

11212

22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

CORRELACION ENTRE LOS ANTICUERPOS
ANTIDSMOGLEINAS DETERMINADOS POR EL METODO
DE ELISA Y EL SEGUIMIENTO CLINICO DE LOS PACIENTES
CON PENFIGO VULGAR.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO AUTONOMO DEPENDIENTE



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
PRESENTA:

DRA. KARLA MORENO VAZQUEZ

[Firma manuscrita]

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO



MEXICO, D. F.

TESIS CON
CALA 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.

Colaboradores

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

Dra. Ingeborg Becker Fauser
Jefe del Departamento Inmunoparasitología.
Unidad de Medicina Experimental de la UNAM
Hospital General de México O.D.

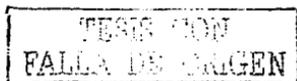
Adriana Ruiz Remigio
Bióloga
Unidad de Medicina Experimental de la UNAM
Hospital General de México O.D.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el
contenido de mi trabajo ocupacional.

NOMBRE: Karla Noreno Vázquez

FECHA: 7 octubre 2003

FIRMA: [Firma]



B

Dr. Eduardo De Anda Becerril

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
Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital General de México O.D.



1980

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

Agradecimientos

A la Dra. Gladys León Dorantes por todo su cariño y apoyo, siempre dispuesta a darme la oportunidad de realizar todas mis locuras y sueños, por todos sus consejos y enseñanzas, los cuales me servirán durante toda mi vida, y sobre todo por confiar en mí en todo momento. No tengo palabras para agradecerle todo lo que ha hecho por mí. La tendré por siempre en mi corazón.

A mis maestros Dr. Amado Saúl, Dr. Jorge Peniche, Dr. Rafael Andrade, Dra. Patricia Mercadillo a los cuales les tengo una gran admiración, siempre dispuestos a brindarme su tiempo y compartir sus valiosos conocimientos, y por hacer de mí con su experiencia, consejos y sabiduría un mejor médico cada día que pasa.

A Alexandro Bonifaz por su apoyo y cariño, nunca olvidare sus maravillosas clases, sus enseñanzas, siempre compartiendo conmigo momentos de risa. Gracias por sus consejos y sobretodo por brindarme su amistad, la cual no cambiaría por nada.

Al Dr. Enrique Peyro por sus consejos, regaños, paseos y por sus invaluable enseñanzas.

A la Dra. Ivonne Arellano por su apoyo y consejos en todo momento, por sus enseñanzas y con quien compartí momentos muy agradables.

A la Dra. Rosa María Ponce y Dra. Amelia Peniche por sus valiosas enseñanzas y por su apoyo.

Al Dr. Fernando Blancas por compartir conmigo sus conocimientos y por apoyarme en la realización de este trabajo.

A la Dra. Susana Canalizo por sus consejos, apoyo y por brindarme su amistad.

A la Dra. Carolina Palacios por su sencillez, siempre dispuesta a apoyarme y por haber compartido conmigo un viaje inolvidable en la búsqueda de un paciente.

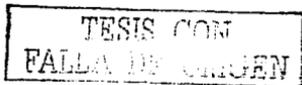
A los Doctores Griselda Montes de Oca, José Antonio Sanabria de los cuales adquirí invaluable conocimientos.

A las Doctoras Patricia Pérez Ríos y Berenice Macías, por compartir conmigo sus conocimientos, por estar siempre dispuestas a ayudarme y apoyarme con los pacientes y con las cuales pase momentos muy agradables en mi rotación por su servicio.

A la Dra. Ingeborg Becker por brindarme siempre parte de su tiempo, por su confianza, su apoyo, por compartir conmigo sus conocimientos tan fuera de serie, que sin su valiosa ayuda no sería posible realizar este trabajo.

Al Dr. Leonel Fierro por su paciencia cuando tenía que realizar mis ELISAS, por su apoyo, enseñanzas y regaños y lo más importante por brindarme su amistad.

A la Dra. Vanessa Paredes, siempre dispuesta a aconsejarme, apoyarme y ayudarme, y sobretodo por su amistad.



D

A la Dra. Teresa Barrón y Xochitl Vite por su apoyo y su amistad.

También mis agradecimientos a Adriana Ruiz por su paciencia en enseñarme gran parte de sus conocimientos, por su inmenso apoyo, por los momentos tan agradables que compartimos, y por brindarme su amistad y confianza. Sin su ayuda no sería posible terminar este trabajo.

A la Dra. Mireya Pulido y al Dr. Juan Francisco Barzallo por depositar toda su confianza en mí.

A Javier Araiza, Octavio, Marco, Margarita, Ileri y a todo el personal de micología por su gran ayuda en la realización de este trabajo, por su apoyo invaluable y por compartir conmigo sus conocimientos.

Al personal de enfermería, jefa Gloria, Bety, Anita, Rosy, Martha, Pilar, Carmelita, Raquel, Lety, Bety, Elvia por su apoyo en todos los momentos para beneficio de los pacientes.

Al resto del personal del servicio, Gaby, Tere, Lily, Hilda, Laura, Almita, Silvia a quienes les agradezco infinitamente todo su apoyo. A Sofí, por estar siempre dispuesta a ayudarnos y apoyarnos.

A Rosy siempre dispuesta a apoyarme y ayudarme en cualquier situación.

A Bere (tostada), Rocío (Rosa Chagoyán) y Gabriel por todo su apoyo, paciencia, ayuda y lo más importante por su valiosísima amistad, con los cuales he compartido momentos inolvidables, de los que he aprendido conocimientos muy valiosos. Miles de gracias por tantos momentos de risa.

A Luis Miguel y Vicente por todas sus enseñanzas, paciencia, apoyo, con los que compartí experiencias muy agradables dentro de mi rotación de Dermatopatología y por brindarme su amistad.

A Ana Paola Flores (Paolo), Guadalupe Rodríguez (Lupe), Alejandra Rosales (Winnie) y Fernando Fressán por haberme brindado su amistad, con los cuales he compartido experiencias excelentes. Mi aprecio y amistad.

A Pamela Cruz (Pamelo), Joiceilyn López, Hugo Martínez (Pilo), Paco Simental y Andrés Tirado por estar siempre dispuestos a apoyarme con los pacientes.

A Alberto, Ana Victoria, Elvia y a todos los pacientes con péngfigo por su fe y fortaleza ante la vida, por darme su confianza, y algunos de los cuales me brindaron su amistad.

Finalizó mis agradecimientos a mis amigas y compañeras Luz, Paty Pineda, Rosy, Claudia y Paty Martínez, con las que he compartido tantas experiencias buenas y malas, de las cuales aprendí a ser mejor compañera y amiga. Me llevé un gran recuerdo de todas ustedes y las tendré por siempre en mi corazón. Les deseo muchísima suerte en todos los aspectos de su vida y gracias por brindarme su amistad y su apoyo. Estoy feliz de haberlas conocido. Nunca olvidaré todo el camino que hemos recorrido juntas.

TESIS CON
FALLA DE COPIEN

E

Dedicatoria:

A Dios por estar siempre a mi lado.

A mi mamá Irene, por estar conmigo cada instante de mi vida, en los momentos de fracaso, éxito, buenos y malos, siempre dispuesta a apoyarme, ayudarme, por todos sus consejos, comprensión hacia mi trabajo, por darme siempre todo su amor y por hacer de mí una mejor persona cada día.

A mi papá Benjamín por enseñarme a querer tanto a la medicina, por sus consejos, confianza, apoyo y ayuda en todo momento, por todo el cariño que siempre me ha dado.

A mi abuelita Irene, por su bondad, cariño y sus buenos consejos que han alimentado mi alma.

A mi abuelito Cuauhtémoc (en paz descanse), por enseñarme que todas las metas se pueden cumplir si se trabaja con cariño, dedicación y paciencia para alcanzarlas.

A mis tíos Margarita, Lety, Cuauhtémoc, Jorge por su apoyo, confianza y cariño en cada instante de mi vida. A mis primos Pao, George, Dany por su apoyo, consejos y por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos.

Al resto de mi familia tíos, primos, sobrinos por su comprensión y apoyo.

A mis amigos Laura, Héctor, Oscar, Jorge Adrián, Vir, Sandra y Gina por comprenderme y apoyarme sin importar mi falta de tiempo de estar con ellos y por todas las experiencias que hemos vivido juntos han sido inolvidables.

A Luis, Violeta y Andrés (Monti) gracias por su amistad y apoyo.

A Jessica aunque este lejos, siempre he tenido todo su apoyo, consejos, su cariño y amistad.

A Héctor, por su apoyo y amistad.

A Alejandro siempre dispuesto a ayudarme, apoyarme y aconsejarme, con quien he compartido un largo camino de mi vida, por todos los momentos de risa que me hace pasar y sobretodo por su valiosísima amistad.

A Tom, no tengo palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí, siempre has estado a mi lado apoyándome en momentos difíciles, estresante, divertidos, buenos y malos, me has enseñado a tener un poco de paciencia y ser más positiva en mi vida lo cual me ha servido ha ser mejor persona cada día que pasa, por todo tu amor, consejos y por todos los momentos que hemos pasado juntos. Eres lo más especial e importante de mi vida. Sin ti este trabajo no hubiera sido posible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F

INDICE

I.	Resumen	1
II.	Introducción	2
III.	Marco Teórico	3
	A. Generalidades de Pénfigo.	3
	Historia	3
	Clasificación	5
	Epidemiología	6
	Etiopatogenia	8
	Fisiopatología	13
	Manifestaciones Clínicas	23
	Fases de la Enfermedad	25
	Tratamiento	26
	B. Métodos Diagnósticos.	34
	Estudio Histopatológico	34
	Examen citológico de Tzank	34
	Microscopia electrónica	34
	Inmunofluorescencia directa	35
	Inmunofluorescencia indirecta	35
	Inmunoprecipitación	36
	Ensayo inmunoabsorbente de unión enzimática	36
	C. Utilidad de los anticuerpos antidesmogleína.	38
IV.	Trabajo de Investigación	42
	Justificación	42
	Objetivos	43
	Diseño	43
	Material y Método	43
	Variables	44
V.	Resultados	46
VI.	Discusión	54
VII.	Conclusiones	58
VIII.	Bibliografía	60
IX.	Anexos	70

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

G

I. Resumen

Antecedentes: El Pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune, que clínicamente se caracteriza por presencia de ampollas flácidas, que al romperse dejan áreas denudadas y costra melicéricas, histológicamente con la formación de ampollas intraepidérmicas y acantólisis. Presenta anticuerpos tipo IgG dirigidos contra las desmogleínas, cadherinas desmosomales. La Inmunofluorescencia indirecta (IFI) ha sido empleada por varias décadas para la determinación de anticuerpos antiepiteliales, recientemente se ha utilizado el método de ELISA para anticuerpos antidesmogleínas, pero su valor en el seguimiento de los pacientes con pénfigo vulgar no ha sido evaluada en estudios prospectivos.

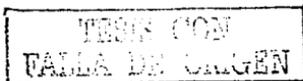
Objetivos: Evaluar la correlación entre los títulos de los anticuerpos antidesmogleína 3 y antidesmogleína 1 del pénfigo medidos por el método de ELISA y las diferentes etapas clínicas durante el seguimiento de pacientes con pénfigo vulgar y sus diferentes fenotipos.

Diseño: Estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Material y Métodos: Se estudiaron pacientes con diagnóstico de Pénfigo Vulgar. Se les realizó estudio clínico y toma de suero. Los sueros fueron procesados mediante el método de ELISA para determinación de anticuerpos antidesmogleína 1 y 3.

Resultados: Se realizaron 168 sueros de 34 pacientes que cumplieron con los datos de selección, 23 mujeres y 11 hombres, con edad promedio de 48.6 años.

Conclusiones: En los pacientes con fenotipo mucoso dominante no hubo una buena correlación entre los títulos de anticuerpos y las fases clínicas. En los pacientes con fenotipo mucocutáneo si se observó correlación entre los títulos de anticuerpos y las fases clínicas. El método de ELISA para la detección de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 es de utilidad para diagnóstico, clasificación del fenotipo, monitoreo de la enfermedad y la decisión del tratamiento de los pacientes

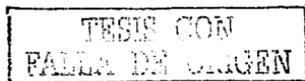


II. Introducción

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune que afecta la piel y mucosas causada por la presencia de autoanticuerpos en contra del dominio extracelular de la desmogleína, la cual es una molécula de adhesión presente en los queratinocitos epidérmicos. Desde el punto de vista clínico está caracterizado por las siguientes fases: actividad, control, consolidación y remisión. Sin embargo, al ser una enfermedad de tipo inmunológico se requiere de mediciones más objetivas que determinen la actividad inmunológica de la enfermedad.

La relación entre la severidad del pénfigo y los niveles séricos de autoanticuerpos ha sido examinados en diversos estudios utilizando la Inmunofluorescencia indirecta (IFI). Estudios recientes han concluido que la IFI no puede ser de utilidad para el monitoreo de la actividad de la enfermedad, debido a que no siempre existe una correlación entre los títulos de autoanticuerpos y la severidad.

La clonación del gen de Dsg1 y 3 con la producción de proteínas recombinantes del ectodominio a través del sistema de expresión báculo virus, ha permitido la utilización de estos antígenos recombinantes en el desarrollo del método de Ensayo inmunoabsorbente de unión enzimática (ELISA), técnica cuantitativa para la detección de anticuerpos antidesmogleína. Es importante valorar la utilidad de la medición de los títulos de estos anticuerpos en correlacionan con el curso de la enfermedad. Ya que si existe correlación nos ayudara a dar un mejor seguimiento clínico de los pacientes, predecir inactividad inmunológica, tener una mejor decisión en el manejo de estos pacientes y evitar así las exacerbaciones y recaídas que muchas veces son letales en estos pacientes.



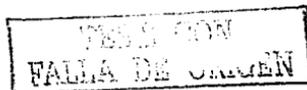
III. MARCO TEORICO

A. Generalidades

Historia:

La palabra "pénfigo" proviene del vocablo griego, *πεμφιγίξ*, *pemfhix*, *pomphos* y *pompholyx* que significa ampolla o burbuja. Ya en el antiguo testamento se le nombra como *ababu'oth* y en la antigua China como *pao'* y *tiao'* pao¹. Existen muchos reportes de enfermedades ampollosas desde la época de Hipócrates (460-370 BC), que describe la *fiebre penfigoide* como "*pemphigodes pyerta*" y Galeno (131-201 AD) nombra una enfermedad pustulosa de lo boca como "*febris pemphigodes*". Sin embargo se sabe que ninguna correspondía a lo que hoy conocemos como pénfigo. Después de Hipócrates y Galeno el primer autor que utilizó nuevamente el término de *fiebre penfigoide* fue Abraham Zacuto, en 1637 describió un padecimiento con ampollas, pero tampoco representaba lo que es el pénfigo².

Fue De Sauvages en 1760 que utilizó el término de "pemphigus", y describió una erupción ampollosa de corta duración³. Wichmann en 1791 en Erfurt, Alemania utilizó el término para designar a una enfermedad ampollosa crónica que corresponde con el concepto actual⁴. El primer autor que reportó casos identificados como pénfigo vulgar fue MacBride en la segunda edición de su libro, publicada en 1777; llamó a la enfermedad *Morbus vesicularis*⁵. Durante mucho tiempo, pénfigo fue sinónimo de enfermedad ampollosa, incluyendo enfermedades agudas, febriles e infecciosas, a tal grado que en 1829, von Martius alcanzó la sorprendente cifra de 97 tipos de pénfigo⁶. Hebra en 1860 reestableció el concepto de Wichmann que el pénfigo corresponde a una enfermedad ampollosa crónica y que no existía una forma aguda de la misma. Este concepto permanece hasta la actualidad⁷.

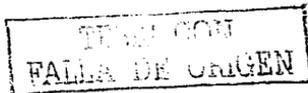


Las formas principales de pénfigo fueron descritas por diversos autores en diferentes estudios clínicos. El primer caso de pénfigo vulgar de la literatura fue descrito en 1681 por Koenig y el segundo autor Wichmann en 1791. El pénfigo foliáceo fue descrito por Cazenave en 1844; el pénfigo vegetante, por Hebra en 1860, quien lo llamó *pemphigus diphtericus* y posteriormente mejor definido por Neumann en 1886. El pénfigo eritematoso fue descrito por Senejar y Usher en 1926². Se han descrito otras formas menos frecuentes como: el pénfigo inducido por fármacos por Degos en 1969⁸, el pénfigo herpetiforme por Jablonska en 1975⁹, el pénfigo IgA por Wallach, Folds y Cottenott en 1982¹⁰ y el pénfigo paraneoplásico en 1990 por Anhalt¹¹.

La acantólisis, fenómeno causal de la enfermedad, fue descrita desde 1881 por Auspitz¹². Civatte en 1943 describe las características histológicas del pénfigo vulgar, del vegetante y del foliáceo. En 1947, Tzank introduce el examen citológico. En 1953 Lever describe las características clínicas e histológicas del penfigoide ampolloso y lo diferencia del verdadero pénfigo¹³.

En 1898 Nikolskiy describe su signo como desprendimiento de la epidermis al ejercer una presión lateral con el dedo sobre la piel¹⁴. En su tesis de doctorado publicada en 1896 describe 3 variantes de su signo: 1. La habilidad de remover la capa córnea de la piel más allá de una erosión preexistente, extendiéndose a una distancia grande de una piel aparentemente normal, jalando el remanente de una raíz de una ampolla rota. 2. La habilidad de remover una tira grande de capa córnea de un área de piel normal visible en la periferia de una lesión existente con la presión lateral del dedo. 3. La habilidad de desalojar la capa córnea de la piel aparentemente normal, revelando la superficie húmeda de las capas subyacentes¹⁵. Gustav Asboe-Hansen publica en 1960 un artículo donde describe su signo como el alargamiento de la ampolla con la presión del dedo¹⁶.

Uno de los avances más relevantes en el entendimiento de esta patología fue el descubrimiento de los autoanticuerpos circulantes en el suero de enfermos de pénfigo, utilizando el método de inmunofluorescencia por Beutner y Jordan en 1964¹⁷. En 1982, Anhalt y Díaz demostraron la patogenicidad de estos anticuerpos con ayuda de un modelo murino¹⁸.



Clasificación:

Hoy en día, el pénfigo se divide en:

- Pénfigo vulgar

- A. Mucoso dominante
- B. Muco-cutáneo

- Pénfigo vegetante.

- A. Pénfigo Vegetante tipo Neumann¹⁹.
- B. Pénfigo Vegetante tipo Hallopeau²⁰.

-Pénfigo foliáceo

- A. Pénfigo foliáceo no endémico de Cazenave Pénfigo foliáceo
- B. Pénfigo endémico: *Fogo selvagem*²¹.

- Pénfigo seborreico o Eritematoso (Síndrome de Senear Usher).

- Pénfigo fármaco inducido: todos los tipos y variantes anteriores pueden ser inducidos por fármacos²².

- Pénfigo Herpetiforme ⁹.

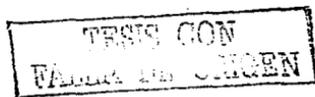
- Pénfigo IgA ¹⁰.

- A. Dermatitis pustular subcórnea.
- B. Neutrófilico intraepidérmico.

- Pénfigo paraneoplásico¹¹.

Además algunos consideran como variedad:

-Pénfigo Juvenil cuando se presentan en edades tempranas²¹ y Pénfigo neonatal²³.



Epidemiología:

La incidencia mundial reportada oscila entre 0.5 a 4.0 por 100,000 habitantes por año²⁴, dependiendo los factores geográficos y étnicos.

El **Pénfigo Vulgar** es el más frecuente, ocurre con igual frecuencia en hombres y mujeres, entre la 5ª y 6ª décadas de la vida, incidencia de 0.1 a 0.5 casos por 100,000 habitantes por año en población general²⁵. Afecta a todas las razas, con predominio en los judíos Ashkenazi con una incidencia entre 1.6 y 3.2 por casos por 100,000 habitantes por año²⁶. En regiones donde la población judía predomina hay mayor incidencia: Jerusalén tiene una incidencia estimada de 1.6 por 100,000 habitantes, Connecticut 0.4 por 100,000, Túnez, 2.5 por millón por año, Francia 1.3 por millón por año²⁷.

El **Pénfigo Vegetante**, variedad del pénfigo vulgar, se presenta en 1 al 2% de todos los casos de pénfigo²⁸.

El **Pénfigo Foliáceo** se presenta entre los 50-60 años, puede ocurrir en cualquier edad, sin predilección por sexo²⁹. El **Fogo Selvagem** endémico en Brasil (Goias, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Sao Paulo), se presenta con una frecuencia de 50 casos por millón personas por año³⁰. En Brasil los pacientes viven 10 a 15 km de los extremos del río, hábitat del vector, la mosca negra *S. Nigrimanum*³¹. También se ha observado en Paraguay, Colombia, Perú, Bolivia, Argentina y El Salvador. La presentación es común en niños, adolescentes y adultos jóvenes entre 20 y 40 años. Un nuevo foco endémico se ha encontrado en Túnez (6.6 casos por millón por año), con un predominio de edad de 25 a 34 años y predilección de mujeres³².

