia incrementada de fenotipo HLA B12 en comparación con sujetos normales. En el herpes gestacional hay un aumento significativo en la incidencia de fenotipos HLA A1, B8 y DR3 (58, 91).

## PENFIGOIDE PRECIPITADO POR DROGAS.

Existen varios reportes en la literatura incriminando - drogas como causa de penfigoide (5, 12, 28, 43, 53, 84, 88, 112). Se desconoce el mecanismo por el cual ciertas modalidades de tratamiento inducen anticuerpos contra la membrana basal. Bean y cols. sugieren que el fármaco puede actuar como hapteno estimulando una reacción inmune. Kashihara especula que la droga -- modifica la estructura proteica molecular descubriendo sitios antigénicos o bien interfiriendo con respuestas inmunológicas, permitiendo así la producción de autoanticuerpos (5, 53).

CUADRO 9

ANO	TIPO CLINICO	AUTOR	MEDICAMENTO
1970	Penfigoide	Bart-Bean	5-Fluoruracilo
1970	Penfigoide	Bean-Good	Sulfasalazine
1971	Penfigoide	Finchery	Penicilina V
1974	Penfigoide	Wranicz	Novoscabin
1976	Penfigoide	Fellner	Furosemide
1976	Penfigoide	Person	Terapia Goeckerman
1977	Penfigoide cicatrizal	Pegum	D-Penicilamina
1978	Penfigoide	Robinson	PUVA
1980	Penfigoide cicatrizal	Van Joost	Clonidina
1981	Penfigoide	Troy	D-Penicilamina
1982	Penfigoide	Hashim	Methotrexate Actinomicina D
1984	Penfigoide	Kashihara	Fenacetina
1985	Penfigoide cicatrizal	Lever	D- Penicilamina
1985	Penfigoide cicatrizal	Shuttleworth	D-Penicilamina
1985	Penfigoide	Velthuis	D-Penicilamina
1986	Penfigoide cicatrizal	Peyri	D-Penicilamina

## PENFIGOIDE PRECIPITADO POR RADIACIONES ULTRAVIOLETA, RAYOS X Y TRAUMA.

Las lesiones ampollasas pueden ser inducidas en pacientes con enfermedad activa por la luz ultravioleta. Pacientes con psoriasis tratados con régimen Goeckerman o PUVA terapia, han desarrollado penfigoide después del tratamiento. Person y Rogers piensan que formas subclínicas de penfigoide pueden ser precipitadas por la exposición a la luz solar. Los rayos X pueden inducir penfigoide en pacientes con tumores malignos (12, 35, - 55, 58).

En el penfigoide localizado y en la variante cicatrizal tipo Brunsting-Perry se ha demostrado que el trauma es de gran importancia en la producción de lesiones (90).

## FACTORES INMUNOLOGICOS.

El penfigoide es una enfermedad caracterizada por autoanticuerpos que reaccionan con el antígeno del penfigoide, localizado en la lámina lúcida de la membrana basal (2, 8, 16, 51, 58, 75, 76, 80, 99).

Se desconoce el mecanismo por el cual se pierde la tolerancia inmunológica al antígeno del penfigoide, ya que en estos pacientes la función celular supresora es normal (58).

Los autoanticuerpos del penfigoide son funcionalmente heterogéneos, consistiendo en dos tipos: anticuerpos activados y no activadores de complemento. La inmunoglobulina predom

minante es IgG4 seguida de IgG3 e IgG1. IgG4 no es generalmente capaz de activar complemento, en tanto que IgG3 sí lo fija, -- siendo la subclase que juega el mayor papel patogénico en el penfigoide. IgG4 posee además propiedades homocitotrópicas para mastocitos. Es importante señalar que el anticuerpo por sí solo en ausencia de otros mediadores inflamatorios no es capaz de formar -- la ampolla (8). Los anticuerpos del penfigoide son altamente específicos, han sido encontrados en menos de 1 X 1000 pacientes que mueren de otras enfermedades no asociadas con anticuerpos contra la membrana basal.

Aunque reportes tempranos sugirieron que el título de anticuerpos circulantes se correlacionaba con la actividad de la enfermedad, estudios subsecuentes demostraron que no existe -- correlación entre los títulos de anticuerpos y la actividad de la enfermedad (56, 80).

#### EL PAPEL DEL COMPLEMENTO.

Estudios in vitro han demostrado que la mayoría de los anticuerpos contra el antígeno del penfigoide fijan complemento. La fracción más frecuentemente encontrada es C3, pero también se han observado C1q, C4, C5, properdina, factor B y globulina B1H (36). Estos hallazgos indican que el complemento se activa -- tanto por vía clásica como por vía alterna (38, 102). Más recientemente el depósito del MAC (Complejo de ataque a membrana) C5 a C9 ha sido encontrado en lesiones de penfigoide, demostrando -- que la activación del complemento es completa. La presencia del complejo de ataque a membrana sugiere un posible efecto citotóxico por parte del complemento en la patogénesis del penfigoide (20).

La evidencia funcional de la activación del complemento en lesiones de penfigoide ha sido obtenida por estudios de los --

niveles del complemento y sus componentes funcionales en el Iíquido ampollar. Estos han mostrado:

1. Reducción de la actividad del complemento hemolítico 50.
2. Disminución de los componentes individuales del -- complemento.
3. Productos de la activación del complemento.

### COMPLEJOS INMUNES.

Complejos inmunes circulantes han sido identificados en 20 a 45% de los pacientes con penfigoide. No se conoce si los complejos inmunes circulantes juegan un papel primario en la patogénesis del penfigoide o son formados como un fenómeno secundario al daño tisular.

Los complejos inmunes depositados en la membrana -- basal epidérmica, activan complemento y receptores de membrana de eosinófilos y neutrófilos, sensibilizando a la membrana basal al daño de los leucocitos.

### INTERACCIONES CELULARES Y MEDIADORES SOLUBLES.

La importancia de células inflamatorias en la producción de lesiones en penfigoide ha sido demostrada por varios investigadores. Estudios morfológicos han demostrado que los mastocitos se encuentran adyacentes a la membrana basal y se degranulan liberando ECF-A (Factor quimiotáctico de eosinófilos), ESM (Material estimulante de colonias de eosinófilos), HMW-NCF (Factor quimiotáctico de neutrófilos de alto peso molecular), histamina y enzimas (119). Seguido a la degranulación de mastocitos, un influxo de neutrófilos y eosinófilos es visto, estos leucocitos libe-

ran su contenido granular incluyendo enzimas proteolíticas (78).

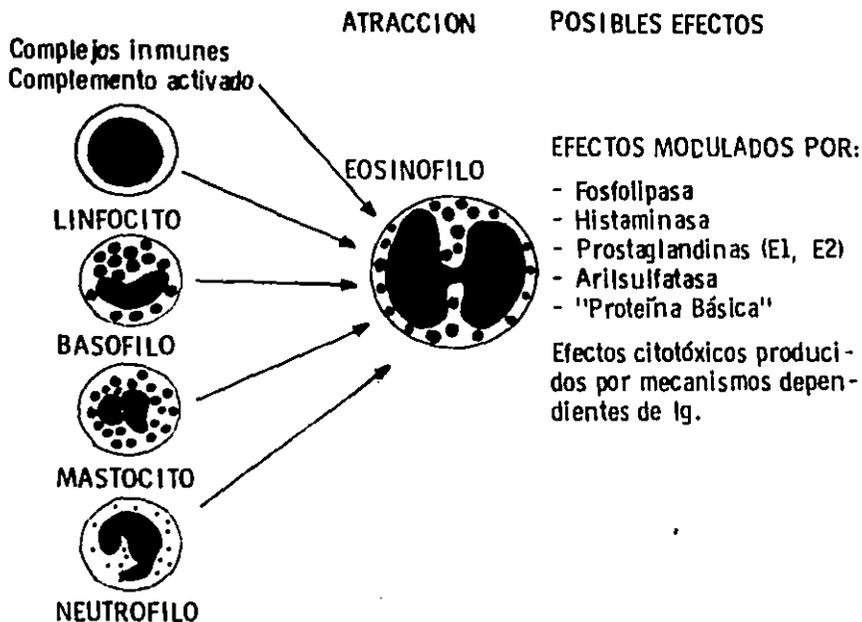
Los eosinófilos son células asesinas para parásitos, -- son capaces de fagocitar complejos antígeno-anticuerpo, poseen -- receptores de membrana para Fc y C3 y pueden dañar tejidos hu-- manos normales sensibilizados por IgG (15). El eosinófilo es acti-- vado por complejos inmunes, complemento activado, linfocitos, -- basófilos, mastocitos y neutrófilos y al degranularse producen -- fosfolipasas, histaminasa, prostaglandinas E1 y E2, arilsulfatas y proteína básica (Figura 3) (9).

Estudios realizados en cultivo de piel humana con fluido ampollar han demostrado que la separación dermoepidérmica -- puede ser bloqueada por  $\alpha 2$  macroglobulina que es un inhibidor de la proteínasa universal. Estas observaciones denotan la importancia de proteínas en la patogénesis del penfigoide (2).

En el fluido ampollar se ha detectado material estimulante de eosinófilos, IgE, histamina y productos de la degranulación de eosinófilos, tales como, la proteína básica mayor, una -- proteína citotóxica y prostaglandinas E2 (6, 9).

El papel de los linfocitos es pobremente entendido, sin embargo, ha sido identificada en el fluido ampollar una linfocina quimiotáctica de linfocitos con un peso molecular de 56,000 daltons.

Los linfocitos elaboran HRF (Factor liberador de histamina) y la histamina liberada regula la degranulación de los mastocitos (16, 24).



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS DIFERENTES FACTORES QUE ACTIVAN EOSINOFILOS Y SUS POSIBLES CONSECUENCIAS (9).

FIGURA 3

## MODELOS PARA PENFIGOIDE.

Gammon y cols desarrollaron un modelo *in vitro*, utilizando secciones de piel humana normal incubada con suero de pacientes con penfigoide, complemento y leucocitos. Los autores demostraron migración de leucocitos contra la membrana basal epidérmica. La migración y ataque dependió de la fijación de complemento por anticuerpos de penfigoide. Los leucocitos al ser activados producen áreas focales de separación en la membrana basal similares a las vistas en lesiones tempranas de penfigoide. Los leucocitos no atacan la membrana basal, ni producen separación dermoepidérmica cuando el suero es inactivado térmicamente, es deficiente en C2 o cuando los anticuerpos del penfigoide son omítidos. Este experimento demuestra la importancia que juegan los anticuerpos, el complemento y los leucocitos en la producción de ampollas (38).

Un modelo *in vivo* de penfigoide fué recientemente desarrollado con el uso de IgG de penfigoide purificada dentro de córneas normales de conejos. Depósito lineal de IgG y C3 en la membrana basal corneal fué vista 24 horas después de la infiltración. A las 48 horas 90% de las córneas tenían infiltración de eosinófilos y neutrófilos y 30% revelaron formación de ampollas subepidérmicas. La intensidad de la inflamación estuvo correlacionada con los títulos de complemento fijado (1).

Las lesiones de penfigoide también han sido reproducidas en piel de orejas de conejos por inyección intradérmica de IgG de penfigoide parcialmente purificada. Naito y cols., inyectaron intradérmicamente altos títulos de anticuerpos de penfigoide parcialmente purificados en la piel de puercos de Guinea. A las 24 horas, el 75% de los puercos desarrollaron separación dermo-

epidérmica. El examen histológico mostró infiltración de eosinófilos y linfocitos en la unión dermoepidérmica, la inmunofluorescencia directa reveló depósito lineal de C3 e IgG. Cuando el anticuerpo fué inyectado en animales depletados de C3, la separación dermoepidérmica fué inhibida (75, 76).

Todos estos estudios demuestran la importancia de los anticuerpos, el complemento tanto por vía clásica como alterna y la migración de leucocitos en la formación de ampollas en el penfigoide.

#### TEORIA ACTUAL DE LA PATOGENESIS DE LA AMPOLLA.

Basados en la evidencia experimental anteriormente mencionada, el mecanismo que explica la patofisiología de la formación de ampollas en el penfigoide ha sido propuesta recientemente por Jordon y cols. (51).

## TEORIA ACTUAL DE LA PATOGENESIS DE LA AMPOLLA EN PENFIGOIDE.

1. El antígeno del penfigoide por un estímulo desconocido, se traduce inmunológicamente y estimula una clona de células plasmáticas, produciéndose autoanticuerpos.

