

11212

1
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

**RELACION ENTRE PENFIGO VULGAR Y NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL CERVICAL**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGIA
PRESENTA:

DR. CEPEDA GUTIERREZ AGAPITO



IMSS

ASESOR DE TESIS:

DRA. MAGDALENA LOPEZ IBARRA

MEXICO, D. F., FEBRERO 1999

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN



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.



hospital de especialidades

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA**

DR. ARTURO ROJAS PARAMO

Jefe de Educacion e Investigación Médicas.

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

I M S S.

DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY

Titular del curso de Dermatología.

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

DR. AGAPITO CEPEDA GUTIERREZ.

Residente de Dermatología.

No. de Protocolo. 98- 690- 0101

ASESORES

DRA. MAGDALENA LOPEZ IBARRA

Médico adscrito a Dermatología

Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza

DRA. ELIZABETH PEREZ OCHOA

Médico adscrito a Ginecología

Hospital de Ginec Obstetricia No. 3 Centro Médico la Raza

DR. ROBERTO MARIO NAVA BACCA

Médico adscrito a Ginecología

Hospital de Ginec Obstetricia No. 3 Centro Médico la Raza.

DEDICATORIA:

A mi esposa María de Lourdes Pacheco Quintero por su amor, comprensión y apoyo durante mi formación profesional.

RESUMEN:

Título: Relación entre Pénfigo Vulgar y Neoplasia intraepitelial cervical.

Objetivo: Determinar la frecuencia y el grado de neoplasia intraepitelial cervical en pacientes del sexo femenino con diagnóstico de Pénfigo vulgar en comparación con un grupo control.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo y comparativo en pacientes con diagnóstico de Pénfigo vulgar, del sexo femenino, a las que se les practicó revisión clínica, medición de niveles séricos de ácido fólico, examen citológico cervical, colposcopia y toma de biopsia cervical en el Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza y en el Hospital de Ginecobstericia No. 3 Centro Médico la Raza. El método estadístico utilizado fue la prueba de Bayes.

Resultados: Las pacientes estudiadas presentaron un riesgo relativo de Neoplasia intraepitelial cervical de 30 por ciento contra 0 por ciento del grupo control. Los grados de Neoplasia encontrados fueron I y II. Los niveles de ácido fólico fueron normales.

Conclusiones: Las pacientes con Pénfigo vulgar tienen mayor riesgo de presentar Neoplasia intraepitelial cervical.

Palabras clave: Pénfigo vulgar.

Neoplasia intraepitelial cervical

SUMMARY.

Title: Relationship between Pemphigus vulgar and cervical intraepithelial neoplasia.

Objective: To determine the frequency and grade of cervical intraepithelial neoplasia in female patients with diagnosis of Pemphigus vulgar in comparison with a control group.

Material and Methods: At the Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza and the Hospital de Ginecobstetricia 3 Centro Médico la Raza we did a prospective, observational, transversal, descriptive and comparative study in Pemphigus vulgar diagnosis female patients, and practiced a clinical revision, measurement of serum folic acid levels, citological cervical test, colposcopy and cervical biopsy. Statistical method used was the Bayes test.

Results: The group of patients with pemphigus vulgar diagnosis had a relative risk of cervical intraepithelial neoplasia of 18 per cent against 0 per cent for the control group. The serum levels of folic acid were normals in all patients.

Conclusions: The patients with Pemphigus vulgar diagnosis have a high risk for cervical intraepithelial neoplasia.

Key words: Pemphigus vulgar

Cervical intraepithelial neoplasia.

INTRODUCCIÓN.