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El **Pénfigo Herpetiforme** es una variante poco frecuente, representando tan solo un 6% a 7.3% de los casos. Se presenta con un rango de edad entre 45-85 años y sin predominio de sexo^{32,33,34}. Desde su descripción por Jablonska y col. en 1975 se han descrito hasta ahora 40 casos⁹.

El **Pénfigo IgA** se ha reportado en la literatura mundial más de 60 casos, con predominio del tipo dermatosis subcórnea pustular. Ocurre en personas de mediana edad o ancianos y se ha reportado en forma ocasional en niños (promedio de edad, 48 años con un rango de 5-92 años.) Tiene ligera predominancia en mujeres (56%)^{35,36,37,38}. No hay una distribución geográfica particular pues se han descrito pacientes en Europa, Japón y Estados Unidos¹⁰.

Del **Pénfigo Paraneoplásico**, desde la descripción original, se han publicado más de 70 casos en la literatura mundial. Se han descrito en raza Japonesa, Polaca, Holandesa, Iraní, Hispánica, Bosnia y Americana^{39,10}. Es raro en niños (promedio de edad, 51 años, con un rango de 7 a 77 años⁴⁰).

En estadísticas del Hospital General de México de una serie de 200 casos de pénfigo registrados, 48% provenían del Distrito Federal y Estado de México. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 42 años en ambos géneros, predominando en la 4a y 5a décadas de la vida. Con un predominio del sexo femenino con una relación hombre:mujer fue de 1:1.2. El tipo de pénfigo que predominó fue el pénfigo vulgar (73.5% de los casos) y en segundo lugar, el eritematoso (17%).

La frecuencia de casos nuevos por año mostró una tendencia en aumento, 58 casos vistos en la década de los 80 en comparación a 123 casos vistos en la década de los 90⁴¹.

TESIS CON
FALLA DE CALZEN

Etiopatogenia :

La etiología del pénfigo es desconocida. Se coloca dentro de las enfermedades autoinmunes órgano específicas. La susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes es multifactorial⁴². Pueden existir factores endógenos (genéticos) y exógenos (ambientales) que juegan un papel importante en la etiopatogénesis.

-Factores genéticos:

Los factores genéticos pueden influir de forma importante. Uno de los principales es el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El MHC es una región de genes polimórficos cuyos productos se expresan en la superficie celular. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 en 6p21.3. La respuesta inmune de los anticuerpos y células T es iniciada a través de los genes contenidos en el MHC. Se subdivide en tres clases basadas en las características funcionales de cada clase (clase I, II y III)⁴³.

El antígeno leucocitario humano (HLA) se codifica en el MHC; diversos estudios han demostrado que personas con ciertos alelos tienen un riesgo alto de padecer enfermedades autoinmunes específicas⁴⁴.

Se ha encontrado en pacientes con pénfigo la asociación con MHC clase II; HLA-DR4 (DRB1*0402) y HLA-Drw6 (DQB1*0503)²⁷, en pacientes judíos dos halotipos: HLA-B38, SC21, DR4, DQw8 y HLA-B35, SC31, DR4, Dqw8⁴⁵. También se ha observado un aumento en la frecuencia de HLA-A26, B38 y DR4 en pacientes judíos Ashkenazi ya que la distribución de HLA-DR4, Dqw8 en pacientes judíos es de carácter dominante⁴⁵. En griegos, son el HLA-B22 (w54, w55 o w56) y el DRB1*04 y en japoneses, el DRB1*14⁴⁶. En el *fogo selvagem* existe una asociación con el HLA-DRB1.²⁹

LEISIS CON
FALLA DE ORIGEN

En pacientes mexicanos con pénfigo el HLA-DR14 (DR6) fue el más común. En pacientes con pénfigo foliáceo se observó que el alelo HLA-DR1 está fuertemente asociado con esa variedad clínica y su presencia en nuestra población representa un riesgo relativo muy elevado para padecer la enfermedad⁴⁷.

Las moléculas de histo-compatibilidad asociadas con pénfigo permiten la presentación de péptidos de desmogleína 3 o 1 en las células T. Se ha encontrado que algunos péptidos de la desmogleína 3 son capaces de encajar en el sitio de unión de un alelo HLA-DR específico y estimulan a las células T de los pacientes⁴⁸⁻⁴⁹.

-Factores ambientales.

a) Infecciones.

Las infecciones virales en especial herpes virus se han identificado como posibles factores desencadenantes del pénfigo. Se ha encontrado secuencias de DNA del herpes virus tipo 8 en lesiones de pacientes con pénfigo vulgar, pero su presencia se puede deber al tropismo del virus hacia estas lesiones⁵⁰. También se han encontrado secuencias de DNA del virus Ebstein-Barr, del Varicela Zoster, y del herpes virus tipo 6⁵¹⁻⁵². Al parecer el citomegalovirus puede inducir pénfigo foliáceo. El posible rol de interferones y de interleucinas en la patogénesis del pénfigo inducido por virus está aún en discusión⁵¹.

b) Medicamentos.

Existen pacientes en los que el pénfigo es inducido por medicamentos. Los fármacos inducen una respuesta inmune de hipersensibilidad tipo II (citotóxica/citolítica).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estos pacientes se pueden dividir en dos grupos:

1. Pénfigo dependiente del medicamento: donde factores exógenos como el grupo tiol (-SH) esta implicado en inducir el pénfigo. El pénfigo usualmente es reversible cuando se suspende el medicamento. Producen con mayor frecuencia pénfigo foliáceo el cual se desarrolla en los primeros 12 a 24 meses de iniciar la administración del medicamento⁵³.
2. Pénfigo verdadero desencadenado por un medicamento: cuando el paciente tiene predisposición genética (DRB1*0402, DRB1*1402 y DRB1*0701)⁵³⁻⁵⁴ para pénfigo y factores exógenos sin el grupo tiol son requisitos para desencadenar la enfermedad.

Diversos mecanismos se han postulado en este tipo de pénfigos:

- a) El grupo tiol puede formar uniones de bisulfito con la plakoglobina⁵⁴ y probablemente también a la desmogleína 1 y 3⁵⁵, produciendo alteración de la molécula, formando un neoantígeno con la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos se unen a la plakoglobina produciendo falla en la unión intercelular y acantólisis a través de la activación de mecanismos endógenos⁵⁶.
- b) Los medicamentos con el grupo tiol interfieren directamente con el sistema inmune. La D-Penicilamina tiene acción directa en linfocitos, promueve la activación de células CD4⁺ Th2. Además las uniones sulfidrido y bisulfito tienen un papel importante en el desarrollo de γ -globulinas específicas.
- c) El grupo tiol produce acantólisis sin producción de anticuerpos. Lo hace a través de mecanismos bioquímicos.
- d) El fármaco produce disolución de los complejos desmosomales y probablemente expone antígenos que producen una respuesta inmune.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- e) Los medicamentos sin grupo tiol son aquellos con o sin grupo sulfuro en su estructura pero forman el grupo tiol *in vivo*. También presentan un grupo amida que se ha especulado que también puede ser responsable de la inducción de la enfermedad.
- f) Los medicamentos no tioles inducen acantólisis por mecanismos inmunes. Diversos estudios han encontrado la presencia de autoanticuerpos que reconocen los antígenos del pénfigo en particular desmogleína 3, por lo que estos pacientes desarrollan un pénfigo vulgar.

Los medicamentos implicados son:

Tioles: D-Penicilamina, captopril, piritinol, tiopronina, piroxicam, tiamazol, 5-tiopiridoxina, tiomolato sódico de oro. Penicilina y derivados producen degradación hidrolítica de la molécula a penicilamina. Enalapril estructuralmente relacionado al captopril sin grupo sulfidrilo ambos tienen un grupo amida. Aspirina, rifampicina y cefalosporinas contienen un grupo fenol, polifenoles tienen ácido tánico involucrado como factor inductor de pénfigo. Otros: fenobarbital, levodopa, tiamazol, propanolol, interleucina-2, heroína, pirazolonas y sus derivados ^{21,53,55}.

c) Alimentos

Algunos productos alimenticios se piensa que pudieran ser desencadenantes del pénfigo ya que tienen componentes similares a los medicamentos inductores de pénfigo tales como el grupo tiol (ajo, cebolla), isotiocinatos (aceite de mostaza), fenoles (tintura de benzoina, cromato, apártame, canela, vainilla vitaminas C y el ácido cinámico esta presente en manzana, uva, naranja, piña y jugo de tomate), taninas (mango, guaraná, cereza, aguacate, durazno, té, café, cerveza, vino, chile, pimienta negra)⁵⁷. Este aspecto de la dieta todavía es controversial y su papel aun está por determinarse.

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

d) Clima y luz ultravioleta

Otros factores que se han postulado como determinantes para el desarrollo de la enfermedad son las temperaturas elevadas y las radiaciones ultravioleta que inducen actividad de IL-1 y producción de proteínas reactantes de fase aguda resultando en la quimiotaxis de neutrófilos, así como proliferación de células T. También aumenta la producción de IL-3, IL-6 y factores hematopoyéticos estimulantes de colonias, seguido de una respuesta de células B y la inducción de antígenos⁵⁸. La radiación ultravioleta es un factor desencadenante de acantólisis debido a que aumenta la actividad proteolítica de las enzimas implicadas en los factores de acantólisis⁵⁸⁻⁵⁹, unión de IgG y de C3 en espacio intercelular epidérmico, aumento en el número de epitopes de desmogleínas 1 y 3 que reaccionan con los autoanticuerpos patogénicos, y apoptosis de los queratinocitos que hacen a las células más susceptibles a la inducción de acantólisis por autoanticuerpos⁶⁰.

TESIS CON
TITULO DE ORIGEN

Fisiopatología:

Dentro de la fisiopatología del pénfigo, los mecanismos de adhesión de las células epiteliales son de gran importancia, ya que el pénfigo es una enfermedad en la que se encuentran anticuerpos patogénicos anti-cadherinas. Las cadherinas son una superfamilia de moléculas de adhesión dependientes de calcio, todas comparten un dominio extracelular común, además presentan dominios extra e intracelulares que las clasifica en diversas subfamilias, de las que las más importantes son cadherinas clásicas y desmosomales⁶¹⁻⁶².

Las cadherinas desmosomales (Fig.1) incluyen a glicoproteínas de membrana (desmocolinas y desmogleínas) y placa citoplasmática (desmoplaquinas y plakoglobina)⁶². Las **desmogleínas** (Dsg) se encuentran localizadas en el cromosoma 18q12⁶³⁻⁶⁴, con los isotipos: Dsg1 y Dsg3 con expresión en el epitelio escamoso estratificado, Dsg2 epitelio simple y miocardio⁶⁵.

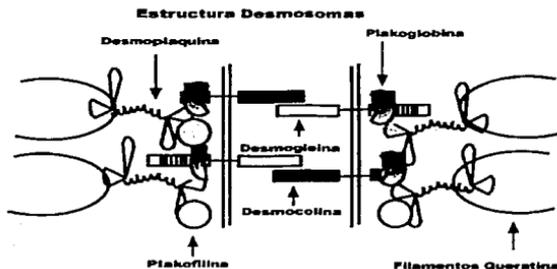


Fig.1 Proteínas que componen la estructura de los desmosomas: filamentos de queratina, desmoplaquinas, desmocolinas, plakoglobina, plakofilina y desmogleínas.

TEXTO CON
FALLA DE ORIGEN

Dsg4 pelo, mucosa, cerebro, músculo esquelético, corazón, riñón, páncreas, glándula salival, próstata y timo^{64,66}. Recientemente se ha descubierto dos nuevas isoformas de desmogleínas en ratones Dsg5 y Dsg6⁶⁴.

Los pacientes con pénfigo presentan anticuerpos circulantes que se unen específicamente a un constituyente del epitelio escamoso normal y se les llamó antígenos del pénfigo. En 1982 Stanley y cols. caracterizaron por inmunoprecipitación utilizando cultivos de extractos de queratinocitos como sustrato, el antígeno del pénfigo vulgar como una glicoproteína de 130 kD el cual corresponde a la desmogleína 3 (Dsg3) y en 1984 caracterizaron utilizando inmunoblot e inmunoprecipitación el antígeno del pénfigo foliáceo como una glicoproteína de 160 kD identificado como desmogleína 1 (Dsg1)^{67,68}.

-IgG:

El mecanismo de acantólisis (pérdida de adhesión entre las células) con la formación de ampollas se encuentra aún en controversia. El primer paso dentro de la patogenia es la producción de anticuerpos IgG y su unión al antígeno en la membrana celular en epidermis. La patogénesis de la IgG actualmente está aceptada basada en resultados en diversos experimentos. Estos incluyen la transferencia de IgG de pacientes con pénfigo activo induce pénfigo en ratones neonatos⁶⁹ y la absorción de IgG por el dominio extracelular de la Dsg recombinante elimina la patogenicidad de la IgG en los pacientes con pénfigo activo⁷⁰. La unión de la IgG al antígeno en la superficie celular no inhibe la formación de los desmosomas, esta unión causa hidratos estéricos en la adhesión de la desmogleínas, produciendo la internalización de la desmogleína e inhibiendo su integración a los desmosomas⁷¹.

Se ha propuesto que los autoanticuerpos del pénfigo estimulan la síntesis y secreción del activador del plasminógeno, existe un aumento de plasmina localizada en la superficie celular y a través de la proteólisis, produce digestión de los desmosomas⁷².



Otros estudios en modelos de ratón neonato, han demostrado que la disminución del activador del plasminógeno no inhibe la formación de ampollas por la IgG, por lo que concluyen que no es necesario en la inducción de acantólisis⁷³. Se ha observado que la IgG activa señales intracelulares dando como consecuencia la fosforilación aberrante de la Dsg⁷⁴.

Otras vías involucradas son la activación de fosfolipasa C, aumento de inositol 1,4,5-trifosfato, aumentando el calcio intracelular y activación de protein cinasa C. Se necesitan más estudios para entender mejor la activación de esas señales de traducción en el pénfigo⁷⁵.

-Isotipos de IgG:

Se ha caracterizado los epitopes conformacionales de los autoantígenos de Dsg1 y Dsg3. El ectodominio N-terminal contiene los epitopes que son reconocidos por la IgG⁷⁶. Existen dos isotipos de autoanticuerpos anti-desmogleína: IgG1 e IgG4, el isotipo de los anticuerpos producidos por linfocitos B dependen de las señales de citocinas que reciben de los linfocitos T específicos⁷⁷.

Estudios previos han demostrado que la IgG4 se asocia a la actividad de la enfermedad y la IgG1 a la remisión⁷⁸. Se ha visto que la IgG1 reconoce el epítipo lineal y la IgG4 el epítipo conformacional. Se ha sugerido que la expansión del epítipo tiene un papel importante en la producción de anticuerpos patogénicos en pénfigo. Se reconoce el epítipo por anticuerpos IgG1 y van cambiando durante el desarrollo de la enfermedad hasta producir IgG4 produciendo destrucción del tejido. Se han detectado en un 70% de los parientes sanos de los pacientes con pénfigo, anticuerpos del pénfigo que no son IgG4, por lo que la subclase de IgG es importante en la patogenia⁷⁷.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-IgA:

Existen pocos casos de pénfigo IgA del tipo intraepidérmico que reacciona directamente contra la Dsg1 y 3. En cultivos de piel se ha observado que la IgA es capaz de producir acantólisis. Pero aún no está clara la participación de la IgA en la patogénesis del pénfigo, se necesitan más estudios para estudiar su rol biológico en esta enfermedad.⁷⁹⁻⁸⁰

-IgE:

La detección de IgE en contra de la Dsg3 se ha observado en pacientes con pénfigo vulgar activo. Sugiriendo que la presencia de la IgE correlaciona con la actividad de la enfermedad. La inhabilidad de detectar IgE en otros estudios anteriores quizá es debido a que no se ha buscado específicamente. El uso de Dsg3 humana recombinante ha facilitado su detección.⁸⁰

-Complemento:

El rol del complemento dentro de la patogénesis del pénfigo aún está en controversia. Se ha demostrado que la activación del complemento *in vitro* por anticuerpos intercelulares ocurre por la vía clásica con el ensamblaje y amplificación de los mecanismos de C3⁸¹, activación del complemento C5b-9 y por último con el ensamblaje del complejo de ataque de membrana⁸²⁻⁸³. También se ha demostrado la existencia de acantólisis en ausencia de complemento^{67,84}.

-Linfocitos T:

El rol de los linfocitos T en el desarrollo de pénfigo aún no está claro. Los linfocitos T son células importantes en mantener en control el sistema inmune de reaccionar en contra de antígenos propios. La inhabilidad de regular a las células T reactivas contra antígenos propios puede dar lugar al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La producción de anticuerpos por las células B requiere de la participación de las células T ayudadoras en células T dependientes de la respuesta a los anticuerpos⁸⁵. La Dsg pueden tener un epítope relevante en la interacción de las células T y B. La respuesta inmune inicial en los pacientes con pénfigo puede ser de inicio directamente en contra de un epítope principal y posteriormente existir una expansión en los otros epítopes de la molécula. Este fenómeno se denomina de "expansión determinante"⁸⁶.

La población de linfocitos T que más responde contra la Dsg1 y 3 son los CD4^{+87,88}. También se ha sugerido la participación del receptor transmembrana CD28, el cual está involucrado en el control del cambio de Th1/Th2 durante la progresión de la enfermedad. Su coestimulación es crucial en el desarrollo de la respuesta Th2⁸⁹. Es importante señalar que la respuesta antigénica de la Dsg a las células T está restringida al HLA-DR⁸⁷.

Se conoce que el isotipo de anticuerpos producidos por las células B es dependiente de los linfocitos T ayudadores que se encuentren durante la interacción de las células T-B. Las células T que secretan citocinas Th1 estimulan a las células B para producir IgG1 y las citocinas Th2 inducen a las células B secretar IgG4.

Los pacientes con *Fogo Selvagem* y pénfigo vulgar presentan un perfil de células T CD4⁺ y producen citocinas Th2. Las células T estimulan células B autoinmunes para la producción de anti-Dsg1 y 3⁸⁷⁻⁸⁸. Las citocinas Th2 se expresan en los clones de células T autoinmunes, estas células T modulan en las células B el cambio de isotipo⁸⁷.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Células B:

Los antígenos del pénfigo son incapaces de inducir directamente la proliferación de células B, requieren señales derivadas de las células T para poder inducir la proliferación de anticuerpos. La primera señal para la activación de las células T es la captación del antígeno por la inmunoglobulina, la célula B puede internalizar, procesar y presentar este antígeno a la célula T colaboradora, la cual manda una segunda señal de activación a las moléculas de adherencia de la superficie celular⁹⁰. Las células B activadas penetran en la fase G1 del ciclo celular e inician la producción primero de IgM, subsecuentemente de IgG, IgE e IgA⁷⁷. Las células T proporcionan señales críticas en la proliferación de las células como en la producción de inmunoglobulinas.

- Citocinas:

Las inducción de la producción de autoanticuerpos por las células T específicas de la producción de citocinas que induzcan la activación y diferenciación de células B autorreactivas. Existe un patrón de producción de citocinas: Th1 predomina IL-2, interferón- γ (IFN- γ), IL-12 y Th2 IL-4,5,10 y 13.

Se han realizado diversos estudios encontrando las siguientes citocinas: Biopsias perilesionales de pacientes con pénfigo vulgar expresan una mezcla del fenotipo Th1/Th2, caracterizado por la presencia de IL-2, 4 y de IFN- γ ⁹¹. Se ha visto un aumento de los niveles de IL-15 en pénfigo vulgar y pénfigo eritematoso. La IL-15 aumenta la migración transendotelial y activación de células T y de las células NK⁹².

Las citocinas TNF α y la IL-6 se han detectando alrededor de las ampollas en el pénfigo así como un aumento en los niveles séricos⁹³. Los niveles de estas citocinas correlacionan con la extensión de la lesión⁹⁴. El rol potencial de TNF α y de la IL-6 favorece las señales de transducción induciendo las cascadas de apoptosis⁹³.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se ha sugerido que la IgG del péñfigo induce la producción de IL-1 y TNF α , dando como consecuencia acantólisis a través de un aumento en el activador del plasminógeno tipo uroquinasa y síntesis de C3 en los queratinocitos⁹⁵.

Otros estudios han encontrado niveles altos de IL-1 α y de IL-1B en pacientes con péñfigo vulgar activo sin tratamiento, con una disminución el receptor antagonista IL-1, el cual es una molécula que inhibe la actividad de IL-1⁹⁶.

Se han encontrado niveles elevados en suero de pacientes con péñfigo vulgar activo de IL-10, correlacionando con la severidad, actividad y títulos de anticuerpos antidesmogleínas. La IL-10 a nivel sistémico aumenta y promueve la producción de autoanticuerpos y a nivel cutáneo disminuye la inflamación local. Se produce localmente por los queratinocitos en respuesta a señales generadas por las células acantolíticas⁹⁷.

También se han encontrado el fluido de las ampollas IL-1, tromboxano B₂ y leucotrieno B₄⁹⁸.