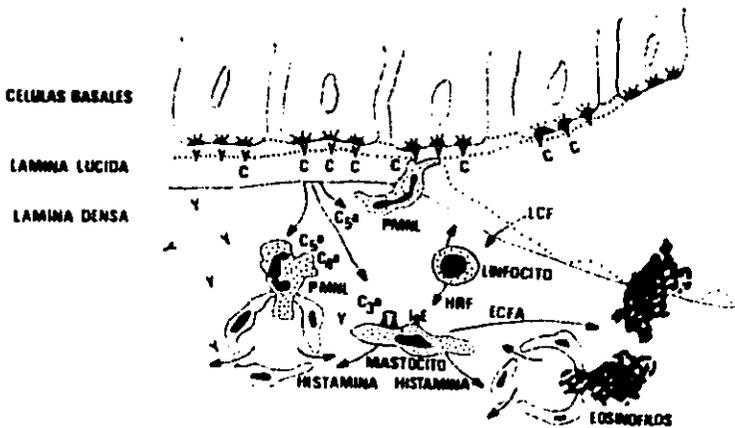
2. Los anticuerpos específicos unidos al antígeno, fijan y activan complemento.

3. Al activarse el complemento, se producen anafilatoxinas C3a, C4a y C5a, que son quimiotácticas de neutrófilos y eosinófilos, inducen la liberación de enzimas lisosomales, aumentan la permeabilidad vascular y degranulan mastocitos.

4. El mastocito se degranula elaborando: ECF-A (Factor quimiotáctico de eosinófilos), ESM (Material estimulante de colonias de eosinófilos), HMW-NCF (Factor quimiotáctico de neutrófilos de alto peso molecular), histamina y enzimas. Los linfocitos elaboran HRF (Factor liberador de histamina) regulándose la degranulación de mastocitos.

5. Neutrófilos y eosinófilos al ser activados, liberan mediadores inflamatorios incluyendo enzimas lisosomales proteolíticas. La separación dermoepidérmica ocurre como resultado de un efecto citotóxico directo o por acción de las enzimas liberadas. El resultado final es una ampolla subepidérmica.

## TEORIA ACTUAL DE LA PATOGENESIS DE LA AMPOLLA EN PENFIGOIDE

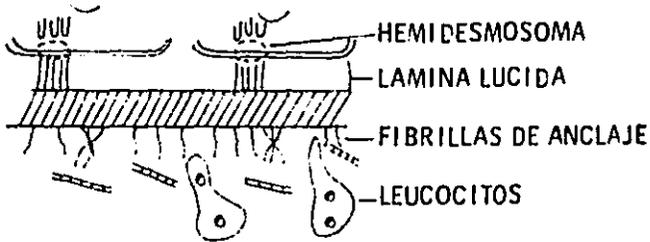


Representación esquemática de los mecanismos propuestos para la formación de la ampolla en penfigoide. El evento inicial es la unión del anticuerpo al antígeno del penfigoide, el complemento se activa y produce anafilatoxinas que degranulan mastocitos y atraen eosinófilos y neutrófilos. Los linfocitos producen factor liberador de histamina y esta a su vez aumenta la permeabilidad capilar y regula la degranulación de mastocitos. Por un efecto citotóxico o por las enzimas liberadas se produce la separación dermoepidérmica (51).

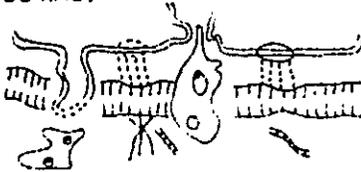
FIGURA 4

FIGURA 5

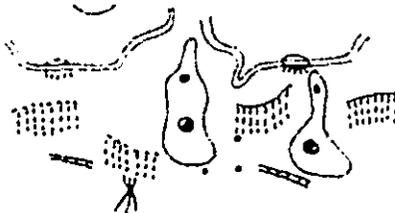
**ESTADIOS PROGRESIVOS EN EL DESARROLLO DE AMPOLLAS  
EN LESIONES INFLAMATORIAS**



**ESTADIO TEMPRANO: EDEMA, INFILTRADO CELULAR, RUPTURA DE LOS FILAMENTOS DE ANCLAJE Y DESAPARICIÓN DE LOS HEMIDESMOSOMAS.**



**ESTADIO INTERMEDIO: RUPTURA DE LA MEMBRANA BASAL, DEGRANULACIÓN DE LEUCOCITOS EN CONTACTO CON LA MEMBRANA BASAL.**



**ESTADIO FINAL: FORMACION DE AMPOLLAS**

## ASOCIACION DE PENFIGOIDE CON NEOPLASIAS.

A lo largo de los años se han reportado un número — substancial de casos individuales de penfigoide en los cuales ha bfa asociación con tumores malignos de pulmón, riñón, hueso, vesícula biliar, vejiga, próstata, mama, ovario, colon, endometrio, recto, cérvix, páncreas, faringe, bronquios, piel, estómag, tiroides, tejido coriónico, vasos sanguíneos, melanoma, -- leucemias y linfomas. No obstante, tal como Rook (95) ha establecido, tanto el penfigoide como el cáncer son enfermedades - mucho más comunes en personas de edad avanzada (111, 113).

Rook y Waddington (1953) e Ingran (1956) fueron los primeros en señalar una posible vinculación entre penfigoide y neoplasias internas. En la década pasada han sido analizadas — largas series de pacientes con penfigoide con respecto a la incidencia de neoplasias malignas (113).

En un análisis de 73 pacientes con penfigoide, Stone y Schroeter compararon la incidencia de neoplasias malignas - en igual número de pacientes con psoriasis y dermatitis por contacto. En estos tres grupos, se encontraron 8 pacientes con penfigoide (11%) y enfermedad maligna, en contraste con los 10 pacientes de psoriasis y 11 de dermatitis por contacto en los que - se encontró esta asociación. Los autores concluyeron que el — penfigoide no se asociaba en forma significativa a neoplasias malignas (58, 61).

Ahmed y cols., encontraron sólo un paciente (3%) asociado con malignidad entre 33 pacientes con penfigoide. Lim y cols., encontraron 12 casos de carcinoma (11.7%) entre 103 pacientes. Ambos autores concluyeron que no existía una asocia-

ción significativa (61, 88).

Chorzelski y cols., encontraron la misma incidencia de malignidad que Stone y Schroeter, esto es, 11% entre 102 pacientes, sin embargo consideraron esta incidencia como elevada y recomendaron una búsqueda exhaustiva de malignidad en todo paciente con penfigoide.

En 1977 Person y Rogers encontraron que la malignidad era más común en pacientes con inmunofluorescencia indirecta negativa. Estos hallazgos fueron apoyados por los estudios de Hodge y cols., al revisar 124 pacientes con penfigoide, demostrando que la asociación con malignidad era mayor en el subgrupo seronegativo, en forma estadísticamente significativa. No obstante estos hallazgos, son necesarios estudios controlados para establecer una asociación entre penfigoide seronegativo y malignidad interna (45).

Estudios interesantes de inmunofluorescencia realizados por Bernard y cols., demostraron depósito lineal en la zona de la membrana basal de IgG y C3 en la periferia de un carcinoma de colon en un paciente con penfigoide (7). Asimismo Takana y cols., detectaron anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal de piel y vejiga en un paciente con penfigoide y carcinoma de células transicionales de vejiga. Estos hallazgos sugieren que las células tumorales actuarían como antígenos originando la formación de anticuerpos (11).

## **PENFIGOIDE ASOCIADO CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.**

Existen numerosos reportes en la literatura de enfermedades autoinmunes asociadas a penfigoide. Una presuntiva indicación de que una enfermedad de mecanismo desconocido puede ser inmunológica es su asociación con una enfermedad inmunológica conocida (17, 42, 44, 49, 55, 58, 88, 105, 110, 114).

Chorzelski y cols., reportaron 3 casos asociados con pénfigo vulgar, Honeyman y cols., 5 casos con dermatitis herpetiforme. La coexistencia de más de una enfermedad ampollosa hizo surgir el término de enfermedad bulosa mixta (18, 49).

Tres casos de coexistencia con líquen plano han sido reportados, sugiriendo los autores el término de líquen plano penfigoide (88).

Hamilton y Mckenzie describieron un paciente con penfigoide, vitiligo y cirrosis biliar primaria con altos títulos de anticuerpos antimitocondria y antimelanocito (42).

La asociación de penfigoide y lupus eritematoso sistémico ha sido reportada por varios autores. (Jordan, 1969; Kumar, -- 1978; Miller, 1978; Herrmann, 1978; Szabo, 1981) (44, 110).

Estudios controlados han demostrado un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de psoriasis y penfigoide (55, 58, 88).

Lillicrap reportó el primer caso de penfigoide en un paciente con artritis reumatoide. Salo y Rasanen posteriormente, -

reportaron 5 casos. La artritis reumatoide precedió a la aparición del penfigoide, el cual ocurrió durante el período de actividad de la artritis (88).

Once casos de glomerulonefritis y penfigoide han sido reportados, dos de ellos se presentaron en niños. Se desconoce la naturaleza de esta asociación, una reacción cruzada entre la membrana basal de la piel y el glomérulo es altamente improbable ya que son antigénicamente diferentes (105, 114).

Downham y Chapel describieron 35 pacientes con penfigoide, 14 de ellos (41%) tuvieron diabetes mellitus de inicio en el adulto. Posteriormente Chuang y cols., realizaron un estudio controlado en 30 pacientes con penfigoide, la presencia de diabetes mellitus antes del tratamiento con corticoesteroides sistémicos fué significativamente más alta en pacientes con penfigoide que en los controles (20% y 2.5% respectivamente  $p=0.004$ ). Este estudio demuestra una asociación estadísticamente significativa entre penfigoide y diabetes mellitus (17).

Otras enfermedades autoinmunes asociadas incluyen: tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, -- anemia perniciosa, polimialgia reumática, polimiositis, colitis ulcerativa, inhibidor del factor V, neutropenia autoinmune y alopecia universal (Cuadro 10).

En la mayoría de los casos, el penfigoide apareció después de la entidad clínica a la que se asocia, por lo tanto se especula que en pacientes con disfunción inmune preexistente se disciparan mecanismos inmunológicos, tales como, pérdida específica de una clona de linfocitos T supresores o activación de una clona de linfocitos T cooperadores, desarrollándose autoanticuerpos contra la zona de la membrana basal (88).

## CUADRO 10

**PENFIGOIDE ASOCIADO CON OTRAS ENFERMEDADES****SIMPLE ASOCIACION**

<b>CUTANEAS</b>	<b>SISTEMICAS</b>
Dermatitis herpetiforme	Tiroiditis de Hashimoto
Líquén plano	Esclerosis múltiple
Pénfigo	Miastenia gravis
Psoriasis	Anemia perniciosa
	Polimialgia reumática
	Polimiositis
	Artritis reumatoide
	Lupus eritematoso sistémico
	Colitis ulcerativa
	Glomerulonefritis
	Inhibidor del factor V
	Diabetes Mellitus

**MÚLTIPLES ASOCIACIONES**

Alopecia universal, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, --  
neutropenia autoinmune.

Polimiositis, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto.

Artritis reumatoide, anemia perniciosa.

Vitiligo, cirrosis biliar primaria.

## DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de penfigoide se basa actualmente en los siguientes criterios:

1. Ampollas grandes y tensas sobre piel eritematosa o normal.
2. Ampolla subepidérmica por microscopía de luz.
3. Depósito de IgG y/o C3 con un patrón lineal en la membrana basal epidérmica y/o demostración de anticuerpos circulantes IgG contra la membrana basal (15, 70, 104).

La biometría hemática muestra en un alto porcentaje eosinofilia. Bushkell y Jordon encontraron eosinofilia en el 50% de sus pacientes con penfigoide, estos pacientes fueron monitorizados y se vió que los eosinófilos volvían a la normalidad cuando el penfigoide era controlado. Este estudio sugiere que la actividad de la enfermedad es reflejada por la eosinofilia (15). (Cuadro 12).

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Los principales diagnósticos diferenciales son con -- otras enfermedades ampollasas como dermatitis herpetiforme, dermatosis bulosa IgA lineal, pénfigo, epidermolisis bulosa adquirida y eritema polimorfo.

