

71



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MODELOS CLÍNICOS DE LESIONES
INMUNOLÓGICAS

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

JAIME TOMÁS CARDEÑA LOMELÍ

DIRECTOR: C.D. DANIEL QUEZADA RIVERA
ASESORA: MTRA. BEATRIZ ALDAPE BARRIOS

VoBo
Alc
VoBo



24/02/01

MÉXICO, D.F.

2001



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.

Agradecimientos

A Dios

Por ser la luz que me guía y por haber mantenido la fe en mí para lograr esta meta.

A: Mis padres

Por haberme dado la vida y enseñarme los valores que hacen mejor a los hombres.

Lamento no haberles dado esta satisfacción en vida, pero donde estén sé que lo recibirán con gusto

Los recuerdo con cariño.

A: Mi esposa Lourdes

Por apoyarme y compartir con mígo los momentos gratos y difíciles dando siempre amor.

Siempre te amare.

A: Mis hijos. Viridiana y Jaime

Porque son la energía que me motiva a seguir luchando. El mejor regalo que Dios me dio.

Son mi orgullo. Los amo.

A: Mis hermanos

Carmen, Nacho, Ovidio, Lupe, Luis, Manuel y Mireya.

Por los buenos recuerdos de familia

Los quiero

A. La familia García Rodríguez

Por el apoyo dado a mi familia aún sin pedirlo.

Los quiero y los respeto

A: La familia Martínez Alcantar

Por su apoyo y amistad

Los recuerdo siempre

A: Mis compañeros de seminario

Elsa, Ricardo y Antonio

Por su gran apoyo cuando lo necesite.

Siempre los recordare

A: Tabián y Arturo

Por su valiosa ayuda para la elaboración de este trabajo.

A. La Dra. Beatriz Aldape Barrios

Destacada maestra e investigadora de la facultad de odontología

Por compartir sus conocimientos y ser un ejemplo de deducción

A: Dr. Daniel Quezada Rivera

Por su paciencia, dedicación, apoyo y dirección para la elaboración de este trabajo

A: La Universidad Nacional Autónoma de México

Mi ALMA MATER, en especial a la Fac de Odontología y a mis profesores por haberme dado una formación profesional y tener la oportunidad de vivir una de mis mejores etapas en la vida

GRACIAS

Jaime Tomas Cárdena Lomeli

INDICE

- 1 - Introducción
- 2 - Modelos Clínicos
 - 2.1. Que son los modelos Clínicos
 - 2.2. Uso de los Modelos Clínicos
- 3.- Trastornos Mediados por procesos inmunitarios
- 4.- Estomatitis Afosa Recurrente
 - 4.1. Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)
 - 4.2. Estomatitis Afosa menor
 - 4.3. Estomatitis Afosa mayor
 - 4.4. Ulceras Herpetiformes
- 5 - Trastornos Mucosos Cutáneos
 - 5.1. Liquen plano
 - 5.2. Reacciones Linfomatoideas por fármacos
 - 5.3. Penfigoide de las mucosas
 - 5.4. Pénfigo Vulgar
 - 5.5. Pénfigo paraneoplásico
 - 5.6. Epidermólisis Ampollosa
 - 5.7. Lupus eritematoso
 - 5.8. Eritema Multiforme
 - 5.9. Esclerosis Sistémica Progresiva
- 6.- Reacciones Alérgicas
 - 6.1. Estomatitis por contacto
 - 6.2. Angiodema
- 7 - Reacciones de posible origen inmunitario
 - 7.1. Querlitis glandular
 - 7.2. Querlitis granulomatosa

8 - Casos Clínicos

8.1. Caso #1

8.2 Caso #2

8.3 Caso #3

8.4 Caso #4

8.5 Caso #5

8.6 Caso #6

8.7 Caso #7

9 - Comentarios

10.- Referencias

11.- Glosario



INTRODUCCIÓN

El presente trabajo está enfocado al conocimiento de las lesiones inmunológicas dado la importancia y similitud que tienen estas lesiones en común.

Dichas enfermedades presentan interacciones del sistema inmunitario que protege y repara el organismo y que contribuyen al proceso patológico, otra característica común en las lesiones que se describen en este trabajo es: el predominio de linfocitos T. También cuando la enfermedad afecta al epitelio superficial se caracterizan por el aumento de células de Langerhans, dado que estas células son parte integral del componente celular del sistema inmunitario, intraepitelialmente, es una célula procesadora de antígenos.

Otro enfoque de este trabajo es presentar modelos clínicos de éstas lesiones en forma didáctica, con el fin de dar a la enseñanza una nueva forma de enseñar al alumno conocimientos prácticos y teóricos auxiliándose y aprovechando los avances tecnológicos en forma audiovisual.



ANTECEDENTES

En la antigua Grecia los primeros en enseñar medicina fueron los médicos griegos esto era al pie del enfermo por lo tanto su enseñanza era cien por ciento clínica. Esto no era en institutos o universidades ya que no existían en esa época, entonces el alumno aprendía directamente sobre el paciente.


Ya en el siglo XIX los avances de la medicina fueron significativos y con la creación de las escuelas de medicina el principal objetivo era generar conocimientos y difundirlos pero los pasantes aun no contaban con una buena preparación. Aunque examinaban y cuidaban a los enfermos esto lo hacían empíricamente ya que no contaban con un profesor que los asesorara en la práctica por lo que no tenían elementos para llegar al factor principal que era el diagnóstico. Por lo tanto su terapéutica médica dejaba mucho que desear. 1-2-3

El aprendizaje de la medicina les absorbía demasiadas horas en el aula de clases y solo les transmitían información teórica. La evaluación se restringía a exámenes de selección múltiple o redacción de ensayos lo que permitía solo comprobar conocimientos teóricos.


Cabe mencionar como antecedente histórico muy importante que en la antigüedad no se podía estudiar cadáveres como se hace en la actualidad ya que estaba prohibido y se podría decir que hasta satanizado por las comunidades religiosas esto obviamente frenaba e imposibilitaba el avance de la medicina. Fue hasta mediados del siglo XIX cuando clandestinamente se hacían necropsias en seres humanos.

Ahora se recurre a otros métodos como los que se apoyan en registros o casos clínicos que ponen a prueba habilidades y actitudes en el alumno.

El estudio de casos clínicos trata de ejercicios escritos que resultan muy provechosos para enseñar habilidades y toma de decisiones. 3-4-5



MODELOS CLÍNICOS



En ellos se describe una situación y surge la interrogante para los estudiantes ¿Qué harían ellos? Llegarían a diagnósticos diferenciales para un mejor tratamiento del paciente esto se puede apoyar con ilustraciones esquemas o graficas. En cuanto el alumno responde a las preguntas el instructor hace sus observaciones sobre las respuestas. 4-5



QUE SON LOS MODELOS CLINICOS

Conceptualmente el termino de modelos clínicos quiere decir, la representación de alguna patología por describirse analizar y comparar con otras patologías parecidas para llegar a un diagnostico definitivo, destacando los diagnósticos diferenciales. Apoyándose en análisis clínicos y de laboratorio, exploración antecedentes historia clínica biopsias estudios histopatológicos, inmunofluorescencia etc.

De tal forma que se llaman casos clínicos con los datos principales del paciente y la lesión o las lesiones describiéndolas clínicamente. Se somete a discusión apoyándose en diagnósticos probables (diferenciales) hasta llegar a un diagnostico definitivo 4-5

USO DE LOS MODELOS CLÍNICOS

El uso de los modelos clínicos esta enfocado básicamente ala enseñanza ya que la objetividad de este sistema hace que el alumno ejercite sus conocimientos o aprenda de una manera mas sencilla. También para el profesor este método resulta mas sencillo ya que permite interactuar mejor con los alumnos ya que la clase se torna mas participativa y se podria decir que mas amena.

En conclusión los modelos clínicos son un método de enseñanza muy adecuado a estos tiempos pues se utilizan los avances tecnológicos como la computadora, y esto hace también posible en intercambio con otros centros de enseñanza o universidades de diferentes países 4-5

TRASTORNOS MEDIADOS POR PROCESOS INMUNITARIOS

ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

La EAR es una enfermedad frecuente en humanos dentro de la cavidad oral. La EAR es la afección mas frecuente de los tejidos blandos de las mucosas. Afecta aproximadamente del quince al veinte por ciento de la población mundial. La EAR resulta un enigma para los investigadores ya que lesiones clínicas asociadas con gran número de procesos locales y sistémicos muy dispares muestran los mismos rasgos histopatológicos. Esto a hecho que muchos investigadores consideren las lesiones de la EAR como una manifestación mucosa común de múltiples procesos patológicos diferentes, mediados todos ellos por el sistema inmunitario.

En algunos trastornos se observan lesiones similares en las superficies mucosas anogenitales. En la cavidad oral la EAR presenta tres formas clínicas distintas. Estomatitis Aftosa Menor, Estomatitis Aftosa Mayor y Ulceras Herpetiformes. La EAR se asocia también con trastornos gastrointestinales crónicos y otros trastornos sistémicos entre los que destaca el "Síndrome de *Behcet*".

Las Ulceras Aftosas suelen diagnosticarse a partir de signos y síntomas clínicos, puesto que no existen pruebas de laboratorio fiables. Durante una breve fase preulcerosa se observa un sutil cambio microscópico específico que a veces resulta útil. Una vez producida la úlcera los cambios tisulares son inespecíficos y similares a los de ulceras secundarias por muchas otras causas. 1 - 9

PROCESOS SISTÉMICOS ASOCIADOS

La mayoría de los pacientes con úlceras aftosas recidivantes están, por lo demás, sanos. En algunos, la presencia de lesiones crónicas de EAR



se asocia con procesos sistémicos más comúnmente asociados con lesiones aftosas crónicas y recidivantes son el síndrome de Behçet y los trastornos con malabsorción gastrointestinal crónica, especialmente la enfermedad de Crohn y la enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca). A menudo, los síndromes de malabsorción son leves o, incluso, asintomáticos, pero aun así parecen capaces de producir deficiencias nutricionales de ácido fólico, vitamina B12 y hierro, todas las cuales han sido relacionadas con úlceras aftosas recidivantes crónicas. Muchos pacientes relacionan los episodios ulcerosos con la ingesta de ciertos alimentos, especialmente frutos secos y chocolate, mientras otros presentan asma crónica y/o alergias múltiples. Se ha hallado correlación con el ciclo menstrual, periodos de estrés y ansiedad, y con antecedentes familiares de las mismas lesiones. Recientemente se ha descubierto que los pacientes inmunodeficientes, sobre todo los VIH-positivos, tienen propensión a sufrir ataques graves y prolongados de lesiones de tipo aftoso. Dada la gran variedad de trastornos asociados, no se ha elaborado todavía ninguna teoría patogénica unificadora, salvo que las lesiones parecen relacionarse con el sistema inmunitario. 7-9

ESTOMATITIS AFTOSA MENOR

Pequeñas úlceras superficiales y dolorosas de la mucosa oral glandular que aparecen con cierta frecuencia u episódicamente en brotes de una a cinco lesiones

La estomatitis aftosa menor es la forma clínica de casi todas las lesiones de la EAR. Las otras formas, estomatitis aftosa mayor y herpetiforme, se manifiestan en conjunto en menos de 5% de las ocasiones.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las lesiones orales de la EAR aparecen en episodios, con presencia de menos de cinco úlceras a la vez. Durante un ataque pueden seguir apareciendo lesiones durante un período de 3 a 4 semanas, durando cada una de ellas entre 10 y 14 días. Las úlceras se localizan en la mucosa glandular, respetando habitualmente las encías, el paladar duro y el dorso de la lengua. Las lesiones son redondas, pero pueden ser elípticas si se localizan en una cresta o pliegue lingual. Son pequeñas, con un diámetro de 0,5 mm a 1cm, superficiales, con bordes marcados y crateriforme, u presentan una base blanco-amarillenta con un halo eritematoso en la mucosa circundante. Los pacientes se quejan de dolor desproporcionadamente intenso para el tamaño de la lesión. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones son las superficies mucosas de los labios, paladar blanco posterior y pilares anteriores. Otras localizaciones menos frecuentes son los bordes ventral y lateral de la lengua y el suelo anterior de la boca.

