



Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PÉNFIGO VULGAR, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN DE
CASO CLÍNICO**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

ISRAEL RESÉNDIZ ESCUDERO

**DIRECTOR: C. D. FERNANDO TENORIO ROCHA
ASESOR: C. D. DANIEL QUEZADA RIVERA**

MÉXICO D. F.

2007



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.

AGRADECIMIENTOS.

A Lupita, Faby, Iván e Isabel; por su gran ejemplo de valentía, amor y apoyo incondicional, para ustedes todo mi amor y eterna admiración.

A Cotitas, que más que mi abuelita es como mi segunda madre, le agradezco toda su paciencia, ternura, amor, confianza y sus consejos durante todos estos años, su gran ejemplo de honestidad, superación e inteligencia; para ella todo mi corazón y respeto.

A mis tíos Ángel, Héctor y José Juan, que siempre me han querido y considerado más que un sobrino, como un hermano menor; hombres inteligentes y de gran calidad humana, a los cuales agradezco su apoyo incondicional en todo momento, y el que hallan sembrado en mí, el querer tener siempre una mejor calidad de vida en base al trabajo y al esfuerzo, el compartir ideas y puntos de vista lo que me ayudo a tener una visión mas amplia de la vida. Gracias.

Al Dr. Jorge Pimentel, por ser un gran amigo en toda la extensión de la palabra, por haberse interesado en mi persona al haberme escuchado en el momento que mas lo necesitaba. Todo un ejemplo de un gran hombre y un gran profesionalista. Para usted toda mi amistad y respeto.

Al Dr. Fernando Tenorio Rocha, por ser él quien me invitara y motivara para la realización de este trabajo, mi más sincero agradecimiento por su tiempo y dedicación; para usted todo mi reconocimiento como el gran profesor que es, ejemplo de humildad e inteligencia, elementos indispensables que motivan sin lugar a duda el gusto por el conocimiento. Gracias.

Al Dr. Alfonso Bustamante Bécame, por todos los pellizcos que recibí a lo largo de todo un año pero con mucho cariño, gracias por creer en mi, por toda su ayuda y confianza, por su alegría de vivir, por la forma de querer y entender a sus alumnos. Gracias.

1. INTRODUCCIÓN

INDICE.

	Página
1. INTRODUCCIÓN.	6
Tabla 1. PÉNFIGO Y VARIANTES.	
2. BIOLOGÍA EPITELIAL.	7
2.1 Epidermis.	8
2.1.1 Capa basal.	9
2.1.2 Capa de células espinosas.	9
2.2 Dermis.	10
2.2.1 Vascularización.	11
2.2.2 Inervación.	12
2.2.3 Hipodermis (Tejido Subcutáneo).	13
2.3 Epitelio Bucal.	14
2.3.1 Mucosa de Revestimiento	15
2.3.2 Mucosa Especializada.	16
2.3.3 Inervación.	21
2.4 Adhesión Celular.	22
2.4.1 Uniones Oclusivas.	23
2.4.2 Uniones Anclantes.	25
2.4.3 Uniones Comunicantes.	28
2.4.4 Patología de las uniones celulares – (Pénfigo).	31
2.5 Membrana Basal.	33
2.5.1 Composición.	33
2.5.2 Funciones de la membrana basal.	36

3. ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA.	37
3.1 Definición.	37
3.2 Clasificación.	39
3.3 Mecanismos inmunopatógenos.	40
3.4 Tratamiento.	41
4. PÉNFIGO.	41
4.1 Definición y Variantes.	42
4.2 Antecedentes Históricos.	43
5. PÉNFIGO VULGAR.	43
5.1 Definición.	43
5.2 Etiología y Patogenia.	46
5.3 Manifestaciones Clínicas.	50
5.4 Histopatología.	51
5.5 Auxiliares de Diagnóstico.	52
5.6 Experiencia Genética.	53
6. INMUNOFLUORESCENCIA.	53
6.1 Fluorocromos.	53
6.1.1 Fluoresceína.	53
6.1.2 Rodamina.	54
6.1.3 Ficoeritrina.	54
6.2 Métodos.	56
6.2.1 Material necesario.	58
6.2.2 Técnica Directa.	58
6.2.3 Técnica Indirecta.	59
7. OTROS ANTÍGENOS.	59
8. INMUNIDAD CELULAR EN PÉNFIGO VULGAR.	59
9. OTROS POSIBLES FACTORES ETIOLÓGICOS.	60
9.1 Dieta.	60
9.2 Drogas.	61
9.3 Virus.	61
9.4 Otros factores.	61
9.5 Asociación con otros desordenes.	61

10. TRATAMIENTO	62
10.1 Dosis.	62
10.2 Efectos Secundarios.	63
10.3 Otras alternativas de tratamiento a corticoesteroides.	64
10.4 Inmunoglobulinas Intravenosas.	64
10.5 Nuevos Fármacos.	65
10.6 Remisión.	66
10.7 Cuidado Bucal.	66
11. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.	66
12. PRESENTACION DE UN CASO CLÍNICO.	67
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	71
14. BIBLIOGRAFIA DE IMÁGENES.	73

Pénfigo y sus Variantes.

Enfermedad.	Edad en la que se manifiesta	Prevalencia. ♀ ♂	Localización del Defecto.	Manifestaciones Clínicas.	Antígeno diana.	Histopatología	Inmunofluorescencia	Tratamiento.
Penfigo Vulgar.	4ª a 6ª década	Igual	Desmosomas	Vesículas, Erosiones y Ulceraciones en la mucosa oral y superficies de la piel.	Dsg 2 y Dsg 3.	grietas intra-epidérmicas (estrato espinoso).	IgG: patrón en red de pesca. Directa: positiva intercelular. Indirecta: positiva.	Prednisolona (dosis altas) Corticoesteroides (Sistémicos y Tópicos) Azatioprina.
Pénfigo (PNP).	6ª a 7ª década	Igual	Desmosomas Asociado a Enfermedades Linfoproliferativas.	vesículas, erosiones y ulceraciones Sobre mucosa y basal. Piel.		grietas sub-epiteliales e intraepiteliales	Directa: positivo, intercelular y zona de la membrana Indirecta: positivo.	
Pénfigo Foliáceo.	5ª a 6ª década.	Igual	Desmosomas	Rara vez afecta A la mucosa oral. Penfigo Eritematoso.	Dsg 1	grietas en el Estrato granuloso.		
Pénfigo Cicatricial	6ª a 7ª década	femenino	Hemidesmosomas	Afectación de las mucosas Ampollas llenas de Sangre o descama.	BP-1	grietas subepiteliales.	IgG – C3: patrón Lineal. Directa: positivo Indirecta: negativo	Corticoesteroides (Sistémicos y tópicos).

. INTRODUCCIÓN

La estructura del epitelio es compleja y una formación de moléculas es requerida para su integridad y salud.

El epitelio es un tejido avascular compuesto de células que cubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades cerradas.

Forma también la porción secretora (parénquima). Además, de células especializadas que funcionan como receptores sensoriales.

La piel esta formada por dos principales capas, la Epidermis, la Dermis y una tercera variable la hipodermis.

El epitelio oral, aproximadamente similar a la piel pero en esencia diferente; por ejemplo, en el tipo de molécula cadherina Dsg1 y Dsg3, ambas expresadas en piel, pero en el epitelio oral Dsg3 es expresada preferencialmente.

La cavidad oral esta tapizada por una mucosa masticatoria, una mucosa de revestimiento y una especializada.

La integridad estructural de un epitelio se, mantiene gracias a la adhesión existente entre las células que lo componen, así como la adhesión de éstas con la matriz extracelular. Adhesión que es mediada por proteínas de la membrana celular.

En el penfigo el organismo produce anticuerpos específicos para las proteínas; esto impide la adhesión normal entre los desmosomas.

Penfigo afecta de 0.1 a 0.5 pacientes por 100,000 al año.

Penfigo afecta piel y mucosa bucal, así como otras membranas mucosas; principalmente en pacientes de edad media y ancianos.

Penfigo es una enfermedad mucocutánea autoinmune caracterizada por la formación de lesiones ampollosas.

Es la forma más común de la enfermedad; corresponde a más del 80% de los casos.

La alta morbilidad y mortalidad asociada con penfigo vulgar, ha sido radicalmente reducida desde la introducción de corticoesteroides en la terapéutica de esta patología.

Pénfigo y sus Variantes.

Enfermedad.	Edad en la que se manifiesta	Prevalencia. ♀ ♂	Localización del Defecto.	Manifestaciones Clínicas.	Antígeno diana.	Histopatología	Inmunofluorescencia	Tratamiento.
Penfigo Vulgar.	4ª a 6ª década	Igual	Desmosomas	Vesículas, Erosiones y Ulceraciones en la mucosa oral y superficies de la piel.	Dsg 2 y Dsg 3.	grietas intra-epidérmicas (estrato espinoso).	IgG: patrón en red de pesca. Directa: positiva intercelular. Indirecta: positiva.	Prednisolona (dosis altas) Corticoesteroides (Sistémicos y Tópicos) Azatioprina.
Pénfigo (PNP).	6ª a 7ª década	Igual	Desmosomas Asociado a Enfermedades Linfoproliferativas.	vesículas, erosiones y ulceraciones Sobre mucosa y basal. Piel.		grietas sub-epiteliales e intraepiteliales	Directa: positivo, intercelular y zona de la membrana Indirecta: positivo.	
Pénfigo Foliáceo.	5ª a 6ª década.	Igual	Desmosomas	Rara vez afecta A la mucosa oral. Penfigo Eritematoso.	Dsg 1	grietas en el Estrato granuloso.		
Pénfigo Cicatricial	6ª a 7ª década	femenino	Hemidesmosomas	Afectación de las mucosas Ampollas llenas de Sangre o descama.	BP-1	grietas subepiteliales.	IgG – C3: patrón Lineal. Directa: positivo Indirecta: negativo	Corticoesteroides (Sistémicos y tópicos).

2. BIOLOGÍA EPITELIAL

La estructura del epitelio es compleja y una formación de moléculas es requerida para su integridad y salud.¹

El epitelio es un tejido avascular compuesto de células que cubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades internas cerradas. El epitelio forma también la porción secretora (parénquima) de las glándulas y sus conductos excretores. Además células epiteliales especializadas funcionan como receptores sensoriales (olfato, oído, gusto, visión).²

Las células que integran los epitelios poseen tres características principales:

- Están dispuestas muy cerca unas de otras y se adhieren entre si por medio de moléculas de adhesión célula – célula específica, que forman uniones intercelulares especializadas²
- Tienen polaridad morfológica y funcional, lo cual significa que las diferentes funciones se asocian con tres regiones superficiales de morfología distinta: **la región apical, la región lateral y la región basal**. (las propiedades de cada región están determinadas por proteínas específicas de la membrana).²
- Su superficie basal está adherida a una membrana basal subyacente, que es una capa de material acelular, rico en proteínas y polisacáridos, demostrable con el microscopio óptico mediante el uso de técnicas histoquímicas.²

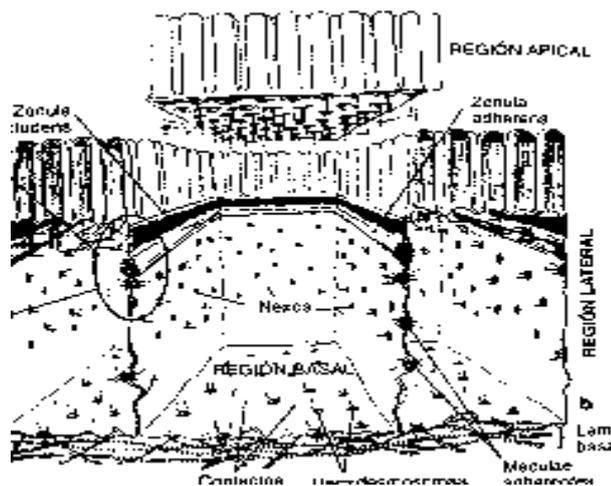


Fig. 1 Diagrama de distribución de las especializaciones de la membrana en las tres regiones celulares.

La piel esta formada por dos capas principales, la epidermis y la dermis, y por una tercera capa variable la hipodermis.³

La epidermis es la capa epitelial superficial que esta en contacto con el medio ambiente externo. Las invaginaciones de esta capa producen las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos y otros anexos epidérmicos.³

La dermis es una capa media de sostén que contiene los anexos epidérmicos, vasos sanguíneos, nervios y terminaciones nerviosas, inmersos en una estroma elástica colagenosa producida por fibroblastos.³

La hipodermis es la capa mas profunda varia de tamaño y contenido, pero suele estar formada principalmente por tejido adiposo.³

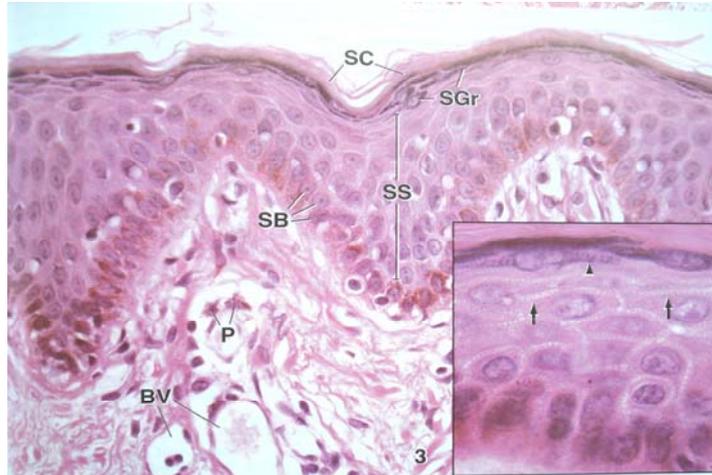


Fig. 2 piel humana, H-E x 320; detalle x 640.

- SB estrato basal.
- SS estrato espinoso.
- SGr estrato granuloso.
- SC estrato corneo.
- BV vasos sanguíneos.
- P melanina.

2.1 Epidermis

La epidermis es la capa protectora de la piel que esta en contacto con el medio ambiente externo. Es un epitelio estratificado cuya capa superficial esta formada por laminas planas muy apretadas de una proteína (queratina), que forman una capa dura que repele el agua (estrato corneo).³

La queratina es producida por el tipo celular principal de la epidermis, el queratinocito. El estrato corneo no es celular, si no que esta formado por completo por restos de queratina intracitoplasmática depositados en la superficie tras la muerte de los queratinocitos que la han producido de modo que cada placa de queratina tiene aproximadamente la forma que tenia el queratinocito poco antes de su muerte.³

Tradicionalmente la epidermis se considera un epitelio escamoso estratificado pero, de hecho, solo las dos o tres capas más superficiales de células vivas de la epidermis se aproximan a una configuración escamosa o plana, y la mayoría de los queratinocitos son cúbicos o poliédricos.³

Las capas superficiales de queratina y los queratinocitos planos a punto de morir que las preceden reciben el nombre de escamas, y provienen de la maduración de las demás capas de queratinocitos que forman la epidermis.³ Estas capas son la capa basal, la capa de células espinosas y la capa granular.³

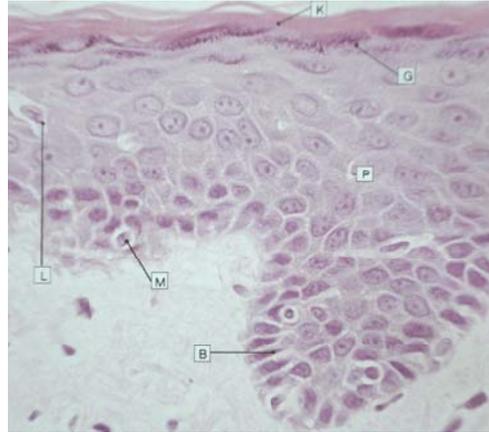


Fig. 3 Epidermis.

2.1.1 Capa basal

La capa basal es la más profunda de la epidermis y la responsable de la producción constante de queratinocitos.³

Las células de la capa basal tienen forma cúbica o columnar baja y están unidas a la membrana basal, que las separa de la dermis subyacente, mediante hemidesmosomas, y a las células basales adyacentes mediante desmosomas.³

Las células basales tienen núcleos redondos u ovales, con nucleolos prominentes, y su citoplasma presenta abundantes ribosomas y mitocondrias; también se observan algunas tonofibrillas. En la piel pigmentada, el citoplasma contiene a sí mismo gránulos de melanina y lisosomas.³

En la capa basal se observan células en mitosis, así como células diseminadas no queratinocíticas, los melanocitos, y las células de Merkel.³

2.1.2 Capa de células espinosas

Las células espinosas están en contacto entre sí mediante un **sistema de puentes intercelulares**, formados por pequeñas prolongaciones citoplásmicas de la superficie celular que terminan en uniones desmosómicas.³

El citoplasma de las células espinosas se tiñe de forma más intensa que el de las células basales, debido a su alto contenido de tonofilamentos.³



Fig. 4 Piel humana H-E; detalle x 640; detalle puentes intercelulares.

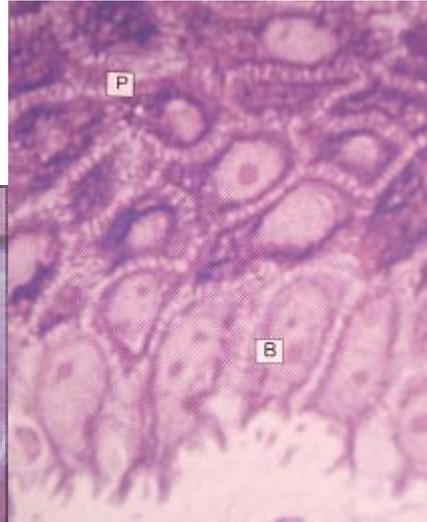


Fig. 5 (B) capa basal, (P) células Espinosas.

2.2 Dermis

Es el tejido de sostén sobre el que se sitúa la epidermis y dentro del cual se encuentran los anexos epidérmicos, así como los vasos sanguíneos, la innervación y el drenaje linfático. La dermis esta formada por:

- *fibroblastos, fibrocitos y sus productos extracelulares.
- *colágeno y fibras reticulares.
- *matriz con glucosaminoglucanos.
- *vasos sanguíneos.
- *un pequeño grupo de macrófagos, linfocitos y mastocitos.³

En general pueden identificarse dos zonas diferenciadas de la dermis: una dermis papilar delgada, que esta próxima a la unión desmoepidérmica, y una dermis reticular más gruesa, entre la dermis papilar y el tejido adiposo.³

La dermis reticular constituye la mayor parte de la dermis. Esta formada por bandas anchas y prominentes de colágeno denso con fibras largas y gruesas entremezcladas de elastina, en general paralelas a la superficie de la piel. Dentro de este tejido se encuentran los vasos sanguíneos, los linfáticos, y los nervios de la piel.³

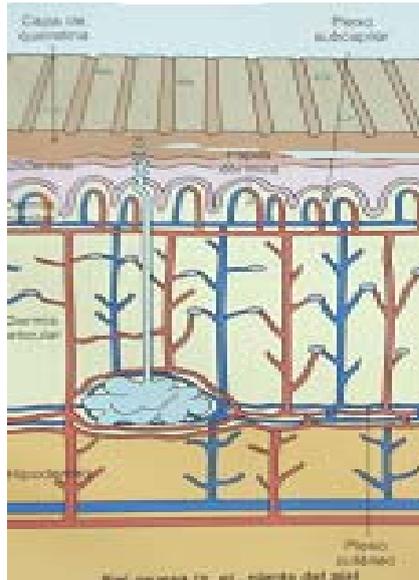


Fig. 6. Arquitectura de la piel.

