

11212
35



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN PIEL, MUCOSA ORAL Y ESOFAGICA DE PENFIGO EN REMISION

TESIS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD PARA OBTENER EL TITULO DE:
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
ORGANISMO DESCENTRALIZADO P R E S E N T A :



DRA. MIREYA PULIDO GALVAN

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DONRANTES.

DIRECCION DE ENSEÑANZA

JEFE DE SERVICIO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO.

MEXICO, D. F.

2000

[Handwritten signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

COLABORADORES

DR. FERNANDO BLANCAS GONZALEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGIA

DRA. PATRICIA MERCADILLO PEREZ
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA

DRA. VIRGILIA SOTO ABRAHAM
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGIA GENERAL

DR. FERNANDO BERNAL SAHAGUN
JEFE DE LA UNIDAD DE ENDOSCOPIA DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA

OTROS RESIDENTES PARTICIPANTES

DR. FERNANDO A. RODRÍGUEZ SALGADO
RESIDENTE DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, OD

Este trabajo de tesis de postgrado en dermatología fue aprobado y registrada por la Dirección de Investigación del Hospital General de México, con número de registro: **DIC/00/109/03/045**.

Fue revisado y aprobada para su impresión, por la Dra. Gladys León Dorantes. Jefe de Servicio de Dermatología y Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina de la UNAM.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo y todo el esfuerzo empleado, a quien ha compartido mis logros y tropiezos, sin dudar en ningún momento en orientarme y brindarme todo su apoyo, quien con sabiduría y paciencia, me mostró el camino adecuado. No tengo palabras para expresar lo mucho que significa para mí el que siempre pueda contar con alguien, que me escucha y me entiende. Que su amor y fortaleza, han permitido que esté conmigo y que pueda disfrutar al igual que yo, de la culminación de esta nueva etapa, que en gran parte le debo.

Todo mi amor, a mi madre.

A mi padre y mis hermanos: Sandra, Jaime y Gaby. Que con amor y confianza, han seguido mis pasos, y que juntos, finalmente hemos dado un paso más, que aunque no es el final del camino, ya llevamos un buen tramo recorrido.

AGRADECIMIENTOS

Mi Agradecimiento especial para la Dra. Gladys León quien permitió y aprobó la realización de este trabajo, además de el apoyo brindado desde mi aceptación al Servicio como residente, hasta la finalización de mi formación como especialista.

A mis maestros: Dr. Amado Saúl, Dr. Jorge Peniche, Dr. Rafael Andrade y Dra. Patricia Mercadillo, de quien adquirí muchos conocimientos y siempre tuvieron tiempo para escucharme y orientarme.

A los Dres. Enrique Peyro, Fernando Blancas, Susana Canalizo, Jose Antonio Sanabria, Griselda Montes de Oca, Carolina Palacios, Ivonne Arellano, Amelia Peniche de quienes aprendí y compartí muchos momentos agradables.

A Alejandro Bonifaz , Javier Araiza y Ernestina quienes además de enseñarnos, siempre tienen las puertas abiertas en micología.

También quisiera agradecer al Dr. Francisco Ruiz Maza, Dr. Jaime Ferrer y Dr. Eduardo Reynoso quienes contribuyeron en forma muy importante en mi formación como especialista.

A mi amiga Verónica, por su amistad y ayuda incondicional, quien con su espontaneidad y simpatía le da vida al servicio.

Gracias a mis amigos: Paty, Rosy y Gerardo, por el apoyo y confianza que me brindaron en todo momento.

Y finalmente a Francisco quien desde que llegó estuvo conmigo para apoyarme en todo sentido con paciencia y tolerancia, que a pesar de todos los problemas y barreras formamos una amistad invaluable.

Agradezco a Dios, quien me permitió llegar y permanecer aquí, y darme la oportunidad de conocerlos a todos.

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	2
III.	MARCO TEORICO	
A.	GENERALIDADES DE PENFIGO	3
B.	PENFIGO VULGAR	
	Epidemiología	5
	Etiopatogenia	5
	Fisiopatología	6
	Histopatología	9
	Microscopía electrónica	10
	Inmunopatología	11
	Manifestaciones clínicas	13
C.	AFECCION ESOFAGICA EN PENFIGO VULGAR	14
D.	TRATAMIENTO	
	Corticoesteroides	15
	Terapia adyuvante	17
	Fases del tratamiento	21
IV.	TRABAJO DE INVESTIGACION	
	Justificación	23
	Objetivos	24
	Diseño	24
	Material y Método	25
	Variables	26
V.	RESULTADOS	27
VI.	DISCUSIÓN	32
VII.	CONCLUSIONES	34
VIII.	BIBLIOGRAFIA	35
IX.	ANEXOS (Gráficas y Figuras)	43

I. RESUMEN

Antecedentes: El pénfigo vulgar, es una enfermedad crónica ampollosa autoinmune, que se presenta la formación de ampollas intraepidérmicas y acantolisis suprabasal. Inmunopatológicamente se detectan autoanticuerpos tipo IgG dirigidos contra las desmogleínas, y se detectan en los espacios intercelulares epidérmicos por inmunofluorescencia directa (IFD). La remisión del pénfigo se induce, en la mayoría de los casos, con corticoesteroides solos o combinados con terapia adyuvante. La decisión más difícil en el manejo, es como mantener la remisión. Se ha utilizado el criterio clínico y la determinación de anticuerpos antiepiteliales séricos; sin embargo, ésto ha sido de poca utilidad. La IFD de piel es de valor pronóstico si se realiza durante la remisión clínica, y la ausencia de anticuerpos de pénfigo en esófago, puede ser considerada como marcador de curación y por lo tanto decisivo para la suspensión del tratamiento.

Objetivo: Determinar la frecuencia de positividad en la IFD en piel, mucosa oral y esofágica en pacientes con pénfigo vulgar en remisión clínica.

Diseño: Estudio clínico, observacional, descriptivo y transversal.

Material y método: Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de pénfigo vulgar en remisión clínica. Se realizó estudio clínico y endoscópico, con toma de biopsias. Las muestras fueron procesadas mediante la técnica de IFD.

Resultados: Se estudiaron 10 pacientes, 8 mujeres y 2 hombres, con edad promedio de 46 ± 12.2 años, sitio de inicio en mucosa oral en 6 pacientes y piel cabelluda en 4. El tiempo de remisión promedio fue de 11 ± 6.2 meses, 6 pacientes aún tenían terapia de mantenimiento. 5 pacientes presentaron sintomatología digestiva. La frecuencia de positividad fue mayor en el esófago con el 70% a diferencia de mucosa oral 40% y piel 30%, con una sensibilidad de IFD en mucosa oral del 57% y en piel del 43%, comparada con el esófago.

Conclusiones: La IFD de esófago puede ser de utilidad si se realiza durante la remisión clínica y estudios negativos pudieran ser decisivos para la suspensión del tratamiento.

II: INTRODUCCION

El Pénfigo Vulgar, variedad más frecuente de los pénfigos, presenta una alta morbi-mortalidad, relacionada a la propia enfermedad o a efectos secundarios asociados al uso por períodos prolongados de corticoesteroides y terapia adyuvante inmunosupresora.

Durante su curso clínico, se observan recaídas y remisiones, por lo que se requiere de decisiones en cuanto a la dosificación de la terapia inmunosupresora y del momento de su posible suspensión. En la actualidad, no existen marcadores suficientemente sensibles para predecir remisión. Se ha utilizado el criterio clínico y el inmunológico mediante la cuantificación de anticuerpos antiepiteliales séricos por el método de inmunofluorescencia indirecta, sin embargo ésto ha sido de poca utilidad.

La Inmunofluorescencia Directa (IFD) de piel muestra una alta sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad, y recientemente se ha utilizado para el manejo de los casos.

La actividad clínica del pénfigo vulgar está relacionado con la producción de autoanticuerpos dirigidos contra la Desmogleína 3, la cual se encuentra mayormente expresada en mucosa esofágica, por lo que estudios de IFD a este nivel pudieran ser de mayor utilidad como marcador de remisión, en pacientes con pénfigo vulgar controlados desde el punto de vista clínico, comparado con los hallazgos por IFD en piel y en mucosa oral.

El presente trabajo se realizó con el objetivo de comparar la IFD en piel, mucosa oral y mucosa esofágica precisamente en pacientes en remisión.

III. MARCO TEORICO

A: GENERALIDADES SOBRE PENFIGO:

Historia:

Aunque existe muchos reportes de enfermedades ampollosas desde la época de Galeno e Hipócrates, no fué hasta 1777 que Mcbride reporta los primeros casos identificables como pénfigo, siendo 1791 el año en que Wichmann¹ denomina esta enfermedad como pénfigo, mediante el reporte de un caso con las características clínicas que actualmente se conocen. Hebra de Viena² en el siglo XIX, reestableció el concepto de Wichman de pénfigo, mediante la declaración de que el pénfigo siempre era una enfermedad crónica. Lever³ en 1953, escribe una monografía definitiva acerca del pénfigo.

Civatte en 1943, mencionó las características histológicas y definió sus diferencias con el resto de las dermatosis ampollosas. En el año de 1947 se introduce el examen citológico de Tzank. Beutner y Jordon⁴ en 1964 describen el diagnóstico inmunopatológico del pénfigo.

Definición:

El término "Pénfigo" proviene del griego "πεμφιγος" que significa "ampolla". Es una enfermedad crónica, ampollosa, autoinmune, que se presenta clínicamente con ampollas flácidas, resultando en denudación extensa de la piel y/o membranas mucosas, con grave ataque al estado general. Histopatológicamente se caracteriza por la formación de ampollas intraepidérmicas o subcórneas y acantolisis. Inmunopatológicamente se detectan autoanticuerpos dirigidos contra un complejo de antígenos blanco localizados en la sustancia intercelular del epitelio escamoso estratificado⁵.

Clasificación:

Existen tres tipos inmunológicos de pénfigo:

1. Pénfigo foliáceo⁶.
2. Pénfigo vulgar.
3. Pénfigo paraneoplásico⁷.

En todos éstos, las desmogleínas sirven de blanco a los autoanticuerpos. Las formas distintas son determinadas por el tipo específico de desmogleína que a la que están dirigidos. Aunque existen tres tipos inmunológicos de pénfigo, hay múltiples variantes clínicas, las cuales incluyen:

- Pénfigo foliáceo:
 - Eritematoso: localizado⁸.
 - Fogo Selvagem: endémico⁹.
 - Inducido por fármacos¹⁰.
- Pénfigo vulgar:
 - Vegetante tipo Hallopeau¹¹ o Neumann¹².
 - Inducido por fármacos.
- Pénfigo paraneoplásico.
- Otros:
 - Herpetiforme¹³.
 - Pénfigo neonatal (foliáceo¹⁴ o vulgar¹⁵).
 - Penfigo IgA¹⁶.