El término pénfigo designa a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes de la piel y las mucosas que se caracteriza histológicamente por la formación de ampollas intraepidérmicas secundarias a la acantolisis (es decir la separación de las células intraepidérmicas entre si) e inmunopatológicamente por la presencia en vivo de IgG fijas y circulantes dirigidas contra la superficie celular de los queratinocitos.(1)

Clasificación de los pénfigo: Pénfigo vulgar, vegetante, foliáceo, eritematoso. inducido por fármacos, paraneoplásico y el endémico. Esencialmente el penfigo puede dividirse en dos tipos principales, el pénfigo vulgar y el foliáceo. (1)

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollosa intraepidérmica autoinmune que afecta la piel y mucosas.(1)

Es una enfermedad rara, con una incidencia en todo el mundo de 0.1 a 0.5 casos por 100,000 personas y año en la población general, afecta a todos los grupos étnicos y raciales, aunque su incidencia es mayor en la raza judía (entre 1.6 y 3.2 casos por 100,000 personas y año.(1, 2). El PV es la forma más frecuente de pénfigo presentándose en un 80%.(3). Aunque el PV se manifiesta sobre todo en la tercera y sexta década de la vida se han observado en pacientes con edades que oscilaron entre 3.5 y 89 años. Su distribución por sexos es similar.(5)

Los estudios de población de los pacientes con PV indican que existe relación entre en HLA y la susceptibilidad a la enfermedad. Con un aumento en la frecuencia del HLA-A13 en los no judíos y del HLA-A10 en los judíos Ashkenazi y en los pacientes de origen japonés.(4,6,7)

Con respecto a las moléculas de clase II de CMH tenemos que más de 91% de los pacientes sin distinción racial presentan una fuerte concordancia con el HLA-DRW4 formando estas parte importante de la respuesta inmunitaria.(8,12).

Los hallazgos más importantes actualmente es el descubrimiento del antígeno del pénfigo que es una glucoprotéina epidérmica de 130 Kd llamada desmogleina , que se encuentra a nivel de la substancia intercelular y que es una cadherina, contra la cual van dirigidos los anticuerpos específicamente IgG en todas sus clases, y en menor proporción IgM y depósito de C3, ignorándose hasta la actualidad el factor gatillo del inicio de las manifestaciones clínicas.(9,11).

Manifestaciones clínicas.

La lesión elemental del pénfigo es la ampolla, y debido a su fragilidad se encuentran más fácilmente erosiones y áreas denudadas grandes, la topografía no es específica, aunque el 70% inicia en la mucosa oral, y llegan a persistir durante meses localizada a esta area. El resto inicia con lesiones cutáneas, sin embargo en su mayoría desarrollan lesiones en mucosa oral en algún momento. Participan otras mucosas como: conjuntivas, vagina, cérvix, ano. (10)

Hallazgos histopatológicos:

Lo más característico consiste en una ampolla suprabasal con acantolisis, por inmunohistoquímica se encuentran los complejos antígeno-anticuerpo en el todos los casos.(1,12)

Tratamiento:

Para el manejo adecuado del Pénfigo se encuentran múltiples terapéuticas, las medidas generales como secar las lesiones, parte fundamental del tratamiento. La piedra angular del manejo son los esteroides, y la dosis es dependiente de la severidad del cuadro. Se encuentra en la actualidad con un arsenal de medidas de manejo como son los citotóxicos, la plasmaféresis, fotoquimioterapia, oro parenteral, etc.(12,13)

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.

El concepto de Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) anula el sistema dualista displasia/carcinoma in situ y considera a las lesiones paraneoplásicas del cuello uterino como un fenómeno unitario continuo con diversos grados de anomalías en la diferenciación celular del epitelio escamoso de cérvix.(15)

Se ha clasificado en :

NIC 1 : células del epitelio cervical con alteración de su diferenciación en el tercio inferior.

NIC II: Las células con diferenciación alterada ocupan los dos tercios inferiores del epitelio.

