



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO DE PÉNFIGO  
VULGAR Y FOLIÁCEO

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

VIRGINIA SILVA TÉLLEZ

TUTOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA



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.

# ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN. -----	5
DEFINICIÓN. -----	6
HISTORIA. -----	6
CLASIFICACIÓN DE PÉNFIGO -----	8
• Pénfigo vulgar. -----	9
• Pénfigo foliáceo. -----	10
• Pénfigo neonatal. -----	12
• Pénfigo IgA o herpetiforme. -----	13
• Pénfigo por medicamentos. -----	13
• Pénfigo paraneoplásico. -----	14
CLASIFICACIÓN DE PENFIGOIDES -----	16
• Penfigoide ampolloso -----	17
• Penfigoide cicatrizal. -----	17
• Penfigoide de Brunsting y Perry. -----	18
• Penfigoide ampolloso por antígeno dérmico de 200 KD. -----	18

ANATOMÍA DE LA PIEL -----	19
• La epidermis. -----	19
• Queratinocitos. -----	20
• Melanocitos. -----	21
• Células de Langerhans. -----	21
• Células de Merckel. -----	22
• La dermis. -----	23
• Tejido adiposo. -----	23
• Vascularización -----	23
• Inervación. -----	24
ESTRUCTURAS MICROSCÓPICAS DE LA MUCOSA BUCAL.-----	25
CELULAS INMUNOLÓGICAS EN RELACIÓN AL PÉNFIGO.-----	27
• Linfocitos. -----	28
• Inmunoglobulinas. -----	32
• Sistema de complemento. -----	35
• Citocinas. -----	36
• Moléculas de adhesión celular. -----	38
• Sistema HLA. -----	39
AUTOINMUNIDAD. -----	42

ETIOPATOGENIA DE PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO. -----	44
• Las características histológicas del pénfigo. -----	46
• Aspectos genéticos del pénfigo. -----	47
• Cuadro clínico. -----	51
TRATAMIENTO -----	58
• Pruebas de diagnóstico.-----	61
• Diagnóstico diferencial. -----	64
• El rol del odontólogo en el manejo de pacientes con pénfigo bucal.---	64
CONCLUSIONES. -----	67
BIBLIOGRAFÍA. -----	69

## INTRODUCCIÓN.

Los pénfigos pertenecen a un grupo de enfermedades de la piel y las mucosas, que se caracterizan por la formación de ampollas, secundarias a un fenómeno de acantolisis y que cursan, desde el punto de vista inmunológico, con autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra los antígenos localizados en la superficie de los queratinocitos.

Existen varios tipos de pénfigos y todos tienen características clínicas, histológicas e inmunológicas, particulares que forman parte de un espectro, que pueden entrecruzarse, por lo que llega a ser difícil distinguirlos.

De los pénfigos, los más comunes son el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, que tienen una prevalencia del 80% al 85%. Las edades en que se presenta generalmente es entre los 40 a 60 años. Aunque esta enfermedad, se ha presentado, en un número menor, en niños y adolescentes.

El pénfigo puede manifestarse o desencadenarse, ante diversos fenómenos mecánicos, físicos, químicos o por microorganismos. Sin embargo, su etiología se desconoce.

El pénfigo en sus episodios severos, llega a ser muy agresivo y doloroso, por lo que los enfermos muestran un importante compromiso tanto fisiológica como emocionalmente. Son frecuentes las complicaciones por infecciones sistémicas a través de la piel lesionada y por la acción inmunosupresora de la terapia farmacológica.

Es importante que el cirujano dentista este familiarizado con las características clínicas de la enfermedad y que junto con el especialista, en este caso el dermatólogo, ayude a estos pacientes a mejorar el cuadro clínico y establecer el tratamiento adecuado e individualizado.

# ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO DE PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO.

## DEFINICIÓN.

El pénfigo es una enfermedad crónica autoinmune, adquirida, caracterizada por la formación de ampollas en piel y mucosas. La palabra pénfigo proviene del griego *pemfix*, que significa ampolla. Por su denominación es conocido un grupo de enfermedades que clínica e histopatológicamente se manifiestan por ampollas intraepiteliales, acantolíticas, de la piel y las mucosas de etiología desconocida y de patogénesis autoinmune. <sup>5,910</sup>

## HISTORIA.

Son de gran importancia, los antecedentes esta enfermedad y como ha ido evolucionado el conocimiento que de ella se tiene, por ello, mencionamos algunos datos breves históricos.

En Grecia se da la primera descripción, por lo menos de la que se tiene conocimiento, en donde se utilizaron los términos *pemphix*, *pomphos* y *pompholyx* para designar lesiones de tipo ampolloso.

Se describe con el nombre de *aba bu'othi* en el Antiguo Testamento, mientras que los chinos la describieron con las palabras *pao* y *tiao pao*.

Quien usó el término *fiebre penfigoide* por primera vez, fue Hipócrates (460 a 370 AC), para describir algún tipo de fiebre, en realidad este término no definía a ninguna enfermedad acompañada por ampollas.

En el año de 1760, se utilizó el término *pénfigo* para describir una enfermedad bulosa por De Sauvages. Y hacia 1791 Wichmann introduce algunos de los conceptos que han persistido hasta nuestros días.

Hacia 1777, Mc Bride, describe un caso de pénfigo vulgar por primera vez, llamándolo *morbis vesicularis*. Para el año de 1808 Robert William comunica de manera precisa las

características clínicas del pénfigo, dándole el nombre de *pompholyx diutinus*, mientras que en 1860, Hebra le da el nombre de *pénfigo vulgar*.

Para la época moderna de la medicina, iniciando con Auspitz quien realiza valiosos registros histológicos de las ampollas en pacientes con pénfigo, da la primera descripción de *acantolisis celular*.

Nikolsky, en 1894, describe un signo importante del pénfigo, dando así su nombre y que es conocido actualmente como "*el signo de Nikolsky*", esto es definido como: ejercer presión digital sobre una ampolla en la piel provocando erosión en esta.

Para 1943, Civatte diferencia, al pénfigo vulgar del pénfigo foliáceo, en base a estudios histológicos. Diez años más tarde en 1953, es escrita la primer monografía sobre pénfigo, por Lever.

Beuther y Jordan en 1944 describieron en pacientes con pénfigo, los anticuerpos basados en estudios con inmunofluorescencia; y por consecuencia, en 1964, Inderbitzin y Grob sugieren que el pénfigo pertenece a una enfermedad de tipo autoinmune, basados en estudios realizados en conejos por la producción de anticuerpos intercelulares y acantolisis.

Estudios realizados por Hashimoto en 1967, sobre cambios del cemento intercelular, vistos por medio del microscopio electrónico, contribuyen al entendimiento de los mecanismos de formación de ampollas en el pénfigo.