B. PENFIGO VULGAR

Epidemiología:

El pénfigo vulgar (PV), el más frecuente de las variedades del pénfigo, se reporta que ocurre en igual frecuencia en hombres y mujeres, usualmente en la 5ª y 6ª décadas de la vida, aunque se han registrado casos en ancianos y niños. Afecta todas las razas, con predominio en judíos y probablemente en gente de descendencia Mediterránea¹⁷. En estadísticas del Hospital General de México, predomina en el sexo femenino y en la 4ª y 5ª décadas de la vida¹⁸.

Etiopatogenia:

Debido a la variabilidad en la incidencia y edad de inicio, el pénfigo no puede ser explicado por factores genéticos o ambientales. La susceptibilidad a enfermedades autoinmunes es multifactorial; no todos los individuos con genotipo susceptible probado desarrollarán autoinmunidad. En muchas enfermedades, parece que la autoinmunidad es precedida por algún factor ambiental. El daño al tejido puede ser el evento clave que lleva a la liberación de antígenos y/o causando inflamación local con liberación de linfocinas y la subsecuente expresión de antígenos.

Se ha establecido que algunos factores exógenos pueden jugar un papel en la inducción del pénfigo, tales como:

- Fármacos: penicilamina, tiopronina, captopril, penicilina y rifampicina.
- Dieta: la estructura molecular de algunos alimentos es similar a los fármacos conocidos como inductores de pénfigo, se incluyen compuestos tales como: tioles, fenoles y polifenoles¹⁹.

- **Luz Ultravioleta:** Datos experimentales indican que la luz ultravioleta induce la liberación de interleucina 1(IL1) dosis-dependiente y de reactantes de fase aguda; lo que da como resultado quimioatracción de neutrófilos; ésto representa una interacción importante entre la hipertermia y la inmunorregulación: generando una retroalimentación positiva con componentes similares a los observados durante la enfermedad activa en pacientes con PV²⁰.
- **Autoinmunidad:** Una presuntiva indicación de que una enfermedad de mecanismo desconocido puede ser inmunológica, es su asociación con una enfermedad inmunológica conocida. Se ha reportado asociado con: miasatemia gravis, timoma y lupus eritematoso sistémico²¹⁻²².
- **Genético:** Los pacientes con PV tienen un incremento marcado en la frecuencia de ciertos antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Entre los judíos Ashkenazi, predomina el haplotipo HLA-DR4, mientras que en otros grupos étnicos predomina el DRw6. Se ha supuesto que las moléculas HLA clase II asociadas a enfermedad, permiten la presentación de la desmogleína 3 a las células T²³⁻²⁴.

Fisiopatología:

Moléculas de Adhesión:

Existe dos grupos mayores de mecanismos de adhesión de las células epiteliales conocidos como: **desmosomas y funciones adherentes.**

La función básica del **desmosoma** es unir el citoesqueleto de queratina de una célula al citoesqueleto de la célula adyacente. En esta unión, las células dejan una capa electro-traslúcida de 20-30 nm, llamada desmoglea²⁵. Las proteínas que componen la estructura del desmosoma se pueden agrupar funcionalmente en:

Filamentos de **queratina**, que unen a las proteínas de **desmoplaquina**, que a su vez están unidas por proteínas transmembrana llamadas **desmogleínas (Fig.1)**.

Desmogleínas (Dsg):

Son glicoproteínas transmembrana de los desmosomas, de la superfamilia de las caderinas, existen tres isotipos: la Dsg 1, Dsg2 y Dsg3.

Desmogleína 1: tiene un peso molecular de 160kD y se expresa fuertemente en las capas superiores de la epidermis.

Desmogleína 2: se expresa en las células basales de todos los tejidos que tienen desmosomas, incluyendo el epitelio simple y el miocardio²⁶.

Desmogleína 3: tiene un peso molecular de 130kD y se expresa predominantemente en las capas inferiores de la epidermis.

La Dsg 1 y Dsg 3 están usualmente restringidas al epitelio escamoso estratificado.

Acantolisis:

El desarrollo de acantolisis en el PV puede ser explicada de la siguiente manera:

1. La unión del anticuerpo al antígeno lleva a la liberación de una proteasa, como el activador del plasminógeno, el cual cliva a la plasmina del plasminógeno, lo que motiva la acantolisis²⁷.
2. Los autoanticuerpos dirigidos contra las desmogleínas generan un crecimiento de los espacios intercelulares y disminución en el número de los desmosomas que eventualmente pueden desaparecer, entonces las células de la epidermis se separan una de otra sin morir, este fenómeno es llamado acantolisis²⁸.
3. Estudios de microscopía con doble tinción de inmunofluorescencia muestran que la Inmunoglobulina G (IgG) en el pénfigo vulgar, causa agotamiento de la Dsg 3 de los desmosomas, mientras que la Dsg1, desmoplaquina 1, plakoglobina y filamentos de queratina permanecen unidos al desmosoma, generando así desmosomas aberrantes que carecen de Dsg 3, produciendo acantolisis en la epidermis inferior. Estos hallazgos sugieren que la Dsg3 se requiere para mantener estables funcional y estructuralmente a los desmosomas²⁹.

En el pénfigo foliáceo los anticuerpos están dirigidos contra la Dsg 1, la cual se expresa tanto de piel como de mucosas, sin embargo no se producen lesiones a nivel de mucosa oral, debido a la coexpresión de desmogleína 3, la cual es capaz de mantener unidas a las células.

En cambio, en el pénfigo vulgar observamos autoanticuerpos que alteran la función adhesiva de la desmogleína 3.

Histopatología:

Para la biopsia es importante elegir ampollas recientes, de preferencia pequeñas. Los primeros cambios consisten en edema y desaparición de los puentes intercelulares en la epidermis inferior. La consiguiente pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas lleva a la formación de hendiduras y luego de ampollas de ubicación suprabasal. Las células basales, aunque separadas entre sí por la desaparición de los puentes, quedan unidas a la dermis como un hilera de lápidas. En general; en la fase inicial, la inflamación es mínima. Sin embargo, en ocasiones se pueden observar eosinófilos que invaden la epidermis antes del desarrollo de la acantolisis, lo que se denomina como "espongiosis eosinofílica".

Las ampollas bien establecidas, contienen células epidérmicas aisladas y agrupadas, que al separarse de las circundantes, caen en la cavidad. Estas células acantolíticas son redondeadas, con núcleos hipercromáticos grandes y citoplasma homogéneo. Con frecuencia, en el piso de las ampollas, se aprecia crecimiento ascendente irregular de papilas tapizadas por una sola hilera de células basales, denominadas vellosidades, y proliferación descendente de bandas de células epidérmicas en los espacios interpapilares. La acantolisis también puede afectar al epitelio de la vaina radicular externa del pelo.

Como consecuencia de la regeneración, la base de las ampollas antiguas puede constar de más de una capa celular. En las áreas denudadas, la capa de células basales sigue adherida a la dermis. En la etapa de cicatrización, la proliferación ascendente de las papilas y descendente de las bandas epidérmicas puede ser considerable³⁰ (**Fig. 2**).

Examen citológico de Tzank:

Es útil para identificar con rapidez las células epidérmicas acantolíticas de las ampollas, con esta finalidad se obtiene un frotis del piso de una ampolla reciente. Se deja secar y luego se agregan partes iguales de agua y solución de Giemsa. Después de 30-40 segundos, se lava y se seca al aire. Como en ocasiones se ven células acantolíticas en diversas patologías vesículo-ampollosas, el estudio citológico es sólo una investigación preliminar³⁰.

Microscopia electrónica:

En lesiones recientes, en todas las áreas de acantolisis incipiente, la sustancia de cemento intercelular, o glucocáliz se disuelve en parte o por completo. Este fenómeno se percibe mejor en la mucosa oral, donde la células epiteliales poseen pocos desmosomas y se mantienen unidas sobre todo gracias al cemento intercelular. Junto con la desaparición de éste último se observa ensanchamiento de los espacios intercelulares, mientras aún persisten desmosomas intactos. En la epidermis, en la cual las células cuentan con desmosomas más numerosos y desarrollados que en la mucosa oral, también se advierte disolución del cemento intercelular y desmosomas normales. Cuando los espacios intercelulares se amplían, las dos placas de fijación de los desmosomas pueden distanciarse, de manera que en la periferia de las células se detectan placas únicas, con tonofilamentos insertados en ellas. A medida que la acantolisis progresa, los desmosomas desaparecen y las células epidérmicas exhiben proyecciones citoplasmáticas múltiples, a menudo interdigitadas³⁰.

Inmunopatología:

En el pénfigo vulgar se ha observado que los autoanticuerpos generados son tipo IgG, detectados en los espacios intercelulares epidérmicos y en el suero mediante métodos de inmunofluorescencia directa e indirecta, respectivamente.

- Inmunofluorescencia directa (IFD):

Se emplean cortes cutáneos perilesionales o sanos, congelados y sin fijar. Se incuban con anticuerpos primarios que incluyen IgG, IgA, IgM, fibrinógeno y complemento, marcados con fluoresceína. Si la prueba es positiva se percibe fluorescencia en los espacios intercelulares de la epidermis. Y muestra una sensibilidad del 97% en caso de enfermedad activa³⁰ (**Fig 3**).

- Inmunofluorescencia indirecta (IFID):

Se utilizan cortes congelados de esófago de cobayo, de mono o piel humana normal. Primero se agrega el suero del paciente y luego anti-IgG humana marcada con fluoresceína, en distintas diluciones. En el estudio positivo se comprueba fluorescencia en los espacios intercelulares de la mucosa esofágica. La prueba indirecta es menos sensible que la directa, de manera que en pacientes con compromiso localizado inicial, puede ser negativa, y se aconseja entonces proceder al examen directo³¹.

También con este método se ha logrado determinar las subclases de inmunoglobulinas, en piel perilesional en cortes por congelación incubados con anticuerpos monoclonales de ratón anti- IgG1,2,3 y 4 humana, seguido de una segunda incubación con un conjugado de anticuerpos de cabra anti-IgG de ratón marcados con isotiocianato de fluoresceína. Se encuentra predominio de IgG1 y 4 en pacientes con enfermedad activa, la IgG1 es el indicador más sensible de actividad, mientras que la IgG4 puede encontrarse normalmente en bajas

concentraciones en el suero humano, y es la subclase más común en pacientes en remisión³².

La fracción 3 del complemento (C3) predomina en enfermedad activa y en menor frecuencia en pacientes en remisión, 84 y 21%, respectivamente. Lo que sugiere que el C3 puede tener un valor predictivo de remisión³².

Ensayo inmunoabsorbente de unión enzimática (ELISA) para desmogleína 3:

Recientemente se ha mostrado que la determinación de autoanticuerpos para desmogleína 3 por el método de ELISA representa una prueba sensitiva y específica de enfermedad para el diagnóstico de PV. Se realiza mediante la clonación del gen para Dsg3, originando una Dsg3 recombinante (rDsg3), y la expresión de una proteína en una conformación nativa. El uso de esta prueba aún está muy restringida y existen pocos estudios que muestran su utilidad en el manejo de los pacientes con PV³³.