NIC III: Las células indiferenciadas ocupan más de dos tercios del espesor completo del epitelio.(15)

Aspectos epidemiológicos:

En un estudio realizado en América Latina un riesgo relativo para carcinoma de cervix uterino es igual a 9,1 después del ajuste en los factores de riesgo para variables como el número de parejas sexuales , edad de la primera relación sexual, número de hijos y antecedentes relacionados con previas pruebas de Papanicolaou.(15)

Patogenia:

La inmunodeficiencia tiene un papel relevante en la carcinogénesis, los cambios celulares se llevan a cabo a nivel de la biología molecular , que tan solo son detectables con métodos paraclínicos muy sofisticados. en las etapas incipientes de la carcinogénesis existe tejido celular alterado que por métodos convencionales no es detectable.(16)

Se han hecho estudios en pacientes inmunodeprimidos, que incluyen a receptores de trasplantes, con tratamiento inmunosupresor y portadores de neoplasias, los cuales han reportado que tienen un elevado riesgo de desarrollar carcinoma de cuello uterino con respecto a la población general (17).

En un estudio de personas sometidas a trasplante inmunodeprimidas resulto un riesgo 9 veces mayor para carcinoma de cuello uterino.(18)

La NIC asociada con infección por virus papiloma humano en mujeres inmunodeficientes es más frecuentes.(16)

Algunos autores han comprobado una disminución en las células de Langerhans en cuello uterino cuando existe evidencia de NIC.(21)

Múltiples estudios de carcinogénesis hacen énfasis en papel fundamental de la proteína P53 como gen supresor de tumor, el cual ha sido localizado en el cromosoma 17, y que al ser mutado por diferentes factores como el virus papiloma humano, radiaciones, sustancias químicas , etc. pierde la función de supresor de crecimiento exacerbado celular.(22)

La inactivación de la P53 está demostrada en la patogenia de NIC, sin embargo por si sola no es capaz de determinar un fenotipo maligno para lo cual requiere otros factores como la proteína bcl2, la inmunodeficiencia, humo de cigarrillo , radiación ultravioleta , el virus de papiloma humano y cancerígenos químicos.(20) Existen estudios que demuestran asociación en la estimulación de los TH1 con el consecuente incremento de los receptores de IL2 y el grado de neoplasia intracervical.

Otros autores comentan la importancia de la expresión de IL4 y IL10 por los TH2 para inhibición de crecimiento tumoral (23)

Se ha mencionado que en presencia de NIC hay un aumento de los linfocitos citotóxicos (CD8) y que en proporción indirecta al grado de malignidad (indiferenciación) disminuye la expresión del CMH clase 1.(19)

Recientes estudios demostraron que los linfocitos T citotóxicos son activados por células del carcinoma cervical expresando moléculas coestimuladoras, y pueden ser bloqueados por anticuerpos monoclonales clase 1 del CMH y que el interferón gama puede llegar a inducir apoptosis en la NIC.(23)

En estudios recientes al comparar un grupo de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical reporta el hallazgo importante de deficiencia de ácido fólico, y si hay asociación con deficiencia de otros elementos como retinol, alfatocoferol y vitamina C el riesgo de padecer neoplasia intraepitelial cervical es mayor que la población general. (25)

En la actualidad es imposible reunir todas las piezas del mosaico "Génesis del carcinoma del cuello uterino".(23)

Estudios paraclínicos.

El método de escrutinio utilizado para NIC es el estudio citológico que consiste en la exfoliación inducida y de células del cuello uterino, y de acuerdo a las características celulares se ha clasificado en:

Clase I: Normal.

Clase II: Proceso inflamatorio.

Clase III: Displasia o NIC I, II y III.

Clase IV: Carcinoma in situ.

Clase V: Carcinoma invasor. (15)

La colposcopia es un medio de investigación y diagnóstico para reconocer y determinar los diferentes aspectos normales y anormales del cuello uterino, la vagina y los genitales externos, y consiste en la visión estereoscópica a diversos aumentos de lo ya mencionado. con aplicación de diferentes reactivos como lugol, ácido acético, solución fisiológica, siendo la reacción al iodo la mas utilizada evidenciando presencia de lesión ante lugol negativo, sospecha de lesión en iodo debil y ausencia de lesion en lugol positivo. (14)

Biopsia, estudio histológico de la patología cervical que se efectúa mediante la obtención de muestras a través de colposcopia, con pinza para biopsia, en cono, raspado del canal cervical, o realización del examen fraccionado del canal cervical, puede ser de dos tipos: exocervical y endocervical. (24)

SUJETOS , MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizó en la consulta externa del departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, y en la consulta externa del Hospital de Ginecología No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se hizo un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo y comparativo.