Anhalt y Díaz corroboran la naturaleza autoinmune del padecimiento en 1982; la cual es aceptada hasta nuestros días, claro con mayor conocimiento molecular.<sup>8, 11</sup>



## **CLASIFICACIÓN DE PÉNFIGO.**

A través de los años, se han dado diversas clasificaciones de pénfigos, ya que aunque, pertenecen a un mismo tipo de clasificación etiopatogénica, existen diversas moléculas involucradas específicamente en la patogénia del cada tipo de pénfigo.

De las clasificaciones mas actuales tenemos:

- **PÉNFIGO VULGAR**
  - a) Pénfigo vegetante(forma localizada)
  - b) Tipo Neuman y tipo Hallopeu.
- **PÉNFIGO FOLIÁCEO**
  - a) Pénfigo eritematoso o seborreico o de Senear Usher (forma localizada)
  - b) Pénfigo foliáceo de Brasil o fogo salvagem (forma endémica)
- **PÉNFIGO POR IgA O HERPETIFORME.**
- **PÉNFIGO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS, VULGAR O FOLIACIO.**
- **PÉNFIGO PARANOPLÁSICO.**
- **PÉNFIGO NEONATAL.**

## **PÉNFIGO VULGAR.**

Llamado así por ser el más común. Frecuentemente involucra las mucosa, y principalmente a la mucosa oral, de hecho esta es la primera manifestación en la mayoría de los casos. Las ampollas tienden a progresar ocupando la zona del tronco , seguido del tórax, después el abdomen y las raíces de los miembros hasta generalizarse, si no es tratado con terapia farmacológica no se detiene el proceso y puede ser mortal.

### **A) PÉNFIGO VEGETANTE.**

Este tipo de pénfigo es de forma localizada, en el que las ampollas tienden a localizarse en los grandes pliegues, como en el cuello, axilas e ingles. Las ampollas son menos agresivas y de aspecto vegetante con vesículas o ampollas de tipo pustuloso en la periferia.

Las ampollas se forman justo por arriba del estrato basal de la epidermis, como en el pénfigo vulgar. Esta es una variedad poco frecuente del pénfigo vulgar y puede haber paso de uno a otro. Las lesiones en mucosa oral pueden ser la primer manifestación inicial.

### **B) TIPO NEUMANN**

Que usualmente se inicia y remite como pénfigo vulgar, en éste las áreas denudadas reepitelizan con formaciones papilomatosas.

### **C) TIPO HALLOPEAU**

Es menos grave, las lesiones son de aspecto pustuloso manifestándose desde el inicio de la enfermedad en los pliegues.

## **PÉNFIGO FOLIÁCEO.**

Foliáceo viene del latín *folium* – hoja, esta denominación se debe a su aspecto clínico, ya que no presenta ampollas, sino una descamación profusa y eritematosa en mayor o

menor extensión. El desprendimiento intraepitelial es muy superficial, por debajo de la capa córnea, en la zona del estrato granuloso.

Su variante clínico con respecto al pénfigo vulgar, es que su manifestación de inicio es en la cara en donde puede permanecer localizado o bien diseminarse al tronco y las extremidades; en ocasiones toma un carácter generalizado y se asemeja a una eritrodermia o dermatitis exfoliativa.

a) PÉNFIGO ERITEMATOSO O SEBORREICO.

Este fue descrito por Senear y Usher en el año de 1926. Este tipo de pénfigo es la variedad menos grave del pénfigo foliáceo y se localiza en la cara y/o tórax.



PÉNFIGO ERITEMATOSO. 48

El término seborreico se refiere a la topografía, ya que se manifiesta en las zonas seborreicas como la cara, tórax, dorso de la nariz y las mejillas. Con una distribución característica en forma de alas de mariposa. Se le ha observado en relación con lupus eritematoso generalizado, tanto clínicamente como serológicamente.



PENFIGO ERITEMATOSO. <sup>46</sup>

b) PÉNFIGO FOLIÁCEO DE BRASIL O FOGO SALVAGEM.

Este es idéntico al pénfigo foliáceo, tanto en sus características histopatológicas como inmunológicas. Su variante es que es de tipo endémico, es decir, que se presenta en una población específica y su prevalencia en ella es mayor. Ésta afecta a personas de ambos sexos y sin preferencia por edad alguna. Se han estudiado los factores que pueden estar involucrados, tales como un vector y un agente infeccioso. A diferencia de otros tipos de pénfigo en este existe la presentación familiar.

### **PÉNFIGO NEONATAL.**

Se presenta en neonatos de madres con pénfigo vulgar o foliáceo, aunque es más frecuente el tipo vulgar, pudiéndose desarrollar la enfermedad en mayor o menor magnitud. El grado de compromiso neonatal varía entre la ausencia de signos y un

cuadro realmente severo para que el niño nazca sin vida. En los neonatos que sobreviven, la enfermedad tiende a remitir a medida que se catabolizan los anticuerpos maternos.



PÉNFIGO NEONATAL.<sup>48</sup>

El pénfigo neonatal debe diferenciarse del pénfigo vulgar y foliáceo de la infancia, que se asemejan a las enfermedades autoinmunes de los adultos.

### **PÉNFIGO POR IgA O HERPETIFORME.**

Debido a que en todas las formas de los pénfigos los autoanticuerpos que son responsables del desarrollo de las ampollas son las inmunoglobulinas IgG, en algunos enfermos con pénfigo ha sido identificada las inmunoglobulinas IgA en lugar de las IgG. Se han descrito de esta dos variantes, el tipo dermatosis pustulosa neutrofílica y el tipo dermatosis intraepidérmica subcorneal.

Afecta a ambos sexos, muy raro en niños y no siempre manifiesta ampollas, sino, pústulas que se presentan sobre la piel levemente eritematosa. Se presenta en el tronco y raíces de los miembros con predilección por las axilas e ingles, en raras ocasiones se

presenta en mucosa. Su curso crónico se ha observado desde los tres meses hasta los veintidós años. El sitio de clivaje dentro de la epidermis es suprabasal y/o subcorneal.

### **PÉNFIGO POR MEDICAMENTOS.**

El pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo inducido por medicamentos es indistinguible de las formas naturales o idiopáticas tanto clínicas, histológica e inmunológicamente.

Los medicamentos que han sido identificados en diversos estudios y que ha sido demostrada su influencia en el desarrollo del pénfigo vulgar o foliáceo, según sea el caso, son el D-pencilamina, quien ha sido el primero en identificarse y el más común involucrado, otros medicamentos asociados son captopril, piroxicam, piritinol, tiopronina y rifampicina.

De inicio puede presentar ampollas o una erupción morbiliforme poco específica o como una urticaria, pero también puede presentarse como eritema tóxico. Tras un lapso de latencia variable, surgen lesiones similares al pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo. Para que sea posible el desarrollo de el pénfigo inducido por medicamentos es necesaria una predisposición genética.