La dermatitis herpetiforme es una erupción pápulo-vesicular, intensamente pruriginosa, generalmente simétrica y -- con distribución en las superficies extensoras. La enfermedad -- es más común en la 2a. y 3a década de la vida, pero puede presen

tarse a cualquier edad, persiste indefinidamente con remisiones y exacerbaciones. La diferenciación histológica entre la dermatitis herpetiforme y el penfigoide reside en el grado, más que en el tipo de cambios ya que en la dermatitis herpetiforme los microabscesos están presentes en gran número extendiéndose sobre muchas papilas vecinas y dando como resultado una ampolla multilocular, en tanto en el penfigoide los microabscesos son vistos solamente rara vez en la periferia de la ampolla. En la dermatitis herpetiforme especialmente en lesiones tempranas, los neutrófilos predominan sobre los eosinófilos, sin embargo la diferenciación puede ser imposible ya que en la dermatitis herpetiforme -- los eosinófilos y neutrófilos ocasionalmente están presentes en proporciones iguales y en algunos casos los eosinófilos pueden predominar y recíprocamente los microabscesos papilares en penfigoide algunas veces están compuestos de neutrófilos. La inmunofluorescencia directa muestra dos tipos de patrones, el más común, es el depósito granular de IgA en las papilas dérmicas (en la sublámina densa), este patrón se encuentra en el 80 al 90% de los pacientes. El 80% de estos pacientes tienen enteropatía al glúten y una prevalencia incrementada de HLA A1, B8 y DR3. La asociación de DR3 es la más importante de estas asociaciones. A la inmunofluorescencia indirecta los pacientes con depósito granular de IgA en las papilas dérmicas tienen anticuerpos circulantes IgA en un 2% aproximadamente. El otro patrón de inmunofluorescencia directa es el depósito lineal granular de IgA en la membrana basal, por microscopía inmunoelectrónica los depósitos se localizan en la sublámina densa. La enteropatía al glúten y la asociación con HLA B8 se presentan con menor frecuencia que en los pacientes con depósitos papilares de IgA. El tratamiento de la dermatitis herpetiforme es con diamino difenil sulfona o sulfapiridina, una dieta libre en glúten puede en algunos pacientes llevar a notable mejoría de las lesiones dermatológicas (54, 58, 78, 118).

La enfermedad IgA lineal o dermatosis bulosa IgA lineal es una enfermedad ampollosa subepidérmica que presenta características clínicas e histológicas tanto de penfigoide como de dermatitis herpetiforme. Inmunológicamente está caracterizada por el depósito lineal homogéneo de IgA a nivel de la lámina lúcida o sublámina densa. Leonard y cols., encontraron IgG asociada con IgA — en 30% de pacientes con dermatosis bulosa IgA lineal. El 30% de — los pacientes tienen anticuerpos circulantes IgA. No tienen enteropatía al glúten y la asociación con HLA B8 se encuentra en aproximadamente 30% de los pacientes. El tratamiento es a base de sulfonas o corticoesteroides a dosis bajas (118).

La diferenciación con el pénfigo se establece en base a criterios clínicos, histológicos e inmunológicos. Clínicamente el rasgo característico del pénfigo es la presencia de ampollas flácidas que dejan grandes áreas denudadas de piel. El ataque a mucosas es severo. Histológicamente la ampolla es intraepidérmica acantolítica. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG en los espacios intercelulares de la epidermis en el 80 a 95% de los pacientes y en el 80 a 90% anticuerpos circulantes IgG antistancia intercelular. El tratamiento de elección son los corticoesteroides a dosis más altas que en el penfigoide (65, 69).

La epidermolisis bulosa adquirida está caracterizada por ampollas inducidas por trauma, incremento en la fragilidad de la — piel y erosiones frecuentemente localizadas en superficies extensoras que curan con cicatrices y formación de milla. La enfermedad — aparece en adultos que no tienen historia familiar de epidermolisis bulosa. Histológicamente presentan ampolla subepidérmica con un infiltrado principalmente de neutrófilos. La inmunofluorescencia — directa revela depósito lineal de IgG en la membrana basal en el —

100% de los pacientes y ocasionalmente depósito lineal de IgA, IgM y C3. Anticuerpos circulantes IgG contra la membrana basal se encuentran en el 25 al 75% de los pacientes. En estudios de microscopía inmunoelectrónica e inmunoquímica los depósitos de IgG se localizan en la lámina densa y sublámina densa. Recientemente el antígeno de la epidermolisis bulosa adquirida ha sido identificado y parcialmente caracterizado. La enfermedad puede presentar una fase inflamatoria que clínicamente semeja al penfigoide y menos comúnmente al penfigoide cicatrizal o a la dermatitis herpetiforme. Una fase no inflamatoria representa la clásica epidermolisis bulosa adquirida con ampollas inducidas por trauma, erosiones, incremento de la fragilidad de la piel y curación con cicatrices y millia. Por la dificultad para distinguir la fase inflamatoria del penfigoide por medio de criterios clínicos, histológicos e inmunológicos, Gammon y cols. (37) examinaron el suero de 85 pacientes con dx. de penfigoide para detectar la presencia de anticuerpos de epidermolisis bulosa adquirida. Ellos encontraron que 10% de estos sueros contenían anticuerpos de epidermolisis bulosa adquirida y no de penfigoide, demostrando que estos pacientes con diagnóstico de penfigoide de realmente correspondían a epidermolisis bulosa adquirida. Recientemente se ha propuesto el término de penfigoide dermatolítico para enfatizar su semejanza con el penfigoide (85).

El eritema polimorfo es una erupción aguda, autolimitada de la piel y las mucosas, caracterizada por la típica lesión en "blanco de tiro" o iris. La diferenciación histológica con el penfigoide se facilita a pesar de la variabilidad del cuadro histológico, ya que en el eritema polimorfo los eosinófilos y neutrófilos cuando están presentes se ubican fundamentalmente alrededor de los vasos, en lugar de cerca o dentro de las papilas dérmicas. Si se ven células cerca de la unión dermoepidérmica, son mononucleares, más que eosinófilos y por último los cambios epidérmicos a menudo son

prominentes aún en lesiones recientes de eritema polimorfo y en algunos casos consta de exocitosis, espongiosis y edema intracelular y en otros de cambios necróticos, en este caso, la necrosis puede afectar a queratinocitos aislados o a toda la epidermis (62).

Otros diagnósticos diferenciales incluyen toxicodermias bulosas, ampollas de los diabéticos, impétigo buloso, porfiria cutánea tarda, líquen plano ampolloso.

Las formas infantiles se deben diferenciar de otras enfermedades ampollosas en niños, tales como dermatitis herpetiforme, enfermedad bulosa crónica de la infancia, dermatosis bulosa IgA lineal de inicio en la infancia, epidermolisis ampollosa, impétigo buloso (120).

El pénfigoide cicatrizal debe diferenciarse de pénfigo vulgar, líquen plano bucal, eritema polimorfo, enfermedad de Behcet, estomatitis por contacto (34, 92).

	PENFIGOIDE	DERMATITIS HERPETIFORME	DERMATOSIS BULOSA IgA LINEAL	EPIDERMOLISIS BULOSA ABRIBIDA
TOPOGRAFIA	TRONCO, SUPERFICIES FLEXORAS	SIMETRICA, SUPERFICIES EXTENSORAS	NO TIENE TOPOGRAFIA DE	SUPERFICIES EXTENSORAS
MORFOLOGIA	DE EXTREMIDADES, PLEGUES AMPOLLAS GRANDES, TENSAS	PIEL CABELLUDA, HOMBROS, NALGAS YESICULAS Y PAPULAS	ELECCION YESICULAS, AMPOLLAS CONFIGURACION ARCIFORME	ACRALES AMPOLLAS CON CICATRICES -MLIA
HISTOLOGIA	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON EOSINOFILOS	MICROABSCESOS DE NEUTROFILOS EN PAPILAS DERMICAS	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON EOSINOFILOS, MICROABSCESOS DE NEUTROFILOS	AMPOLLA SUBEPIDERMICA CON NEUTROFILOS
MICROSCOPIA INMUNOELECTRONICA	IMMUNORREACTANTES EN LA LAMINA LUCIDA	EN LA SUBLAMINA DENSA	EN LA LAMINA LUCIDA O SUBLAMINA DENSA	SUBLAMINA DENSA
IFD	DEPOSITO LINEAL DE IgG EN 50%-90% Y C3 EN 80-100% EN LA ZMB	DEPOSITO GRANULAR DE IgA EN PAPILAS DERMICAS EN 80-90%	DEPOSITO LINEAL DE IgA EN LA ZMB	DEPOSITO LINEAL DE IgG EN EL 100%, IgA, IgM, C3 OCASIONAL
IFI	IgG EN 70%	IgA EN 2%	IgA EN 30%	IgG EN 25-75%
ENTEROPATIA AL GLUTEN	NO	SI	NO	NO
HLA B8 / DRW <sub>3</sub>	NO	85%	ASOCIACION NO DEFINIDA	NO
TRATAMIENTO	CORTICOESTEROIDES Y/O AGENTES INMUNOSUPRESORES	SULFONAS	SULFONAS Y DOSIS BAJAS DE ESTEROIDES	RELATIVAMENTE RESISTENTE A ESTEROIDES E INMUNOSUPRESORES

CUADRO 11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

## CUADRO 12

## DERMATOSIS ASOCIADAS CON EOSINOFILIA

---

Dermatitis atópica	Dermatitis herpetiforme
Urticaria y angioedema	<b>P E N F I G O I D E</b>
Ictiosis	Pénfigo
Dermatitis exfoliativa	Herpes gestacional
Pitiriasis rubra	Urticaria papulosa
Psoriasis	Dermatitis por contacto
Líquen plano	Dermatitis vegetante
Pitiriasis rosada	Impétigo herpetiforme
Urticaria pigmentosa	Eritema anular centrífugo
Eritema nudoso	Síndrome hipereosinofílico
Eritema polimorfo	Enfermedad de Kimura
Escabiasis	Angioedema, eosinofilia e
Necrosis epidérmica tóxica	hipocomplementemia
Eritema neonatal	Mucinosi papular, artritis,
	miopatía, eosinofilia.

---

## TRATAMIENTO.

El penfigoide es generalmente una enfermedad benigna, de curso autolimitado, siendo la mortalidad baja en ausencia de tratamiento. Al desconocerse la causa que inicia la producción de anticuerpos, el tratamiento va encaminado al proceso patológico más que a la causa primaria.

El medicamento de elección son los corticoesteroides sistémicos por sus propiedades antiinflamatorias, estas incluyen inhibición de la liberación de enzimas lisosomales, inhibición de la quimiotaxis de leucocitos e inhibición de la función de linfocitos B con subsecuente disminución en la producción de inmunoglobulinas. Los pacientes con penfigoide localizado frecuentemente responden a corticoesteroides tópicos, pero los pacientes con enfermedad más extensa requieren de corticoesteroides orales. La dosis recomendada es de 1mg/Kg/día de prednisona, generalmente se utilizan dosis iniciales de 40 a 80 mg diarios, tan pronto como cicatricen las lesiones se recomienda la reducción de la dosis a niveles de mantenimiento. La mayoría de los pacientes pueden ser manejados con dosis pequeñas de mantenimiento e inclusive suspender totalmente el esteroide sin ninguna recidiva. Rook y cols., consideran que 40 mg diarios de prednisona para el grupo de edad de 70 a 80 años es suficiente para el control de la erupción (92). Lever recomienda iniciar con 40 mg de prednisona en días alternos junto con un inmunosupresor y en casos de penfigoide severo una dosis diaria mínima de 180 mg de prednisona y tan pronto cicatricen las lesiones reducir la dosis a niveles de mantenimiento y adicionar una droga inmunosupresora. El promedio de tiempo para controlar la enfermedad es de 40 días para pacientes con penfigoide severo y 15 días para pa —

cientes con involucro moderado o ligero. En pacientes diabéticos el control es más difícil requiriendo dosis altas de inicio y larga estancia hospitalaria (34, 61, 64, 87, 92, 104).

Las complicaciones por los esteroides continúa siendo un problema clínico significativo por lo que se han utilizado en combinación con agentes inmunosupresores para reducir la dosis de esteroides. Estas drogas tienen un efecto ahorrador esteroideo que permite que dosis bajas de esteroides sean usadas. - Drogas inmunosupresoras como azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate y ciclosporina A han sido utilizadas en el tratamiento del penfigoide. La azatioprina es el inmunosupresor más utilizado. Burton y cols., realizaron un estudio controlado de azatioprina (2.5 mg/Kg/día) y prednisona comparando con un grupo -- que recibió únicamente prednisona, los pacientes tuvieron un seguimiento de tres años. El grupo que recibió azatioprina más prednisona, tuvo mejor pronóstico, remisiones más prolongadas, menor mortalidad y la dosis total de esteroides para el mantenimiento fué significativamente menor, disminuyendo así los efectos adversos de los esteroides (13, 14, 89). La ciclosporina A es un polipéptido cíclico inmunosupresor producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* gams. Thivolet describió dos pacientes -- con penfigoide resistentes a corticoesteroides, que recibieron ciclosporina a dosis de 6 mg/Kg/día, obteniendo resultados satisfactorios (10).