Se estudiaron a pacientes del sexo femenino que se encuentran en control en la clínica de pénfigo vulgar de la consulta externa de Dermatología.

Se estudió a un grupo control de características similares que no tuvieran diagnóstico de pénfigo vulgar.

Criterios de inclusión:

- a) Sexo femenino
- b) Diagnóstico de Pénfigo vulgar de más de un año.
- c) Niveles séricos normales de ácido fólico.

Criterios de no inclusión:

- a) Sexo masculino
- b) Diagnóstico de Pénfigo vulgar de menos de un año de evolución.
- c) Pacientes núbiles.
- d) Pacientes con histerectomía.

e) Niveles séricos anormales de ácido fólico.

Tamaño de la muestra: Todas las pacientes del sexo femenino que estuvieron en control en la clínica de pénfigo y los nuevos casos que acudieron hasta el día 31 octubre de 1998.

Definición de las variables:

Independiente: pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar

Dependiente: Neoplasia intraepitelial cervical.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

A las pacientes de la clínica de pénfigo vulgar en la consulta externa de dermatología, se les hizo evaluación clínica .

En el Hospital de ginecobstetricia se les realizó la citología cervical, la colposcopia, y la biopsia cervical, así como el reporte histológico.

En el laboratorio de hematología especial del Hospital de Especialidades se realizó la determinación sérica de ácido fólico.

Participantes:

Un dermatólogo:

Seleccionó a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, hizo la evaluación clínica de la enfermedad y las refirió a la consulta externa de Ginecología.

Un ginecólogo:

Realizó el papanicolaou, colposcopia y biopsia a las pacientes que fueron referidas por el dermatólogo.

Un patólogo:

Describió los hallazgos histológicos del papanicolaou y la biopsia.

Un químico bacteriólogo:

Determinó los niveles séricos de ácido fólico.

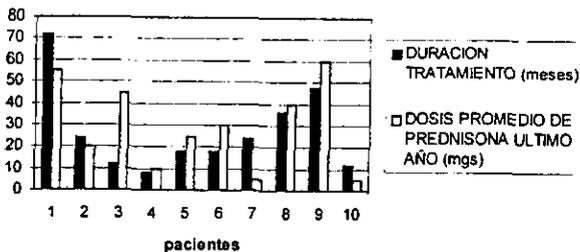
RESULTADOS

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza y el Hospital de Ginecobstetricia No. 3, se incluyeron dos grupos de 10 pacientes cada uno, de sexo femenino el primer grupo correspondió al grupo de estudio con diagnóstico de Penfigo vulgar y el segundo grupo corresponde al grupo control.

La edad de las pacientes vario de 38 a 58 años con una media de 48.3 ± 6 años y de 38 a 63 años con una media de 49.7 ± 7 años respectivamente.

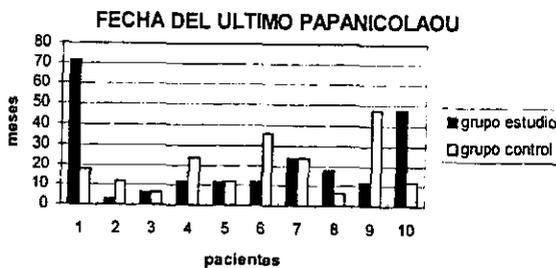
En el grupo de estudio se verificó el tiempo de evolución del Pénfigo Vulgar presentando un rango de 1 a 9 años con una media de 2.27 ± 3 años, la duración del tiempo de tratamiento a base de prednisona fue de 12 a 72 meses con una media de 27.2 ± 9 meses, y las dosis de prednisona utilizadas oscilaron entre 5 a 60 mg durante el ultimo año con una media de 29.5 ± 20 mg.