### **PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO.**

Esta clasificación fue recientemente descrita por Anhalt en 1990, este se desarrolla asociado a neoplasias, conocidas u ocultas, generalmente son timomas o procesos linfoproliferativos de células B, enfermedades de Hodgking, leucemia

linfocítica crónica, enfermedad de Castleman y sarcomas fusocelulares, u otras neoplasias.

Se presenta con ulceraciones dolorosas en las membranas de las mucosas, semejante al eritema polimorfo y al síndrome de Stevens-Johnson y con lesiones en la piel de aspecto liquenoide.

El pénfigo paraneoplásico desarrolla daño en órganos internos con otros tipos de epitelios por el mismo mecanismo que daña a la piel. Presenta insuficiencia respiratoria progresiva, consecuencia del daño que causa al epitelio bronquial, representando un efecto de mortalidad en el 30% de los enfermos.

**PATRONES HISTOLÓGICOS E  
INMUNOPATOLÓGICOS DE LAS  
ENFERMEDADES AMPOLLARES  
INTRAEPIDÉRMICAS**

El curso del pénfigo paraneoplásico en un lapso de dos años, por lo general es fatal, ,cuando esta asociado con neoplasias malignas. Una vez que ha iniciado el fenómeno de autoinmunidad este se desarrolla independientemente de la neoplasia.<sup>4, 5, 8, 9, 10</sup>

**Enfermedad      Histología      antígeno      IFD      IFI**

Enfermedad	Histología	antígeno	IFD	IFI
Pénfigo vulgar	Acantolisis suprabasal	desmogleína 3	SIC: IgG, C3 en capas profundas	% variable de(+)
Pénfigo foliáceo	Acantolisis subcorneal e intracorneal	desmogleína 1	SIC: IgG, C3 en capas superficiales	% variable de(+)
Pénfigo eritematoso	Acantolisis en capa granulosa	desmogleína 1	SIC: IgG, C3; además UDE: IgG, C3	% variable de(+) 20% AAN (+)
Pénfigo IgA	Pústula neutrofílica subcorneal o suprabasal acantolisis escasa	Desmocolina 1 desmogleína 3?	SIC: IgA	IgA (+)
Pénfigo paraneoplásico	Acantolisis suprabasal; queratinocitos necróticos	Antígenos 250, 230, 210, 190 y 170 kD.	SIC: IgG UDE: C3 granular	IgG(+) anti SIC epitelios simples



## **CLASIFICACIÓN DE PENFIGOIDES.**

En los penfigoides, la ampolla se forma en la unión dermo-epidérmica, presentando autoanticuerpos contra los hemidesmosomas; en pocas ocasiones afecta a las mucosa, pero las lesiones en mucosa suelen ser graves. Se presenta generalmente en personas mayores de 60 años de edad. Lever en 1953 describe a un grupo de enfermedades ampollosas diferentes al pénfigo.

Los penfigoides son enfermedades inflamatorias que no afectan cabeza, cuello y mucosas, no dejando cicatrices atróficas. Tiene una evolución crónica, por brotes.

La clasificación más reciente que encontramos es:

- **PENFIGOIDE AMPOLLOSO.**
- **PENFIGOIDE GESTACIONAL.**
- **PENFIGOIDE CICATRIZAL.**
- **PENFIGOIDE DE BRUNSTING Y PERRY.**
- **PENFIGOIDE AMPOLLOSO POR ANTÍGENO DÉRMICO DE 200 KD.**

### **PENFIGOIDE AMPOLLOSO.**

Se caracteriza por ampollas tensas, alcanzando de 1 o 2 cm de diámetro, pudieran ser mayores. Raramente involucran mucosas, iniciándose por lo general en el tronco, hacia

la porción baja del abdomen y muslos en sus caras internas, sobre una piel infiltrada, eritematosa, en ocasiones de aspecto urticariano y pruriginoso.

Existen variedades del penfigoide ampolloso, como es la localizada que afecta solo una región anatómica. Existe también la forma no ampollosa, en el que se ve solo la piel con aspecto urticariano o una imagen de pequeñas vesículas que se conoce como penfigoide vesicular, estas vesículas en las palmas representa la forma dishidrótica.

También se ha encontrado una forma que produce levantamientos nodulares y que se conoce como penfigoide ampolloso tipo prurigo nodular y otra denominada vegetante, así como una forma generalizada del tipo eritrodérmico.

### **PENFIGOIDE CICATRIZAL.**

Esta es una enfermedad crónica, se caracteriza por ampollas subepiteliales que involucran de manera predominante las mucosas, más comúnmente la ocular, bucal y laríngea aunque también la faríngea, esofágica, genital y rectal, al cicatrizar producen daño o pérdida de la función. Afortunadamente es una enfermedad poco común.

Generalmente se presenta en pacientes mayores a los sesenta años de edad. Las ampollas en las mucosas se rompen fácilmente y producen un patrón reticulado, blanco, cicatrizal. En los casos graves se forman adherencias y sinequias en cualquier parte de la cavidad bucal; si se ven involucrados los alvéolos puede haber pérdida dental.

### **PENFIGOIDE DE BRUNSTING Y PERRY.**

Los primeros que la describieron fueron Brunsting y Perry en 1957. Aunque su ubicación no ha sido definida y se requiere más estudio para ello, ha sido clasificada como parte de los penfigoides. Siete pacientes seniles presentaban ampollas subepidérmicas recurrentes en piel de la cabeza y del cuello. En aquellos días esta enfermedad se interpretó como penfigoide cicatrizal, pero recientemente pacientes con el mismo cuadro clínico e histopatológico han sido identificados como portadores de autoanticuerpos en contra de antígenos del penfigoide ampolloso y / o de la colágena de

tipo VII, así como sucede con la epidermolisis ampullosa adquirida, por lo que quizá algunos casos representaron una variante de ésta más que del penfigoide.

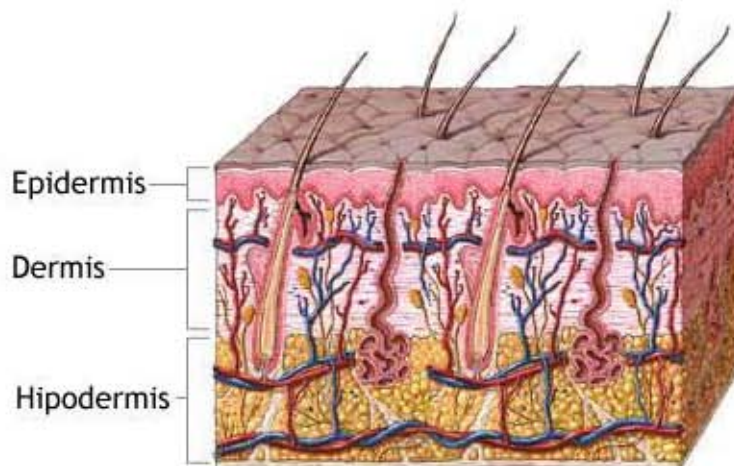
### **PENFIGOIDE AMPOLLOSO POR ANTÍGENO DÉRMICO DE 200 KD.**

Sus características clínicas son indistinguibles al penfigoide ampuloso, pero los enfermos poseen una molécula dérmica no detectada anteriormente con peso molecular de 200 KD. Fue descrita por primera vez por Ziliken, en 1996, identificándola por medio de inmunoblot. Histopatológicamente la ampolla es dermoepidérmica, pero el infiltrado inflamatorio es por polimorfonucleares predominantemente, por lo que difiere del penfigoide ampuloso y sus variantes. 4, 5,8,9,10

## ANATOMÍA DE LA PIEL.

Por ser el pénfigo una enfermedad que se manifiesta en la piel, es importante conocer de manera general, la anatomía de la piel.