La dermis papilar es más pálida que la reticular y contiene menos colágeno y elastina, pero más cantidad de matriz. Las fibras finas de colágeno y elastina están dispuestas de manera menos ordenada, y una elevada proporción de ellas son perpendiculares a la superficie cutánea. La dermis capilar contiene pequeños vasos sanguíneos de tamaño capilar, ramificaciones nerviosas finas y terminaciones nerviosas.³

2.2.1 Vascularización

La principal irrigación sanguínea de la piel está situada en el interior de la dermis y procede de vasos de mayor tamaño que se encuentran en la grasa subcutánea. Pueden identificarse dos plexos distintos:³

- Un plexo vascular profundo en la parte baja de la dermis reticular cerca del límite con la hipodermis.³
- Un plexo vascular superficial en la parte alta de la dermis reticular, cerca de su unión con la dermis papilar.³

La dermis contiene muchas anastomosis arteriovenosas, con comunicaciones altamente especializadas (cuerpos glómicos) que se encuentran sobre todo en las puntas de los dedos.³ La variación del flujo sanguíneo en la dermis es importante para la función de la piel como órgano termorregulador.³

2.2.2 Inervación

La inervación de la piel está situada en la dermis y comprende:

*Una abundante inervación no mielinizada, que procede del SNA simpático y controla los anexos cutáneos y el flujo vascular.³

*Un sistema aferente mielinizado y no mielinizado, que detecta las sensaciones cutáneas.³

*Las terminaciones nerviosas libres (mielinizadas y no mielinizadas) detectan el dolor, prurito y temperatura.³

*Los corpúsculos de Pacini son terminaciones nerviosas encapsuladas con una estructura característica, que detectan la presión y probablemente la vibración, situadas por lo general en la dermis profunda o en el tejido adiposo subcutáneo en las palmas de las manos y las plantas de los pies.³

*Los corpúsculos de Meissner son terminaciones nerviosas estructuradas que solo se encuentran en las papilas dermicas. Más numerosos en las manos y los pies, son sensibles al tacto.³

*Las células de Merkel y sus conexiones nerviosas, son receptores táctiles de adaptación lenta.³

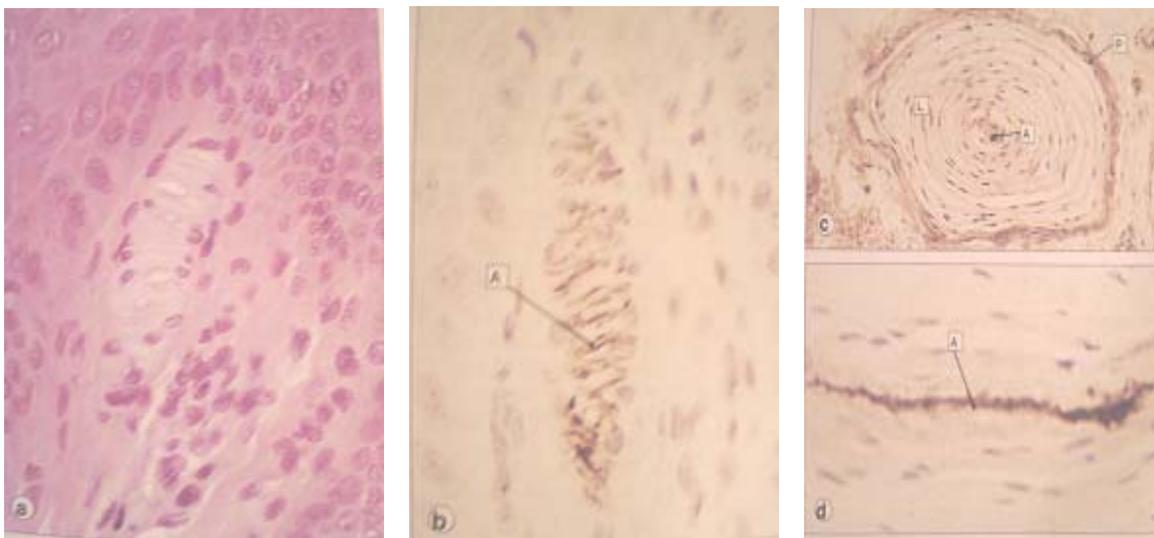


Fig. 7. Terminaciones nerviosas comunes de la piel.

- a) corte de piel teñido con H-E, en el que se observa un corpúsculo de Meissner, que es un cuerpo oval alargado; dispuestos verticalmente en las papilas de la dermis de la piel sin pelo, sobre todo en los dedos de las manos y los pies, pero también alrededor de los labios y pezones. Corpúsculo de Meissner teñido con un método de inmunoperoxidasa para la proteína de los neurofilamentos (NFP), que permite observar el axón (A) de disposición espiral. Microfotografía que muestra un corpúsculo de Pacini en la grasa subcutánea de la punta del dedo, que se detecta con un método de inmunoperoxidasa para la proteína de los neurofilamentos (NFP). Es una estructura grande y de suave laminación, que presenta un área central (axón A) rodeada por laminas concéntricas (L), constituidas por células de Schwann modificadas y separadas entre si por espacios llenos de líquido. Las láminas están más apretadas en la periferia y forman una pseudo cápsula densa (P).³
- b) corpúsculo de Pacini en un corte longitudinal teñido con un método de inmunoperoxidasa para la proteína de los neurofilamentos con el fin de poner de relieve su axón central de trayecto longitudinal (A).³

2.2.3 Hipodermis. (Tejido Subcutáneo)

El tejido subcutáneo puede contener extensiones de las estructuras cutáneas, por ejemplo: ³

*En el cuero cabelludo contiene las partes de los folículos pilosos largos. ³

*Algunas glándulas apocrinas y merocrinas. ³

El tejido subcutáneo está formado en gran parte por tejido adiposo separado por tabiques fibrocolagenosos y contiene los principales vasos sanguíneos y nervios que abastecen a la dermis situada por encima. Actúa como un eficaz aislante térmico, depósito de alimentos y amortiguador de los golpes. ³

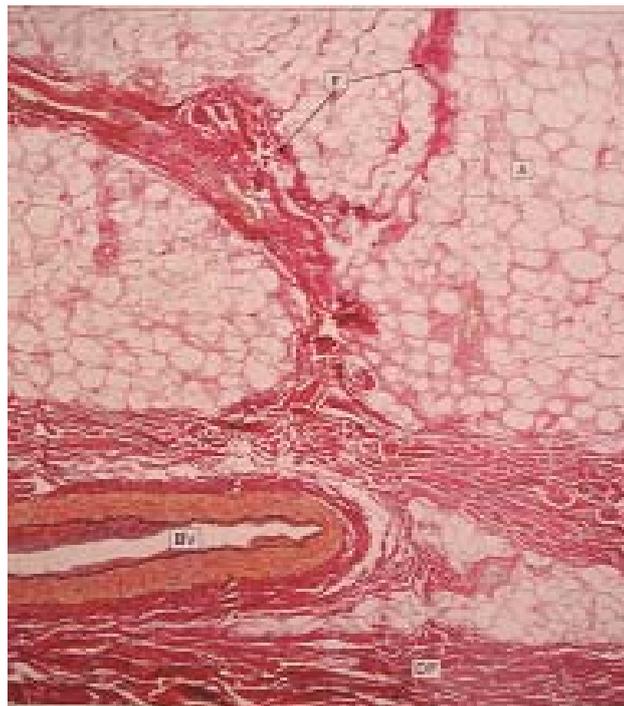


Fig. 8. Tejido subcutáneo (hipodermis).

Microfotografía del cuero cabelludo. Está conformado en gran parte por tejido adiposo (A), separado por bandas verticales de tejido fibrocolagenoso (F), que descienden de la dermis profunda. En este ejemplo, los tabiques fibrosos se extienden por todo el grosor del tejido subcutáneo hasta unirse con la capa fibrocolagenosa densa (DF) que cubre el periostio del cráneo subyacente.

El tejido subcutáneo contiene los principales vasos sanguíneos (BV) que proporcionan irrigación a la dermis. ³

2.3 Epitelio Bucal

El epitelio oral es aproximadamente similar a la piel pero en esencia diferentes, no así en lo más pequeño como los componentes desmosomales un poco diferentes. Sino por ejemplo en el tipo de molécula **caderin** de adhesión **Dsg1** y **Dsg3** ambas expresadas en la piel; pero en el epitelio oral la molécula 130 KD, Dsg3 es expresada preferencialmente.¹

La cavidad oral esta tapizada por una mucosa masticatoria, una mucosa de revestimiento y una mucosa especializada.²

La mucosa masticatoria está en las encías y en el paladar duro.²

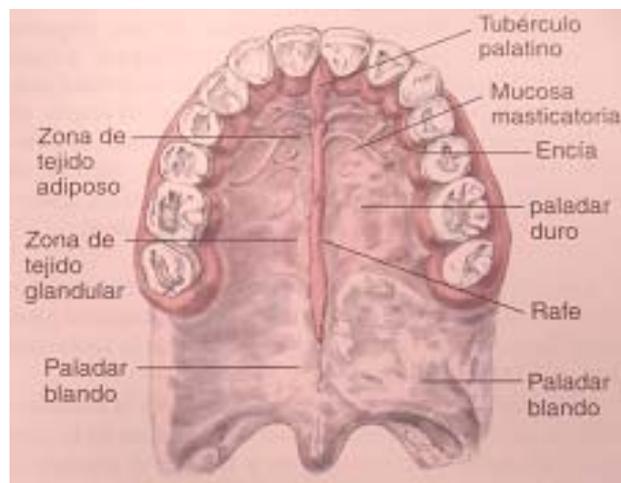


Fig. 9 Esquema del epitelio bucal.

Posee un epitelio plano estratificado queratinizado y, en algunas regiones paraqueratinizado. El epitelio paraqueratinizado es similar al queratinizado con excepción de que las células superficiales no pierden sus núcleos y su citoplasma no se tiñe intensamente con la eosina. Los núcleos de las células paraqueratinizadas son picnóticos (muy condensados) y permanecen hasta que la célula se exfolia.²

El epitelio queratinizado de la mucosa masticatoria se parece al de la piel pero carece de estrato lúcido. La lámina propia subyacente se compone de una gruesa capa papilar de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos y nervios. Algunos de los nervios envían terminaciones axónicas desnudas hacia el interior del epitelio para que actúen como receptores no encapsulados, mientras que otros terminan como corpúsculos de Meissner dentro de papilas conjuntivas.² En la parte profunda de la lámina propia hay una capa reticular de tejido conjuntivo más denso.²

Como en la piel, la profundidad y la cantidad de las papilas de tejido conjuntivo contribuye a la inmovilidad relativa de la mucosa masticatoria, lo cual la protege de las fuerzas de fricción y cizallamiento.²

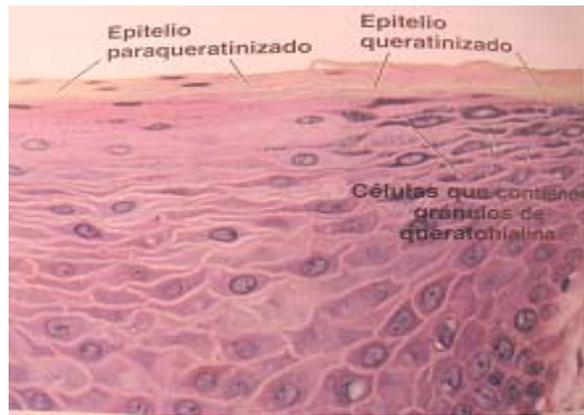


Fig. 10 Fotomicrografía del epitelio.

En esta fotomicrografía muestra una transición desde un epitelio estratificado plano queratinizado, hacia un epitelio estratificado plano paraqueratinizado en la mucosa oral. Las células superficiales aplanadas del epitelio queratinizado carecen de núcleos. En este tipo de epitelio se ve bien la capa de células que contiene gránulos de queratohialina. Las células superficiales aplanadas del epitelio paraqueratinizado tienen las mismas características que las células queratinizadas, excepto que retienen sus núcleos. Además obsérvese la escasez de gránulos de queratohialina en el estrato celular que esta justo debajo de la capa de células paraqueratinizadas.²

2.3.1 La mucosa de revestimiento

Está en los labios, las mejillas, la superficie mucosa alveolar, el piso de boca, la superficie ventral de la lengua, y el paladar blando.²

En estos sitios tapiza músculo estriado (labios, mejillas y lengua), hueso (mucosa alveolar) y glándulas (paladar blando, mejillas, y superficie ventral de la lengua).²

La mucosa de revestimiento tiene papilas menos abundantes y más cortas para poder adaptarse a los movimientos de los músculos subyacentes.²

En general el epitelio de la mucosa de revestimiento no está queratinizado, aunque en algunos sitios puede estar paraqueratinizado. El epitelio del borde libre del labio (la porción rojiza entre la mucosa húmeda interna y la piel facial externa) está queratinizado. El epitelio de revestimiento no queratinizado es más grueso que el queratinizado. Se compone de solo tres capas:²

- **Estrato basal**, que es una sola capa de células que se apoyan sobre la lámina basal.²
- **Estrato espinoso**, que tiene varias células de espesor.²
- **Estrato superficial**, que es la capa de células más superficial y que también se conoce como **capa superficial** de la mucosa.²

Las células del **epitelio de la mucosa** son similares a las de la **epidermis de la piel** y comprenden queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel.²

La lámina propia contiene vasos sanguíneos, nervios que envían terminaciones axónicas desnudas hacia los estratos más profundos del epitelio y hacia receptores sensoriales encapsulados en algunas papilas. El marcado contraste entre las abundantes papilas muy profundas de la mucosa alveolar y las papilas poco profundas en el resto de la mucosa de revestimiento permite la fácil identificación de las dos regiones diferentes en un corte histológico.²

Bajo la mucosa de revestimiento hay una submucosa bien definida, excepto en la superficie ventral de la lengua. Esta capa contiene amplias bandeletas de fibras colágenas y elásticas que unen la mucosa al músculo subyacente; también contiene las múltiples glándulas salivales accesorias de los labios, la lengua y las mejillas.²

A veces hay glándulas sebáceas no asociadas con folículos pilosos en la submucosa justo al lado de los ángulos labiales y en las mejillas frente a los molares. Aparecen como pequeñas manchas blanquecinas que reciben el nombre de **gránulos de Fordyce**. La submucosa de toda la cavidad oral posee los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios de mayor calibre que por ramificación formarán las redes neurovasculares subepiteliales de la lamina propia.²

2.3.2 La mucosa especializada

Esta restringida en la superficie dorsal de la lengua, donde contiene papilas y corpúsculos gustativos.²

La lengua es el órgano que se proyecta dentro de la cavidad oral desde su superficie inferior.²

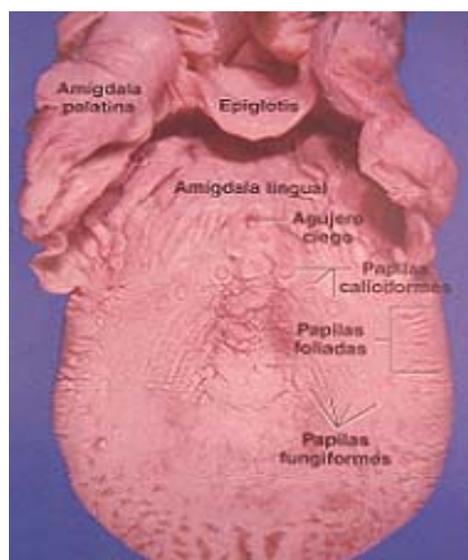


Fig. 11 Preparado gentileza del Dr. Gunther von Hagen.

Los **músculos linguales** son tanto extrínsecos (con un punto de inserción fuera de la lengua), como intrínsecos (confinados por completo dentro del órgano, sin inserción externa). El músculo estriado de la lengua está organizado en fascículos que por lo general se disponen en tres planos más o menos perpendiculares entre sí. Esta distribución de las fibras musculares permite una enorme flexibilidad y precisión en los movimientos de la lengua, que son indispensables para el habla humana, así como para la digestión local y la deglución. Esta forma de organización muscular es exclusiva de la lengua, lo cual promueve la fácil identificación de este tejido como músculo lingual. Entre los grupos de fibras musculares hay cantidades variables de tejido adiposo.²

La superficie dorsal de la lengua está dividida anatómicamente por una depresión con forma de V, el **surco terminal**, en dos tercios anteriores y un tercio posterior. El vértice de la V apunta hacia atrás y es el sitio donde está el **agujero ciego**, un resto embrionario del conducto tirogloso que, en los comienzos del desarrollo intrauterino, proliferó en profundidad desde el piso de la faringe para formar la glándula tiroides.²

Abundantes irregularidades y sobreelevaciones de la mucosa llamadas papilas linguales cubren la superficie dorsal de la lengua por delante del surco terminal. Las papilas linguales y sus corpúsculos gustativos asociados constituyen la mucosa especializada de la cavidad oral. Se describen cuatro tipos de papilas: **filiformes, fungiformes, caliciformes y foliadas**.²

Las **papilas filiformes** son las más pequeñas y las más abundantes en los seres humanos. Son proyecciones cónicas alargadas de tejido conjuntivo que están tapizadas por epitelio estratificado plano muy queratinizado. Este epitelio no contiene corpúsculos gustativos; la función de estas papilas es solo mecánica. Y se encuentran distribuidas por toda la superficie dorsal anterior de la lengua y sus extremos libres apuntan hacia atrás. Parecen formar hileras que divergen a la derecha y a la izquierda de la línea media y que son paralelas a los dos brazos del surco terminal.²



Fig. 12 Papilas Linguales.

Las **papilas fungiformes**, como su nombre lo indica, son proyecciones con forma de hongo que están en la superficie dorsal de la lengua. Se proyectan mas arriba que las papilas filiformes (entre las cuales están dispersas) y se ven a simple vista como pequeños puntos rojos. Tienen la tendencia a ser más abundantes cerca de la punta de la lengua. En el epitelio plano de la superficie dorsal de estas papilas hay **corpúsculos gustativos**.²

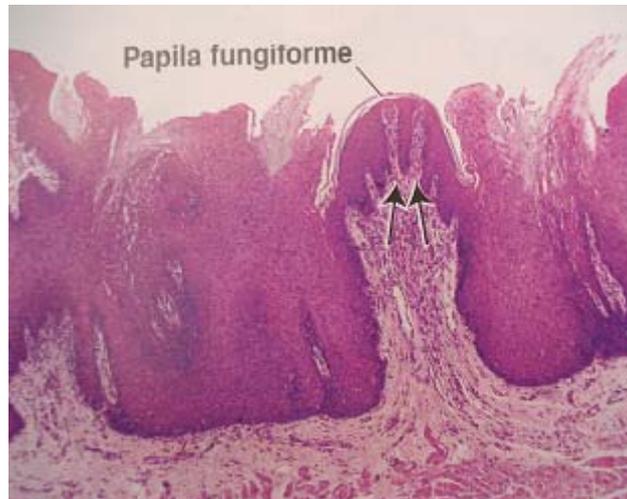


Fig.13. Papilas linguales. Histología

Las **papilas caliciformes** son estructuras grandes y redondeadas que están en la mucosa justo por delante del surco terminal. La lengua humana posee entre 8 y 12 de estas papilas. Cada papila esta rodeada por un surco profundo tapizado por epitelio estratificado plano que contiene abundantes corpúsculos gustativos. Los conductos excretores de las glándulas salivales linguales (**glándulas de von Ebner**) vacían la secreción serosa glandular en el fondo del surco que rodea a las papilas caliciformes. Se supone que esta secreción expulsa el material acumulado en el surco para que los corpúsculos gustativos puedan responder con rapidez a nuevos estímulos.²

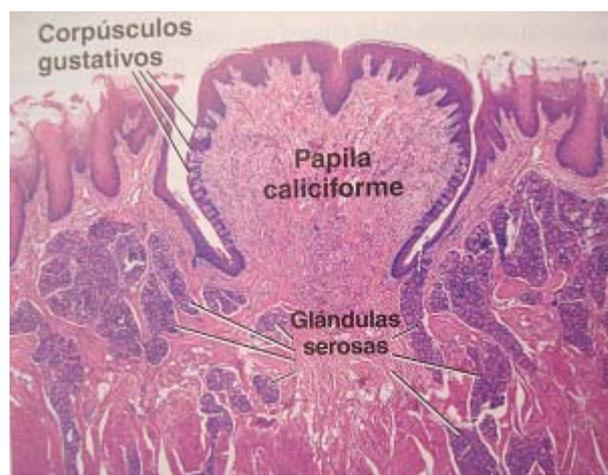


Fig. 14 Papilas Linguales.

