

11212
18



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

PENFIGOIDE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DECENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
PATRICIA MARTINEZ CEJUDO



ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Colaboradores

Dra. Gladys León Dorantes
Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital General de México O.D

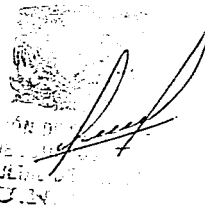
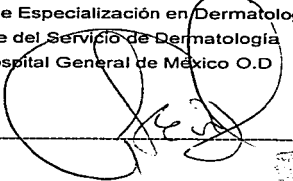
Dra. Patricia Mercadillo Pérez
Jefa del Servicio de Dermatopatología
Hospital General de México O.D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

Dr. Eduardo de Anda Becerri
Director de Enseñanza
Hospital General de México O.D

Dra. Gladys León Dorantes
Directora de Tesis y Profesora Titular del
Curso de Especialización en Dermatología
Jefe del Servicio de Dermatología
Hospital General de México O.D



SUBDIRECCIÓN DE
EXTENSIÓN DE SERVICIOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

C

Dedicatoria

A Dios por concederme la vida y colmarme de bendiciones día con día.

A mis padres, Rene y Gina por su infinito amor, ternura, confianza, apoyo incondicional en todo momento y por la fortuna de haberlos tenido como padres.

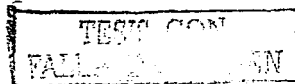
A mis hermanos Graciela y Rene por su cariño y travesuras.

A la Dra. Susi Canalizo por su amistad y apoyo.

A Rayito por su amistad, por las risas y los buenos consejos. .

A mis amigos Albertito Labra y Huertita por darme animo y optimismo en momentos importantes de mi vida.

A todos ustedes muchas gracias los llevo en mi corazón.



Agradecimientos

A la Dra. Gladys León por su infinita paciencia, por su optimismo, apoyo, amabilidad, y sobre todo por haberme concedido la oportunidad de cristalizar uno de mis sueños más importantes desde mis años de prégrado. ¡Gracias Dra. León!

Con toda mi admiración y profundo respeto a mis Maestros Dr. Amado Saúl, Dr. Jorge Peniche, Dra. Patricia Mercadillo me siento muy afortunada y privilegiada de haber recibido sus valiosas enseñanzas.

Especialmente también a la Dra. Ivonne Arellano quien fue mi maestra desde los años de prégrado por su disposición siempre para enseñar y ayudar a los demás y por su gran amabilidad. ¡Gracias Dra. Ivonne!

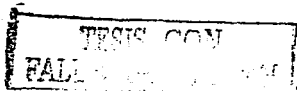
Al Dr. Enrique Peyro por inculcar siempre la disciplina y el orden y por sus excelentes enseñanzas clínicas.

Al maestro Alejandro Bonifaz por sus excelentes clases de micología siempre tan amenas y especiales; por su buen sentido del humor en todo momento, así como a todo el personal de Laboratorio de Micología por tener siempre la puerta abierta para todos.

Al Dr. Antonio Sanabria por tener siempre una sonrisa, por su amabilidad y sus enseñanzas clínicas.

A la Dra. Carolina Palacios por los momentos amenos en la consulta de Dermatología Pediátrica muchas gracias.

A los Dres. Amelia Peniche, Griselda Montes de Oca, Rosa María Ponce, Fernando Blancas muchísimas gracias por haberme permitido aprender en la consulta.



E

A la Dra. Patricia Pérez Ríos y su equipo muchísimas gracias por todos los bonitos detalles y por fomentar la convivencia.

A Leonel gracias por preocuparte por la residencia y a Vane muchísima gracias por tu paciencia.

Al personal de enfermería en especial a Anita siempre dispuesta a ayudar.

A Carmelita por su buen humor y sus consejos de belleza, Martita y Rosy por las risas. A Gloria por su amabilidad y dedicación, a Silvia y a Betty.

A las señoritas enfermeras Jose, Raque, Elvia, Lupita y Pili por la ayuda en las guardias y por los momentos amenos compartidos. Especialmente a Lupita por la valiosa ayuda en las guardias nocturnas y por su gran interés por los pacientes.

A Hilda y a Almita muchísimas gracias. A Jovita, Angie y Berthita gracias.

A las señoritas secretarias por las bromas y el buen humor a Gaby, Tere, Lili, Silvia, Laura.

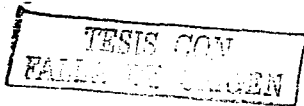
Especialmente a Rosy Muñoz por su gran paciencia, amabilidad y por su invaluable ayuda, por ser una excelente secretaria con un gran corazón. Gracias Rosy por todo.

A Sofi gracias por ofrecernos siempre un cafecito caliente y un bocadillo.

Quiero dar un agradecimiento especial a la Dra. Rocio Guerrero por las múltiples muestras de compañerismo y amistad a lo largo de mi residencia y por todo su apoyo para la elaboración de esta tesis. ¡Gracias Gro-Chagoyan!

Otro agradecimiento especial para el Dr. Andrés Tirado por su ayuda, tiempo y gran apoyo para la realización de esta tesis y por su gran sentido del compañerismo. ¡Muchísimas gracias Andresito!

A Gabrielito y a Bere por su buen sentido del humor y por habernos dado un buen ejemplo académico .



F

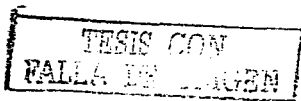
Gracias al Servicio de Dermatopatología por su gran disposición y amabilidad para la elaboración de esta tesis, especialmente a Mary, Gaby, Jeremy y a los Dres. Guillermo Solís, Nelly Sandoval, Vicente García y Luis Miguel Moreno.
Al Dr. Carrera del Departamento de Inmunohistoquímica muchísimas gracias.
Al Licenciado Ramírez por las facilidades otorgadas para la revisión de expedientes..

A mis compañeras y amigas de generación Karla Moreno mi famosísima comadre, por todas las ocurrencias, risas, confidencias, buenos momentos compartidos y por las palabras siempre de ánimo ¡gracias comadre!, a Luz Almanzar y a su esposo el Ingeniero Henry Concepción por su invaluable ayuda, amistad, y sus rescates cibernéticos, a Paty Pineda por ser un ejemplo de responsabilidad y fortaleza y por sus buenos consejos y ayuda, a Rosy Uribe por su eterna sonrisa y por su gran ecuanimidad y por su gran paciencia en todo momento, a Claudia Luna por su amabilidad, ayuda y por las agradables y amenas guardias compartidas en el R1.
A todas muchísimas gracias por ser tan especiales por su gran calidez humana, por sus grandes valores que me dejaron una gran enseñanza que llevo en mi corazón.

A mi Lups por su cariño y amistad y por ser una bella persona y una excelente amiga, a Ale-Winnie por su amabilidad y por las risas en el viaje compartido, a Pao por ser una niña tan linda y tierna y a Fer Fresan por su compañerismo y bromas.

A mis queridísimos pequeños R1 Andresito, Paquito, Hugo-Pilo, Pam y Joyce muchísimas gracias por su buen sentido del humor, por las agradables conversaciones y por su cariño el cual es correspondido.

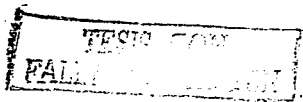
A cada uno de ustedes muchas gracias por todo, todos fueron piezas claves en la realización de un gran anhelo en mi vida y sobre todo les doy las gracias por haberlos conocido.



G

INDICE

I.- RESUMEN	1
II.- INTRODUCCIÓN	3
HISTORIA	4
EPIDEMIOLOGÍA	6
CLASIFICACIÓN Y VARIANTES CLINICAS	7
1.- PENFIGOIDE AMPOLLOSO	7
A.- <i>Penfigoide ampoloso generalizado</i>	7
B.- <i>Penfigoide localizado</i>	8
B.1.- <i>Penfigoide localizado pretibial</i>	8
B.2.- <i>Penfigoide dishidrisiforme</i>	9
C.- <i>Penfigoide polimórfico</i>	9
D.- <i>Penfigoide vegetante</i>	9
E.- <i>Penfigoide nodularis</i>	9
F.- <i>Penfigoide vesicular</i>	10
2.- PENFIGOIDE CICATRIZAL	10
A.- <i>Penfigoide cicatrizal tipo mucocutáneo</i>	10
B.- <i>Penfigoide cicatrizal tipo cutáneo</i>	11
C.- <i>Penfigoide oral localizado</i>	11
3.- PENFIGOIDE AMPOLLOSO EN NIÑOS	11
<i>Penfigoide eritrodérmico</i>	12
<i>Penfigoide hiperqueratósico</i>	12
ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA	12
ANTIGENOS DEL PENFIGOIDE AMPOLLOSO	12
PENFIGOIDE AMPOLLOSO Y ASOCIACIONES	14
1.- PENFIGOIDE AMPOLLOSO ASOCIADO A CÁNCER	14
2.- PENFIGOIDE AMPOLLOSO ASOCIADO A OTRAS	14
ENFERMEDADES	