La piel la primer barrera de protección del cuerpo humano. Ésta se divide en tres niveles anatómicamente microscópicos: son la epidermis, dermis y el tejido celular subcutáneo. La piel presenta a lo largo de su anatomía variaciones regionales en relación con el grosor, vascularización, inervación, distribución de anexos y concentración de elementos celulares.

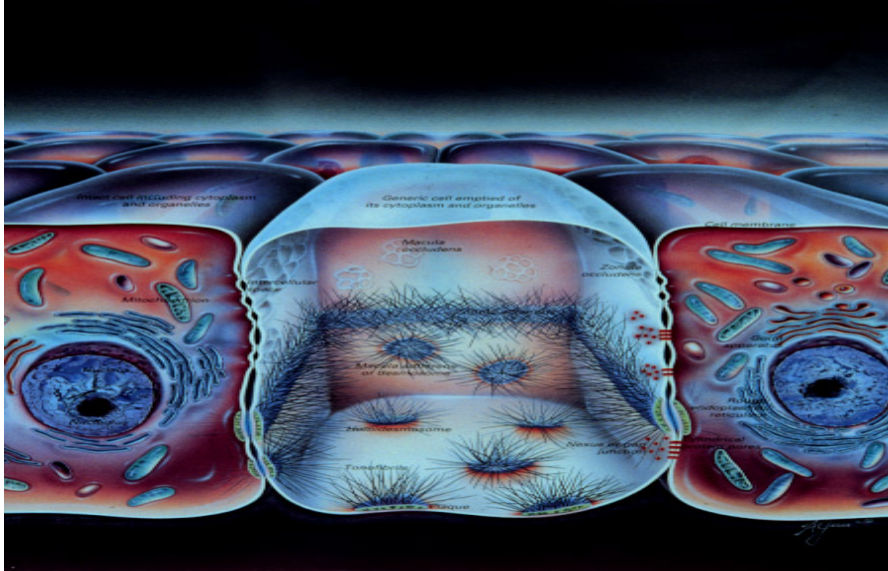


CAPAS DE LA PIEL. 50.

### LA EPIDERMIS.

El nivel de la epidermis se deriva del ectodermo. Inicialmente se compone de una sola capa de células indiferenciadas, donde se originan los anexos cutáneos y el epitelio plano pluriestratificado queratinizante propio. En la epidermis encontramos elementos celulares fijos: queratinocitos, melanocitos, células de Merckel y células de Langerhans.

## QUERATINOCITOS.



QUERATINOCITOS. 51

También se les ha nombrado células escamosas, constituyen del 80 a 90% de la epidermis. Por su localización se les clasifica en:

- **Estrato basal.**- esta es una monocapa de células cuboideas, con alta relación núcleo-citoplasma localizadas inmediatamente por encima de la unión dermo-epidérmica. Las células basales se dividen, originando nuevas células y queratinocitos que migran hacia los estratos superficiales.
- **Estrato de Malpighi** .- llamado también escamoso o espinoso. Está formado por 5 a 10 capas de células poligonales con citoplasma eosinofílico, que se van aplanando hacia la superficie. Las uniones o puentes intercelulares a través de desmosomas semejan a espigas. Los espacios intercelulares contienen glicoproteínas.
- **Estrato granuloso.**- formada por una a cinco hileras de células aplanadas, cuyo citoplasma contiene abundantes gránulos de queratohialina precursores de filagrina, proteína que promueve la formación de queratina.

- **Estrato córneo.**- formada por queratinocitos anucleados, extremadamente aplanados. Esta es la capa más superficial de la epidermis. La porción inferior del estrato córneo forma una banda pálida que se denomina estrato lúcido, más evidente en la piel plantar y palmar.

## MELANOCITOS.

Estas son células dendríticas, es decir, con prolongaciones citoplasmáticas, localizadas en la zona basal de la epidermis; aparecen como células de citoplasma claro y núcleo pequeño, redondo. Su concentración varía entre 800 melanocitos por  $\text{mm}^2$  en el tronco y 2000 melanocitos por  $\text{mm}^2$  en la cara y los genitales. Su función es sintetizar melanina, por lo que, la variación del color en piel está determinada por la cantidad y el tipo de melanina sintetizada.

## CÉLULAS DE LANGERHANS.

Al igual que los melanocitos son células dendríticas, están dispersas entre los queratinocitos, principalmente en el estrato de Malpighi. Se originan en la médula ósea y aparecen en la epidermis a partir de la séptima semana de gestación. Constituyen entre el 2 y el 4% de la epidermis y su concentración va de 460 a 1000 por  $\text{mm}^2$ . Su función es la de procesar y presentar antígenos a otras células inmunocompetentes.

## CÉLULAS DE MERCKEL.

Estas células están constituidas estructuralmente por neurosecretores intracitoplasmáticos. Por su asociación con neuritas terminales se cree que actúan como mecanorreceptores de tipo I. Se encuentran localizadas en la zona basal de la epidermis; aparecen en ella, entre las 8 y 12 semanas de gestación. Usualmente se disponen en grupos en las bases de los *rete ridges* en la piel sin pelos y asociadas a folículos pilosos en la piel con pelos.

Los queratinocitos basales, a través del complejo hemidesmosomas-filamentos de anclaje, están fuertemente adheridos a la lámina densa y ésta a su vez está adherida a la dermis por intermedio de fibrilla de anclaje.

**Lámina lúcida.-** está en contacto directo con las membranas celulares de los queratinocitos basales. Entre sus componentes encontramos laminina, fibronectina y antígeno de penfigoide. Los filamentos del anclaje, atraviesa la lámina lúcida y unen los hemidesmosomas con la lámina densa.

**Lámina densa.-** ésta contiene entre otros elementos, colágeno tipo IV y sulfato de heparán. Por debajo de la lámina densa, en la zona fibrosa, encontramos haces de microfibrillas y fibrilla de anclaje entre otros elementos. Las fibrillas de anclaje contienen entre sus componentes, colágeno de tipo VII, cuyo segmento C-terminal, contiene el antígeno de la epidérmolisis bulosa adquirida.