En el péñfigo foliáceo se han encontrado una disminución de IL-2 y de INF- γ . Aumento de IL-12. No se ha asociado el nivel de citocinas con las formas generalizadas o localizadas de péñfigo foliáceo⁹⁹.

Estos datos sugieren que las citocinas inflamatorias participan en la producción de lesiones en péñfigo de una manera que aún no está determinada.

-Apoptosis:

La apoptosis juega un papel fundamental en la regulación de la homeostasis celular, y esta involucrada en muchos procesos patofisiológicos. La apoptosis puede seguir a la separación entre célula y célula con la pérdida de la interacción de la matriz celular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este patrón de muerte se ha llamado "anoikis" y se produce en las células epiteliales¹⁰⁰.

Se ha reportado recientemente una función de las proteínas relacionadas con Fas en este tipo de apoptosis¹⁰¹. Fas es un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, que se une al Fas ligando (FasL) desencadenando la apoptosis en muchos sistemas celulares¹⁰². Recientemente se ha propuesto una relación entre acantólisis y "anoikis". Se han encontrado niveles elevados séricos de FasL en pacientes sin tratamiento. Los sueros de pacientes con pénfigo inducen apoptosis en los queratinocitos a través de la vía extrínseca de apoptosis a través del sistema de Fas/FasL iniciando la activación temprana de caspasa 8.

El tratamiento con esteroides reduce FasL, este tratamiento modula los procesos de apoptosis¹⁰³. Los desmosomas son el blanco durante la apoptosis y también se ha visto que la caspasa 3 divide la Dsg3¹⁰⁴.

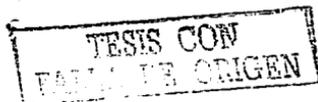
-Otros antígenos:

Se han encontrado también la participación de otros antígenos diferentes a la desmogleínas 1 y 3.

Se ha encontrado que el suero de pacientes con pénfigo vulgar con lesiones activas en piel y mucosa oral reaccionan contra la proteína recombinante N-terminal de la Dsg4¹⁰⁵.

La Dsg2 se expresa débilmente en la capa basal y aumenta en piel lesionada y no lesionada de pénfigo. Sueros de paciente con pénfigo vulgar y foliáceo contienen anticuerpos que reconocen esta desmogleína¹⁰⁶.

La plakoglobina proteína de adhesión de las células epidérmicas, molécula de 85 kD en los complejos antigénicos se ha encontrado en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo¹⁰⁷.

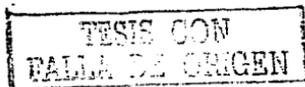


Otros corresponden a los anticuerpos en contra de los receptores colinérgicos en la superficie celular de los queratinocitos. Estos receptores regulan la adhesión y motilidad celular¹⁰⁸.

Estos anticuerpos debilitan la adhesión intracelular entre los queratinocitos con la inactivación del receptor colinérgico, con el control fisiológico de la expresión y función de las cadherinas produciendo acantólisis¹⁰⁹. En el conejo los anticuerpos anti- $\alpha 9$ de receptores de acetilcolina causan acantólisis *in vitro* como en el pénfigo. La preabsorción del suero de pacientes con pénfigo vulgar con la pemfaxina recombinante elimina la actividad acantolítica.

Los medicamentos colinomiméticos pueden modular la inducción de acantólisis por IgG en pénfigo. Grandt y cols. han propuesto la hipótesis de los "múltiples hits" donde sugieren que las lesiones en el pénfigo son el resultado del sinergismo entre anticuerpos anti-desmogleínas y anti-receptor colinérgico. Estos anticuerpos deben de seguir siendo estudiados.

El capítulo final del pénfigo aun no se ha escrito. Con todas estas investigaciones que también involucran la fisiopatología (Fig.2) se pretende buscar nuevas terapias que beneficien a los pacientes que sufren de esta enfermedad^{110,111,112}



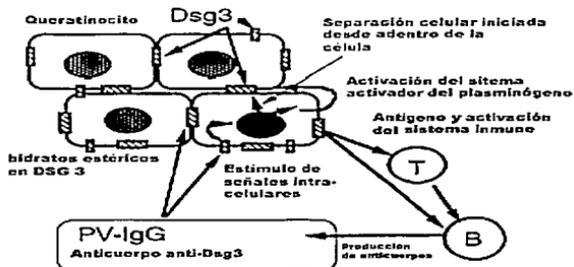


Fig. 2 Anticuerpos antidesmogleínas y posiblemente a otros antígenos se unen a la superficie celular, produciendo hidratos estéricos de la adhesión Dsg, se internaliza la Dsg y se inhibe su integración a los desmosomas, dando como resultado desmosomas sin Dsg. Activación de señales de fosforilación de proteínas, incluyendo a la Dsg y otras vías mediadas por calcio y protein cinasa, se produce activación del sistema del activador del plasminógeno que produce liberación de plasmina con la digestión del desmosoma. Macrófagos, células de Langerhans, linfocitos T tienen contacto con el antígeno del pénfigo se transfiere a los linfocitos B para producir PV-IgG (Arch Dermatol Res 2003;295:S17-23).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Manifestaciones Clínicas:

El pénfigo vulgar se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas, de contenido seroso, que aparecen en piel sana o eritematosa, que al romperse dejan áreas denudadas y costra melicéricas. Las lesiones son de curación lenta, no dejan cicatriz, sólo placas hiperpigmentadas residuales. Se presenta el signo de Nikolskiy que consiste en la aplicación de presión sobre la piel sana, ocasionando su desprendimiento y el signo de Asboe-Hansen, el cual se realiza ejerciendo presión sobre una ampolla sana, ocasionando su extensión lateral. Los síntomas principales son dolor intenso en las áreas denudadas. La distribución puede ser localizada o generalizada y afectar cualquier parte de la piel y mucosas.

En pacientes estudiados en el Hospital General de México el sitio de inicio de la enfermedad más frecuente es en la boca 41%, piel cabelluda 31% y tronco 18%⁴¹. Las lesiones de la mucosa oral puede en ocasiones ser el única área afectada, en algunos casos se disemina rápidamente al resto de la piel, sin embargo, en otros puede permanecer en esa zona por varios meses y posteriormente aparecer en otras áreas, o bien sólo afectar la mucosa de la boca y no desarrollar nunca lesiones en otros sitios. La afección de las mucosas incluye además de la oral: faríngea, laríngea, nasal, conjuntivas, esofágica, vulvar y anal^{7,21,113}.

La afección esofágica se reporta poco en la literatura. En pacientes estudiados en el Hospital General de México en remisión clínica se observó una frecuencia del 90% de afección esofágica. En la endoscopia se observan vesículas o ampollas, placas blanquecinas y patrón granular durante la reepitelización, también se presenta esfacelación de la mucosa con la manipulación. El estudio histológico muestra formación de hendiduras suprabasales y acantósis. En la IFD se detecta IgG en los espacios intercelulares. No existió correlación entre la sintomatología esofágica con la afección rea de dicho órgano, ya que aun en presencia de alteraciones endoscópicas los pacientes no presentaron síntomas¹¹⁴ (Fig.3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La afección de las uñas ocurre como manifestación primaria de la enfermedad y no es muy común. Estos cambios incluyen onicomadesis, hemorragias subungueales, onicolisis, paroniquia, distrofia, cambio de coloración del plato¹¹⁵. Existen reportes en la literatura de presentaciones clínicas del pénfigo vulgar inusuales como: erosiones y costras limitadas en la nariz y mejillas¹¹⁶, lesiones sobre una cicatriz de mastectomía en forma lineal¹¹⁷, en el cuello posterior a rayos X¹¹⁸, lesión solitaria nodular en el tronco con afección de mucosa oral¹¹⁹, en nariz posterior a rinoplastia y piel cabelluda posterior a trasplante de pelo¹²⁰. Estas presentaciones son sugestivas de una similitud con el Fenómeno de Koebner¹¹⁶.

Existen reportes de la coexistencia del pénfigo vulgar y otras enfermedades autoinmunes estas incluyen: artritis reumatoide, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, aplasia de células rojas, enfermedad de Graves, penfigoide, psoriasis, liquen plano⁶⁷.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fases de la Enfermedad:

Durante el tratamiento del paciente con pénfigo vulgar, se debe tener en cuenta las fases de la enfermedad como utilidad para determinar las dosis utilizadas de los medicamentos:

1. **Fase de Actividad:** El paciente presenta datos clínicos e inmunológicos compatibles con pénfigo vulgar, con el signo de Nikolskiy positivo y nuevas ampollas. Se va a determinar el esquema y dosis de la terapia a utilizar.
2. **Fase de Control:** Se encuentra la dosis ideal de medicamentos que van a evitar la formación de nuevas ampollas y van a permitir la reepitelización.
3. **Fase de Consolidación:** No hay aparición de nuevas lesiones y se presenta reepitelización del 80-90% de las preexistentes, en este momento es cuando se inicia la reducción de los medicamentos.
4. **Remisión Clínica:** Se define cuando no existen nuevas lesiones y presenta reepitelización total de las preexistentes, por un tiempo mayor a 6 meses sin o con terapia de mantenimiento que debe ser una dosis menor a 20mg/día de Prednisona.
5. Se considera **exacerbación** cuando aparecen nuevas lesiones durante la fase de control o consolidación y **recaída** cuando ocurre durante la fase de remisión clínica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento:

CORTICOESTEROIDES.

- Corticoesteroides orales:

El esquema inicial recomendado por Lever y Shaumburg-Lever¹²¹, el tratar a los pacientes con una dosis de 200-400mg/día de 6 a 8 semanas, hasta una rápida disminución de mantenimiento de 15mg/día. Posteriormente estos mismos autores modifican este esquema, utilizando Prednisona 40mg cada tercer día asociado a un agente inmunosupresor, usualmente Azatioprina. En pacientes con enfermedad progresiva y extensa a dosis de 200-400mg/día por 5 a 10 semanas con reducción gradual de la dosis hasta 25mg/día la tercera semana. Bystry¹²², recomienda 80-90mg/día de prednisona, la dosis se aumenta cada 4 a 7 días un 50% hasta que el paciente se encuentre controlado. La dosis se mantiene hasta que exista un 80-90% de reepitelización, con una disminución cada dos semanas del 50%. Este autor recomienda terapias adyuvantes solamente si hay contraindicaciones relativas del uso de corticoesteroides, o si estos no pueden ser disminuidos por exacerbación.

El esquema habitual es con Prednisona a dosis de 1mg/Kg/día, en caso de no existir respuesta en 2 semanas de incrementa la dosis a 1.5mg/Kg/día, combinado o no con terapia adyuvante.

Las recomendaciones para la reducción de prednisona es la siguiente:

- Dosis inicial reducir 10mg por semana hasta llegar a 40mg/día
- Entre 40-20 mg/día disminuir 5 mg por semana
- Entre 20-10 mg/día reducir 2.5 mg por semana.
- En este punto de acuerdo al criterio del médico se decidirá o no la suspensión del tratamiento o se deja dosis de mantenimiento menor a 15mg/día.
- Con dosis menores de 50mg/día se recomienda su reducción en días alternos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Corticoesteroides intravenosos:

Se emplean en pacientes con pénfigo vulgar que no responden a altas dosis de esteroides orales. Los esquemas son:

Dexametasona 50-200mg/día 3 a 5 días.

Metilprednisolona 250-1000mg/día 5días^{123,124}.

Metilprednisolona: 10mg/Kg. en días alternos hasta lograr control clínico de la enfermedad, considerado como ausencia de nuevas lesiones y reepitelización del 50% de las preexistentes.

Durante la terapia de pulsos se suspenden los Corticoesteroides orales, a no ser que existan exacerbaciones entre ellas, y se usan en dosis de 0.5mg/Kg/día y se disminuirían cada tercer a 5 días. Al terminar la terapia de pulsos, se reiniciarían los esteroides orales a dosis de 0.5mg/Kg/día. Durante los pulsos no se suspende la terapia adyuvante¹²⁵. Los efectos adversos incluyen psicosis aguda, depresión, artralgias, hiperglicemia, arritmias cardíacas, hipotensión, hipertensión, anomalidades electrolíticas, necrosis aséptica, sepsis, convulsiones, hemorragia gastrointestinal, anafilaxis, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva¹²⁴.

- Corticoesteroides intralesionales:

Se utiliza acetónido de triamcinolona en diluciones de 5-10mg/ml en lesiones cutáneas y 10-20mg/ml en mucosas. Se puede diluir con epinefrina para prolongar su efecto local. Se utiliza 0.05 a 0.1 ml por sitio, cada 1-2 semanas. Si no existe mejoría después de haber inyectado 2 a 3 veces en el mismo sitio se debe suspender. Esta modalidad de tratamiento se usa en pacientes con algunas lesiones, lesiones recalcitrantes como en mucosa oral para evitar aumentar la terapia sistémica y tratamiento de nuevas lesiones en pacientes en dosis de reducción¹²⁶.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Corticoesteroides tópicos:

Se han propuesto el uso de Corticoesteroides tópicos de alta potencia en pacientes con pénfigo vulgar leve, no se ha reportado su eficacia y seguridad a largo plazo ¹²⁷.

TERAPIAS ADYUVANTES.

El uso de la terapia adyuvante es disminuir la dosis utilizada de prednisona y evitar en forma importante los efectos secundarios. Se clasifican basadas en su mecanismo de acción en: inmunosupresoras, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras ¹²⁶.

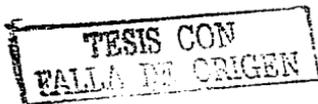
Inmunosupresoras:

- Azatioprina oral:

La dosis recomendada es de 2-3 mg/Kg/día. El efecto terapéutico se produce entre la cuarta y octava semana. A partir de esto se puede aumentar la dosis 0.5mg/Kg/día a intervalos de 4 semanas no excederse de 3mg/Kg/día. Los efectos adversos son mielosupresión, náusea, vómito, aumento de transaminasas, neumonitis intersticial, pancreatitis, se han reportado en forma poco frecuente linfoma no Hodgkin, carcinoma renal y cervical ¹²⁸. Sus interacciones medicamentosas son con el alopurinol ya que inhibe su metabolismo y se debe evitar su uso con el TMP-SMX ya que produce un efecto sinérgico, inhibe la proliferación de la médula ósea. Durante el tratamiento es importante tomar biometrías hemáticas seriadas y pruebas de función hepática ¹²⁹

- Ciclofosfamida oral:

Es un agente alquilante con actividad citotóxica y inmunosupresora. Los efectos adversos incluyen mielosupresión, alopecia, cistitis hemorrágica, daño gonadal (amenorrea, azoospermia e infertilidad), carcinoma de vejiga. La dosis utilizada es de 50-200mg/día. No existen diferencias significativas en la efectividad para el control de la enfermedad entre la ciclofosfamida y azatioprina ¹³⁰



- Ciclofosfamida intravenosa en pulsos:

Se puede administrar con o sin corticoesteroides intravenosos concomitantes. En ambos casos se requiere de dosis de ciclofosfamida oral de 50mg/día y esteroides orales entre los ciclos¹²⁶. El esquema consiste en la administración de Ciclofosfamida 500mg, el primer día, junto con dexametasona intravenosa 136mg por 3 días. Este ciclo se repite cada 2 a 4 semanas, hasta lograr la remisión clínica. Entre cada uno de los pulsos al paciente se le da Ciclofosfamida oral 50mg/día¹³¹. Otro esquema en ciclofosfamida 0.5-1.0 g/m² de SC cada mes, se llega a una cuenta leucocitaria de 400, con aumentando la dosis 100-250mg por dosis. A los pacientes se les administra ciclofosfamida oral 50mg/día y prednisona¹³². Se ha propuesto un esquema de ciclofosfamida intravenosa en dosis de 50mg/Kg/día por 4 días con corticoesteroides a altas dosis que se disminuyen hasta su suspensión. Adicionalmente el paciente recibe mesna para evitar la cistitis hemorrágica, factor estimulante de colonias de granulocitos y antibiótico específico en caso de sepsis. Terapia reportada en un solo caso de péñigo vulgar, aún no es posible evaluar su efectividad¹³³. Se requiere de hidratación previa a la administración para evitar cistitis hemorrágica.

- Ciclosporina :

Inhibe la respuesta inmune mediada por linfocitos Th1 la producción de IL-2, IFN- γ , también se ha reportado inhibición de citocinas Th2 como IL-4 y 5 *in vitro*. Se utilizan dosis de 5mg/Kg/día y ajuste de acuerdo a niveles séricos. Efectos secundarios vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, hipertrichosis, hiperplasia gingival, aumento de creatinina, aumento en la presión diastólica. La nefrotoxicidad se relaciona con la dosis y tiempo del tratamiento. También se ha asociado al desarrollo de malignidad: melanoma, cáncer de pulmón, esófago, linfoma, mieloma¹²⁸. La eficacia reportada es variable, se necesitan más estudios para observar su eficacia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Mofetil-micofenolato :

Es el 2-morfolinoetil ester del ácido micofenólico, producto de la fermentación de *Penicillium stoloniferum*. Inhibidor de la enzima inosin monofosfato deshidrogenasa, la cual es necesaria para la síntesis de la guanina, necesaria para síntesis de DNA. La dosis utilizada es de 35-45mg/Kg/día¹³⁴. Los efectos secundarios más frecuentes con náusea, diarrea, vómito, anorexia, leucopenia moderada, anemia y trombocitopenia¹³⁵.

- Clorambucil :

Agente alquilante similar a la ciclofosfamida, inhibe la síntesis de DNA a través de la alquilación de ácidos nucleicos. Afecta las células B más que las T. La dosis utilizada es de 4mg/día. Se aumenta la dosis hasta llegar a 10mg/día, según la respuesta clínica del paciente. Se requiere monitoreo cuidadoso de la supresión de la medula ósea¹³⁶.

-Metotrexate:

Interfiere con la función de la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Bloquea síntesis de DNA, en la fase S y reparación de DNA¹³⁵. Las dosis iniciales son de 10-60mg/semana, incremento gradual hasta dosis 150mg/semana. Efectos secundarios náusea, vómito, diarrea, hepatotoxicidad.

Anti-inflamatorios

-Oro:

Primer reporte por Penneys y colaboradores en 1973. Esquema utilizado 10mg/semana intramuscular, una semana después 25mg/semana y posteriormente un incremento a 50mg/sem hasta el control de la enfermedad. Carece de efectos carcinogénicos y en la fertilidad. Efectos secundarios de náusea, vómito, reacciones alérgicas, toxicidad renal, necrosis hepática¹³⁷.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Dapsona:

Agente antiinflamatorio y antibiótico. Interfiere con la migración de neutrófilos, altera la función y activación de la proteína G, la cual inicia la cascada de las señales de traducción de estímulo quimiotáctico. Esta inhibición impide la migración de los neutrófilos y la producción de productos tóxicos. Se utiliza a dosis de 100mg/día. Efecto secundario principal es la anemia ya sea por metahemoglobinemia o hemólisis, indicativo de suspender el tratamiento¹³⁸. Hay diversos reportes esporádicos en la literatura acerca de la eficacia de la Dapsona como adyuvante en el tratamiento de Pénfigo vulgar en especial durante la fase de mantenimiento de la enfermedad. Desafortunadamente no existen estudios doble ciego, con placebo y controlados que confirmen su eficacia¹³⁹.

-Nicotinamida:

Dosis de 1.5g/día. El número de pacientes tratados con esta terapia es muy pequeño para determinar su eficacia.

-Tetraciclínas:

Dosis de 2g/día. El número de pacientes tratados con esta terapia es muy pequeño para determinar su eficacia¹²⁶.

Inmunomoduladores:

-Plasmaféresis:

Se utiliza para remover los autoanticuerpos circulantes, aunque se ha visto que la depleción de estos niveles de autoanticuerpos desencadena la síntesis de nuevos anticuerpos. El esquema utilizado es de 3 veces por semana asociado a prednisona, azatioprina o ciclofosfamida¹⁴⁰. Efectos secundarios incluyen escalofríos, fiebre, sepsis, reacciones alérgicas e hipotensión transitoria. Uso principal se recomienda en pacientes que no responden a prednisona, enfermedad fatal, resistente o persistente, necrosis aséptica por uso de esteroides, afección severa a mucosas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Fotoforesis extracorpórea:

Los leucocitos periféricos son fotoinactivados con un psoraleno y UV-A en un sistema extracorpóreo. No se conoce el mecanismo en el cual mejora las enfermedades autoinmunes. Esquemas de Metopsoaleno 0.6mg/Kg., dos horas después exposición de aproximadamente 240ml de leucocitos a la UVA a 2 J/cm² El tratamiento se realiza cada mes durante 2 días consecutivos. Otro esquema reportado es cada 2 semanas¹²⁶.

-Inmunoglobulina intravenosa (IgIV):

El mecanismo exacto de acción se desconoce, se cree que el organismo detecta mucha IgG y activa procesos catalíticos que metabolizan este exceso, en este proceso, también metaboliza los anticuerpos patogénicos del pénfigo. También bloquea los receptores Fc en las células reticuloendoteliales, previene activación de el complemento, neutraliza toxinas y provee de anticuerpos anti-idiotipo que inactivan los autoanticuerpos. Esquemas utilizados son 400mg/Kg/día por 5 días, 700mg/Kg/día por 3 días o 250mg/Kg. cada dos semanas por 3 ciclos. Efectos secundarios cefalea, diaforesis, fiebre, hipotensión, náusea, vómito, anafilaxia, meningitis aséptica, falla renal aguda, hemólisis, neutropenia¹⁴¹.