Quando las lesiones afectan a la mucosa labial, suelen existir antecedentes de pequeños traumatismos banales. En algunos pacientes existe alineación incorrecta de múltiples dientes de bordes incisivos afilados y, sobre todo, cúspides desplazadas hacia el labio, en la zona donde suelen aparecer las lesiones. Aunque la irritación mecánica no es una causa conocida de las úlceras aftosas, a menudo parece precipitar la aparición de algunas úlceras aftosas durante un episodio. Las lesiones sobre el paladar blando y la ventral de la lengua suelen aparecer espontáneamente sin traumatismos precipitantes evidentes. 7-9

El curso clínico de las úlceras aftosas menores difiere significativamente de las laceraciones leves de la mucosa en individuos sin tendencia a las aftas. Las roturas traumáticas de la mucosa en individuos no propensos a las aftas producen algunas molestias durante 1 o 2 días u cicatrizan sin complicaciones en 5 o 6 días. Cuando se produce una leve laceración superficial en un paciente con predisposición a úlceras aftosas, la molestia se convierte en dolor a los pocos días y continúa intensificándose



durante 7 a 10 días más, antes de cicatrizar finalmente en 10 a 14 días. Entre dos episodios, los pacientes con EAR presentan reacciones y tiempos de cicatrización normales ante laceraciones leves. Curiosamente, las intervenciones quirúrgicas sobre la mucosa durante un ataque aftoso cicatrizan con normalidad. 7-9

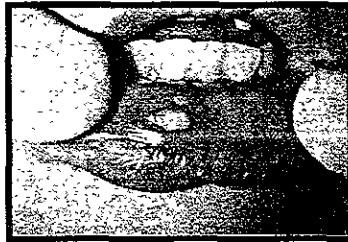


Fig. 1 Estomatitis aftosa recidivante menor.

HISTOPATOLOGÍA

Durante la fase preulcerosa o prodrómica pueden observarse discretos cambios tisulares. Estos consisten en un ligero infiltrado de linfocitos T (colaboradores/inductores), concentrado en zonas perivasculares de tejido submucoso. Mas tarde se observan células T en el epitelio, con vacuolización y necrosis de algunas células epiteliales y, finalmente, con desintegración y ulceración de del epitelio. Durante esta segunda fase el tejido conjuntivo contiene infiltrados densos de linfocitos del subtipo T8 (supresores/citotóxicos). Los infiltrados perivasculares del tejido submucoso son más profundos de lo habitual en la respuesta celular inflamatoria ante laceraciones leves en pacientes no aftosos. La superficie de la ulcera esta recubierta por un exudado fibrinopurulento y una zona de tejido de granulación, con abundantes neutrófilos, macrófagos y células plasmáticas, pero escasos mastocitos y eosinófilos. Durante la fase de cicatrización se produce una transformación normal del tejido de granulación en tejido



fibroso, con emigración epitelial sobre la superficie. Durante esta fase final los linfocitos predominantes vuelven a ser la población T4.7.9

TRATAMIENTO

El tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante es variado, propugnándose una amplia diversidad de remedios. Dado que no existe tratamiento alguno para prevenir la predisposición a futuros ataques, los tratamientos se dirigen a reducir la intensidad y duración de cada episodio. El tratamiento más eficaz es la aplicación de corticoides tópicos, especialmente los de mayor potencia, en forma de gel o crema. Cuando existen pocas lesiones y en zonas de la boca accesibles para el paciente se administran agentes químicos cauterizantes o astringentes, como polvo de aluminio o ácido bórico en polvo, para reducir la duración de las lesiones.

Además de esterilizar la herida, estos agentes producen una capa de tejido desvitalizado del propio paciente, que actúa como apósito oclusivo sobre la lesión aunque esto no impide que aparezcan nuevas lesiones. Los enjuagues orales con antimicrobianos como clorhexidina y tetraciclinas alivian temporalmente. Si se halla alguna deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 o hierro, los suplementos dietéticos pueden resultar útiles. La disminución de las lesiones orales suele coincidir con mejoría en el tracto gastrointestinal. 7

ESTOMATITIS AFTOSA MAYOR

Una o dos grandes úlceras superficiales dolorosas poco frecuentes, situadas generalmente en la mucosa labial y el paladar blando.

La estomatitis aftosa mayor es rara, aunque representa la segunda forma más frecuente de EAR.



Antiguamente se conocía como *peradenitis mucosa necrótica recidivante*, lo que refleja la propensión de las lesiones a aparecer sobre áreas de la mucosa con gran cantidad de glándulas salivales menores. ↗-9

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Son lesiones grandes en comparación con las aftas menores, que miden entre 5 y 20 mm o más. Son escasas, generalmente solo una o dos a la vez, y fundamentalmente en dos localizaciones: mucosa labial y área del paladar blando posterior. Las lesiones son crateriformes, más profundas que las de la estomatitis aftosa menor de mayor duración de hasta 6 semanas. Son muy dolorosas dificultando la alimentación. Las úlceras aftosas mayores no aparecen hasta después de la pubertad. Las lesiones profundas persistentes pueden infectarse secundariamente con organismos bacterianos y hongos. Cuando se reparan suele aparecer una cicatriz con retracción tisular. ↗



Fig. 2 Estomatitis aftosa recidivante mayor

HISTOPATOLOGÍA

Los cambios tisulares son similares a los de la estomatitis aftosa menor. La inflamación se extiende en profundidad hacia el tejido conjuntivo y se forma un gran infiltrado linfocitario pervascular. La superficie de la úlcera está cubierta por un exudado fibrinopurulento, sobre tejido de granulación. ↗



TRATAMIENTO

Esta lesión exige el uso combinado de corticoides tópicos y sistémicos a corto plazo. Pueden añadirse colutorios antimicrobianos para reducir o prevenir la infección secundaria. Pueden emplearse si son necesario anestésicos tópicos para prevenir la ingesta de alimentos. Estos deben de emplearse con precaución cuando las lesiones se encuentran en la parte posterior de la boca ya que la extensión del efecto anestésico a la epiglotis podría tener consecuencias graves para el paciente al deglutir. ↗

ÚLCERAS HERPETIFORMES

Pequeñas úlceras superficiales dolorosas, múltiples y raras, que aparecen en episodios de duración prolongada y afectan la mucosa móvil y queratinizada. Las úlceras herpetiformes son la forma menos frecuente de EAR y la peor diagnosticada. A menudo se confunden con infecciones primarias por el virus del herpes simple, a las que – de ahí su nombre-clínicamente se parecen mucho. ↗ - ♂

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con úlceras herpetiformes sufren episodios prolongados de lesiones intraorales, ampliamente diseminadas, en forma de úlceras crateriformes superficiales u pequeñas (3 a 6 mm de diámetro). Cada episodio puede durar semanas o meses u algunos pacientes pueden presentar lesiones casi continuamente a lo largo de varios años. Durante ataques prolongados, unas lesiones se reparan mientras aparecen continuamente otras nuevas. Raramente afectan a pacientes en los últimos años de la adolescencia, como es frecuente en las estomatitis aftosa menor, o en la infancia, como es frecuente en la estomatitis herpética, entidad a la que se parecen clínicamente las úlceras Aunque la mayoría de las lesiones



afectan casi exclusivamente a mucosa glandular, también pueden aparecer en algunas superficies mucosas queratinizantes. Dado que la presencia de lesiones en las superficies mucosas queratinizantes es frecuente en la infección primaria por herpes, no es raro que las úlceras herpetiformes diagnosticadas de herpes, por error. Un rasgo típico de esta entidad es que el dolor es más intenso de lo que correspondería al tamaño de las lesiones. Dada la facilidad con que se confunden las lesiones aftosas herpetiformes con la estomatitis herpética primaria, a menudo son necesarias pruebas de laboratorio para descartar etiología vírica. Los frotis citológicos no muestran los efectos citopáticos de las infecciones víricas, ni aparecen las células epiteliales multinucleadas típicas de dichas infecciones víricas, los cultivos víricos, la inmunofluorescencia para el antígeno del virus del herpes y el estudio ultraestructural dirigido a determinar la presencia de dicho virus son negativos. 7-8



Fig. 3 Úlceras herpetiformes (aftas)

HISTOPATOLOGÍA

Las características microscópicas de las lesiones son idénticas a las lesiones de la estomatitis aftosa menor. Las lesiones tienden a ser superficiales, con escasa destrucción de tejido conjuntivo, por lo que no se forman cicatrices. 7-8

TRATAMIENTO

El empleo de corticoides sistémicos suele ser el único método eficaz para tratar las úlceras herpetiformes. Puede ser necesario el uso prolongado de corticoides a dosis bajas para prevenir la recidiva rápida de lesiones durante un ataque prolongado. Dado el gran número y la dispersión de las lesiones, el tratamiento con corticoides tópicos o cauterización química no es práctico ni eficaz. Algunos pacientes han obtenido alivio transitorio con enjuagues orales con tetraciclinas. En otros pacientes este tipo de tratamiento tiene poca eficacia. 7-9

TRASTORNOS MUCOSOS Y CUTÁNEOS

LIQUEN PLANO

Enfermedad cutánea frecuente en la cavidad oral, donde se manifiesta en forma de lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas con gran respuesta de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente e inmediato.

El liquen plano (LP) es una enfermedad cutánea frecuente que afecta aproximadamente al 1% de la población. Las lesiones pueden afectar a la superficie cutánea y oral (40%), exclusivamente a la superficie cutánea (35%) o tan sólo a la mucosa (25%).

Actualmente no se conoce el agente que inicia el LP. Las investigaciones sobre la patogenia del LP se han centrado en el papel del macrófago epitelial procesador de antígenos, la célula de Langerhans y su interacción con los abundantes linfocitos T que se acumulan en el tejido conjuntivo inmediato. Algunos investigadores creen que la célula de Langerhans reconoce un antígeno similar a antígenos de superficie expresados por los queratinocitos de pacientes con ciertos antígenos mayores de histocompatibilidad. Por tanto, tras el procesamiento de los

TRATAMIENTO

El empleo de corticoides sistémicos suele ser el único método eficaz para tratar las úlceras herpetiformes. Puede ser necesario el uso prolongado de corticoides a dosis bajas para prevenir la recidiva rápida de lesiones durante un ataque prolongado. Dado el gran número y la dispersión de las lesiones, el tratamiento con corticoides tópicos o cauterización química no es práctico ni eficaz. Algunos pacientes han obtenido alivio transitorio con enjuagues orales con tetraciclinas. En otros pacientes este tipo de tratamiento tiene poca eficacia. 7-9

TRASTORNOS MUCOSOS Y CUTÁNEOS

LIQUEN PLANO

Enfermedad cutáneo frecuente en la cavidad oral, donde se manifiesta en forma de lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas con gran respuesta de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente e inmediato.

El liquen plano (LP) es una enfermedad cutánea frecuente que afecta aproximadamente al 1% de la población. Las lesiones pueden afectar a la superficie cutánea y oral (40%), exclusivamente a la superficie cutánea (35%) o tan sólo a la mucosa (25%).

Actualmente no se conoce el agente que inicia el LP. Las investigaciones sobre la patogenia del LP se han centrado en el papel del macrófago epitelial procesador de antígenos, la célula de Langerhans y su interacción con los abundantes linfocitos T que se acumulan en el tejido conjuntivo inmediato. Algunos investigadores creen que la célula de Langerhans reconoce un antígeno similar a antígenos de superficie expresados por los queratinocitos de pacientes con ciertos antígenos mayores de histocompatibilidad. Por tanto, tras el procesamiento de los



antígenos y la estimulación de los linfocitos T por la célula de Langerhans, se producen linfocitos citotóxicos para las células epiteliales. No se conoce todavía la identidad del antígeno estimulador inicial.

Se ha descrito en la bibliografía que el LP puede ser el responsable del desarrollo posterior de un carcinoma de células planas, aunque la documentación de muchos de los casos publicados no es completa, se calcula que surgen neoplasias malignas en el 0,4 al 2% de los pacientes con LP persistente durante un período de 5 o más años.

Dado que muchas displasias presentan un denso infiltrado linfocitario en la misma localización que le LP precursor de neoplasia maligna fuera en realidad casos de displasia epitelial. Actualmente, los casos de displasia epitelial con infiltrado linfocitario similar al del LP se denominan *displasia liquenoide*. Otra consideración al evaluar los casos de LP transformado consiste en que las publicaciones indican que muchas lesiones se localizan en los bordes laterales de la lengua, áreas altamente susceptibles al desarrollo de carcinomas sea cual sea el proceso patológico previo. Algunos investigadores creen que la mucosa afectada durante largo tiempo por un LP se hace más susceptible ante un carcinógeno iniciador secundario que la s áreas adyacentes. En cualquier caso, existen casos bien documentados de lesiones malignas en localizaciones donde los carcinomas son poco frecuentes y donde ha habido un LP de larga evolución. 7-10-11

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El LP presenta una amplia variedad de aspectos clínicos que se correlacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad. Existen tres formas clínicas distintas de presentación: **reticular**, **erosivo** y **en placas**. Es frecuente la combinación de las formas reticular y erosiva. El LP en placas suele aparecer aislado y se parece más a otros tipos de leucoplasia. El LP



oral afecta a hombres u mujeres de 30 a 70 años y raramente a niños y adolescentes.