**Apéndices epidérmicos o anexos cutáneos.-** están constituidos por la glándulas sudoríparas, apocrinas, apoecrinas, complejos pilosebáceos y las uñas.

## **LA DERMIS.**

Esta situada entre la epidermis y el tejido adiposo subcutáneo. Se divide en dermis papilar, siendo ésta más superficial, pálida, laxa y delgada; situada inmediatamente por debajo de la epidermis, la dermis reticular, que es más profunda, oscura, compacta y gruesa, en contacto con la hipodermis y la dermis perianexial, muy similar a la dermis papilar y la dermis perianexial, se denominan dermis adventicial.

La dermis o corion, está constituida por fibras colágenas, elásticas, sustancia fundamental intersticial amorfa, fibroblastos, dendrocitos dérmicos, macrófagos, mastocitos y linfocitos.

Su grosor es variable según la edad y topografía cutánea. En la pubertad alcanza su máximo, entre 0.4 y 2.5 mm, el que se mantiene hasta la sexta o séptima década de la vida. El colágeno es el principal elemento de la dermis, principalmente de tipo I (fibras gruesas) en la zona reticular y tipo III (fibras delgadas) en la zona adventicial.

## **TEJIDO ADIPOSO.**

El tejido panículo adiposo o hipodermis, se encuentra localizado por debajo de la dermis y compuesto por lobulillos adiposos delimitados por septos de tejido constituido por colágeno y vasos, que se continúan con la dermis reticular. Es dos o tres veces más grueso que la dermis, exceptuando zonas como los párpados, partes de la cara, los genitales y los dígitos.

## **VASCULARIZACIÓN.**

La organización arteriovenosa de la piel está constituida por los plexos vasculares en paralelo con la superficie, unidos entre sí por vasos comunicantes orientados perpendicularmente. Existen además, numerosas conexiones arteriovenosas, particularmente en las zonas distales de las extremidades, que están controladas por células glómicas y profusamente inervadas por el sistema nervioso autónomo.

## **INERVACIÓN.**

La piel está constituida por fibras mielinicas y amielinicas, sensoriales y motoras:

- Los impulsos sensoriales se originan en receptores encapsulados (por los corpúsculos de Meissner y Vater-Pacini); y no encapsulados, (terminaciones nerviosas libres, intraepidérmicas y dérmicas y terminaciones nerviosas formando complejos con las células de Merckel y los folículos pilosebáceos)
- Los impulsos motores se originan en el sistema nervioso autónomo e inervan los cuerpos glómicos, vasos, estructuras pilosebáceas, músculos asociados al folículo piloso y glándulas sudoríparas. <sup>6,8,9</sup>



## **ESTRUCTURAS MICROSCÓPICAS DE LA MUCOSA BUCAL.**

Es importante conocer la forma en que se conforman las mucosas, pero, es de nuestro especial interés, la mucosa oral por la importancia que tiene dentro de las características patológicas, que presenta en la enfermedad del pénfigo. Por lo que se analizan de manera breve y concisa su estructura microscópica.

El epitelio gingival constituye un revestimiento continuo de epitelio escamoso estratificado, que se divide en tres áreas diferentes en términos morfológicos y funcionales: epitelio bucal o externo, epitelio del surco y epitelio de unión.

Las principales células del epitelio gingival, al igual que todos los otros epitelios, son los queratinocitos. También se encuentran en él otras células como son: células claras o no queratinocitos, que incluyen células de Langerhans, células de Merckel y melanocitos.

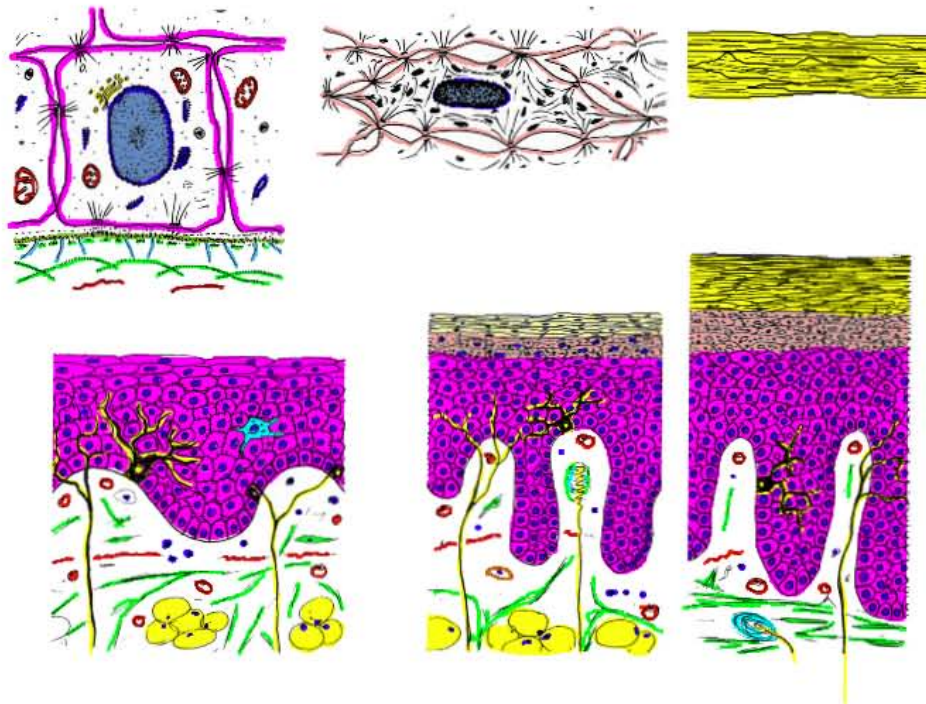
La función principal de la mucosa, es proteger las estructuras profundas y permitir un intercambio selectivo con el medio bucal, esto se logra mediante la proliferación y diferenciación de los queratinocitos.

Un proceso de queratinización conduce a la producción de un estrato córneo superficial ortoqueratinizado, similar al de la piel, sin núcleos en el estrato córneo y un estrato granuloso bien definido. Solo algunas zonas del epitelio gingival externo, se encuentran ortoqueratinizadas. Las otras regiones gingivales están cubiertas por epitelio paraqueratinizado o no queratinizado, que se halla al parecer en fases intermedias de queratinización. Estas áreas pueden progresar hacia la madurez o desdiferenciarse en distintas circunstancias fisiológicas o patológicas.

El epitelio paraqueratinizado, el estrato córneo retiene núcleos picnóticos, y los gránulos de queratohialina están dispersos sin constituir un estrato granuloso.