Las **papilas foliadas** consisten en crestas bajas paralelas separadas por hendiduras profundas de la mucosa, que están alineadas en ángulo recto con respecto al eje longitudinal de la lengua. Aparecen en los bordes laterales de la lengua. En los ancianos las papilas foliadas pueden no ser reconocibles, mientras que en los jóvenes se descubren con facilidad en el tercio posterior del borde lateral de la lengua y contiene muchos corpúsculos gustativos en el epitelio de las paredes enfrentadas de las papilas continuas. En las hendiduras desembocan pequeñas glándulas serosas. En algunos animales, como los conejos, las papilas foliadas son el principal sitio de congregación de los corpúsculos gustativos.²

La superficie dorsal de la base de la lengua exhibe sobreelevaciones redondeadas que señalan la presencia de las amígdalas linguales en la lámina propia.²

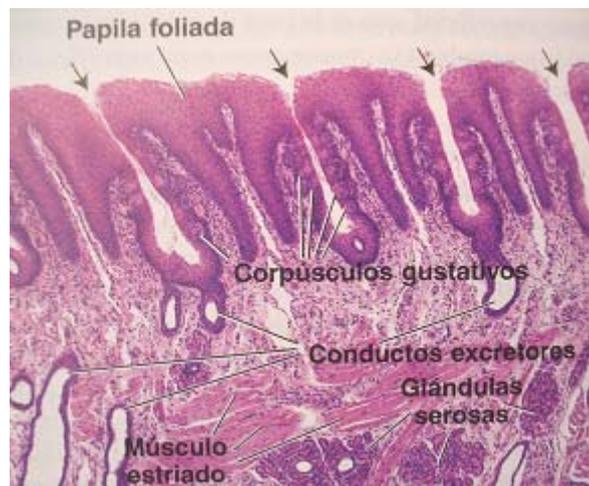


Fig. 15. Papilas linguales

Los **corpúsculos gustativos** están en las papilas fungiformes, caliciformes y foliadas; en los cortes histológicos, los corpúsculos gustativos se ven como estructuras ovaladas pálidas que se extienden a través de todo el espesor del epitelio. El pequeño orificio en la superficie epitelial a la altura del vértice del corpúsculo recibe el nombre de **poro gustativo**.²

Además de estar asociados con papilas linguales los corpúsculos gustativos también aparecen en los pilares anteriores del istmo de las fauces (arco glosofaríngeo), en el paladar blando, en la superficie dorsal de la epiglotis y en la pared posterior de la faringe hasta el nivel del cartílago cricoides.²

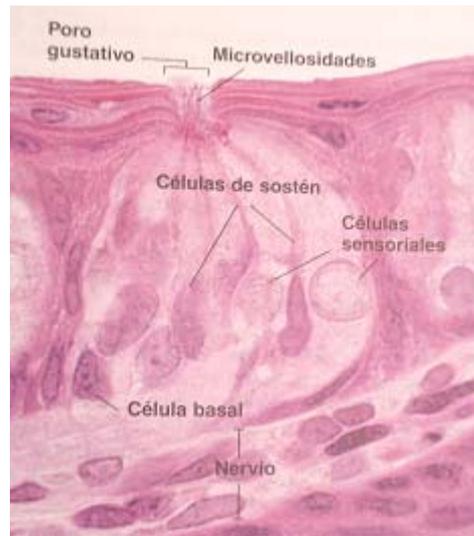


Fig.16. Fotomicrografía de gran aumento.

En los corpúsculos gustativos se encuentran tres tipos celulares principales: ²

+ **Células neuroepiteliales** (sensoriales), que son las más numerosas del receptor del gusto. Estas células alargadas se extienden desde la lámina basal hasta el poro gustativo, a través del cual la superficie apical adelgazada de cada célula emite microvellosidades. Cerca de su superficie apical están unidas a las células vecinas, ya sean neuroepiteliales o de sostén, a través de zonulae occludentes.²

A la altura de su base forman una sinapsis con la prolongación eferente de neuronas sensitivas ubicadas en los núcleos encefálicos de los nervios facial (par craneano VII), glossofaríngeo (par craneano IX) y neumogástrico o vago (par craneano X).²

El tiempo de recambio de las células neuroepiteliales es de 10 días.²

+ **Células de sostén**, que son menos abundantes. También son células alargadas que se extienden desde la lámina basal hasta el poro gustativo. Al igual que las células neuroepiteliales, estas células exhiben microvellosidades en su superficie apical y poseen zonulae occludentes pero no hacen sinapsis con prolongaciones neuronales. El tiempo de recambio de las células de sostén es también de unos 10 días.²

+ **Células basales**, que son células pequeñas ubicadas en la porción basal del corpúsculo gustativo, cerca de la lamina basal. Son células precursoras (stem cells) de los otros dos tipos celulares.²

Los corpúsculos gustativos perciben cinco calidades de sabor: **dulce, salado, amargo, ácido y "umami"**. La quinta calidad de sabor que no es dulce, salado, amargo ni ácido; en tanto no se encuentre con una palabra mejor, para hacer referencia a esta calidad de sabor habrá de seguir usándose el término japonés "umami", cuyo significado puede traducirse al castellano como "sabroso".²

Las **amígdalas linguales**, son acumulaciones de tejido linfático que están ubicadas en la base de la lengua.²

Están situadas en la base de la raíz o base de la lengua, que esta detrás del surco terminal. Estas amígdalas contienen tejido linfático difuso, y nodulos linfáticos con centros germinativos.²

Las amígdalas linguales suelen estar asociadas con invaginaciones epiteliales conocidas como criptas. Sin embargo, la estructura del epitelio puede ser difícil de distinguir a causa de la gran cantidad de linfocitos que normalmente lo invaden. Donde no hay nodulos, el epitelio lingual tiene las características del epitelio de la mucosa de revestimiento. Dentro de estas amígdalas a veces aparecen glándulas salivales linguales mucosas que pueden extenderse hacia el interior del tejido muscular de la base de la lengua.²

2.3.3 Inervación

La compleja inervación de la lengua esta dada por nervios (pares) craneanos y por el sistema nervioso autónomo.²

La sensibilidad general de los dos tercios anteriores de la lengua (por delante del surco terminal) es transmitida por la rama mandibular del nervio trigémino (par craneano V). La sensibilidad general del tercio posterior es transmitida por el nervio glosofaríngeo (par craneano IX) y el nervio vago (par craneano X).²

La sensibilidad gustativa es transmitida por la cuerda del tímpano, que es una rama del nervio facial (par craneano VII), por delante del surco terminal y por los nervios glosofaríngeos (par craneano IX) y el vago (par craneano X) por detrás de este surco.²

La inervación motora para los músculos de la lengua está dada por el nervio hipogloso (par craneano XII).²

La inervación vascular y glandular de la lengua está a cargo de nervios simpáticos y parasimpáticos. En la lengua con frecuencia se ven células ganglionares. Estas son neuronas posganglionares parasimpáticas que inervan glándulas salivales accesorias linguales. Los somas de las neuronas posganglionares simpáticas están en el ganglio cervical superior.²

2.4 Adhesión Celular

La integridad estructural de un epitelio se mantiene gracias a la adhesión existente entre las células que lo componen, así como a la adhesión de éstas con la matriz extracelular.³

Esta adhesión es mediada por proteínas de la membrana celular que actúan como moléculas de adhesión celular especializadas y por zonas especializadas de la membrana celular que forman uniones celulares. (Texto y atlas de Histología).³

La región lateral de las células epiteliales está en íntimo contacto con las regiones laterales opuestas de las células vecinas. Como las otras regiones, la región lateral se caracteriza por la presencia de proteínas exclusivas, en este caso las moléculas de adhesión que son parte de las especializaciones de unión. La composición molecular de los lípidos y las proteínas que forman la membrana celular lateral es muy diferente de la composición de aquellas que forman la membrana celular apical. Además, la membrana celular lateral en algunos epitelios forma pliegues y prolongaciones, invaginaciones y evaginaciones que crean márgenes interdigitados y entrelazados entre las células vecinas.²

Las **barras terminales** representan sitios de adhesión entre células epiteliales.²

Antes del advenimiento de la microscopía electrónica, la íntima aposición de las células epiteliales se atribuía a la presencia de una sustancia adhesiva viscosa llamada “cemento intercelular “. Este “cemento” se tiñe con intensidad en el margen apicolateral de la mayoría de las células epiteliales cúbicas y cilíndricas. Al verlo en un plano perpendicular al de la superficie epitelial, el material teñido se presenta con un aspecto puntiforme, pero cuando el plano de corte es paralelo a esa superficie y la incluye, esta sustancia se ve como una barra o línea densa entre las dos células adosadas.²

Las barras en efecto, forman una estructura poligonal alrededor de cada célula.²

Por estar ubicado en la porción apical o terminal de la célula y tener una configuración en barra, el material teñido visible con el microscopio óptico recibió el nombre de barra terminal.²

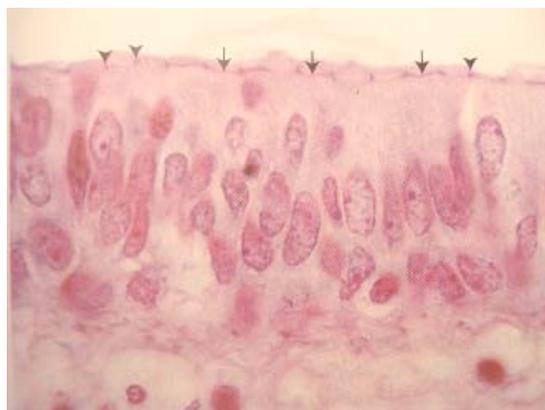


Fig. 17 Fotomicrografía de las barras terminales teñidas con H-E.

Hoy se sabe que no existe un cemento intercelular como tal. La barra terminal, sin embargo, es un complejo estructural de importancia. Con el microscopio electrónico se ha comprobado que consiste en un sitio especializado de unión entre células epiteliales. También representa una barrera al paso (difusión) de sustancias a través del epitelio. Los componentes estructurales específicos que forman el dispositivo de barrera y de adhesión pueden verse con facilidad en la microscopía electrónica y reciben la denominación colectiva de **complejo de unión**.²

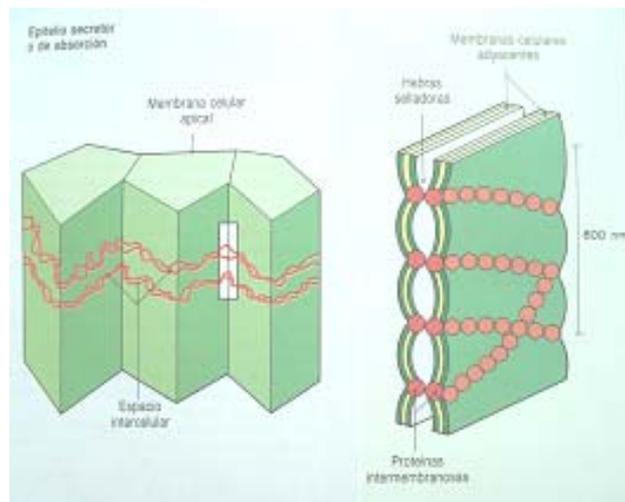


Fig. 18 Estructura de las uniones oclusivas.

Estos complejos tienen a su cargo unir las células individuales y están compuestos de tres tipos de uniones:²

- Las uniones oclusivas, que se unen a las células formando una barrera impermeable.³
- Las uniones anclantes o adherentes, unen las células entre sí para dotar al epitelio de resistencia mecánica.³
- Las uniones comunicantes, permiten el intercambio de moléculas entre las células.³

2.4.1 Uniones oclusivas

Desempeñan principalmente dos funciones:³

- Impiden la difusión de moléculas entre las células adyacentes, contribuyendo a la función de barrera desarrollada por las propias células epiteliales en las que se encuentran.³
- Impiden la migración lateral de proteínas especializadas de la membrana celular, de modo que delimitan y mantienen dominios especializados en la membrana celular.³

La función oclusiva es desempeñada por proteínas intramembranas, que son las que mantienen la adhesión entre las células adyacentes.³

Ultraestructuralmente la función oclusiva se observa como un área localizada de estrecha oposición entre las membranas celulares adyacentes. Esta imagen es lo que ha dado lugar a su denominación alternativa de **unión estrecha**.³

Las uniones oclusivas están especialmente bien desarrolladas en las células epiteliales que recubren el intestino delgado, en el que:³

- Impiden que las macromoléculas digeridas pasen entre las células.³
- Delimitan las áreas especializadas de la membrana celular implicadas en la absorción a la superficie luminal de la célula.³

Las uniones oclusivas son también importantes en aquellas células que transportan activamente alguna sustancia como, por ejemplo; el transporte activo de un ion, contra un gradiente de concentración. En estos casos las uniones oclusivas impiden la difusión retrógrada de la sustancia transportada.³

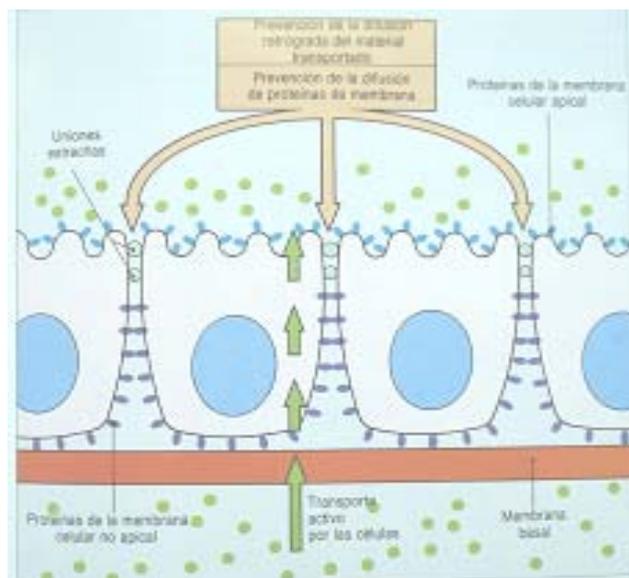


Fig. 19 Funciones de las uniones oclusivas.

Al limitar el movimiento del agua y otras moléculas a través del espacio intercelular, mantienen la separación fisicoquímica de los compartimientos texturales. Dado que están ubicadas en el punto más apical entre células epiteliales contiguas, las uniones oclusivas impiden la migración de proteínas especializadas de la membrana entre las superficies apical y lateral, con lo que se mantiene la integridad de estas dos regiones.²

2.4.2 Uniones anclantes

Las uniones anclantes proporcionan estabilidad mecánica a agrupaciones celulares en las que, actuando como unidades de cohesión, conectan entre sí los citoesqueletos de las células adyacentes y a éstos con la matriz extracelular.³

Existen dos clases de uniones que interactúan con distintos filamentos citoesqueléticos; las **uniones adherentes** y los **contactos focales**, que se fijan a la red filamentos de actina, y los **desmosomas** y **hemidesmosomas**, que se fijan a la red de filamentos intermedios.³

Las uniones adherentes conectan los filamentos de actina entre las células adyacentes.³

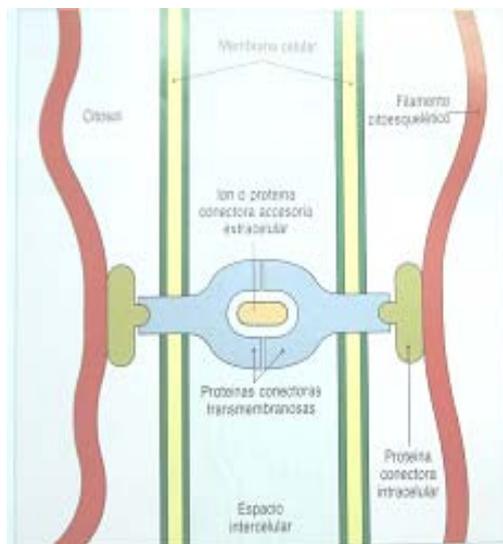


Fig. 20 Unión adherente.



Fig. 21 Fotomicrografía electrónica de la zonula adherens. Las fibras de actina de células adyacentes están unidas por proteínas fijadoras de actina (alfa-actina y vinculina) a una proteína transmembranosa que forma parte de un grupo de glucoproteínas de la superficie celular - que participan en los mecanismos de adhesión celular (**cadherinas**).

Los filamentos del citoesqueleto de células adyacentes quedan unidos por la acción de proteínas conectoras intracelulares que fijan los filamentos a proteínas conectoras transmembranosas. Estas últimas pueden entonces interactuar con proteínas similares de células adyacentes o también pueden participar otras proteínas extracelulares o iones tales como el calcio (Ca^{2+}). Para las diversas clases de uniones intervienen diferentes (o múltiples) proteínas conectoras y transmembranosas.³

Los **contactos focales** unen a la red de actina de una célula con la matriz extracelular.³

Los heces de filamentos de actina interaccionan con proteínas fijadoras de actina (alfa-actina, vinculina y talina) para unirse con una proteína conectora transmembranosa que forma parte del grupo de moléculas adherentes denominadas **integrinas**.³

Las integrinas son un grupo de moléculas de adhesión celular de las que 16 han sido caracterizadas funcionalmente. Están constituidas por dos unidades proteicas.³

Las **integrinas** pueden unirse a otras proteínas de superficie de las células y actuar, de este modo, como moléculas de adhesión intercelular (p. ej. la proteína plaquetaria gp IIb/ IIIa, responsable de la agregación de las plaquetas mediada por el colágeno, es una integrina). Por otra parte algunas integrinas se unen a componentes de la matriz extracelular y facilitan la adhesión entre las células y la matriz. Los principales ligandos de la matriz extracelular para estas moléculas son: **la fibronectina, laminina, colágenos, tenascina y trombospondina**.³

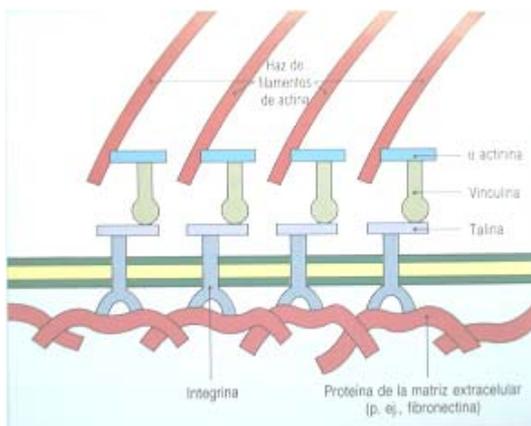


Fig. 22 Contacto focal.

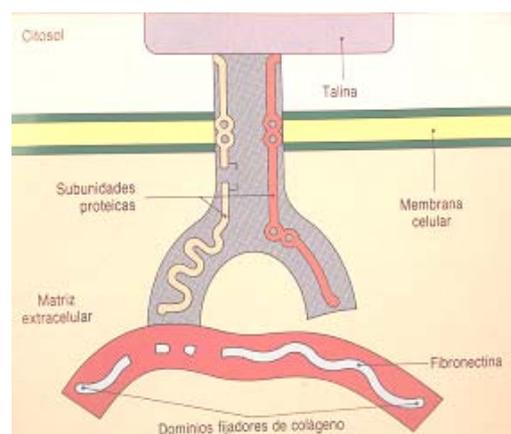


Fig. 23 Integrinas.

Las uniones adherentes son más frecuentes en la parte apical de células epiteliales columnares y cúbicas adyacentes, donde conectan los haces de actina submembranosos para formar una banda de adhesión. Son especialmente abundantes en las células que tapizan el intestino delgado, en la que forman una zona visible al microscopio óptico como una banda eosinofílica (la banda terminal).³

Durante la embriogénesis, las uniones de tipo adherente transmiten las fuerzas motrices generadas por los filamentos de actina a través de todas las capas de células. Desempeñan, por tanto, un papel esencial en el plegamiento de las láminas epiteliales que da lugar a la formación de órganos primarios en el embrión.³

Los **desmosomas** proporcionan estabilidad mecánica a las células epiteliales sometidas a fuerzas de tensión y de cizalla, y son particularmente numerosos en el epitelio escamoso estratificado que recubre la piel.³

Los desmosomas son tan característicos de las células epiteliales, que su detección en tumores malignos de naturaleza incierta indica que procede de éstas y no de células linfoides o de sostén.³

Cada desmosoma está constituido por una placa intracelular compuesta por diversas proteínas conectoras (principalmente desmoplaquinas) en la que se insertan los filamentos intermedios de citoqueratina (**tonofilamentos**). La adhesión celular se produce a través de unas proteínas transmembranas denominadas **desmogleinas**.³

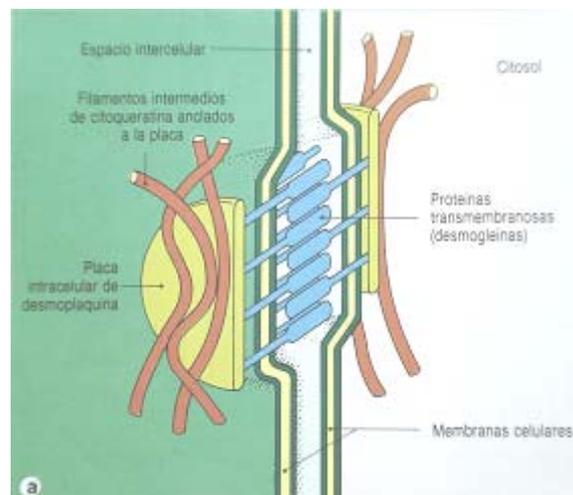


Fig. 24. Desmosoma.