Recientemente Stiegel y Eaglstein publicaron su experiencia con pulsos de metilprednisolona 1 gr diario IV por 3 días, en el manejo de pacientes con penfigoide severo generalizado -- (más de 60 ampollas). Los autores observaron una marcada disminución en la aparición de ampollas dentro de las primeras 24 ho-

ras del tratamiento, decreciendo al 97% después de la 3a. dosis. La dosis de mantenimiento después de la pulsoterapia fué de 0.4 mg / Kg/día de prednisona oral. Un nuevo brote de ampollas se presentó dentro de las 2 semanas después de haber terminado los pulsos, pero fué menos severo que el brote inicial. De los 8 pacientes uno murió cinco días después del tratamiento y 3 murieron dentro de los 4 meses y medio posteriores a los pulsos. Los pulsos de metilprednisolona han sido utilizados en pacientes con trasplante renal, enfermedad renal en estado terminal debido a glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática o nefritis lúpica, periarteritis nodosa sistémica, artritis reumatoide, enfermedades reumáticas en niños, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo. Han sido utilizados en algunas enfermedades dermatológicas como alopecia areata, líquen plano, pénfigo, Síndrome de Stevens Johnson, ploderma gangrenoso y eritrodermia. Los efectos colaterales incluyen infección, hipertensión arterial, retención de líquidos, infarto del miocardio, arritmias cardíacas, shock anafiláctico, intolerancia gastrointestinal, disturbios psicológicos, palpitaciones y derrame articular. El tratamiento del penfigoide con pulsos de metilprednisolona debe ser tomado con reserva y sólo sería una opción terapéutica en aquellos pacientes con enfermedad generalizada severa que no han respondido a otras modalidades terapéuticas (104).

Person y Rogers demostraron que un pequeño porcentaje de pacientes con penfigoide responden al tratamiento con sulfapiridina o dapsona. De los 41 pacientes tratados con estas drogas, cinco suprimieron totalmente la erupción con 2 a 4 mg diarios de sulfapiridina y uno mejoró significativamente. La mayoría de estos pacientes fueron un poco más jóvenes con un promedio de edad de 54 años y en general tenían asociación con diabetes mellitus (49, 61, 83). La diamino difenil sulfona (DDS) a do-

sis de 100 a 200 mg diarios puede añadirse al tratamiento con esteroides cuando el paciente ya está controlado y va descendiendo su dosis de prednisona, lográndose en muchos casos una reducción más rápida de la dosis del esteroide y un mantenimiento más duro del paciente libre de sus lesiones, inclusive aún sin el esteroide (100).

Una excelente respuesta libre de efectos colaterales ha sido observada con el uso de tetraciclina o eritromicina a dosis de 1000 a 2500 mg al día y niacinamida 1500 a 2500 mg al día. Estas drogas se emplean juntas porque la niacinamida sinergiza el efecto de la tetraciclina. La eritromicina y la tetraciclina suprimen en forma importante la quimiotaxis de leucocitos. La niacinamida (amida del ácido nicotínico) es un nutriente fisiológico que bloquea la liberación de histamina inducida por IgE, evita la degradación de mastocitos y probablemente inhibe la liberación de enzimas lisosomales. Se ha demostrado que no es tóxica a altas dosis farmacológicas, pero a dosis mayores de 3 g al día por tiempo prolongado produce hepatotoxicidad. Berck y Lorincz emplearon esta terapéutica en cuatro pacientes con penfigoide que tenían contraindicaciones para el uso de corticoesteroides. En todos los pacientes se logró el control de la enfermedad pero al disminuir o suspender los medicamentos las lesiones recurrieron. Si la completa remisión ocurre, los autores recomiendan después de seis meses de tratamiento retirar gradualmente los medicamentos (6, 68).

La plasmaféresis es otro de los tratamientos recientemente investigados en el penfigoide. Guillot y cols., utilizaron bajos volúmenes de plasmaféresis (33 a 50% de la masa plasmática) tres veces por semana por 2 a 6 semanas, seguida de terapia de mantenimiento con esteroides. Las indicaciones para la plasmafé-

resis fueron corticorresistencia, corticodependencia o contraindicación absoluta de la corticoterapia. La plasmaféresis permite una considerable reducción de la dosis de esteroides para controlar la enfermedad una vez que el paciente ha entrado en remisión. Los complejos inmunes y anticuerpos circulantes decrecen durante el tratamiento pero no hay correlación entre esta disminución y la eficacia del tratamiento (41, 58).

El tratamiento tópico comprende baños con agua solamente, sin jabón o con sulfato de cobre al 1X1000 si hay infección secundaria y muchas costras. Posteriormente se cubre toda la superficie afectada con talco estéril. Si hay infección secundaria — puede ser conveniente administrar antibióticos por vía oral.

#### TRATAMIENTO DEL PENFIGOIDE CICATRIZAL.

Los corticoesteroides son la base del tratamiento del — penfigoide cicatrizal. Las lesiones leves y localizadas pueden controlarse frecuentemente con esteroides tópicos. Las lesiones oculares frecuentemente responden a inyecciones intralesionales de corticoesteroides. Las lesiones orales también responden bien a las inyecciones intralesionales de triamcinolona a intervalos frecuentes. Los esteroides sistémicos son utilizados en pacientes — que no pueden ser controlados con terapia tópica o con afección laríngea o esofágica. La dosis de prednisona es de 20 a 60 mg diarios, la cual se disminuye gradualmente al lograrse el control de la enfermedad. En general, las lesiones cutáneas responden a — este tratamiento más rápidamente que las lesiones de mucosas y entre las lesiones de mucosas, hay mejor respuesta al tratamiento por parte de las lesiones orales que de las lesiones conjuntiva

les; la respuesta a dapsona es satisfactoria a dosis de 100 a 200 mg diarios. Rogers aconseja iniciar tratamiento con dapsona, un ensayo de 12 semanas es razonable antes de iniciar con corticoesteroides sistémicos o drogas inmunosupresoras. La diamino difenil sulfona puede utilizarse conjuntamente con esteroides sistémicos. Se ha reportado una buena respuesta a sulfapiridina en el penfigoide cicatrizal tipo Brunsting-Perry (91, 94).

Las drogas citotóxicas azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate y ciclosporina A se han utilizado con resultados exitosos en algunos estudios. Mensing (67) reportó dos casos de penfigoide cicatrizal resistentes a los tratamientos convencionales que respondieron en forma espectacular al uso de ciclosporina A.

La obstrucción laríngea y esofágica son dos raras emergencias que pueden ocurrir en el penfigoide cicatrizal. Pueden requerir traqueostomía o gastrostomía. Si el inicio de la obstrucción laríngea o esofágica es gradual el tratamiento con altas dosis de prednisona puede prevenir la obstrucción total (61, 91, 92, 94).

En el herpes gestacional los corticoesteroides son el tratamiento de elección. La relativa seguridad de estos agentes ha sido demostrada en mujeres embarazadas asmáticas que reciben corticoesteroides sistémicos (58).

## CURSO Y PRONOSTICO.

El penfigoide es una enfermedad crónica, generalmente benigna y autolimitada. Si no recibe tratamiento puede persistir por meses o años caracterizándose por remisiones y exacerbaciones. Las recurrencias son generalmente menos severas que el episodio inicial y algunos pacientes presentan remisiones prolongadas después del tratamiento glucocorticoide. En dos revisiones de grandes series de pacientes con penfigoide realizadas por Person y Rogers y Ahmed y cols., se confirmó que es una enfermedad relativamente benigna, autolimitante y que raramente sobrepasa los 5 a 6 años de duración. Durante la evolución de la enfermedad puede haber períodos de remisión seguidos de una o varias recurrencias, tal como lo observaron Ahmed y cols., en 7 de 36 pacientes (58, 61, 95).

La mortalidad es relativamente baja, en ausencia de tratamiento glucocorticoide sistémico, pero la enfermedad puede ser fatal durante el estado activo, especialmente en pacientes de edad avanzada debilitados (58).

Antes del tratamiento con corticoesteroides las cifras de mortalidad eran variables alrededor de 30% (95). A partir del tratamiento con corticoesteroides las cifras de mortalidad han disminuído. En la serie de Stevenson de 68 pacientes, dos murieron por complicaciones del tratamiento (úlceras duodenales perforadas y bronconeumonía) y 12 por causas no relacionadas con la enfermedad o el tratamiento. Church reporta 19% de mortalidad en 21 pacientes tratados con corticoesteroides (104).

Las principales causas de morbimortalidad en pacientes con penfigoide en la revisión de Savin incluyeron septicemia, sangrado de tubo digestivo por úlcera péptica perforada, diabetes mellitus, infecciones respiratorias y embolia pulmonar (101).

En la actualidad pocos pacientes mueren de penfigoide y con la terapia utilizada se logran remisiones clínicas prolongadas.

## **ESTUDIO CLINICO.**

**OBJETIVOS:** Los objetivos de este trabajo son:

- A. Conocer la frecuencia de la enfermedad y sus características - clínicas, histológicas e inmunológicas en los pacientes vistos en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S., en el período comprendido de enero de 1977 a diciembre de 1986.**
- B. Conocer la frecuencia de asociación con malignidad.**
- C. Revisar los tratamientos empleados y valorar su evolución clínica.**
- D. Realizar una revisión bibliográfica actualizada del tema.**

## **MATERIAL Y METODOS.**

Este estudio comprende:

**I. Una revisión retrospectiva de los casos observados - en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S. en el período comprendido de enero de 1977 a diciembre de 1985.**

**II. Estudio prospectivo de los pacientes vistos en el año de 1986.**

**I. La población de estudio se obtuvo mediante la revisión de los archivos del Servicio de Dermatología y los del Departamento de Dermatopatología del mismo hospital.**

De cada expediente se obtuvieron los siguientes datos:

- Identificación
- Sexo
- Edad
- Ocupación
- Lugar de residencia
- Topografía
- Morfología
- Diagnóstico clínico dermatológico
- Diagnóstico histopatológico
- Inmunofluorescencia directa
- Tratamiento empleado
- Evolución
- Complicaciones
- Asociación a neoplasias
- Causa de defunción

II. A los pacientes que consultaron en el año de 1986 se les hicieron los siguientes estudios:

Historia clínica completa.

Estudios de laboratorio generales (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, proteínas totales, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos).

Estudio histopatológico.

Inmunofluorescencia directa.

Rastreo de neoplasia en casos de sospecha clínica.

**Clasificación de la investigación:** Se trata de un estudio retro y prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, no experimental.

## RESULTADOS.

1. Se estudiaron un total de 19 casos de los cuales 17 fueron manejados en hospitalización y 2 en consulta externa. - Las fuentes de información fueron el archivo del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S. e información directa de los casos vistos durante 1986.

2. De un total de 57,746 consultas de primera vez, sólo 19 casos correspondieron a penfigoide, la frecuencia en los 10 años estudiados fué de 0.032% (Gráfica 1).

3. De los 19 pacientes, 15 fueron mujeres (79%) y 4 — hombres (21%) (Gráfica 2).

4. La edad más afectada fué entre la 7a. y 8a. década de la vida. La edad mínima de presentación fué de 45 años y la — máxima de 84 años (Gráfica 3).

5. El lugar de procedencia de los pacientes más frecuente fué el Distrito Federal, en segundo lugar el Estado de México y en tercer lugar Oaxaca (Tabla 2).

6. La única variante clínica encontrada fué la de penfigoide clásico con lesiones diseminadas predominando en tórax, abdomen, pliegues y caras anterointernas de extremidades, la — piel cabelluda y la cara fueron sitios generalmente respetados. La morfología estaba constituida por ampollas tensas de 1 a 10 cm de contenido seroso y ocasionalmente hemorrágico, con base eritematosa o normal, costras melicéricas, sanguíneas y hemáticas, exulceraciones y manchas residuales, estas lesiones se encontraron en el 100% de los pacientes.

7. El prurito estuvo presente en el 94.7% de los pacientes variando de leve a severo. En 6 casos (31.5%) el prurito antecedió a la aparición de ampollas.

8. Las mucosas se encontraron afectadas en 5 pacientes (26.3%), la mucosa oral en 4 casos (21%) y la nasal en un caso (5.2%).