El **LP reticular** de las mucosas es fácil de diagnosticar gracias a su patrón único y diferenciado. Consiste en líneas blanquecinas elevadas y finas, conectadas formando arcos,

Dando lugar a un patrón reticular o en encaje, sobre un fondo eritematoso. Las líneas blanquecinas se denominan *estrías de Wickbam*. Los pacientes con LP reticular raramente tienen síntomas y no suelen ser conscientes de su afectación a menos que se lo indique su dentista o higienista dental. Las lesiones pueden hacerse dolorosas si una zona se hace atrófica o erosiva por agravarse el trastorno. El LP reticular es mas frecuente en la mucosa bucal y el vestíbulo oral, y en segundo lugar en la lengua y en las encías. Es raro que aparezcan lesiones en el paladar duro o blando sin afectación de las otras superficies mucosas orales. Una característica del LP reticular es que suele ser bilateral

El **LP erosivo** aparece como una mezcla de áreas pseudomembranosas eritematosas y blanquecinas. Con frecuencia, la unión entra en las áreas erosivas y la mucosa normal muestra un tenue tinte blanquecino que simula estrías radiales. La zona periférica blanquecina es mas frecuente en la mucosa bucal y en el vestíbulo. Los pacientes con este tipo de LP se quejan de irritación oral y molestias al tomar alimentos fríos o calientes, picantes y bebidas alcohólicas. Si el LP erosivo es intenso, la mayoría de los pacientes realizan una dieta blanda. Durante la exploración si se tocan las zonas afectadas se produce

Dolor y hemorragia. En la mayoría de los casos no es posible establecer el diagnóstico correcto sin biopsiar el tejido perilesional. El aspecto clínico del LP erosivo es difícil de diferenciar de las candidiasis, el Penfigoide de las mucosas, el pénfigo vulgar y el lupus eritematoso discoide. Tras una afectación prolongada por LP erosivo aparecen a veces áreas de hiperpigmentación (melanosis) en la mucosa de las zonas cicatrizadas



El **LP en placas** se manifiesta por una zona blanquecina aplanada o sobreelevada en la mucosa oral y es indistinguible de otras leucoplasias focales. Su localización más frecuente es sobre la lengua, donde da lugar a áreas lisas blanquecinas y regulares y placas sobreelevadas. A menudo existe más de una zona afectada especialmente en la superficie dorsal de la lengua.

Se han descrito otras formas clínicas de LP que parecen ser variantes del LP en placas o de naturaleza transitoria. Una de ellas es el **LP atrófico**. El aspecto clínico del LP atrófico es idéntico al fondo eritematoso de la forma reticular y puede ser un estadio transicional entre el LP reticular y el erosivo. El LP atrófico afecta sobre todo las encías y la mucosa bucal. Una forma rara del LP consistente en grandes ampollas de 4 mm a 2cm de tamaño es el **LP ampollosa**. Las ampollas son de corta duración y se rompe casi inmediatamente; Al perderse el epitelio separado, el tejido conjuntivo subyacente queda expuesto y la lesión se convierte en un LP erosivo. Diversos estudios indican que las lesiones ampollosas afectan fundamentalmente a la mucosa bucal posterior.

Los pacientes con la depleción de células inmunocompetentes y que requieren la infusión de células competentes en forma de trasplantes de médula ósea o transfusiones desarrollan a menudo un proceso conocido como **enfermedad del injerto contra huésped (EICH)**. Ésta se produce cuando los linfocitos T inmunocompetentes adquiridos atacan a las células del paciente que no son suficientemente histocompatibles. Esto es lo contrario de lo que ocurre cuando un paciente sano recibe un injerto incompatible y su sistema inmune intenta rechazarlo. Parte de la respuesta de las células del huésped ante la EICH es una reacción cutánea y mucosas histológicamente idéntica al LP. Las manifestaciones orales pueden constituir la primera indicación de que existe un problema grave que puede resultar fatal si no se trata. A menudo se produce la muerte si el paciente

inmunodeficiente a recibido una gran transfusión de sangre, inadecuadamente reparada, de la que no se han eliminado los linfocitos.

Las lesiones del LP cutáneo tienen un aspecto muy diferente de las lesiones mucosas se considera que el **liquen plano cutáneo** afecta entre un 35 y 44 % de los pacientes que solicitan atención médica por lesiones orales. En la piel, las lesiones se manifiestan por grupos o áreas difusas de pápulas amoratadas sobre elevadas con un << capuchón >> blanco queratósico. Dado que las lesiones suelen ser pruriginosas, los pacientes suelen producirse excoriaciones lineales que provocan la formación de un patrón lineal de lesiones adicionales a lo largo de las zonas de rascado. El desarrollo de lesiones cutáneas a lo largo de zonas de lesión o irritación se conoce como **fenómeno de Koebner**. Esta característica del LP puede explicar el mayor tamaño e intensidad de las lesiones orales en áreas propensas a sufrir irritación crónica por dientes y cepillos dentales. Estas áreas suelen ser la mucosa bucal a lo largo de la línea de oclusión y las comisuras, los bordes laterales de la lengua y los bordes gingivales. Las lesiones cutáneas pueden aparecer casi en cualquier parte del cuerpo, incluidos el cuero cabelludo y los lechos ungueales, pero son más frecuentes en el tronco superior, las superficies flexoras de los brazos y las piernas y los genitales. 7-8-10-11

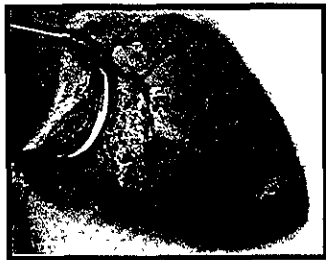


Fig. 4 Liquen plano

DIAGNÓSTICO

El LP se diagnostica a menudo a partir de información exclusivamente clínica especialmente en casos de LP reticular con las características estrías de Wickham formando un patrón en encaje o anular sobre un fondo eritematoso. Las variantes erosiva y en placas de LP requieren siempre estudios de laboratorio, ya que pueden remedar clínicamente numerosas lesiones mucosas, incluidas neoplasias malignas. Es necesaria una biopsia incisional para estudio histológico e inmunofluorescencia directa. ↗



Fig 5 Microfotografía de inmunofluorescencia de lúquen plano.

HISTOPATOLOGÍA

Las características histológicas varían según el tipo clínico del LP. El LP reticular consiste en áreas focales de hiperplasia epitelial en cuya superficie existe una gruesa capa de ortoqueratina o paraqueratina. El estrato de células espinosas puede estar engrosado (acantosis), con crestas epiteliales cortas y puntiagudas (<<en dientes de sierra>>). Las áreas engrosadas se observan clínicamente como estrías de Wickham. Entre estas áreas el epitelio está adelgazado (atróficos), con pérdida de crestas. El tejido conjuntivo adyacente contiene un cúmulo denso y estrecho de linfocitos T, que atraviesa la membrana basal y se observa en las capas celulares basal y parabasal del epitelio. Dentro del epitelio existe a veces cuerpos eosinófilos

amorfos, redondos u ovalados, conocidos como *cuerpos de Civatte*. Se cree que representan queratinocitos apoptóticos (muertos) u otros componentes epiteliales necróticos, que son transportados al tejido conjuntivo para su fagocitosis. El estudio con inmunofluorescencia muestra depósito de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal, con extensiones verticales hacia el tejido conjuntivo inmediatamente subyacente. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos frente a la proteína S-100 indica un aumento de células de Langerhans en las capas medias del epitelio.

Ocasionalmente se observan folículos linfoides en zonas más profundas del tejido conjuntivo, en pacientes con enfermedad de larga evolución.

El LP erosivo muestra un epitelio considerablemente adelgazado con áreas de pérdida completa de crestas epiteliales y un denso infiltrado de linfocitos T que oculta la membrana basal y se extiende hasta las capas medias y superiores del epitelio. En la mayoría de las áreas se observa licuefacción de la membrana basal y vacuolización y destrucción de las células basales. En ocasiones se produce una separación subepitelial. A menudo se pierde el epitelio, quedando expuesto el tejido conjuntivo subyacente. Los linfocitos se sitúan sólo en una banda estrecha en las capas superficiales del tejido conjuntivo.

El LP en placas presente una histología similar al LP regular, pero sin áreas atróficas intermitentes en el epitelio. Consiste en una hiperortoqueratosis o hiperparaqueratosis generalizada, combinada con acantosis. Puede existir una pérdida de crestas en el límite entre epitelio y tejido conjuntivo o una alteración de su forma adquiriendo un patrón en <<dientes de sierra>>. La membrana basal está llamativamente engrosada. La banda de linfocitos T presente en el tejido conjuntivo superficial es menos densa que el LP reticular, con muy pocas células en las capas profundas del epitelio.

El diagnóstico histológico del LP es a menudo difícil y resulta muy útil el empleo de inmunofluorescencia. Todas las formas de LP serán negativas para anticuerpos IgG, IgM e IgA, pero positivas para fibrinógeno ↗

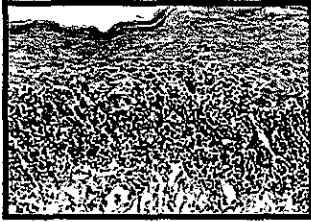


Fig. 6 Histopatología de liquen plano atrófico/ erosivo.

TRATAMIENTO

Tras el diagnóstico, la mayoría de los clínicos no creen necesario tratar las pequeñas áreas de LP de tipo reticular o en placas, a no ser que se hagan sintomáticas, persistentes o diseminadas. El LP erosivo suele tratarse y responde bien a corticoides tópicos como la fluocinonida. En casos más resistentes resulta eficaz la metilprednisolona sistemática sola o en combinación con corticoides tópicos. Se han empleado inyecciones intralesionales de corticoides con resultado variable, pero no son bien aceptadas por los pacientes, sobre todo si las lesiones son múltiples. Se ha intentado aplicar derivados del ácido retinoico, pero no se ha comprobado su eficacia clínica y produce efectos secundarios indeseables. ↗



REACCIONES LIQUENOIDES POR FÁRMACOS

Presencia de lesiones similares a las del liquen plano erosivo, principalmente en la mucosa bucal, asociadas con la ingesta de algunos tipos de fármacos.

La prevalencia de reacciones liquenoides orales por fármacos está aumentando tras haberse reconocido que se trata de una entidad diferente de las formas tradicionales del LP, con su propia etiología. Este aumento puede deberse a la introducción de nuevos tipos de medicamentos con mayor tendencia a inducir reacciones liquenoides como efecto secundario en individuos propensos a sufrirlas, entre los cuales destacan antibióticos, antihipertensivos, compuestos de oro, diuréticos, antimaláricos y antiinflamatorios no esteroides. 7 - 8

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dentro de la cavidad bucal, las lesiones se localizan fundamentalmente en la mucosa bucal posterior. Estas lesiones suelen ser dolorosas y presentan una zona central eritematosa erosionada, rodeada de una zona de estrías radiales que se desvanecen gradualmente (aspecto de "rayos de sol"). 7



Fig 7 Reacción liquenoide por fármacos



HISTOPATOLOGÍA

Histológicamente, el tejido muestra cambios idénticos a los del LP erosivo. El diagnóstico de reacción liquenoide por fármacos suele realizarse cuando el informe anatomopatológico indica que la lesión es compatible con LP y desaparece tras retirar la medicación causante. ↗

TRATAMIENTO

El tratamiento habitual con corticoides tópicos debe combinarse con la suspensión o reducción de la dosis de la medicación causante para obtener una mejoría permanente. ↗

PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

Trastorno descamativo de las mucosas en la cual la reacción autoinmune se produce a nivel de la membrana basal y suele afectar en las encías antes de extenderse a otras localizaciones de la mucosa. El término **Penfigoide de las mucosas (PM)** suele emplearse como sinónimo de **Penfigoide cicatricial (PC)**, sobre todo entre los dermatólogos. Los pacientes atendidos por los dermatólogos presentan a veces afectación de las mucosas oculares y formación de cicatrices y lesiones en la mucosa nasal, además de las halladas dentro de la cavidad oral. En dadas ocasiones, los pacientes con PC pueden presentar también una o más lesiones cutáneas asociadas, generalmente en la cabeza y el cuello. En todas las localizaciones existen una atrofia epitelial, seguida por separación del tejido conjuntivo a nivel de la membrana basal, dejando las áreas erosivas irregulares y dolorosas. Cuando este trastorno básico afecta exclusivamente a las mucosas orales se considera ligeramente distinto a aquellos casos en que existe afectación de otros tejidos; por ello se le



denomina penfigoides de la mucosa. Cuando afecta sólo las encías, constituye la entidad más frecuente de un grupo diagnóstico de lesiones clínicas denominadas colectivamente *gingivitis descamativas*. Una enfermedad de patogenia similar y que afecta fundamentalmente a la piel, produciendo grandes ampollas llenas de líquido se conoce como **Penfigoide ampolloso (PA)**. En el 10 al 20% de los casos de PA se observan también lesiones orales.