++

FACTORES PRECIPITANTES Y FÁRMACOS INDUCTORES -----	15
DIAGNOSTICO -----	15
1.- HISTOPATOLOGIA-----	15
2.- INMUNOFUORESCENCIA DIRECTA-----	16
3.- INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA-----	17
4.- MICROSCOPIA ELECTRÓNICA-----	18
5.- LABORATORIO CLINICO-----	18
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL -----	18
1.- HERPES GESTACIONAL-----	18
2.- DERMATITIS HERPETIFORME-----	19
3.- ENFERMEDAD POR IgA LINEAL-----	19
4.- EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA-----	20
5.- ERITEMA MULTIFORME-----	21
TRATAMIENTO -----	21
PRONOSTICO -----	22
III.- DESARROLLO DEL ESTUDIO -----	24
1.- JUSTIFICACIÓN-----	24
2.- OBJETIVOS-----	24
3.- MATERIAL Y METODOS-----	24
4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	26
IV.- RESULTADOS -----	27
V.- DISCUSIÓN -----	35
VI.- CONCLUSIONES -----	37
VII.- BIBLIOGRAFÍA -----	38

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

I

I. RESUMEN

El penfigoide es una enfermedad ampollosa autoinmune, adquirida, que afecta la piel y solo en la tercera parte de los casos las mucosas. En su etiopatogenia se encuentran involucrados autoanticuerpos dirigidos contra dos proteínas hemidesmosomales denominados BPAG1 de 180 Kda y BPAG2 de 230 Kda. Se caracteriza por la presencia de ampollas subepidérmicas y por depósitos de inmunocomplejos principalmente IgG y C3 en la unión dermoepidérmica.

Objetivos: Conocer algunos de los aspectos epidemiológicos y el curso clínico del penfigoide en los pacientes atendidos en la consulta de enfermedades ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México desde 1977 al 2003.

Diseño: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de la Clínica de Enfermedades Ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, seleccionándose los que cumplieran con los criterios de inclusión. Se obtuvieron los siguientes datos: iniciales del paciente, número de expediente, edad al diagnóstico, género, lugar de origen, tipo de penfigoide, sitio de afección inicial, afección de mucosas, reporte de histopatología, reporte de inmunofluorescencia, presencia de eosinofilia periférica, terapéutica inicial, terapéutica en la última visita, complicaciones, estancia hospitalaria, asociación a neoplasias, enfermedades asociadas, y defunción.

Resultados: Se analizaron 34 casos completos. Se encontró un predominio por el género femenino con una relación hombre:mujer de 1:2.09. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 65 años. El tipo de penfigoide más frecuente fue el ampollosa en 94.12%. La topografía inicial más frecuente fue el tronco en 32.35%. La afección de mucosas fue del 29.41%. El tiempo promedio de evolución fue de 28 semanas. El 76.47% recibieron manejo intrahospitalario. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron ampolla subepidérmica en 88.23% con un infiltrado predominante de eosinófilos en 55.88%. En la inmunofluorescencia directa se observaron depósitos de IgG en 79.41% y C3 en 73.52%. No se encontró asociación a neoplasias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Conclusiones: Las características epidemiológicas y clínicas del penfigoide en nuestro servicio son muy similares a las reportadas en la literatura internacional, sin embargo se requieren estudios nacionales más extensos que permitan conocer de manera más detallada los aspectos epidemiológicos de esta enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.- INTRODUCCIÓN

La presencia de ampollas en la piel ha sido motivo de estudio y preocupación desde la antigüedad. Es hasta 1953 cuando Lever logra reconocer las diferencias clínicas e histológicas entre pénfigo y penfigoide ampolloso, separando ambas entidades denominándole de esta manera por la semejanza clínica con el pénfigo.

Gracias a los trabajos de Jordan y Beutner en la década de los 60s, mediante la técnica de inmunofluorescencia, se logró separar otras enfermedades ampollares similares, considerando la localización de los inmunorreactantes.

Con el advenimiento de la microscopía electrónica y otros métodos diagnósticos más sofisticados, como la inmunoprecipitación, la inmunotransferencia y la aplicación de la biología molecular al estudio de las enfermedades ampollas se ha podido disponer de un conocimiento más detallado sobre la patogenia de estos padecimientos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HISTORIA

En 1953 Lever definió al penfigoide ampolloso como una dermatosis que clínicamente se caracteriza por la presencia de ampollas grandes y tensas agrupadas de predominio en brazos y piernas, ocasionalmente coexistiendo con placas eritematosas infiltradas y que afectaba a personas mayores de edad y con una evolución crónica y relativamente benigna. En esta definición refería que el cuadro clínico era similar al pénfigo e histológicamente a la Enfermedad de Duhring observando histológicamente una ampolla subepidérmica. ^{1,2,3}

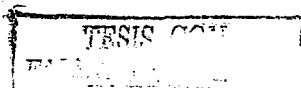
Posterior al trabajo de Lever, aparece Rook y Waddington en 1953 quienes apoyaban las ideas de Lever y proponen que se debe mantener la entidad del penfigoide ampolloso aislado del grupo de las enfermedades ampollosas, reafirmando que este término es mejor que el de "Dermatitis herpetiforme senil" que ellos utilizaban para referirse al cuadro dermatológico descrito. ^{1,3}

Brunsting y Perry proponen en 1957, el término de penfigoide cutáneo cicatrizal en base al estudio de 7 pacientes que presentaban una erupción vesículo-ampollosa recidivante, pruriginosa, con predominio en cabeza y cuello que dejaban una cicatriz atrófica. ⁴

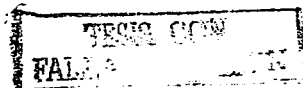
El nombre de penfigoide ampolloso de la infancia es atribuido a R.Kim y RK Winkelman en 1961, ya que en un estudio de 27 casos con dermatitis herpetiforme de la infancia, 18 presentaban datos sugestivos de otra enfermedad.

En 1972, Lever y cols. Demuestran mediante microscopia electrónica, que hay eosinófilos e histiocitos localizados en la vecindad de la membrana basal de los pacientes con penfigoide.

Honeyman y cols. en 1967 describen la variedad clínica de penfigoide polimórfico. Bran y cols en 1976 designan y separan la variante vesicular del penfigoide



ampoloso. En 1978 Winkelman y W.P. Daniel Su, describen la forma vegetante. Provost en 1979 comunica por primera vez la variedad clínica "penfigoide nodularis".⁵ Por este mismo año Levine describe la variedad dishidrisiforme.



EPIDEMIOLOGIA

El penfigoide afecta fundamentalmente a la población de edad avanzada, de manera que la mayoría de los pacientes son mayores de 60 años de edad cuando la enfermedad se manifiesta. Es raro antes de los 40 años, aunque hay informes de pacientes que han desarrollado la enfermedad en edades pediátricas. ^{6,7}

No existen diferencias raciales o de situación geográfica en la prevalencia del penfigoide ampuloso, afecta a ambos sexos sin predilección por alguno, pero se ha estimado que después de los 70 años es más frecuente en el hombre que en la mujer. ⁸

Varios grupos de investigadores han evaluado las asociaciones del HLA en los pacientes con penfigoide ampuloso.

Existen pocos estudios respecto al comportamiento epidemiológico. La incidencia en Gran Bretaña, se estimó en uno por 100 000 en 1985.

Bernard y cols. señalaron en 1995, un estudio realizado en hospitales de 3 regiones de Francia, donde estudiaron a los pacientes que presentaban cualquier enfermedad ampulosa, en un tiempo de 35 meses se reunieron 100 casos, de los cuales el 70% correspondió a penfigoide ampuloso y el 12% a penfigoide cicatrizal. ⁹

Basados en un estudio de Zillekens y cols. en este mismo año, realizan un estudio para estimar la incidencia de las enfermedades autoinmunes subepidérmicas, en una región Central de Alemania, en un periodo de 85 meses se estudió una población de 1.7×10^6 , encontrando un total de 61 casos de penfigoide ampuloso (6.62xmil), y 8 casos de penfigoide cicatrizal (0.87xmil). ¹⁰

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION Y VARIANTES CLINICAS DEL PENFIGOIDE

Basándose en los estudios de inmunoelectromicroscopia electrónica han sido publicadas diversas formas clínicas de penfigoide ampollosos, estos estudios indican depósitos de inmunorreagentes en la misma posición de la membrana basal.

A continuación se describirán las diferentes formas clínicas reportadas en la literatura.