9. El tiempo promedio de evolución de la dermatosis al momento de consultar por primera vez fué de 6 meses.

10. En cuanto a datos de laboratorio, se encontró leucocitosis en el 66% de los casos y eosinofilia en el 57.8% variando esta de 6 a 59%. La eosinofilia desapareció una vez controlado el penfigoide, en los casos que tuvieron control de biometría hemática.

11. El estudio histopatológico mostró en el 100% de los casos ampolla subepidérmica con infiltrado de eosinófilos (68.4%), neutrófilos (63.1%), linfocitos (73.6%), histiocitos (63.1%) y fibrina (63.1%). Espongiosis eosinofílica se presentó en un paciente (5.2%). Un paciente (5.2%) presentó además de los hallazgos de penfigoide, células acantolíticas, la inmunofluorescencia directa e indirecta presentaron características de penfigoide, pudiendo tratarse este caso de coexistencia de pénfigo y penfigoide.

12. La inmunofluorescencia directa se realizó en 16 pacientes, 14 de ellos presentaron depósito de inmunorreactantes en la membrana basal epidérmica de IgG (92.8%), IgM (14.2%), - IgA (14.2%), C3 (64.2%), C1q (21.4%) y fibrinógeno (10.5%) con un patrón lineal (61.5%) o granular (38.4%). Una paciente presentó depósito exclusivamente de IgA y C3 en la unión dermoepidérmica, pudiendo tratarse este caso de dermatosis bulosa IgA lineal.

En dos casos (14.2%) además del depósito a nivel de la membrana basal epidérmica se encontró IgG en el espacio intercelular de los queratinocitos como en el pénfigo y en un paciente depósito de IgM y Clq en el espacio intercelular exclusivamente, estos casos semejan a los reportados por Chorzelski de coexistencia de pénfigo y perfigoide (Tabla 4).

13. El tratamiento más usado fué la prednisona a una dosis promedio de 50 mg diarios, a este medicamento se aunó la DDS a dosis de 100 a 200 mg diarios lográndose el control satisfactorio de todos los pacientes. En tres casos se empleó la prednisona sola con buenos resultados. Tres pacientes recibieron DDS exclusivamente a dosis de 100 a 200 mg diarios, de estos tres pacientes, solo en uno se logró el control de la enfermedad, otro continuó presentando ampollas por lo que se asoció a un esteroide oral y el último paciente no regresó a consulta. Sólo en un paciente se asoció azatioprina a dosis de 150 mg diarios por falta de respuesta al esteroide, observando buenos resultados (Gráficas 4, 5 y 6).

14. Una vez iniciado el tratamiento esteroideo el control de la enfermedad se logró en un tiempo promedio de 30 días. La dosis promedio de prednisona con la que egresaron los pacientes fué de 20 mg.

15. El tiempo promedio de internamiento fué de 60 a 90 días, en 3 pacientes se prolongó la estancia hospitalaria por falta de respuesta a los esteroides o por complicaciones (gráfica 7).

16. Se encontró asociación con diabetes mellitus antes de iniciar tratamiento esteroideo en el 15.7% de los casos. Asociación con malignidad se comprobó exclusivamente en un pa-

ciente (5.2%) correspondiendo a un carcinoma epidermoide cuya evolución no fué paralela con el penfigoide. No hubo asociación con otras enfermedades autoinmunes (Tabla 6).

17. Las complicaciones más frecuentes fueron procesos infecciosos bacterianos, micóticos y virales, otras complicaciones fueron atribuidas al tratamiento esteroideo como diabetes mellitus, cushing secundario y gastritis medicamentosa (Tabla 7).

18. Se encontró un alto índice de deserción, sólo 5-pacientes (26.3%) tuvieron control subsecuente y al momento de realizar este estudio ningún paciente asistía a sus consultas. Los que tuvieron control temporal se encontraban bajo esquema de prednisona a bajas dosis y DDS. Dos pacientes (10.5%) presentaron recaída por abandono de tratamiento (Tabla 8).

19. Respecto a la mortalidad sólo un paciente (5.2%), falleció cuando el penfigoide se encontraba en remisión, la causa de la muerte fué edema agudo pulmonar (Tabla 8).

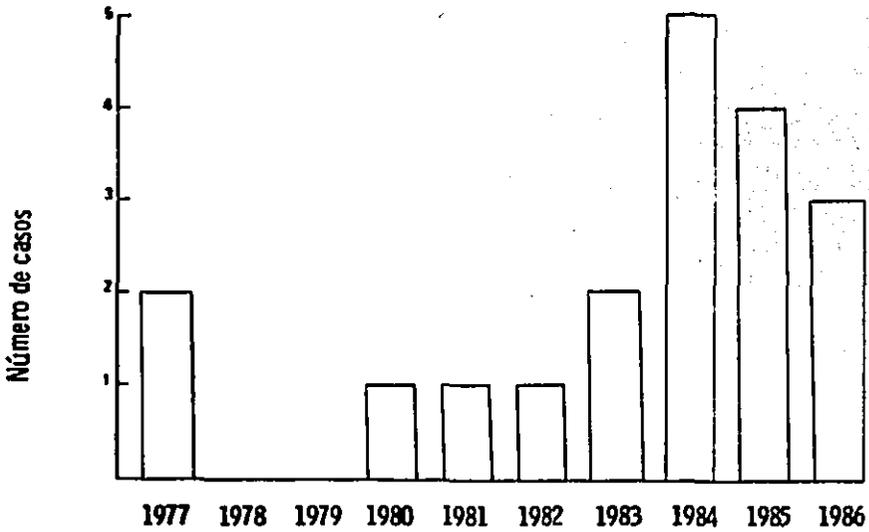
**TABLA 1**

**Número de consultas por primera vez y el número de casos diagnosticados por año de penfigoide, así como el porcentaje de estos, con respecto a la consulta general.**

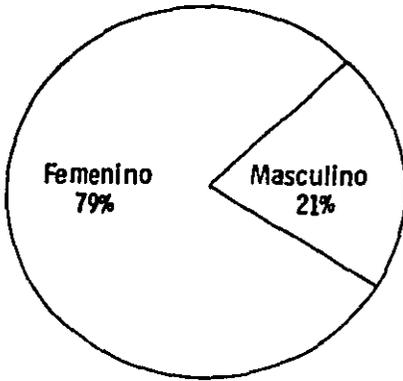
<b>AÑO</b>	<b>NUMERO DE CONSULTAS DE PRIMERA VEZ</b>	<b>NUMERO DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
1977	5069	2	0.039%
1978	5077	0	0%
1979	5195	0	0%
1980	5042	1	0.019%
1981	5478	1	0.018%
1982	6017	1	0.016%
1983	6530	2	0.030%
1984	6396	5	0.078%
1985	5892	4	0.067%
1986	7050	3	0.042%
<b>TOTAL</b>	<b>57746</b>	<b>19</b>	<b>0.032%</b>

GRAFICA 1

NUMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS POR AÑO DE PENFIGOIDE



GRAFICA 2

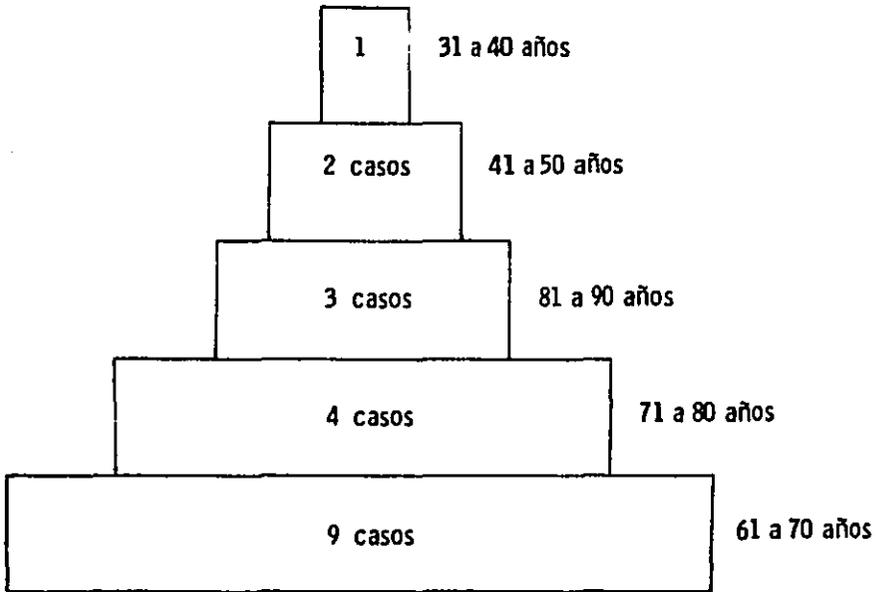


DISTRIBUCION DE ACUERDO AL SEXO.

FEMENINO	79%
MASCULINO	21%

GRAFICA 3

DISTRIBUCION POR EDADES



**TABLA 2**  
**LUGAR DE RESIDENCIA**

<b>LUGAR DE RESIDENCIA</b>	<b>NUMERO DE CASOS</b>
<b>Distrito Federal</b>	<b>6</b>
<b>Estado de México</b>	<b>4</b>
<b>Oaxaca</b>	<b>2</b>
<b>Puebla</b>	<b>2</b>
<b>Chiapas</b>	<b>1</b>
<b>Hidalgo</b>	<b>1</b>
<b>Morelos</b>	<b>1</b>
<b>San Luis Potosí</b>	<b>1</b>
<b>Veracruz</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>

TABLA 3

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

Caso	Ampolla Subepidérmica	Eosinófilos	PMN	Linfocitos	Histiocitos	Fibrina	Otros hallazgos
1	+	+	-	-	-	-	-
2	+	-	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-	+	-
5	+	+	+	+	+	-	-
6	+	+	+	-	-	+	-
7	+	+	-	+	+	+	-
8	+	-	+	+	+	+	-
9	+	+	+	+	+	+	-
10	+	-	+	+	+	+	-
11	+	-	+	+	+	-	-
12	+	+	-	-	-	-	Esgongiosis eosinofílica
13	+	+	-	+	+	+	-
14	+	+	-	+	-	+	-
15	+	+	-	-	-	-	-
16	+	+	-	-	-	+	-
17	+	-	+	+	+	+	-
18	+	+	+	+	+	+	-
19	+	-	+	+	+	+	Células acantofílicas

TABLA 4

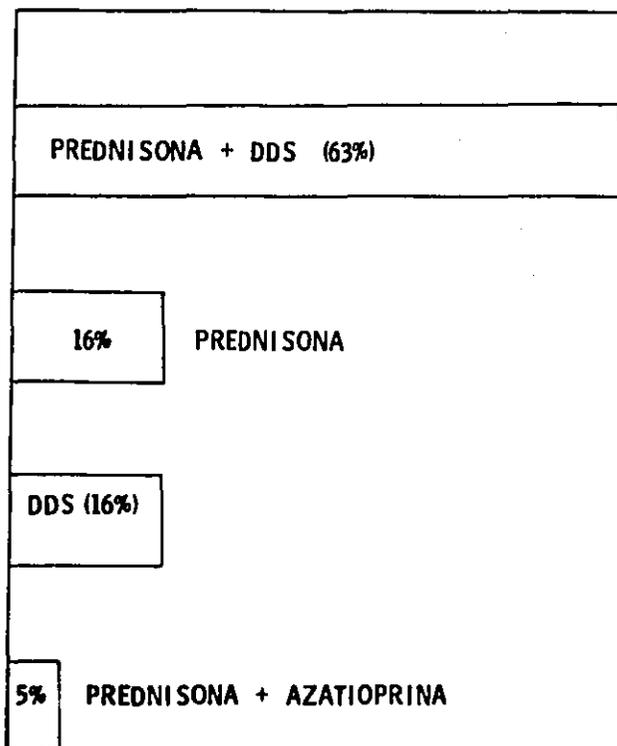
INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA

CASO	IFD	INMUNORREACTANTE	LOCALIZACION	PATRON
1	NR	-	-	-
2	NR	-	-	-
3	+	IgG, C3	MB	Lineal
4	+	IgG, C3	MB	Lineal
5	+	IgG, IgM, IgA, C1q, C3	MB	Lineal
6	+	IgG, C3, C1q, fibrinógeno	MB	Lineal
7	+	C3, fibrinógeno / IgG	MB/IC	Granular/reticular
8	+	IgG, IgM, IgA	MB	Granular
9	+	IgG, C3	MB	Lineal
10	NR	-	-	-
11	+	IgG	MB	Lineal
12	+	IgG	MB	Granular
13	+	IgG	MB	Lineal
14	+	IgM, C1q	IC	-
15	+	IgA, C3	MB	-
16	+	IgG, C3/IgG	MB/IC	-
17	+	IgG, C3	MB	Granular
18	+	IgG	MB	Granular
19	+	IgG	MB	Lineal

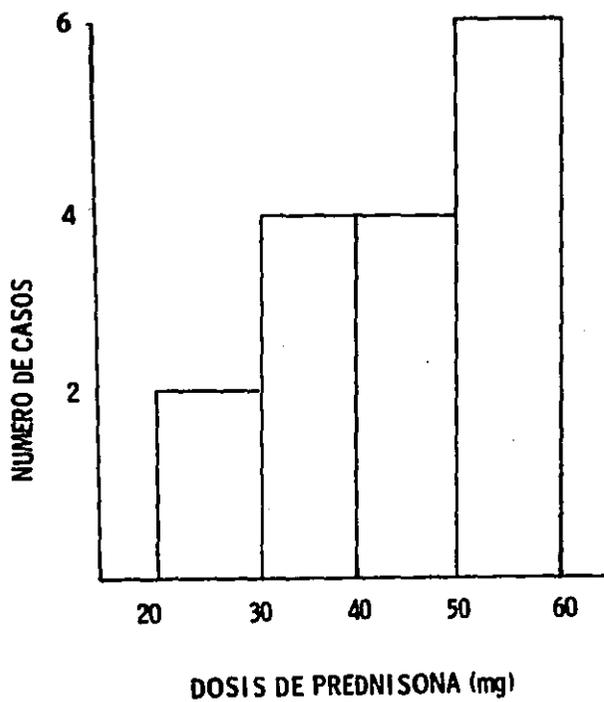
8

NR: No se realizó; MB: membrana basal epidérmica; IC: Espacio intercelular de los queratinocitos.