Las patogenias del PM, el PC y el PA son similares, como revelan estudios inmunológicos y bioquímicos. La diana principal de los anticuerpos es el antígeno BP-1, una proteína de 230 kD localizada en el aparato hemidesmosómico situado en la base de la célula basal adyacente a la membrana basal. El autoanticuerpo que se cambia con el antígeno BP-1 es un anticuerpo de la clase IgG, que desencadena una reacción del complemento (C3) que induce a su vez un proceso patológico capaz de destruir los factores de adhesión que anclan el epitelio a la membrana basal y al tejido conjuntivo. Las tinciones con inmunofluorescencia muestran la existencia de una reacción antígeno-autoanticuerpo y C3 en forma de depósito lineal a lo largo de la membrana basal. Esto resulta suficientemente específico como para emplearse rutinariamente con fines diagnósticos para diferenciar el PM, el PC y el PA del pénfigo vulgar y del LP erosivo, las otras dos lesiones orales con características clínicas similares. $\gamma - \beta$

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dentro de la actividad oral, las lesiones aparecen primero en las encías fijas y libres, en forma de área irregulares de eritema, asociada a la pérdida de punteado visible. Si no se diagnostican y tratan, pueden permanecer limitadas a las encías durante largo tiempo, antes de extenderse a tejidos adyacentes. Mientras las lesiones afectan a las encías, pequeñas irritaciones como el cepillado dental provocan una separación entre el epitelio

y el tejido conjuntivo formándose ampollas llenas de sangre o quedando expuesto el tejido conjuntivo. Bajo una prótesis dental, el tejido aparecerá como un área generalizada de eritema y erosión. Una prueba clínica que puede realizarse en este caso consiste en frotar o presionar el tejido con un instrumento romo o una gasa y observar si se forma una ampolla en los siguientes 1 o 2 minutos. La producción de una ampolla indica **signo de Nikolsky** positivo. Un signo de Nikolsky positivo no es específico del PM ya que puede darse otras patologías con alteración de la cohesión celular o de la fijación de la membrana basal. A menudo, los pacientes presentarán erosiones lineales a lo largo de los bordes libres gingivales, provocadas por el cepillado y la limpieza con hilo dental del tejido afectado. Si no se tratan las lesiones se afectarán progresivamente la mucosa bucal, el paladar y el suelo de la boca. Se ha observado extensión a la nasofaringe, la laringe y le esófago. Aparecen lesiones genitales en el 25% de los casos. Mucho más frecuente y grave es la afectación de la conjuntiva ocular. En esta localización pueden formarse ampollas erosiones y eritema generalizado que provocan cicatrices y formación de bandas tisulares adhesivas a partir de borde de la esclera, conocidas como *simblefaron*. Las lesiones oculares no tratadas pueden producir una grave pérdida de agudeza visual. †



Fig. 8 Penfigoide de las mucosas



DIAGNÓSTICO

Es necesario estudiar nuestras \square itulares con microscopio óptico e inmunofluorescencia directa para distinguir entre las diversas enfermedades con signo de Nikolsky positivo. Es importante la localización histológica de la separación tisular y de la identificación del perfil de inmunoglobulinas en el lugar de la reacción antígeno- anticuerpo. En el PM, la separación se produce a nivel de la membrana basal, ya que el antígeno diana se localiza en la zona de la lámina lúcida de la membrana basal. ↗

HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos microscópicos consisten en un adelgazamiento del epitelio con atenuación de las crestas. La separación produce a nivel de la membrana basal, dejando un tejido conjuntivo con un infiltrado difuso de linfocitos, algunas células plasmáticas y escasos eosinófilos. En el tejido conjuntivo subyacente se observa una vasodilatación llamativa. La tinción con inmunofluorescencia muestra un de anticuerpo IgG y C3 sobre la membrana basal, siguiendo un patrón lineal. ↗

TRATAMIENTO

Los pacientes se tratan con una combinación de corticoides sistémicos y tópicos. El tratamiento de las lesiones precoces, sobre todo se limitan a una zona de las encías, previene la progresión de la enfermedad y la necesidad de tratar alteraciones oculares graves con tratamiento prolongado en corticoides. ↗



PÉNFIGO VULGAR

Trastorno descamativo de la mucosa oral y la piel en el cual diversos anticuerpos reaccionan contra componentes antigénicos de los desmosomas de las células intermedias, destruyéndolos y produciendo una separación epitelial por encima de la capa de las células basales. El pénfigo vulgar (PV) y sus variantes menos comunes forman parte de un grupo de enfermedades dermatológicas en las que se produce una descamación epitelial debido a autoanticuerpos que atacan al desmosoma del sistema de cohesión *intercelular*. La pérdida de adhesión se produce entre las células localizadas por encima de la capa de células basales, provocando una **formación ampollosa suprabasal**. Otros miembros de este grupo de patologías (*pénfigo vegetante*, *pénfigo foliáceo* y *pénfigo eritematoso*) representan formas más leves y no afectan a la cavidad oral tan extensamente como el PV. Si no se trata el PV puede ser una enfermedad muy grave, con una tasa de mortalidad superior al 70%. Con tratamiento agresivo la tasa de mortalidad disminuye en gran medida.

La destrucción de los factores adhesivos de las células espinosas suprabasales se denomina **acantólisis**. Aunque este proceso no se comprende aún completamente se ha avanzado mucho en su estudio. Se ha establecido que la adhesión intercelular de los queratinocitos orales depende de desmosomas y proteínas extracelulares. En los desmosomas existe un grupo de proteínas intracelulares denominadas **desmoplaquina**, mientras las proteínas extracelulares que rodean a las células, formando el « cemento » intercelular se denominan colectivamente **cadherinas**. En el PV, se cree que el antígeno diana es una de las cadherinas, la desmogleína II, una proteína de 130 kD; en el pénfigo foliáceo el antígeno diana es la desmogleína I, una cadherina de 165 kD.

En el suero del paciente puede detectarse autoanticuerpos circulares frente a la desmogleína I, una proteína del PV y se ha demostrado que



fluctúan con la intensidad del proceso patológico. Experimentalmente, estos mismo anticuerpos fueron aislados y transferidos a animales, donde atacaron a la piel normal, produciendo lesiones similares a las de PV humano. Son aún desconocidos los factores etiológicos iniciales que inducen la producción de estos anticuerpos en algunos individuos. El hecho de que algunos grupos étnicos presenten una mayor tendencia a desarrollar PV ha dado pie a la teoría de que existe predisposición genética se cree que el desarrollo de un PV es más probable en pacientes con ciertos antígenos mayores de histocompatibilidad a sus queratinocitos cutáneos y mucosos. 7 - 8

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El PV es más frecuente entre los 40 y los 60 años de edad. Su incidencia es mas elevada en individuos de origen mediterráneo judíos ashkenazis, y en personas con ciertos antígenos de histocompatibilidad. Fármacos como la penicilamina y la presencia de una neoplasia maligna preexistente (*PV paraneoplásico*) parecen producir lesiones idénticas a la de la forma común del PV.

El PV afecta sobre todo a la piel del torso. En casi el 50% de los pacientes con PV cutáneo, las lesiones orales preceden a las lesiones cutáneas con intervalos hasta de un año. También pueden afectarse otras membranas mucosas, como las de nasofaringe, el esófago, la vagina, y el cuello uterino. Las ampollas son frecuentes en la piel, pero raras en la mucosa oral. Las lesiones intraorales son mas frecuentes en el paladar blando, donde presentan una leve fase generalmente inadvertida, de ampolla. En ésta y en la mayoría de las localizaciones intraorales las finas capas superficiales se pierden rápidamente, dejando un área eritematosa sensible al calor, al frío y a las comidas, picantes y líquidos alcohólicos.

El borde libre de las encías donde es frecuente la abrasión crónica por el cepillado, y los bordes laterales de la lengua donde se produce un roce

constante, presentarán lesiones erosivas más grandes y sintomáticas. Es frecuente hallar lesiones en otras superficies mucosas de la boca, especialmente el paladar blando y la mucosa bucal. Tanto la piel como los tejidos mucosos presentan un signo de Nikolsky positivo en la piel las lesiones se deben a ampollas de breve duración, que se rompen, formándose una costra rojiza y quebradiza. ↗ -ϑ



Fig. 9 Pénfigo vulgar.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El pénfigo paraneoplásico es una nueva dermatosis ampollosa descrita por Anhalt en el año 1990. Establece que se trata de una enfermedad ampollosa diferente a todas las demás y que tiene un claro carácter paraneoplásico. Los tumores a los que se asocia con mayor frecuencia son los de origen hematológico, aunque también se han descrito asociaciones con tumores mesenquimales, carcinoma broncogénico y timomas. Hasta ahora se han descrito aproximadamente otros 30 casos. 12

Clínicamente se caracteriza por la presencia de erosiones y ulceraciones dolorosas en las mucosas y unas lesiones cutáneas muy polimorfas, que incluyen máculas eritematosas, pápulas, lesiones en diana tipo eritema exudativo multiforme y vesículas o ampollas. Puede haber también despegamientos de epitelios internos. 12



Histológicamente lo más característico es la presencia de una acantolisis suprabasal, abundantes queratinocitos necróticos células disqueratósicas en la epidermis, así como una dermatitis de interfase con degeneración vacuolar de la basal y con un infiltrado linfocitario en banda. A veces se pueden encontrar ampollas subepidérmicas sin acantolisis. ¹²

El estudio con inmunofluorescencia directa muestra depósito de IgG y complemento en los espacios intercelulares de las epidermis, y ocasionalmente a lo largo de la membrana basal. ¹²

El dato clave para el diagnóstico de certeza se obtiene con la inmunofluorescencia indirecta, pues los autoanticuerpos del paciente se fijan no sólo a epitelios planos poliestratificados (Como sucede con otros tipos de pénfigo), sino también a epitelios simples cilíndricos y a epitelios de tipo transicional. De estos, el sustrato más idóneo es la vejiga de roedor. También se han descrito captación de intensidad variable en otros sustratos como en el miocardio o en el músculo esquelético. ¹²

Para confirmar con absoluta certeza el diagnóstico, es necesario realizar una técnica de inmunoprecipitación. En general, se ha observado que el suero de los pacientes con Pénfigo paraneoplásico precipita un complejo de cuatro proteínas, de 250kD (Desmoplakina I), 230kD (antígeno del pénfigoide ampolloso), 210kD (Desmoplakina II) y 190 kD. Sin embargo no precipita con el antígeno de 130 kD (Plakoglobina), propia del pénfigo vulgar ni con el de 160 kD (desmogleina I) del pénfigo foliáceo. ¹²

Por último comentar que no se debe confundir el pénfigo paraneoplásico con otras formas de pénfigo o de eritema exudativo multiforme asociadas a neoplasias, puesto que no suelen tener un carácter paraneoplásico. Al sospechar que estamos ante un pénfigo paraneoplásico se deben realizar estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta sobre



vejiga de rata. Si es posible se puede completar el estudio con la técnica de inmunoprecipitación para identificar los antígenos. 12.