Las uniones adherentes proveen adhesiones laterales entre las células epiteliales. En la superficie celular lateral se pueden identificar dos tipos de adhesiones célula – célula:²

- **Zonula adherens**, que interacciona con la red de filamentos de actina dentro de la célula.²

- **Macula adherens** o **desmosoma**, que interacciona con los filamentos intermedios.²

Los **hemidesmosomas** conectan la red de filamentos intermedios de las células con la matriz extracelular.²

Un hemidesmosoma es similar a un desmosoma excepto en el hecho de que interacciona con la matriz extracelular en lugar de hacerlo con un desmosoma adyacente de otra célula. A diferencia de los desmosomas, en este caso los filamentos de citoqueratina (tonofilamentos) terminan de forma rectilínea en lugar de formar asas.³

A nivel estructural un hemidesmosoma está formado por una placa densa (P) (compuesta por proteínas conectoras intracelulares entre las que se encuentran desmoplaquinas) en la que se insertan los filamentos intermedios de citoqueratina (CF). La a la matriz extracelular (M) se puede observar como una serie de finas **fibrillas anclantes** (F).³

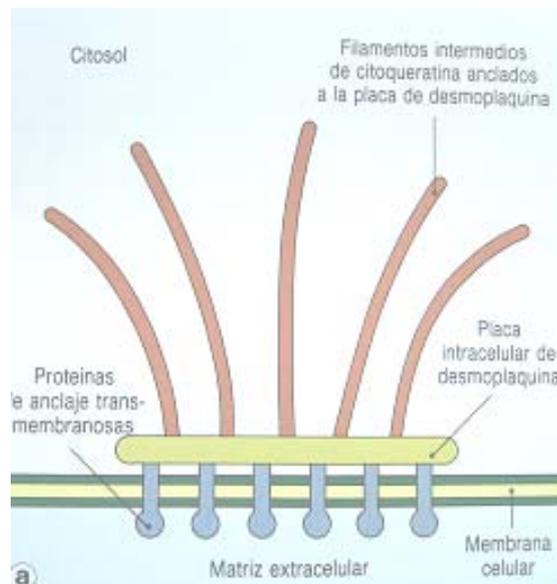


Fig. 25. Hemidesmosoma.

2.4.3 Uniones Comunicantes

Las uniones comunicantes (**uniones en gap**) permiten la difusión selectiva de moléculas entre células adyacentes facilitando la comunicación intercelular.³

Si bien la densidad de las uniones en gap es en cierta medida escasa en la mayoría de epitelios adultos, son muy abundantes durante el proceso de embriogenesis, en el que probablemente participan en la organización espacial de las células en desarrollo.³

Las uniones en gap son también importantes en las células musculares cardíacas y células musculares lisas.³

Son importantes en los tejidos en los cuales la actividad de las células contiguas debe estar coordinada, como en los epitelios ocupados en el transporte de líquidos y electrolitos.²

Una unión comunicante consiste en una acumulación de poros o canales transmembranosos dispuestos muy juntos. Los poros en una membrana celular están alineados con precisión frente a los poros correspondientes en la membrana de una célula contigua y permiten así, como el nombre de estas uniones lo indica, la comunicación entre las células.²

Las uniones comunicantes permiten que las células intercambien iones, moléculas reguladoras y metabolitos pequeños a través de los poros. La cantidad de poros en una unión comunicante puede variar mucho, al igual que puede variar la cantidad de uniones comunicantes entre las células contiguas.²

Para estudiar las uniones comunicantes se han utilizado diversos procedimientos, incluida la **inyección de colorantes** o **compuestos radiomarcados** y la **aplicación de corriente eléctrica** a las células con la medición posterior de estas sondas en las células contiguas. En los estudios con colorantes, un colorante fluorescente se inyecta con una micropipeta en una célula de una lámina epitelial. El colorante de fácil visualización puede verse pasar a las células vecinas más cercanas. Estos experimentos confirman que las células contiguas comparten canales de comunicación que permiten el paso directo de moléculas pequeñas e iones entre ellas sin introducirse en el espacio extracelular.²

Los estudios de conductancia eléctrica de las uniones de hendidura comprenden la introducción de microelectrodos en células vecinas y la generación de una diferencia de voltaje entre los electrodos. Luego se mide el flujo de corriente entre las células. Si no hay uniones comunicantes entre las células contiguas, el flujo de corriente es bajo por la gran resistencia eléctrica de la membrana plasmática. En cambio, si las células contiguas están unidas por nexos, la resistencia eléctrica entre ellas es escasa y el flujo de corriente será alta. La baja resistencia es un reflejo de la continuidad citoplasmática directa entre las dos células que es el producto de la presencia de las uniones comunicantes. Por lo tanto este tipo de uniones también recibe el nombre de **uniones de baja resistencia**.²

Las uniones comunicantes pueden verse en cortes para el MET y en preparaciones de criofractura ²

Cuando se observa con el MET, la unión comunicante aparece como un área de contacto entre las membranas plasmáticas de células contiguas. ²



Fig. 26. Estructura de un nexo.

Cuando se aplica acetato de uranilo como colorante antes de incluir el tejido (tinción en bloque), la unión comunicante aparece como dos membranas plasmáticas paralelas muy cercanas, pero separadas por un espacio de 2nm. ²

Las imágenes de criofractura de las uniones comunicantes permiten ver grupos de canales formados por la aposición de estructuras idénticas en las membranas enfrentadas. Llamadas **conexones**, estas estructuras se componen de seis proteínas integrales de la membrana denominadas **conexinas**, dispuestas en una configuración circular. ²

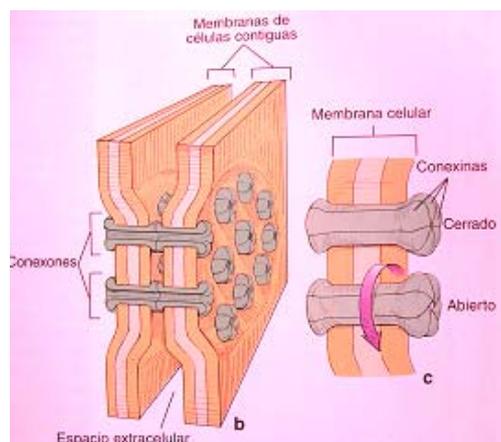


Fig 27 Esquema de un nexo.

Cada canal esta compuesto por dos conexones, uno en la membrana plasmática de cada célula. Los canales de las uniones de hendidura (comunicantes) pueden fluctuar con rapidez entre un estado abierto (canal de 2mm de diámetro) y un estado cerrado por cambios reversibles en la configuración de las conexinas individuales. El mecanismo molecular de la regulación del canal todavía no esta del todo aclarado.²

Como ocurre con muchas organelas celulares cuyo aspecto microscópico electrónico parece indicar una estructura estática, las uniones comunicantes en realidad son muy dinámicas.²

2.4.4 Patología de las uniones celulares – Pénfigo

En el pénfigo, el organismo produce anticuerpos anómalos específicos para las proteínas que constituyen las uniones desmosomias de la piel; esto impide la adhesión normal entre los desmosomas. Las personas afectas desarrollan un cuadro ampollar mucocutaneo generalizado a medida que se destruyen las uniones desmosomias entre células escamosas adyacentes.³

La presencia de los anticuerpos anómalos que se adhieren al espacio intercelular existente entre las células epidérmicas afectadas se puede demostrar mediante tinciones inmunohistoquímicas.³

La **región basal** y sus especializaciones en la adhesión célula - matriz extracelular.²

La región basal de las células epiteliales se caracteriza por varios elementos:²

- **Membrana basal**, que esta ubicada junto a la superficie basal de las células epiteliales.²
- **Uniones célula – matriz extracelular**, que fijan la célula a la matriz extracelular.²
- **Repliegues de la membrana plasmática**, que aumentan la superficie y facilitan las interacciones morfológicas entre células contiguas.²

Estructura y función de la membrana basal.

El termino membrana basal fue acuñado originalmente para designar una capa de espesor variable adosada a la superficie basal de los epitelios.³

Esta membrana basal contiene una variedad especial de proteína de la matriz, denominada colágeno, que es sintetizada por las células epiteliales.³

Al microscopio óptico, la membrana basal se observa como una estructura lineal situada en la base de los epitelios y que puede ser teñida mediante la técnica de PAS.³

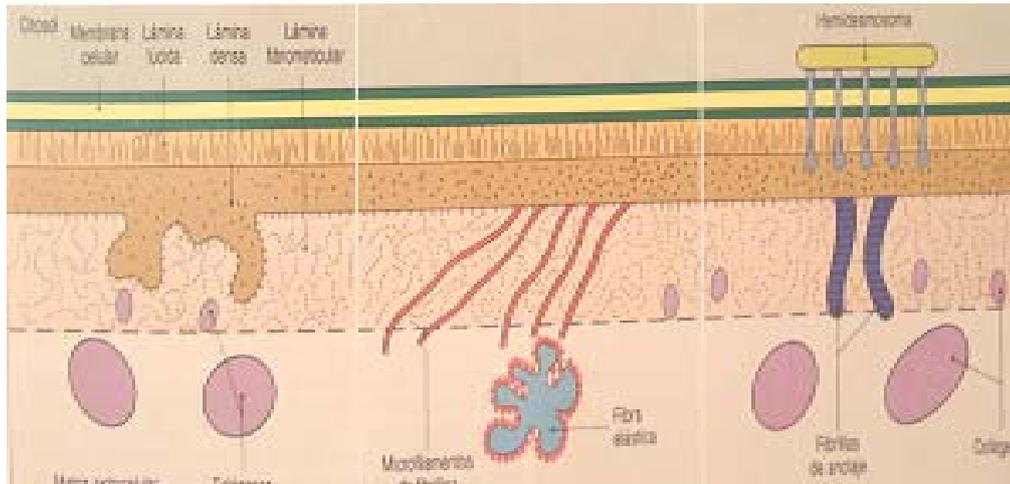


Fig. 28. Membrana basal.

En contraste con la tinción de H – E, la técnica de PAS (ácido peryódico de Schiff) produce una reacción positiva a la altura de la membrana basal.² Así esta aparece como una delgada línea rojo púrpura bien definida entre el epitelio y el tejido conjuntivo.³ El colorante reacciona con las porciones sacaridas de los proteoglucanos y se acumula en cantidad y densidad suficientes como para tornar visible la membrana basal en la microscopía óptica.²

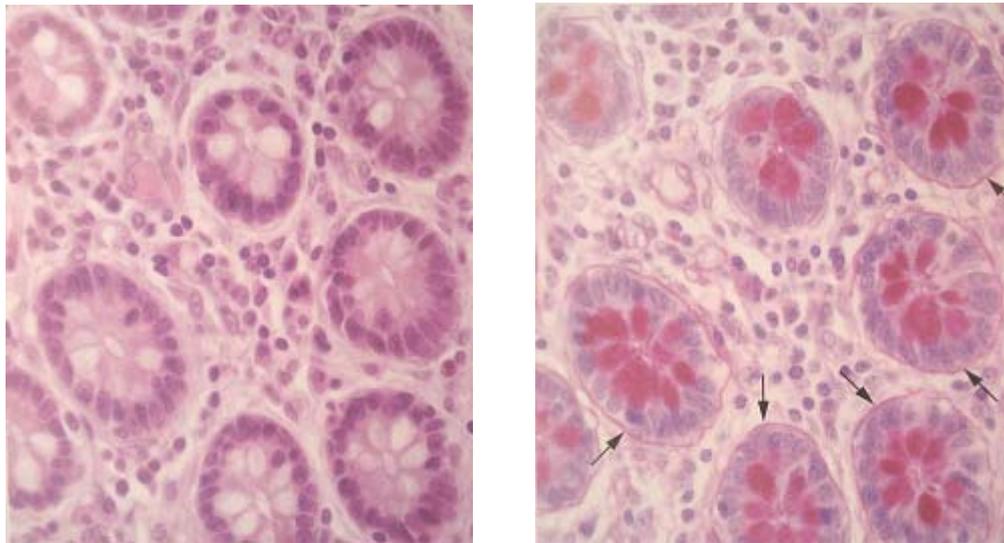


Fig.29. Fotomicrografías de cortes seriados de glándulas intestinales en el colon. En el corte de la izquierda esta coloreado con H-E, obsérvese que no esta teñida la membrana basal ni la mucina de las células caliciformes. El corte de la derecha fue teñido con la técnica de PAS, la membrana basal se observa como una delgada lí - línea rojo púrpura (flechas). La mucina de las células caliciformes también con PAS es positiva.

2.5 Membrana Basal

Las membranas basales son organizaciones especializadas en forma laminar de proteínas de la matriz extracelular y GAGs que actúan como interfase de las células parenquimatosas y los tejidos de sostén. Se encuentran asociadas a células epiteliales, musculares y de Schwann, y también constituyen una membrana limitante en el SNC.³

2.5.1 Composición

Están formadas por cinco componentes principales:³

Colágeno tipo IV. A diferencia de los demás colágenos del cuerpo (19 tipos de colágeno caracterizados en el organismo hasta el momento) que son producidos por fibroblastos y células emparentadas; el colágeno tipo IV es producto de células epiteliales y de los otros tipos celulares que poseen una lámina basal o una lámina externa.³

Las moléculas de colágeno tipo IV no forman filamentos sino que se agregan y constituyen una red poligonal. Varias láminas de colágeno tipo IV se disponen formando una estructura multilaminar que actúa como esqueleto para el resto de la membrana basal, que puede ser producida tanto por células epiteliales como por células de sostén.³

Posee más hidroxiprolina e hidroxilisina que otros colágenos, así como una cantidad mayor de cadenas laterales de carbohidratos.³

Tipo	Composición	Localización	Funciones.
IV	(alfa 1 (IV))2 alfa 2 (IV)	láminas basales de epitelios, glomerulos y capsula del cristalino.	provee sostén y barrera de -filtración.

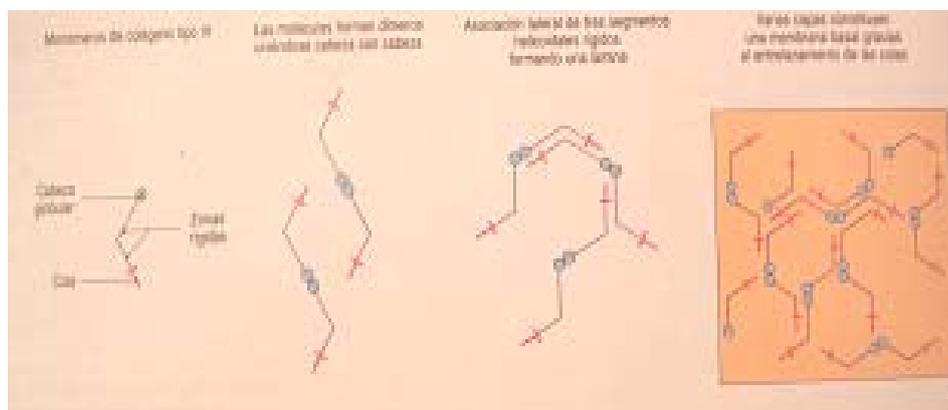


Fig 30. Colágeno tipo IV.

Laminina. Esta molécula glucoproteica en forma de cruz atraviesa la lamina lucida para unir la lámina basal con las integrinas de la región basal de las células epiteliales suprayacentes. La laminina y los proteoglicanos de heparan sulfato y condroitin sulfato son productos de estas células; al ser secretados junto con el colágeno tipo IV se autoensamblan en hojuelas de lamina basal.³

El hecho de que existan tantos ligandos para la laminina provoca que esta proteína sea una de las principales moléculas extracelulares que conectan las células con la matriz extracelular.³

Proteoglicanos. Es probable que una gran parte de la lamina basal este dada por los proteoglicanos (de heparan sulfato y condroitin sulfato). Dado su carácter muy aniónico, estas moléculas están muy hidratadas. Por su alta densidad de cargas negativas, se cree que los proteoglicanos sulfatados desempeñan un papel importante en la regulación del paso de iones a través de la lámina basal.³

Entactina y Fibronectina. Estas dos sustancias restantes no están tan bien caracterizadas.³

La entactina es una glucoproteina sulfatada pequeña cuya ubicación y función específicas dentro de la lámina basal todavía no se han dilucidado.³

Forma parte de todas las membranas basales y se puede unir a la laminina. Se cree que actúa como proteína de enlace uniendo a la laminina al colágeno tipo IV.³

La Fibronectina, es una proteína multifuncional de la que existen tres formas principales:³

*Una proteína plasmática circulante.³

*Una proteína que se forma de manera transitoria a la superficie de diversas células.³

*Fibrillas insolubles que se forman mediante el enlace de dímeros de fibronectina por puentes disulfuro y que se observan formando parte de la matriz extracelular.³

La importancia funcional de la fibronectina deriva de su capacidad para adherirse a diversos componentes de los tejidos por las zonas de unión para el colágeno y la heparina, así como moléculas de adhesión celular.³

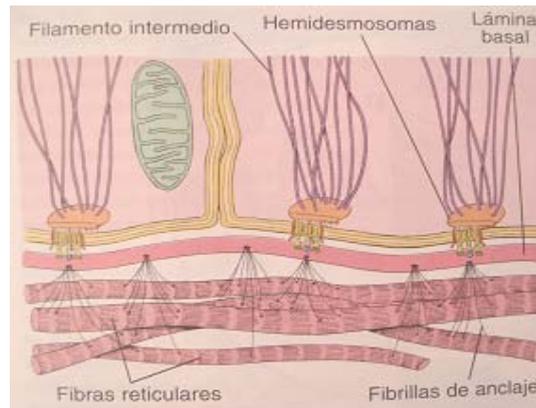


Fig. 31. Representación esquemática de las porciones basales de dos células epiteliales.

Al examen del sitio de la membrana basal epitelial con el microscopio electrónico se observa la existencia de una capa bien definida de material de matriz electrodenso, de 40 a 60 nm de espesor, entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente, llamada **lamina basal o lamina densa**. Esta capa exhibe una red de finos filamentos de 3 a 4 nm de grosor cuando se estudia con alta resolución. Entre la lámina basal y la célula hay un espacio que es relativamente claro o electrolúcido, llamado **lamina lucida** (también de 40 nm de espesor). Este espacio contiene las porciones extracelulares de las moléculas de adhesión celular, en su mayoría receptores de fibronectina.³

Estos receptores son miembros de la gran familia de proteínas transmembranas conocidas como integrinas.³

Las integrinas están vinculadas al citoesqueleto dentro de la célula y poseen dominios extracelulares que se unen a las principales glucoproteínas de la matriz extracelular (colágeno, laminina, fibronectina).³

Al otro lado de la lámina densa o basal se encuentra una capa amorfa de grosor variable, **la lamina fibrorreticular**, que se fusiona con las proteínas fibrosas de la matriz extracelular.³

La membrana basal esta formada por una combinación de todas estas láminas pero especialmente por la lamina fibrorreticular.³

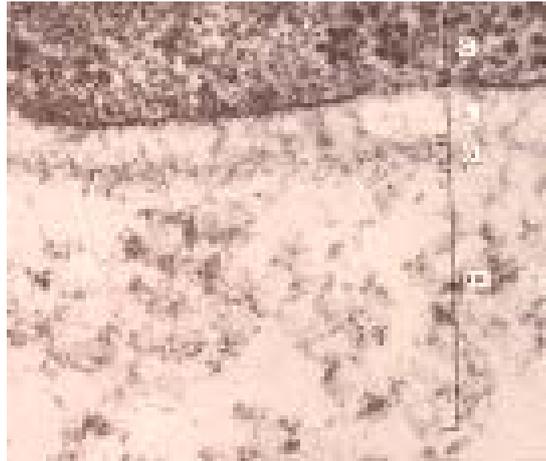


Fig. 32. Fotomicrografía de la Membrana Basal.