El epitelio no queratinizado, aunque las citoqueratinas son el componente principal, como todos los epitelios; no posee estrato granuloso, ni estrato córneo y las células superficiales poseen núcleos viables.

El grado de la queratinización gingival disminuye con la edad y el inicio de la menopausia, pero no se relaciona necesariamente con las diferentes fases del ciclo menstrual. La queratinización de la mucosa bucal, varía en diferentes regiones en el siguiente orden: paladar (más queratinizado), encía, lengua y carillos (menos queratinizados).<sup>3</sup>



HISTOLOGÍA DE LA MUCOSA BUCAL. 53

# CÉLULAS INMUNOLÓGICAS EN RELACIÓN AL PÉNFIGO.

Es importante conocer de manera, sencilla y objetiva algunas de las células, que juegan un papel primordial, en la etiopatogenia del pénfigo. Por ello, se dará un panorama muy generalizado de estas.

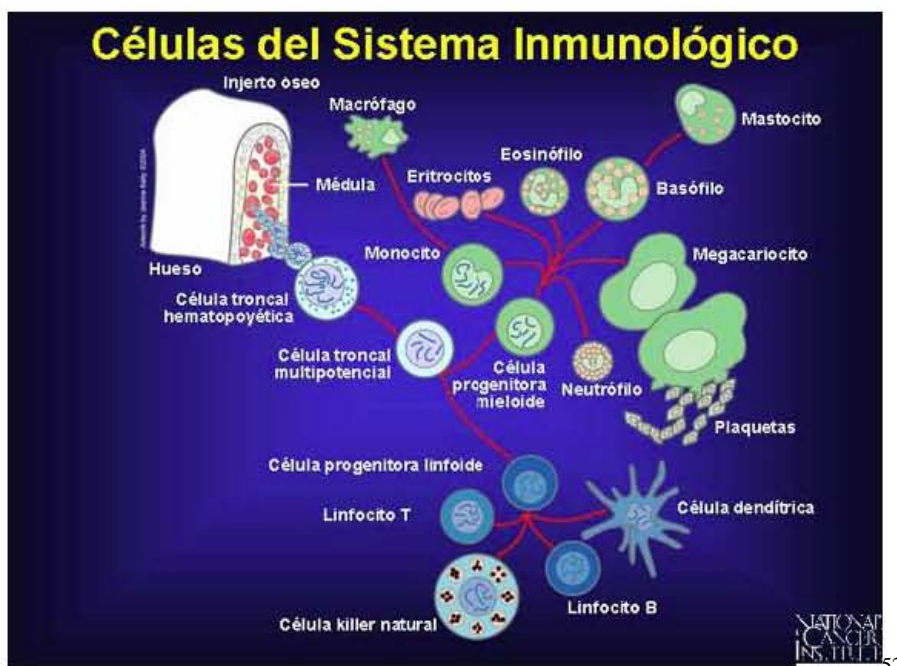
**La inmunología**, incluye los diferentes mecanismos mediante el cual, el cuerpo se defiende de agentes infecciosos y otras sustancias extrañas en su ambiente. Pero existen anomalías en la inducción o mantenimiento de la autotolerancia, que dan como resultado, respuestas inmunitarias contra antígenos propios (autoantígenos), dando lugar a trastornos denominados autoinmunitarios, como es en el caso, del pénfigo que es una enfermedad autoinmunitaria.

**La hematopoyesis**, es el proceso por el cual, las células sanguíneas crecen, se dividen y se diferencian en la médula ósea. Se producen tres clases de células:

1. Los eritrocitos o glóbulos rojos que tienen la función del transporte de oxígeno.
2. Las plaquetas, cuya función consiste en el control de la hemorragia.
3. Los leucocitos o glóbulos blancos cuya mayor parte está implicada en la respuesta celular del huésped.

Todas estas células se derivan de un fondo común, de las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, que residen en la médula ósea y tienen la capacidad singular, bajo las condiciones apropiadas, de dar origen a todos los tipos distintos de células sanguíneas maduras.

Las células progenitoras hematopoyéticas son células de autorrenovación; cuando proliferan, algunas de sus células hijas permanecen como células progenitoras hematopoyéticas, de tal manera que el fondo común de células progenitoras no se agota.



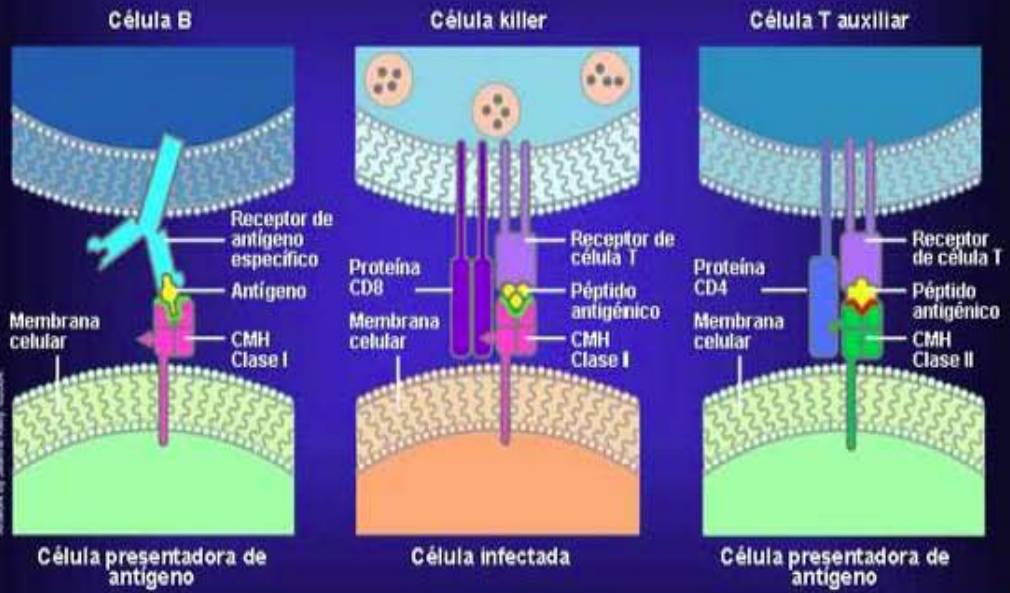
## LINFOCITOS.

Son la únicas células del organismo capaces de reconocer y diferenciar específicamente distintos determinantes antigénicos, y son por lo tanto de las dos características que definen el sistema inmunitario adaptativo: la especificidad y la memoria.