grupo estudio



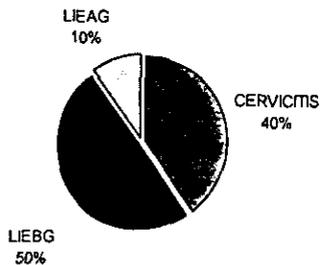
A todas las pacientes tanto del grupo de estudio como del control se les estudió el nivel sérico de ácido fólico resultando normal en el 100%, con una media de 8.7 ± 4 y 8.08 ± 2 nanogramo por mililitro respectivamente.

Los factores de riesgo ginecobstétricos comprendieron el inicio de la vida sexual activa con rango de 16 a 23 años con una media de 18.8 ± 2 años en el grupo de estudio y en el grupo control el rango fué de 14 a 22 años con una media de 18.2 ± 2 años, el numero de gestaciones vario de 2 a 12 con una media 4.9 ± 3 y de 1 a 6 con una media de 2.8 ± 1 respectivamente. La fecha del último examen citológico cervical expresada en meses para el grupo estudio fue de 21.9 ± 21 y en el grupo control fue de 19.8 ± 13 .



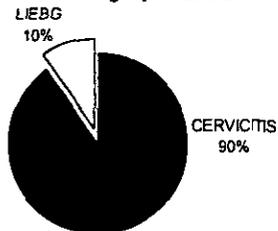
El resultado colposcópico demostró un diagnostico de lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG) en un 50% , lesión intraepitelial de alto grado (LEIAG) en un 10% y reacción inflamatoria (CERVICITIS) en el 40% en el grupo de estudio.

DX. COLPOSCOPICO grupo estudio



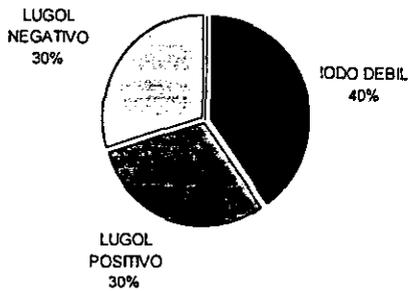
En el grupo control el diagnostico colposcópico fue de 10% de lesión intraepitelial de bajo grado y 90% inflamatoria.

DX. COLPOSCOPICO grupo control



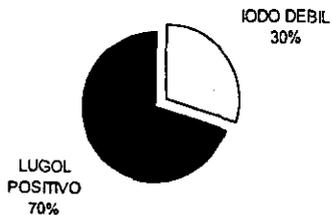
La reacción al yodo en el grupo de estudio fue lugol positivo en el 30%, lugol negativo en el 30 % y yodo débil en el 40%.

REACCION A IODO grupo estudio



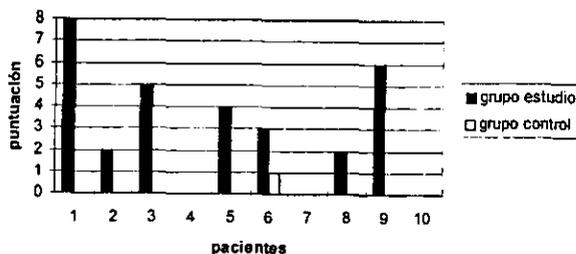
Mientras que en el grupo control el 70 % fue lugol positivo y 30% yodo débil.

REACCION A IODO grupo control



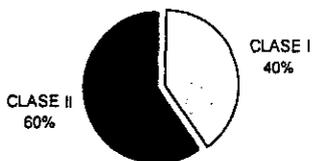
De acuerdo a los hallazgos clínicos al realizar la colposcopia se proporciono un puntaje basado en el índice colposcópico de REID resultando una media de 3 ± 2.1 y 0.1 ± 0.3 en el grupo de estudio y control en forma respectiva.