Inmunoprecipitación:

Es útil para la identificación del complejo de antígenos característicos, se realiza con ensayo de inmunoblot, con extractos epidérmicos humanos y preparación de desmosomas bovinos. De acuerdo a esto, el antígeno del pénfigo vulgar es un complejo de polipéptidos de 130 y 85 kD, y el antígeno del pénfigo foliáceo e 160 y 85 kD, en la cual el polipéptido de 85kD corresponde a la plakoglobina, y los de 130 y 160kD son las moléculas antigénicas para PV y PF, respectivamente³⁴.

Manifestaciones clínicas:

El PV se caracteriza por ampollas flácidas, que aparecen en piel sana o eritematosa, que al romperse dejan áreas denudadas, escoriaciones y costras melicéricas. Las lesiones curan sin dejar cicatriz, sólo placas hiperpigmentadas residuales. Se presenta el Signo de **Nikolsky**, que consiste en la aplicación de presión sobre piel sana, ocasionando su desprendimiento. Y el Signo de **Asboe-Hansen**, el cual se realiza ejerciendo presión sobre una ampolla sana, ocasionado extensión lateral (**Fig 4**).

El PV generalmente se inicia en mucosa oral, y la severidad de la afección a piel está determinada por el perfil de autoanticuerpos contra las desmogleínas³⁵, clasificándose en dos fenotipos: PV mucosa-dominante y PV mucocutáneo.

El tipo **mucosa-dominante** se presenta con erosiones extensas a nivel de mucosa oral, nasal, ocular o esofágica, con afección limitada a piel y se presentan únicamente autoanticuerpos dirigidos contra la Dsg3. En cambio en el **mucocutáneo** se presenta afección extensa a piel, además de afección a mucosa oral u otras mucosas, y los autoanticuerpos están dirigidos tanto para la Dsg3 como para la Dsg1³⁶.

La afección a mucosas incluye: oral³⁷, faríngea, laríngea³⁸, nasal, conjuntival, vaginal y rectal³⁹. Rosemberg y cols⁴⁰ reportan las siguientes frecuencias de afección: faríngea 48%, laríngea 18%, conjuntiva 8%, vulva 3.5%, región anal 2.3%, pene 1.1%, esófago 1.1% y mucosa oral 94%, siendo en el 63% el sitio de inicio de la enfermedad.

C. AFECCION ESOFAGICA EN PENFIGO VULGAR:

La afección esofágica se reporta poco en la literatura, incluso reportes de autopsia no han mostrado lesiones esofágicas específicas o afección a órganos internos; sin embargo, las escuelas francesas y anglosajona ya la mencionan en sus libros de texto clásicos.

El primer caso de afección esofágica fue reportado por Raque y cols⁴¹ en 1970; desde entonces se han publicado algunos otros⁴²⁻⁴⁹. No existe un consenso en la frecuencia de ésta afección; algunos autores la reportan como un evento excepcional, como lo menciona Rosemberg y cols⁴⁰ en el 1.1% de los casos, a diferencia de Gomi y cols⁴⁷ que encontraron una frecuencia del 87.5%. Estos autores consideran que la importancia de las lesiones esofágicas no está bien reconocida, y refieren que se requiere tomar en cuenta para evitar problemas serios en el esófago, tal como estenosis esofágica y regurgitación de la mucosa esofágica⁵⁰. Se ha observado la expulsión de fragmentos de esta mucosa que cubre al esófago conocida como "esofagitis disecante superficial" en pacientes con pénfigo vulgar que se encuentran en remisión clínica⁵¹⁻⁵².

La sintomatología esofágica reportada incluye odinofagia, disfagia y hematemesis. En la endoscopia puede estar afectada una parte o la totalidad del esófago; se observan vesículas o ampollas, placas blanquecinas y patrón granular durante la reepitelización, también puede presentarse esfacelación de la mucosa con la manipulación, similar al signo de Nikolsky aplicado en la piel. El estudio histológico muestra la formación de hendiduras suprabasales y acantolisis e inmunopatológicamente se detecta IgG en los espacios intercelulares, similares a los hallazgos encontrados en piel (**Fig 5**).

No existe correlación entre la sintomatología esofágica existente con la afección real de dicho conducto. Por esto, algunos autores consideran interesante que se

efectúe de manera sistemática fibroscopías esofágicas a pacientes con pénfigo vulgar, tengan o no manifestaciones en mucosas⁴⁸⁻⁴⁹.

La Endoscopia Gastrointestinal alta, es una técnica relativamente segura en manos experimentadas. Encuestas numerosas sugieren un peligro de complicaciones graves de aproximadamente 1 en 800 casos, y un peligro de muerte de aproximadamente 1 en 5000. Una encuesta norteamericana demostró una morbilidad de 0.14% y una mortalidad del 0.004%⁵³. Así mismo, en estudios realizados en pacientes con pénfigo vulgar no se ha observado exacerbación de las lesiones esófagicas, por lo que no está contraindicada en pacientes con pénfigo vulgar⁵⁰.

D. TRATAMIENTO DEL PENFIGO VULGAR

Antes del uso de los corticoesteroides, la mortalidad en pacientes con PV era del 75% durante el primer año. En 1951, Lever y cols⁵⁴ inician su uso, reduciendo así la mortalidad al 30%, y hasta el 5.9% con el uso de terapia adyuvante a partir de 1960⁵⁵⁻⁵⁶.

CORTICOESTEROIDES:

- Corticoesteroides orales:

El esquema inicial de esteroides orales utilizado por Lever y Schaumburg-Lever fue de: 200-400 mg/d por 6-8 semanas hasta disminuir a 15 mg/d⁵⁷.

Posteriormente estos mismos autores modifican este esquema, utilizando prednisona 40mg cada tercer día asociado a un agente inmunosupresor, generalmente azatioprina. En caso de enfermedad severa, se utiliza prednisona a dosis de 200-400 mg/d por 5 a 10 semanas, con reduccción gradual de la dosis

hasta 25 mg/d en 3 semanas con la subsecuente adición de medicamento inmunosupresor⁵⁸.

El esquema habitual, empleado en la mayoría de los casos actualmente es con prednisona a dosis de 1mg/kg/d, en caso de no existir respuesta en 2 semanas, se puede incrementar la dosis a 1.5mg/kg/d, combinando o no terapia adyuvante.

Las complicaciones más comunes relacionadas uso prolongado de esteroides son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, pancreatitis, úlceras pépticas, infecciones oportunistas, psicosis, hirsutismo, osteoporosis, necrosis aséptica de la cabaza femoral o humeral, estrías abdominales, irregularidades menstruales, obesidad facial y en tronco, supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, cataratas, glaucoma, púrpura, hipopigmentación, atrofia cutánea y miopatía proximal.

- Corticoesteroides intravenosos:

Se emplean en pacientes con pénfigo vulgar que no responden a altas dosis de esteroides orales. Existen dos esquema utilizados con metilprednisolona intravenosa y se requiere control posterior con esteroides orales y terapia adyuvante.

Los esquemas son:

- Metilprednisolona: 250 – 1000 mg/d por 5 días⁵⁹.
- Metilprednisolona: 10mg/kg en días alternos hasta lograr control clínico de la enfermedad, considerado como ausencia de nuevas lesiones y reepitelización del 50% de las preexistentes, en este estudio se requirieron de 6 a 10 dosis⁶⁰.

El Nikolsky se vuelve negativo a las 48 hrs de iniciado el tratamiento y es bien tolerado en pacientes jóvenes y sanos. Los efectos secundarios asociados son:

- Leves: Insomnio, cambios de humor, irritación gástrica, rubor facial, ganancia de peso.

- **Severos:** convulsiones, hipertensión arterial, alteraciones hidroelectrolíticas, infarto agudo al miocardio, muerte súbita, arritmia y pancreatitis. Estos efectos se observan con menor frecuencia con el esquema en días alternos. Se recomienda no administrar con diuréticos.
- Corticoesteroides intralesionales:

Este tipo de tratamiento es útil en lesiones recalcitrantes en mucosa oral para evitar el aumento de la terapia sistémica y en el tratamiento de nuevas lesiones en pacientes en dosis de reducción, sin incrementar la terapia sistémica.

El medicamento empleado es acetónido de triamcinolona, se diluye 5-10 mg/ml para las lesiones cutáneas y 10-20 mg/ml en mucosas. La dosis es de 0.05-0.1 ml por sitio en lesiones individuales cada 1-2 semanas hasta la reepitelización. El tratamiento no siempre es efectivo; si no hay mejoría con la aplicación de 2-3 inyecciones en el mismo sitio se recomienda discontinuar uso.

TERAPIAS ADYUVANTES:

Las terapias adyuvantes pueden ser clasificadas de acuerdo a su mecanismo de acción en: **inmunosupresoras, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras.**

Inmunosupresoras: Suprimen la respuesta inmune, sin disminuir los niveles de inmunoglobulinas. No se ha establecido el mecanismo por el cual estos medicamentos suprimen selectivamente la síntesis de autoanticuerpos. Debido a que estos fármacos tienen múltiples efectos en las funciones celulares, su beneficio potencial puede ser mediano por mecanismos no inmunes.

- Azatioprina y ciclofosfamida oral:

Estos medicamentos son útiles como terapia adyuvante asociada a corticoesteroides orales. El esquema de terapia con azatioprina es el más utilizado; la dosis recomendada es de 2-3 mg/kg/d, con mortalidad reportada del 1.9% (0-6%) y remisiones del 28% (4-57%).

Los efectos secundarios reportados incluyen: teratogenicidad, hepatitis idiopática, incremento a la susceptibilidad a infección secundaria dosis-dependiente de la depresión de médula ósea, e incremento en el riesgo de malignidad interna o cutánea⁶¹⁻⁶³.

La ciclofosfamida es un agente inmunosupresor potente. Ha mostrado utilidad en PV severo, reducción de la dosis de mantenimiento y efectos secundarios de los corticoesteroides y en la prevención de recurrencias. No se recomienda como terapia inicial⁶⁴. Existen escasos reportes del uso de corticoesteroides combinados con ciclofosfamida oral a dosis entre 50 y 200 mg/d, no existen diferencias significativas en la efectividad para el control de la enfermedad entre la ciclofosfamida y la azatioprina⁶⁵. La ciclofosfamida es más tóxica que la azatioprina, particularmente en la inducción de cistitis hemorrágica, infertilidad y carcinoma de vejiga u otros. Los efectos tóxicos gonadales se manifiestan con amenorrea, azoospermia e infertilidad, es dosis dependiente y puede ser reversible⁶⁶.