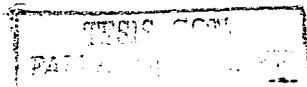
1. PENFIGOIDE AMPOLLOSO

A.- Penfigoide ampollosos generalizado

Constituye la forma más común, representa el 70 al 85% de los casos, generalmente se presenta en personas de edad avanzada, y la edad de inicio oscila entre los 60 y los 70 años. Las lesiones cutáneas características son las ampollas tensas al menos en la fase inicial, son de gran tamaño, miden de 10 a 30 mm de diámetro o más. Su contenido inicialmente es un líquido claro que se torna finalmente hemorrágico. Estas ampollas asientan sobre zonas eritematosas o eritematoedematosas, en algunas etapas iniciales pueden ser precedidas por la presencia de placas "urticarianas" pruriginosas hasta uno a ocho meses antes de la aparición de las ampollas, al romperse éstas se producen grandes erosiones de la piel, acompañándose de exudado, formación de costras melicéricas y sanguíneas y pueden infectarse de manera secundaria; con la resolución de la ampolla puede haber pigmentación residual y atrofia superficial. (Figura 1)

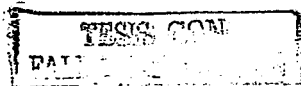


Figura 1. Topografía de penfigoide ampollosos



Las ampollas pueden aparecer en cualquier lugar de la superficie cutánea pero se inician habitualmente en las extremidades donde son más numerosas, la topografía puede ser localizada o diseminada, a menudo presentan una disposición simétrica, las localizaciones más frecuentes son las superficies de flexión de los brazos y piernas, ingles, axilas y parte inferior del abdomen. ¹¹

El prurito es muy variable desde nulo a intenso y generalizado, a veces es el primer síntoma de la enfermedad. El signo del Nikolsky está ausente, sin embargo, no es raro que la presión cause despegamiento de la epidermis. Nell menciona que las lesiones a las mucosas se presentan en el 10 al 40% de los pacientes, siendo la mucosa oral la más afectada, observándose cierta tendencia a respetar los labios. ¹²



El diagnóstico se establece por medio de inmunofluorescencia, y el diagnóstico diferencial se establece principalmente con eczema dishidrótico. Las lesiones pueden extenderse a los sitios típicos de penfigoide incluyendo la mucosa oral.¹⁷

C.- Penfigoide polimórfico

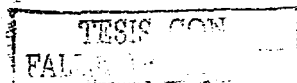
Honeyman y cols. Mencionan esta variedad la cual comparte manifestaciones clínicas e histológicas de dermatitis herpetiforme y penfigoide ampolloso. Clínicamente se presenta la coexistencia de ampollas grandes y pequeñas. Este grupo de pacientes no presentan síntomas de mala absorción, la mucosa yeyunal se encuentra respetada y la respuesta terapéutica a la sulfapiridina o a la diaminodifenilsulfona no es tan impresionante como en la dermatitis herpetiforme.

D.- Penfigoide vegetante

Esta es una variante rara que clínicamente recuerda al pénfigo vegetante con lesiones verrugosas, vegetantes y purulentas en zonas de pliegues. Hasta 1994 solo se habían reportado seis casos de esta variedad. La inmunofluorescencia e histología revelan hallazgos compatibles con penfigoide ampolloso. Clínicamente se pueden observar múltiples placas eritematosas simétricas bien delimitadas localizadas en las axilas, pliegues submamaños y cuello. Las placas pueden tener un aspecto vegetante, el signo de Nikolsky es negativo.^{18,19}

E.- Penfigoide nodularis

Descrito por primera vez en 1979 por Provost. Esta variedad se presenta como pápulas o nódulos, pruriginosos semejantes a las lesiones del prurigo nodular situadas en superficies de extensión de las extremidades, espalda y piel cabelluda. También pueden presentarse vesículas y ampollas de contenido claro sobre una piel de apariencia normal, eritematosa o hiperpigmentada. Puede dejar cicatriz. Tani, et al, han sugerido que el rascado continuo de los nódulos pruriginosos podría modificar la antigenicidad de la zona de la membrana basal y liberara antígenos alterados responsables de la formación de anticuerpos contra la zona de la



membrana basal. Otra explicación sería que los nódulos se desarrollan como consecuencia del rascado persistente en individuos con penfigoide ampolloso subclínico. Hasta el momento solo se han reportado 17 casos de esta variante clínica.^{20, 21}

F.- Penfigoide vesicular

Se caracteriza por una erupción crónica, que evoluciona por brotes, usualmente diseminados a cabeza, tronco y extremidades; las ampollas tienden a ser pequeñas, tensas y tienden a formar grupos, el cuadro clínico es muy parecido a la dermatitis herpetiforme, algunas veces progresa al típico penfigoide ampolloso. La resolución de las lesiones no deja cicatrices.²²

2. PENFIGOIDE CICATRIZAL

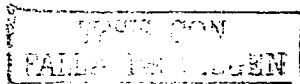
El penfigoide cicatrizal es otra forma clínica de penfigoide, tiene dos tipos principales: el tipo mucutáneo llamado también penfigoide benigno de las mucosas o pénfigo ocular (Lotart y Jacob) y el tipo cretáceo denominado cutáneo o penfigoide crónico localizado (Brunsting y Perry) ambos están caracterizados por su curso crónico y tendencia cicatrizal.²³

A.- Penfigoide cicatrizal tipo mucucutáneo (penfigoide benigno de las mucosas o de Lotart y Jacob)

Es una entidad clínica que se caracteriza por la presencia de ampollas en las mucosas las cuales son recidivantes y al curar dejan cicatrices, ocasionalmente se observan en piel. La afección oral y ocular son las más constantes. La afección oral se encuentra en casi el 100% de los pacientes y la ocular en el 61 a 89% de los casos. (Figura 2). También pueden afectarse otras mucosas como nariz, faringe, laringe y traquea, esófago, área genital y ano.²⁴



Figura 2. Penfigoide cicatrizal mucocutáneo



B.- Penfigoide cicatrizal tipo cutáneo (Brunsting-Perry)

Fue descrito por primera vez en 1957 por Brunsting y Perry. Se trata de una forma clínica que se caracteriza por la presencia de vesículas o ampollas tensas, únicas o agrupadas generalmente sobre una base eritematosa, localizada sobre todo en cabeza y cuello que dejan cicatrices atróficas. Generalmente respeta las mucosas. Afecta preferentemente varones, a partir de los 50 años. Las lesiones tienden ser recidivantes muy pruriginosas, de curso crónico. ²⁴

C.- Penfigoide oral localizado

Este termino fue propuesto por Rogers y cols. para la gingivitis descamativa que algunas veces evoluciona hacia penfigoide cicatrizal.

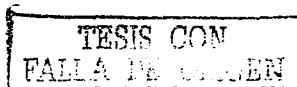
Clínicamente se observan áreas difusas de eritema en las encías con áreas de formación de ampollas, que en el estudio histopatológico presentan hallazgos de penfigoide ampolloso.

La evolución es lenta, mejoran con esteroides tópicos o sistémicos. ²⁵

3.- PENFIGOIDE AMPOLLOSO EN NIÑOS

Los niños y adolescentes son afectados con menor frecuencia. El cuadro clínico es similar al adulto en su forma generalizada. La mayoría de los niños desarrollan la enfermedad después de los 8 años de edad. En los infantes en los que la enfermedad se presenta antes del año de edad se afectan principalmente las palmas y plantas. Generalmente tienen un curso benigno con una remisión clínica antes del año de edad. ²⁶

Los estudios de histología e inmunofluorescencia demuestran hallazgos compatibles con penfigoide ampolloso. ^{27, 28} Se ha señalado la asociación con enfermedades sistémicas como colitis ulcerativa, lupus eritematoso y glomerulonefritis membranosa. El tratamiento inicial es a base de corticoesteroides tópicos; si la enfermedad afecta grandes extensiones entonces requiere de prednisona sistémica.



Neil Korman en 1987 comenta dos variantes clínicas que ya habían sido señaladas originalmente por Liu y cols. Estas variantes son: penfigoide eritrodérmico y penfigoide hiperqueratósico.