HISTOPATOLOGÍA

El aspecto macroscópico del PV muestra un epitelio de grosor normal y con crestas normales. En el tejido conjuntivo subyacente se observa una leve inflamación. La capa de células basales se encuentra intacta, pero las células de la capa suprabasal están separadas (acantólisis), flotando libremente en un espacio intraepitelial lleno de líquido. Estas células pierden su forma poligonal y se hacen redondeadas, con menos citoplasma visible alrededor del núcleo. Esto confiere a las células un aspecto maligno en citología. A estas células se les ha dado el nombre de **células de Tzanck** y constituyen un hallazgo típico en líquido de la zona de separación epitelial de PV. ↗

La inmunofluorescencia es de gran ayuda para el diagnóstico de este trastorno. En las primeras fases de la enfermedad, antes de desarrollarse la separación suprabasal y aparecer las células de Tzanck, puede ser el único medio de diagnóstico. Es también muy útil para detectar la enfermedad en tejido biopsiado de una zona perilesional. La prueba descubre la presencia de anticuerpos y IgG en patrón de red de pesca, debido a su disposición en la periferia de las células del estrato espinoso del epitelio. ↗

TRATAMIENTO

El tratamiento del pénfigo vulgar debe ser agresivo y requiere dosis altas y prolongadas de prednisolona que oscilan entre 150 y 300 mg al día por 6 a 10 semanas dado que los efectos secundarios de las dosis altas y prolongadas de corticoides pueden ser graves, esta dosis suele reducirse tras un periodo inicial, asociándose con otros fármacos inmunosupresores no



esteroides, como la azatioprina. En la mayoría de los casos la enfermedad remite y la dosis se reduce o incluso se suspende durante un tiempo. Con las combinaciones modernas de medicamentos, las tasas de mortalidad han disminuido drásticamente; un 10% de los pacientes sucumben a las complicaciones del tratamiento prolongado con corticoides y a las infecciones secundarias asociadas. ↗

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA

Trastorno descamativo de la piel y las mucosas que produce cicatrización, retracciones y defectos dentarios asociados y que se manifiesta en tres formas hereditarias principales en los niños y una forma adquirida en adultos. ↗ -8

El término epidermólisis ampullosa (EA) abarca un amplio grupo de procesos patológicos clínicamente similares que presentan en común la separación entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente, y la formación de grandes ampollas que con frecuencia provocan la formación de cicatrices extensas que a menudo, limitan la movilidad. Existen cuatro tipos básicos, cada uno con múltiples subtipos; tres de dichos tipos siguen un patrón hereditario y otro es adquirido durante la vida adulta. La forma adquirida es la única cuyo origen se atribuye sólo a causas autoinmunes. Esta clasificación simplificada se basa en una mezcla de criterios clínicos y morfológicos.

Los tres tipos hereditarios principales de EA son: 1) **epidermólisis ampullosa simple (EAS)**, en la que se produce una separación intraepitelial debido a la histólisis de la capa basal o de células intermedias (*tipo epidermolítico*); 2) **epidermólisis ampullosa de la unión (EAU)**, en la cual la separación tiene lugar en la membrana basal, a nivel de los filamentos de anclaje contenidos en la lámina lúcida (*tipo lamina lucidolítico*), y 3) **epidermólisis ampullosa distrófica (EAD)** en la cual la separación se produce a nivel de las fibrillas de anclaje del colágeno tipo VII localizadas



bajo la lámina densa de la membrana basal, donde se extienden hacia la dermis (*tipo dermolítico*). El diagnóstico de las formas hereditarias se realiza mejor mediante análisis ultraestructurales, ya que la pérdida de la adhesión no se debe a reacciones antígeno-anticuerpo que puedan detectarse por medio de los métodos habituales de inmunofluorescencia, sino que se debe a la ausencia o disminución congénita grave de factores moleculares específicos. Si no se dispone de microscopio electrónico, se pueden emplear paneles de investigación inmunohistoquímica compleja empleando anticuerpos monoclonales frente a diversos componentes del mecanismo adhesivo (*mapeo por inmunofluorescencia*), para detectar los factores ausentes.

En la **epidermólisis ampollosa adquirida (EAA)** se detectan autoanticuerpos IgG y a veces IgA frente al colágeno tipo VII. En la piel y las mucosas, las fibrillas de anclaje formadas por colágeno tipo VII son un componente importante del complejo sistema de adherencia entre el epitelio y la dermis. Estas fibrillas fijan la zona de la lamina densa de la membrana basal a la dermis subyacente. La fijación de autoanticuerpo frente al colágeno tipo VII desencadena una reacción inflamatoria de mediada por completo que puede lesionar gravemente a las fibrillas de anclaje. 7 . 8

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La **epidermólisis ampollosa simple (EAS)** es una forma leve de EA que sigue un patrón hereditario autosómico dominante. Las lesiones aparecen en zonas de roce o traumatismo y suelen afectar a las manos los pies y el cuello, y en ocasiones a las rodillas ya los codos. Los dientes no son afectados, aunque se observan ampollas intraorales leves. La EAS aparece durante la lactancia y mejora con la pubertad.

La **epidermólisis ampollosa de la unión** es una forma grave de EA heredada como rasgo autosómico recesivo. Se le ha llamado también EA



letal porque algunos de los niños afectados murieron en los primeros meses de vida. Son frecuentes las ampollas hemorrágicas y la pérdida de las uñas, así como grandes ampollas en la cara, el tronco y las extremidades, con cicatrización y atrofia generalizada. En el interior de la cavidad oral se observan grandes ampollas hemorrágicas y frágiles localizadas en el paladar y lesiones hemorrágicas granulares y costrosas en localización perioral y perinasal. Los dientes erupcionados presentan un esmalte hipoplásico y gravemente agujereado que rápidamente desarrolla caries. ↗

La **epidermólisis ampollosa distrófica** presenta formas autosómicas dominante y recesiva; el fenotipo recesivo condiciona manifestaciones más graves de la enfermedad. Las lesiones aparecen al nacer en zonas de presión como occipucio, espalda, codos, nalgas y dedos. Las ampollas se rompen formando úlceras dolorosas que se reparan produciendo cicatrices grandes y profundas que se contraen, provocando reducción de la movilidad y manos en garra. Los adolescentes y adultos suelen carecer de uñas en pies y manos. La piel puede estar despigmentada y puede afectarse el pelo. La erupción dental se retrasa y el esmalte es hipoplásico y desarrolla rápidamente caries. Las ampollas y cicatrices que rodean la cavidad oral provocan disminución de la apertura oral, anquiloglosia y pérdida de surcos vestibulares, lo que dificulta el tratamiento odontológico. Los intentos de mantener una higiene oral inducen la formación de más ampollas. ↗

La **epidermólisis ampollosa adquirida** es una forma no hereditaria de EA que sea manifiesta en el adulto. Se ha asociado con mieloma múltiple, diabetes mellitas, amiloidosis, tuberculosis, y enfermedad inflamatoria intestinal, los hallazgos clínicos son muy similares a los de las formas más leves de la EAU, que es también un trastorno de las fibrillas de anclaje del colágeno tipo VII. Existen ampollas inducidas por traumatismos o por el roce en rodillas, codos y cara dorsal de las manos y los pies, que se reparan formando cicatrices y quistes miliares. En algunos casos puede producirse

pérdida ungueal y alopecia. Intraoralmente las ampollas son raras pero cuando se forman producen cicatrices y disminución de la apertura bucal, provocando deterioro de la higiene bucal, caries y enfermedad periodontal. †

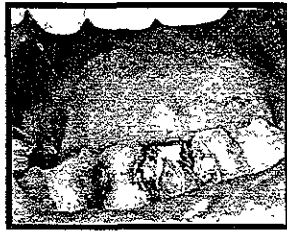


Fig 10 Epidermolísis bulosa

HISTOPATOLOGÍA

El tejido con EAS muestra una zona de separación por encima de la capa de células basales. En el resto de tipos de EA la separación es subepitelial †

TRATAMIENTO

Dado que las formas hereditarias de EA no son trastornos inmunitarios ni inflamatorios, sino alteraciones de los factores adhesivos, no existe ningún tratamiento específico. Para reducir la morbilidad de la enfermedad a sido útil el uso de técnicas meticulosas de reparación de las heridas, la prevención de infecciones y el uso sistémico de fenitoína, el anticonvulsivante que también inhibe la actividad de la colagenasa. Aunque la forma adquirida EAA tiene una base autoinmune, el tratamiento con dosis altas de corticoide e inmunosupresores no a producido beneficios



sustanciales. En caso de dificultad de apertura oral y estenosis esofágicas es necesario el soporte nutricional del paciente. ↗

ERITEMA MULTIFORME

Reacción de hipersensibilidad diseminada, con formas leves y graves y con reacciones tisulares centradas alrededor de los vasos superficiales de la piel y las mucosas generalmente aparece en relación con un agente inductor.

El eritema multiforme (EM) es una enfermedad inflamatoria de origen inmunitario que afecta a la piel y las mucosas con amplio espectro de manifestaciones y diverso grados de intensidad. Los factores precipitantes más frecuentes son: 1) infecciones como herpes simple, neumonía por micoplasma e histoplasmosis; 2) fármacos especialmente sulfamidas, penicilina, fenitoína, barbitúricos, yoduros y salicilatos; 3) algunos trastornos gastrointestinales, especialmente enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y cuatro otros procesos como neoplasias malignas, radioterapia, y vacunaciones recientes.

La patogenia del EM es, en gran parte desconocida. Los investigadores han identificado complejos inmunitarios circulantes que *aparecen tras sufrir el paciente algunas infecciones sobre todo por herpes y micoplasma* y tras reacciones alérgicas medicamentosas. Su diana parecen ser el epitelio de superficie y las paredes de los vasos sanguíneos de la lamina propia provocando erecciones cutáneas y mucosas que van desde un leve eritema hasta una necrosis diseminada con estecelo de la cobertura epitelial. ↗ - 8



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El EM se manifiesta en tres formas clínicas: 1) **EM menor**, 2) **EM menor crónico** y 3) **EM mayor**. Otro trastorno, la necrólisis epidérmica tóxica (NET), es considerado por los investigadores como una forma grave de EM mayor, asociada con una elevada mortalidad.

El EM menor es una enfermedad que afecta fundamentalmente a la piel; la mucosa oral resulta afectada en el 25% de los casos. Las lesiones afectan la piel o las mucosas. Antes de aparecer las lesiones, existe un período prodrómico de 3 a 7 días durante el cual los pacientes sufren cefaleas, fiebre y malestar general. El período prodrómico es seguido por la aparición de la clásica lesión cutánea, descrita como *diana*, *ojo de toro* o *iris*. Todas estas descripciones se refieren a su aspecto habitual concéntrico de mancha eritematosa, con una fina zona periférica pálida, rodeada por uno o más anillos eritematosos finos adicionales. En fases incipientes el centro del anillo presenta una pápula sobreelevada o una pequeña ampolla que se rompe, produciendo una erosión central transitoria que se repara con rapidez y se normaliza, dando lugar entonces al <<centro del ojo de toro>>. Cada lesión en diana oscila entre unos pocos milímetros y varios centímetros, y se distribuyen sobre todo por las superficies flexoras de las extremidades, el tronco y el rostro se afectan con menor frecuencia. Aunque puede afectar a individuos de cualquier edad, generalmente aparece en adultos jóvenes. Es una enfermedad autolimitada y cede habitualmente en 2 o 3 semanas. El tratamiento ayuda a veces a acortar este período. No es raro que se produzcan episodios recidivantes de la enfermedad ↗

El **EM menor crónico** es la forma más leve de EM. Las lesiones cutáneas son de menor tamaño, duración y distribución que las de otras formas. En el EM menor crónico el paciente puede presentar lesiones continuamente durante 1 o más años. En estos pacientes el aspecto de las



lesiones es similar a una erupción vírica diseminada. Las lesiones desaparecen sin llegar a formar grandes lesiones en "diana".