Al microscopio electrónico se observa que la membrana basal esta formada por varias capas (láminas). La lámina densa (D) es una banda oscura de 30 -100 nm de grosor. Entre ésta y la célula (C) se encuentra la lámina lucida (L), que suele ser de 60 nm de espesor. Al otro lado de la lamina densa se encuentra la lámina fibrorreticular (FR).³

2.5.2 Funciones de la membrana basal

La membrana basal desempeña tres funciones básicas:³

+ Adhesión estructural, constituye una interfase de adhesión entre las células parenquimatosas y la matriz extracelular menos especializada: las células poseen mecanismos de adhesión para fijarse a la membrana basal, y esta se encuentra anclada con firmeza a la matriz extracelular de los tejidos de sostén, en especial al colágeno. Cuando este tipo de interfase aparece en los tejidos no epiteliales como por ejemplo, cuando rodea a las células musculares, recibe el nombre de lámina externa, ya que no existe superficie basal.³

+ Actúa a modo de tamiz molecular (barrera de permeabilidad); sus poros son de un tamaño que depende de la carga y la ordenación en su composición en GAGs. Así, la membrana basal de los vasos sanguíneos impide el paso de grandes proteínas hacia los tejidos, la del riñón posibilita la formación de orina sin que se produzca pérdida de proteínas de la sangre filtrada y la del pulmón permite la difusión de los gases.³

+ Es muy probable que controle la organización y diferenciación celulares por la interacción mutua entre receptores de la superficie de las células y moléculas de la matriz extracelular. Estas interacciones están siendo intensamente investigadas, sobre todo para descubrir mecanismos que puedan prevenir la diseminación y proliferación de células cancerosas por todo el organismo.³

3. ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Las manifestaciones de la autoinmunidad aparecen en un gran número de procesos patológicos. Sin embargo, su presencia no implica necesariamente que se trate de una enfermedad Autoinmunitaria. Se ha intentado en varias ocasiones establecer diferentes criterios formales para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, pero ninguno goza de aceptación universal.⁴

3.1 Clasificación

Para clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno provoca el trastorno observado. Al principio se consideró que la posibilidad de detectar anticuerpos contra el tejido afectado en el suero de los pacientes con diversas enfermedades era un indicio de que dichas enfermedades tenían una base autoinmunitaria. Sin embargo, estos autoanticuerpos también se observan cuando existe una lesión histórica debido a un traumatismo o una infección, y su aparición es secundaria al daño del tejido. Así pues, antes de clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario demostrar que la autoinmunidad es patógena.⁴

Si los autoanticuerpos son patógenos, su administración a los animales de experimentación transfiere la enfermedad y provoca en el receptor el desarrollo ulterior de un proceso similar al observado en el paciente del que se extrajeron los anticuerpos.⁴

Algunas enfermedades autoinmunitarias pueden transmitirse de la madre al feto y se observan en los recién nacidos de mujeres enfermas. En el recién nacido, los síntomas tienden a desaparecer a medida que disminuye la concentración de los anticuerpos maternos. Una excepción es el **bloqueo cardíaco congénito**, en el cual la lesión del sistema de conducción cardíaca en el desarrollo, por el efecto de la transferencia de anticuerpos anti-Ro de la madre, provoca un bloqueo cardíaco permanente.⁴

En la mayoría de las situaciones no se han descrito los factores esenciales que determinan cuándo el desarrollo de autoinmunidad provoca la aparición de una enfermedad autoinmunitaria.⁴

Enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano frente a generalizadas.⁴

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde aquellas que afectan específicamente a un solo órgano hasta los trastornos generalizados con afección de varios órganos.⁴

Trastornos autoinmunitarios con especificidad de órgano o de tejido son:

- Penfigo Vulgar.
- La anemia hemolítica autoinmunitaria.
- La púrpura trombocitopenica idiopática.
- El síndrome de Goodpasture.
- La miastenia grave.
- La oftalmia simpática.⁴

Una característica importante de algunas de estas enfermedades con especificidad orgánica es la tendencia a superponerse, de modo que una persona con un síndrome específico tiene mayor probabilidad de padecer un segundo síndrome.⁴

Más sorprendente es la propensión de los pacientes que presentan este tipo de enfermedades a presentar otra serie de manifestaciones de autoinmunidad sin que aparezca otra enfermedad orgánica asociada.⁴

Esto puede explicarse en parte por los elementos genéticos que comparten las personas con estas enfermedades diferentes.⁴

Las enfermedades mucocutáneas autoinmunes amenazan potencialmente la vida, se caracterizan por la aparición de ampollas que afectan a la superficie de la piel y mucosas.¹

Penfigo afecta de 0.1 a 0.5 pacientes por 100,000 por año.¹

Penfigo afecta la piel y mucosa oral, y puede también afectar la mucosa de la nariz, conjuntivas, genitales, esófago, faringe y laringe, estableciéndose principalmente en pacientes de edad media y ancianos. Esto es, una “disminución” de desmosomas por anticuerpos directamente contra el dominio extracelular de “caderin”, tipo de células epiteliales de adhesión molecular – las desmogleinas (Dsg) con inmuno depósitos intraepiteliales, y suelto el contacto célula – célula (acantolisis) principalmente en la vesiculacion intraepitelial.¹

Penfigo ha sido revisado en la literatura de la década pasada, pero un número de avances en la comprensión de la etiopatogénesis y manejo, garantizan el estar actualizados.¹

Esto nos enfoca principalmente en el penfigo vulgar (PV).¹

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan a órganos y tejidos múltiples y diferentes. La característica distintiva de estos procesos es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes asociadas, que probablemente constituyan la causa de la alteración orgánica. El prototipo por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios es:⁴

- El lupus eritematoso generalizado.⁴

Es una enfermedad con manifestaciones que por lo general afectan a los riñones, las articulaciones, la piel, las superficies serosas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. Se vincula con una amplia gama de autoanticuerpos cuya producción parece formar parte de una hiperreactividad generalizada del sistema inmunitario humoral.⁴

Otras características del SLE son una hipersensibilidad generalizada de los linfocitos B, la hipergammaglobulinemia policlonal, y un aumento de los títulos de anticuerpos contra los antígenos víricos mas frecuentes.⁴

3.2 Mecanismos Inmunopatógenos de las Enfermedades Autoinmunitarias

En las enfermedades autoinmunitarias, los mecanismos de lesión de los tejidos pueden dividirse en:

- Procesos mediados por anticuerpos.
- Procesos mediados por células.⁴

Los autoanticuerpos pueden actuar a través de diversos mecanismos, como la opsonización de factores solubles o de células, la activación de una cascada inflamatoria a través del sistema del complemento, y la interferencia en la función fisiológica de las moléculas solubles o de las células.⁴

Los autoanticuerpos también pueden interferir en las funciones fisiológicas normales de las células o de los factores solubles. En ocasiones, los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores hormonales provocan la estimulación de las células o la inhibición de la función celular porque interfieren en la señalización de dichos receptores.⁴

Los autoanticuerpos antifosfolípidos guardan relación con los procesos tromboembólicos de los síndromes antifosfolípido primario y secundario, así como el desgaste fetal. El anticuerpo principal está dirigido contra el complejo fosfolípido –B2-glicoproteína I y parece ejercer un efecto procoagulante.⁴

En el penfigo vulgar, los autoanticuerpos se unen a un componente del desmosoma de la célula epidérmica, la desmogleína 3, y participan en la inducción de esta enfermedad mediante la rotura de las uniones intercelulares a través de la estimulación de la producción de proteasas epiteliales que dan lugar a la formación de ampollas.⁴

Conviene señalar que los autoanticuerpos de una determinada especificidad solo pueden provocar enfermedades en los hospedadores genéticamente predispuestos, como se ha mostrado en los modelos experimentales de miastenia grave. Por último, algunos autoanticuerpos parecen comportarse como marcadores de enfermedad, pero su potencial patógeno aun se desconoce.⁴

3.3 Tratamiento

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias está encaminado a suprimir la inducción de la autoinmunidad restableciendo los mecanismos reguladores normales, o bien, a inhibir los mecanismos efectores. Con el fin de eliminar las células autorreactivas, casi siempre se administra tratamiento inmunosupresor o de ablación. En los últimos años se ha demostrado que el bloqueo con citocinas resulta eficaz para prevenir la activación inmunitaria en algunas enfermedades.⁴

Hoy en día se están utilizando terapéuticas nuevas en una serie de estudios clínicos cuyo destinatario específico son las células linfoides, ya sea mediante el bloqueo de la señal coestimulante necesaria para la activación de células T o B, o mediante la eliminación de células T o B efectoras o el empleo del autoantígeno mismo para inducir tolerancia. El principal adelanto en la inhibición de los mecanismos efectores en la introducción del bloqueo de citocina, cuyos objetivos son TNF o IL-1, y al parecer reduce el daño orgánico en algunas enfermedades.⁴

En las enfermedades autoinmunitarias, los tratamientos previenen el daño orgánico o protegen la función de los órganos destinatarios siguen siendo una medida terapéutica importante.⁴

4. PENFIGO

4.1 Definición y Variantes

¿Qué significa el termino penfigo?

El termino penfigo se incluye dentro de un grupo de enfermedades autoinmunes ampollasas en piel y membranas mucosas, esto es caracterizado histológicamente por ampollas intra epidérmicas debido a acantolisis (i.e. separación de células epidérmicas) e inmunopatológicamente ligado in vivo y circulando IgG directamente contra la superficie celular de queratinocitos.⁵

Esencialmente penfigo puede ser clasificado en cinco diferentes tipos:⁵

- Penfigo Vulgar.
- Penfigo Foliaceo.
- Penfigo Paraneoplasico.
- Penfigo IgA.
- Penfigo Cicatricial.

Estas son las diversas variantes severas de penfigo, cada una con diferentes perfiles de autoanticuerpos y manifestaciones clínicas. Típicamente un paciente revela un signo variante de penfigo, aunque algunos casos han sido descritos como la transición a otra variante, aunque presumiblemente la propagación y manifestaciones clínicas de un signo pueden variar después de tiempo. Estos cambios pueden ser descritos como cambios en la proporción de Dsg 1 y Dsg 3.¹

El penfigo es mas frecuente en la población judía, en particular ashkenazitas, en quienes los estudios demuestran una relación firme con los alelos HLA DR4 y DQW3 del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.⁶

En penfigo vulgar las ampollas se presentan en la parte profunda de la epidermis, alrededor del estrato basal, y en penfigo foliaceo, también llamado penfigo superficial las ampollas aparecen en el estrato granuloso. La afección de la mucosa bucal tiene una consecuencia mínima en las formas foliacea y eritematosa de la enfermedad.^{5,1}

Ambos penfigo vulgar y penfigo foliaceo exhiben un espectro de enfermedad. Varios puntos a lo largo de este espectro han sido dados nombres únicos, por esta causa la presentación de estas enfermedades es fluida, pacientes usualmente enfermos cursan estos diagnósticos diferenciales todo el tiempo.⁵

4.2 Antecedentes Históricos

Broca (1919). Divide dos tipos de pénfigo:

- Un tipo maligno crónico nombrado penfigo eritematoso.
- Un tipo benigno nombrado penfigo conjuntivo.⁷

Lenzi (1929). Describe los rasgos distintivos de la ruptura de las lesiones bulosas.⁷

Schroff (1930). Presenta un caso, el cual fue convincentemente diagnosticado como penfigo por los signos orales, y nunca mostró lesiones - en piel.⁷

Haiman (1932). Diferencia el penfigo oral de la infección de Vincent`s y otras Estomatitis.⁷

Carr (1937). Revisa el curso general del penfigo involucrando la cavidad oral e Indicando algunos puntos de diagnósticos diferenciales.⁷

Matis (1940). Fotografía las lesiones bulosas mostrando como estas son alteradas por un traumatismo o por inflamación.⁷

Stern y Colby (1943). Reportaron el diagnostico selectivo en una mujer joven Presentaba lesiones en piel afectando su apariencia.⁷

Beutner y Jordon (1964). Descubrimiento de anticuerpos circulando frente a las Células superficiales queratinocitos, en pacientes pioneros con penfigo vulgar y comprendiendo que penfigo vulgar es un tejido específico autoinmune de enfermedad en piel y mucosas.⁵

5. PÉNFIGO VULGAR

5.1 Definición

Pénfigo es una enfermedad mucocutánea autoinmune caracterizada por formación de lesiones ampollas. Esto es como resultado de una descomposición y pérdida de adhesión intracelular así produciendo separación celular conocido como acantolisis. La ulceración se extiende por todas partes por la ruptura de las lesiones ampollas dando como resultado dolor débil, pérdida de fluidos y desequilibrio de electrolitos.⁸

Es la forma más común de la enfermedad y la que afecta más frecuentemente la cavidad oral. Corresponde a más del 80% de los casos.⁶

La mayor importancia de penfigo vulgar (PV), es que típicamente funciona con un curso crónico causando invariablemente lesiones ampollas, erosiones, úlceras en la mucosa oral y en la piel.¹



Fig 33. Penfigo vulgar. (Izquierda) Encías con lesión erosiva del borde libre en una zona ha ---- Habitualmente irritada por el cepillado dental. Fig. 34 (Derecha) Lesión flácida cutánea característica de penfigo vulgar.

5.2 Etiología y Patogenia.

El mecanismo causal de la lesión intraepitelial características del penfigo vulgar es la unión de anticuerpos IgG específicos con un antígeno en la membrana de células epiteliales. Se desconoce el estímulo que desencadena la producción de IgG anormal. Algunas pruebas indican que la unión de anticuerpo IgG con el antígeno de penfigo origina la separación de células epiteliales, al estimular la actividad del complemento o del sistema plasminogeno – plasmina.⁶

La separación de células, llamada acantolisis ocurre en las capas profundas del estrato espinoso.⁶

Las observaciones al microscopio electrónico describen las primeras alteraciones epiteliales, como pérdida de adhesión intercelular, seguida de ensanchamiento de los espacios intercelulares, destrucción de desmosomas, y por ultimo, degeneración celular.⁶

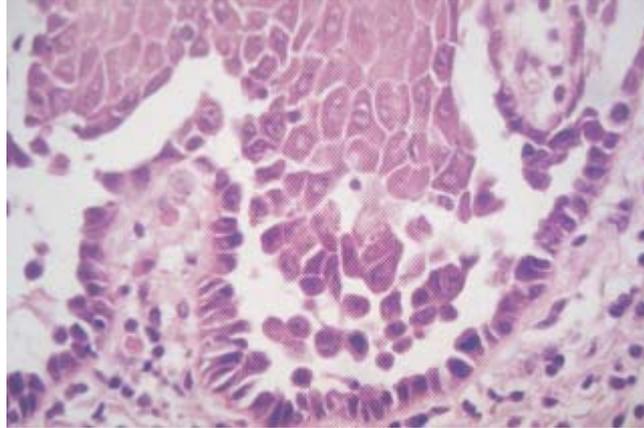


Fig. 35 Acantolisis. Fotomicrografía de epitelio teñido con H-E.

Esta acantolisis progresiva origina las bullas suprabasales clásicas, que afectan áreas crecientes de epitelio que resultan en la pérdida de grandes áreas de piel y mucosa.⁶

El penfigo vulgar puede ser una enfermedad muy grave, con una tasa de mortalidad del 70%. Con un tratamiento agresivo, la tasa de mortalidad disminuye en gran medida.⁹

La mortalidad de pacientes con penfigo ha disminuido de manera espectacular desde el advenimiento de los corticoesteroides. La muerte es mas frecuente en personas de edad avanzada y en quienes requieren dosis altas de corticoesteroides, que presentan infecciones y septicemia bacteriana, en particular por estafilococcus aureus.⁶

A veces el penfigo se desencadena por farmacoterapia; la penicilamina, un medicamento que se utiliza en la enfermedad de Wilson y la artritis reumatoide, es el fármaco que se ha relacionado con mayor frecuencia, pero en algunos casos también se mencionan otros como, penicilina, fenobarbital y captopril.⁶

El principal antígeno de penfigo vulgar es Dsg 3, pero el 50% de los pacientes también presentan a Dsg 1. La proporción de anticuerpos Dsg3 y Dsg1 parecen ser registradas en la clínica severamente; Dsg3 se presenta predominantemente en las lesiones orales.¹

Evidentemente están circulando anticuerpos de la inmunoglobulina A (IgA), esto esta reactivado frente a componentes de epitelio como complejos desmosoma tonofilamentos. La proteína específica blanco ha sido identificada como desmogleina 3 (Dsg 3) una de varias proteínas de la cadena desmosomal. ⁸

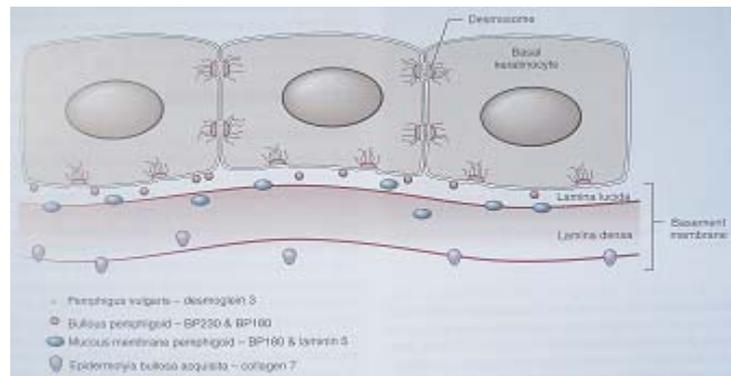


Fig. 36. Enfermedades Vesiculobullosas. Antígenos blanco.

Esto es evidencia directa de que autoanticuerpos Dsg 3 son característicos de la patogénesis. ¹

En PV principalmente anticuerpos IgG son depositados directamente contra el dominio extracelular, particularmente de Dsg 3 y como el epitelio oral expresa en gran parte Dsg 3 (la piel expresa Dsg 1), las **lesiones orales aparecen a una temprana edad.** ¹

Desarrollo de anticuerpos Dsg 1 en PV correlacionado con la enfermedad en progreso; la aparición de anticuerpos frente a Dsg 1 anuncia el involucramiento de piel y otras mucosas. Autoanticuerpos Dsg 1 se establecen sobre el 50% de los casos de PV, y la frecuencia puede ser diferente en diversos grupos raciales fundada en una proporción significativamente grande de pacientes de India y también del norte de Europa. ¹

5.3 Manifestaciones Clínicas

El pénfigo vulgar se caracteriza por la rápida aparición de vesículas y de lesiones bulosas, de diámetro variable, desde unos pocos milímetros, hasta varios centímetros, en numero tal que se pueden cubrir grandes áreas de piel y mucosas. Estas lesiones contienen un líquido acuoso, no espeso, que se presenta poco después del desarrollo, pero que pronto se vuelve purulento o sanguinolento.¹⁰



Fig. 37 Lesiones en mucosa.



Fig. 38 lesiones en piel.

Cuando las bulas se rompen dejan una superficie erosionada, cruenta, idéntica a la que se ve cuando se separan áreas focales de epitelio ya sea bajo una presión oblicua o en forma espontánea sin formación previa de vesícula o de bula. La pérdida de epitelio ocasionada por el desprendimiento de piel aparentemente no efectuada se denomina signo de **Nikolsky positivo**. Es un hecho característico del penfigo y es causado por edema prevesicular que altera la unión dermoepitelial.¹⁰

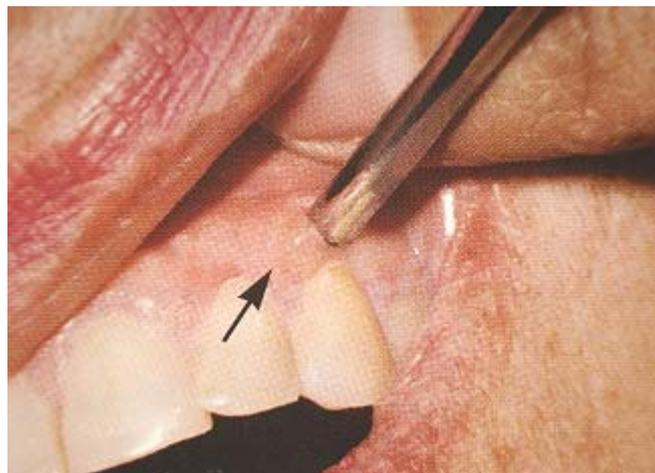


Fig. 39. Formación de una ampolla (flecha) sobre una encía de aspecto normal tras presionar con un mango de espejo, que indica signo de Nikolsky positivo.

Las lesiones orales de penfigo vulgar están presentes en el 18% de pacientes de dermatología, pero la prevalencia del involucramiento oral varía.¹

Las lesiones orales son subrayadas por la mayoría de los dermatólogos debido a la frecuencia con la que se presentan y porque la boca a menudo es el lugar donde ocurre la primera manifestación de la enfermedad.¹¹

Las lesiones orales son similares a las de la piel, aunque son raras las bulas intactas, debido a que tienden a romperse tan pronto como se forman. Ningún lugar intrabucal es inmune al desarrollo de las lesiones, las cuales sangran con facilidad y presentan una sensibilidad exquisita a la presión. El dolor es tan intenso que el paciente no puede alimentarse. Las lesiones tienden a tener un borde áspero, y a estar cubiertas por un exudado blanco o teñido de sangre.¹⁰



Fig. 40. Lesión oral que muestra un borde sangrante e irregular
Como única manifestación persistente de la enfermedad.