Penfigoide eritrodérmico

Variedad clínica muy rara del penfigoide generalizado, su forma de presentación inicial es con la presencia de ampollas tensas y grandes que asientan sobre una piel aparentemente normal, posteriormente evolucionan hacia la eritrodermia.²⁹

En 1982 Tappeiner reportó un caso de un paciente que empezó con ampollas y evolucionó en 3 semanas a eritrodermia generalizada.³⁰

También existe en la literatura un reporte reciente de un paciente con eritrodermia y la ausencia total de ampollas cuyo diagnóstico se corrobora por medio de biopsia de piel y determinación de anticuerpos antimembrana basal.³¹

Penfigoide hiperqueratósico

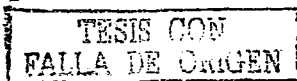
Es una variedad clínica del penfigoide localizado. Generalmente se presenta como penfigoide localizado a nivel pretibial. Las lesiones son de tipo queratósico. El estudio histológico de estas lesiones revelan ampollas subepidérmicas con hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis. La inmunofluorescencia directa demuestra un depósito lineal en la membrana basal de IgG y C3.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA

Antígenos del penfigoide ampolloso

En los pacientes con penfigoide se han identificado básicamente 2 antígenos uno de 230 kDa denominado *BPAG1* y otro de 180 kDa denominado *BPAG2*, ambos proteínas hemidesmosomales.³² *BPAG1* se localiza intracelularmente y se asocia con la placa hemidesmosomal y *BPAG2* es una glicoproteína transmembrana con un dominio extracelular de aproximadamente 1000 aminoácidos.³³

Algunos pacientes presentan anticuerpos contra alguno de estos dos antígenos, mientras que otros los desarrollan contra ambos el factor que determina que

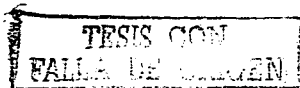


anticuerpos se desarrollaran aun se ignora. Sin embargo existe un reporte por Jiao y cols, en el que se observó una asociación con el género del paciente, los anticuerpos contra el antígeno de 180 kDa se encontraron con mayor frecuencia en hombres mientras que los anticuerpos contra el antígeno de 230 kDa se detectaron por igual en ambos sexos. ³⁴

Por medio de la inmunoprecipitación de extractos de queratinocitos cultivados y el análisis inmunológico con la técnica de Western Blot de extractos epidérmicos se demostró que, esencialmente, todos los pacientes con penfigoide ampolloso tienen anticuerpos contra una molécula de 230kDa. Esta molécula también denominada **BPAG1** pertenece a una familia de genes que incluyen a la desmoplaquina I, proteína de la placa desmosómica importante para anclar los filamentos intermedios de queratina al desmosoma. ^{35, 36}

Estudios inmunohistoquímicos revelaron que la mayoría de los pacientes con penfigoide ampollar, así como aquellos con herpes gestacional, también tienen autoanticuerpos contra una molécula de 180 Kda, denominada **BPAG2**. ³⁷

Se postula que el primer paso en la formación de la ampolla es la unión del antígeno del penfigoide ampollar. La fijación de la inmunoglobulina a la membrana basal activa la cascada clásica del complemento. Los componentes activados del complemento provocan la quimiotaxis de los leucocitos así como la degranulación de los mastocitos. Los productos liberados por los mastocitos, a su vez, producen la quimiotaxis de eosinófilos a través de mediadores como el factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia. Se demostró la presencia de estos mediadores en el líquido de las ampollas del penfigoide ampollar. Finalmente, las proteasas de los leucocitos y mastocitos provocan la separación dermoepidérmica.



PENFIGOIDE AMPOLLOSO Y ASOCIACIONES

Penfigoide ampolloso asociado a cáncer

Existen varios comunicados de la asociación del penfigoide ampolloso a cáncer de pulmón, mama, genitales, tracto urinario, tracto gastrointestinal, páncreas y bazo. Sin embargo, el contexto general de esta asociación es de baja incidencia. ³⁸

Venning y cols ³⁹ señalaron una incidencia de 17.9% de penfigoide ampolloso y enfermedad maligna en 84 pacientes con seguimiento de 14 años y una edad promedio de 73.9 años, comunicaron el siguiente orden de frecuencia de neoplasias: mama, bronquios, linfoma (Enfermedad de Hodgkin y linfoma de células T cutáneo), vejiga, próstata, colon, melanoma y cáncer uterino. ^{40, 41}

Hadi y cols. ¹⁷ realizaron un seguimiento por espacio de siete años a un grupo de 50 pacientes con penfigoide ampolloso e identificaron únicamente tres pacientes con neoplasia a nivel pulmonar y colon, así mismo, Linfelof y cols. reportaron en un amplio estudio la baja incidencia asociada a malignidad en 497 pacientes con penfigoide ampolloso. ⁴²

Penfigoide ampolloso asociado a otras enfermedades

También existe la asociación de penfigoide ampolloso con múltiples enfermedades de origen autoinmune; sin embargo, la incidencia de tal asociación es baja. ⁴³

Entre dichas enfermedades se encuentran la Diabetes Mellitus, psoriasis, artritis reumatoide, liquen plano, anemia perniciosa, LES, colitis ulcerosa, alopecia areata, vitiligo, polimiositis, esclerosis múltiple, hipertiroidismo, miastenia gravis asociada a timoma, cirrosis biliar primaria, acantosis palmares, nefritis por complejos inmunes y pénfigo vulgar. ^{44, 45}

La coexistencia de penfigoide ampollar y liquen plano, denominada liquen plano penfigoide, está bien documentada. Estos pacientes muestran rasgos clínicos, histológicos e inmunopatológicos de ambas enfermedades. Los autoanticuerpos de los pacientes con liquen plano penfigoide se unen al BPAG2. ⁴⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES PRECIPITANTES Y FÁRMACOS QUE INDUCEN PENFIGOIDE

La mayoría de los casos de penfigoide ampolloso ocurren de forma esporádica y generalmente no se relaciona con factores precipitantes, embargo, existen reportes que señalan a la luz ultravioleta como posible factor precipitante. Existen también informes de que ciertos fármacos pueden inducir esta enfermedad tales como la furosemida, D-penicilamina, fluoracilo tópico, benzoato de bencilo, penicilina potásica, sulfonamidas, captopril, indometacina, oro, psoralenos y recientemente ciprofloxacina.^{47, 48} El penfigoide ampolloso inducido por fármacos puede tener un curso agudo (resolución al momento de retirar el fármaco desencadenante) o un curso crónico con exacerbaciones. La patogénesis aún es desconocida. La susceptibilidad genética podría jugar un papel importante.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de penfigoide ampolloso se establece tomando en cuenta varios parámetros: Clínico, histopatología, inmunofluorescencia, microscopia electrónica.

Histopatología

Para observar los cambios característicos del penfigoide ampolloso, es necesario realizar una biopsia de una ampolla intacta y reciente (menos de 24 hs), con la tinción de hematoxilina y eosina, se observa en la fase inicial cambios de dos tipos: una hendidura subepidérmica que contiene material amorfo pero sin células y separación dermoepidérmica y la presencia de eosinófilos.^{3,4}

Lo más característico en el penfigoide ampolloso es una ampolla subepidérmica con epidermis normal formando el techo (Figura 3), el piso corresponde a las papilas dérmicas y algunas veces se observan remanentes de epidermis adheridas a estas proyecciones.



Figura 3. Ampolla subepidérmica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El contenido de la ampolla puede ser fibrina englobando un número variable de suero y células, hay predominio de eosinófilos, con algunos polimorfonucleares y glóbulos rojos; también pueden estar presentes células mononucleares y células epiteliales libres (Figura 4).



Figura 4.- Infiltrado Inflamatorio.

Después de 24 hrs. la regeneración de la epidermis en la base de la ampolla comienza de la perifería y gradualmente se extiende hacia la base, resultando en aparente ampolla intraepidérmica. La necrosis de la epidermis es común en las lesiones de mayor tiempo de evolución. En algunos casos el penfigoide ampoloso puede presentarse histológicamente como espongiosis eosinófilica sin una ampolla subepidérmica.

Las variantes del penfigoide ampoloso muestran algunos datos característicos, en la vesicular las ampollas son pequeñas, mientras que en el penfigoide vegetante y el nodular las lesiones muestran acantosis prominente, además de hiperqueratosis y papilomatosis.

Microscopía de inmunofluorescencia

Se han encontrado variaciones regionales en el antígeno del penfigoide ampoloso, por lo que se recomienda tomar la biopsia en áreas de flexión, ya que parece haber una mayor expresión antigénica en estos sitios.⁴⁹

Inmunofluorescencia directa (IFD)

La inmunofluorescencia directa de la piel perilesional de pacientes con penfigoide muestra inmuno reactantes depositados con un patrón lineal en la membrana basal epidérmica. Se observa C3 en casi todos los pacientes, a veces como único

inmunorreactante (Figura 5); sin embargo en la mayoría de los pacientes también se encuentra IgG.

La mayoría de los estudios señalan que un 45 a 90% de los pacientes tienen depósitos de IgG y un 80 a 100% depósitos de C3. En aproximadamente 25% se observan depósitos lineales de IgA e IgM, y en forma más rara depósitos de IgD e IgE.



Figura 5.- Depósitos de C3 en Unión Dermoepidérmica

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Por medio de la IFI, aproximadamente 70% de los pacientes con penfigoide ampolloso presentan anticuerpos circulantes tipo IgG antimembrana basal, sin embargo también se han comunicado anticuerpos IgE e IgA con menos frecuencia.