**GRAFICA 4**  
**MODALIDADES TERAPEUTICAS EMPLEADAS EN PENFIGOIDE**  
**Número de pacientes**



**GRAFICA 5**  
**DOSIS INICIAL DE PREDNISONA EN PACIENTES CON**  
**PENFIGOIDE**



**TABLA 5**  
**DOSIS DE DIAMINO DIFENIL SULFONA (DDS) EN PACIENTES CON**  
**PENFIGOIDE**

DOSIS DE DDS	NUMERO DE PACIENTES	%
100 mg diarios	7	44
200 mg diarios	9	56
TOTAL	16	100%

**GRAFICA 6**  
**DOSIS DE DIAMINO DIFENIL SULFONA (DDS) EN PACIENTES CON**  
**PENFIGOIDE**

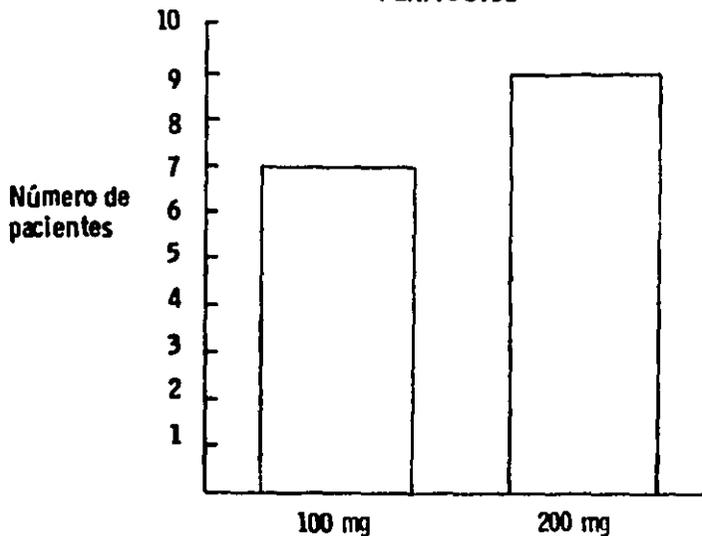


TABLA 6

## ENFERMEDADES ASOCIADAS A PENFIGOIDE

Enfermedad	Número de casos	%
Diabetes Mellitus	3	15.7%
Carcinoma epidermoide	1	5.2%
Metaplasia epidermoide de cérvix	1	5.2%

TABLA 7  
COMPLICACIONES

COMPLICACION	TOTAL
Impétigo secundario	5
Infección de vías urinarias	4
Candidosis oral	3
Conjuntivitis	3
Infección de vías respiratorias altas	2
Neumonía	1
Diabetes Mellitus reactiva	1
Cushing secundario	1
Gastritis medicamentosa	1
Queratitis herpética	1
Úlceras de decúbito	1
Insuficiencia cardíaca	1
Edema agudo de pulmón	1
Luxación de cadera	1
Derrame pleural	1
Púrpura	1

**GRAFICA 7**  
**GRAFICA QUE REPRESENTA LOS DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA**

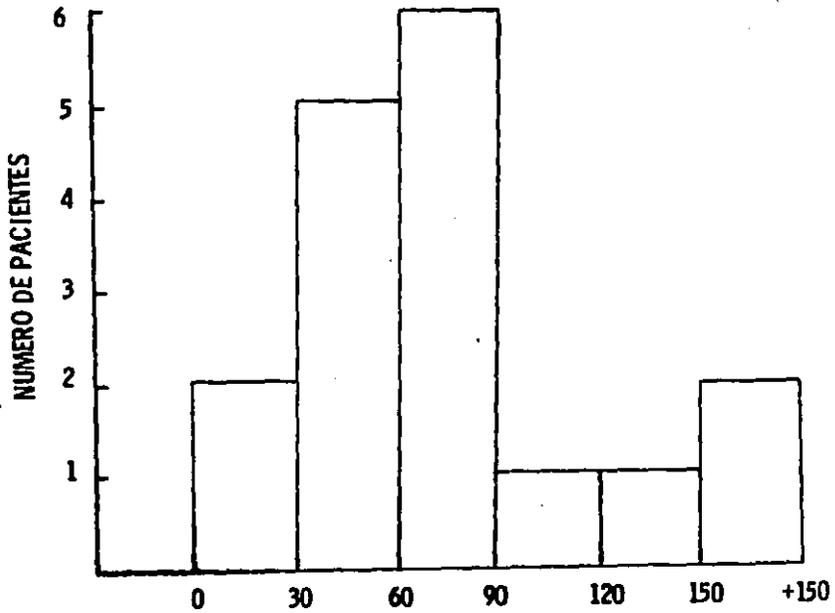


TABLA 8  
CONTROL SUBSECUENTE

AÑO	NUMERO DE PACIENTES	CONTROL SUBSECUENTE	RECAIDAS	DEFUNCIONES
1977	2	0	1	0
1978	0	0	0	0
1979	0	0	0	0
1980	1	0	0	0
1981	1	0	0	0
1982	1	0	0	0
1983	2	0	0	0
1984	5	2	0	0
1985	4	1	0	1
1986	3	2	1	0
TOTAL	19	5 (26.3%)	2 (10.5%)	1 (5.2%)

28

## CASOS CLINICOS ILUSTRATIVOS.

## Caso No. 1.

Mujer de 62 años de edad, labores del hogar, residente del estado de Oaxaca.

Estudio dermatológico. Dermatitis diseminada con tendencia a la generalización, predominando en tórax, abdomen, pliegues y caras internas de extremidades. Constituida por ampollas tensas, - de contenido seroso y hemorrágico de 1 a 5 cm, exulceraciones, costras melicéricasanguíneas y hemáticas. En pliegues exudado purulento. Mucosas respetadas.

Evolución. 3 meses.

Síntomas. prurito severo.

Estudio médico general. Edema de miembros inferiores secundario a hipoproteïnemia.

Estudios complementarios. Hto 39 mm%, Hb 12.9 gr%, VSG 44, - leucocitos 14,700, neutrófilos 75%. Proteínas totales 6.30 gr%, al búmína 3.97 gr%, rel. Alb/Glob 0.58.

Estudio histopatológico. Ampolla subepidérmica con fibrina y restos celulares. En dermis superficial eosinófilos, neutrófilos, linfocitos e histiocitos. Dx. Penfigoide.

Inmunofluorescencia directa. Positiva para IgG y C3 en la unión dermoepidérmica con un depósito lineal, compatible con penfigoide.

Diagnóstico. Penfigoide / Impétigo secundario.

Tratamiento. Prednisona 50 mg diarios hasta llegar a una dosis - de 35 mg y baños sulfatados.

Evolución. Satisfactoria, estuvo hospitalizada durante 29 días sin complicaciones.

Comentario. Este es un caso de penfigoide clásico, en una paciente de la 7a. década de la vida, que cumple con los criterios clínicos, histológicos e inmunológicos de la enfermedad. El tratamien-

to esteroideo a dosis moderadas, llevó a la remisión completa en corto tiempo y sin complicaciones.

### Caso No. 2.

Mujer de 39 años de edad, labores del hogar, residente del estado de Chiapas.

Estudio dermatológico. Dermatitis diseminada a cara, cuello, tórax anterior y posterior, abdomen, brazos, antebrazos y muslos por todas sus caras. Constituida por ampollas tensas de 1 a 10 cm de contenido seroso y hemorrágico, exulceraciones, costras meli céricasanguíneas y manchas residuales. Mucosas respetadas.

Evolución. 3 meses.

Síntomas. prurito.

Estudio médico general. Paciente con estado general poco afectado y múltiples lesiones impetiginizadas.

Estudios complementarios. Leucocitos 16,200, eosinófilos 12% y VSG 48. Resto dentro de límites normales.

Estudio histopatológico. Ampolla subepidérmica con eosinófilos — numerosos y algunos neutrófilos. Dermis edematosa con infiltrado inflamatorio linfocitario, eosinófilos y algunos neutrófilos. Dx. compatible con penfigoide.

Inmunofluorescencia directa. Positiva con depósitos lineales de IgG, IgM, IgA, C1q y C3 en la unión dermoepidérmica, compatible con penfigoide.

Diagnóstico. Penfigoide/ Impétigo secundario.

Tratamiento. Prednisona 60 mg al día hasta llegar a una dosis de 25 mg diarios y DDS 200 mg al día.

Evolución. Satisfactoria, permaneció internada durante 70 días.

Complicaciones. Candidosis oral, gastritis medicamentosa y — Cushing secundario.

Comentario. Esta paciente nos ilustra un penfigoide clásico con - lesiones ampollosas diseminadas, mucosas respetadas, prurito se vero, el cual es un síntoma muy constante en pacientes con penfigoide. La eosinofilia se encuentra hasta en un 50% de los casos, pudiendo tratarse de un marcador de la actividad de la enfermedad, esta paciente presentó una eosinofilia de 12% que desapareció una vez controlado el penfigoide. Inmunológicamente llama la atención el depósito de IgM e IgA que puede encontrarse acompañando al de pósito de IgG y/o C3 en el 25% de los casos.

### Caso No. 3.

Hombre de 68 años de edad, campesino, residente del estado de Ve racruz.

Estudio dermatológico. Dermatitis diseminada a piel cabelluda, - cuello, tórax anterior y posterior, caras internas de brazos, mus los y piernas. Constituida por ampollas tensas con base eritema- tosa, exulceraciones, costras melicéricas y hemáticas. Mucosas respetadas.

Evolución. 2 meses.

Síntomas. prurito severo.

Estudio médico general. Paciente adelgazado, con estado general poco afectado y múltiples lesiones impetiginizadas.

Asociaciones. Carcinoma epidermoide bien diferenciado en dorso de pie derecho.

Estudios complementarios. Hto 34 mm%, Hb 11 gr%, leucocitos - 14,800, eosinófilos 18%, glucosa 112 mg%, VSG 24.

Estudio histopatológico. Ampolla subepidérmica de contenido seroso y presencia de eosinófilos y algunos neutrófilos, en dermis superior abundantes capilares dilatados rodeados de infiltrado linfo- histiocitario leve. Dx. compatible con penfigoide.

Inmunofluorescencia directa. Positiva para IgG y C3 con depósitos

lineales en la unión dermoepidérmica.

Diagnóstico. Penfigoide / Impétigo secundario.

Tratamiento. Prednisona 50 mg al día hasta llegar a una dosis de 5 mg, DDS 200 mg y posteriormente 100 mg y baños sulfatados.

Evolución. Satisfactoria, durante su estancia hospitalaria se le practicó amputación infracondilea de miembro pélvico derecho y disección ganglionar inguinal del mismo lado. Permaneció internado durante 246 días recibiendo rehabilitación para colocación de prótesis de pierna derecha.