- Ciclofosfamida intravenosa en pulsos:

La administración intravenosa de ciclofosfamida se utiliza con el fin de reducir los efectos secundarios y la dosis de ciclofosfamida oral. Es más efectiva que los esteroides orales o intravenosos solos. Útil en pacientes con pénfigo vulgar severo y recalcitrante, y que no han mostrado respuesta a las terapias convencionales. Se puede administrar con o sin corticoesteroides intravenosos concomitantes. En

ambos casos, se requiere de dosis de ciclofosfamida oral de 50 mg/d y esteroides orales entre los ciclos⁶⁷⁻⁶⁸.

Se observan mejores resultados con la terapia combinada de ciclofosfamida y dexametasona intravenosas, que con ciclofosfamida sola. El esquema consiste en la administración de ciclofosfamida intravenosa 500 mg. el primer día, junto con dexametasona intravenosa 100 a 136 mg por 3 días. Este ciclo se repite cada 2 a 4 semanas, hasta lograr la remisión clínica, con la administración de 6 ciclos más y continuación de la ciclofosfamida oral a dosis de 50 mg/d por un año⁶⁹⁻⁷².

- Ciclosporina:

La ciclosporina inhibe selectivamente la respuesta inmune mediada por linfocitos T. Se utilizan dosis de 5mg/kg/d, y ajuste de acuerdo a niveles séricos. Los efectos secundarios incluyen: nefrotoxicidad, hipertensión, valores anormales de enzimas hepáticas y complicaciones neurológicas. La eficacia reportada es variable y no existen estudios comparativos⁷³⁻⁷⁴.

- Metotrexate:

El Metotrexate inhibe la producción de anticuerpos por las células plasmáticas y linfocitos. Las dosis iniciales son de 10-60 mg / sem, con incremento gradual, hasta dosis de 150 mg/sem. Los efectos secundarios incluyen náusea, astenia y elevación de transaminasas. El empleo de este medicamento no ha mostrado utilidad aceptable⁷⁵⁻⁷⁶.

Anti-inflamatorios: El mecanismo de acción en el pénfigo se desconoce.

- Oro:

La dosis utilizada es de 50 mg/sem. El oro carece de efectos carcinogénicos y en la fertilidad, y debido a ésto, se prefiere a otros agentes inmunosupresores en pacientes en edad reproductiva. Los efectos secundarios incluyen reacciones alérgicas, náusea y vómito⁷⁷.

- Dapsona:

Es útil en las formas superficiales de pénfigo y en el pénfigo caracterizado por espongiosis eosinofílica. La dosis utilizada es de 200-300 mg/d⁷⁸.

- Tetraciclinas:

El número de pacientes tratados con esta terapia es muy pequeño para determinar su eficacia terapéutica⁷⁹⁻⁸⁰.

Inmunomoduladores: disminuyen la producción de anticuerpos patogénicos.

- Plasmaféresis:

Se utiliza para remover los autoanticuerpos circulantes. Se realiza 3 veces por semana, asociado a prednisona y azatioprina o ciclofosfamida; los resultados reportados son variables. Los efectos secundarios incluyen: escalofrío, fiebre, sepsis, reacciones alérgicas e hipotensión transitoria⁸¹.

- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV):

Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, estudios muestran que en paciente con PV existe un patrón alterado en la conectividad en inmunoglobulinas

séricas⁸², por lo que el tratamiento con IgIV produce una interacción competitiva con anticuerpos endógenos, así mismo también disminuye la incidencia de infecciones. La dosis utilizada es de 250mg/kg/d cada dos semanas por tres ciclos, o 300mg/kg/d por 5 días, como terapia adicional en cualquiera de los esquemas anteriores⁸³⁻⁸⁴.

FASES DEL TRATAMIENTO:

- 1. Control:** Aquí la terapia inicial se va a determinar por la extensión y progresión de la enfermedad. En esta fase se pretende encontrar la dosis ideal de medicamentos inmunosupresores que van a evitar la formación de nuevas lesiones ampollosas.
- 2. Consolidación:** Se considera cuando no hay aparición de nuevas lesiones y se presenta reepitelización del 80-90% de las preexistentes, en este momento es cuando se inicia la reducción del fármaco inmunosupresor.
- 3. Remisión clínica:** Se define cuando no existen nuevas lesiones y presenta reepitelización total de las preexistentes⁸⁵, por un tiempo mayor a 6 meses sin o con terapia de mantenimiento que debe ser una dosis menor a 20 mg/d de prednisona. En algunos casos los pacientes que se encuentran sin lesiones aún reciben terapia de mantenimiento que probablemente no requieran.

Se considera **exacerbación**, cuando aparecen nuevas lesiones durante la fase de consolidación y **recaída** cuando ocurre durante la fase de mantenimiento.

La decisión más difícil en el manejo es como mantener la remisión con el mínimo número de medicamentos y a la menor dosis posible, incluso hasta la suspensión. En muchos estudios se ha utilizado solo el criterio clínico de remisión, o el criterio inmunológico mediante la determinación de anticuerpos antiepiteliales séricos; sin

embargo, aún combinando ambos, esto ha sido de poca utilidad⁸⁶⁻⁸⁹. Así, la falta de criterios objetivos para monitorear la actividad de la enfermedad tiene impacto en la sobrevida de los pacientes con pénfigo puesto que hace difícil decidir cuando reducir dosis o suspender el tratamiento.

Por otro lado, es posible que la inmunofluorescencia directa (IFD) en piel pueda servir como un indicador de actividad inmunológica y ayudar no sólo en el diagnóstico sino en el manejo de los casos si se realiza durante la remisión clínica⁹⁰. Ratman y cols.⁹¹ reportan que aquellos pacientes en remisión que presentan IFD positiva tienen un 100% de recaída, mientras que sólo el 22.7% con IFD negativa, lo que sugiere que debe de haber un sitio más sensible para evaluar la actividad inmunológica.

Como ya se mencionó anteriormente el esófago también puede estar afectado por el mismo proceso patológico, y existen reportes de mayor expresión de Desmogleína 3⁹².

Algunos estudios realizados en pacientes en remisión clínica sugieren que la ausencia de anticuerpos de pénfigo en el esófago puede ser considerada como signo de curación y ser un hallazgo decisivo para la suspensión del tratamiento inmunosupresor⁹³⁻⁹⁴.

IV. TRABAJO DE INVESTIGACION

JUSTIFICACION

El curso clínico del pénfigo está caracterizado por recaídas y remisiones, lo que requiere de decisiones en cuanto a la dosificación de la terapia inmunosupresora y del momento de su posible suspensión. Sin embargo aún no existen marcadores suficientemente sensibles para predecir remisión, por lo que la inmunofluorescencia directa en piel, mucosa oral y esofágica comparativa pudiera ser de utilidad .

Por un lado, existen muy escasos reportes acerca de la afección esofágica en pacientes con pénfigo vulgar, así como estudios de correlación con la actividad inmunológica. No encontramos reportes que correlacionen la actividad inmunológica simultáneamente en piel, mucosa oral y esofágica

La actividad clínica del pénfigo vulgar está relacionado con la producción de autoanticuerpos contra Desmogleína 3, la cual se encuentra mayormente expresada en esófago, por lo que estudios a este nivel pudieran ser de utilidad como marcador de remisión y hallazgos negativos pudieran ser decisivos para la suspensión del tratamiento.

OBJETIVOS

Principal:

1. Correlacionar la actividad clínica con la actividad inmunológica en pacientes con pénfigo vulgar en remisión.

Secundarios:

1. Determinar la frecuencia de positividad en la inmunofluorescencia directa en piel, en pacientes con pénfigo vulgar en remisión clínica con o sin terapia de mantenimiento.
2. Conocer si existe correlación en los hallazgos por inmunofluorescencia directa en piel, mucosa oral y esofágica, en pacientes con pénfigo vulgar en remisión clínica.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

En el periodo comprendido de julio a octubre del 2000. Se realizó un estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal.

MATERIAL Y METODO.

POBLACION:

Se seleccionaron pacientes atendidos en la Clínica de Inmunopatías del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de Pénfigo vulgar.
2. Ambos sexos.
3. Mayores de 18 años.
4. Remisión clínica.
5. Pacientes con o sin terapia de mantenimiento (prednisona $< \text{ó} = 20$ mgs/día).
6. Ausencia de contraindicaciones para realización de estudio endoscópico.
7. Consentimiento escrito para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Menores de 18 años.
2. Pénfigo con datos de actividad clínica, por la presencia de aparición de nuevas ampollas en los últimos 6 meses o menos.
3. Otras variedades de pénfigo.
4. Paciente en terapia de mantenimiento con dosis de prednisona mayores a 20 mg/d.
5. Contraindicaciones para realizar estudio endoscópico.
6. Pacientes que no deseen participar en el estudio.

METODO

A los pacientes elegidos se les realizó una ficha de recolección de datos, en la cual se incluyeron: número de registro, diagnóstico, edad, sexo, estudio histológico y/o de inmunofluorescencia directa previa, tiempo de la remisión clínica, evaluación clínica, terapia y dosis de mantenimiento, manifestaciones digestivas.

Se realizó estudio clínico con toma de biopsia de piel y mucosa oral, en el Servicio de Dermatología del HGM, posteriormente se realizó estudio endoscópico, con toma de biopsia epitelio esofágico, en el Servicio de Gastroenterología del HGM.

Los tejidos obtenidos mediante las biopsias fueron revisadas por tinción H&E en el servicio de Dermatopatología y procesadas por la técnica de Inmunofluorescencia Directa, en el Servicio de Patología General.

VARIABLES

Variables demográficas:

- Edad: años.
- Sexo (masculino o femenino).

Variable principal:

- % de positividad de IFD
- IFD de piel (positiva/negativa)
- IFD de mucosa oral (positiva/negativa)
- IFD de mucosa esofágica(positiva/negativa)

Variables secundarias:

- Tiempo de remisión y Terapia de mantenimiento.
- Sitio de inicio.
- Presencia o ausencia de manifestaciones digestivas.
- Estudio histológico.

RESULTADOS:

POBLACION:

Se estudiaron 10 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

SEXO:

De los 10 pacientes estudiados predominó el sexo femenino sobre el masculino, en una relación 4:1, correspondiente a 8 mujeres y 2 hombres. (**Gráfica 1**).

EDAD:

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 46 años, con una desviación estándar de 12.2 y un rango comprendido desde los 29 a los 65 años de edad. (**Gráfica 2**).

SITIO DE INICIO:

El sitio de inicio de la afección se presentó en mucosa oral en 6 casos (60%) y en piel cabelluda en 4 (40%).

TIEMPO DE REMISION:

El tiempo de remisión promedio fue de 11 meses, con una desviación estándar de 6.2. Rango comprendido entre 6 y 24 meses.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

De los 10 pacientes estudiados, 6 pacientes se mantenían en terapia de mantenimiento, con dosis de 2.5 a 10 mg/d de prednisona y 4 de ellos ya se había suspendido el tratamiento.