Si se incuba primero el sustrato de la inmunofluorescencia en NaCl 1 M para separar la epidermis de la dermis a nivel de la lámina lúcida, un porcentaje aún mayor de pacientes tendrá anticuerpos circulantes detectables. Otra ventaja es que los anticuerpos del penfigoide ampollar se fijan al techo de la ampolla y pueden diferenciarse así de los anticuerpos de los pacientes con epidermolisis ampollar adquirida, los cuales se unen a la base (es decir, el lado dérmico).

Recientemente Dopp y cols. reportaron que existe una relación entre la remisión clínica del penfigoide ampolloso y la disminución de los niveles séricos de IgE y las diferentes subclases de IgG reactivas con BPAG1 NC16A.⁵⁰

Microscopia inmunoelectrónica

Se encuentran depósitos de IgG a nivel de la lámina lúcida y hemidesmosomas.



Microscopia electrónica

Los estudios ultraestructurales demostraron que la formación de las ampollas se produce en la lámina lúcida. Con la formación de las ampollas hay una pérdida de filamentos de anclaje y hemidesmosomas. La degranulación de los leucocitos del infiltrado produce fragmentación, y, por último, pérdida de la lámina densa.

Laboratorio clínico

Se solicita biometría hemática para descartar eosinofilia periférica que se puede presentar hasta en el 50% de los pacientes, así como un perfil de inmunoglobulinas séricas debido a que la IgE se puede encontrar elevada en casi la mitad de los pacientes además de que se correlaciona con la presencia de prurito.¹⁷

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnostico diferencial se establece básicamente con las otras entidades que se acompañan de ampollas subepidérmicas.

Herpes gestacional

Se presenta en mujeres de 15 a 45 años de edad. Es una enfermedad vesículo ampollosa del embarazo que puede ocurrir en cualquier etapa del mismo. Sin embargo es más frecuente al inicio del segundo trimestre. Afecta predominantemente abdomen, glúteos y extremidades y se caracteriza por la presencia de ampollas y vesículas acompañadas de intenso prurito. Histológicamente se observa una ampolla subepidérmica con un contenido de abundantes eosinófilos. En la IFD se presenta un depósito lineal de IgG en el 30% de los pacientes y C3 en un 100 %. La IFI detecta el llamado factor de herpes gestacional hasta en un 25-50% de los casos. Esta dermatosis se resuelve espontáneamente durante el posparto, pero existen recurrencias en los embarazos subsecuentes.

Katz la considera una enfermedad independiente del penfigoide ampoloso por las siguientes razones: el herpes gestacional ocurre en mujeres embarazadas jóvenes por corto periodo y se exacerba con los anticonceptivos orales; las histología muestra

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

queratinocitos basales necróticos, además de que se observa más complemento en comparación con los anticuerpos del penfigoide ampolloso.¹²

Dermatitis herpétiforme

La edad promedio de inicio de esta enfermedad es entre los 20 y 50 años de edad. La distribución de las lesiones es simétrica y principalmente sobre áreas de flexión, cuello, codos y espalda.

El aspecto es polimorfo, se observan pápulas, vesículas y ampollas pequeñas, acompañado de intenso prurito. Estas lesiones se exacerban con la ingesta de alimentos que contienen gluten. Aproximadamente el 8 % de los pacientes presenta síntomas clínicos de enteropatía por gluten y enfermedad de Graves-Basedow. Se ha encontrado una alta incidencia de HLA A1, B8 y DR3.

Histológicamente es frecuente observar la presencia de microabscesos polimorfonucleares en las papilas dérmicas. Por IFD se observa depósito granular de IgA en un 80 a 90% de los casos y en un 10 a 20% se observa un depósito lineal.⁵¹

En la IFI se detectan anticuerpos circulantes de la clase IgA en un 2% con depósito granular y en un 30% se observan inmunorreagentes en la sublámina densa, mientras que en el patrón lineal los inmunorreagentes se presentan a nivel de la lámina lúcida o sublámina densa.

Su curso clínico es crónico con remisiones y exacerbaciones.

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten y la administración de sulfonas.

Enfermedad por depósito IgA lineal y enfermedad ampollar crónica de la infancia

La enfermedad por depósito de IgA lineal es una dermatosis ampollosa autoinmune rara, que se caracteriza por la presencia de depósitos lineales de IgA en la membrana basal. Anteriormente se creía que era una manifestación de la dermatitis herpétiforme; sin embargo, actualmente gracias a los estudios de inmunopatología e inmunogenética y por su falta de asociación con la enteropatía sensible al gluten se sabe que es una entidad aparte.⁵²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La enfermedad ampollar crónica de la infancia es una enfermedad ampollar rara que se presenta principalmente en niños menores de 5 años de edad y tiene un patrón idéntico de depósitos homogéneos lineales de IgA en la membrana basal epidérmica.

53

La enfermedad por depósito IgA lineal se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores de 30 años. Estas lesiones consisten en vesículas, papulas y pequeñas ampollas agrupadas. El prurito es un síntoma muy importante. Su topografía de predilección son las superficies extensoras como hombros, rodillas, nalgas y presentan una distribución simétrica.

En el estudio histopatológico se observa una ampolla subepidérmica con colecciones de neutrófilos en la membrana basal y en ocasiones en la dermis papilar. Por medio de inmunofluorescencia directa se observa depósito de IgA con un patrón lineal. También puede haber depósito de IgG y C3. El tratamiento de elección es a base de dapsona o sulfapiridina obteniendo excelentes resultados.

Epidermolisis ampollosa adquirida

Es una enfermedad ampollosa subepidérmica crónica del adulto, asociada a autoinmunidad contra el colágeno de tipo VII presente en las estructuras de las fibrillas de anclaje ubicadas en la unión demoe epidérmica. Es inducida por microtraumatismos, la edad de inicio es generalmente entre los 40 y 80 años de edad. Las lesiones se presentan en una distribución acral y afecta también las superficies extensoras de las extremidades.

Desde el punto de vista histológico se observa una ampolla subepidérmica rica en neutrófilos. Por medio de inmunofluorescencia directa se observa depósito lineal de IgG en un 100% de los pacientes y ocasionalmente se pueden encontrar depósitos de IgA, IgM y C3.

Por IFI se observan IgG circulantes en hasta 25 a 75% de los pacientes. La microscopía inmunoelectrónica permite diferenciar esta enfermedad del penfigoide ya que la IgG en la epidermolisis ampollar adquirida se encuentra por debajo de la

lámina densa, en las fibrillas de anclaje, mientras que en el penfigoide ampollar la IgG está estrechamente asociada a los hemidesmosomas de las células basales.⁵⁴ Finalmente los autoanticuerpos de los pacientes con epidermolisis ampollosa adquirida se ligan a la colágena tipo VII.

El tratamiento se encamina al uso de esteroides y/ o inmunosupresores.

Eritema multiforme

El eritema multiforme es una dermatosis aguda mucocutánea autolimitada; al principio se acompaña de fiebre y síntomas generales; las lesiones cutáneas son acrales, centripetas, simétricas y polimorfas, constituidas por eritema, pápulas, vesículas, ampollas y placas urticarianas que evolucionan en dos o cuatro semanas; pueden ser recurrentes; puede ser causado por agentes infecciosos o fármacos.

En la histopatología se observan ampollas subepidérmicas, además puede haber necrosis de la epidermis, degeneración hidrópica de la basal y en dermis papilar hay edema e infiltrado linfocitario perivascular con neutrófilos y eosinófilos.⁵⁵

TRATAMIENTO

El penfigoide ampollosa es una enfermedad que puede autolimitarse, la duración de este proceso es muy variable, va desde meses hasta años. Cerca de la mitad de los pacientes tratados presentan remisión de la enfermedad a los 6 a 8 meses, pero pueden continuar hasta por 3 años o más.^{56, 57}

La base del tratamiento es la administración de glucocorticoides sistémicos. La mayoría de los pacientes con enfermedad diseminada o generalizada se controlan con 0.5 a 1 mg/kg/ día de prednisona. El penfigoide localizado puede ser tratado en forma exitosa con la aplicación de glucocorticoides tópicos.⁵⁸ Se puede recurrir a agentes inmunosupresores como la azatioprina para disminuir la dosis de glucocorticoides.

Los pulsos intravenosos de metilprednisolona a altas dosis también han demostrado su eficacia.