Complicaciones. Conjuntivitis purulenta.

Comentario. De los 19 pacientes estudiados, este fué el único caso asociado a malignidad y en el cual la evolución del penfigoide no fué paralela al carcinoma. Estos resultados concuerdan con la tendencia actual de no considerar al penfigoide una enfermedad paraneoplásica.

#### Caso No. 4.

Mujer de 72 años de edad, labores del hogar, residente de México, D.F.

Estudio dermatológico. Dermatitis diseminada a frente, pabellones auriculares, cuello, tórax anterior y posterior, axilas, abdomen inferior, extremidades superiores e inferiores con predominio en caras internas. Constituida por ampollas tensas con base eritematosa de 1 a 5 cm de contenido seroso y hemorrágico, exulceraciones, costras melicéricasanguíneas y manchas hipercrómicas residuales. Nikolsky positivo. Mucosa oral afectada.

Evolución. 6 meses.

Síntomas. prurito intenso.

Estudio médico general. Paciente con buen estado general.

Asociaciones. Diabetes Mellitus tipo V.

Estudios complementarios. Hto 39 mm%, Hb 12.8 gr%, VSG 48, -

leucocitos 9000, eosinófilos normales, glucosa 267 mg%, electrolitos séricos normales. EGO: glucosa 18.3 g/L, escasos leucocitos y celdillas.

Estudio histopatológico. Ampolla subepidérmica que contiene fibrina y eosinófilos. La dermis adyacente muestra infiltrado linfocitocitario perivascular y la presencia de algunos eosinófilos. Dx. compatible con penfigoide.

Inmunofluorescencia directa. Positiva para IgG y C3 en membrana basal epidérmica e IgG en el espacio intercelular de los queratinocitos.

Diagnóstico. Pénfigo-Penfigoide.

Tratamiento. Prednisona 40 mg diarios hasta una dosis de 10 mg y DDS 100 mg diarios.

Evolución. Satisfactoria, permaneció internada durante 91 días, recibiendo tratamiento con tolbutamida 500 mg diarios para el control de la diabetes mellitus.

Comentario. Se trata de paciente en la 8a. década de la vida con criterios diagnósticos de pénfigo y penfigoide. Clínicamente presentaba ampollas tensas, signo de Nikolsky positivo, mucosa oral afectada y prurito severo. El estudio histopatológico fué compatible con penfigoide pero inmunológicamente presentó hallazgos de ambas enfermedades. Respondió al tratamiento con prednisona a dosis moderadas. Este caso es de gran interés ya que semeja a los casos reportados por Chorzelski de coexistencia de pénfigo y penfigoide, desafortunadamente esta paciente no tuvo seguimiento. La diabetes mellitus se encuentra asociada a penfigoide en un porcentaje estadísticamente significativo, este caso fué uno de los tres que presentó esta asociación.

#### Caso No. 5.

Mujer de 75 años de edad, sin ocupación, residente del Estado de

México.

Estudio dermatológico. Dermatitis diseminada a piel cabelluda, -cuello, tórax anterior y posterior, axilas, abdomen, pliegues inguinales, brazos, antebrazos y muslos principalmente en sus caras internas, dorso de manos y pies. Constituida por ampollas -tensas de 1 a 5 cm, de contenido seroso y hemorrágico, que asientan sobre piel eritematosa, exulceraciones, costras melicéricas y sanguíneas, manchas residuales y áreas de eritema. Mucosas --respetadas.

Evolución. 9 días.

Síntomas. prurito severo.

Estudio médico general. Paciente con hipertensión arterial esencial y secuelas de accidente vascular cerebral (hemiplejía izquierda y parálisis facial).

Estudios complementarios. Leucocitos 11,400, eosinófilos 17% - VSG 46, proteínas totales 5.56 gr%, albúmina 2.77 gr%, globulinas 2.79 gr%, R A/G 0.99; EGO: huellas de albúmina, numerosos leucocitos y hematíes; urocultivo: E. coli más de 100,000 colonias; QS y electrolitos séricos normales.

Estudio histopatológico. Ampolla subepidérmica con eosinófilos numerosos, en dermis infiltrado de eosinófilos y algunos neutrófilos Dx. Penfigoide.

Inmunofluorescencia directa. Positiva para IgA y C3 en la unión dermoepidérmica.

Diagnóstico. Dermatitis bulosa IgA lineal ?.

Tratamiento. Prednisona 60 mg diarios hasta llegar a una dosis de 25 mg diarios y DDS 100 mg al día.

Evolución. Satisfactoria, permaneció internada durante 74 días.

Complicaciones. Infección de vías urinarias y úlceras de decúbito.

Comentario. Esta mujer presentó un cuadro clínico e histológico de penfigoide que inmunológicamente correspondió a una dermatitis bulosa IgA lineal, con respuesta satisfactoria a dosis mode-

**radas de prednisona. Es importante hacer notar que en el penfigoide puede encontrarse IgA pero siempre acompañando al depósito de IgG y/o C3 y no en forma aislada.**

## CONCLUSIONES.

1. El penfigoide es una enfermedad ampollosa, rara en México, su frecuencia en los 10 años estudiados fué de 0.032%.

2. El sexo más afectado fué el femenino en el 79%, esto difiere de la literatura mundial que no reporta predilección por sexo.

3. La enfermedad predomina en personas de edad avanzada entre la 7a. y 8a. década de la vida.

4. La única variante clínica encontrada fué la de penfigoide clásico con lesiones diseminadas, ningún caso correspondió a las formas clínicas atípicas reportadas en la literatura.

5. El prurito fué un síntoma muy constante, el 94.5% de los pacientes lo presentaron y en el 31.5% de los casos antecedió a la aparición de ampollas.

6. Las lesiones en mucosas se presentaron en el 26% de los pacientes, siendo la mucosa oral la más afectada y en segundo lugar la mucosa nasal, otras mucosas fueron respetadas.

7. La eosinofilia se presentó en un alto porcentaje de los pacientes (57.8%) requiriéndose de un seguimiento en todos los casos para saber si realmente la eosinofilia es un marcador de la actividad de la enfermedad.

8. Histológicamente el rasgo característico es una ampolla subepidérmica, en nuestro estudio la proporción de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos fué muy similar.

9. El estudio de inmunofluorescencia directa es de gran importancia para establecer el diagnóstico, ya que clínicamente e histológicamente el penfigoide se puede confundir con otras enfermedades ampollosas. Acompañando al depósito característico de IgG y C3, pueden encontrarse otros inmunorreactantes como IgM, IgA, C1q y fibrinógeno.

10. Respecto a la asociación con malignidad, sólo en un paciente se asoció a un carcinoma epidermoide, no cumpliéndose los requisitos para considerarla una enfermedad paraneoplásica.

11. El penfigoide se asoció con diabetes mellitus en el 15.7% de los casos. En relación a la asociación con otras enfermedades ampollosas, cuatro casos presentaron características tanto de pénfigo como de penfigoide.

12. La prednisona a dosis moderadas es el tratamiento de elección, con una respuesta satisfactoria en un corto plazo.

## B I B L I O G R A F I A

1. Anhalt, G.: Pathogenic effects of bullous pemphigoid autoantibodies on rabbit corneal epithelium. *J Clin Invest*, 68:1097-1101, 1981.
2. Anhalt, G.: Mechanisms of immunologic injury pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 119:711-714, 1983.
3. Asbrink, E., Hovmark, A.: Clinical variations in bullous pemphigoid with respect to early symptoms. *Acta Derm Venereol*, 61:417-421, 1981.
4. Barrieri, H., Et Al.: Generalized pruritus and bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*, 108:445-448, 1981.
5. Bean, F.: Bullous pemphigoid in a 11-year-old boy. *Arch Dermatol*, 102:205-208, 1970.
6. Berk, M.: The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. A preliminary report. *Arch Dermatol*, 122:670-673, 1986.
7. Bernard, P., Et Al.: Immunofluorescent studies of gastrointestinal tract mucosa in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 122:137-138, 1986.
8. Bird, P., Et Al.: Subclass distribution of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 86:21-25, 1986.
9. Berrety, P., Cormane, R.: Eosinophilic granulocytes and skin disorders. Review. *Int J Dermatol*, 20:531-540, 1981.

10. Biren, C.A., Barr, R. J.: Dermatologic applications of cyclosporine A. Review. Arch Dermatol, 122:1028-1032, 1986.
11. Bordas, X., Catel, T.: Enfermedades ampollosas. Medicine - 37:2220-2223, 1984.
12. Brun, P., Baran, R.: Bullous Pemphigoid induced by PUVA therapy. Report of two cases and review literature. Ann Dermatol Venereol, 109:461-468, 1982.
13. Burton, J. L.: A controlled trial of azathioprine in the treatment of pemphigoid. Br J Dermatol, 99/Suppl., 16:14, 1978.
14. Burton, J. L., Et Al.: Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. Br Med J, 2:1190-1191, 1978.
15. Bushkell, L. L.: Bullous pemphigoid: A cause of peripheral blood eosinophilia. J Am Acad Dermatol, 8:648-651, 1983.
16. Center, M. D., Et Al.: Identification of chemoattractant activity for lymphocytes in blister fluid of patients with bullous pemphigoid: Evidence for the presence of a lymphokine. J Invest Dermatol, 81:204-208, 1983.
17. Chuang, T. Y.: Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: A case-control study. J Am Acad Dermatol, 6:1099-1102, 1984.
18. Dabrowski, J., Et Al.: Ultrastructural localization of IgA in skin of patient with mixed form of dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. J Invest Dermatol, 70:76-79, 1978.
19. Dahl, M. V.: HLA, Ia and the skin. En: Dobson, R. L., Thiers

- B. H. Year Book of Dermatology. Year Book Medical Publishers INC Chicago. 1980. Pp 13-50.
20. Dahl, M. V.: Deposition of the membrane attack complex - of complement in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 82:132-135, 1984.
  21. De Castro, P.: Localized vulvar pemphigoid in a child. *Pediatric Dermatol*, 2:302-307, 1985.
  22. Díaz, L. A., Marcelo, L. C.: Pemphigoid and pemphigus - antigens in cultured epidermal cell. *Br J Dermatol*, 98:631-637, 1978.
  23. Domonkos, A. N.: Andrews Tratado de Dermatología. 2a. Edición. Salvat Edit., 1975. Pp 621-625.
  24. Dubertret, L., Et Al.: Cellular events leading to blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 104:615-624, 1980.
  25. Eng, Y. T.: Oesophageal involvement in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 99:207-210, 1978.
  26. Esterly, N. B.: Bullous pemphigoid and membranous glomerulonephropathy in a child. *J Pediatric*, 83:465-470, 1973.
  27. Faure, M., Et Al.: Pemphigus, pemphigoid and epidermal -- upper cytoplasmic antigens: Changes in expression in cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol*, 271:73-82, 1981.
  28. Fellner, M. J., Katz, M. J.: Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. *Arch Dermatol*, 112:75-77, 1976.

29. Fine, D. J.: Epidermolysis bullosa: Variability of expression of cicatricial pemphigoid, bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita antigens in clinically uninvolved skin. *J Invest Dermatol*, 85:47-49, 1985.
30. Fine, R. M., Weathers, D. R.: Desquamative gingivitis: Form of cicatricial pemphigoid? *Br J Dermatol*, 102:393, 1980.
31. Fine, D.J., Et Al.: Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 82:39-43, 1984.
32. Fine, D.J., Et Al.: The appearance of four basement membrane zone antigens in developing human fetal skin. *J Invest Dermatol*, 83:66-69, 1984.
33. Fitzmaurice, M., Et Al.: Pemphigus like antibodies in patient with cicatricial pemphigoid. *Cleve Clin Q.*, 49:137-143, 1982.
34. Fitzpatrick, T. B., Et Al.: *Dermatology in General Medicine.* - 3a. Ed. Mc-Graw-Hill, Book, Co, New York, 1987. Pp 580-586.
35. Fuentes, M.J.: Penfigoide, a propósito de 5 casos y revisión - del tema. Tesis de posgrado. Centro Dermatológico Pascua. México, 1985.
36. Gammon, W. R.: Demonstration of complement regulating protein, B1H, in skin biopsies from patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 82:407, 1984.
37. Gammon, W. R., Briggman, R. A.: The incidence of epidermolysis bullosa acquisita among patients diagnosed as bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 82:407, 1984.