OTROS:

-Nicotina:

Debido a que los queratinocitos tienen receptores de acetilcolina-nicotínicos, la nicotina se une a ellos, la activación de estos receptores aumentan la adhesión entre las células y promueve la migración de los queratinocitos se ha reportado una mejoría de los pacientes con pénfigo¹⁴²

-Tacrolimus tópico:

Se reportó en la literatura un caso de un paciente con fenotipo mucocutáneo con una lesión persistente en el labio de cavidad oral, sin respuesta al tratamiento con varios esteroides tópicos y sistémicos así como inmunosupresores, el cual respondió al tratamiento con tacrolimus tópico¹⁴³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-Vacunas:

Nueva terapia del pénfigo vulgar el PI-0824 se encuentra en fase I, péptido inyectable del epítotope de la Dsg3, induce tolerancia para eliminar la respuesta inmune.

-Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20):

CD20 proteína de membrana de las células B que participa en su activación y proliferación, al eliminar las células B CD20 existe una supresión de la función de las células T. Disminución de anti-Dsg3 IgG producida por células B.

Existe reporte de la literatura utilizado en un paciente con pénfigo vulgar recalcitrante grave.

Premedicación con acetaminofen, difenhidramina para minimizar las reacciones adversas. 3 infusiones presentó disminución de los títulos de anticuerpos¹⁴⁴.

-Anti-CD40:

CD40 glicoproteína de membrana del receptor de la familia del factor de crecimiento nervioso / factor de necrosis tumoral, expresado en las células B y células presentadoras de antígenos, coestimulador de señales para la activación de células T, proliferación de células B y secreción de inmunoglobulinas. El bloquear esta glicoproteína se inhibe respuesta inmune cuando se realiza terapia génica. Se esta desarrollando en estudios con ratones (Dsg3^{-/-}) para posibles tratamientos exitosos con terapia génica¹⁴⁵.

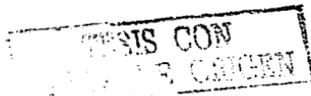
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B. Métodos Diagnósticos

Examen Histopatológico: Es importante elegir para la realización de la biopsia ampollas recientes, de preferencia pequeñas. Los primeros cambios consisten en edema y desaparición de los puentes intercelulares en la epidermis inferior. Pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas, proceso conocido como acantólisis, lleva a la formación de hendiduras y posteriormente de ampollas intra epidérmicas suprabasales. Las células basales separadas entre sí por la desaparición de los puentes, quedan unidas a la dermis como una hilera de lápidas. Las células acantolíticas dentro de la ampolla aparecen redondeadas con núcleo hiperromático grande y citoplasma homogéneo. El piso de la ampolla con crecimiento ascendente irregular de las papilas tapizadas por una sola hilera de células basales. El techo de las ampollas está constituido por el estrato espinoso intacto. La inflamación inicialmente es escasa, principalmente por eosinófilos. En la etapa de cicatrización, la proliferación ascendente de las papilas y descendente de las bandas epidérmicas puede ser considerable.^{67,146.}

Examen citológico de Tzank: Identifica con rapidez las células epidérmicas acantolíticas de las ampollas. Se obtiene un frotis del piso de una ampolla reciente. Se deja secar y luego se agregan partes iguales de agua y solución de Giemsa. Después de 30-40 segundos, se lava y se seca al aire. El estudio citológico es sólo una investigación preliminar ya que en ocasiones se ven células acantolíticas en diversas patologías vesículo-amollosas.^{146.}

Microscopia electrónica: Las lesiones recientes se pueden observar una disolución parcial de la sustancia del cemento intercelular que ocurre con la iniciación de la acantólisis. Los espacios intercelulares inician su separación las dos placas de fijación de los desmosomas empiezan a distanciarse, en la periferia celular se detectan placas únicas con tonofilamentos adherentes a ellas. Mientras que la acantólisis progresa, existe una desaparición de los desmosomas.



Cuando los desmosomas son destruidos, existe una retracción de los tonofilamentos en el área perinuclear, seguida de la degeneración de las células acantolíticas. Las células epidérmicas exhiben proyecciones citoplasmáticas múltiples a menudo interdigitadas^{67,146}.

Inmunofluorescencia directa (IFD): Se realiza utilizando cortes cutáneos perilesionales o sanos, congelados y sin fijar. Se aplican anticuerpos contra la IgG, IgA, IgM y C3 humano marcados con fluoresceína. Si la prueba es positiva se percibe fluorescencia en los espacios intercelulares de la epidermis. Casi siempre se detectan depósitos de IgG (imagen de panal de abeja). Los anticuerpos se localizan en el punto exacto de formación de las ampollas en la mitad de los casos, también IgA, IgM o C3^{21,67,146}. En un estudio realizado en el Hospital General de México se encontró que la IFD en piel tiene una sensibilidad del 77.7% y especificidad del 100%, en mucosa oral del 83.3% y 100% y mucosa esofágica 78.9% y no fue valorable para la determinación de la especificidad¹²⁹.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI): Se utilizan cortes congelados de esófago de cobayo, mono o piel humana normal. Se agrega las diferentes diluciones del suero del paciente (1:80,1:160,1:320, etc.) al substrato congelado, se incuba de 30-40min a temperatura ambiente en cámara húmeda. Lavado 3 veces 10 minutos cada vez con buffer de fosfato salino (PBS), se agrega el conjugado anti-inmunoglobulinas marcadas con fluoresceína, incubación en cámara húmeda a temperatura ambiente por 30 minutos. Segundo lavado con PBS. Finalmente se realiza el montaje en un medio acuoso y son vistos en el microscopio fluorescente equipado con los filtros apropiados¹⁴⁷. En un estudio realizado en el Hospital General de México la IFI en mucosa esofágica de mono tiene mayor sensibilidad y especificidad 97.25 y 100% respectivamente, en piel humana fue baja siendo un 41.7%¹²⁹.

TESIS COM
UNIVERSIDAD DE GUATEMALA

Inmunoprecipitación: Se realiza con extractos de epidermis humana normal y preparación de desmosomas bovinos. El antígeno del pénfigo vulgar es un complejo de polipéptidos de 130 y 85 kD y el antígeno del pénfigo foliáceo de 160 y 85 kD, donde el polipéptido de 85 kD corresponde a la plakoglobina.

Ensayo inmunoabsorbente de unión enzimática (ELISA) desmogleína 1 y 3: En 1991 Amagai y sus colaboradores¹⁴⁸ clonaron el gen de la desmogleína 1 y 3 generaron proteínas recombinantes del ectodominio de las desmogleínas a través del sistema de expresión de báculovirus, observando que son capaces de absorber anticuerpos patogénicos de suero de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo^{149, 150}. Gracias a la utilización de estos antígenos recombinantes se ha desarrollado del método de ELISA, técnica cuantitativa para la detección de anticuerpos antidesmogleína¹⁴⁸. El método de ELISA representa una prueba sensitiva y específica de enfermedad para el diagnóstico de pénfigo¹⁵¹. Existe en el mercado el Rhigene MESACUP DSG-1 & DSG-3 ELISA TEST SYSTEM, contiene 2 placas una para Dsg1 y otra para Dsg3 con 48 recipientes cada una. Aprobado por la FDA (Fig.4).

Método: Se utilizan suero de pacientes, controles negativo y positivo de cada desmogleína, se añaden 100µl de cada muestra y controles a un microdepósito cubierto con Dsg3 y Dsg1, para que los anticuerpos anti Dsg3 reaccionen con los antígenos inmovilizados, se incuba a temperatura ambiente por 60 minutos. Después se lava para remover cualquier proteína en el suero, se añade el conjugado (anticuerpos monoclonales de ratón anti IgG) y se incuba a temperatura ambiente 60 minutos. Después se vuelve a lavar, si no se formaron los complejos el conjugado se remueve durante el lavado. Se agrega el sustrato de peroxidasa y se produce un cambio de color cuando reacciona con los complejos antes formados y se incuba a temperatura ambiente durante 30-35 minutos. Se añade la solución de ácido sulfúrico. La intensidad del color se mide fotométricamente en un espectrofotómetro con una absorbancia de 450nm. La intensidad corresponde a la cantidad de anticuerpos en el suero (Fig.5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Brief Assay Procedure

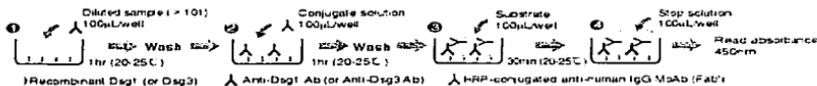


Fig. 5 Medical & Biological Laboratories Co. Elisa Kit for measuring anti-Desmoglein 3 antibody.

Cálculo de Resultados: El cálculo se realiza usando la siguiente formula:

$$(U/ml) = \frac{(A_{450} \text{muestra} - A_{450} \text{calibrador negativo})}{(A_{450} \text{calibrador Dsg} - A_{450} \text{calibrador negativo})} \times 100$$

Interpretación de Resultados:

Dsg1	Menos de 14	Negativa para anti-Dsg1
	14-20	Indeterminada
	Más de 20	Positiva para anti-Dsg1
Dsg3	Menos de 9	Negativa para anti-Dsg3
	9-20	Indeterminada
	Más de 20	Positiva para anti-Dsg3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C. Utilización del método de ELISA en pénfigo.

- *Diagnóstico:*

El diagnóstico del pénfigo depende de la clínica, biopsia y de la IFD e IFI estos últimos dos métodos son subjetivos y requieren de un examinador experto, y casi siempre no se puede distinguir entre pénfigo vulgar y foliáceo. Actualmente el método de ELISA representa una prueba sensitiva, específica y cuantitativa para el diagnóstico de pénfigo¹⁵²⁻¹⁵³.

- *Fenotipo:*

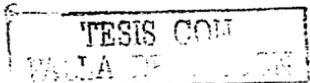
La severidad de la afección a piel y mucosas en los pacientes con pénfigo vulgar esta determinada por el perfil de autoanticuerpos contra desmogleinas clasificándose en 2 fenotipos:

a) Mucoso dominante: Presenta erosiones extensas a nivel de mucosa oral, nasal, ocular y esofágica. Afección limitada a piel. Presenta autoanticuerpos dirigidos únicamente contra Dsg3. (Fig. 6)

b) Mucocutáneo: Afección extensa a piel, además de otras mucosas. Presenta autoanticuerpos dirigidos contra Dsg3 y Dsg1¹⁵⁴. (Fig. 7)

En la piel la Dsg1 se expresa a través de toda la epidermis, pero con mayor intensidad en las capas superficiales, la Dsg3 se expresa en la parte baja de la epidermis. En las mucosas la Dg1 y Dsg3 se expresan a través del epitelio escamoso, pero es mayor la expresión de la Dsg3.

La "teoría compensatoria" (Fig. 8) explica que los sueros de los pacientes con anti-Dsg3 (Fenotipo Mucoso dominante) presentan algunas lesiones a nivel de la piel debido a la compensación de la Dsg1. A nivel de las mucosas la Dsg1 es incapaz de compensar la función de la Dsg3 debido a su baja expresión.



Los sueros con anti-Dsg1 y 3 (Fenotipo Mucocutáneo) presentan ampollas extensas y erosiones en las mucosas debido a que hay alteración en la función de ambas desmogleinas¹⁵⁵.

El fenotipo clínico del pénfigo vulgar se asocia al perfil inmunológico de anticuerpos anti-Dsg, factores genéticos probablemente este implicados en el perfil de autoanticuerpos. Alelos del HLA predisponen al desarrollo de anticuerpos anti-Dsg1 y 3, y se ha observado que pacientes con anti-Dsg3 y Dsg1 tienen el riesgo de desarrollar un fenotipo más severo con lesiones cutánea extensas¹⁵⁶.

Esta clasificación del pénfigo vulgar en sus 2 fenotipos es de utilidad para entender los mecanismos patofisiológicos de la formación de las lesiones y evaluar la severidad de la enfermedad y dar un pronóstico¹⁵⁵.

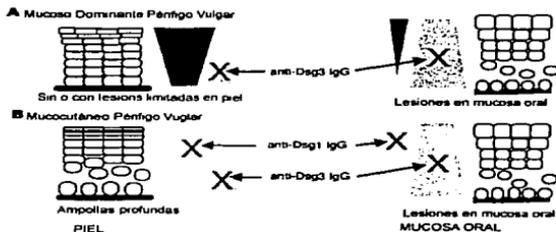


Fig. 8 Teoría compensatoria. A. Pénfigo vulgar Mucoso dominante. Alteración en la función de Dsg3, los anti-Dsg3 causan lesiones en mucosas ya que su función no puede ser compensada por la baja expresión de Dsg1 en mucosas. No causa lesiones extensas en piel por la alta expresión de Dsg1. B. Pénfigo vulgar Mucocutáneo alteraciones de la Dsg1 y 3 produce extensas lesiones en piel y mucosas, la alteración de la función de ambas Dsg impide la compensación.

- Transición:

Existen reportes en la literatura del mecanismo de transición de pénfigo foliáceo a pénfigo vulgar, los cambios clínicos (desaparición de las lesiones en mucosa oral) están asociados al cambio en el perfil de autoanticuerpos antidesmogleínas¹⁵⁷. Una posible explicación es el "Fenómeno de expansión del Epitope", la Dsg1 cercana a la Dsg3 se producen autoanticuerpos en contra de moléculas similares en estructura¹⁵⁸.

El cambio de pénfigo vulgar a pénfigo foliáceo es poco común, se ha demostrado que los anticuerpos anti-Dsg1 en pénfigo vulgar son patogénicos e inducen lesiones de pénfigo foliáceo en ratones neonatos. En esta transición hay disminución de los anticuerpos anti-Dsg3 y los anti-Dsg1 causan lesiones de pénfigo foliáceo¹⁵⁹⁻¹⁶⁰.

Se han encontrado características de pénfigo foliáceo con pénfigo vulgar, histológicamente con acantólisis (subcórnea y suprabasal), es posible que debido a la presencia de títulos altos de anti-Dsg1 sean capaces de producir una ampolla a nivel subcórnea. O que exista mayor patogenicidad en la formación de ampollas de estos anticuerpos. Es posible que los anticuerpos anti-Dsg3 no puedan prevenir la formación de ampollas a nivel subcórneo¹⁶¹.

Se ha reportado en la literatura pacientes con pénfigo foliáceo y Fogo Selvagem con anticuerpos anti-Dsg3 con características clínicas e histológicas de pénfigo foliáceo, sin lesiones a nivel de mucosa. Es posible que estos anticuerpos contribuyan a la patogénesis de la enfermedad bloqueando la compensación de la Dsg3 en la piel¹⁶².

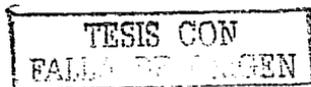
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Monitoreo de la Enfermedad:

Se intento relacionar la severidad del pénfigo a los niveles de anticuerpos utilizando IFI, pero diversos estudios han concluido que no siempre existe una relación con severidad. La IFI es una técnica semicuantitativa y subjetiva¹⁶³. Escasos reportes en la literatura muestran una relación entre la actividad de la enfermedad y los valores de anticuerpos antidesmogleína, pero hasta el momento no sé a publicado un estudio prospectivo que examine los cambios en los niveles de anticuerpos con relación a los cambios en la actividad de la enfermedad. Se ha visto relación entre la severidad de las lesiones a nivel oral y los anticuerpos anti-Dsg3 y la severidad cutánea con los anti-Dsg1¹⁶⁴⁻¹⁶⁵⁻¹⁶⁶

- Tratamiento y Pronóstico:

El conocer los títulos de anticuerpos antidesmogleínas es de utilidad para la decisión en el tratamiento y pronóstico del paciente¹⁶⁷. Se pueden utilizar para realizar estrategias de tratamientos, él poder decidir cuando reducir la dosis de esteroides y predecir exacerbaciones y recaídas detectando el aumento de los anticuerpos antes de la evidencia clínica de la exacerbación de la enfermedad. Se necesitan más estudios prospectivos para confirmar esta utilidad¹⁶⁸



V. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

JUSTIFICACION

El Pénfigo Vulgar es una enfermedad autoinmune ampollosa de la piel y de las mucosas causada por autoanticuerpos en contra de la desmogleína 3 y 1, dependiendo el fenotipo se encontrara solamente anti-Dsg3 (mucoso dominante) o anti-Dsg3 y anti-Dsg1 (muco-cutáneo). El curso clínico de estos pacientes está caracterizado por actividad (exacerbaciones y recaídas), control, consolidación y remisiones. Al ser una enfermedad mediada inmunológicamente se requiere de mediciones más objetivas que determinen el monitoreo de la actividad de la enfermedad y puedan utilizarse en el seguimiento de los pacientes. Se intento relacionar la severidad del pénfigo a los niveles de anticuerpos utilizando IFI, pero diversos estudios han concluido que no siempre existe una relación con severidad, y es una técnica semicuantitativa y subjetiva. La clonación del gen de Dsg1 y 3 con la producción de proteínas recombinantes del ectodominio a través del sistema de expresión baculovirus, ha permitido la utilización de estos antígenos recombinantes en el desarrollo del método de ELISA, técnica cuantitativa para la detección de anticuerpos antidesmogleína, el cual ha sido principalmente utilizado para el diagnóstico y clasificación de los fenotipos inmunológicos de los pacientes con pénfigo. Existen muy escasos reportes donde diversos autores han mencionado que los niveles de los anticuerpos antidesmogleínas se correlacionan con el curso de la enfermedad, pero no encontramos hasta el momento reportes que únicamente se enfoquen a este tema. Por lo que nos preguntamos si hay correlación entre las etapas clínicas y los niveles de anticuerpos circulantes. En un futuro el conocer esto, sería de gran utilidad en cuanto a poder realizar un mejor seguimiento clínico de los pacientes, predecir inactividad inmunológica, tener una mejor decisión en el manejo de estos pacientes y evitar así las exacerbaciones y recaídas que muchas veces son letales en estos pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Evaluar la correlación entre los títulos de los anticuerpos antidesmogleína 3 y antidesmogleína 1 del pénfigo medidos por el método de ELISA y las diferentes etapas clínicas durante el seguimiento de pacientes con pénfigo vulgar y sus diferentes fenotipos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

MATERIAL Y METODO

POBLACIÓN:

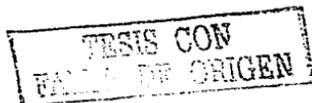
Se seleccionaron pacientes con pénfigo vulgar, que acudieron a la Clínica de Ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, durante el periodo comprendido de Septiembre 2000 a Julio 2003

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado (histológico e IFD) de Pénfigo vulgar.
2. Ambos sexos.
3. Cualquier edad.
4. Cualquier fase clínica.
5. Firma de carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Otras variedades de pénfigo.
2. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.



METODO:

A los pacientes seleccionados se les realizó una ficha de recolección de datos en la cual se incluyeron: edad, sexo, fase de enfermedad y tratamiento. A cada paciente se le realizó toma de sangre periférica para centrifugación y obtención de suero en el Servicio de Micología del Departamento de Dermatología del Hospital General de México. Una vez centrifugadas las muestras, al suero se le añadió como preservante ácido sódico al 0.1%. Estas muestras fueron congeladas a -20°C. Posteriormente descongeladas se realizó la determinación de autoanticuerpos anti-desmogleína 1 y 3 por el método de ELISA con el Kit Rhigene MESACUP DSG-1 & DSG-3 ELISA TEST SYSTEM con dilución 1:100, en la Unidad de Medicina Experimental de la UNAM en el Hospital General de México.

VARIABLES:

Variables demográficas

- Edad: años.
- Género: masculino o femenino

Variables principales

A. Fases clínicas del pénfigo:

- **Fase de Actividad:** El paciente presenta datos clínicos e inmunológicos compatibles con pénfigo vulgar, con el signo de Nikolskiy positivo y nuevas ampollas. Se va a determinar el esquema y dosis de la terapia a utilizar.
- **Fase de Control:** Se encuentra la dosis ideal de medicamentos que van a evitar la formación de nuevas ampollas y van a permitir la reepitelización.
- **Fase de Consolidación:** No hay aparición de nuevas lesiones y se presenta reepitelización del 80-90% de las preexistentes, en este momento es cuando se inicia la reducción de los medicamentos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **Remisión Clínica:** Se define cuando no existen nuevas lesiones y presenta reepitelización total de las preexistentes, por un tiempo mayor a 6 meses sin o con terapia de mantenimiento que debe ser una dosis menor a 20mg/día de Prednisona.

- **Remisión con lesiones esofágicas (pénfigo esofágico):** Pacientes en fase de remisión que por endoscopia presentan lesiones esofágicas de la enfermedad.

B. Resultado de ELISA

- Absorbancia de anticuerpos anti-desmogleína 1 y 3 en suero (Positivo cuando es mayor de 20 U/ml).