En una minoría de pacientes las sulfonas pueden resultar eficaces, según informes la dapsona y la sulfapiridina controlan la actividad de la enfermedad en el 15 al 44% de los pacientes con penfigoide ampolloso.⁵⁹

Un creciente número de informes han descrito el tratamiento exitoso de algunos casos de penfigoide ampolloso con tetraciclinas y nicotinamida, o variaciones de estas, como eritromicina y nicotinamida o tetraciclinas solamente.⁶⁰⁻⁶³

En una pequeña cantidad de pacientes, otros tratamientos han demostrado ser eficaces como la utilización de metotrexate, clorambucilo, plasmáferesis y gammaglobulina intravenosa.⁶⁴

Otros inmunosupresores como el mofetil micofenolato ha demostrado también cierta eficacia.⁶⁵

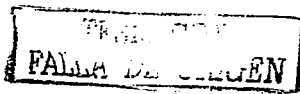
Recientemente también se reportó el tratamiento del penfigoide ampolloso con antagonistas de los receptores de leucotrienos.⁶⁶

PRONOSTICO

La evolución es crónica, en brotes de variable intensidad y frecuencia, pueden presentar remisiones y exacerbaciones espontáneas, aunque las recidivas suelen ser más leves que el episodio inicial.

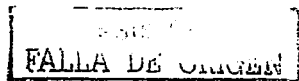
El pronóstico generalmente es bueno, tras un ciclo de corticoesteroides sistémicos el 75% entran en una remisión clínica prolongada. La mortalidad es relativamente baja, pero la enfermedad puede resultar fatal durante su fase activa, particularmente en los pacientes ancianos o debilitados.

Antes del advenimiento de los corticoesteroides las cifras de mortalidad se estimaban en aproximadamente el 30%. Lever reportó el curso natural de la enfermedad en 30 de los pacientes adultos sin tratamiento y el periodo de seguimiento fue de tres a quince años fallecieron 8 de estos pacientes (27%), en este estudio la edad demostró ser un factor pronóstico importante, encontrándose más elevada en pacientes mayores de 65 años; de los 30 pacientes estudiados 11 (37%) presentaron remisión espontánea



después de 3 a 38 meses de enfermedad, con una media de 15 meses para la remisión espontánea. La duración más prolongada fue de 8 años en un paciente quien falleció por una causa distinta al penfigoide ampolloso, y al momento de la muerte su enfermedad se encontraba activa.¹³

En la actualidad pocos pacientes mueren de penfigoide ampolloso pues con el tratamiento se obtienen remisiones clínicas satisfactorias.



III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Justificación

Si bien el penfigoide es una enfermedad autoinmune poco frecuente, no existen estudios epidemiológicos recientes realizados en nuestra población que permitan conocer los aspectos epidemiológicos actuales de la enfermedad, identificar la existencia de otras patologías concomitantes o asociadas, identificar los grupos de edad afectados con mayor frecuencia en nuestro medio, así como identificar los factores pronósticos para así planificar una mejor atención a los enfermos con penfigoide.

Objetivos

1. Conocer los aspectos epidemiológicos y el curso clínico del penfigoide en los pacientes atendidos en la consulta de enfermedades ampollasas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.
2. Estimar la frecuencia de penfigoide ampolloso en el Hospital General de México, en el periodo comprendido entre 1977 y el 2003
3. Analizar las características histológicas de las biopsias que fueron enviadas al servicio de dermatopatología con el diagnóstico de penfigoide ampolloso.
4. Analizar las características de las inmunofluorescencias directas enviadas al Servicio de Inmunohistoquímica con el diagnóstico de penfigoide ampolloso.

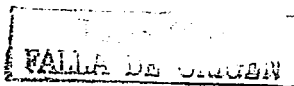
Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Universo del trabajo

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de penfigoide encontrados en el archivo de la clínica de enfermedades ampollasas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México así como los expedientes de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de penfigoide en ambos casos



confirmados por los estudios histopatológicos del Servicio de Dermatopatología y del Departamento de Inmunohistoquímica del Servicio de Patología del mismo Hospital.

Criterios de inclusión

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico comprobado por biopsia de microscopía de luz y por inmunofluorescencia directa.

Criterios de no inclusión

No fueron incluidos los expedientes de pacientes con enfermedades ampolosas autoinmunes diferentes al penfigoide

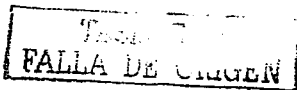
Criterios de exclusión

Se excluyeron los expedientes de los pacientes en quienes no hubo confirmación histológica del padecimiento, y aquellos que no contaron con el reporte de inmunofluorescencia así como expedientes con datos incompletos que imposibilitaran incluirlos en el análisis estadístico.

Procedimiento

Se revisaron todos los expedientes clínicos encontrados en los archivos de la Clínica de Enfermedades Ampolosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, así como los expedientes de hospitalización con el diagnóstico de penfigoide ampoloso seleccionándose los que cumplieron con los criterios de inclusión. Para la confirmación diagnóstica se revisaron los archivos del Servicio de Dermatopatología y del Departamento de Inmunohistoquímica del Servicio de Patología del mismo hospital.

Se obtuvieron los siguiente datos: iniciales del paciente, número de expediente, fecha de estudio, edad, género, lugar de origen, fecha de inicio, tipo de penfigoide, sitio de afección inicial, afección de mucosas, reporte de histopatología, reporte de inmunofluorescencia, presencia de eosinofilia periférica, tratamiento inicial, número de recaídas, número de visitas medicas, tratamiento en última visita, tiempo de seguimiento medico, remisión clínica, complicaciones, número de días de



hospitalización, asociación a neoplasias, enfermedades asociadas, y en caso de defunción motivos.

Análisis estadístico: Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

Fecha
FALLA DE ORIGEN

IV. RESULTADOS

Se encontraron un total de 56 biopsias con diagnostico de penfigoide, sin embargo en 18 de estos casos no se pudieron obtener los resultados de inmunofluorescencia directa, además en 4 casos no se observaron depósitos de inmunocomplejos por lo que solo se analizaron los 34 casos completos.

Género

De los pacientes con penfigoide el 67.65% (23) fueron del sexo femenino y el 32.35% (11) fueron del sexo masculino. La proporción mujer: hombre fue 2.09 : 1. (Tabla 1)

Tabla 1. Género en Penfigoide

Sexo	No pacientes	%
Femenino	23	67.65
Masculino	11	32.35
Total	34	100

Fuente: Clínica de Enfermedades ampollasas del Hospital General de México

Edad

La edad promedio del grupo fue de 65 años (D.E 15.09) con un rango de 21 a 84 años. La frecuencia de casos por grupo de edad fue mayor en la séptima y octavas décadas, es decir, en los grupos de 61 a 70 años (38.24%) y de 71 a 80 años (26.47%). (Tabla 2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Distribución por grupos de edad

Grupo de edad	No casos	%
21-30	1	2.94
31-40	2	5.88
41-50	4	11.76
51-60	1	2.94
61-70	13	38.24
71-80	9	26.47
81-90	4	11.76
TOTAL	34	100.00

Fuente: Clínica de Enfermedades ampollosas del Hospital General de México

Lugar de origen

La mayoría de los casos vistos provenían del Distrito Federal. (35.29%) y del Estado de México (17.64%) (Tabla 3)

FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Frecuencia de casos por Entidad Federativa

Lugar de origen	Número de casos	%
Chiapas	1	2.94
Distrito Federal	12	35.30
Estado de México	6	17.65
Guerrero	1	2.94
Guanajuato	2	5.88
Hidalgo	1	2.94
Morelos	1	2.94
Oaxaca	3	8.82
Puebla	1	2.94
Veracruz	1	2.94
Yucatán	1	2.94
Zacatecas	1	2.94
Se ignora	3	8.82
Total	34	100

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas del Hospital General de México

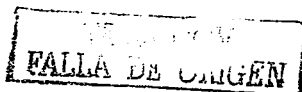
Tipo de Penfigoide

Se encontraron 32 casos de penfigoide ampolloso (94.12%) y 2 casos de penfigoide cicatrizal (5.88%). (Tabla 4)

Tabla 4. Tipo de Penfigoide

Tipo de Penfigoide	Número de casos	%
Ampolloso	32	94.12
Cicatrizal	2	5.88
Total	34	100 %

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas del Hospital General de México



Topografía de inicio

La topografía inicial del penfigoide se refirió con mayor frecuencia en el tronco en 11 pacientes (32.35%). (Tabla 5)

Tabla 5. Topografía de inicio

Región corporal afectada	Frecuencia	%
Cabeza	8	23.53
Cuello	4	11.76
Tronco	11	32.35
Miembros superiores	6	17.65
Miembros inferiores	4	11.76
Sin información	1	2.94
Total	34	100

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas del Hospital General de México

Afección de mucosas

En 10 pacientes (29.41%) se encontró afección de mucosas. La mucosa oral fue la afectada en 8 pacientes (23.52%), en 1 paciente (2.94%) se encontró afección de la mucosa anal y en otro paciente (2.94%) afección de la mucosa genital. (Tabla 6)

Tabla 6. Frecuencia de afección de mucosas

Mucosa afectada	No. de casos	%
Oral	8	23.52
Anal	1	2.94
Genital	1	2.94
Total	10	29.41

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas del Hospital General de México

TESIS
FALLA DE ORIGEN

Tiempo de evolución

El tiempo promedio de evolución de este padecimiento al momento de ser valorado el paciente por primera vez fue de 28.79 semanas (7 meses y 2 semanas). Con un rango de 2 semanas a 240 semanas (60 meses) (5 años).