SINTOMATOLOGIA DIGESTIVA:

5 de los 10 pacientes (50%) referían antecedentes de sintomatología digestiva durante el curso de la enfermedad. Esta consistió en disfagia, hematemesis, pirosis, o ardor epigástrico. Sin embargo, al momento del estudio todos estaban asintomáticos.

La siguiente tabla resumen los datos antes descritos:

PAC	SITIO DE INICIO	TIEMPO DE REMISION	TX. DE MANTENIMIENTO	SINTOMAS DIGESTIVOS
1	Piel cabelluda	6 meses	Prednisona 10mg/d	Ninguna
2	Piel cabelluda	7 meses	Sin terapia	Pirosis
3	Oral	20 meses	Prednisona 2.5 mg/d	Disfagia, hematemesis
4	Piel cabelluda	13 meses	Prednisona 2.5 mg/d	Ninguna
5	Oral	10 meses	Sin terapia	Ninguna
6	Piel cabelluda	24 meses	Sin terapia	Ninguna
7	Oral	13 meses	Sin terapia	Ninguna
8	Oral	6 meses	Deflazacort 6 mg/d	Hematemesis, pirosis
9	Oral	9 meses	Prednisona 2.5 mg/d	Ardor epigástrico
10	Oral	6 meses	Prednisona 2.5 mg/d	Disfagia

Tabla 1: Distribución en cuanto al sitio de inicio, tiempo de remisión, terapia de mantenimiento y síntomas digestivos.

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS.

Se encontraron las siguientes alteraciones durante la realización del estudio endoscópico:

4 pacientes tuvieron alteraciones en hipofaringe: 3 patrón granular y 1 mucosa friable. En esófago 9 pacientes: 3 patrón granular, 2 ampollas y 5 mucosa friable, solo un caso se encontró normal. (**Fig 6 y 7**).

A nivel de estómago, los 10 pacientes presentaban datos de pangastritis crónica superficial.

La siguiente tabla muestra los hallazgos endoscópicos en hipofaringe y esófago.

ALTERACION	HIPOFARINGE	ESOFAGO
PATRON GRANULAR	3	2
AMPOLLAS	0	2
MUCOSA FRIABLE	1	5
NORMAL	6	1
TOTAL	10	10

Tabla 2. Hallazgos endoscópicas en hipofaringe y esófago.

HALLAZGOS CLINICOS Y DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN ESOFAGO.

De los 9 pacientes que mostraron a la endoscopia alteraciones esofágicas, 6 tuvieron hallazgos IFD positivos y 3 negativos. El paciente con endoscopia normal presento IFD positiva. (**Gráfica 3 y Tabla 3**).

ENDOSCOPIA / IFD	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
Normal	1	0	1
Friabilidad	2	3	5
Patrón granular	2	0	2
Ampollas	2	0	2
TOTAL	7	3	10

Tabla 3. Hallazgos endoscópicos comparados con los de IFD en esófago.

ESTUDIOS DE IFD EN PIEL, MUCOSAS ORAL Y ESOFAGICA:

Del total de los pacientes estudiados, 7 (70%) presentaron hallazgos positivos de IFD a nivel de esófago, distribuidos de la siguiente manera: 3 pacientes con IFD positiva en piel, mucosa oral y esofágica, 1 en mucosa oral y esofágica y 3 en esófago (**Fig. 8**). Los otros 3 pacientes fueron negativos en los 3 sitios. (**Gráfica 4**) (**Tabla 4**)

PIEL	M. ORAL	ESOFAGO	PACIENTES
Positiva	Positiva	Positiva	3
Negativa	Positiva	Positiva	1
Negativa	Negativa	Positiva	3
Negativa	Negativa	Negativa	3
			10

Tabla 4: Distribución de hallazgos por Inmunofluorescencia Directa.

Análisis de sensibilidad de las IFD:

Comparando con respecto a los hallazgos de IFD en mucosa esofágica, la cual se consideró la "Prueba de oro", se estimó la sensibilidad de la IFD en mucosa oral y piel. Así se calculó una sensibilidad del 57% de la IFD de mucosa oral y de 43% de la IFD de piel. (Tablas 5 y 6)

IFD	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
M. ORAL	4	6	10
M. ESOFAGICA	7	3	10

Tabla 5. Hallazgos de IFD en mucosa oral comparada con la IFD de esófago.

IFD	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
PIEL	3	7	10
M. ESOFAGICA	7	3	10

Tabla 6. Hallazgos de IFD en piel comparada con la IFD de esófago.

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN ESOFAGO.

Se revisaron por microscopía de luz los cortes por congelación de las biopsias de esófago encontrando 9 estudios alterados, 7 con la presencia de grietas intraepidérmicas con acantolisis, 2 sólo acantolisis y 1 normal. (Fig. 9) (Tabla 7)

Histopatología	Grietas Intraepidérmicas		Acantolisis		Normal	
	+	-	+	-	+	-
IFD						
Num. Pacientes	7	0	2	0	0	1

Tabla 7. Correlación de los hallazgos histopatológicos y de IFD en esófago.

DISCUSION:

El grupo de pacientes con pénfigo vulgar en remisión que estudiamos presentó un predominio del sexo femenino (relación 4:1), dato que contrasta con la literatura que señala que no hay predominio de sexo en esta enfermedad¹⁷. Cabe señalar que esta predominancia en el sexo femenino se observa en todo el grupo de pacientes con pénfigo manejados en la Clínica de Inmunopatías, y no sólo en este grupo en remisión¹⁸. En cuanto a la edad de los pacientes no hay diferencias con lo reportado en la literatura.

El sitio de inicio en todos los casos fue mucosa oral y piel cabelluda, datos que concuerdan con lo ya referido en cuanto a éstas topografías de mayor expresión antigénica de la desmogleína 3⁹⁵.

No encontramos correlación entre la aparente inactividad clínica con la actividad inmunológica en piel y mucosa oral. Ya que pacientes sin lesiones clínicas en estos niveles, presentaron hallazgos positivos por IFD (**Fig. 10**). En cambio es de gran interés señalar que en el estudio endoscópico se encontraron con muy elevada frecuencia alteraciones, aún con hallazgos negativos por IFD.

Aunque se ha reportado que el esófago se encuentra afectado en otras enfermedades ampollasas como la epidermolisis ampollasa adquirida de unión o distrófica y penfigoide cicatriza⁹⁶, existen pocos reportes en pacientes con pénfigo vulgar. La presencia de sintomatología no se correlaciona con la afección objetiva, ya que si bien se refirieron antecedentes de sintomatología digestiva durante la actividad en la mitad de los casos, ya en la etapa de remisión, aun en presencia de alteraciones endoscópicas, no refirieron síntomas. De acuerdo con Gomi y cols⁴⁷, consideramos que se debe tomar en cuenta este tipo de lesiones, tanto en actividad como en remisión y hacer un interrogatorio más dirigido acerca de estas manifestaciones. Además, sugerimos que en conjunto con el tratamiento

convencional del péñfigo, se deberían adicionar medidas que ayuden a la reepitelización del esófago, tales como: dieta adecuada y protectores de la mucosa, como por ejemplo sucralfato.

También ocurrió afección de hipofaringe (40%), similar a lo reportado por Rosemberg y cols (48%)⁴⁰, aunque en menor frecuencia que el esófago, pero también debe ser tomada en consideración. Por otro lado, la afección gástrica se encontró en todos los pacientes, aún en los cuatro casos en los que ya se había suspendido el tratamiento con corticosteroides. Lo que sugiere que los efectos gástricos asociados al uso prologado de esteroides perdura aún después de haberse suspendido. Este aspecto no ha sido bien estudiado.

Aunque no fue uno de los objetivos inicialmente planteados en el estudio, es interesante señalar los hallazgos de la microscopía de luz de las biopsias de esófago, ya que se encontró una correlación estrecha entre ésta y los hallazgos de IFD, dicha correlación en pacientes en remisión no se ha reportado previamente.

Si bien, la IFD de piel y mucosa oral se han reportado con una sensibilidad del 97% en enfermedad activa, no hay estudios como el nuestro que hayan valorado estas pruebas en pacientes en fase de remisión. Así encontramos una baja sensibilidad de la IFD de piel y mucosa oral (57 % y 43%) al compararse con la de mucosa esofágica. Por tal motivo consideramos que **la IFD de esófago no debe realizarse rutinariamente** en un paciente con actividad clínica, **sino que puede ser de utilidad en la fase de remisión**, en virtud que puede ser determinante para asegurar la inactividad inmunológica absoluta y permitir al clínico tomar una decisión más orientada de suspensión del tratamiento. Por lo tanto, la IFD de piel y/o de mucosa oral deben seguirse utilizando para confirmación diagnóstica y durante el seguimiento de la enfermedad, y sólo hasta que ambas sean negativas emplear la IFD de mucosa esofágica.

CONCLUSIONES:

1. Se estudiaron 10 pacientes con pénfigo vulgar en remisión, en los que predominó el sexo femenino (80%), con un promedio de edad de 46 años. El inicio de la dermatosis fue en mucosa oral y piel cabelluda, el tiempo de remisión promedio fue de 11 meses. El 60% de los pacientes aún tenían terapia de mantenimiento.
2. Se observó una **alta frecuencia (90%) de alteraciones en esófago** por endoscopia aún en pacientes con IFD negativa (30%).
3. Los hallazgos en hipofaringe fueron menores que los encontrados en esófago, y a nivel gástrico todos presentaron pangastritis crónica superficial, asociado al uso prolongado de esteroides orales.
4. No se encontró correlación entre la inactividad clínica en piel y mucosa oral, con la actividad inmunológica determinada por IFD. A nivel de esófago predominó la actividad clínica aún en hallazgos negativos por IFD.
5. Los hallazgos por IFD positivos predominaron a nivel de esófago con el 70% a diferencia de piel 30% y mucosa oral 40%.
6. **La sensibilidad tanto de la IFD en piel (43%) como la de mucosa oral (57%) fue baja** en comparación la esofágica.
7. Los hallazgos histopatológicos encontrados se correlacionaron con los hallazgos por IFD en esófago.
8. La IFD en mucosa oral y en piel son de utilidad como diagnóstico y durante el seguimiento, mientras que **la IFD de esófago puede ser de utilidad durante la fase de remisión.**
9. Hallazgos negativos por IFD a nivel de mucosa esofágica pueden ser decisivos para la suspensión del tratamiento, y **sólo estará indicada en PV en remisión clínica, cuando las IFD de piel y mucosa oral sean ya negativas.**

BIBLIOGRAFIA

1. Thiovolet J. Pemphigus: past, present and future. *Dermatology* 1994;189:26-9.
2. Holubar K. Pemphigus: a disease of man and animal. *Int J Dermatol* 1988;27:516-20.
3. Lever WF. Pemphigus. *Medicine* 1953;32:1-123.
4. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patientes by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-10.
5. Stanley JR. Pemphigus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. Eds. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999:654-66.
6. Perry HO, Brunsting La. Pemphigus Foliaceus. *Arch Dermatol* 1965;91:10.
7. Anhalt GJ, Kim SC, Tanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77-96.
8. Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus Erythematosus. Senear Usher syndrome. *Int J Dermatol* 1985;24:16.
9. Diaz LA, et al. Endemic pemphigus foliaceus "fogo selvagem"; I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol* 1988;20:657.
10. Mutasim DF et al. Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 1993;11:463.
11. Nelson C, Apisarnthanarax P, Bean S, Mellins J: Pemphigus Vegetans of Hallopeau. *Arch Dermatol* 1977; 113:942-945.
12. Downie J, Dicostanzo D, Cohen S: Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:872-875.
13. Jablonska S, Chorzelski T, Beutner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975;14:353-9.
14. Walker DC, et al. Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1995;131:1308.
15. Merlob P, et al. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics* 1986;78:1102.
16. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 993-1000.