INDICE COLPOSCOPICO DE REID



El diagnóstico citológico cervical papanicolaou expreso 60 % clase II y 40% clase I en el grupo de estudio y 100% clase II en el grupo control.

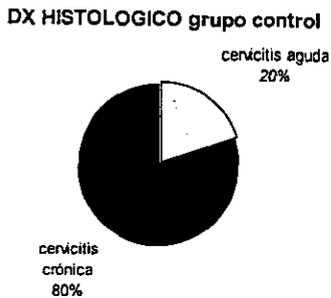
DX CITOLOGICO PAP. grupo estudio



El diagnostico histológico de la biopsia cervical fue de Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado I en 20%, NIC grado II en 10% y 70% de cervicitis crónica inespecifica.



Mientras que en el grupo control todas presentaron cervicitis inespecificas 80% crónicas y 20% agudas.



DISCUSION:

El Pénfigo vulgar es una enfermedad con una frecuencia que varía de 0.5 a 3.2 por 100,000 habitantes por año (1) . La Neoplasia intraepitelial cervical en México tiene una frecuencia del 1 al 2% de la población en general.(15) En nuestro estudio correlacionado estas dos entidades nos encontramos que las pacientes con diagnóstico de Pénfigo vulgar presentaron una frecuencia de 30 % con respecto a un 0% del grupo control. En la actualidad no contamos con ninguna referencia bibliográfica que reporte la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical en pacientes con Pénfigo vulgar.

Las pacientes con Pénfigo vulgar en las que se diagnosticó neoplasia intraepitelial cervical en este estudio, presentan características similares de factores de riesgo ginecobstétricos y niveles séricos de ácido fólico al resto de las pacientes, influyendo a las del grupo control. En cuanto a sus antecedentes de tiempo de evolución varía entre 3 y 4 años, la dosis promedio de prednisona utilizada en el último año oscila entre 40 y 60 miligramos al día, a la reacción al yodo en la colposcopia fue de dos pacientes con yodo débil y una lugol negativo, el índice colposcópico de REID fue de 2, 5 y 6, El reporte de PAP fue en una paciente de clase I y las otras dos de clase II.

Llama la atención que las pacientes que presentaron neoplasia intraepitelial cervical en este estudio cursaron con niveles séricos de ácido fólico normales, a diferencia de lo reportado en la literatura en donde los niveles de ácido fólico se

encuentran por debajo de límites normales en pacientes con Neoplasia intraepitelial cervical. (25)

En relación al resultado del examen citológico cervical practicado a las pacientes con Neoplasia intraepitelial cervical fueron de Clase I y II, siendo estos datos no concordantes, sin embargo en investigaciones lo mismo ha sido reportado, haciendo énfasis en la sensibilidad que tiene el examen para realizar un diagnóstico, los falsos negativos cuando se realiza un solo examen es del 20% y haciendo una segunda citología a la misma persona aún podemos encontrar falso negativo en 20% de ese 20% que da por resultado un 4% .(15)

De acuerdo a las característica de las pacientes del grupo estudio tratamos de concatenar eventos como la duración del tratamiento con el índice colposcópico de REID resultando un coeficiente de correlación de 0.7217, además de la dosis promedio de prednisona durante el último año con respecto al índice colposcópico de REID, que reporta un coeficiente de correlación de 0.9000, valores de significancia estadística.

Datos que nos traducen la estrecha relación existente entre Pénfigo vulgar y Neoplasia intraepitelial cervical. Se calcula que las lesiones de Neoplasia intraepitelial cervical grado I evolucionan a NIC II y NIC III en un periodo de 5 a 10 años en un porcentaje de 9 a 17%, y de éstas tienen progresión a carcinoma invasor preclínico en un tiempo de 10 a 15 años con un porcentaje de 20 a 60% (15). Lo cual nos obliga a pensar en la importancia que tiene el examen citológico cervical y la colposcopia para un buen estudio y manejo de las pacientes con diagnóstico de Pénfigo vulgar.