Las lesiones orales son similares en ambos tipos de EM, oscilando entre erosiones focales que recuerdan úlceras aftosas y áreas aftosas y áreas más difusas de eritema o erosiones dolorosas para el paciente. En general, las lesiones son muy inespecíficas y requieren la presencia de lesiones cutáneas asociadas y antecedentes en la historia clínica que sean compatibles para realizar el diagnóstico. El estudio tisular es de poca ayuda, aunque puede resultar útil para descartar otras enfermedades con histología más específica. ↗

El **EM mayor** es una forma aguda de la enfermedad con afección grave de la piel y las mucosas. Aunque aparecen las típicas lesiones en diana observadas en otros tipos de EM, lo típico de esta forma grave de la enfermedad es la aparición de grandes ampollas en las mucosas y la piel. Las ampollas se rompen rápidamente, produciendo pseudomembranas blanquecinas en las mucosas y lesiones rojizas oscuras con costras en las superficies cutáneas secas. Estas son especialmente llamativas en los labios y en los ojos separar los labios debido a las costras. La forma más aguda de la enfermedad afecta sólo a adultos jóvenes y se denomina **síndrome de Stevens-Johnson**. Las lesiones mucoas del síndrome de Stevens-Johnson suelen ser extensas y afectan a la boca, los ojos, el esófago y los genitales. Las lesiones orales son dolorosas y las lesiones oculares pueden provocar cicatrices y ceguera parcial. ↗

La **necrólisis epidérmica tóxica** se considera una forma extremadamente grave de EM mayor a menudo es fatal. Grandes extremadamente cutáneas se necrosan y esfacelan, exponiendo el tejido conjuntivo cruento, lo que puede causar pérdida masiva de electrólitos e infecciones diseminadas, estas zonas cutáneas son similares a escaldaduras graves por agua hirviendo. Las lesiones orales de estos pacientes son

similares a las lesiones del síndrome de Stevens-Johnson, pero más difusas y diseminadas. ↘

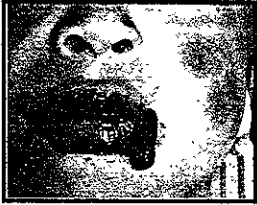


Fig. 11 Eritema multiforme (lesión bucal)

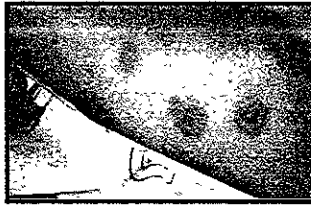


Fig. 12 Eritema multiforme (lesión cutánea)

HISTOPATOLOGÍA

Los cambios tisulares del EM son variables, como reflejo del amplio espectro de presentaciones clínicas. Dichos cambios tisulares en las formas más leves de la enfermedad suelen describirse como inespecíficos, aunque se han descrito algunas características constantes. Uno de los hallazgos más habituales es el edema intercelular e intracelular del epitelio, con formación focal de microvesículas. A veces el edema hace que se forme un coágulo amorfo eosinófilo dentro del epitelio que se ha descrito como “distrofia del mucopolisacárido de la queratina”. Es frecuente la emigración de células mononucleares y polimorfonucleares a todas las capas del epitelio. En algunos casos existe acantosis y elongación irregular de las crestas. Con frecuencia se observa un infiltrado difuso y generalizado de células mononucleares, mixtas en la porción superior de la lámina propia. La considerable vasodilatación, junto con el importante edema del tejido conjuntivo y la tendencia a la acumulación intersticial de trasudado, suelen provocar grandes zonas de separación a nivel de la membrana basal. La tinción con inmunofluorescencia indica que estas zonas son negativas para reacciones antígeno-anticuerpo. El infiltrado perivascular de células mononucleares presente alrededor de los vasos sanguíneos de la



profundidad de la lámina propia y capas musculares es bastante típico. Con inmunofluorescencia, la perivascularitis profunda tiene resultado positivo para IgM y C3. Este hallazgo, junto con el resto de hallazgos tisulares y clínicos, son de gran ayuda para el diagnóstico del EM: ↗

TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento depende de la capacidad del clínico para encontrar y neutralizar el factor desencadenante. Si los episodios ocurren tras ataques de herpes, ha resultado útil el tratamiento profiláctico del herpes con aciclovir. En la mayoría de los casos crónicos no resulta posible hallar y tratar el factor desencadenante. La enfermedad es generalmente autolimitada, excepto en algunas formas crónicas que, si no se tratan, pueden durar años. El tratamiento en los casos leves es sintomático y consiste en antihistamínicos, analgésicos y antipiréticos, junto con enjuagues orales con antihistamínicos, o en el uso de un esteroide tópico. A veces se emplean corticoides sistémicos, pero diversos investigadores han demostrado que independientemente de que se usen corticoides u otro tratamiento más conservador existen pocas diferencias en el tiempo que tardan en sanar las lesiones. ↗

LUPUS ERITEMATOSO

Trastorno inflamatorio crónico de la piel, el tejido conjuntivo y órganos internos específicos, asociado con autoanticuerpos circulantes ADN y otras proteínas nucleares y asociadas al ARN, causante de lesiones en la mucosa bucal y erupciones en la piel expuesta al sol. El lupus eritematoso (LE) presenta tres formas clínicas según la gravedad y distribución de la afectación. La forma más leve, **lupus eritematoso discoide (LED)**, es crónica y limitada a la piel expuesta de cara, el cuero cabelludo y los pabellones auriculares, aunque también afecta la mucosa oral. La forma



intermedia, **lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)**, tiene mayor extensión y afecta la cabeza y el cuello, el tronco superior y las superficies extensoras de los brazos. La forma más grave, **lupus eritematoso sistémico (LES)**, afecta fundamentalmente a órganos internos, especialmente los riñones. Periódicamente aparecen erupciones cutáneas en la mitad superior del tronco y en la cara.

La patogenia de Le no ha sido totalmente aclarada. Todo indica que es una alteración del sistema inmunitario la responsable de los cambios destructivos que afectan a las células basales, la responsabilidad de los cambios destructivos que autoanticuerpos frente al ADN y otros antígenos proteicos nucleares y rebonucleares; Se observa una activación de las células B y una disminución del número de células T supresoras, así como autoanticuerpos que muestran reactividad cruzada con determinantes antigénicos de múltiples tejidos. Recientemente se ha observado que algunos individuos presentan predisposición genética a desarrollar algunas formas de la enfermedad. Aunque se especula que la enfermedad podría ser desencadenada por un agente vírico, no se han hallado datos científicos que apoyen esta teoría. La función aparente de la luz UV en el desarrollo de lesiones en superficies cutáneas expuestas al sol es aún desconocida. γ - β

Lupus Eritematoso Sistémico

El LES es la forma más frecuente y de mayor morbilidad de la enfermedad. La mayoría de los problemas sistémicos se relacionan con los riñones, donde la lesión glomerular puede ser grave. Los pacientes sufren artritis y artralgias diseminadas, anemia y depresión de la médula ósea junto con vasculitis y erupciones cutáneas difusas, especialmente la <<erupción en alas de mariposa>> sobre las áreas malaras del rostro. Los individuos afectados presentan con frecuencia astenia, malestares general y psicosis.

La enfermedad afecta sobre todo a mujeres, principalmente en edad fértil. Aparecen lesiones orales en el 21% de los pacientes con LES. 7-8

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo

El LECS afecta a la piel de la mitad superior del cuerpo, con leve afectación de componentes musculoesqueléticos y sistémicos. Las lesiones cutánea cronológicas persisten durante meses, pero acaban reparándose. Son frecuentes síntomas de rigidez muscular y articular, así como malestar general y astenia. Aparecen también anticuerpos antinucleares circulantes (ANA) y anticuerpos frente a diversos componentes del citoplasma, similares a los hallados en el síndrome de Sjögren. 7-8

Lupus Eritematoso Discoide

El LED es la forma de la enfermedad en la que destacan las lesiones cutáneas y mucosas en el rostro. Es frecuente también la afectación del cuero cabelludo, con pérdida del cabello (alopecia). 7-8

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aparecen lesiones orales en aproximadamente un 24% de los pacientes afectados por el LED, similares a las lesiones orales de otras formas de LE. En el LES las lesiones orales son menos frecuentes, apareciendo en torno al 21% de los casos, pero suelen ser más sintomáticas y afectan a mayor número de estructuras intraorales. Pueden observarse lesiones en la mucosa oral en todos los tipos de LE, en forma de áreas leucoplásicas anulares y/o erosiones eritematosas o ulceraciones crónicas. Esta lesión es más frecuente en pacientes con LED. En formas más leves pueden no aparecer úlceras, sino lesiones en forma de eritema crónico ligeramente dolorosas, a menudo con quemazón. La lesión crónica de larga

evolución puede dar pocos síntomas y manifestarse como una mancha leucoplásica que no se ulcera. Aunque en ocasiones las lesiones orales constituyen el primer signo físico de LE, en la mayoría de los casos las lesiones orales y cutáneas aparecen simultáneamente. 7

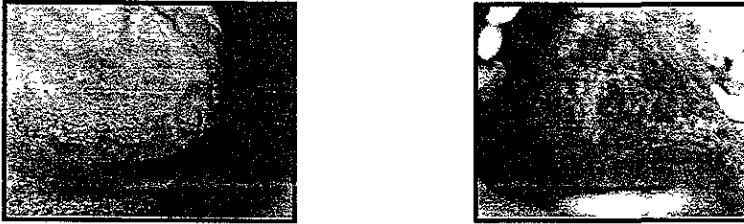


Fig. 13 Lupus eritematoso (lesiones bucales)

HISTOPATOLOGÍA

Las características microscópicas de las lesiones mucosas de LE son muy similares a las observadas en la enfermedad de injerto contra huésped. El antígeno diana parece localizarse en las capas basal y parabasal del epitelio, donde se acumula un gran número de linfocitos T y degeneran las células. Es frecuente el aumento de grosor de la membrana basal y la atrofia epitelial con pérdida de formación de crestas interpapilares. La presencia de concentraciones de linfocitos en la lámina propia inmediatamente subyacente, de cúmulos focales profundos de linfocitos con centros germinales y de infiltrados perivasculares linfocitarios es útil para diferenciar las lesiones del LE de las de LP. En las lesiones más crónicas, la presencia de hiperortoqueratosis y depresiones superficiales con queratina (tapones de queratina) sugieren que una lesión se debe al LE y no a LP. La inmunofluorescencia directa revela un patrón granular lineal del depósito de inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG, fibrinógeno y C3. Este patrón no es lo



bastante específico como para ser diagnóstico de LE, pero puede ser útil para distinguir entre lesiones de LE y de LP, ya que el LP no suele ser reactivo para ninguna de las inmunoglobinas. Las pruebas diagnósticas más específicas para el LES consisten en la detección de antígenos antinucleares (ANA) y las células LE. Por desgracia. Ambas pruebas suelen ser negativas en pacientes con LED. ↗

TRATAMIENTO

Las lesiones cutáneas del LED se tratan con corticoides tópicos, antimaláricos y sulfonas. Las formas más graves de la enfermedad requiere corticoides o combinaciones de corticoides y fármacos inmunosupresores como ciclofosfamida y azatioprina. Las orales pueden ser refractarias al tratamiento tópico, requiriendo corticoides sistémicos para el alivio de los síntomas. ↗

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

Trastorno generalizado, caracterizado por la sustitución del tejido conjuntivo normal por haces de colágeno denso, con fibrosis, pérdida de movilidad y alteración de funciones orgánicas. El término esclerosis sistemática progresiva (ESP) es preferible al antiguo término *esclerodermia*. La enfermedad tiene tres presentaciones principales: 1) forma **difusa** (clásica), con afectación generalizada de las superficies corporales y órganos viscerales; 2) como parte del **síndrome CREST**, y 3) **localizada** que puede manifestarse como uno de los tres subtipos clínicos denominados *morfeas*, *lineal* o *en golpe de sable*. El proceso patológico básico consiste en una sustitución lenta y continua del tejido conjuntivo laxo vascular por haces de colágeno denso con escasos vasos visibles. Cuando se afecta la piel, pierde su textura y su elasticidad, y se hace tirante y firmemente adherida al músculo y hueso subyacentes, provocando una pérdida progresiva de la

movilidad de manos, articulaciones y otras estructuras anatómicas internas o externas. Por ello, hubo un tiempo en el que la enfermedad se denominaba <<enfermedad rígida>>. Afecta fundamentalmente a mujeres y aparece inicialmente en personas de mediana edad. 7 - 8

La patogenia de la progresiva sustitución fibrosa del tejido conjuntivo normal no es bien conocida. Investigaciones recientes han hallado complejos inmunitarios circulantes tóxicos para las células endoteliales capilares, lo que lesiona crónicamente los vasos sanguíneos y estimula la producción de colágeno por los fibroblastos cercanos. En las formas difusas graves, los pacientes presentan anticuerpos antinucleares específicos circulantes y tisulares. Algunos pacientes con síndrome CREST poseen un anticuerpo contra la proteína contenida en el centrómero celular. Dicho anticuerpo es más frecuente en aquellos pacientes en los cuales la enfermedad de Reynaud constituye una manifestación destacada de su enfermedad. En algunos se encuentra que el proceso patológico fundamental consiste en una alteración de la función fibroblástica. 7 - 8

En la forma difusa de la ESP se halla afectada la mayor parte de la piel, así como el esófago, los intestinos, los pulmones, los riñones y el corazón. La piel se hace firme e inmóvil, con pérdida de anejos como pelo y glándulas sebáceas y sudoríparas. En fases avanzadas de la enfermedad, llaman la atención la limitación de la apertura oral y la esclerodactilia. El síndrome CREST del cual forma parte la ESP, consiste en calcinosis (C), enfermedad de Raynaud (R), estenosis esofágicas (E), esclerodactilia (S) y telangiectasias (T) cutáneas. La forma localizada de ESP se limita a regiones cutáneas y no presenta afectación visceral. Los subtipos clínicos de ESP localizada reflejan simplemente las superficies cutáneas morfológicas afectadas por la enfermedad. 7 - 8

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones orales y faciales de la ESP son más frecuentes en pacientes con la forma difusa y con síndrome CREST. El principal problema oral es la restricción progresiva de la apertura de la boca y la pérdida de producción de saliva, que provoca xerostomía, con sus complicaciones asociadas. Todo ello, junto con la disfagia producida por la estenosis esofágica, disminuyen la capacidad de alimentarse y recibir tratamiento odontológico. Otros hallazgos son induración generalizada del tejido mucoso, alteración de la función lingual y alteración del componente fibroso de la encía, con periodontitis avanzada. Los síntomas de alteración de la articulación temporomandibular son chasquidos, crepitación y dolor, a veces asociados con erosión ósea. En ocasiones se observa erosión ósea cortical del ángulo de la mandíbula y de la apófisis coronoides. En menos de un tercio de los pacientes se observa ensanchamiento de la membrana periodontal en estadios avanzados de la enfermedad. 7-8



Fig. 14 Esclerosis sistémica progresiva.