17. Arnold HL, Odom RB, James WD. Pemphigus In: Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Philadelphia: Saunders, 8^a. Ed. 1990:534-6.
18. Messina M. Pénfigos, datos estadísticos sobre su incidencia en el servicio de dermatología del Hospital General de México de la SSA de 1977 a 1981. Tesis de postgrado, 1983:82.
19. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. Arch Dermatol 1998;134:1406-10.
20. Kyriankis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. Int J Dermatol 1995;34:181-5.
21. Kuchabal DS, Kuchabal SD, Pandit AM, Nashi HK. Pemphigus vulgaris associated with systemic lupus erythematosus. Int J Dermatol 1998;37:636-8.
22. Fong PH, Chan HL. Systemic lupus erythematosus with pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1985;121:26-7.
23. Szafer F et al. Detection of disease-specific restriction fragment length polymorphisms in pemphigus vulgaris linked to the DQw1 and DQw3 alleles of the HLA-D region. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:6542.
24. Ahmed AR et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:7685.
25. Amagai M. Adhesión molecules. I: Ketarinocyte-keratinocyte interactions; cadherinas and pemphigus. J Invest Dermatol 1995;104:146-52.
26. Schafer S, Koch PJ, Franke WW. Identification of the ubiquitous human desmoglein, Dsg2, and the expression catalogue of the desmoglein subfamily of desmosomal cadherins. Exp Cell Res 1994;211:391-9.
27. Morioka S et al. Involvement of urikinase-type plasminogen activator in acantholysis induced by pemphigus IgG. J Invest Dermatol 1987;89:474.
28. Anhalt G. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. J Am Acad Dermatol 1999;40:763-6.

29. Aoyama Y, Kitajima Y. Pemphigus Vulgaris-IgG causes a rapid depletion of desmoglein 3 (Dsg3) from the Triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg3-depleted desmosomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 1999;112:67-71.
30. Lever WF. Enfermedades vesiculares y ampollares no infecciosas. En: Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*. 7.^a ed. Buenos Aires: Intermédica; 1991: 115-116.
31. Beutner, EH, Jordon RE. Demonstration of skin autoantibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent stain. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-10.
32. David M, Katzenelson V, Hazaz B, Ben-Chetrit A, Sandbank M. Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission. *Arch Dermatol* 1989;125:787-90.
33. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer V. Desmoglein 3-ELISA. A pemphigus vulgaris-specific diagnosis tool. *Arch Dermatol* 1999;135:143-8.
34. Hashimoto T, Konohama A, Takeji-Nishikawa T. Immunoblot Assay as an aid to the diagnoses of unclassified cases of pemphigus. *Arch Dermatol* 1991;127:843-7.
35. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol* 2000;143:343-8.
36. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167-70.
37. Robinson JC, Lozada-Nur F, Fieden I. Oral pemphigus vulgaris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:349-55.
38. Samy LL, Girgis IH, Waset SA. Pharyngeal and laryngeal pemphigus. *J Laryngol Otol* 1968;82:111-121.

39. Epstein JH, Feigen GM, Epstein NN. Pemphigus vulgaris with lesions of the rectal mucosa. *Arch Dermatol* 1958;78:36-38.
40. Rosemberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus. *Arch Dermatol* 1976;112:962-70.
41. Raque CJ, Kenneth MS, Samitz MH. Pemphigus vulgaris involving the esophagus. *Arch Derm* 1970;102:371-3.
42. Goldberg NS, Weiss SS. Pemphigus vulgaris of the esophagus in women. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1115-8.
43. Sawai T, Kitazawa K, Danno K et al. Pemphigus vegetans with oesophageal involvement: successful treatment with minocycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 1995;132:668-70.
44. Wood DR, Patterson JB, Orlando RC. Pemphigus Vulgaris of the esophagus. *Ann Intern Med* 1982;96:189-91.
45. Trattner A, Lurie R, Leiser A, et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris: A clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:223-26.
46. Barnes LM, Clark ML, Estes SA, Bongiovanni GL. Pemphigus vulgaris involving the esophagus. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1987; 32(6):655-9.
47. Gomi H, Akiyama M, Yakabi K, Nakamura T, Matsuo I. Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 1999;354:1794.
48. Eliakim R, Goldin E, Livshin R, Okon E. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Am J Gastroenterol* 1988;83:155-7.
49. Pedragosa JR, Bordas JM. Esophageal manifestations of pemphigus vulgaris. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1976;4(2):105-9.
50. Revuz J. Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 2000;355:656.
51. Schissel DJ, David-Bajar K. Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. *Cutis* 1999;63:157-60.

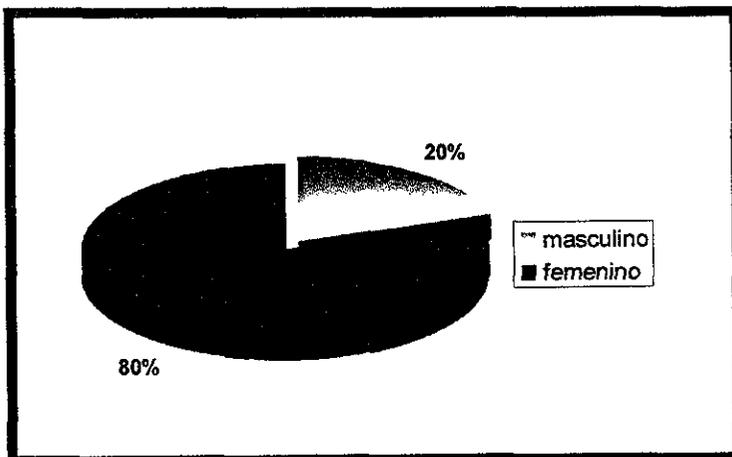
52. Kaplan RP, Touloukian J, Ahmed R, et al. Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:682-87.
53. Silverstein FE. Endoscopy Gastrointestinal In: Braunwald. Harrison: Principios de Medicina Interna. México: Interamericana McGraw Hill 1987: 1508-15.
54. Reznick L, Lever WF, Frazier CN. Treatment of pemphigus with ACTH, cortisone and prednisone: results obtained over a period of five years. *N Engl J Med* 1956;225:305-15.
55. Bystryn JC, Steinman NM. The Adjuvant Therapy of Pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
56. Carson PJ, Hameed A, Ahmed R. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:645-52.
57. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1977;120:44-7.
58. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1984;120:44-7.
59. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996;132:1435-9.
60. Chryssomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos G, et al. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34:438-42.
61. Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JS. Azathioprine in dermatology: a survey of current practice in the U.K. *Br J Dermatol* 1997;136:351-5.
62. Aberer W, Wolff-Schreiner E, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:527-33.
63. Roenigk H, Deodhar S. Pemphigus treatment with azathioprine. *Arch Dermatol* 1973;107:353-7.
64. Pasricha JS, Sood VC, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1975;93:573-6.
65. Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:437-42.

66. Ahmed AR, Hombal S. Cyclophosphamide. A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1115-26.
67. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999;135:57-61.
68. Pandya AG, Sontheimer RD. Treatment of pemphigus vulgaris with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1992;128:1626-30.
69. Pasricha JS, Khaitan BK. Curative treatment for pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:1518-9.
70. Pasricha JS, Das S. Curative treatment of dexametasone-cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1992;31:875-7.
71. Pasricha JS, Thanzama J, Kumar-Khan U. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* 1988;119:73-7.
72. Kaur S, Kanwar A. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol* 1990;29:371-4.
73. Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V y cols. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: Preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:752-7.
74. Mobini N, Padilla T, Razzaque-Ahmed A. Long-term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:264-6.
75. Lever WF, Goldberg HS. Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. *Arch Dermatol* 1969;100:70-8.
76. Lever KF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1972;106:491-8.
77. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol* 1998;134:1104-7.
78. Basset N, Guillot B, Miche B, et al. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. *Arch Dermatol* 1987;123:783-5.

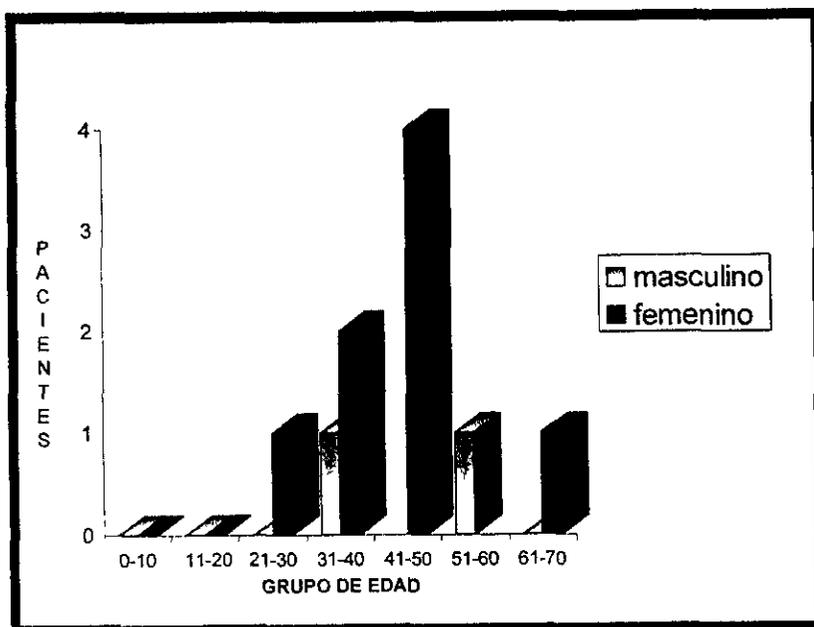
79. Calebotta A, Sáenz AM, González F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris:benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol* 1999;38:217-21.
80. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E, Yazar S, Cetin L. Is the combination of tetracycline and nicotinamide therapy alone effective in pemphigus? *Arch Dermatol* 1995;131:1339-40.
81. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1659-63.
82. Gutierrez LM. Alteraciones en la conectividad en pacientes con pénfigo, 1998:28-30.
83. Bewley AP, Keefe M. Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Dermatol* 1996;135:128-9.
84. Colonna L, Cianchini G, Frezzolini A, De Pità O, Di Lella G, Puddu P. Intravenous immunoglobilins for pemphigus vulgaris:adjuvant or first choice therapy. *Br J Dermatol* 1998;138:1091-1104.
85. Bystryn J. Therapy of pemphigus. *Seminar in dermatol* 1998;7:186-94.
86. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979;115:428-32.
87. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980;116:285-90.
88. Chorzelski TP, Jabońska S, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Reliability of indirect immunofluorescence testing. *Arch Dermatol* 1980;116:1228.
89. Acosta E, Gilkes JJ, Ivanyi L. Relationship between the serum autoantibody titers and the clinical activity of pemphigus vulgaris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:611-14.
90. David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, et al. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol* 1989;120:391-5.
91. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: Value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:547-50.