Hospitalización

Se encontró que 26 pacientes es decir el 76.47% de los pacientes estuvieron hospitalizados, 3 pacientes (8.82%) fueron tratados de manera ambulatoria y en 5 pacientes (14.70%) no se pudo obtener esta información. El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 62.73 días. (Tabla 7)

Tabla 7. Frecuencia de hospitalización

Hospitalización	Frecuencia	%
Si	26	76.47
No	3	8.82
Se ignora	5	14.70
Total	34	100

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas del Hospital General de México

Tratamiento inicial

Tras su primera valoración en nuestro servicio, 17 pacientes (50%) recibieron prednisona oral, 14 (41.17%) DDS, 6 (17.64%) tetraciclina, 5 (14.70%) dicloxacilina, 2 (5.88%) ácido nicotínico, 1(2.94%) eritromicina, en 5 pacientes (14.70%) no se obtuvo esta información.

Enfermedades asociadas

Se encontraron enfermedades asociadas en 21 pacientes (61.76%). Las enfermedades sistémicas asociadas con mayor frecuencia fueron la Diabetes Mellitus en 5 pacientes (14.70%), hipertensión arterial sistémica en 5 (14.70%), también se encontraron 3 (8.82%) con enfermedad cerebrovascular, 3(8.82%) con anemia normocítica normocrómica, 3 (8.82%) con hiperplasia prostática, 2 con

insuficiencia renal crónica (5.88%), 2 con parasitosis intestinal, 1 (2.94%) con artritis reumatoide, 1 (2.94%) con osteoporosis, 1 (2.94%) con demencia sénil, 1(2.94%) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1 (2.94%) con complejo vasculocutáneo de pierna, y 1 con enfermedad ácido péptica (2.94%). El hallazgo dermatológico mas frecuente fue la tiña de las uñas en 8 pacientes (23.52%) y 1 paciente (2.94%) presentó vitiligo en la región genital. En 5 (14.70%) no se encontraron enfermedades asociadas.

En 6 pacientes (17.64%) no se obtuvo esta información. En la **Tabla 8** se enumeran las enfermedades asociadas que se refirieron en los expedientes de los pacientes. Cabe mencionar que algunos pacientes presentaban mas de una enfermedad, por ejemplo hipertensión y diabetes.

Tabla 8. Frecuencia de enfermedades asociadas

Enfermedad asociada	Número de casos	%
Anemia normocítica-normocrómica	3	8.82
Artritis reumatoide	1	2.94
Complejo vasculo-cutaneo	1	2.94
Demencia senil	1	2.94
Diabetes Mellitus	5	14.70
Enfermedad ácido péptica	1	2.94
Enfermedad pulmonar obstructiva	1	2.94
Enfermedad cerebro vascular	3	8.82
Hiperplasia prostática	3	8.82
Hipertensión arterial sistémica	6	14.70
Insuficiencia renal crónica	2	5.88
Osteoporosis	1	2.94
Parasitosis intestinal	2	5.88
No enfermedades	6	17.64
Sin información	5	14.70

Fuente: Clínica de Enfermedades Ampoliosas del Hospital General de México

Asociación a neoplasias

En este estudio no se encontró una asociación a neoplasias.

Hallazgos de Histopatología

Se analizaron 34 biopsias, en donde en 30 casos se observaron las ampollas subepidérmicas (88.24%), en 3 biopsias (8.82%) solo se observó desprendimiento subepidérmico y en 1 (2.94%) vesícula subepidérmica .

El contenido de la ampolla fue fibrina en 26 casos(76.47%), eosinófilos en 13 (38.23%) y neutrófilos en 9 (26.47%). En dermis se encontró un infiltrado predominante de eosinófilos en 19 biopsias (55.88%), y neutrófilos en 12 (35.29%) y necrosis de la epidermis en 3 (8.82%) y necrosis de la dermis superficial en 1 biopsia (2.94%). (Tabla 9)

Tabla 9. Frecuencia de hallazgos de histopatología

Hallazgo	Número de casos	%
Ampolla subepidérmica	30	88.24
Desprendimiento subepidérmico	3	8.82
Vesícula subepidérmica	1	2.94
Total	34	100%

Fuente: Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México

Datos de Inmunofluorescencia

Los depósitos de inmunocomplejos encontrados con mayor frecuencia fueron IgG en 27 pacientes (79.41%), C3 en 25 pacientes (73.52%) y fibrinógeno en 18 pacientes (52.94%) a nivel de la unión dermoepidérmica con un patrón lineal. (Tabla 10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. Depósito de Inmunocomplejos

Inmunocomplejo	Frecuencia	%
IgG	27	79.41
C3	25	73.52
Fibrinógeno	18	52.94
IgM	12	35.29
IgA	8	23.52
C1q	8	23.52
C4	2	5.88

Fuente: Departamento de Inmunohistoquímica del Servicio de Patología del Hospital General de México

Alteraciones de laboratorio

Eosinofilia periférica

Se observó la presencia de eosinofilia periférica en la biometría hemática de 6 pacientes (17.64%), en 18 pacientes (52.94%) no se encontró eosinofilia periférica, y en 10 pacientes (29.41%) no se pudo obtener este dato.

Defunción.

Dos pacientes fallecieron (5.26%) durante su internamiento. La causa fue choque séptico en ambos pacientes.

V. DISCUSIÓN

Existen pocos estudios epidemiológicos publicados en la literatura mundial sobre el penfigoide. En nuestro servicio el penfigoide ocupa el segundo lugar dentro de las enfermedades ampollasas siendo el pénfigo la enfermedad ampollasa más frecuente, se ha observado que aproximadamente por cada caso de penfigoide se presentan cinco casos de pénfigo.

En nuestro estudio observamos un predominio en el sexo femenino, siendo de 1:2.09 la relación hombre- mujer, aunque en la literatura mundial no se ha reportado predominancia por ningún sexo.

La edad de inicio promedio fue de 65 años. El grupo de edad afectado con mayor frecuencia fue la séptima y octava décadas de la vida lo cual concuerda con lo publicado en la literatura internacional.⁸

El tipo de penfigoide observado con mayor frecuencia fue el ampolloso lo cual concuerda con lo ya reportado en la literatura.^{9,10}

La topografía inicial fue referida a tronco en el 32.35% de los casos, lo cual es muy similar a la lo descrito en la literatura.

Las mucosas estuvieron afectadas en 29.41% de los casos involucrando con mayor frecuencia la mucosa oral lo cual concuerda con lo escrito internacionalmente, en donde se reporta un compromiso de las mucosas en aproximadamente el 10 al 35% de los casos siendo predominante en la mucosa oral.¹³

Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia fueron Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, ambas enfermedades crónico degenerativas frecuentes en el grupo de edad predominante de nuestros pacientes.

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la presencia de ampollas subepidérmicas en un 88.23% de las biopsias con un infiltrado predominante de eosinófilos en 55.88 %., concordando con lo documentado. En las inmunofluorescencias directas observamos en la unión dermoepidérmica depósitos de IgG en 79.41% y C3 en 73.52% con un patrón lineal, lo cual corresponde con lo ya referido en la literatura.⁴⁹ En cuanto a los hallazgos de laboratorio se observó la presencia de eosinofilia periférica en el 17.64% de los pacientes de acuerdo a lo

reportado en la literatura esta puede estar presente hasta en un 50% de los pacientes.¹⁷ En este estudio no se demostró la asociación del penfigoide con la presencia de neoplasias.