HISTOPATOLOGÍA

El tejido presenta depósito difusos de colágeno hialinizado denso que sustituye las estructuras anatómicas normales. En la piel hay pérdida de glándulas sudoríparas, folículos pilosos y glándulas sebáceas, y adelgazamiento de epitelio. Se produce hialinización alrededor de los vasos



sanguíneos y pérdida de tejido adiposo. En estadios precoces existen con frecuencia infiltrados perivasculares de células inflamatorias mononucleares, seguidos por una disminución gradual del número de pequeños vasos sanguíneos y aumento simultáneo de la densidad de colágeno. 7-8

TRATAMIENTO

En algunos pacientes se han producido remisiones espontáneas. El empleo de corticoides sistémicos ha sido útil para disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad. En general, no existe tratamiento alguno para detener totalmente el proceso patológico. 7-8

REACCIONES ALÉRGICAS

Las reacciones alérgicas, que se producen tras contacto repetido con un antígeno externo (alérgeno) en individuos previamente sensibilizados, son respuestas inflamatorias inmunitarias mediadas por la inmunoglobulina IgE. Tras el contacto inicial, los linfoblastos secretan IgE al sistema circulatorio, donde se une a receptores específicos de basófilos y mastocitos, quedando dichas células sensibilizadas frente al agente externo durante meses o años. Entre el 5 y el 10 % de los individuos tienden a desarrollar gran número de mastocitos sensibilizados por IgE; cuando son reexpuestos al alérgeno, se unen a él en gran cantidad. La unión del alérgeno a los anticuerpos fijados en los mastocitos o en los basófilos desencadena la desgranulación de citoplasma celular. Para que se produzca la desgranulación, dos anticuerpos IgE de la superficie deben unirse al mismo alérgeno. Los gránulos citoplasmáticos liberados poseen una elevada concentración de vasodilatadores como histamina y serotonina, heparina, factor quimiotáctico para eosinófilos, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) y bradicinina. Las acciones de estos mediadores químicos sobre el tejido circundante explican los síntomas observados en los



sanguíneos y pérdida de tejido adiposo. En estadios precoces existen con frecuencia infiltrados perivasculares de células inflamatorias mononucleares, seguidos por una disminución gradual del número de pequeños vasos sanguíneos y aumento simultáneo de la densidad de colágeno. 7-8

TRATAMIENTO

En algunos pacientes se han producido remisiones espontáneas. El empleo de corticoides sistémicos ha sido útil para disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad. En general, no existe tratamiento alguno para detener totalmente el proceso patológico. 7-8

REACCIONES ALÉRGICAS

Las reacciones alérgicas, que se producen tras contacto repetido con un antígeno externo (alérgeno) en individuos previamente sensibilizados, son respuestas inflamatorias inmunitarias mediadas por la inmunoglobulina IgE. Tras el contacto inicial, los linfoblastos secretan IgE al sistema circulatorio, donde se une a receptores específicos de basófilos y mastocitos, quedando dichas células sensibilizadas frente al agente externo durante meses o años. Entre el 5 y el 10 % de los individuos tienden a desarrollar gran número de mastocitos sensibilizados por IgE; cuando son reexpuestos al alérgeno, se unen a él en gran cantidad. La unión del alérgeno a los anticuerpos fijados en los mastocitos o en los basófilos desencadena la desgranulación de citoplasma celular. Para que se produzca la desgranulación, dos anticuerpos IgE de la superficie deben unirse al mismo alérgeno. Los gránulos citoplasmáticos liberados poseen una elevada concentración de vasodilatadores como histamina y serotonina, heparina, factor que quimiotáctico para eosinófilos, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) y bradicinina. Las acciones de estos mediadores químicos sobre el tejido circundante explican los síntomas observados en los



pacientes alérgicos. La gravedad de la reacción depende de los siguientes factores: concentración de IgE en el paciente, susceptibilidad de los mastocitos a la degranulación, sensibilidad de las células endoteliales y otras células diana ante los mediadores neutralizantes. Estos factores varían en cada paciente y muchos están determinados genéricamente. Por ello, algunos individuos son más propensos a sufrir reacciones graves y recidivantes que otros. 7-8

ESTOMATITIS DE CONTACTO

La hipersensibilidad a alérgenos es frecuente en la cavidad oral. Dado que algunos de los alérgenos más frecuentes son alimentos, los pacientes sensibilizados ante ciertos alimentos presentarán reacciones mucosas poco después del contacto. Los alimentos más habituales implicados son frutos secos, maniscos, frutas y algunas hortalizas. Otros alérgenos son de naturaleza química (haptenos) y deben conjugarse con proteínas para convertirse en alérgenos eficaces. En este proceso colaboran las células intraepiteliales de Langerhans, en las cuales el hapteno se convierte en un antígeno competente y es presentado a los linfocitos T para que se sensibilicen y produzcan IgE con receptores específicos. Estos alérgenos son metales, materiales odontológicos, aromas y otros componentes químicos de los dentífricos, colutorios y chicles, ingredientes del dique de goma y guantes de látex y cosméticos como el carmín de labios. Un tipo frecuente de alérgenos son los fármacos y otras medicaciones. Entre ellos destacan penicilinas y sulfamidas. Muchos de estos alérgenos se ingieren, lo que permite su rápido acceso al torrente sanguíneo. En la sangre, los alérgenos pueden sensibilizar células inmunitarias de todo el organismo, produciendo vasodilatación y edema, potencialmente mortales, en las vías aéreas y/u otros órganos. Cuando esta reacción es grave, se

conoce como *shock anafiláctico*. Dado el elevado número de posibles alérgenos, el agente sensibilizante puede no descubrirse. 7-8

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La reacción habitual de la mucosa oral ante la presencia de un alérgeno sensibilizante es el eritema y el edema. Si resulta afectada la encía, el tejido adquiere un color rojo intenso uniforme en todos los cuadrantes. Esto contrasta con la gingivitis relacionada con la placa dental, que suele aparecer en algunas localizaciones y generalmente se limita a una zona cercana al borde libre de la encía, manteniendo la encía fija un color relativamente normal. La mucosa bucal suele estar hinchada y de color rojo oscuro. Un estudio mas detallado muestra que los capilares superficiales están ingurgitados e inyectados. Los labios se afectan con frecuencia, apareciendo hinchados, eritematosos y con áreas erosivas y ulceraciones crónicas. Los pacientes se quejan de quemazón y sensibilidad ante el calor, el alcohol y alimentos y líquidos picantes. La alergia frente al material base de prótesis es rara y se produce cuando el material acrílico no se ha secado completamente. En tales casos, la distribución corresponde a todas las superficies distinguen las verdaderas reacciones alérgicas por material acrílico de prótesis. Esté patrón de distribución distingue las verdaderas reacciones alérgicas por material acrílico de prótesis, de la candidiasis atrófica (eritematosa) aguda, de aspecto similar, que afecta sólo al paladar. 7-8

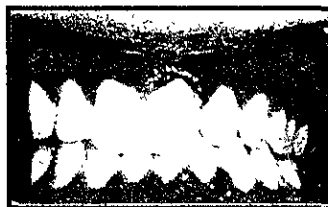


Fig 15 y 16 Estomatitis de contacto



HISTOPATOLOGÍA

El epitelio suele presentar edema intracelular e intercelular (espongiosis). En ocasiones se forman vesículas localizadas en el epitelio o en la membrana basal. El tejido conjuntivo presenta vasos ingurgitados y dilatados, sobre un fondo de edema y un infiltrado de linfocitos u células plasmáticas. Los infiltrados suelen concentrarse en localizaciones perivasculares, especialmente en las zonas más profundas. En algunas lesiones el alérgeno induce una intensa respuesta de las células plasmáticas. Las lesiones que contienen infiltrados densos de células plasmáticas suelen asociarse con alergias a aromas de goma de mascar y colutorios, y se conocen como *gingivitis de células plasmática*. La presencia de un elevado número de eosinófilos en el tejido es frecuente a las reacciones alérgicas. †

ANGIOEDEMA

Tumefacción rápida y recidivante de labios y estructuras adyacentes en pacientes susceptibles, tras el contacto con alérgeno, fármacos antiinflamatorios o por exposición a los elementos. El angioedema es una presentación clínica común a un grupo de patologías alérgicas de diversa etiología. Su denominación anterior, *edema angioneurótico*, no se emplea ya puesto que la enfermedad no se considera relacionada con problemas psicológicos u otros estímulos del sistema nervioso como describiera inicialmente Quinke en 1882. En la región oral el Angiodema se suele desarrollar con rapidez en forma de tumefacción regional e indolora de los labios, las mejillas o la lengua. Es peligroso cuando afecta a estructuras anatómicas más posteriores, ya que puede comprometer la vida aérea dando lugar a una urgencia médica. Al cesar el contacto con el alérgeno, la tumefacción cede rápidamente por sí sola, generalmente en 24 a 48 horas. Las dos formas básicas de Angiodema son el **adquirido** y el **hereditario** †-8

El **Angioedema adquirido** es el más frecuente y a menudo se debe a la ingesta reciente de un medicamento. La mayor parte de los tipos adquiridos son de origen inmunitario, mediados por IgE, especialmente los desencadenados por la penicilina otro tipo son de origen no inmunitario, como ocurre en pacientes que toman aspirina e indometacina, dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos actúan directamente sobre el mastocito, desestabilizando su membrana celular y facilitando, por tanto, su desgranulación, con liberación de mediadores químicos de la inflamación. En otros casos como ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como coptopril y enalapril, producen un angioedema no inmunitario al estimular la actividad de la bradicinina, uno de los mediadores liberados por los mastocitos al degranularse en algunos pacientes no es necesaria la ingestión de fármacos si no que el angioedema se produce tras una exposición al frío, sol o ejercicio. 7-8

El **angioedema hereditario** es una forma rara de la enfermedad se hereda de modo autosómico dominante. En estos pacientes la tumefacción se forma tras un leve traumatismo local. En la región oral las lesiones son precedidas con frecuencia por extracción dental. En la forma adquirida las lesiones del AH pueden afectar a los tractos gastrointestinal y respiratorio la afección de estos aparatos suele ocasionar una urgencia médica, al provocar dolor y vómitos intensos o edema de laringe. La forma hereditaria del angioedema se debe a una deficiencia congénita de la C1 esterasa inhibidora de la cascada de complemento (C1INH). Al faltar el inhibidor, basta un pequeño estímulo para precipitar la activación del sistema de complemento que provoca la vasodilatación y edema tisular. 7-8



Fig. 17 Angioedema adquirido.