Hay extensión a los labios, con producción de costras. También pueden afectarse otras membranas mucosas, como las de nasofaringe, la vagina y el cuello uterino. Las lesiones intraorales son más frecuentes en el paladar blando, donde presentan una breve fase, generalmente inadvertida, de ampolla. En esta y en la mayoría de las localizaciones intraorales, las finas capas superficiales se pierden rápidamente, dejando un área eritematosa sensible al calor, al frío, a las comidas picantes, y líquidos alcohólicos.⁹



Fig. 41. Lesiones erosivas múltiples en paladar blando.

El borde libre de las encías donde es frecuente la abrasión crónica por el cepillado, y los bordes laterales de la lengua, donde se produce un roce constante, presentaran lesiones erosivas más grandes y sintomáticas.⁹ Las lesiones gingivales pueden aparecer frecuentemente como ampollas aisladas y/o erosiones principalmente localizadas sobre gingiva libre, cuando la lesión bulosa se ha roto, abandonan la cubierta desprendiendo tejido con erosiones eritematosas y úlceras crateriformes profundas principalmente sobre la gingiva adherida.¹



Fig. 42. Múltiple erosión afectando la encía marginal.

Las lesiones de penfigo vulgar presentan úlceras dolorosas precedidas por bullas.⁸ El primer signo de la enfermedad aparece en la mucosa oral en aproximadamente el 60% de los casos.⁸ Tales lesiones pueden proceder del ataque inicial de lesiones cutáneas por periodos de aproximadamente un año.⁸ Las lesiones bullosas rápidamente se rompen, dejando irritación, una zona eritemetosa, dolor y úlceras.¹



Fig. 43. múltiples lesiones ulcerativas sangrantes en zona de carrillos.

En la fase aguda de la enfermedad las lesiones se extienden a los labios con producción de costras y en la región peribucal; dificultando la masticación, la deglución y la fonación.¹¹



Fig. 44 Casos de pénfigo vulgar en fase aguda.



Fig. 45. úlceras extensas profundas localizadas en Labios, la región peribucal y la mucosa nasal.

5.4 Histopatología

El aspecto microscópico de PV muestra un epitelio de grosor normal y con crestas normales. En el tejido conjuntivo subyacente se observa una leve inflamación. La capa de células basales se encuentra intacta, pero las células de la capa suprabasal están separadas (acantolisis), flotando libremente en un espacio intraepitelial lleno de líquido. Estas células pierden su forma poligonal y se hacen redondeadas, con menos citoplasma visible alrededor del núcleo. Esto confiere a las células un aspecto maligno en la citología. A estas células se les ha dado el nombre de **células de Tzanck** y constituyen un hallazgo típico en el líquido de la zona de separación epitelial del PV.⁹

Como ya fue referido anteriormente, esta característica nos ayuda mucho en el diagnóstico de penfigo vulgar. La citología exfoliativa es un método de gran utilidad, el cual detecta la presencia de estas células acantolíticas, **típicas de la lesión pero no patognomónicas**.¹¹

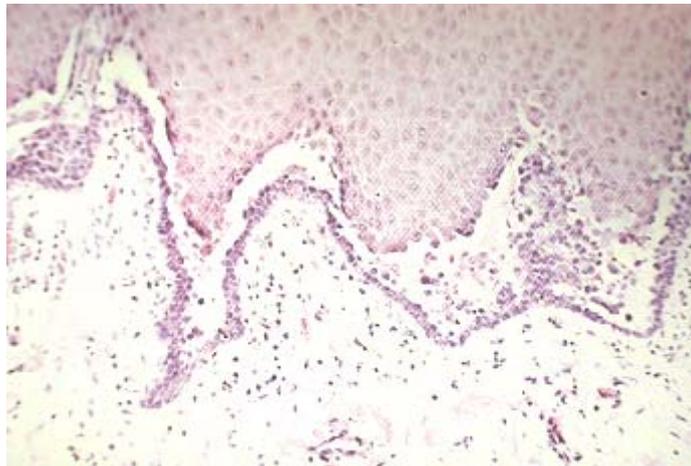


Fig. 46 Microfotografía del epitelio mostrando las crestas interpapilares y una zona de acantolisis por encima de la capa de células basales. Existen células espinosas flotando libremente (células de Tzanck) en el espacio intraepitelial ocupado por líquido.

Nota:

En el caso de que el estudio microscópico de rutina no defina el diagnóstico, podemos solicitar examen del material a través de inmunofluorescencia, la cual revelará anticuerpos limitados a la sustancia intercelular del epitelio y del depósito intercelular de IgG.¹¹

5.5 Auxiliares de Diagnóstico

Lesiones vesiculobullosas, erosión, desordenes ulcerativos en mucosa oral y gingival, pueden ser muy difíciles de diferenciar clínicamente; un signo de Nikolsky positivo.¹

Esto es crucial para el establecimiento del diagnóstico de penfigo vulgar, claramente y tan temprano como sea posible para que el tratamiento adecuado pueda ser comenzado.¹ Y por consiguiente con una **historia clínica adecuada, examinación, el estudio de la biopsia y la apropiada examinación histológica e inmunológica**, el clínico debe ser capaz de diferenciar estas lesiones.^{1,6}

También es importante que el clínico sea capaz de distinguir estas lesiones de otras causadas por infecciones virales agudas, eritema multiforme, o de las que se presentan en la estomatitis aftosa (EAR); estas últimas pueden ser graves, pero las lesiones individuales curan y recurren. En el penfigo continúan su extensión hacia la periferia durante semanas a meses y no son redondas y simétricas, como las de EAR, sino superficiales e irregulares, y con frecuencia tienen epitelio desprendido de la periferia. En las etapas iniciales de la enfermedad, el desprendimiento del epitelio bucal semeja al de la piel después de una quemadura solar grave.⁶

Todo paciente con lesiones bucales crónicas múltiples debe interrogarse sobre la presencia de bullas cutáneas. Si hay una lesión de la piel es necesario referirlo con un dermatólogo para la biopsia. Es mejor obtener esta última de vesículas y bullas intactas de menos de 24 horas de antigüedad, pero como estas lesiones son raras en la mucosa bucal, la biopsia debe tomarse en el borde de avance de la lesión, en donde el anatomopatólogo puede observar áreas de acantolisis características. Las muestras del centro de un área desnuda son inespecíficas desde los puntos de vista histológico y clínico. A veces se requieren varias biopsias antes de llegar al diagnóstico correcto. Si el paciente tiene signo de Nikolsky positivo, la presión de la mucosa originará una nueva lesión, en la que pueda hacerse enseguida la biopsia.⁶

La biopsia ofrece resultado nosológico, basado en algunas características propias, como formación de vesículas o de ampollas suprabasales y edema, provocando la desaparición de los puentes intercelulares.¹¹

Histológicamente las ampollas son infraepiteliales, encontrándose entre la capa basal y la **capa espinosa de Malpighi**.¹¹

El examen citológico mediante frotis de Tzanck también suele ser útil en el diagnóstico de penfigo vulgar, aunque los resultados no son tan definitivos como la biopsia.⁶

5.6 Experiencia Genética

El pénfigo vulgar es mas frecuente entre los 40 y los 60 años de edad. Su incidencia es más elevada en individuos de origen mediterráneo y judíos Ashkenazis y del Sur de Asia, y en personas con ciertos antígenos de histocompatibilidad. Esto es justamente una experiencia genética evidente de PV.¹

La asociación de PV con la (HLA) clase II, todos parecen estar relacionados con la HLA – DR4 (DRB1* 0402), DRw 14 (DRB1* 1041) Y DQB1* 0503. En Japón los pacientes con PV, todos de la familia de la HLA – B –15, incluyendo toda la B* 1507, están significativamente incrementados en comparación con los controles normales, pero la clase HLA I todos están inalterados.¹

La HLA clase II todos parecen reconocer a los linfocitos T de péptidos Dsg 3. Genes en la HLA clase I pueden también estar en el papel con el desarrollo del progreso de PV. Dos péptidos benévolos derivados de Dsg 3 pueden ser presentados por HLA – DR acorde al HLA polimorfismo. (DRB1* 0402 y DRB1* 14/0406).¹

La DRB1* 14/0406 PV – relacionado con moléculas puede ser capaz de presentar Dsg 1 y Dsg 3 péptidos, abasteciendo una explicación para casos de PV con respuestas combinadas de Dsg1 y de Dsg 3 las cuales están tipificadas por un fenotipo clínico mucocutáneo.¹

Las subclases de PV – IgG son detectadas no solo en pacientes con penfigo vulgar, también en estos relativos en primer grado.¹

6. INMUNOFLUORESCENCIA

En **1944 Albert Coons** mostró que era factible marcar los anticuerpos con moléculas que tienen la propiedad fluorescente.¹²

Las moléculas fluorescentes absorben luz de una longitud de onda (excitación) y emiten luz de otra longitud de onda (emisión). Si las moléculas de anticuerpo se marcan con un colorante fluorescente, o fluorocromo, los complejos inmunitarios que contienen estos anticuerpos marcados con fluorescencia (AF) pueden detectarse por la emisión de luz de color cuando se excita con una luz de longitud de onda apropiada.¹²

Es posible observar de manera similar moléculas de anticuerpo unidas a antígenos en células o cortes de tejidos. La luz emitida puede verse con un microscopio de fluorescencia, que está equipado con una fuente de luz UV. En esta técnica, que se conoce como fluorescencia, suelen emplearse compuestos fluorescentes, como la fluoresceína y rodamina, pero también otras sustancias muy fluorescentes, por ejemplo ficoeritrina, un pigmento de color muy intenso y muy fluorescente obtenido de algas. Estas moléculas pueden conjugarse en la región Fc de una molécula de anticuerpo sin afectar la especificidad del mismo.¹²

6.1 Fluorocromos

Cada uno de los fluorocromos que se mencionan a continuación absorbe luz en una longitud de onda y emiten luz a una longitud de onda más larga:¹²

- **6.1.1 Fluoresceína**, un colorante orgánico que es el marcador más utilizado por procedimientos de Inmunofluorescencia, absorbe la luz azul (490 nm) y emite una fluorescencia verde amarilla intensa.¹²

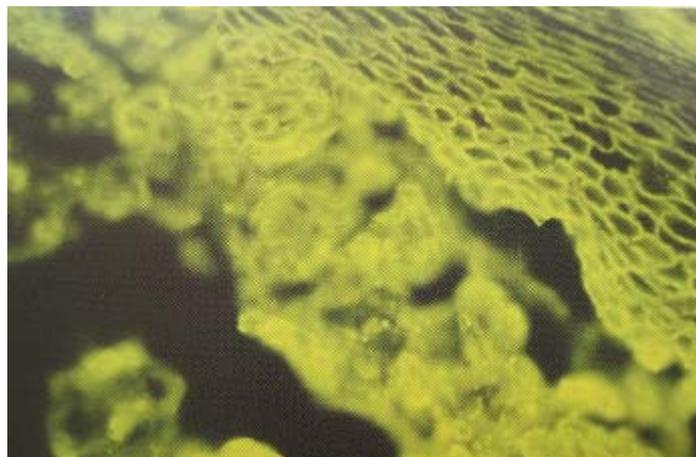


Fig. 47. fotomicrografía representando la inmunofluorescencia directa mostrando al penfigo vulgar. Inmunoreactivos son depositados en las áreas intercelulares, entre las células de la superficie epitelial.

- **6.1.2 Rodamina**, otro colorante orgánico, absorbe en los límites de verde y amarillo (515 nm), y emite una fluorescencia roja intensa (546 nm). Ya que emite fluorescencia en una longitud de onda más larga que la fluoresceína, puede usarse en pruebas de Inmunofluorescencia de dos colores. Un anticuerpo específico para un determinante se marca con fluoresceína y un anticuerpo que reconoce un antígeno distinto, con rodamina. La localización del anticuerpo marcado con fluoresceína es visible por su color verde amarillo, fácil de distinguir del color rojo que se emite donde el anticuerpo marcado con rodamina se unió. La conjugación de fluoresceína a un anticuerpo y la de rodamina a otro anticuerpo permite, por ejemplo, observar al mismo tiempo dos antígenos de membrana celular diferentes en la misma célula.¹²
- **6.1.3 Ficoeritrina**, es un absorbente eficiente de luz (30 veces más que la fluoresceína) y un emisor brillante de fluorescencia roja, lo que estimula su uso amplio como un marcador para Inmunofluorescencia.¹²

Dado que los colorantes fluorescentes, como la fluoresceína y rodamina, pueden acoplarse a anticuerpos sin destruir su especificidad, el conjugado puede combinarse con el antígeno presente en un corte de tejido y visualizarse en el microscopio de fluorescencia. De esta manera puede demostrarse la distribución del antígeno en el tejido y dentro de las células. Desde otro punto de vista, el método también puede usarse para la detección de anticuerpos dirigidos contra antígenos conocidos, presentes en un corte de tejido dado o en una preparación celular.¹³

6.2 Métodos

La tinción con anticuerpo fluorescente de moléculas de la membrana celular o de cortes de tejido puede ser de dos maneras:¹²

- **Directa**, en esta el anticuerpo específico (el anticuerpo primario) se conjuga directamente con fluoresceína.¹² Por ejemplo, supongamos que deseamos mostrar la distribución de un autoantígeno tiroideo que reacciona con los autoantígenos presentes en el suero de un paciente con la enfermedad de Hashimoto, un tipo de autoinmunidad tiroidea.¹³ Nosotros aislaríamos IgG a partir del suero del paciente, la conjugaríamos con fluoresceína y la aplicaríamos a una impronta de tiroides humana en un portaobjeto. Cuando se lo observa en el microscopio de fluorescencia veríamos que el citoplasma de las células epiteliales foliculares estarían coloreadas en forma brillante.¹³
- **Indirecta**, el anticuerpo primario no se marca y se detecta con un reactivo adicional marcado con fluorocromo formado en una especie contra anticuerpos de otra especie, como la inmunoglobulina antirratón de cabra marcada con fluoresceína.¹²
- La tinción de Inmunofluorescencia indirecta tiene dos ventajas sobre la tinción directa:¹²

- **6.1.2 Rodamina**, otro colorante orgánico, absorbe en los límites de verde y amarillo (515 nm), y emite una fluorescencia roja intensa (546 nm). Ya que emite fluorescencia en una longitud de onda más larga que la fluoresceína, puede usarse en pruebas de Inmunofluorescencia de dos colores. Un anticuerpo específico para un determinante se marca con fluoresceína y un anticuerpo que reconoce un antígeno distinto, con rodamina. La localización del anticuerpo marcado con fluoresceína es visible por su color verde amarillo, fácil de distinguir del color rojo que se emite donde el anticuerpo marcado con rodamina se unió. La conjugación de fluoresceína a un anticuerpo y la de rodamina a otro anticuerpo permite, por ejemplo, observar al mismo tiempo dos antígenos de membrana celular diferentes en la misma célula.¹²
- **6.1.3 Ficoeritrina**, es un absorbente eficiente de luz (30 veces más que la fluoresceína) y un emisor brillante de fluorescencia roja, lo que estimula su uso amplio como un marcador para Inmunofluorescencia.¹²

Dado que los colorantes fluorescentes, como la fluoresceína y rodamina, pueden acoplarse a anticuerpos sin destruir su especificidad, el conjugado puede combinarse con el antígeno presente en un corte de tejido y visualizarse en el microscopio de fluorescencia. De esta manera puede demostrarse la distribución del antígeno en el tejido y dentro de las células. Desde otro punto de vista, el método también puede usarse para la detección de anticuerpos dirigidos contra antígenos conocidos, presentes en un corte de tejido dado o en una preparación celular.¹³

6.2 Métodos

La tinción con anticuerpo fluorescente de moléculas de la membrana celular o de cortes de tejido puede ser de dos maneras:¹²

- **Directa**, en esta el anticuerpo específico (el anticuerpo primario) se conjuga directamente con fluoresceína.¹² Por ejemplo, supongamos que deseamos mostrar la distribución de un autoantígeno tiroideo que reacciona con los autoantígenos presentes en el suero de un paciente con la enfermedad de Hashimoto, un tipo de autoinmunidad tiroidea.¹³ Nosotros aislaríamos IgG a partir del suero del paciente, la conjugaríamos con fluoresceína y la aplicaríamos a una impronta de tiroides humana en un portaobjeto. Cuando se lo observa en el microscopio de fluorescencia veríamos que el citoplasma de las células epiteliales foliculares estarían coloreadas en forma brillante.¹³
- **Indirecta**, el anticuerpo primario no se marca y se detecta con un reactivo adicional marcado con fluorocromo formado en una especie contra anticuerpos de otra especie, como la inmunoglobulina antirratón de cabra marcada con fluoresceína.¹²
- La tinción de Inmunofluorescencia indirecta tiene dos ventajas sobre la tinción directa:¹²

Primera, no es necesario conjugar el anticuerpo primario con un fluorocromo. Puesto que la dotación de anticuerpo primario suele ser un factor limitante, los métodos indirectos evitan la pérdida de anticuerpo que suele ocurrir durante la reacción de conjugación.¹²

Segunda, los métodos indirectos aumentan la sensibilidad de tinción porque múltiples moléculas del reactivo fluorocromo se unen a cada molécula de anticuerpo primario, lo que incrementa la calidad de luz que se emite en la localización de cada molécula de anticuerpo primario.¹²

Además el método posee gran flexibilidad. Por ejemplo, mediante el uso de conjugados de antisueros contra cadenas pesadas individuales de la inmunoglobulina puede evaluarse la distribución de anticuerpos entre las diversas clases y subclases, por lo menos en forma semicuantitativa.¹³

La Inmunofluorescencia se aplica para identificar varias subpoblaciones de linfocitos, en especial las de células T CD4+ y CD8+. La técnica también es adecuada para identificar especies bacterianas, detectar complejos Ag – Ac en la enfermedad autoinmunitaria, descubrir componentes de complemento en tejidos y localizar hormonas y otros productos celulares teñidos in situ. De hecho una aplicación mayor de la técnica de anticuerpo fluorescente es la localización de antígenos en cortes de tejido o compartimentos subcelulares. Como puede utilizarse para mapear la localización real de antígenos blanco, la microscopía de fluorescencia es un instrumento potente para relacionar la arquitectura molecular de los tejidos y órganos con su anatomía total a simple vista.¹²

La Inmunofluorescencia es de gran ayuda para el diagnóstico de este trastorno.⁹

En las primeras fases de la enfermedad, antes de desarrollarse la separación suprabasal y aparecer las células de Tzanck, puede ser el único medio de diagnóstico. Es también muy útil para detectar la enfermedad en tejido biopsiado de una zona perilesional. La prueba descubre la presencia de -depósito de anticuerpo IgG en **patrón en red de pesca**.⁹

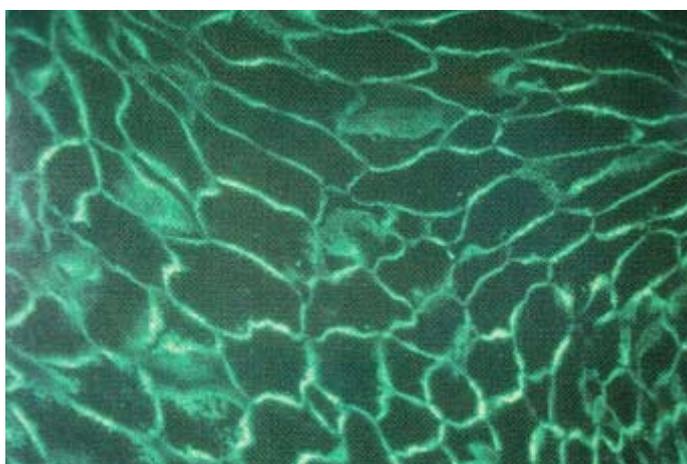


Fig. 48 Depósito de anticuerpo IgG en patrón de "red de pesca."