C. Fenotipos:

a) **Mucosa dominante:** Presenta erosiones extensas a nivel de mucosa oral, nasal, ocular y esofágica. Afección limitada a piel. Presenta autoanticuerpos dirigidos únicamente contra Dsg3.

b) **Mucocutáneo:** Afección extensa a piel, además de otras mucosas. Presenta autoanticuerpos dirigidos contra Dsg3 y Dsg1.

TESIS CGN
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Muestra:

Se incluyeron 168 sueros de 34 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Género:

De los 34 pacientes estudiados predominó el sexo femenino sobre el masculino. En una relación 2:1. Correspondieron a 23 mujeres (68%) y 11 hombres (32%). (Gráfica 1).

Edad:

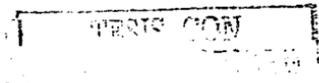
La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 48.6 años con una desviación estándar de 15.7 y un rango comprendido entre los 19 a 82 años de edad.

Fases clínicas:

De 168 sueros analizados de los 34 pacientes, 55 sueros se encontraban en actividad (en lo que se incluyeron los de exacerbación y recaída) (32%), 25 en fase de control (15%), 48 en fase de consolidación (29%) y 40 en fase de remisión (24%). (Gráfica 2)

Fenotipos:

De los 34 pacientes, 14 presentaban el fenotipo mucoso dominante (41%), (Gráfica 3) de los cuales predominó el sexo femenino. Correspondieron 13 mujeres (93%) y 1 hombre (7%) (Gráfica 4). La edad promedio de los pacientes con fenotipo mucoso fue de 50.1 con una desviación estándar de 15.2 y un rango comprendido entre los 25 a 73 años de edad. 20 pacientes presentaban el fenotipo mucocutáneo (59%), de los cuales correspondieron 10 a mujeres (50%) y 10 a hombres (50%) (Gráfica 5).



La edad promedio de estos pacientes fue de 47.5 con una desviación estándar de 16.4 y un rango comprendido entre los 19 a 82 años de edad.

6 pacientes, que presentaban **pénfigo esofágico** (18%), de los cuales correspondieron a 4 mujeres (67%) y 2 hombres (33%). De estos pacientes dos pertenecían al fenotipo mucocutáneo y cuatro al fenotipo mucoso dominante. La edad promedio de estos pacientes fue de 56.6 con una desviación estándar de 14.54 y un rango comprendido entre los 32 a 69 años (**Gráfica 6**)

Anticuerpos Antidesmogleínas 1 y 3:

a) Pénfigo mucoso dominante:

En la **Tabla 1** se presentan los resultados encontrados en los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 y anti-Dsg3. Se analizaron 75 sueros de 14 pacientes con fenotipo mucoso dominante, durante la fase de actividad con un promedio de 4.20 U/ml para anti-Dsg 1 con un rango de 0.83-14.29 U/ml, una desviación estándar de 3.64 y una mediana en 3.62. Con un promedio de 167.72 U/ml para anti-Dsg3, con rango de 95-231.49 U/ml, desviación estándar de 45.56 y una mediana en 174.76. En la fase de control los niveles de anti-Dsg 1 con un promedio de 5.97 U/ml, un rango de 0.83-16.86 U/ml, desviación estándar de 4.79 y mediana en 5.723. Con un promedio de 151.63 U/ml para anti-Dsg3, con rango de 66.51-204.35 U/ml, desviación estándar de 39.70 y mediana en 153.4. En la fase de consolidación los niveles de anti-Dsg 1 cuentan un promedio de 4.34 U/ml, un rango de 0.66-7.03 U/ml, desviación estándar de 1.57 y mediana en 145.89. Para anti-Dsg3 un promedio de 138.84 U/ml, con rango de 28-234.37 U/ml, desviación estándar de 64.53 y mediana en 145.89. Mientras que en la fase de remisión con promedio de 5.51 U/ml en anti-Dsg 1, con un rango de 1.32-18.4 U/ml, desviación estándar de 5.52 y mediana en 3.4. Para anti-Dsg3 con promedio de 123.31 U/ml rango de 7.49-222.74 U/ml, desviación estándar de 67.60 y mediana en 132.735. (**Gráfica 7**).

Tabla 1. Títulos de Anticuerpos Antidesmogleínas en el Pénfigo con Fenotipo Mucoso dominante (14 pacientes).

Fase de Enfermedad	Promedio		Rango		Desviación Estándar		Mediana	
	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*
Activos	4.20	167.72	0.83-14.29	95-231.49	3.64	45.56	3.62	174.76
Control	5.97	151.63	0.83-16.86	66.51-204.35	4.79	39.70	5.723	153.4
Consolidación	4.34	138.84	0.66-7.03	28-234.37	1.57	64.53	3.98	145.89
Remisión	5.51	123.31	1.32-18.4	7.49-222.74	5.52	67.60	3.4	132.735

En U/ml *Dsg (Desmogleína)

Los niveles de anticuerpos anti-Dsg 3 fueron los únicos positivos en las fases de actividad, control y consolidación (100%), mientras que los niveles de anticuerpos anti-Dsg 1 se mantuvieron negativos. La proporción de sueros con niveles positivos de anti-Dsg 3 se mantuvo casi por igual (95%) aun en la fase considerada como de remisión. (Tabla 2).

Tabla 2. Determinaciones de Anticuerpos Antidesmogleínas en pacientes con Fenotipo mucoso dominante.

Fase de Enfermedad	N	Dsg 1*		Dsg 3*	
		+	-	+	-
Activos	12	0	12(100%)	12 (100%)	0
Control	11	0	11 (100%)	11 (100%)	0
Consolidación	30	0	30(100%)	30 (100%)	0
Remisión	22	0	22(100%)	21 (95.45%)	1 (4.55%)
Total	75	0	75	74	1

*Dsg (Desmogleína)

El porcentaje de reducción de títulos de anticuerpos antidesmogleína 3 en las fases clínicas fue de actividad a control de 9.5%, de control a consolidación de 17.22% y de consolidación a remisión de 26.48%. (Gráfica 8)

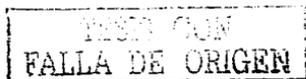
TESIS CON
EVALUACIÓN DE RESULTADOS

b) Pénfigo mucocutáneo: Los resultados encontrados en los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 y anti-Dsg3 se presentan en la **Tabla 3**. Se analizaron 93 sueros de 20 pacientes con fenotipo mucocutáneo, durante la fase de actividad con un promedio de 141.84 U/ml para anti-Dsg 1 con un rango de 23.98-224.78 U/ml, una desviación estándar de 46.49 y una mediana en 149.01. Con un promedio de 195.84 U/ml para anti-Dsg3, con rango de 49.9-754.75 U/ml, desviación estándar de 95.57 y una mediana en 191.46. En la fase de control los niveles de anti-Dsg 1 con un promedio de 118.90 U/ml, un rango de 18-214.07 U/ml, desviación estándar de 64.90 y mediana en 116.82. Con un promedio de 142.19 U/ml para anti-Dsg3, con rango de 22.13-223.85 U/ml, desviación estándar de 70.25 y mediana en 164.34. En la fase de consolidación los niveles de anti-Dsg 1 tuvieron un promedio de 23.83 U/ml, un rango de 1.02-93.73 U/ml, desviación estándar de 23.23 y mediana en 11.68. Para anti-Dsg3 un promedio de 88.89 U/ml, con rango de 2.85-205.68 U/ml, desviación estándar de 59.09 y mediana en 74.70. En la fase de remisión se encontró un promedio de 13.43 U/ml en anti-Dsg 1, con un rango de 0.823-44.34 U/ml, desviación estándar de 11.36 y mediana en 11.68. Para anti-Dsg 3 con promedio de 36.88 U/ml rango de 0.917-195.24 U/ml, desviación estándar de 57.90 y mediana en 11.19. (Gráfica 9).

Tabla 3. Títulos de Anticuerpos Antidesmogleínas en el Pénfigo con Fenotipo Mucocutáneo (20 pacientes).

Fase de Enfermedad	Promedio		Rango		Desviación Estándar		Mediana	
	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*
Activos	141.84	195.84	23.98-224.78	49.9-754.75	46.49	95.57	149.01	191.46
Control	118.90	142.19	18-214.07	22.13-223.85	64.90	70.25	116.82	164.34
Consolidación	23.83	88.89	1.02-93.73	2.85-205.68	23.23	59.09	11.68	74.70
Remisión	13.43	36.88	0.823-44.34	0.917-195.24	11.36	57.90	11.68	11.19

En U/ml *Dsg (Desmogleína)



Los niveles tanto de anticuerpos anti-Dsg 3 como anti- Dsg1 fueron positivos y mas altos en la fase de actividad (100%), menores en la fase de control para anti-Dsg 1 (98.2%) e iguales para anti-Dsg3 (100%).

En la fase de consolidación hubo una disminución importante de anti-Dsg 1 (44.4%) y menos importante para anti-Dsg 3 (94%), con una alta proporción de títulos negativos en la fase de remisión de anti-Dsg 1 (88.8%) y anti-Dsg 3 (72.2%) (Tabla 4).

Tabla 4. Determinaciones de Anticuerpos Antidesmogleinas en pacientes con Fenotipo mucocutáneo.

Fase de Enfermedad	N	Dsg 1*		Dsg 3*	
		+	-	+	-
Activos	43	43 (100%)	0	43 (100%)	0
Control	14	13 (92.8%)	1(7.14%)	14 (100%)	0
Consolidación	18	8 (44.4%)	10(55.5%)	17 (94.4%)	1(5.5%)
Remisión	18	2(11.1%)	16(88.8%)	5 (27..7%)	13 (72.2%)
Total	93	66	27	79	14

*Dsg (Desmogleína)

El porcentaje de reducción de títulos de anticuerpos antidesmogleina 3 en las fases clínicas fue de actividad a control de 27.4%, de control a consolidación de 54.6 % y de consolidación a remisión de 81.17%. Mientras que para antidesmogleina 1 fue de actividad a control de 16.18%, de control a consolidación de 83.2 % y de consolidación a remisión de 90.5 %. (Gráfica 10).

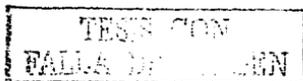
TESIS CON
FEAL DE ORIGEN

c) **Pénfigo Esofágico:** Los resultados encontrados en los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 y anti-Dsg3 se presentan en la **Tabla 5**. Se analizaron sueros de 6 pacientes con pénfigo esofágico, durante la fase de actividad con un promedio de 30.11 U/ml para anti-Dsg 1 con un rango de 1.23-136.38 U/ml, una desviación estándar de 59.45 y una mediana en 3.71. Con un promedio de 173.96 U/ml para anti-Dsg3, con rango de 101.04-231.49 U/ml, desviación estándar de 48.454 y una mediana en 174 U/ml. En la fase de control los niveles de anti-Dsg 1 con un promedio de 50.46 U/ml, un rango de 7.92-93 U/ml, desviación estándar de 60.16 y mediana en 50.46. Con un promedio de 128.02 U/ml para anti-Dsg3, con rango de 116.94-139.1 U/ml, desviación estándar de 15.669 y mediana en 128.02. En la fase de consolidación los niveles de anti-Dsg 1 cuentan un promedio de 8.41 U/ml, un rango de 239-19.77 U/ml, desviación estándar de 6.18 y mediana en 8.35. Para anti-Dsg3 un promedio de 101.05 U/ml, con rango de 42.77-159.86 U/ml, desviación estándar de 52.019 y mediana en 81.35. Mientras que en la fase de remisión con promedio de 10.32 U/ml en anti-Dsg 1, con un rango de 1.32-44.34 U/ml, desviación estándar de 13.71 y mediana en 3.22. Para anti-Dsg 3 con promedio de 129.79 U/ml rango de 15.41-222.74 U/ml, desviación estándar de 79.759 y mediana en 152.04 . (Gráfica 11).

Tabla 5. Títulos de Anticuerpos Antidesmogleínas en el Pénfigo Esofágico

Fase de Enfermedad	Promedio		Rango		Desviación Estándar		Mediana	
	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*	Dsg 1*	Dsg 3*
Activos	30.11	173.96	1.23-136.38	101.04-231.49	59.45	48.454	3.71	174
Control	50.46	128.02	7.92-93	116.94-139.1	60.16	15.669	50.46	128.02
Consolidación	8.41	101.05	239-19.77	42.77-159.86	6.18	52.019	8.35	81.35
Remisión	10.32	129.79	1.32-44.34	15.41-222.74	13.71	79.759	3.22	152.04

En U/ml *Dsg (Desmogleína)



Los niveles de anticuerpos anti-Dsg1 se observaron únicamente positivos en la fase de actividad y control en los pacientes que pertenecía al fenotipo mucocutáneo, mientras que los anticuerpos anti-Dsg3 fueron positivos en una alta proporción en estas dos fases (100%).

En la fase de consolidación se observó una alta proporción de títulos negativos de anti-Dsg1 con una alta proporción de positividad de los anticuerpos anti-Dsg3 (100%). En la fase de remisión se observa una proporción de anticuerpos anti-Dsg1 negativos (84.6%) así como una alta proporción de positividad de anticuerpos anti-Dsg3 (84.6%) (Tabla 6).

En la Gráfica 12 se presenta un comparativo de las MEDIANAS de todos los grupos.

Tabla 6. Determinaciones de Anticuerpos Antidesmogleínas en pacientes con Pénfigo Esofágico.

Fase de Enfermedad	N	Dsg 1*		Dsg 3*	
		+	-	+	-
Activos	5	1 (20%)	4(80%)	5 (100%)	0
Control	2	1(50%)	1(50%)	2 (100%)	0
Consolidación	7	0	7(100%)	7 (100%)	0
Remisión	13	2 (15.3%)	11(84.6%)	11 (84.6%)	2(15.3%)
Total	27	4	23	25	7

*Dsg (Desmogleína)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ejemplos de casos clínicos:

En la **Gráficas 13, 14 y 15** se presentan ejemplos de 3 pacientes:

- El paciente 1 es un femenino de 25 años con un **Fenotipo Mucoso**, con un seguimiento de 10 meses, donde en el valor basal en fase de Control se encontraba con tratamiento a base de días alternos de prednisona 20/15 mg/día y con azatioprina 100mg/día. En el segundo mes en fase de Consolidación tratamiento en días alternos de prednisona 10/5 mg/día y 100mg/día de azatioprina. En el cuarto mes tratamiento fase de Consolidación tratamiento con prednisona 10mg/día y azatioprina 100mg/día. En el mes sexto a octavo en fase de remisión tratamiento con prednisona 10mg/día y 100mg de azatioprina. En el décimo mes en fase de actividad (recaída) se encontraba con prednisona 7.5mg/día.

- El paciente 2 es un masculino de 20 años de edad, con **Fenotipo Mucocutáneo**, con un seguimiento de un año, donde en el valor basal en fase de Actividad se encontraba con tratamiento a base de prednisona 50mg/día y azatioprina 100mg/día. En el segundo mes en fase de Control con prednisona 40mg/día y azatioprina 100mg/día. En el cuarto mes fase de consolidación con 20mg/día de prednisona y 100mg/día de azatioprina. En el mes doceavo fase de remisión con 10mg/día de prednisona y 50mg/día de azatioprina.

- El paciente 3 es un femenino de 69 años de edad, con **pénfigo esofágico**, con un seguimiento de 15 meses, el valor basal en fase de remisión se encontraba sin tratamiento. A partir del mes 12 al 15 se encontraba en fase de remisión con tratamiento a base de Dapsona 100mg/día.

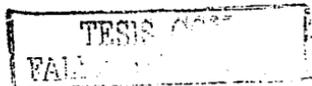
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

En la muestra de 34 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar estudiados en diferentes fases de la enfermedad encontramos un predominio en el sexo femenino relación (2:1), dato que contrasta con lo reportado en la literatura⁶⁷ en que no se observa predominancia de género así como en la estadística previa del Hospital General de México⁴¹. La edad promedio de 48.6 años, y un rango de 19 a 82 años con un predominio de la cuarta y quinta década de la vida, si es similar a lo reportado previamente.^{41, 129}

Los pacientes fueron divididos de acuerdo a la fase de la enfermedad al momento de inclusión al estudio, de la siguiente manera: pacientes en actividad, entre los que se incluyeron a los que se encontraban en exacerbación y recaída, los pacientes en control, consolidación y remisión. Se incluyó un grupo especial de pacientes en fase de remisión que por endoscopia presentaban lesiones activas de la enfermedad y se les denominó pénfigo esofágico.

Los pacientes se dividieron en 2 fenotipos debido a que presentan comportamiento clínico e inmunológico diferente. A saber, en: Mucoso dominante aquellos que presentaron erosiones extensas a nivel de mucosa oral, nasal, ocular y esofágica; afección limitada a piel y tenían por el método de ELISA autoanticuerpos dirigidos únicamente contra Dsg3. Los pacientes con fenotipo mucocutáneo presentaron afección extensa a piel, además de otras mucosas con autoanticuerpos dirigidos contra Dsg3 y Dsg1. Se encontró un predominio del fenotipo mucocutáneo en un 58.82% contra un 41.17% de los pacientes con fenotipo mucoso dominante. El grupo de los pacientes con pénfigo esofágico correspondió a un 17.64%, se trata de un grupo especial, ya que comprende ambos fenotipos, con un predominio del fenotipo mucoso dominante (66%), pero con expresión esofágica de la enfermedad corroborada por endoscopia.



Los pacientes con fenotipo mucoso dominante de los cuales se analizaron 75 sueros de 14 pacientes, en todas las fases presentó los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 negativos como lo que corresponde para este fenotipo. Los títulos de anticuerpos anti-Dsg3 presentaron una disminución en los títulos entre cada fase de la enfermedad, sin embargo se observaron títulos positivos en alto porcentaje aun en la fase considerada clínicamente como de remisión. El tener títulos de anticuerpos antidesmogleína elevados en pacientes sin lesiones clínicas o datos de actividad, se ha explicado que sea debido a que estos pacientes tengan una alta proporción de anticuerpos no patogénicos, o quizá porque exista una unión a epítopos que no son un factor desencadenantes de la enfermedad. Otra explicación que se ha propuesto es que el tratamiento que reciben estos pacientes impida la unión del anticuerpo a mecanismos patogénicos¹⁵². Nosotros pensamos que estos pacientes con fenotipo mucoso dominante, presentan títulos positivos y elevados de anticuerpos anti-Ds3 en la fase de remisión, quizá debido a la afección esofágica que no se estudia rutinariamente. No existen otros estudios en la literatura que correlacionen títulos de anticuerpos antidesmogleína con los fenotipos del péñfigo. Con esto pudimos observar que existe poca correlación entre la fase clínica y los niveles de títulos de anticuerpos antidesmogleína, debido a que 95% continúan positivos en la fase de remisión.

En los pacientes con fenotipo mucocutáneo, de los cuales se analizaron 93 sueros de 20 pacientes, pudimos observar una disminución de los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 y 3 en las diferentes fases clínicas de la enfermedad, más importante que en el grupo con fenotipo mucoso dominante. Hubo una disminución importante de los promedios de los títulos de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 desde la fase de consolidación.

Los niveles tanto de anticuerpos anti-Dsg3 como de anti-Dsg1 fueron positivos y más altos en la fase de actividad con una alta proporción de títulos negativos en la fase de remisión de anti-Dsg1 (88.8%) y anti-Dsg3 (72.2%).

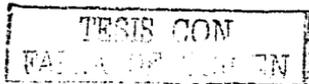
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El porcentaje de reducción de los títulos de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 en las fases clínicas fue aumentado siendo mayor en la fase de remisión con 90.5% para anti-Dsg1 y 81.17% de anti-Dsg3.

Se observó una disminución más rápida y negativización de los anticuerpos anti-Dsg1. Esto ya se había observado en estudios previos realizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México¹²⁹. Con esto observamos una mejor correlación entre la fase clínica y los niveles de títulos de anticuerpos antidesmogleinas en este fenotipo.

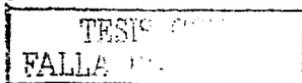
De los 6 pacientes con pénfigo esofágico donde se analizaron 27 sueros no hubo disminución en el promedio, y se observó que los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 solo eran positivos en dos de los pacientes con fenotipo mucocutáneo en la fase de actividad y control, mientras que existió una alta proporción de títulos positivos de anticuerpos anti-Dsg3 en todas las fases. Esto debido a que estos pacientes continuaban con expresión esofágica de la enfermedad, con actividad inmunológica importante relacionado con la producción de autoanticuerpos contra Dsg3, la cual se encuentra primordialmente expresada en el esófago¹¹⁴. No existe ningún reporte en la literatura donde se vea la correlación de los pacientes con pénfigo esofágico y los títulos de anticuerpos antidesmogleinas. Con esto observamos que pacientes clasificados en fase de remisión clínica continúan con actividad inmunológica y las causa puede ser la expresión esofágica de la enfermedad.