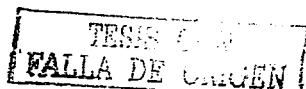
TESIS DE
FALLA DE ORIGEN

VI. CONCLUSIONES

- 1.- El penfigoide es una enfermedad poco frecuente, en el Hospital General de México se han estudiado de manera integral 34 pacientes en 26 años.
- 2.- Se observó un predominio en el género femenino con una proporción de 2.09:1
- 3.- El penfigoide ampolloso fue la variedad más frecuente en un 94.11% de los casos.
- 4.- La mayoría de los casos provenía del Distrito Federal.
- 3.- Se presenta con mas frecuencia en la séptima y octava décadas de la vida.
- 6.-La topografía de inicio más frecuente fue tronco
7. Las mucosas estuvieron afectadas en 29.41% de los casos
- 8.-El tiempo de evolución promedio al momento de la valoración de los pacientes fue de 28 semanas.
- 9.- El manejo intrahospitalario fue requerido en el 76.47% de los pacientes.
- 10.-Las enfermedades sistémicas asociadas con mayor frecuencia fueron la Diabetes Mellitas tipo 2 en 14.70% y la Hipertensión Arterial Sistémica en 14.70%..
11. Los tratamientos iniciales administrados con mayor frecuencia fueron la prednisona (50%) y la diaminodifenilsulfona (41.17%).
- 12.- Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la presencia de ampolla subepidérmica en 88.23%, con un contenido de fibrina en el 76.47% de los casos, con un infiltrado predominante en la dermis de eosinófilos en 55.88%.
- 13.-Los depósitos de inmunocomplejos presentes con mayor frecuencia en la unión dermoepidérmica fueron de IgG en 79.41% y C3 en 73.52% presentando un patrón lineal.
- 14.-En los laboratorios de rutina se encontró eosinofilia periférica en el 17.64% de los casos.
- 15.- No se encontraron neoplasias asociadas.
- 16.-Dos pacientes (5.26%) fallecieron durante su estancia intrahospitalaria a causa de choque séptico.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gomez I, Iglesias L, Uruñuela J, Penfigoide de Lever. *Actas Dermo-Sif1961*; 4: 130-134.
2. Grant J. Anhalt. Bullous Pemphigoid and cicatricial. *Dermatologic Clinics* 1990; 8: 701-716.
3. Korman NG. Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 11: 497-513.
4. Hisler B, Blumenthal N, et al. Bullous Pemphigoid in lesions. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:683.
5. Tamada Y, Yokochi K et al. Pemphigoid Nodularis. A Case with 230 Kda Hemidesmosomes antigen Associated with Bullous Pemphigoid Antigen. *J Dermatol* 1995;22:201-204.
6. Fisler R. et al: Childhood Bullous Pemphigoid: A Clinicopathologic Study and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 183-189.
7. Baykal C, Gokhan O, et al: Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:348-50.
8. Jung M, Kippes W. et al: Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:266-8
9. Bernard P, et al: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions: Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131:48
10. Zillikens D. et al: Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995; 131: 957.
11. Korman N. New immunomodulating Drugs in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clinics* 2001; 19:4.
12. Neil K. Bullous Pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 907-9.
13. Stanley J. Bullous Pemphigoid. *Dermatol Clinics* 1983; 205:10-12.
14. Tsutomu M, Takashi L, et al: Antibasement membrane zone antibodies in localized pretibial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1991; 30: 422-4

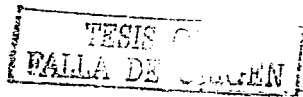


15. Liu H, Su D, et al: Clinical variants of pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986; 25: 17-18.
16. Toribio J, Quiñones P. Penfigoide crónico localizado. *Actas Dermo-sif* 1978; 28: 295-300.
17. Hadi S, Barnetson R, et al. Clinical, histological studies in 50 patients with bullous pemphigoid. *Dermatologica* 1988; 176:6.
18. Chan L, Dorman M, et al: Pemphigoid vegetans represents a bullous pemphigoid variant. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28 : 331-335.
19. Ogasawara M, Matsuda S, et al: Pemphigoid vegetans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 649-50.
20. Rodenas J, Tercedor J, et al: Penfigoide Nodular, una variedad atípica de penfigoide ampolloso. A propósito de un caso. *Actas Dermo-sif* 1996; 87: 321-325.
21. Cliff S, Holden C, et al: Pemphigoid nodular: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1997; 136: 398-401.
22. Gruber C, Owen L, et al: Vesicular pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 619-622.
23. Tamaki K, Nashiro K, et al: Cicatricial pemphigoid with Linear IgA Deposit. *J Dermatol* 1990; 17:317-321.
24. Fleming T, Korman N, et al: Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:571-91.
25. Rogers R, Sheridan P, et al: Desquamative gingivitis clinical, histopathologic immunopathologic and therapeutic observations. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 729.
26. Liang M et al: Childhood Bullous Pemphigoid: A Clinicopathologic Study and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 183-189.
27. Nagano T, Tani M, et al: Childhood bullous pemphigoid: immunohistochemical immunoelectron microscopic, and Western blot analysis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 884-8.

LIBRERIA UNIVERSITARIA
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLE

TESIS CON
FALLA DE ORIGINAL

28. Tamak K, Igarashi A, et al: Bullous pemphigoid of childhood: immunofluorescent investigation. *J Dermatol* 1988; 15: 400-4.
29. Saitoh A, Osada A, et al: Erythrodermic bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 124-125.
30. Korman N, Woods S, et al: Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1995; 133: 967-971.
31. Alonso-Llamanzares J, Dietrich S et al: Bullous pemphigoid presenting as exfoliative erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 827-30.
32. Stanley JR et al: Identification and partial characterization of pemphigoid antigen extracted from normal human skin. *J Invest Dermatol* 1984; 82:108.
33. Schmidt E, et al: New Aspects on the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Hautarzt* 2000; 51: 637-645.
34. Jiao D et al: Relation between antibodies too BP180 and gender in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 269-70.
35. Stanley JR et al: Isolation of cDNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients, autoantibodies. *J Clin Invest* 1988;82: 1864.
36. Matsuzaki Y, Katsuto T, et al: Keratinocyte Responsive Element 3: Analysis of a Keratinocyte specific Regulatory Sequence in the 230 kDa Bullous Pemphigoid Antigen Gene Promoter. *J Invest Dermatol* 2003, 120: 308-312.
37. Sawamura D, et al: Human bullous pemphigoid antigen (BPAGI): Amino acid sequences deduced from cloned cDNAs predict biologically important peptide segments and protein domains. *J Biol Chem* 1991; 266: 1255.
38. Del Pozo H, et al: Penfigoide ampoloso, purpura hiperglobulinemica y síndrome linfoproliferativo de células B. *Actas Dermo-sif* 1989; 80: 739-744.
39. Venning V, et al: The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol* 1990; 123: 439-45.
40. Su D, Oursler J, et al: Paraneoplastic pemphigus: A case with high titer of circulating anti-basement membrane zone antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 841-4.



41. Modiano P, Reichert S, et al: Bullous Pemphigoid in association with cutaneous lesions specific to a myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 136: 402-406.
42. Lindelof B, Islam N, et al: Pemphigoid and Cancer. *Arch Dermatol* 1990; 126: 66-67.
43. Callen J: Internal Disorders associated with bullous disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:107.
44. Ishiko A, et al: Combined features of pemphigus foliaceus: Immunoblot and immunoelectron microscopic studies. *Arch Dermatol* 1995; 131: 732.
45. Matsubara K, Kanauchi H, et al: Coexistence of pemphigus an bullous pemphigoid. *J Dermatol* 1995; 22: 68-71.
46. Tamada Y et al: Lichen planus pemphigoides: Identification 180 kDa hemidesmosome antigen. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 883.
47. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *J Invest Dermatol* 1991; 30: 307-312.
48. Kimyai-Asadi A, et al: Ciprofloxacin-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:5.
49. Klaus F, et al: Immunodermatology Update: the immunologically mediated vesiculo bullous disease. *May Clin Proc* 1991; 66: 187-188.
50. Dopp R, Schmidt E, et al: IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: Serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 577-83.
51. Zone J, et al: Deposition of Granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996; 132:912.
52. Chan L, et al: Linear IgA bullous Dermatosi. *Arch Dermatol* 1995; 31:1432.
53. Lear J, et al: Multiple blisters in a young boy. Linear IgA disease of childhood (Chronic bullous dermatosis of childhood). *Arch Dermatol* 1998; 134:625-628.
54. Callot-Mellot C, et al: Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1122.

TESIS DE
FALLA DE ORIGEN

55. Rzany B, et al: Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, SJS, TEN. Br J Dermatol 1996; 135:6.
56. Muramatsu T, Lida T, et al: Pemphigoid and pemphigus foliaceus successfully treated with topical corticosteroids. J Dermatol 1996; 23: 683-688.
57. Alaistar J, et al: Management of acquired bullous skin diseases. Eng J Med 1995; 333: 1475-1485.
58. Hull C et al: Topical Corticosteroids and Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol 2003; 139: 225-226.
59. Bouscarat F, et al: Treatment of bullous pemphigoid with dapson: Retrospective study of thirty –six cases. J Am Acad Dermatol 1996; 34:683.
60. Fivenson D, et al: Nicotinamide and Tetracycline therapy of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1994; 130:753.
61. Kolbach D et al: Bullous Pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. Br J Dermatol 1995; 133:88.
62. Thomas I et al: Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. J Am Acad Dermatol 1993; 28:74.
63. Hornschuh B et al: Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. J Am Acad Dermatol 1997; 36:101.
64. Hatano Y et al: Successful treatment by double-filtration plasmapheresis of patient with bullous pemphigoid: effects in vivo on transcripts of several genes for chemokines and cytokines in peripheal blood mononuclear cells. B J Dermatol 2003; 148: 573-579.
65. Nousari H, Griffin W, et al: Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 497-498.
66. Nomura A et al: Treatment of bullous pemphigoid with a leukotriene receptor antagonist. Allergy 2003; 58: 162-163.