6.2.1 Material necesario

a) Antisueros marcados con fluorocromo (isotiocianato de fluoresceína). Separar la fracción globulínica del suero inmune por precipitación con un volumen igual de solución saturada de sulfato de amonio. Conviene añadir la solución salina sobre el suero, en un tiempo de 2 a 3 minutos, con mantenimiento constante de la agitación durante una hora, mediante el empleo de un agitador magnético.¹⁴

Centrifugar a 5000 rpm durante 30 minutos, desechar el sobranete y redissolver el precipitado en agua destilada, en un volumen igual a la mitad inicial. Reprecipitar con sulfato de amonio y disolver el precipitado en iguales condiciones a las indicadas en la primera precipitación. Colocar el precipitado en un tubo de celofán y dializar frente a solución salina tamponada hasta reacción negativa de sulfatos en el líquido de diálisis, usando solución de cloruro de bario al 5% como reactivo indicador. La diálisis debe hacerse a 4°C, con agitación constante (agitador magnético), recambiando la solución salina cada 4 horas.¹⁴

Finalizada la diálisis, se valoran proteínas totales por cualquiera de los métodos conocidos. Hallado este valor se determina la cantidad de isotiocianato de fluoresceína a utilizar, la que debe estar en relación de 0.02 mg a 0.03 mg por mg de proteína.¹⁴

Para la marcación se diluye la solución proteica en solución salina tamponada hasta una concentración de 20 a 30 mg/ml y se lleva a pH 9-9,5 con buffer de carbohidrato de sodio 0.5 M (partes iguales de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio 0.5 M). Las globulinas colocadas en un vaso de precipitación son llevadas a heladera (4°C) y se les agita con agitador magnético. Se añade la fluoresceína en pequeñas cantidades, no efectuando nuevos agregados hasta disolución del anterior, operación que lleva de 3 a 4 horas. La agitación debe continuar toda la noche.¹⁴

Otra forma de efectuar el marcado es colocar la solución de IgG en una bolsita de celofán para diálisis e introducirla en un recipiente con la cantidad adecuada de isotiocianato de fluoresceína disuelta en el buffer de marcación. Se agita con agitador magnético a 4°C durante 18 horas. El producto de marcación, contenido en la bolsa de diálisis, resulta más homogéneamente marcado que en el caso anterior.¹⁴

La eliminación de la fluoresceína no conjugada puede hacerse dializando la solución de globulinas frente a la solución salina tamponada o filtrando por Sephadex G-25. En este caso una columna de 1 x 30 cm. que contenga 5 gr. de Sephadex resulta útil para la purificación de 5-8 ml de solución conjugada. Como eluyente se usa solución salina tamponada.¹⁴

Todo conjugado debe ser evaluado antes de su uso para determinar la intensidad de la tinción específica y la presencia y la cantidad de fondo o de tinción inespecífica. Ello se determina mediante reacciones de Inmunofluorescencia frente a patrones conocidos.¹⁴

Un exceso de tinción inespecífica puede resolverse a veces por simple dilución de conjugado. En otras, es necesario adsorber con polvo de tejidos, generalmente de hígado. La cantidad a utilizar es aproximadamente 100 mg por ml de conjugado a adsorber. La absorción se hace a 4-5°C durante una hora, y después se separa el sobrenadante por centrifugación. Generalmente con dos adsorciones se consigue el efecto deseado.¹⁴

b) Polvo de tejido para adsorciones. Colocar una determinada cantidad de polvo de órgano (hígado de ratones) en una licuadora y añadirle un volumen igual de agua destilada enfriada a 4°C. Triturar durante 5 minutos, centrifugar y volcar el sobrenadante. Repetir la operación dos o tres veces para eliminar hemoglobina. Trasvasar a un vaso de precipitación, colocarlo sobre un agitador magnético previa introducción de la barra de agitación y añadirle cuatro volúmenes de acetona fría. Agitar 5 minutos. Trasvasar a tubos de centrifuga y centrifugar 10 minutos a 2000 rpm. Decantar el sobrenadante, añadir solución salina tamponada, mezclar y centrifugar. Repetir la operación 3-4 veces hasta que el líquido sobrenadante sea claro. Filtrar por doble gasa y lavar el residuo con solución salina fría. Agregar la suspensión de tejido filtrado 4 volúmenes de acetona fría, agitar en agitador magnético y centrifugar luego 10 minutos a 2000 rpm. Filtrar por Buchner cubierto con papel de filtro embebido en acetona y lavar el tejido retenido con varios volúmenes de acetona fría. Decantar el sobrenadante y repetir el lavado con acetona unas tres o cuatro veces.¹⁴

El material, al que se le ha eliminado el máximo de acetona por aspiración, es colocado en cajas de Petri, o recipientes similares y secados en estufa a 37°C. Si fuera necesario se lo puede triturar en mortero hasta transformarlo en polvo fino. Se lo conserva en heladeras en frascos oscuros.¹⁴

Otra manera de resolver el problema, que permite obtener IgG conjugada con diferente número de moléculas de isotiocianato de fluoresceína, libres a su vez de IgG no conjugada, es el siguiente. Dializar el tejido de conjugación frente a buffer de fosfatos 0.01 M, pH 7.6. El producto así obtenido se pasa por columna de DEAE – celulosa equilibrada con el mismo buffer. A esa molaridad eluye la IgG no conjugada, la que de estar presente podría competir por masa y actuar como bloqueante.¹⁴

Por elusiones escalonadas con buffer de fosfatos 0.05 M, 0.1 M, y 0.2 M se obtienen poblaciones de IgG que han fijado diferentes números de moléculas de isotiocianato de fluoresceína, ya que esta molécula aumenta la carga positiva del producto de conjugación. Cada pico eluido es concentrado y analizado en cuanto a su capacidad de unión al antígeno y a su tinción inespecífica.¹⁴

Los fluidos con buffer de la mas alta molaridad corresponden a moléculas de IgG muy marcadas con la sustancia fluorescente y presentan una tinción basal mas elevada. Los reactivos mas eficientes generalmente son los que eluyen con fosfatos 0.05 M, pH 7, 6. ¹⁴

c) solución tamponada: NaCl 0.15 M, fosfatos 0.01 M, pH 7.2. ¹⁴

d) glicerina tamponada: a 9 partes de glicerina neutra añadirle 1 parte de solución salina tamponada llevada a pH 9 con carbonato de sodio 0.5 M. ¹⁴

e) microscopio para las lecturas: existen equipos especiales. No obstante, puede ser usado un microscopio común que posea condensador de fondo oscuro y lámpara de luz ultravioleta para la iluminación. Esta debe contar con filtros excitadores que dejen solamente pasar luz ultravioleta, y el microscopio debe tener un filtro de bloqueo que impida la llegada del exceso de luz al ojo del observador. ¹⁴

6.2.2 Directo

En este caso se emplea el anticuerpo específico marcado con el fluorocromo. ¹⁴

Sobre portaobjetos limpios y desengrasados hacer las impresiones del material a analizar, dejando secar a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Introducirlos en un vaso de Coplin con acetona fría y dejarlos en heladera por un tiempo que puede variar entre 1 y 4 horas según el material a fijar. ¹⁴

Para la tinción, escurrir los portaobjetos y dejar que tomen la temperatura ambiente. Cubrirlos con el anticuerpo marcado con el fluorocromo, previamente diluido según su titulo y dejarlos en cámara húmeda 30 – 60 minutos a 37°C. Lavar con abundante solución salina tamponada para eliminar el fluorocromo no fijado, enjuagar rápidamente con agua destilada, dejar escurrir y secar. ¹⁴

Para la observación microscópica, montar previamente con glicerina tamponada. ¹⁴

6.2.3 Indirecto

Para el método directo es necesario marcar cada anticuerpo específico. En el indirecto se hace actuar anticuerpo sin marca sobre el antígeno y sobre el complejo formado antigammaglobulina (contra la gammaglobulina de la especie animal de la que proviene el anticuerpo sin marca) conjugada con isotiocianato de fluoresceína. Tiene la ventaja de no necesitar un anticuerpo marcado para cada antígeno. ¹⁴

Las impresiones del material antigénico sobre los portaobjetos se separan de manera similar al método directo. Se cubren con el anticuerpo no marcado y se dejan en cámara húmeda a 37°C durante 30-60 minutos. Se lavan con solución salina tamponada; se cubren con la antigammaglobulina marcada con isotiocianato y se dejan en cámara húmeda 30-60 minutos a 37°C. Se lavan con abundante solución salina tamponada y se enjuagan con agua destilada. Se dejan escurrir y secan y, previamente a la observación microscópica, se los monta en glicerina tamponada.¹⁴

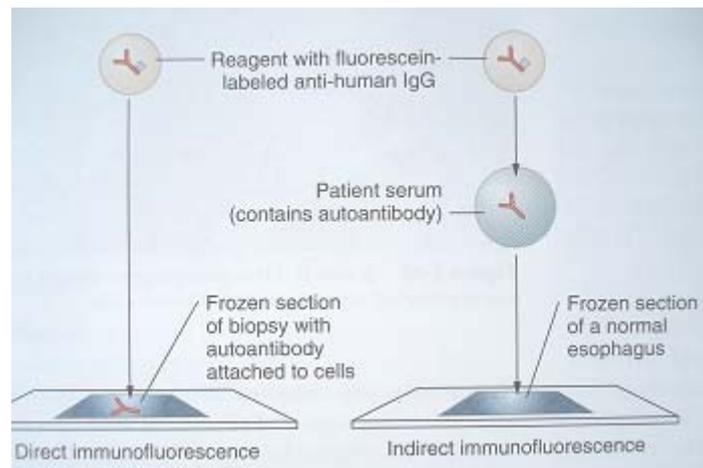


Fig. 49 Esquema de la técnica con Inmunofluorescencia directa e indirecta.

7. OTROS ANTIGENOS

Autoanticuerpos acantolíticos blanco en humanos, alfa 9 acetilcolina receptor regulador de la adhesión de queratinocitos, y queratinocitos anexados como moléculas uniendo acetilcolina y fenfaxin y catenin. Anticuerpos no desmoglein (non – Dsg – PV – IgGs) induce penfigo como lesiones en ratones neonatales y causa ampollas grotescas en piel con acantolisis suprabasal y pigmentación en el epitelio perilesional en un molde de pesca.¹

8. INMUNIDAD CELULAR EN PENFIGO VULGAR

Aunque los autoanticuerpos en penfigo vulgar son patogénicos, el papel que juegan en el sistema de inmunidad celular en acantolisis es incierto.¹

Células T CD4 que reconoce el dominio extracelular de este desmosoma “**caderinas**” esta presente, pero un rol para esto es indefinido. Esto es solo un esparcimiento celular infiltrativo alrededor de la membrana basal ; pero autoreactiva a las células T responsables de Dsg 3 puede ser crítico en la patogénesis como productor de anticuerpo generalmente requiriendo ayuda de las células T y la fuerte asociación con distinción HLA clase II todos (vistos por arriba) sugieren el involucramiento de CD4 + linfocitos T.¹

Las impresiones del material antigénico sobre los portaobjetos se separan de manera similar al método directo. Se cubren con el anticuerpo no marcado y se dejan en cámara húmeda a 37°C durante 30-60 minutos. Se lavan con solución salina tamponada; se cubren con la antigammaglobulina marcada con isotiocianato y se dejan en cámara húmeda 30-60 minutos a 37°C. Se lavan con abundante solución salina tamponada y se enjuagan con agua destilada. Se dejan escurrir y secan y, previamente a la observación microscópica, se los monta en glicerina tamponada.¹⁴

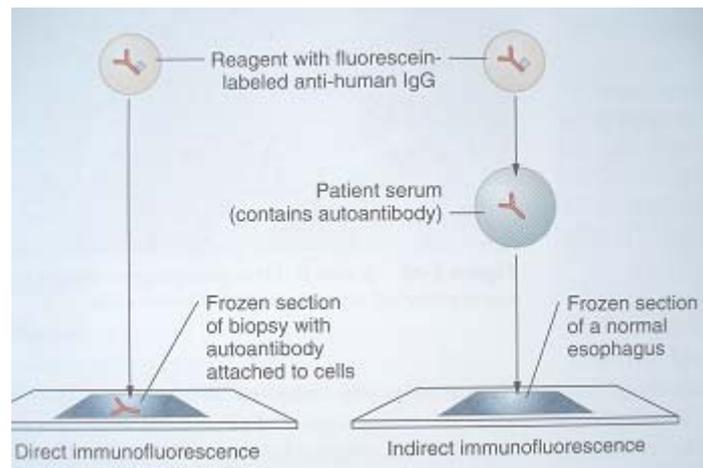


Fig. 49 Esquema de la técnica con Inmunofluorescencia directa e indirecta.

7. OTROS ANTIGENOS

Autoanticuerpos acantolíticos blanco en humanos, alfa 9 acetilcolina receptor regulador de la adhesión de queratinocitos, y queratinocitos anexados como moléculas uniendo acetilcolina y fenfaxin y catenin. Anticuerpos no desmoglein (non – Dsg – PV – IgGs) induce penfigo como lesiones en ratones neonatales y causa ampollas grotescas en piel con acantolisis suprabasal y pigmentación en el epitelio perilesional en un molde de pesca.¹

8. INMUNIDAD CELULAR EN PENFIGO VULGAR

Aunque los autoanticuerpos en penfigo vulgar son patogénicos, el papel que juegan en el sistema de inmunidad celular en acantolisis es incierto.¹

Células T CD4 que reconoce el dominio extracelular de este desmosoma “*caderinas*” esta presente, pero un rol para esto es indefinido. Esto es solo un esparcimiento celular infiltrativo alrededor de la membrana basal ; pero autoreactiva a las células T responsables de Dsg 3 puede ser crítico en la patogénesis como productor de anticuerpo generalmente requiriendo ayuda de las células T y la fuerte asociación con distinción HLA clase II todos (vistos por arriba) sugieren el involucramiento de CD4 + linfocitos T.¹

Estas células T reconocen epitopes de Dsg 3. Mas las células T son CD45RO ayudado con auto reactivos de linfocitos B a producir autoanticuerpos. CD28 deficiente en ratones (carente señal estimuladora para la activación de linfocitos T) son muy sensitivas al desarrollo de PV. Células T reconocen epitopes de Dsg 3, puede ser crucial para la iniciación y perpetuidad de la producción de Dsg 3 autoanticuerpo específico por linfocitos B pero esto solo no es suficiente. Estos autoreactivos CD4+ T en células T preferencialmente producen TH2 citocinas como es: interleucina 4 (IL-4), IL-6, e IL-10, y también TH1 citocina así como interferón gamma.¹

Autoanticuerpos de TH2 dependientes del subtipo IgG 4 están preferencialmente vistas en PV activo; lamentablemente los autoanticuerpos de la TH1 dependientes de IgG 1 subclase, predominan en remisión.¹

Individualmente saludable quien lleva HLA clase II todos similares a identificar a estos sumamente prevalentes en PV también autoreactivos de células T desarrollan respuesta a Dsg 3. Autoreactivos de células T para pacientes de PV producen ambos TH1 y TH2 citocinas queriendo autoreactivos de células T para la persona sana produce TH0 citocinas. Citocinas incluyendo interleucina 10 (IL-10), IL-6, IL-5 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-alfa, están probablemente relacionados con penfigo vulgar PV. Factor de necrosis tumoral alfa e IL1-alfa induce in vitro la expresión del activador plasminogeno de uroquinasa.¹

9. OTROS POSIBLES FACTORES ETIOLÓGICOS

9.1 Dieta

El ajo puede estar relacionado ocasionalmente en casos de penfigo.¹

9.2 Drogas

Las drogas culpables de inducir penfigo, se encuentran clasificadas dentro de dos posibles grupos de acuerdo a su estructura química:¹

Las drogas contienen un radical sulfidrico (thiol drogas y drogas SH) e.g. penicilamina y captopril (no-thiol drogas) después participando con amidas activas en grupo de estas moléculas, e.g. drogas fenoles rifampicina, diclofenaco y otros ACE inhibidores están ocasionalmente implicados.¹

Estas células T reconocen epitopes de Dsg 3. Mas las células T son CD45RO ayudado con auto reactivos de linfocitos B a producir autoanticuerpos. CD28 deficiente en ratones (carente señal estimuladora para la activación de linfocitos T) son muy sensitivas al desarrollo de PV. Células T reconocen epitopes de Dsg 3, puede ser crucial para la iniciación y perpetuidad de la producción de Dsg 3 autoanticuerpo específico por linfocitos B pero esto solo no es suficiente. Estos autoreactivos CD4+ T en células T preferencialmente producen TH2 citocinas como es: interleucina 4 (IL-4), IL-6, e IL-10, y también TH1 citocina así como interferón gamma.¹

Autoanticuerpos de TH2 dependientes del subtipo IgG 4 están preferencialmente vistas en PV activo; lamentablemente los autoanticuerpos de la TH1 dependientes de IgG 1 subclase, predominan en remisión.¹

Individualmente saludable quien lleva HLA clase II todos similares a identificar a estos sumamente prevalentes en PV también autoreactivos de células T desarrollan respuesta a Dsg 3. Autoreactivos de células T para pacientes de PV producen ambos TH1 y TH2 citocinas queriendo autoreactivos de células T para la persona sana produce TH0 citocinas. Citocinas incluyendo interleucina 10 (IL-10), IL-6, IL-5 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-alfa, están probablemente relacionados con penfigo vulgar PV. Factor de necrosis tumoral alfa e IL1-alfa induce in vitro la expresión del activador plasminogeno de uroquinasa.¹

9. OTROS POSIBLES FACTORES ETIOLÓGICOS

9.1 Dieta

El ajo puede estar relacionado ocasionalmente en casos de penfigo.¹

9.2 Drogas

Las drogas culpables de inducir penfigo, se encuentran clasificadas dentro de dos posibles grupos de acuerdo a su estructura química:¹

Las drogas contienen un radical sulfidrico (thiol drogas y drogas SH) e.g. penicilamina y captopril (no-thiol drogas) después participando con amidas activas en grupo de estas moléculas, e.g. drogas fenoles rifampicina, diclofenaco y otros ACE inhibidores están ocasionalmente implicados.¹

9.3 Virus

La transmisión aparentemente natural de algunas variantes de penfigo (fogo selvagem) ha sugerido un rol por virus. La embestida de PV ha estado reportada concurrentemente con infecciones por herpes virus, y el posible desprendimiento molecular “mimickry” – la posible diseminación ha estado sujeta a la patogénesis.¹

El DNA del herpesvirus ha sido detectado en sangre periférica de células mononucleares y lesiones en piel de pacientes con penfigo por PCR.¹

Herpesvirus Humano 8 (HHV-8) el DNA fue detectado en lesiones de pacientes con penfigo vulgar (PV) comparado con ampollas no de penfigo, enfermedades en piel fueron negativas, pero HHV-8 pudiera hacer tropismo por lesiones de penfigo.¹

En verdad otros han fallado a detectar HHV-8 DNA en lesiones de piel de pacientes con PV.¹

9.4 Otros factores

Un reciente multicentro de estudio fuera de servicio a pacientes, de enseñanza hospitalaria en Bulgaria, Brasil, India, Italia, España, y los EE.UU., revelaron menor numero de fumadores entre pacientes con penfigo vulgar, alta exposición de pesticidas de ratas y un alto numero de pacientes femeninos, los cuales han sido preñadas y sugieren que esto puede apuntar a la contribución de estrógenos en los procesos de enfermedad.¹

9.5 Asociación con otros desordenes

Pénfigo vulgar puede ocasionalmente estar asociado con otros desordenes autoinmunes como son:¹

- Artritis reumatoide.
- Miastenia gravitis.
- Lupus eritematoso.
- Anemia perniciosa.