REACCIONES DE POSIBLE ORIGEN INMUNITARIO

QUEILITIS GLANDULAR

Aumento de tamaño del labio inferior debido a inflamación crónica de las glándulas salivales menores de las estructuras ductales excretoras. La *queilitis glandular* es un raro trastorno inflamatorio de las glándulas salivales menores del labio inferior. Se le han atribuido múltiples factores etiológicos, pero los factores desencadenantes básicos son todavía desconocidos. Dado que las características clínicas de la enfermedad son similares a las de la *queilitis granulomatosa*, trastorno al que se atribuye un componente inmunitario. 7

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La *queilitis glandular* afecta el labio inferior, sobre todo en hombres de edad media y avanzada. El tamaño del labio aumenta considerablemente y se evierte, quedando expuesta la mucosa labial al sol y a los elementos atmosféricos. Las superficies expuestas están secas y pálidas y contienen múltiples nodulitos rojizos. Los nódulos representan las desembocaduras de los conductos excretorios de glándulas salivales menores dilatadas con mucina retenida. La mucina puede ser exprimida de los nódulos mediante palpación bimanual. Este es un signo importante de diagnóstico 7



Fig 17 Angioedema adquirido

REACCIONES DE POSIBLE ORIGEN INMUNITARIO

QUEILITIS GLANDULAR

Aumento de tamaño del labio inferior debido a inflamación crónica de las glándulas salivales menores de las estructuras ductales excretoras. La *queilitis glandular* es un raro trastorno inflamatorio de las glándulas salivales menores del labio inferior. Se le han atribuido múltiples factores etiológicos, pero los factores desencadenantes básicos son todavía desconocidos. Dado que las características clínicas de la enfermedad son similares a las de la *queilitis granulomatosa*, trastorno al que se atribuye un componente inmunitario. ↗

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La *queilitis glandular* afecta el labio inferior, sobre todo en hombres de edad media y avanzada. El tamaño del labio aumenta considerablemente y se evierte, quedando expuesta la mucosa labial al sol y a los elementos atmosféricos. Las superficies expuestas están secas y pálidas y contienen múltiples nodulitos rojizos. Los nódulos representan las desembocaduras de los conductos excretores de glándulas salivales menores dilatadas con mucina retenida. La mucina puede ser exprimida de los nódulos mediante *palpación bimanual*. Este es un signo importante de diagnóstico ↗

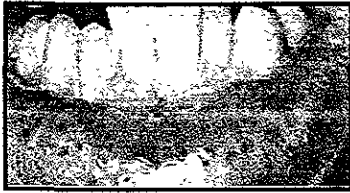


Fig. 18 Queilitis glandular

HISTOPATOLGÍA

El tejido conjuntivo de labio inferior contiene múltiples glándulas salivales menores, crónicamente inflamadas, con conductos excretores extendidos y tortuosos. Los conductos tienen mucina condensada con sustitución de los acinos por tejido fibroso, linfocitos y células plasmáticas. Los conductos presentan áreas focales de metaplasia a epitelio plano estratificado. También penetran bacterias en las estructuras ductales, formando exudado purulento, que sustituye a la mucina. En la forma aguda de la enfermedad son frecuentes los abscesos profundos asociados, en todo el labio.³

TRATAMIENTO

La cirugía es el tratamiento de elección, generalmente en forma de bermellectomía, en casos más graves de mayor duración puede ser necesaria la reducción quirúrgica extensa de labio, se cree que los labios afectados y no tratados presentan un riesgo mayor de desarrollar carcinoma.

QUEILITIS GRANULOMATOSA

Aumento de tamaño, recidivante o persistente, de labio, asociado con el síndrome de *Melkersson-Rosenthal* (SMR). Otras manifestaciones del SMR son tumefacción orofacial generalizada, parálisis facial periférica y lengua fisurada.

La etiología de esta enfermedad es desconocida, parece deberse a hipersensibilidad frente a las bacterias de un foco infeccioso crónico en otra localización cercana.⁷

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Afecta a todos los grupos de edad con una media de 25 años. Se produce aumento de tamaño de labio inferior, uniformemente tumefacto, que puede asociarse con otras tumefacciones intraorales, especialmente del paladar y piso de la boca. Además del problema estético el labio agrandado y desfigurado ocasiona dificultad al paciente para beber, comer y hablar.⁷



Fig. 19 Queilitis granulomatosa.

HISTOPATOLOGÍA

El rasgo característico del tejido es la presencia de múltiples granulomas no caseificantes, localizados junto a estructuras vasculares, los granulomas están formados por células epitelioides y células gigantes; ocasionalmente acúmulos de linfocitos y células plasmáticas. En el tejido conjuntivo los vasos sanguíneos están dilatados y el edema es generalizado.⁷



TRATAMIENTO

El tratamiento más eficaz ha sido la identificación y la eliminación de infecciones coexistentes, generalmente odontógenas. A veces es eficaz la extirpación quirúrgica del labio tumefacto y a menudo, evertido.³

CASO 1



Mujer de 58 años con una insuficiencia renal crónica y en tratamiento con hemodiálisis. Acude porque desde hace tres días presenta una ulceración sangrante en mucosa yugal derecha. Se solicitó exámenes de sangre.

La lesión le apareció tras morderse inmediatamente al terminar la sesión de hemodiálisis. Los análisis sanguíneos demostraron una evidente plaquetopenia y un aumento del tiempo de sangrado.”

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- A) Carcinomas
- B) Chancro
- C) Sarcoma
- D) Lesión traumática

DIAGNÓSTICO FINAL

LESIÓN TRAUMÁTICA

CASO 2



Paciente masculino de 25 años con la aparición brusca de lesiones bucales. El paciente tiene generalmente brotes similares de 10-14 días una o dos veces al año.¹³

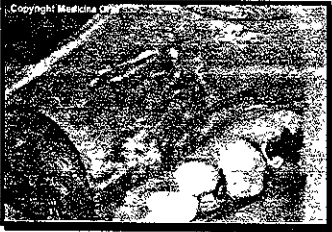
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- A) Penfigoide de la mucosa
- B) Lupus eritematoso
- C) Eritema multiforme
- D) Epidermólisis
- E) Pénfigo

DIAGNÓSTICO FINAL:

ERITEMA MULTIFORME

CASO 3



Mujer de 34 años que acude por presentar úlceras en la cavidad bucal, son persistentes y las tiene desde hace cinco meses. Últimamente han aparecido unas lesiones máculo-paulares con centro atrófico en la piel de la cara. Se toma una biopsia de la lesión bucal.¹³

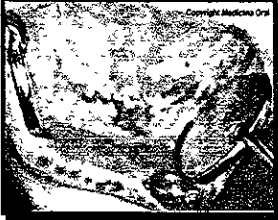
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- A) Eritema multiforme
- B) Lupus eritematoso
- C) Epidermólisis
- D) Liqueen plano
- E) Estomatitis aftosa

DIAGNÓSTICO FINAL:

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

CASO 4



Mujer de 82 años que acude a consulta por presentar desde hace unos ocho meses unas lesiones erosivas múltiples en su cavidad bucal que no acaban de curar, cada vez aparecen más. Sintomático. Incluso le ha aparecido desde los últimos 15 días una lesión en la piel. Que comenzó como un ampolla. Se tomó una biopsia de la lesión bucal.

La IFD evidenció una marcada positividad en espacios intercelulares del estrato espinoso con IgG.

Igualmente la IF indirecta demostró anticuerpos contra la sustancia intercelular.¹³

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

- A) Pénfigo vulgar
- B) Liquen plano
- C) Penfigoide de las mucosas
- D) Xerostomia
- E) Eritema multiforme

DIAGNÓSTICO FINAL

PÉNFIGO VULGAR

CASO 5



Paciente mujer de 37 años que desde hace dos meses empezó a notar unas lesiones erosivas en la mucosa yugal derecha. Las lesiones han persistido durante todo este tiempo, incrementándose la zona afectada. No toma fármacos ni tiene conocimiento de padecer enfermedades sistémicas. No tiene lesiones en piel. Se hizo una biopsia.¹³

DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS

- A) Eritema multiforme
- B) Liquen plano
- C) Penfigoide de las mucosas
- D) Xerostomía
- E) Pénfigo vulgar

DIAGNÓSTICO FINAL

PÉNFIGO VULGAR

13. LA BIOPSIA DE LA MUCOSA YUGAL DE LA PACIENTE MUESTRA UNAS LESIONES CARACTERÍSTICAS DE PÉNFIGO VULGAR.

COMENTARIOS

En resumen los modelos clínicos son una buena aportación a la docencia en beneficio de los alumnos de licenciatura, ya que en la medida que se puedan utilizar el alumno y el profesor tendrán una manera más objetiva de aprender y enseñar. Los programas de computación y recursos audiovisuales juegan un papel muy importante en la elaboración y utilización de los modelos clínicos.

Los resultados obtenidos hasta el momento son muy significativos si se recuerdan las clases de hace algunos años en que el profesor enseñaba de manera empírica y el alumno difícilmente tenía acceso a casos clínicos donde pudiera diferenciar las patologías parecidas y obtener diagnósticos diferenciales para llegar a un diagnóstico final

Es necesario señalar la importancia de los diferentes tipos de diagnóstico que se utilizan para llegar al diagnóstico final, ya que sin el apoyo de estos diagnósticos como el histopatológico, biopsias, análisis clínicos y de laboratorio, etc. sería más difícil diagnosticar correctamente.



GLOSARIO

Aftas: úlceras o llagas especialmente en boca.

Alergia: reacción de hipersensibilidad frente a antígenos intrínsecamente no nocivos, la mayoría de los cuales son ambientales.

Anticuerpo: Inmunoglobulina esencial para el sistema inmune, producida por el tejido linfoide, en respuesta a la exposición a bacterias, virus o a otras sustancias antigénicas. Cada anticuerpo es específico a un antígeno

Antígeno: sustancia generalmente proteica, que da lugar a la síntesis de un anticuerpo y reacciona específicamente con el mismo.

Corticoides: cualquiera de las hormonas naturales o sintéticas asociadas con la corteza suprarrenal, que influyen o controlan procesos fundamentales del organismo. Los principales son el cortisol y la corticosterona.

Enfermedad de Crohn: enfermedad intestinal inflamatoria de origen desconocido, que generalmente afecta el íleon, se caracteriza por crisis frecuentes de diarrea, dolor abdominal intenso, náuseas, anoraxia y pérdida de peso.

Glúten: proteína insoluble que forma parte del trigo y otros cereales.

Herpetiforme: que forma racimos de vesículas; semejante a las lesiones cutáneas de algunas infecciones herpéticas.



Inmune: estado de protección frente a enfermedades infecciosas o alérgicas mediante un sistema de moléculas de anticuerpos y de factores de resistencia relacionados con ellas.

Inmunodeficiencia: relativo a un trastorno del sistema inmune, en el que la inmunidad humoral o celular es infrecuente o está disminuida la resistencia a la infección.

Inmunofluorescencia: técnica utilizada para identificar rápidamente un antígeno, exponiéndolo a anticuerpos conocidos, marcados con fluoresceína, y observando la característica reacción de precipitación antígeno- anticuerpo.

Inmunoglobulina: cualquiera de los cinco tipos de anticuerpos, estructural y antigénicamente diferentes, presentes en el suero y las secreciones externas del organismo. Los tipos de inmunoglobulinas son IgA, IgE, IgG, IgD, IgM.

Malabsorción: alteración de la absorción de nutrientes desde el tracto gastrointestinal. Se produce en la Enf. Celiaca, la disentería, la diarrea y otros procesos.

Necrosis: muerte tisular local que se produce en grupos de células como respuesta a enfermedades o lesiones.

Prodrómico: estadio precoz de un proceso o enfermedad en evolución.

Recidivante: relativo al retorno de una enfermedad después de un periodo de curación aparente.

Signo de Nikolsky separación fácil del estrato córneo de la epidermis de la capa de células basales, sólo con el frotamiento de áreas de la piel



aparentemente normales. Se da en pénfigo y otras enfermedades ampollosas.

Úlcera: lesión circunscrita, como un cráter, de la piel o de las mucosas producida por la necrosis asociada algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos.

Vacuolización: formación de un espacio o cavidad transparente llena de líquido en el interior de la célula.¹⁴

REFERENCIAS.

1. Flores y Troncoso Fco. De A. Historia de la Medicina en México tomo II, 1982.
2. Flores y Troncoso Fco. De A. Historia de la Medicina en México tomo I, 1982.
3. Editorial. La educación continua del médico, Rev Fac Med UNAM, 1979
4. Abbatt F. R , Enseñar a aprender mejor, Edit OMS, Imp. España 1993.
5. Segall J.A. Método para diseñar cursos en las ciencias de la salud. México. Editorial Limaza. 1978.
6. Fernández Alonso Ma. E., Un enfoque psicopedagógico de las actitudes y su enseñanza en el aula, Rev. Fac. Med. UNAM, 1983
7. Saap P. J. Patología oral y maxilofacial contemporánea. Ed. Harcourt. 1998
8. Regezi J. A. Patología Bucal. Ed. McGraw- Hill Interamericana. 1995
9. Dorado C., Chimenos E., Puy D : Estomatitis Aftosa Recidivante 1° parte: Tratamientos Locales. Revista europea de Odonto – Estomatología. Vol. IX N° 5. Septiembre – octubre 1997.
10. Gorlin J.R. y Goldaman, M. Henry, Thoma, Edit Salvat. 19972
11. Shafer W.G. y Levy B.M., Tratado de Patología Bucal, Edit Interamericana. 1985
12. <http://www.Congranat.org/congreso/comunic/com073/discus.htm>
13. <http://www.uv.es/medicina-oral/bilbao/sesionbilbao/casoso3.htm>.
14. Cawson R.A. Binnie W.H. Everson J.W. Color atlas of oral disease Clinical and Pathology correlations 2° edition Mosby Wolfe 1994