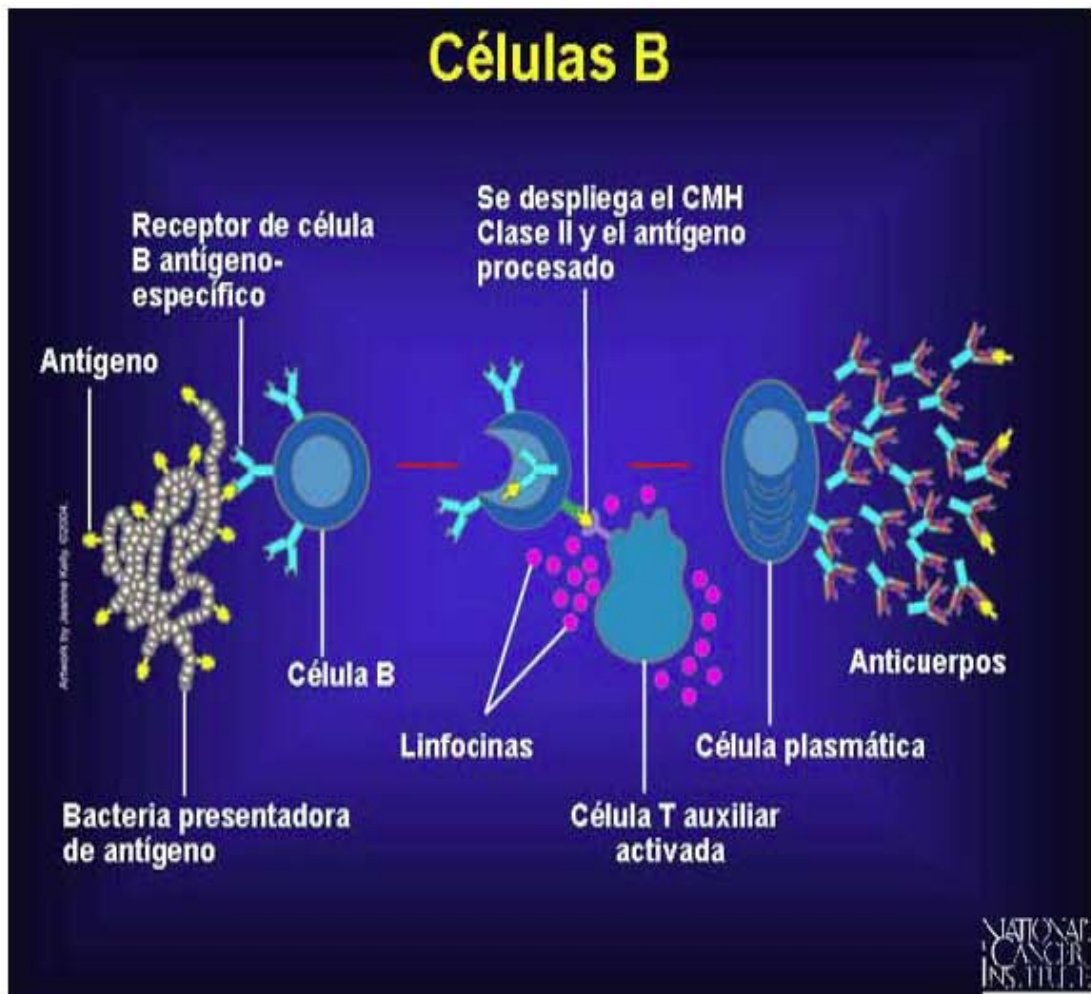
Existen diferentes subgrupos de linfocitos que se diferencian por sus funciones y sus productos proteicos, pero que son indistinguibles desde el punto de vista morfológico.

Linfocitos B.- son las células responsables de la producción de anticuerpos y su característica celular definitiva, es su capacidad para sintetizar proteínas llamadas inmunoglobulinas. Los linfocitos B participan en la inmunidad humoral, es decir, en efectos de protección mediados a través de líquidos tisulares. También son células presentadoras de antígenos, transformando y mostrando las sustancias extrañas, de manera que los linfocitos T puedan reconocerlas. Otra función importante es que las células B activadas pueden secretar ciertas linfocinas, factores que influyen en el crecimiento y las actividades de otras células inmunológicas importantes.

# Receptores de Antígeno



NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

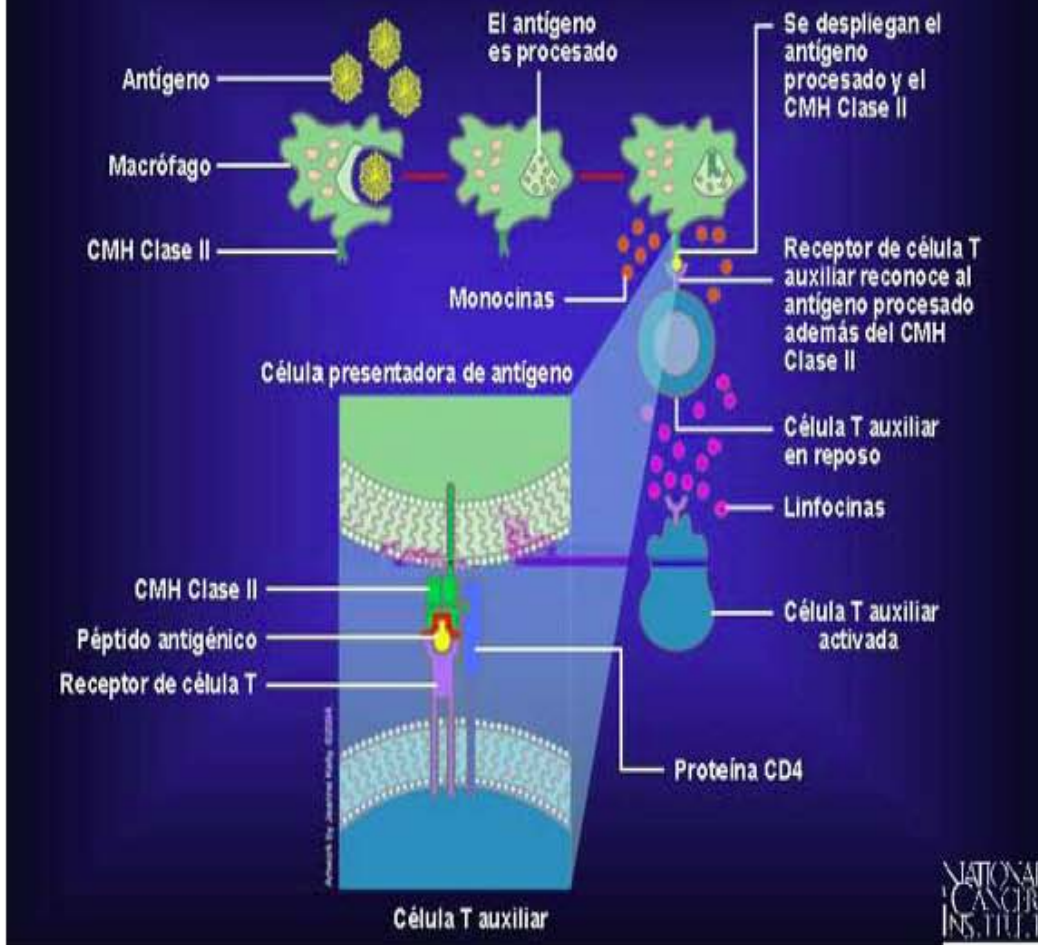


52

Linfocitos T.- son células efectoras de la inmunidad mediada por células, deben su nombre al hecho de que sus precursores se originan de la médula ósea, pero a continuación migran al Timo, donde maduran. Los linfocitos T no expresan inmunoglobulinas, pero en vez de esto, destacan la presencia de sustancias extrañas por medio de proteínas de superficie llamados receptores de células T.