En los ejemplos clínicos presentados de los pacientes con un seguimiento a través del tiempo de las diferentes fases clínicas, el tratamiento y los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 y 3, pudimos observar que en la paciente con fenotipo mucoso al disminuir la dosis de prednisona en la fase de remisión de 10mg/día a 7.5 mg/día y suspender el medicamento inmunosupresor presentó una recaída de su enfermedad, con una previa elevación de los títulos de anticuerpos anti-Dsg3 a la expresión clínica de las lesiones.



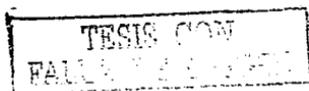
Esto ya ha sido comentado en la literatura mundial pero sin haber realizado estudios prospectivos adecuados que validaran este dato¹⁵³. En el paciente con fenotipo mucocutáneo se observó una correlación importante entre los títulos de anticuerpos antidesmogleína y las fases clínicas. En cambio en la paciente con pénfigo esofágico continuaba con títulos elevados de anti-Dsg3 en la fase de remisión sin encontrar correlación entre los títulos de anticuerpos y las fases clínicas de la enfermedad.

Algunos autores han reportado que el método de ELISA para el monitoreo de la enfermedad, en ciertos pacientes no es útil debido a que cuando existe un exceso de cantidad de anticuerpos anti-Dsg, la reacción antígeno-anticuerpo se satura, ocasionando que la medida de absorbancia obtenida al final no represente la concentración real de estos anticuerpos. Por lo anterior, se recomienda realizar diluciones apropiadas (1:1600) cuando el valor del index sea mayor de 150 U/ml¹⁶⁶. Nosotros hemos realizado diluciones en aquellos sueros donde el valor de la muestra es mayor al valor positivo del calibrador, las cuales serán motivo de reportes futuros.



CONCLUSIONES

1. Se incluyeron 168 sueros de 34 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar en diferentes fases de la enfermedad, en los cuales predominó el sexo femenino 2:1, con un promedio de edad de 48.6 años.
2. De los 168 sueros analizados 55 (32%) se encontraba en fase de actividad, 25 (15%) en fase de control, 48 (29%) en fase de consolidación y 40 (24%) en fase de remisión.
3. De los 34 pacientes, 14 (41%) presentaban fenotipo mucoso dominante, 20 (59%) fenotipo mucocutáneo y 6 (17.64%) presentaron expresión esofágica de la enfermedad comprobada por endoscopia, de los que predominó el fenotipo mucoso (66.66%).
4. En los pacientes con fenotipo mucoso dominante no hubo una buena correlación entre los títulos de anticuerpos y las fases clínicas. Los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 fueron negativos en todas las fases clínicas de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos anti-Dsg3 continuaron con una alta proporción de títulos positivos en la fase de remisión (95%).
5. En los pacientes con fenotipo mucocutáneo sí se observó correlación entre los títulos de anticuerpos y las fases clínicas. Los títulos de anticuerpos anti-Dsg3 y 1 fueron positivos y más altos en la fase de actividad con una alta proporción de títulos negativos en la fase de remisión de anti-Dsg1 (88.8%) y anti-Dsg3 (72.2%). El porcentaje de reducción de los títulos de anticuerpos anti-Dsg1 y 3 en las fases clínicas fue aumentando de forma considerable, siendo mayor en la fase de remisión 90.5% para anti-Dsg1 y 81.17% de anti-Dsg3.



6. Los pacientes con péufigo esofágico presentaron una alta proporción de títulos positivos de anticuerpos anti-Dsg3 en todas las fases.

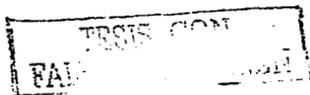
7. El método de ELISA para la detección de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 es de utilidad para diagnóstico, clasificación del fenotipo, monitoreo de la enfermedad y posiblemente para tomar decisiones en cuanto a modificación es en el tratamiento de los pacientes.

8. A futuro se evaluara la utilidad de efectuar el seguimiento empleando diluciones mayores del suero en la determinación de los títulos de anticuerpos.

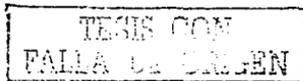
TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

VIII. BIBLIOGRAFIA

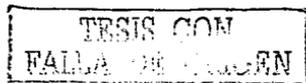
- ¹ Holubar K: Historical background In Wojnarowska F, Briggman RA (eds); Management of blistering Diseases. London. Chapman and Hall Medical 1990:1-12.
- ² Jordan R. Pemphigus: A Historical Perspective. International Pemphigus Foundation. Disponible en URL: http://www.pemphigus.org/am_history.html
- ³ De Sauvages FG. Nosologia metódica sistens morborum classes, vol 1. Ámsterdam, Frates de Tournes 1786:430
- ⁴ Thivolet J. Pemphigus: past, present and future. *Dermatology* 1994;189:26-9.
- ⁵ McBride D: A Methodical Introduction to the Theory and Practice of the Art of Medicine, 2 ed, Dublin, W. Watson 1777:239-492.
- ⁶ Lever WF. Savary's 1814 article on the history of pemphigus related to contemporary views. *Int J Dermatol* 1979;18:584-5.
- ⁷ Stanley JR. Pemphigus In: Fitzpatrick TB, Eisen Az, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, et al. Eds. *Dermatology in general medicine*. New York. McGraw-Hill; 1999:654-66
- ⁸ Thivolet J. Pemphigus: Past, Present and Future. *Dermatology* 1995;180 (suppl2):26-29.
- ⁹ Jablonska S, Chorzelski, Beutner EH, et al: Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975;14:353-59.
- ¹⁰ Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan L: The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-71.
- ¹¹ Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 1997;12:77-96.
- ¹² Holubar K: The influence of the Vienna School of dermatopathology, *Dermatopathology, Practical & Conceptual* 2000; 6: 65-70.
- ¹³ Lever WF: Pemphigus, *Medicine* 1953;32:1-123.
- ¹⁴ Nikolskiy PV: Instability of the stratum corneum in relation to mechanical influences. *Medicinskaja Mysl* 1922;2:65-71
- ¹⁵ Nikolskiy PV: The materials on the study of pemphigus foliaceus Cazenavi. Thesis. Kiev: The St Vladimir Emperor University of Kiev, Department of Dermatology and Venereology: 1896
- ¹⁶ Asboe-Hansen. Blister-spread induced by finger pressure, a diagnostic sign in pemphigus. *J Invest Dermatol* 1960;34:5-9.
- ¹⁷ Jordan RE, Beutner EH, Witelsky E, et al. Basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 1967;200:751-56



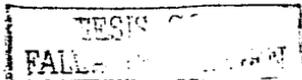
- ¹⁸ Anhalt GJ, Labib RS, Diaz LA, Beals TF, Voorhees JJ. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982; 306:1189-96.
- ¹⁹ Neumann I. Über Pemphigus vegetans (frambosioides). *Vierteljahrschrift für Dermatologie und syphilis*. Wien, 1886.13:157-17.
- ²⁰ Hallopeau FH. Nouvelle étude sur une forme pustuleuse et bulleuse de la maladie de Neumann dite pemphigus vegetans. *Annales de dermatologie et syphiligraphie*. Paris, 1898,9:969
- ²¹ Jurado Fermin, Zambrano MT en *Dermatosis autoinmunes vesiculo-ampollosas*. PAC Dermatologia, México D.F., 1ª edición. *Dermatosis Autoinmunes Libro 8* 2002; 35-46
- ²² Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 1993;11:463-71
- ²³ Moncada B, Kettelsen S, Hernández-Moctezuma JL, Ramírez F. Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol* 1982;106:465-7.
- ²⁴ Ryan JG. Pemphigus. a 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971;104:14-20.
- ²⁵ Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: An epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982;62:491-96
- ²⁶ Pisanti S, Sharow Y, Kaufman E, et al. Pemphigus vulgaris. Incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex and initial lesion. *Oral Surg* 1974;38:382-87
- ²⁷ Bassam Z, Mohsin A, Van Voorhees A. Pemphigus Vulgaris. *eMedicine* 2003; 14: 1-14
- ²⁸ Crosby D, Diaz L. *Dermatologic Clinics Bullous Diseases*. Philadelphia P.A. W.B Sanders. 1993;5:682-87
- ²⁹ Schwart R, Majewski S, Travers R. Pemphigus Foliaceus. *eMedicine* 2003; 14:1-17.
- ³⁰ Aoki V, Hans-Filho G, Lin MS, Diaz LA: Endemic pemphigus foliaceus (fogo Selvagem). *Retinoids* 1998; 14(2): 53-6
- ³¹ Shwart R, Lebwohl M. Fogo Selvagem. *eMedicine* 2002; 27:1-17.
- ³² Bastuji GS, Soussi R, Blum L, Turki H, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995;104:302-5
- ³³ Nicolì G, Musumeci ML et al. Epidemiologic Analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998,197-200
- ³⁴ Maciejowska E. Is pemphigus herpeticiformis an entity?. *Int J Dermatol* 1987;26:571-7.
- ³⁵ Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:993-1000
- ³⁶ Ebihara T, Hashimoto Ti, Iwatsuki K, Takigawa M. et.al Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol* 1991;97:742-5
- ³⁷ Wang J, Kwon J, Ding X, Fairley JA, Woodley DT, Chan LS. Nosecretory IgA1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *Am J Pathol* 1997;150:1901-7



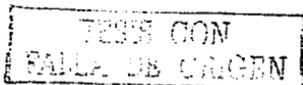
- ³⁰ Lutz ME, Daoud MS, McEvoy MT, Gibson LE. Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patients. *Cutis* 1998;61:203-8
- ³⁹ Anhall GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paaneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-34.
- ⁴⁰ Lemon MA, Wetson WL, Huff JC. Childhood paraneoplastic pemphigus associates with Castleman's tumour. *Br J Dermatol* 1997;136:115-7
- ⁴¹ Paredes V. Los pénfigos en el Hospital General de México. Aspectos Epidemiológicos y clínicos de 200 casos. Tesis de postgrado 2002.
- ⁴² Sinha AA, López MT, McDevitt HO. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science*. 1990;248:1380-7.
- ⁴³ Rodees DA, Trowsdale J. Genetics and molecular genetics of the MHC. *Rev Immunogenet* 1999;1:21-31.
- ⁴⁴ Mackay I, Rosen F. The HLA System. *N Engl J Med* 2000;343:782-86.
- ⁴⁵ Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex haplotypes and clas II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 1;88(11):5056-60.
- ⁴⁶ Miyagawa S. HLA-DRB1*04 and DRB1*14 Alleles are Associates with Susceptibility to Pemphigus Among Japanese. *J Invest Dermatol* 1997;109:615-8.
- ⁴⁷ Vega-Meminje ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Méd Méx* 2001;1:535-40.
- ⁴⁸ Lin MS, Swart SJ, López A, Ding X, Fernández-Vina MA, Stastny P. Fairley development and characterization desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:388-92.
- ⁴⁹ Herti M, Kart RV, Amagai M, Katz SI. Heterogeneous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:388-92.
- ⁵⁰ Memar OM, Rady RM, Goldblum A, Yen S, Tyring K. Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997;133:1247-51.
- ⁵¹ Ruocco V, Rossi A, Satriano RA, Sacerdoti G, Asterita C, Pisani M. Pemphigus foliaceus in a haemophilic child: cytomegalovirus induction?. *Acta Dermatol Venereol* 1982;62:534-7.
- ⁵² Ruocco V, Wolf Ron, Ruocco E, Baroni A. Viruses in Pemphigus: A causal or causal relationship?. *Int J Dermatol* 1996;35:782-84.
- ⁵³ Friedmann PS, Lee Ms, Friedmann AC, Bamatson R. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 861-82.
- ⁵⁴ Matzner Y, Erlich HA, Brautbar C, Sanilevitch A, Landau M, Brenner S, Friedmann A. Identical HLA clas II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:12-4.



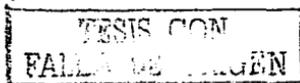
- ⁵⁵ Davis D, Woodley D, Wells M, Miller J, Quirk C. Pemphigus Drug-induced. *eMedicine* 2001; 2:1-10.
- ⁵⁶ Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug Induced pemphigus II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol* 1993;11:507-13
- ⁵⁷ Tur E, Brenner S. Diet and Pemphigus. In Pursuit of Exogenous Factors in Pemphigus and Fogo Selvagem. *Arch Dermatol* 1998; 134:1406-10
- ⁵⁸ Kyriakis K, Varelzidis A, Tosca A. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol* 1995;34:181-5.
- ⁵⁹ Fetell B, Roffman S, Armstrong R. Cutaneous protease activity after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 1984;76:333
- ⁶⁰ Reis V, Toledo R, Lopez A, Diaz L, Martins J. UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:571-6.
- ⁶¹ Ivanov DB, Philippova P, Tkachuk. Structure and functions of Classical Cadherins. *Biochemistry (Moscow)* 2001;65:1174-1450
- ⁶² Peñas PF, García Díez A. Queratinocito. Nuevos avances en las moléculas de adhesión. En: España Alonso, Quintanilla Gutiérrez editores. *Fisiopatología de las Enfermedades cutáneas III*. Barcelona. 2000. 287-314.
- ⁶³ Wang Y, Amagai M, Minoshima S, Sakai K, Green K, Takeji N, Shimizu N. The Human Genes for Desmogleins (DSG1 and DSG3) are Located in a small region on chromosome 18q12. *Genomics* 1994;20:492-95.
- ⁶⁴ Whittock NV. Genomic Séquense Analysis of the Mouse Desmoglein Cluster Reveals Evidence for Six Distinct Genes: Characterization of Mouse DSG4, DSG5 and DSG6. *J Invest Dermatol* 2003;120:970-980.
- ⁶⁵ Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant Autoimmune Epitopes Recognized by Pemphigus Antibodies Map to the N-Terminal Adhesive Region of Desmogleins. *J Immunol* 2001;167:5439-5448.
- ⁶⁶ Klujuic A, Bazzi H, Martínez-Mir, Christiano AM. A novel human desmosomal cadherin gene family member, desmoglein 4. *Proceedings of the International Investigative Dermatology 2003, April 30-May 4*. Miami Beach, Florida USA.
- ⁶⁷ Korman N. Cleveland OH. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1219-38.
- ⁶⁸ Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:244-52).
- ⁶⁹ Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982;306:1189-1196.
- ⁷⁰ Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994;94:59-67.



- ⁷¹ Aoyama K, Kitajima Y Pemphigus vulgaris-IgG causes a rapid depletion of desmoglein 3 (Dsg3) from the Triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg3-depleted desmosomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 1999;29:2233-2240
- ⁷² Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS, Lazarus GS, Singer KH Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. A mechanism for the loss of epidermal cohesion and blister formation. *J Exp Med* 1983;157:259-72
- ⁷³ Mahoney MG, Hong Wang Z, Stanley R Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus Antibodies are Pathogenic in Plasminogen Activator Knockout Mice. *J Invest Dermatol* 1999;113:22-25
- ⁷⁴ Kitajima Y, Aoyama Y, Seishima M Transmembrane signaling for adhesive regulation of desmosomes and hemidesmosomes, and for cell-cell detachment induced by pemphigus IgG in cultured Keratinocytes, involvement of protein kinase C. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:137-44
- ⁷⁵ Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S17-23.
- ⁷⁶ Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant Autoimmune Epitopes Recognized By Pemphigus Antibodies Map to the N-Terminal Adhesive Region of Desmogleins. *J Immunol* 2001;167:5439-48.
- ⁷⁷ Hacker M, Janson M, Fairley J, Lin M. Isotypes and Antigenic Profiles of Pemphigus Foliaceus and Pemphigus Vulgaris Autoantibodies. *Clin Immunol* 2002;105:64-74.
- ⁷⁸ Bhol K, Mohimen A, Ahmed A. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 1994;189:85-89.
- ⁷⁹ Prost C, Intrator L, Wechsler J. Iga autoantibodies bind to pemphigus vulgaris antigen in a case of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:846-8.
- ⁸⁰ IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of desmoglein 3 in active pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2001;144:1183-88.
- ⁸¹ Hashimoto T, Sugiura M, Kurihara S, Nishikawa T. In vitro complement activation by intercellular antibodies. *J Invest Dermatol* 1982;78:316-18.
- ⁸² Kawana W, Geoghegan WD, Jordan RE, Nishiyama S. Deposition of the membrane attack complex of complement in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus skin. *J Invest Dermatol* 1989;92:888-92.
- ⁸³ Xia P, Jordan RE, Geoghegan WD. Complement fixation by pemphigus antibody. V. Assembly of the membrane attack complex on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest* 1988;82:1939-47.
- ⁸⁴ Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglstein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol* 1986;137:2835-2840.
- ⁸⁵ Coffman RL, Seymour WP, Iebman DA, Hiraki JA, Christiansen B, Shrader HM, Cherwinski HF, Savelkoul J, Finkelstein D, Bond W, Mosmann R. The role of helper T cell products in mouse B cell differentiation and isotype regulation. *Immunol Rev.* 1988;102:5-28.
- ⁸⁶ Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinant of an autoantigen. *Nature* 1992;358:155-7.



- ⁸⁷ Lin MS, Swartz S, Lopez A, Ding X, Fernandez-Vina M, Stasny P, Fairley A, Diaz L. Development and Characterization of Desmoglein-3 Specific T Cell from patients with Pemphigus Vulgaris. *J Clin Invest* 1997;99:31-40.
- ⁸⁸ Lin MS, Fu CL, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitri E, Moraes J, Moraes M, Lazaro AM, Giudice G, Stasy P, Diaz L. Desmoglein 1-specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Clin Invest* 2000;105:207-213.
- ⁸⁹ Toto P, Feliciani C, Amerio P, Suzuki H, Wang B, Shivji G, Woodley D, Sauder D. Immune Modulation in Pemphigus Vulgaris. Role of CD28 and IL-10. *J Immunol* 2000; 164:522-29.
- ⁹⁰ Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 1993;11:429-52.
- ⁹¹ Rico MJ, Benning C, Wingart ES, Streilen RD, Hall RP. Characterization of skin cytokines in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999;140:1079-1086.
- ⁹² D'Auria L, Bonifati C, Cordiali-Fei P, Leone G, Picardo M, Pietravalla M, Giacalone B, Ameglio F. Increased serum interleukin-15 levels in bullous skin diseases: correlation with disease intensity. *Arch Dermatol Res* 1999;291:354-56.
- ⁹³ López-Robles E, Avalos-Díaz E, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka T, Villalobos R, Fraire S, Domínguez-Soto L, Herrera-Esparza R. TNF α and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus. *Int J Dermatol* 2001;40:185-88.
- ⁹⁴ Ameglio F, D'Auria L, Cordiali-Fei P. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris: correlated behavior of serum VEGF, E-selectin and TNF-alpha levels. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:148-53.
- ⁹⁵ Feliciani C, Toto P, Amerio P, Pour S, Coscione G, Amerio P, Shivji G, Wang B, Sauder D. In vitro and In vivo Expression of Interleukin-1 α and Tumor Necrosis Factor- α mRNA in Pemphigus vulgaris: Interleukin-1 α and Tumor Necrosis Factor- α are involved in Acantholysis. *J Invest Dermatol* 2000;114:71-77.
- ⁹⁶ Bhol K, Desai A, Kumari S, colon J, Ahmed R. Pemphigus Vulgaris: The Role of IL-1 and IL-1 Receptor Antagonist in Pathogenesis and Effects of Intravenous Immunoglobulin on their production. *Clin Immunol* 2001;100:172-180.
- ⁹⁷ Bhol K, Rojas A, Khan I, Ahmed R. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Cytokine* 2000;12:1076-83.
- ⁹⁸ Grando SA, Glukhensy BT, Drannik GN. Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1989;125:925-30.
- ⁹⁹ Zeoti DM, Figueiredo JFC, Chiossi MP, Roselino AM. Serum cytokines in patients with Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1065-68.
- ¹⁰⁰ Grossman J, Walther K, Artinger M, Kessler S, Scholmerich J. Apoptotic signaling during initiation of detachment-induced apoptosis (anoikis) of primary human intestinal epithelial cells. *Cell Growth Diff* 2001;12:147-55.
- ¹⁰¹ Frisch SM. Evidence for a function of death-receptor-related, death-domain-containing proteins in anoikis. *Current Biol* 1999;9:1047-49.