10. TRATAMIENTO

La alta morbilidad y mortalidad previamente asociada con penfigo vulgar, ha sido radicalmente reducido desde la introducción de corticoesteroides sistémicos. La disminución de mortalidad, sin embargo, hizo llevar un grado de iatrogenia morbilidad asociada con el uso crónico de corticoesteroides.⁸

El control de la enfermedad puede ser usualmente archivado con una dosis intermedia de esteroides (prednisona), solo con formas no esteroides de inmunosupresión.⁸

Para pacientes mas severamente afectados, con altas dosis de corticoesteroides regido por otras drogas inmunosupresivas con o sin plasmaferesis puede ser necesario. Corticoesteroides tópicos pueden ser usados intraoralmente como adjuntos a terapia sistémica.⁸

Un aspecto importante en la atención del paciente es el diagnostico temprano. Si se instituye el tratamiento cuando solo hay lesiones bucales, pueden utilizarse dosis mas bajas del medicamento por periodos más cortos para controlar la enfermedad.⁶

La base de la terapéutica aun es la corticoterapia sistémica a dosis altas, que suelen combinarse con inmunosupresores, como ciclosporina o Azatioprina, para reducir las complicaciones por la posología alta de esteroides. Al inicio se utiliza prednisona para controlar la enfermedad y una vez que ello se logra se disminuye hasta la dosis de sostén mas bajas posibles.⁶

Los inmunosupresores se administran desde el inicio, pero se requieren varias semanas para reducir eficazmente la necesidad de dosis altas de prednisona. Los pacientes con lesiones bucales también pueden requerir dosis menores de prednisona por periodos más cortos, de modo que el clínico debe sopesar los posibles beneficios de añadir inmunosupresores contra los riesgos de complicaciones adicionales, como la nefropatía por ciclosporina.⁶

Muchos estudios demuestran una disminución de la mortalidad cuando se combinan esteroides con inmunosupresores. Es posible disminuir mas la necesidad de esteroides sistémicos en casos de penfigo bucal si se aúnan a su aplicación tópica, permitiendo que las tabletas de prednisona se disuelvan lentamente en la boca antes de deglutirlas o mediante el uso de cremas de esteroides tópicos potentes.⁶

En la ausencia de tratamiento sistémico, las lesiones orales de penfigo vulgar están invariablemente seguidas por piel envuelta y ocasionalmente lesiones en otro epitelio como el esófago. Inmunosupresión sistémica es invariablemente requerida.¹

Corticoesteroides sistémicos permanecen en la terapia para pacientes con lesiones orales, transformando en una invariable enfermedad fatal dentro de una cuya mortalidad esta ahora por debajo del 10%, al usar esteroides con efectos adversos como: Deflazacort. Una vez que las enfermedades están bajo control clínico, la dosis de corticoesteroides puede ser disminuida y adjuntamente aumentada.¹

El reconocimiento de la severidad de las enfermedades esta relacionada a la proporción de Dsg 3 y Dsg 1 anticuerpos y a la triada de cada uno sugiriendo que esta secuencia analiza a monitor la especificidad y triada de anticuerpos, solo con las futuras clínicas pueden ser usadas determinando el grado de inmunosupresion.¹

10.1 Dosis.

El tratamiento de penfigo vulgar debe ser agresivo y requiere dosis altas y prolongadas de prednisolona, que oscilan entre 150 y 360 mg. diarios durante 6 a 10 semanas.⁹

10.2 Efectos secundarios

Los efectos secundarios de las dosis altas y prolongadas de corticoesteroides pueden ser graves, dicha dosis suele reducirse tras un periodo inicial, asociándose con otros fármacos inmunosupresores no esteroideos, como la Azatioprina.⁹

Los efectos secundarios de los esteroides tópicos pueden aparecer después, por un uso dermatológico excesivo. Sin embargo con un juicioso uso intraoral por periodos cortos no hay complicaciones. Usado durante un periodo de 2 a 4 semanas, 15 gr. De esteroides tópicos provee suficiente efecto terapéutico para las úlceras orales (especialmente úlceras aftosas) con un mínimo riesgo de complicaciones. Sin embargo, los esteroides tópicos pueden facilitar la aparición intraoral de candida albicans, terapia antifúngica puede también ser necesitada, especialmente con uso de corticoesteroides de alta potencia.⁸

Efectos secundarios de corticoesteroides tópicos:⁸

- Candidiasis.
- Atrofia epitelial.
- Telangiectasias.
- Efectos adicionales sobre piel – estrías, hipopigmentación, acné, foliculitis.

Efectos secundarios de los corticoesteroides sistémicos: ⁸

- Terapia antiinflamatoria.
- Terapia inmunosupresiva.
- Gluconeogenesis: diabetes, hueso/músculo liso.
- Redistribución de grasa: búfalo jorobado, hiperlipidemia.
- Retención de fluidos: cara de luna/ ganancia de peso.
- Potenciación vasopresora: hipertensión.
- Mucosa gástrica: ulcera péptica.
- Supresión suprarrenal: atrofia suprarrenal.
- Efectos en el sistema nervioso central: cambios psicológicos (euforia).
- Efectos oculares: cataratas, glaucoma.

10.3 Otras alternativas de tratamientos a corticoesteroides

Azatioprina y Ciclofosfamida pueden ser efectivas. Inmunoablative altas dosis de Ciclofosfamida dentro de la raíz celular ha sido sucesivamente en un paciente. ¹

Ciclosporina ha probado ser efectiva en algunos pero no en otros como un adyuvante de corticoesteroides. ¹

Sin embargo, metrotexate en altas dosis no es recomendable, pero a bajas dosis puede ser benéfico. ¹

Los efectos adversos de estas drogas son comunes. Otros agentes usados con beneficios variables incluido **oro parenteral, etretinato, dapsona, prostaglandina E2, minociclina, micofenolato mofetil, tacrolimus y plasmaferesis.** ¹ Esta última es en particular útil en pacientes resistentes a corticoesteroides. Un tratamiento novedoso, redicen descrito por **Rook y colaboradores, consiste en administrar 8-metoxipsoraleno seguido de la exposición de sangre periférica a radiación ultravioleta.** ^{1,6}

10.4 Inmunoglobulinas Intravenosas

Han sido probadas satisfactoriamente y sin riesgo en esteroides resistentes a penfigo vulgar. ¹

10.5 Nuevos Fármacos

Aunque la inmunosupresion global es usada por periodos largos, recientemente se esta en la tendencia a usar agonistas colinergicos, los cuales, son una posible promesa. Modulan la respuesta autoinmune, lo cual requiere autoreactivos apoyados por las células T que regulan inmunoglobulinas isotipo y Rituximab (anti-CD20 anti-cuerpo monoclonal) mostrándose prometedor. ¹

Otras posibilidades incluyendo inhibidores de proteínas, moléculas por reconocimiento específico y eliminación de las células B autoinmunes, blanqueando Dsg 3 específico de células T a eventual modulación de células T producción dependiente de autoanticuerpos patogénicos en PV y remoción de autoanticuerpos patogénicos con inmunoadsorción.¹

10.6 Remisión

La incidencia de remisiones en penfigo es únicamente porque esto es usualmente reportado solo en la evolución de la enfermedad. Así esto es incierto, ya sea que un tratamiento simple suprima las manifestaciones de la enfermedad y consecuentemente puedan ser administrados, continuamente induzca completamente y finalmente remisiones que permitan terapia a ser discontinuada. Sin embargo un reciente término longitudinal (estudio que examina la inducción, complementación y finalización de las remisiones (definidas como lesiones libres con terapia no sistémica por los próximos 6 meses), en 40 pacientes con penfigo vulgar tratados convencionalmente y seguidos por un periodo de 7.7 años y mostrando que 5% de los pacientes murieron por la enfermedad pero completaron y terminaron el final de las remisiones; fueron inducidos en 25, 50 y 75% de pacientes 2, 5, y 10 años respectivamente después diagnóstico.¹

Los pacientes permanecen en revisión parcial, teniendo apacible enfermedad controlada con una mínima dosis de corticoesteroides. El curso de la enfermedad sigue diferentes patrones, con algunos pacientes ingresando rápidamente, completa y finalizada remisión, mientras que otros nunca enterados dentro de una revisión completa. La inducción y completa remisión fue relacionada a la enfermedad inicial severa y prolongada y a la temprana respuesta del tratamiento.¹

Hasta aquí es posible evaluar la inducción completa y durable revisión en más pacientes, permitiendo terapia sistémica ha ser seguramente discontinuada dentro de un arranque de enfermedad activa.¹

La proporción de pacientes en quienes esto puede ser activado incrementa el provecho para uno con el tiempo y la terapia puede ser discontinuada en aproximadamente 75% de pacientes después de 10 años.¹

10.7 Cuidado Oral

Corticoesteroides tópicos pueden ser suficientes por un tiempo esto es solo en lesiones orales localizadas con bajo suero anticuerpos, pero de otro modo con inmunosupresión sistémica (e.g. prednisolona) es esencial y los pacientes monitoreados.¹

Lesiones orales de PV pueden responder pobremente a la inmunosupresión sistémica y corticoesteroides tópicos e intralesionales y otros inmunosupresores pueden ayudar. El tratamiento de DG también consiste en promover la higiene oral, minimizando la irritación de las lesiones y muchas veces tratamiento local inmunosupresivo.¹

11. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Clínicamente las lesiones orales de penfigo vulgar pueden ser distinguidas de otras enfermedades vesicubullosas, especialmente de: **penfigoide de las mucosas, úlceras aftosas y eritema multiforme**. También un raro síndrome conocido como: penfigo paraneoplásico puede simular penfigo vulgar.⁸

Pacientes con este síndrome tienen un linfoma y otras malignidades y un penfigo mucocutáneo del mismo modo que desórdenes ampollosos en los cuales la separación intraepitelial (acantolisis) es visto. A diferencia de penfigo los autoanticuerpos son directos a distintos antígenos blanco, en ambos epitelios y la zona de la membrana basal.⁸

10.7 Cuidado Oral

Corticoesteroides tópicos pueden ser suficientes por un tiempo esto es solo en lesiones orales localizadas con bajo suero anticuerpos, pero de otro modo con inmunosupresión sistémica (e.g. prednisolona) es esencial y los pacientes monitoreados.¹

Lesiones orales de PV pueden responder pobremente a la inmunosupresión sistémica y corticoesteroides tópicos e intralesionales y otros inmunosupresores pueden ayudar. El tratamiento de DG también consiste en promover la higiene oral, minimizando la irritación de las lesiones y muchas veces tratamiento local inmunosupresivo.¹

11. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Clínicamente las lesiones orales de penfigo vulgar pueden ser distinguidas de otras enfermedades vesicubullosas, especialmente de: **penfigoide de las mucosas, úlceras aftosas y eritema multiforme**. También un raro síndrome conocido como: penfigo paraneoplásico puede simular penfigo vulgar.⁸

Pacientes con este síndrome tienen un linfoma y otras malignidades y un penfigo mucocutáneo del mismo modo que desórdenes ampollosos en los cuales la separación intraepitelial (acantolisis) es visto. A diferencia de penfigo los autoanticuerpos son directos a distintos antígenos blanco, en ambos epitelios y la zona de la membrana basal.⁸

12. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente: femenino.

Edad: 68 años.

Nombre: Soledad.

Lugar de Nacimiento: Mexicalcingo, Estado de México.

Lugar de Residencia: Distrito Federal.

Ocupación: Hogar.

Motivo de la Consulta

La paciente se presenta a la clínica del departamento de Patología Bucal en la División de Estudios Superiores de Posgrado de la UNAM; refiriendo tener úlceras sangrantes en toda la boca, las cuales producen dolor y dificultan la masticación, la deglución y la fonación.

Tratamiento previo

- Nitazoxanida (Paramix); 500 mg. grageas 1/12 horas x 5 días.
- Paracetamol (Tempra); 500 mg. tabletas 1/6 horas x 4 días.

Antecedentes Personales Patológicos

- Cirugía de hernia umbilical.
- Histerectomía.
- Datos alérgicos, tabáquicos y enólicos interrogados y negados por la paciente.

Antecedentes Gineco – Obstétricos

- Menarca: 12 años.
- Embarazos: 5.
- Abortos: 3.
- Partos naturales: 2.
- Menopausia: 50 años.

Exploración Clínica

La paciente presenta múltiples úlceras en encía insertada en maxilar y mandíbula de forma bilateral, por cara vestibular y lingual y/o palatina. De ocho días de evolución aproximadamente, sintomáticas y que de acuerdo a lo referido por la paciente son precedidas por vesículas, las cuales al romperse dejan úlcera, la cual es sangrante.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

Nótese además que la paciente presenta enfermedad periodontal, resorción ósea, presencia de tártaro supra y subgingival, ausencia de piezas dentarias en ambas arcadas, maloclusión, así como, proceso carioso y restauraciones mal ajustadas.

Diagnóstico de presunción

- Probable penfigo vulgar.

Estudio Histopatológico.

Al realizar la biopsia de tipo incisional y llevarla a prueba en el laboratorio; se realiza la tinción y fijación del tejido para su análisis al microscopio. Y efectivamente se observa la característica histopatológica del pénfigo vulgar, la separación del estrato espinoso de Malpighi de la capa basal, y las células de Tzanck flotando en este espacio intercelular.

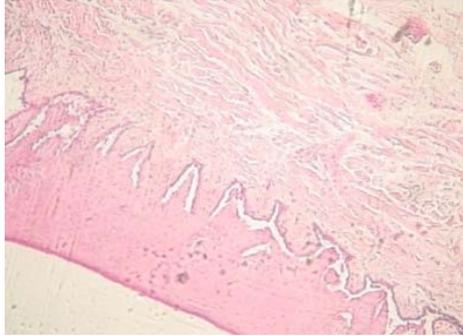


Fig. 5 Fotomicrografía H-E Acantholisis; Visto a 50 x.



Fig. 6 Fotomicrografía H-E Acantholisis; Visto a 100 x.

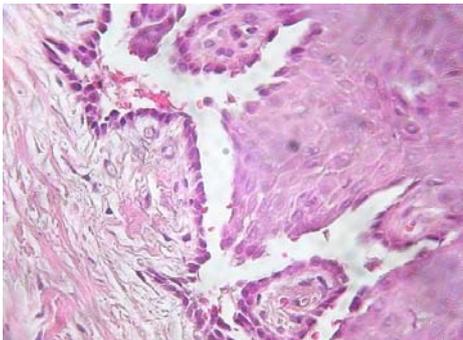


Fig. 7 Fotomicrografía H-E; células de Tzanck en la separación intercelular Visto a 400 x.

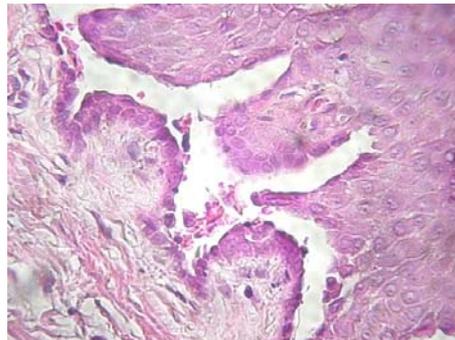


Fig. 8 Fotomicrografía H-E; células acantolíticas flotando en el espacio intercelular vistas a 400 x.

Diagnóstico

- Pénfigo Vulgar.

Trastorno descamativo de la mucosa oral y la piel en el cual diversos anticuerpos reaccionan contra componentes antigénicos de los desmosomas de las células intermedias, destruyéndolos y produciendo una separación epitelial por encima de la capa de células basales.

Tratamiento

Mometasona (Elica); enjuagues 3 veces al día con 10 gotas durante 8 días. Así como reducción gradual del mismo 5 gotas, 3 veces al día durante 8 días; actualmente con 2 gotas 3 veces al día por 8 días.

- Clorhexidina por 8 días.

Antes.



Fig. 5

Después.



Fig. 6

Antes.



Fig. 7

Después.



Fig. 8

Antes



Fig. 9

Después.



Fig. 10

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Black M., Mignogna M.D., Scully C., Number II Penfigus Vulgaris. Rev. Oral Diseases. 2005. Vol. 11: 119 – 130.
2. Ross. M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas Color con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005. Pp. 89 – 109.
3. Steven's A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. Capitulo 3. Células Epiteliales. 2000. Pp. 33 – 47.
4. Kasper D., Braunwald E., Hauser S., Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. Mc – Graw – Hill. Capitulo 49. Enfermedades Cutáneas de Mecanismo Inmunitario. 2006. Pp. 349 – 351.
5. Freedberg I., Eisen A., Wolff K., Austen K., Goldsmith L., Katz S., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6ª Edición. Mc Graw Hill. Vol. 1. Capitulo 59. Pemphigus. 2003. Pp. 558.
6. Lynch M., Brightman V., Greenberg M., Medicina Bucal de Burket. 9ª Edición. Mc Graw Hill. Capitulo 2. Lesiones Ulcerosas, Vesiculares y Ampollares. 1996. Pp. 33 – 36.
7. Thoma K., Goldman H., Oral Pathology. Capitulo 35. Oral Lesions in Dermatological Diseases. 1960. Pp. 1034 – 1037.
8. Regezi J., Sciubba J., Jordan R., Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations. Saunders. Capitulo 1. Vesiculobullous Diseases. 2003. Pp. 11 – 15.
9. Sapp J., Eversole L., Wysocki G., Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Harcourt. Capitulo 8. Trastornos Mediados por Procesos Inmunitarios. Pp. 254 – 259.
10. Neville B., Damm D., White D., Waldron C., Color Atlas of Clinical Oral Pathology. Lea and Febiger. Capitulo 6. Dermatologic and Sistemic Diseases Involving the oral cavity. 1995. Pp. 170 – 171.
11. Boraks S. Diagnostico Bucal. Artes Medicas Latinoamérica. Capitulo 7. Lesiones Ampollares y Vesiculares. 2004. Pp. 116 – 117.
12. Goldsby R., Kindt T., Osborne B., Kuby J., Inmunología. 5ª Edición. Mc Graw Hill. México DF. Capitulo 6. Interacciones Antigeno – Anticuerpo principios y aplicaciones. 2005. 162 – 163.
13. Roitt I., Delves P., Inmunología Fundamentos. 10ª Edición. Medica Panamericana. Capitulo 7. Técnicas celulares: Inmunoquímica Localización de células y tejidos. Técnicas de Inmunofluorescencia. 2003. Pp. 144 – 147.

14. Margni R., Inmunología e Inmunoquímica. 4ª Edición. Medica Panamericana. Buenos Aires. Capitulo 29 Métodos utilizados para la identificación y cuantificación de antígenos y anticuerpos y otras metodologías de uso inmunológico: Inmunofluorescencia. Pp. 528 – 529.

14. BIBLIOGRAFÍA DE IMÁGENES.

- Fig. 1 (4-8); Ross M., Kaye I., Pawlina W., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 2 (3); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 3 (19-2); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 4 (3); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 5 (19-6); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 6 (19-1); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 7 (19-17); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 8 (19-18); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 9 (15-1); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 10 (15-2); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 11 (15-3); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. Preparado Gentileza del Dr. Gunther Von Hagen. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 12 (15-4); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 13 (15-4); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 14 (15-4); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 15 (15-4); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.

- Fig. 16 (15-5); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 17 (4-7); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 18 (3-6); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 19 (3-7); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 20 (3-8); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 21 (4-11); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 22 (3-10); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 23 (4-9); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 24 (3-11); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 25 (3-12); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 26 (4-14); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 27 (4-14); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 28 (4-11); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 29 (4-17); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 30 (4-10); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.
- Fig. 31 (4-20); Ross M., Kaye I., Pawlina., Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 4ª Edición. Medica Panamericana. 2005.

- Fig. 32 (4-11); Stevens A., Lowe J., Texto y Atlas de Histología. 2ª Edición. Harcourt. 2000.
- Fig. 33 (8-22); Sapp J., Eversole L., Wysocki G., Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Harcourt.
- Fig. 34 (16-48); Neville B., Damm D., White D., Color Atlas of Clinical Oral Pathology. 2a Edición. Lea and Febiger.
- Fig. 35 (16-50); Neville., Damm., Allen., Bouquot. Oral and Maxillofacial Pathology. 2ª Edición. Lea and Febiger. 2002.
- Fig. 36 (16-53); Neville B., Damm D., White D., Color Atlas of Clinical Oral Pathology. 2a Edición. Lea and Febiger.
- Fig. 37 (16-54); Neville B., Damm D., White D., Color of Atlas of Clinical Oral Pathology. 2ª Edición. Lea and Febiger.
- Fig. 38 (8-25); Sapp J., Eversole L., Wysocki G., Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Harcourt.
- Fig. 39 (1-16); Regezi J., Sciubba J., Jordan R., Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations. Saunders. 2003.
- Fig. 40 (16-47); Neville., Damm., Allen., White., Color Atlas of Clinical Oral Pathology. 2a Edición. Lea and Febiger.
- Fig. 41 (8-23); Sapp J., Eversole L., Wysocki G., Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Harcourt.
- Fig. 42 (16-46); Neville., Damm., Allen., Bouquot., Oral and Maxillofacial Pathology. 2a Edición. Lea and Febiger. 2002.
- Fig. 43 (16-49); Neville B., Damm D., White D., Color of Atlas of Clinical Oral Pathology. 2ª Edición. Lea and Febiger.
- Fig. 44 (7-1); Boraks S., Diagnostico Bucal. Artes Medicas Latinoamérica. 2004.
- Fig. 45 (7-2); Boraks S., Diagnostico Bucal. Artes Medicas Latinoamérica. 2004.
- Fig. 46 (8-27); Sapp J., Eversole L., Wysocki G., Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Harcourt.
- Fig. 47 (16-51); Neville., Damm., Allen., Bouquot. Oral and Maxillofacial Pathology. 2ª Edición. Saunders. 2003.

- Fig. 48 (1-22); Regezi J., Sciubba J., Jordan R., Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations. Saunders. 2003.
- Fig. 49 (1-23); Regezi J., Sciubba J., Jordan R., Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations. Saunders. 2003.