CONCLUSIONES.

1. Las pacientes con Pénfigo vulgar tienen mayor riesgo de presentar Neoplasia intraepitelial cervical.
2. El grado de Neoplasia intraepitelial cervical en pacientes con Pénfigo vulgar tienen relación con la duración del tratamiento.
3. El grado de Neoplasia intraepitelial cervical tiene relación con la dosis de prednisona utilizada en el manejo de las pacientes con Pénfigo vulgar.,
4. La presencia de Neoplasia intraepitelial cervical en pacientes con Pénfigo vulgar es independiente del nivel sérico de ácido fólico.

BIBLIOGRAFIA

1. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Clin Dermatol* 1993;3:429-449.
2. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: An epidemiological study of patient treated in finish hospital between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982;62:491-496.
3. Krain LS. Pemphigus: Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients. *Arch Dermatol* 1974;112:862-865.
4. Fabri P, Lotti T, and Panconesi E. Pathogenesis of Pemphigus. Activators in acantolysis. *International J Derm* 1985;24(7):422-425.
5. Berger BW, Maier HS, Kantos I. Pemphigus vulgaris in a 3 1/2 year old boy. *Arch Dermatol* 1973;107:433.
6. Hashimoto K, Miki Y, Nakata S. HLA-A10 in pemphigus among japanese. *Arch Dermatol* 1977;113:1518-1519.
7. Krain LS, Terasaki PI. Increased frequency of HLA-A10 in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1973;108:803-805.

8. Brautbar C, Moscovitz M, Tatyana L. HLA-DRw4 in pemphigus vulgaris patients in Israel. *Tissue Antigens* 1980;16:238-243.
9. Amagai M, Adhesion molecules. Keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherines and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995;104:142-152.
10. Chrysomallis F, Panagiotidu D. Treatment of pemphigus vulgar oral. *J Inter Dermatol* 1994;33:520-527.
11. Peñas P, Buezo G, Carbajal I, Daudén E, Lopez A, Díaz L. D-penicillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1 in a patient with mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:121-123.
12. Brandsen R, Frusic M, Lyuvimov H, Yunes F, Michel B, Tamir A, et al. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:44-52.
13. Bystryn J, Steiman N. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-212.
14. Staffl A, Wilbanks G. International terminology of colposcopy. *The Cervix* 1991;9:91.

15. Cuzic J, Singer. Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young woman. *Eur J Cancer* 1990;26:684.
16. Franco E. Epidemiología de las verrugas y el cáncer anogenitales. *Clin de Ginecol y Obst* 1996;1:547-572.
17. Baker VV. Oncogene expression in cervical cancer. *Cancer treat Res* 1994;70:43-51.
18. Edwards RP. Immunoglobulin in containing plasma cell recruited to cervical neoplasia. *J Obstet- Gynecol* 1996;87:520-526.
19. Holloway LJ. CD44 is an independent prognostic factor in early-stage cervical cancer. *J of lowen Genital Tract Disease* 1998;2:1-6.
20. Clreici M. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection. *J Natl Cancer* 1997;89:245-250.
21. Hidesheim A. Immune activation incervical neoplasia: cross-sectional association between plasma soluble interleukine 2 receptor levels and disease. *Cancer Epidemiol* 1997;6:807-813.

22. Mc Cluggage G. Immunohistochemical detection of P53 and bcl2 proteins in neoplastic endocervical glandular lesions. Intern J Gynecol-Pathol 1997;16:22-27.
23. Dellas A Schuttherss E. Expression of CD44 and variant isoforms in cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol-Oncol 1996;62:218-225.
24. Schneider A. Nuevos métodos coadyuvantes para la detección oportuna de cáncer cervicouterino. Clin de Ginecol y Obst 1996;3:601-617.
25. Kwasniewska A, Tukenrdorf A, Semczuk M. Folato deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Gynecol-Oncol 1997;18(6):526-530.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**