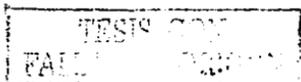


- ¹⁰² Sharma K, Wang RX, Zhang LV. Death the Fas way: regulation and pathophysiology of CD95 and its ligand. *Pharmacol Ther* 2000;88:333-47.
- ¹⁰³ Puviani M, Marconi A, Cozzani E, Pincelli C. Fas ligand in Pemphigus Sera Induces Keratinocyte Apoptosis through the Activation of Caspase-8. *J Invest Dermatol* 2003;120:164-67.
- ¹⁰⁴ Weiske J, Shoneberg T, Chroder W, Hatzfeld M, Tauber R, Huber O. The fate of desmosomal protein in apoptotic cells. *J Biol Chem* 2001;276:41175-41181.
- ¹⁰⁵ Klyuc A, Bazzi H, Sundberg J, Martinez-Mir, O'Shaughnessy, Mahoney M, Levy M, Ahmand W, et al. Desmoglein 4 in Hair Follicle Differentiation and Epidermal Adhesion: Evidence from Inherited Hypotrichosis and Acquired Pemphigus Vulgaris. *Cell* 2003;113:249-60.
- ¹⁰⁶ Levin A, Kazerounian S, Utto J, Aho S, Mahoney M. Desmoglein 2 is a New Antigenic Target of Pemphigus Autoantibodies. *Proceedings of the International Investigative Dermatology* 2003, April 30-May 4. Miami Beach, Florida USA.
- ¹⁰⁷ Korman N, Eyre R, Klaus-Kovtun V, Stanley J. Demonstration of adhering- junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 1989;321:631-5.
- ¹⁰⁸ Grando S, Kist D, Qui M, Mark D. Human Keratinocyte Synthesize, Secrete and Degrade Acetylcholine. *J Invest Dermatol* 1993;101:32-36.
- ¹⁰⁹ Nguyen V, Lee T, Ndoye A, Shultz L, Pittelkow M, Dahl M, Lynch P, Grando S. The pathophysiological significance of Nondesmoglein Targets of Pemphigus Autoimmunity. *Arch Dermatol* 1998;134:971-80.
- ¹¹⁰ Nguyen V, Ndoye A, Grando S. Pemphigus Vulgaris Antibody Identifies Pemphaxin. A novel Keratinocyte Annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000;22:29466-29476.
- ¹¹¹ Grando S. Pemphigus: An Unfolding Story. *J Invest Dermatol* 2001;117:990-94.
- ¹¹² Nguyen Vu, Ndoye A, Shultz L, Pittelkow M, Grando S. Antibodies against keratinocyte ntigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 2000;106:1467-79.
- ¹¹³ Hale E, Bystryk JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:609-11.
- ¹¹⁴ Pulido M. Inmunofluorescencia directa en piel, mucosa oral y esofágica en Pénfigo en Remisión. Tesis de postgrado 2000.
- ¹¹⁵ Engineer L, Norton L, Ahmen A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:529-35.
- ¹¹⁶ Baykal C, Azizlerli G, Thomas-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:875-80.
- ¹¹⁷ Hasson A, Requena L, Arias D, Martin L, DeCastro A. Linear pemphigus vulgaris along a surgical scar. *Dermatologica* 1991;162:191-2.
- ¹¹⁸ Crovato F, Desirello G, Nazzari G, De Marchi R. Linear pemphigus vulgaris after x-ray irradiation. *Dermatologica* 1989;135-6.

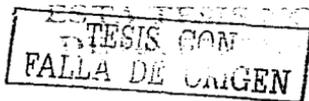
TESIS CON
FALLA DE JUREN

- ¹¹⁹ Ohta M, Yamamoto M, Utani A, Ohno S, Danno K. Pemphigus vulgaris presenting as a nodular lesion. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:522-3.
- ¹²⁰ Mehregan Dr, Roening PK, Gibson LE. Postsurgical pemphigus. *Arch Dermatol* 1992;128:414-5
- ¹²¹ Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1984;120:44-47
- ¹²² Bystryn JC. Therapy of pemphigus. *Semin Dermatol* 1988;7:186-94
- ¹²³ Werth V. Treatment of Pemphigus Vulgaris With Brief, High-Dose Intravenous Glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996;132:1435-39
- ¹²⁴ Sabir S, Werth V. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin* 2000;18:437-46
- ¹²⁵ Chrysomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos GC, Panagiotes D, Karakatsanis G. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term Follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34:438-42
- ¹²⁶ Bystryn JC, Steinman N. The Adjuvant Therapy of Pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-212
- ¹²⁷ Dumas V, Roujeau JC, Wolkenstein P, Revuz J, Cosnes A. The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 1999;140:1127-29
- ¹²⁸ Flores F, Kerdel F. Other Novel Immunosuppressants. *Dermatol Clin* 2000;18
- ¹²⁹ Barzallo JF. Inmunofluorescencia directa y determinación de anticuerpos anti-desmogleínas como marcadores de actividad en pénfigo vulgar. Tesis de postgrado 2002
- ¹³⁰ Ahemd AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:437-42
- ¹³¹ Kur S, Kanwar SJ. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol* 1990;29:371-4
- ¹³² Fleischli M, Valek R, Pandya A. Pulse Intravenous Cyclophosphamide Therapy in Pemphigus. *Arch Dermatol* 1999;135:57-61
- ¹³³ Hayag M, Cohen J, Kerdel F. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1065-9.
- ¹³⁴ Nousari H, Anhalt G. The role of mycophenolate mofetil in management of pemphigus. *Arch Dermatol* 135:853-54
- ¹³⁵ Silvis N. Antimetabolites and Cytotoxic drugs. *Dermatol Clin* 2001;19:105-18.
- ¹³⁶ Shah N. The use of Chlorambucil with prednisone in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:85-8.
- ¹³⁷ Pandya A, Dyke C. Treatment of Pemphigus with Gold. *Arch Dermatol* 1998; 134:1104-1107.
- ¹³⁸ Zhu YI. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420-34
- ¹³⁹ Haim S. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatológica* 1978;156:120-3.

- ¹⁴⁰ Tan-Lim R, Bystryn JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:35-9
- ¹⁴¹ Dahl M, Bridges A. Intravenous immune globulin. Fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:775-83
- ¹⁴² Grando S. Nicotine and Pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:1269
- ¹⁴³ Hodgson TA, Malik F, Hegarty AM, Porter SR. Topical tacrolimus: a novel therapeutic intervention for recalcitrant labia pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2003;12:142-4.
- ¹⁴⁴ Salopec T, Logsetty S, Tredget E. Anti-CD20 Chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:785-8
- ¹⁴⁵ Ohyma M, Ota T, Aoki M, Tsunoda K, Harada R, Koyasu S, Nishikawa T, Amagai M. Suppression of the Immune Response Against Exogenous Desmoglein 3 in Desmoglein 3 Knockout Mice: An Implication for Gene Therapy. *J Invest Dermatol* 2003;120:610-15
- ¹⁴⁶ Lever WF. Enfermedades vesiculares y ampollares no infecciosas. En: Lever WF, Schaumburg-Lever G, editores. *Histopatología de la piel*. 7ª edición. Buenos Aires: Intermedica;1991:117:505-10
- ¹⁴⁷ Kanitakis J. Indirect Immunofluorescence Microscopy for the Serological Diagnosis of Autoimmune Blistering Skin Diseases: A Review. *Clin Dermatol* 2001;19:614-21
- ¹⁴⁸ Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67:869-77
- ¹⁴⁹ Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994;94:59-67
- ¹⁵⁰ Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, Shimizu N, Nishikawa T. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Clin Invest* 1995;104:895-901.
- ¹⁵¹ Ishii K, Amagai M, Hall RP. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific ELISAs with baculovirus expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997;159:2010-17
- ¹⁵² Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:236-40
- ¹⁵³ Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant Desmogleins 1 and 3 serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;140:351-57.
- ¹⁵⁴ Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167-70.
- ¹⁵⁵ Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:244-52.



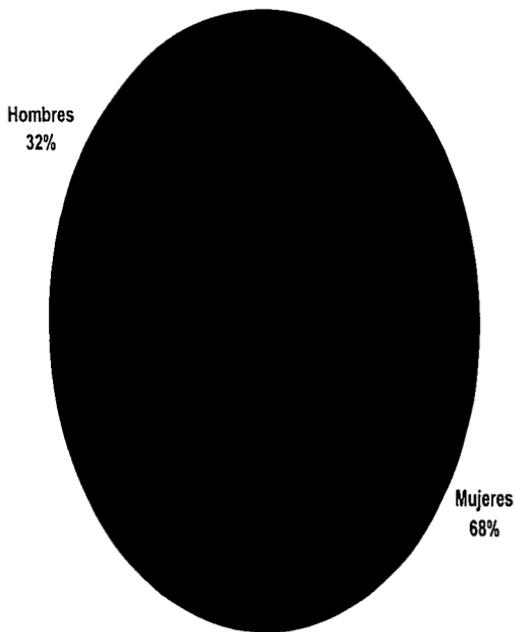
- ¹⁵⁶ Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Chalacombe SJ, Black MM. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol* 2000;143:343-48.
- ¹⁵⁷ Ishii K, Amagai M, Ohata Y, Shimizu H, Hahimoto T, Ohya K, Nishikawa T. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus Antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:859-61.
- ¹⁵⁸ Anhalt G. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:763-6.
- ¹⁵⁹ Harman KE, Gratian MJ, Shirlaw PJ, Bhogal BS, Chalacombe, Black MM. The transition pemphigus vulgaris into pemphigus foliaceus: a reflection of changing desmoglein 1 and 3 autoantibody levels in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002;146:684-87.
- ¹⁶⁰ Tsuji Y, Kawashima T, Yokota K, Tateish Y, Tomita Y, Matsumara T, Shimizu. Clinical and Serological Transition From Pemphigus vulgaris to Pemphigus Foliaceus Demonstrates by Desmoglein ELISA system. *Arch Dermatol* 2002;138:95-96.
- ¹⁶¹ Komai A, Amagai M, Ishii K, Nishikawa T, Chorzelski T, Matsuo I, Hashimoto T. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked-immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2001;144:1177-82.
- ¹⁶² Arteaga L, Prisiayan P, Warren S, Liu Z, Diaz L, Shang Lin M. A Subset of Pemphigus Foliaceus Patients Exhibits Pathogenic Autoantibodies Against Both Desmoglein-1 and Desmoglein-3. *J Invest Dermatol* 2002;118:806-11.
- ¹⁶³ Creswell SN, Black MM, Bhogal BS, Skeet MVH. Correlation of circulating intercellular antibody titres in pemphigus with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:477-83.
- ¹⁶⁴ Yano C, Ishiji T, Kamide R. A case of pemphigus vulgaris successfully treated with single filtration plasmapheresis; a correlation of clinical disease activity with serum antibody levels. *J Dermatol* 2000;27:380-5.
- ¹⁶⁵ Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Chalacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 And 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001;144:775-80.
- ¹⁶⁶ Cheng SW, Kobayashi, Tanikawa A, Kinoshita-Kuroda K, Amagai M, Nishikawa T. Monitorin disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmoglein 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002;147:262-65.
- ¹⁶⁷ Aoyama Y, Tsujimura Y, Funabashi M, Sato M, Kamiya H, Kitajima Y. An experience for ELISA for desmoglein 1, suggesting a possible diagnostic help to determine the initial therapy for pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 2000;10:18-21.



IX. ANEXOS

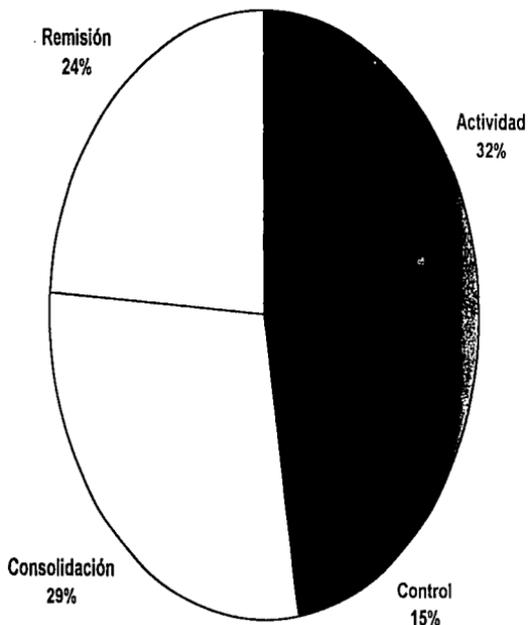
TESIS CON
FALLA DE IMPRESIÓN

Gráfica 1.- Distribución de la Muestra por Género
n=34



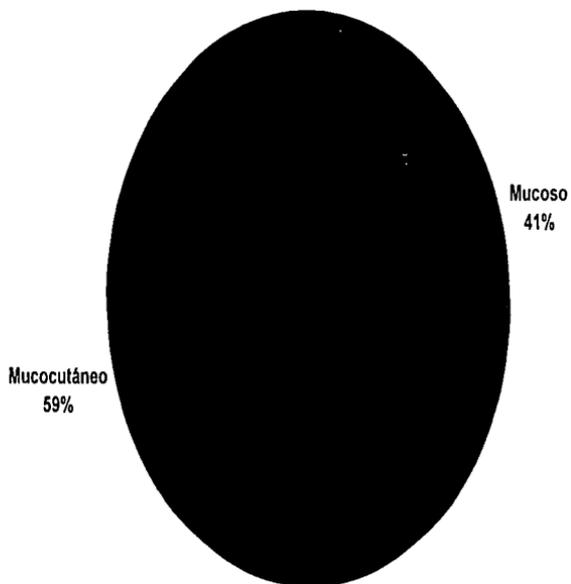
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2.- Distribución por Fase Clínica
n=168



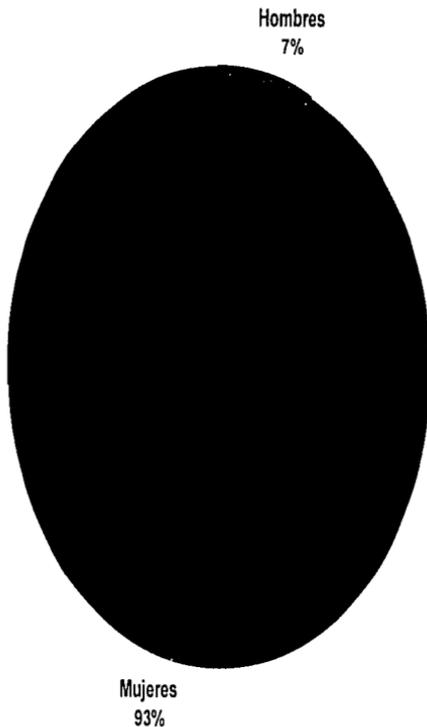
TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Gráfica 3.- Distribución en Porcentaje por Fenotipo
n=34



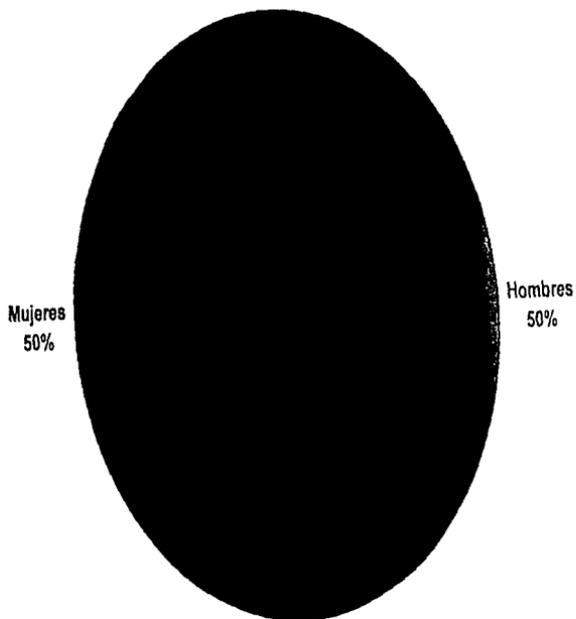
TESTES YOM
FALLA DE CUREN

Gráfica 4.- Distribución en Porcentaje por Género con Fenotipo Mucoso
n=14



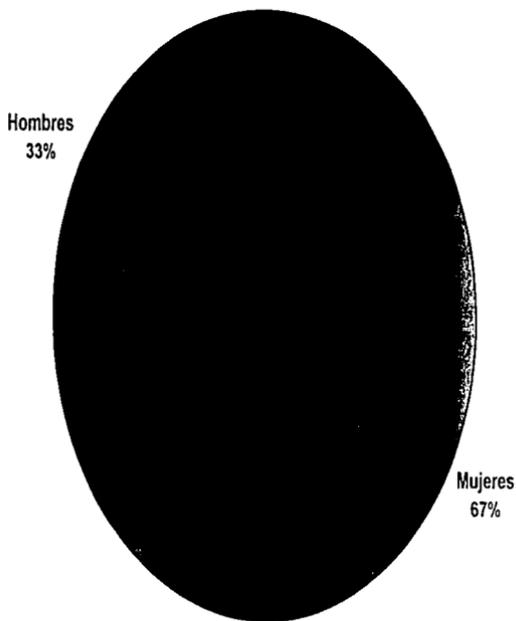
TESIS COM
FALLA DE CATEGORÍA

Gráfica 5.- Distribución por Género con Fenotipo Mucocutáneo
n=20



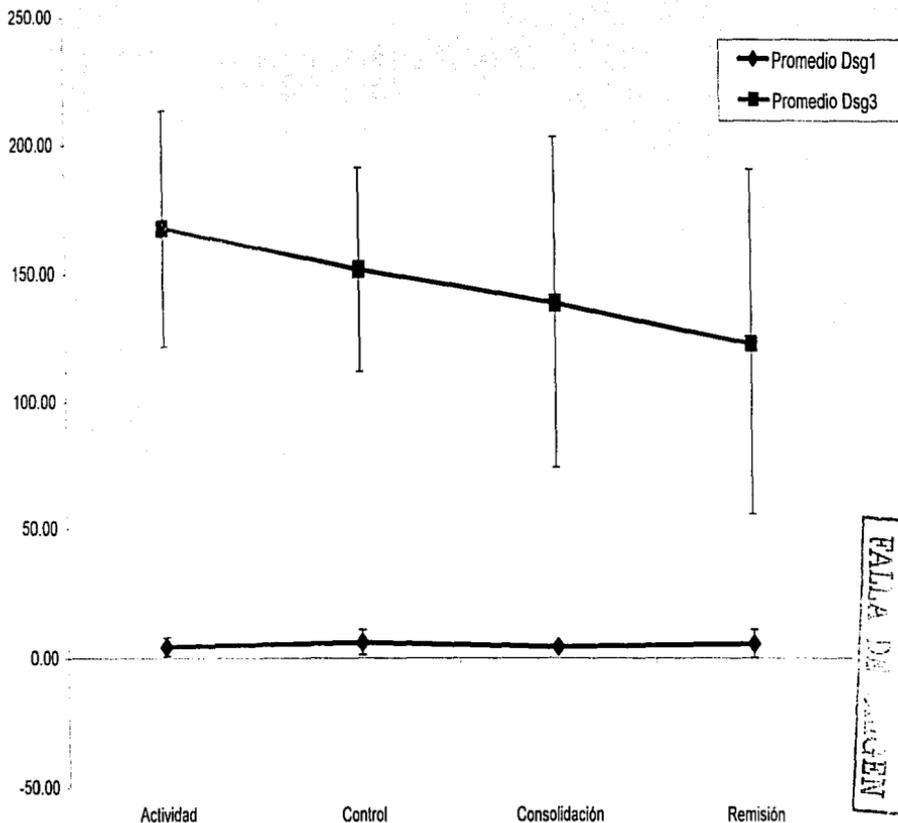
TESIS COM
FALTA DE ORIGEN

Gráfica 6.- Distribución en Porcentaje por Género con Péñfigo Esofágico
n=6



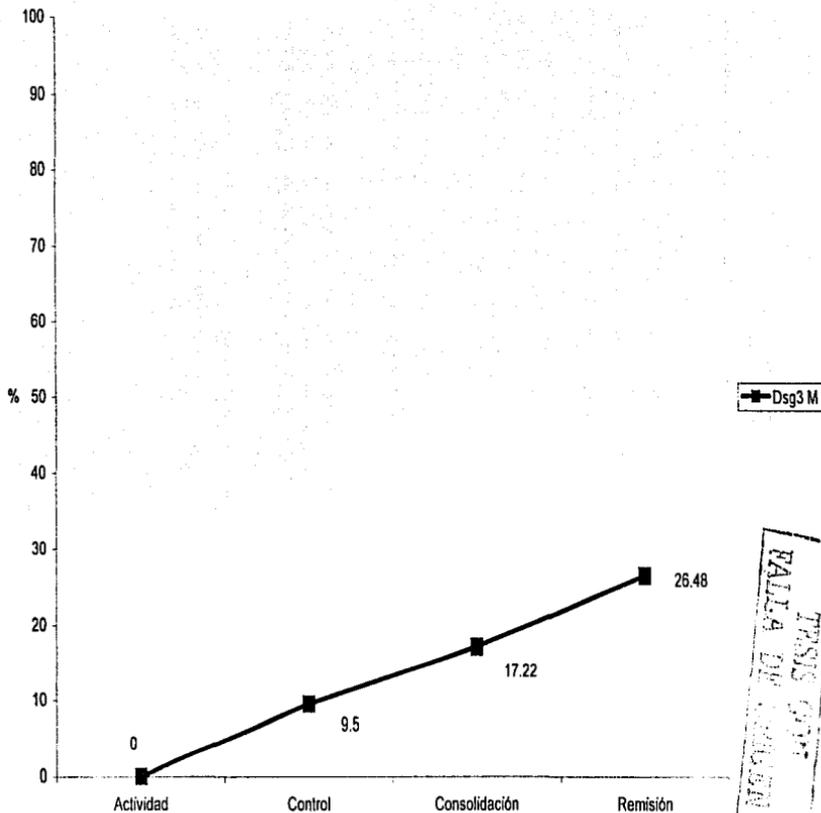
TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