38. Gammon, W. R., Et Al.: In vitro model of immune complex - mediated basement membrane separation caused by pemphigoid antibodies, leucocytes and complement. *J Invest Dermatol*, 78:285-290, 1982.
39. Gay, S., Et Al.: Autoantibodies to extracellular matrix components in epidermolysis bullosa and other bullous disorders. - *J Invest Dermatol*, 86:447, 1986.
40. Goldberg, D. J.: Regional variation in the expression of bullous pemphigoid antigen and location of lesions in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 82:326-328, 1984.
41. Guillot, B., Et Al.: Plasma exchanges in treatment of bullous pemphigoid. *Presse Med*, 12:1855-1858, 1983.
42. Hamilton, D. V., McKenzie, A. W.: Bullous pemphigoid and primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol*, 99:447-449, 1978.
43. Hashim, A. M.: Bullous pemphigoid after chemotherapy for choriocarcinoma. *Int J Dermatol*, 21:32-35, 1982.
44. Herrmann, K.: Detection of antibodies after immune complex - splitting in serum of patients with bullous pemphigoid and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*, 99:635-640, 1978.
45. Hodge, L.: Bullous pemphigoid: The frequency of mucosal involvement and concurrent malignancy related to indirect immunofluorescence findings. *Br J Dermatol*, 105:65-69, 1981.
46. Hovmark, A., Asbrink, E.: Immunologic study of patients with bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*, 62:201-204, 1982.
47. Honeyman, J. F., Et Al.: Polymorphic pemphigoid. *Arch Dermatol*, 115:423-427, 1979.

48. Iaskaris, G., Nicolis, G.: Immunopathology of oral mucosa in bullous pemphigoid. *Oral Surg*, 50:340, 1980.
49. Jablonska, S., Chorzelski, T.: When and how to use sulfones in bullous diseases. *Int J Dermatol*, 20:103-105, 1981.
50. Joost, V. T.: Sore throat, a first symptom in laryngeal cicatricial pemphigoid. *Arch Dermatol*, 122:136-137, 1986.
51. Jordon, R.E.: Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 85:72s-78s, 1985.
52. Jun, Z. X., Bystryń, J. C.: Heterogeneity of pemphigoid antigens. *J Invest Dermatol*, 80:16-20, 1983.
53. Kashihara, M., Et Al.: Bullous pemphigoid-like lesions induced by phenacetin. *Arch Dermatol*, 120:1196-1199, 1984.
54. Kieffer, M., Barnetson, R.: Increased gliadin antibodies in dermatitis herpetiformis and pemphigoid. *Br J Dermatol*, 108: 673-678, 1983.
55. Koerber, W. A., Et Al.: Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid: A report of six cases. *Arch Dermatol*, 114:1643-1646, 1978.
56. Kurihara, S., Et Al.: Correlation between complement fixing pemphigoid antibody titres and disease activity. *J Dermatol*, 7:127-130, 1980.
57. Katz, S., Bethesda, D.: The epidermal basement membrane zone structure, ontogeny and role in disease. *J Am Acad Dermatol*, 11:1025-1040, 1984.

58. Korman, N.: Bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol, 16: 907-924, 1987.
59. Lane, A. T., Et Al.: Identification of bullous pemphigoid, - pemphigus, laminin and anchoring fibril antigens in human fetal skin. J Invest Dermatol, 84:27-30, 1985.
60. Laskaris, G., Angelopoulos, A.: Cicatricial pemphigoid: Di - rec and indirect immunofluorescent studies. Oral Surg, 51: 48-54, 1981.
61. Lever, W. F.: Pemphigus and pemphigoid. A review of the ad vances made since 1964. J Am Acad Dermatol, 1:16-31, 1979.
62. Lever, W. F., Schaumburg, L. G.: Histopathology of the -- skin. 6a. Ed. J. B. Lippincott Co Philadelphia, 1983. Pp 113-135.
63. Liu, H.: Clinical variants of pemphigoid. Review. Int J Der - matol, 25:17-27, 1986.
64. Maddin, S.: Current dermatologic therapy. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1982. Pp 62-64.
65. Magaña L. M., Magaña, G.M.: Introducción a la Dermatolo - gía. 2a. Edición. Méndez Oteo, México, D.F., 1986. Pp 415 - 426.
66. Masutani, M., Et Al.: Ultrastructural localization of inmuno - globulins in the dermoepidermal junction of patients with bu - llious pemphigoid. J Dermatol, 5:107-112, 1978.
67. Mensing, H., Bohnke, M.: Experiences with cyclosporin a in therapy resistant stomatitis and benign mucous pemphigoid. - J Invest Dermatol, 86:336, 1986.

68. Mensing, H., Nasemann, B. : Bullous pemphigoid in Kindesalter. *Hautarzt*, 35:254-258, 1984.
69. Messina, M. : Pénfigos. Datos estadísticos sobre su incidencia en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, SSA. Tesis de Posgrado. UNAM, 1983.
70. Miyagawa, S., Et Al. : Bullous pemphigoid in a man and his nephew. *Arch Dermatol*, 119:605-606, 1983.
71. Mutasim, D. F., Et Al. : The linear immunofluorescence staining of the cutaneous basement membrane zone produced by pemphigoid antibodies is the result of hemidesmosome staining. *J Invest Dermatol*, 84:308, 1985.
72. Mutasim, D. F., Et Al. : A pool of bullous pemphigoid antigen is intracellular and associated with the basal cell cytoskeleton-hemidesmosome complex. *J Invest Dermatol*, 84:47-53, 1985.
73. Mutasim, D. F., Et Al. : Studies on hemidesmosome-cytoskeleton interactions using bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol*, 84:308, 1985.
74. Mutasim, D. F., Et Al. : Immunological and ultrastructural characterization of a unique subepidermal bullous disease. *J Invest Dermatol*, 86:496, 1986.
75. Naito, K., Et Al. : The pathogenic mechanism of blister formation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 79:303-306, 1982.
76. Naito, K., Et Al. : Experimental bullous pemphigoid in guinea

pigs: The role of pemphigoid antibodies, complement and migrating cells. *J Invest Dermatol*, 82:227-230, 1984.

77. Nishioka, K., Et Al.: Eosinophilic spongiosis in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 120:1166-1168, 1984.
78. Oikarinen, A. I., Et Al.: Demonstration of collagenase and elastase activities in the blister fluids from bullous skin diseases. Comparison between dermatitis herpetiformis and - bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 81:261-266, 1983.
79. Okada, N., Et Al.: Expression of pemphigoid antigen by SV - 40 transformed human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 86: 399-401, 1986.
80. Ongley, R. C.: Immunofluorescent microscopy in Dermatology: Diagnostic applications. Review. *Int J Dermatol*, 21:233-240, 1982.
81. Peniche, J., Hernández, P., Saúl, A.: Penfigoide buloso. - Comunicación de 2 casos de estudios necrópsicos. *Memorias del 4to Congreso Mexicano de Dermatología, Tampico, 1967.* Pp 503-513.
82. Person, J. R., Rogers, R. S.: Bullous and cicatricial pemphigoid: Clinical, histopathologic and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc*, 52:54-66, 1977.
83. Person, J. R., Rogers, R. S.: Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. *Arch Dermatol*, 113: 610-615, 1977.
84. Peyri, J., Et Al.: Cicatricial pemphigoid in a patient with - - rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine. *J Am - -*

*Acad Dermatol*, 14:681, 1986.

85. Provost, T., Et Al.: Unusual subepidermal bullous diseases with immunologic features of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 115:156-160, 1979.
86. Provost, T.: Current therapy in Dermatology. The C. V. Mosby Company. 1986. Pp 61-63.
87. Razzaque, A., Et Al. Bullous pemphigoid: Clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* -- 113:1043-1046, 1977.
88. Razzaque, A., Hardy, D.: Bullous pemphigoid family of autoimmune diseases. *Int J Dermatol*, 20:541-543, 1981.
89. Razzaque, A., Moy, R.: Azathioprine. Review. *Int J Dermatol*, 20:461-467, 1981.
90. Razzaque, A., Et Al.: Localized cicatricial pemphigoid (Brunsting-Perry). A transplantation experiment. *Arch Dermatol*, -- 120:932-935, 1984.
91. Razzaque, A., Hombal, M.: Cicatricial pemphigoid. Review. -- *Int J Dermatol*. 25:90-96, 1986.
92. Regnier, M., Et Al.: Localization of bullous pemphigoid antigen in isolated human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 85:187-190, 1985.
93. Robinson, H., Et Al.: Pemphigus and Pemphigoid antigens -- expressed in human amnion epithelium. *J Invest Dermatol*, - 82:407-408, 1984.

94. Rogers, R., Et Al.: Treatment of cicatricial (Benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol* , 6:215-223, 1982.
95. Rook, A., Wilkinson, D.: *Textbook of Dermatology*, 4th Ed. - Blackwell Scientific Publications. Oxford London, 1986. Pp 1639-1643.
96. Roscoe, J., Et Al.: Autoantibodies from a patient with herpes gestationis identify bullous pemphigoid antigens by immunoblotting. *J Invest Dermatol*, 85:503, 1986.
97. Rosenbaum, M., Et Al.: Cicatricial pemphigoid in a 6-year-old child: Report of a case and review of the literature. *Pediatric Dermatol*, 2:13-22, 1984.
98. Salomon, R, Et Al.: Localized Bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 123:389-392, 1987.
99. Sams, M., Gammon, R.: Mechanism of lesion production in pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 6:431-449, 1982.
100. Saúl, A.: *Lecciones de Dermatología*. 10a. Edición, Fco Méndez Editor, México, D. F., 1983. Pp 605-607.
101. Savin, J.: Events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*, 101:521-534, 1979.
102. Schifferli, J., Et Al.: Activation of the alternative pathway of complement by skin immune deposits. *J Invest Dermatol*, 85:407-411, 1985.

103. Selter, J.: Correlation between antibody titer and disease activity in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 86:506, 1986.
104. Siegel, J., Eaglstein, W.: High dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 120:1157-1165, 1984.
105. Simon, C., Winkelmann, R.: Bullous pemphigoid and glomerulonephritis. *J Am Acad Dermatol*, 14:456-463, -1986.
106. Soltani, K., Korky, W.: Oligosaccharides in the pemphigoid antigen: Identification by competitive binding of lectins and pemphigoid antibody. *J Invest Dermatol*, 82:407, 1984.
107. Stanley, J.: Identification and partial characterization of pemphigoid antigen extracted from normal human skin. *J Invest Dermatol*, 82:108-111, 1984.
108. Stanley, J., Et Al.: Structure and function of basement membrane. *J Invest Dermatol*, 79:69s-72s, 1982.
109. Stites, D.P., Et Al.: *Inmunología Básica y Clínica*. 4a Ed. El Manual Moderno, 1983. Pp 598-600.
110. Szabó, E., Et Al.: Coexistent atypical bullous pemphigoid and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*, 104: 71-75, 1981.
111. Tanaka, T., Et Al.: A case of bullous pemphigoid and transitional cell carcinoma of the bladder. *Arch Dermatol*, 119: 704-705, 1983.

112. Velthuis, P., Et Al.: Combined features of pemphigoid - and pemphigus induced by penicillamine. *Br J Dermatol*, 112:615-619, 1985.
113. Villarroel, A., Et Al.: Penfigoide de Lever como manifestación de neoplasia interna. *Rev Argent Dermatol*, 62:145-153, 1981.
114. Van Joost, T., Et Al.: Subepidermal bullous autoimmune disease associated with immune nephritis. Immunomorphologic studies. *J Am Acad Dermatol*, 14:214-220, 1986.
115. Welke, S.: Schnyder's seborrhoeic pemphigoid. *Hautarzt*, 31:18, 1980.
116. Weigand, D.: Effect of anatomic region on immunofluorescence diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 12:274-278, 1985.
117. Westgate, G., Et Al.: Bullous pemphigoid antigen localization suggests an intracellular association with hemidesmosomes. *J Invest Dermatol*, 84:218-224, 1985.
118. Wilson, D., Et Al.: Linear IgA bullous dermatosis an immunologically defined disease. *Int J Dermatol*, 24:569-574, -- 1985.
119. Wintroub, B., Et Al.: Morphological and functional evidence for release of mast cell products in bullous pemphigoid. *N Engl J Med*, 298:417-421, 1978.
120. Wojnarowska, Et. Al.: An updated review of the chronic acquired bullous diseases of childhood. *Br J Dermatol*, 109 / *Suppl*, 24:40-41, 1983.

121. Woodley, D., Et Al.: Localization of basement membrane components after dermalepidermal junction separation .  
J Invest dermatol, 81:149-153, 1983.