92. Shirakata Y, Amagi M, Hanakawa Y, et al. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998;110:76-8.
93. Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, Waszczykowska E, et al. Immunopathological examination of esophagus as a useful criterion of cure in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:115-18.
94. Mignogna MD, Lo Muzio L, Galloro G, et al. Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement: report of eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997;84:179-84.
95. Ioannides D, Hytiroglou P, Phelps R, Bystryn JC. Regional variation in the expression of pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, and pemphigus vulgaris antigens in human skin. *J Invest Dermatol* 1991;96:150-61.
96. Popovici Z et al. Stenosis of the esophagus in cicatricial pemphigoid resolved by colon interposition. Report a case. *Surg Today* 1997;27:234.

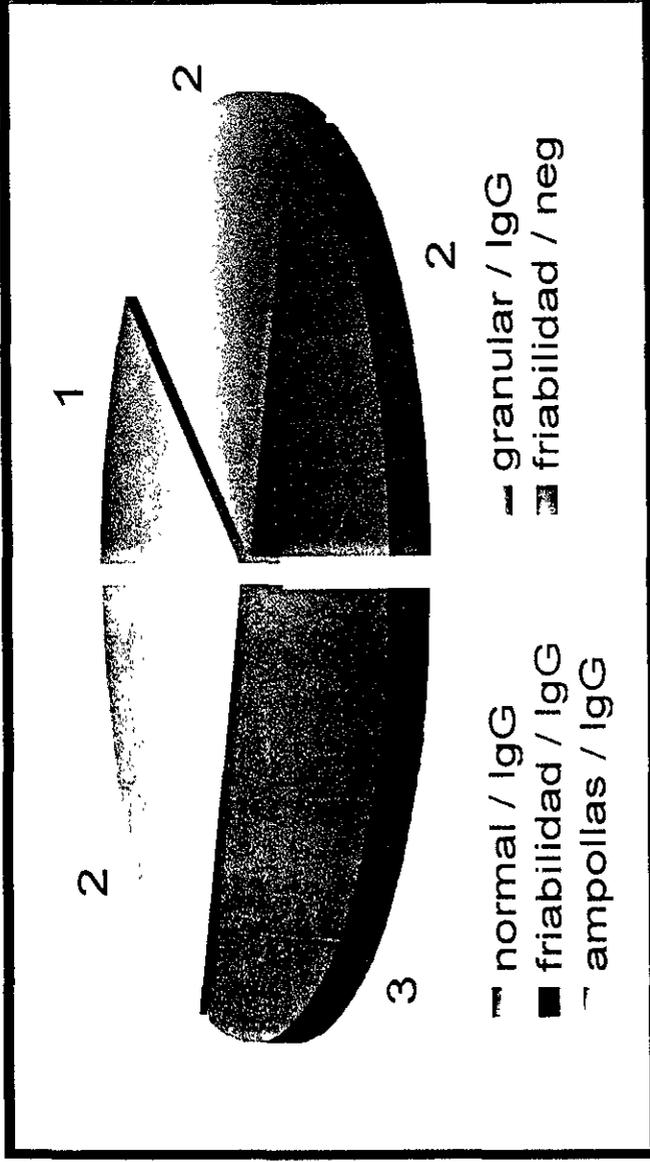
ANEXOS



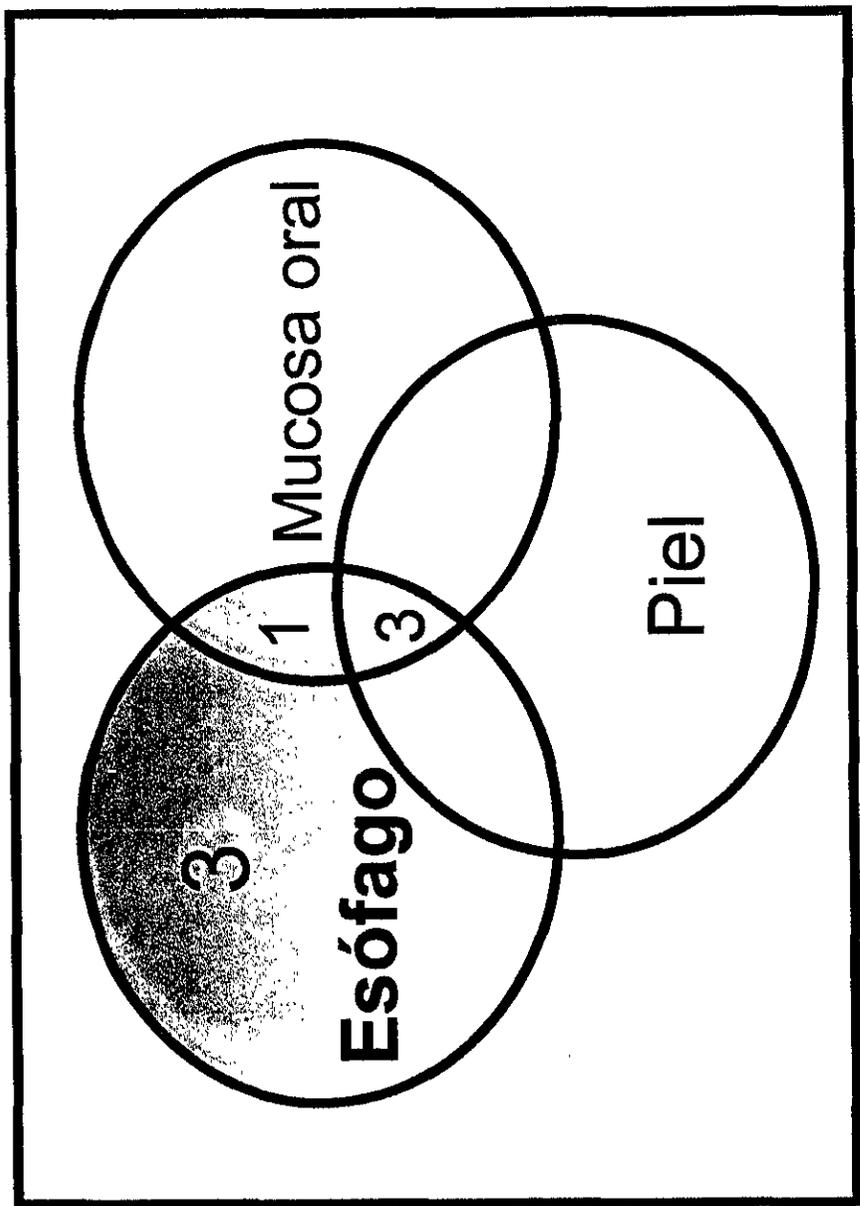
Gráfica 1. Distribución por sexo.



Gráfica 2.: Distribución por edad y sexo.



Gráfica 3: Comparación entre los hallazgos clínicos de esófago con los hallazgos por IFD



GRAFICA 4: FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA EN PIEL, MUCOSA ORAL Y ESOFAGICA.

DESMOSOMA

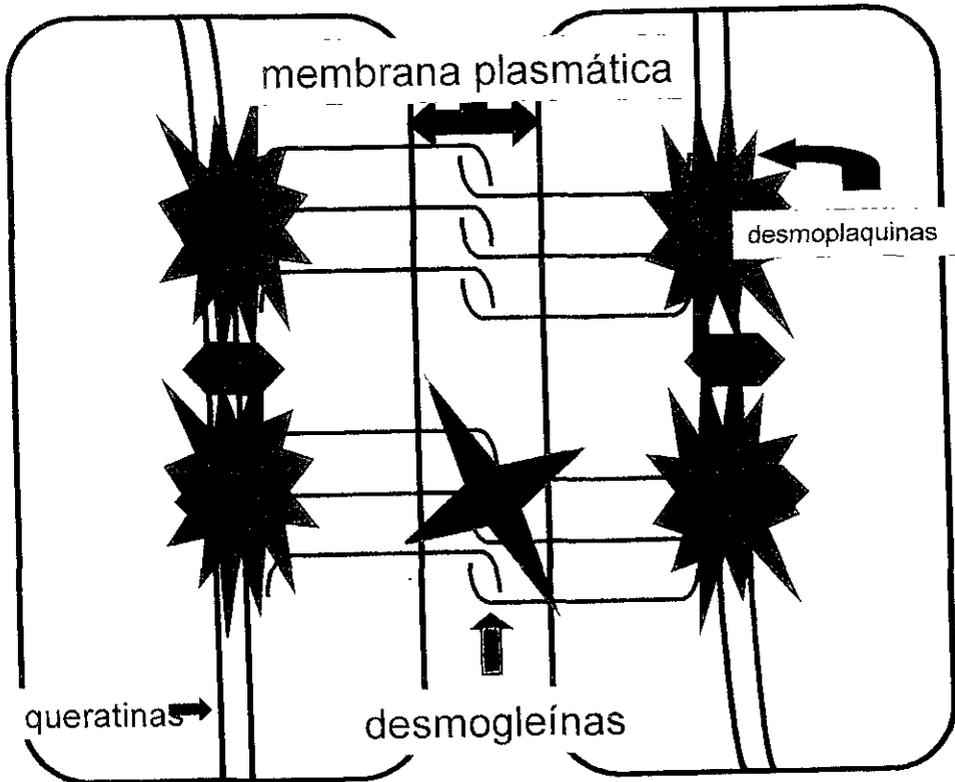


Fig 1: Proteínas que componen la estructura del desmosoma:
Filamentos de queratina, desmoplaquinas y desmogleínas.

ASPECTOS CLINICOS DEL PENFIGO VULGAR



Afección a mucosa oral



Areas denudadas



Afección a mucosa vaginal



Nikolsky positivo

Fig 4. El PV afecta tanto piel como mucosas y se caracteriza por ampollas flácidas, que al romperse dejan áreas denudadas, escoriaciones y costras melicéricas.