Gráfica 7.-Títulos de Anticuerpos Anti-Desmogleínas 1 y 3 en Pénfigo Mucoso Dilución 1:100



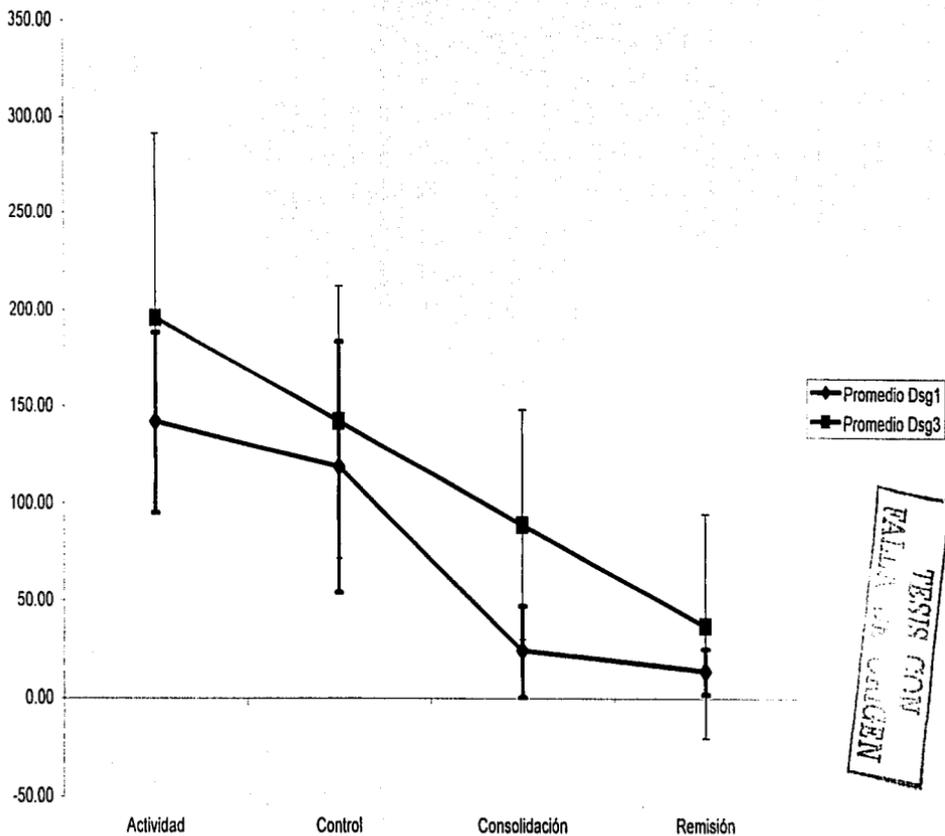
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 8.-Porcentaje de Reducción de Títulos de Anticuerpos Anti-Desmogleina 3 en Pacientes con Fenotipo Mucoso



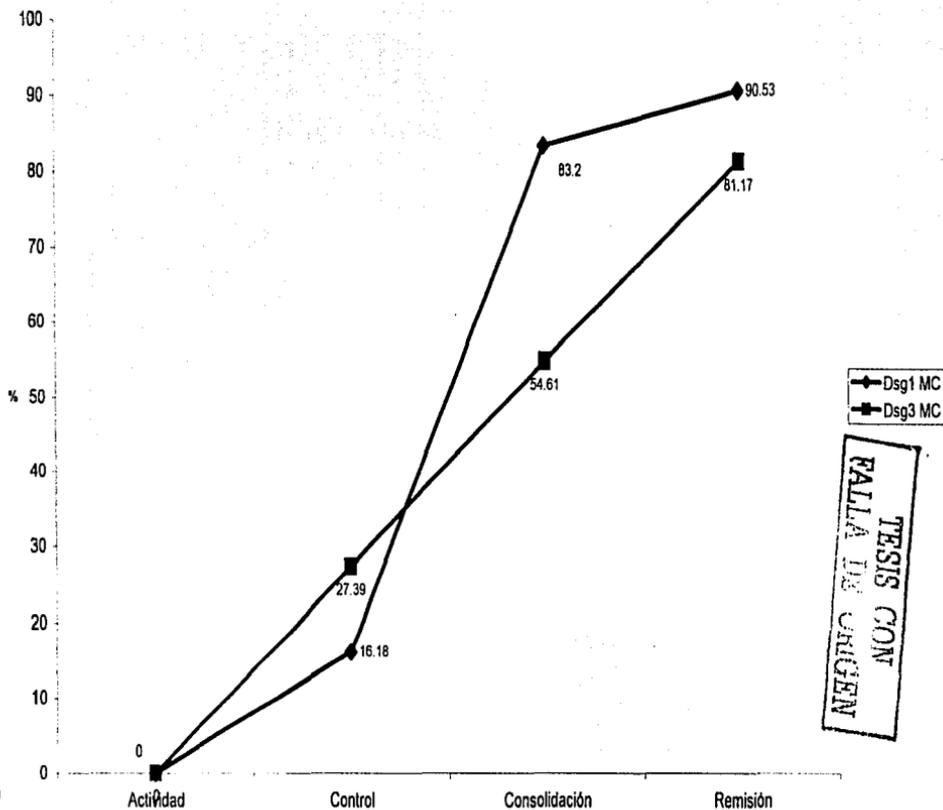
TRIS GUT
FALTA DE CALIDAD

Gráfica 9.-Títulos de Anticuerpos Anti-Desmogleínas 1 y 3 en Pénfigo Mucocutáneo Dilución 1:100



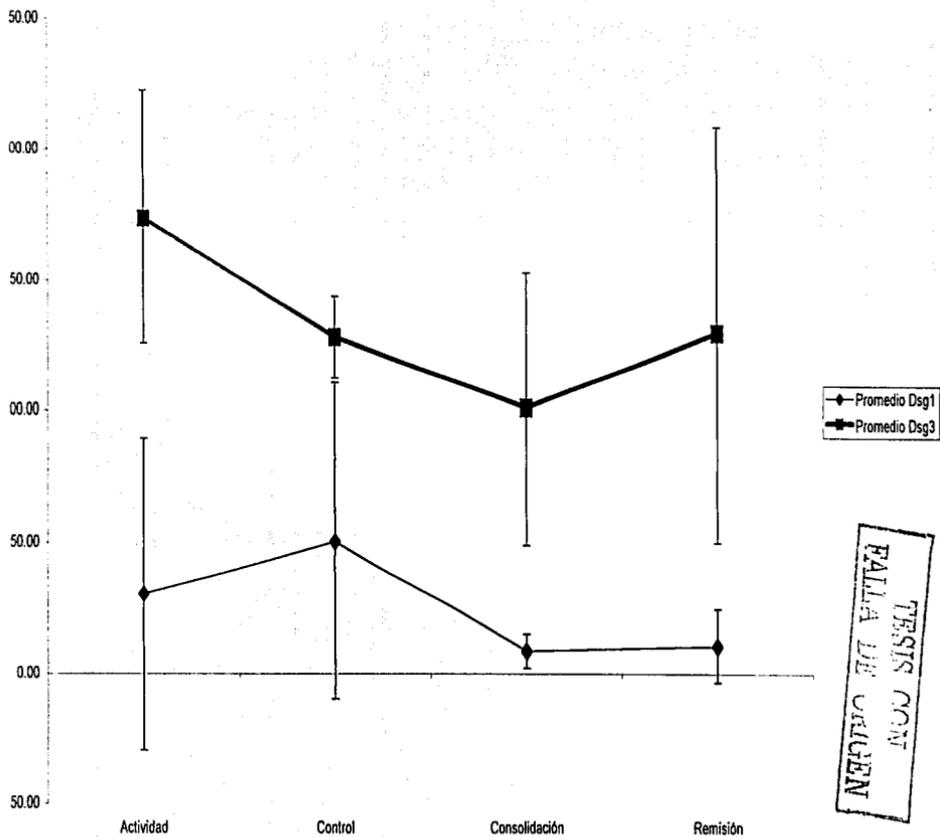
TESIS COM
FALTA DE ORIGEN

Gráfica 10.-Porcentaje de Reducción de Títulos de Anticuerpos Anti-Desmogleínas 1 y 3 en Pacientes con Fenotipo Mucocutáneo



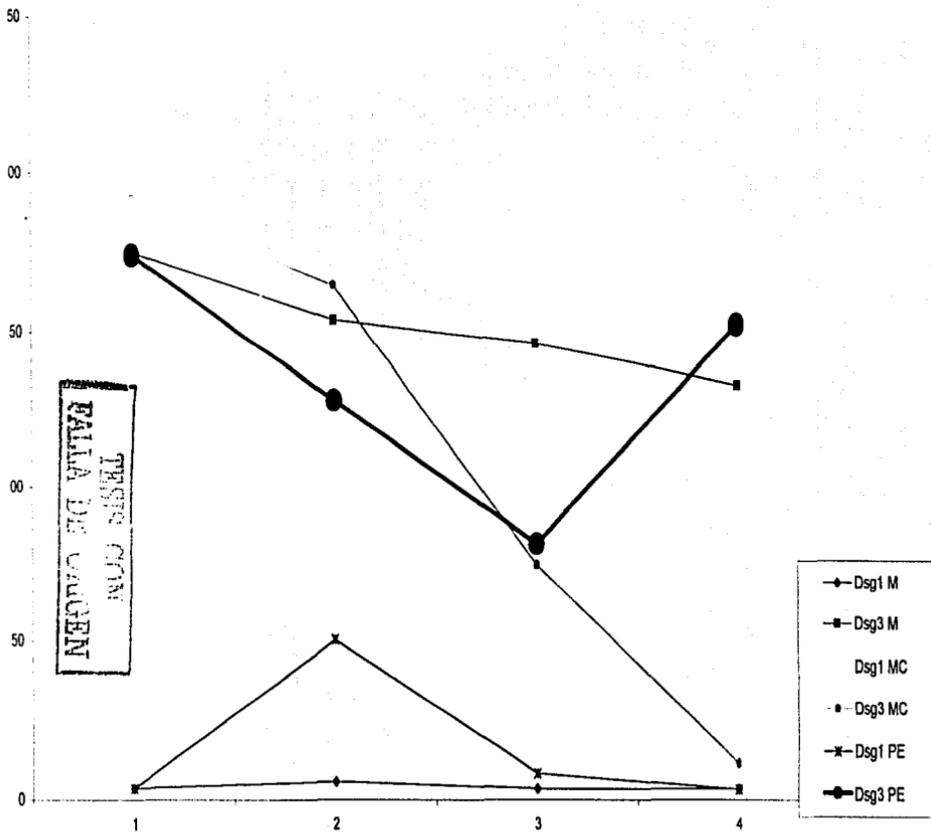
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 11.-Títulos de Anticuerpos Anti-Desmogleinas 1 y 3 en Pánfigo Esofágico Dilución 1:100

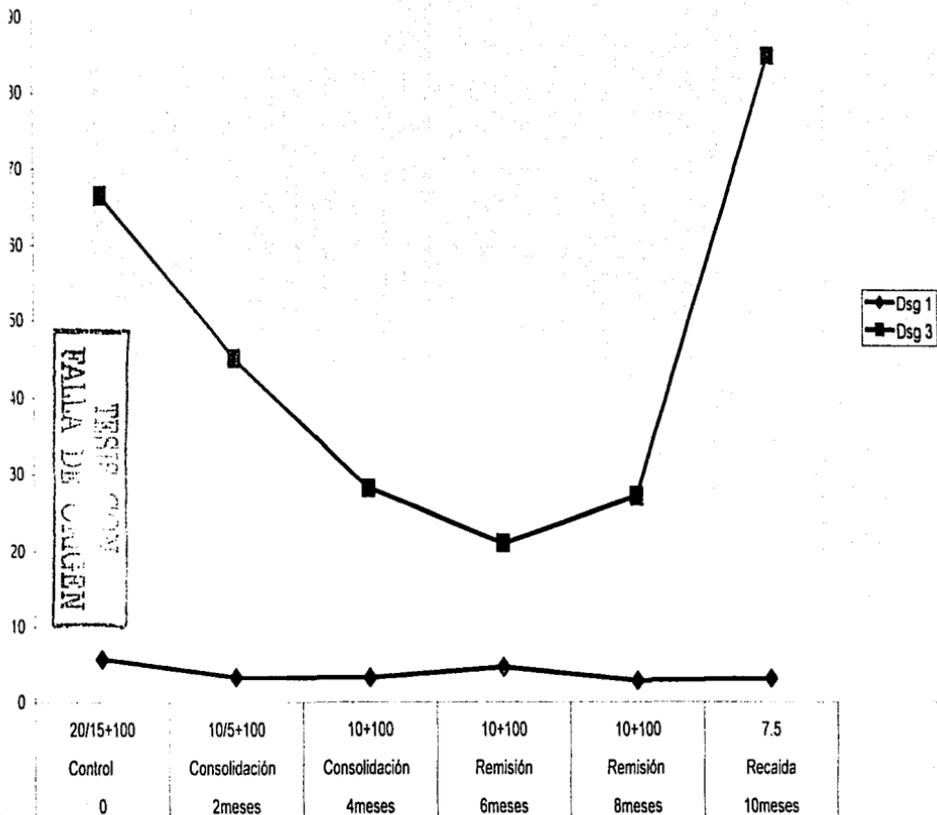


TESTES CON
FALLA DE CURSOS

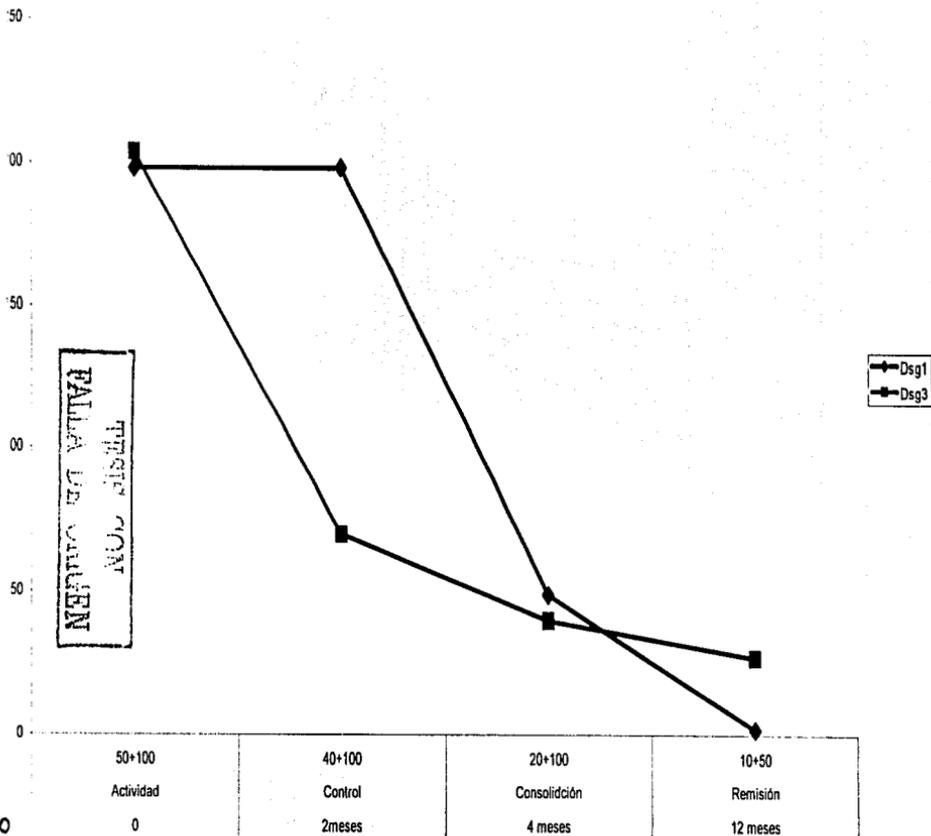
Gráfica 12.- Medianas de Títulos de Anticuerpos Anti-Desmogleinas 1 y 3 en Todos los Grupos



Gráfica 13.- Paciente 1. Fenotipo Mucoso.



Gráfica 14.- Paciente 2. Fenotipo Mucocutáneo.



Gráfica 15.- Paciente 3. Pénfigo Esofágico.

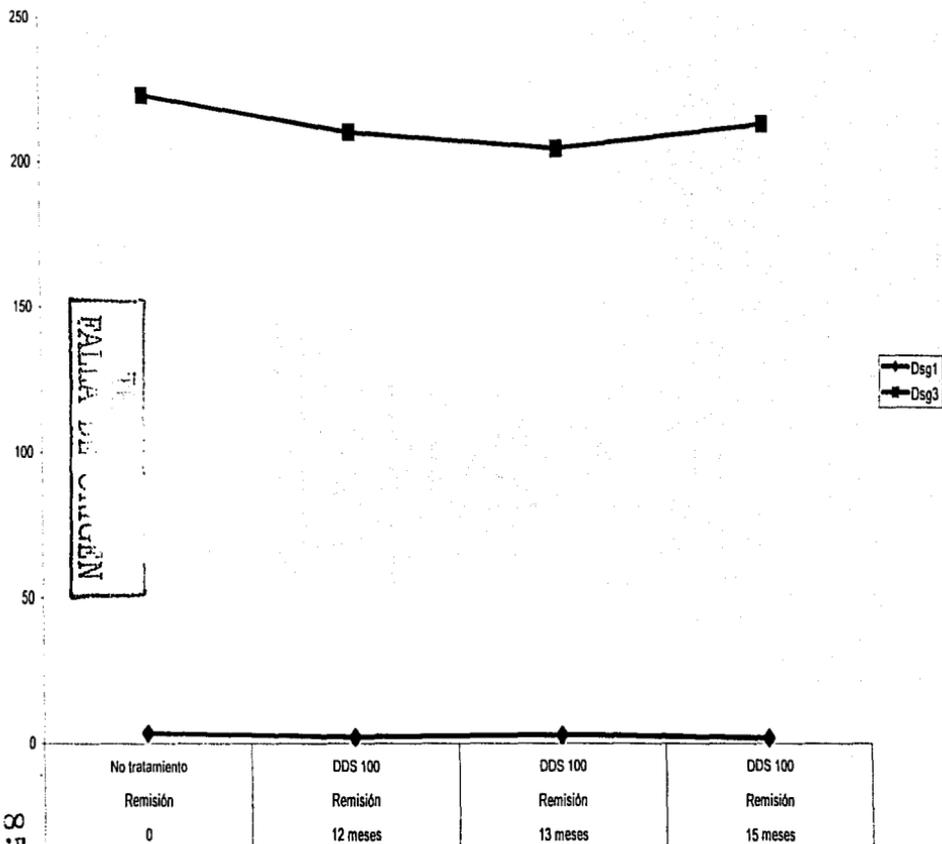


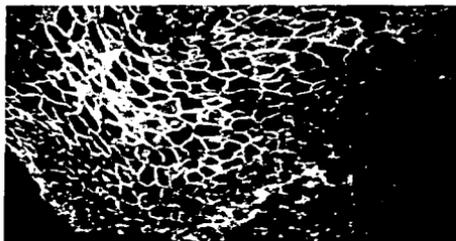
Figura 3 Pénfigo Esofágico



Endoscopia esofágica, esfacelación, ampollas.



Histológicamente con hendidura y acantólisis suprabasal



IFD con IgG entre los queratinocitos

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
FARMACOLÓGICAS Y QUÍMICAS
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARCO
LIMA - PERÚ

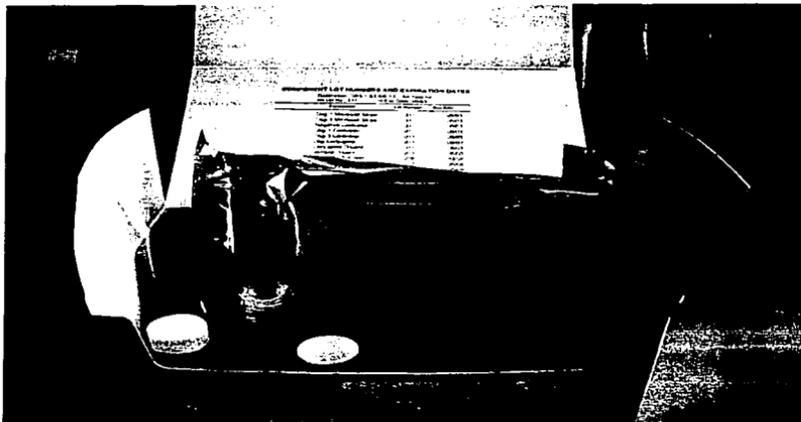


Figura 4 Kit Rhigene MESACP DSG-1 & DSG-3 ELISA TEST SYSTEM. El cual contiene 2 placas para Dsg1 y otra para Dsg3, con 48 pozos cada una. Calibrador negativo, calibrador positivo para cada una de las Dsg, concentrado del conjugado, diluyente del conjugado, buffer de lavado, diluyente y solución de parada de la reacción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 6 Paciente con pénfigo con fenotipo mucoso dominante con afección a mucosas oral, nasal y afección limitada a piel

TRISIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 7 Pacientes con pénfigo con fenotipo mucocutáneo con afección extensa a piel y afección a otras mucosas.

FALLA DE ORIGEN