HALLAZGOS ESOFAGICOS EN PENFIGO VULGAR

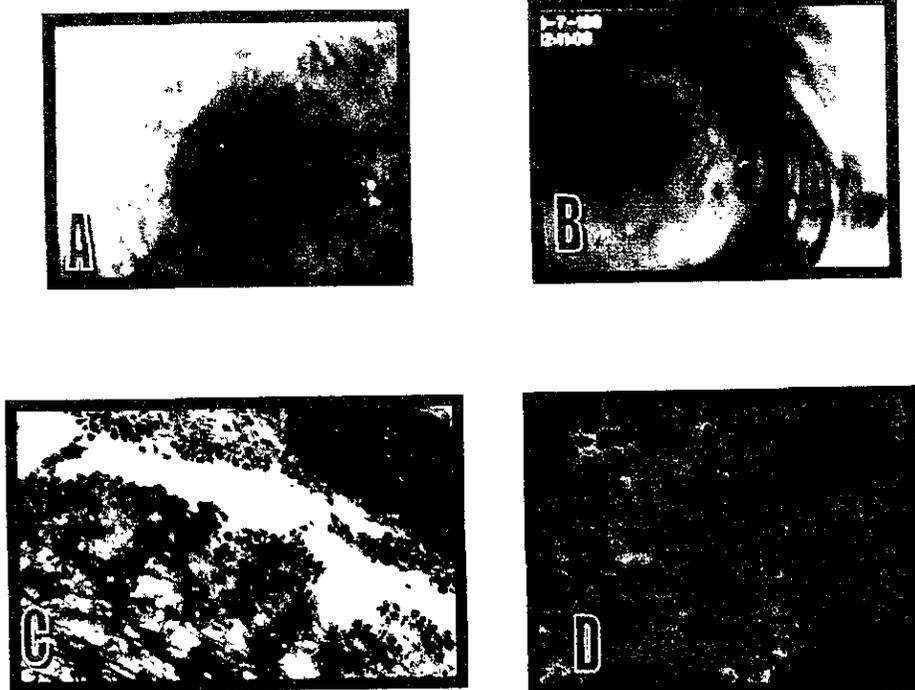


Fig. 5. Endoscopia esofágica: A. Vesículas, ampollas y placas blanquecinas. B. Esfacelación de la mucosa con la manipulación, similar al signo de Nikolsky aplicado en la piel. C. El estudio histológico muestra la formación de hendiduras suprabasales y acantolisis. D. Inmunopatológicamente se observa IgG entre los espacios intercelulares.

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR EN REMISION.

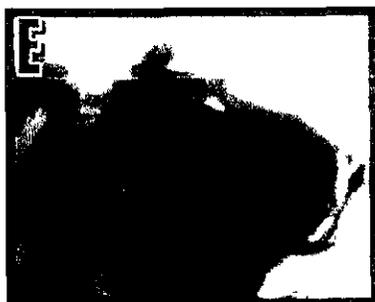
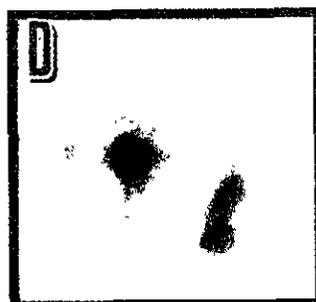


Fig. 6. A. Normal. B. Esfacelación. C,D. Ampollas. E. Placas blanquecinas. F. Patrón granular.

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR EN REMISION.

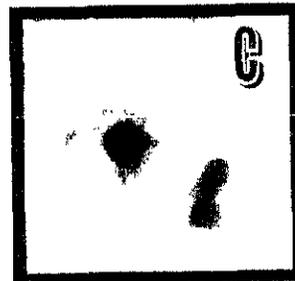
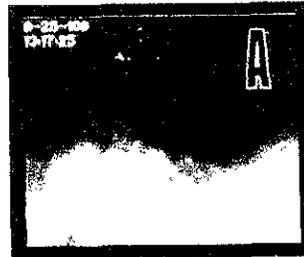
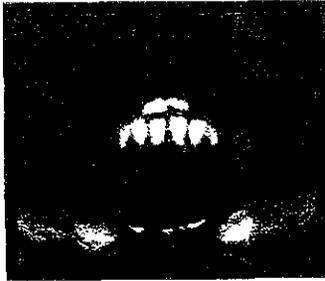


Fig. 7. A. Ampollas B. Placas blanquecinas y esfacelación
C. Ampollas hemorrágicas y placas blanquecinas

HALLAZGOS DE INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR EN REMISION.

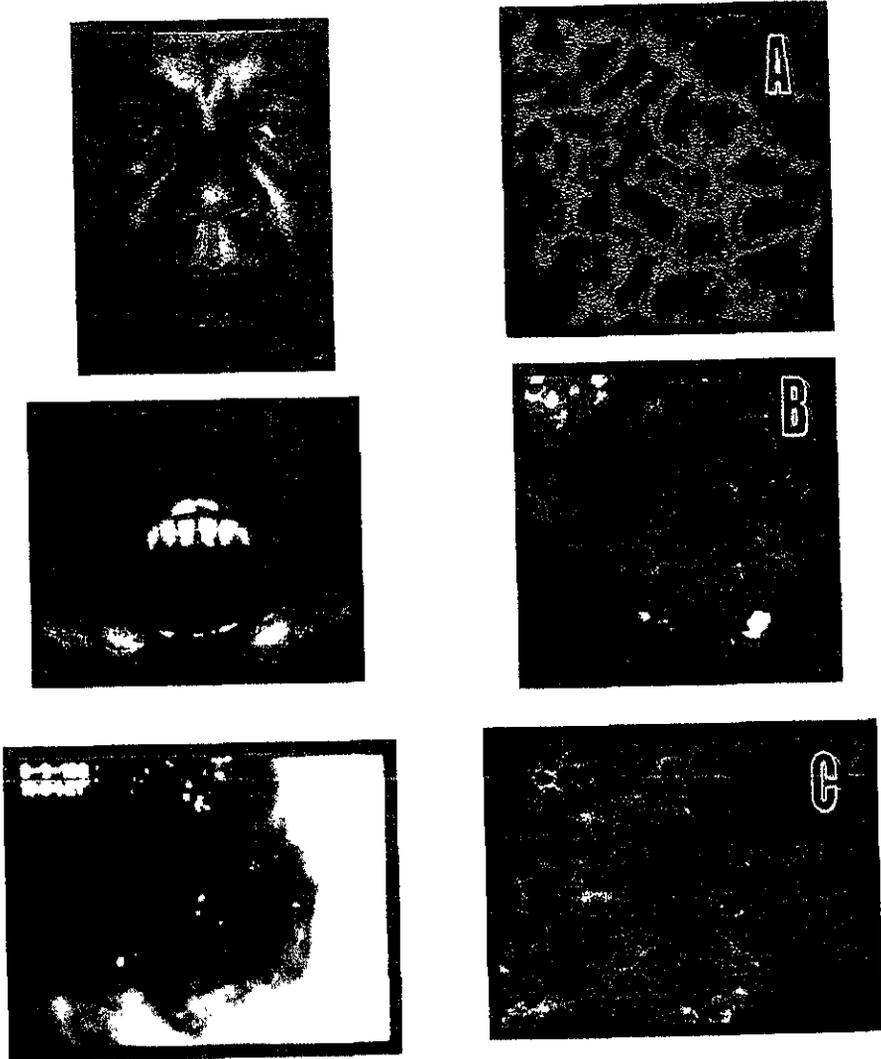


Fig. 8. IFD positiva. A.piel B.mucosa oral C. esófago.

HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR EN REMISION.



Fig. 9. Histología que muestra hendiduras suprabasales y acantolisis.

REMISION CLINICA EN PIEL, CON HALLAZGOS DE ACTIVIDAD HISTOLOGICOS E INMUNOPATOLOGICOS EN ESOFAGO.

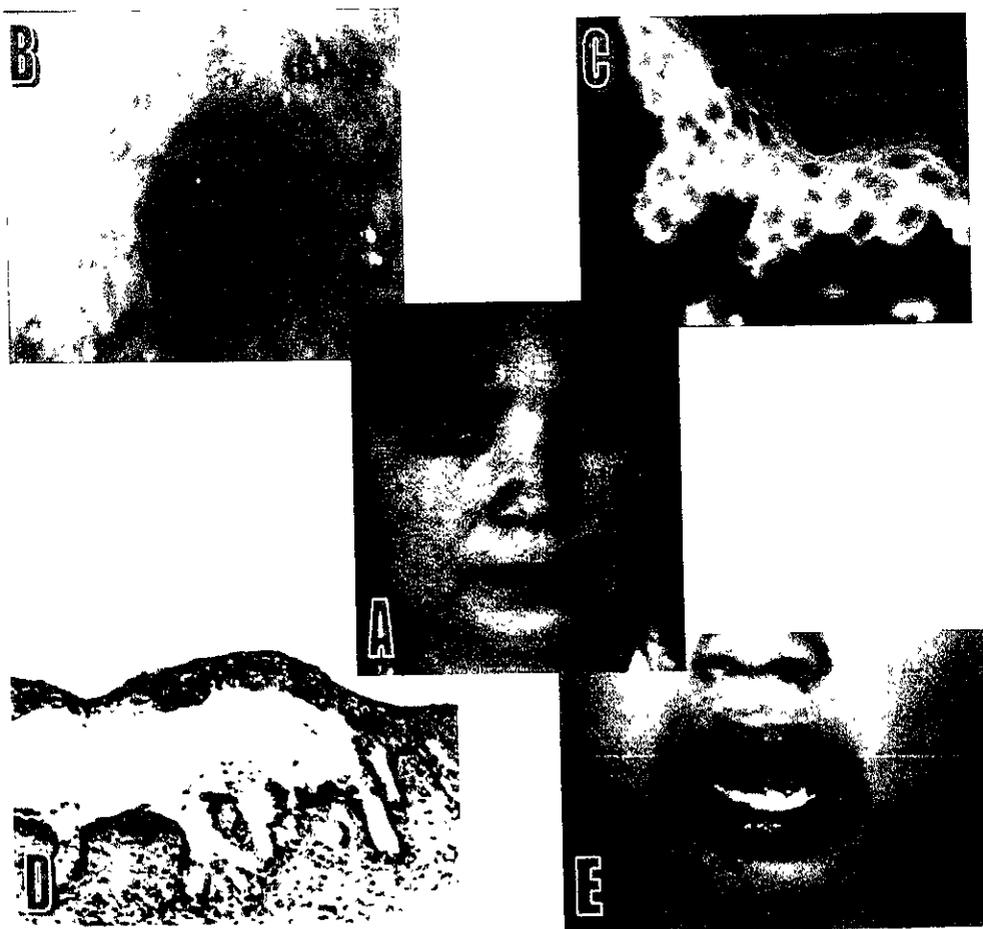


Fig 10. A. Inactividad clínica. B, C, D. Hallazgos esofágicos clínicos, histológicos e inmunopatológicos. E. Recaída.