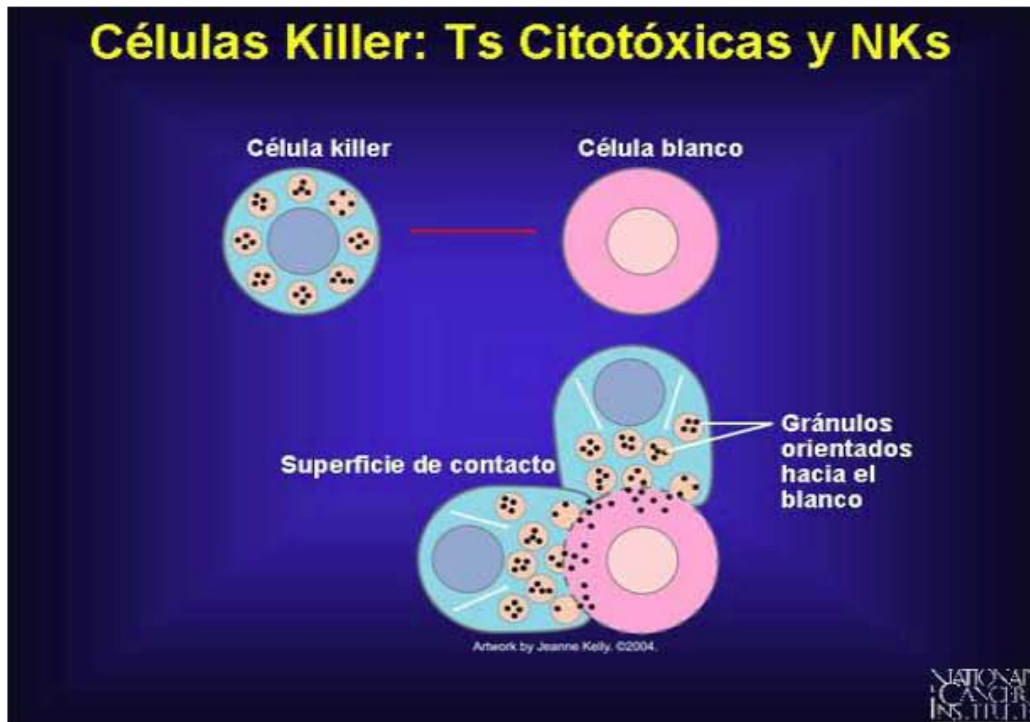


## Activación de Células T: Auxiliares



52

Células naturales asesinas.- derivan de un precursor de la médula ósea. Las células asesinas naturales son linfocitos granulados grandes, que emplean gránulos citoplásmicos que contienen perforinas para matar a las células blanco, las NK pueden llevar a cabo su acción asesina, sin necesidad de inmunización previa, y de esta manera, mediar una forma de inmunidad innata o natural, que se conoce como asesino natural. A diferencia de las células T, no requieren del timo para su desarrollo. 1,2,8, 23



52

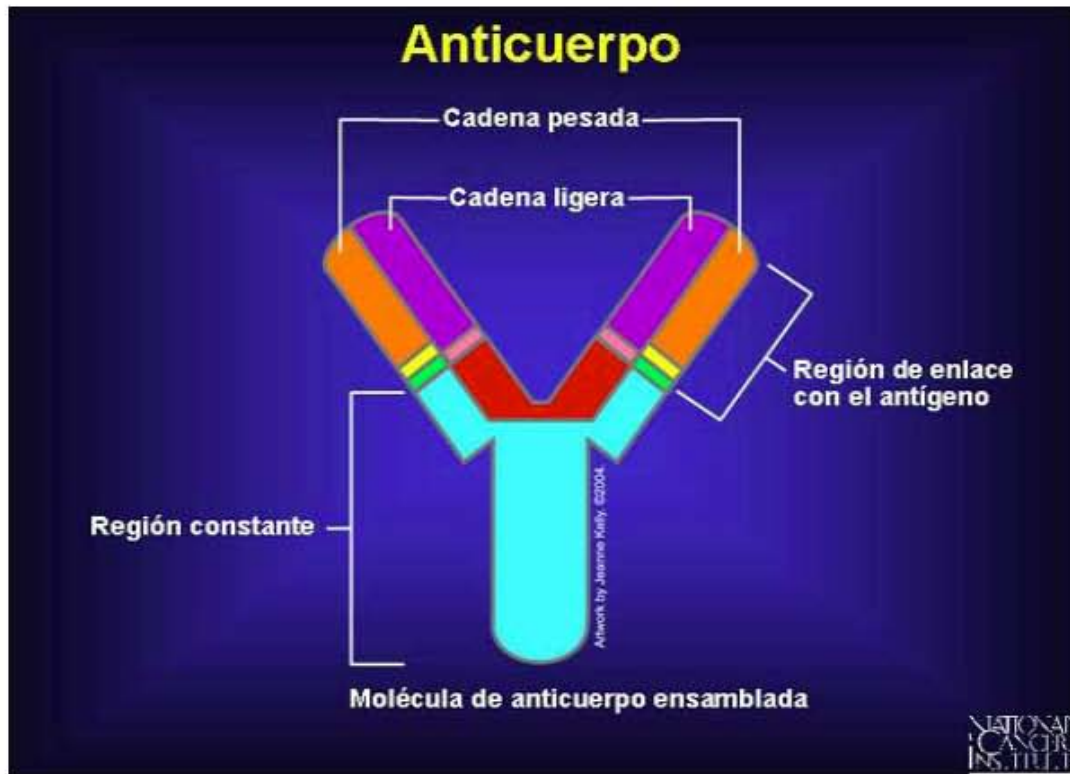
## INMUNOGLOBULINAS.

Las inmunoglobulinas son anticuerpos que son parte fundamental de los elementos, que dan una respuesta en cada etapa inmunitaria humoral. Se expresan sobre la superficie de los linfocitos B en reposo. Actúan como receptores que pueden detectar y distinguir entre una amplia gamma de posibles antígenos que se encuentran en el ambiente.

Las inmunoglobulinas de superficie pueden iniciar una cascada de procesos de señalización, al fijar sus antígenos cognados, que quizá culminen en la activación de las células B, proliferación clonal y generación de células plasmáticas.

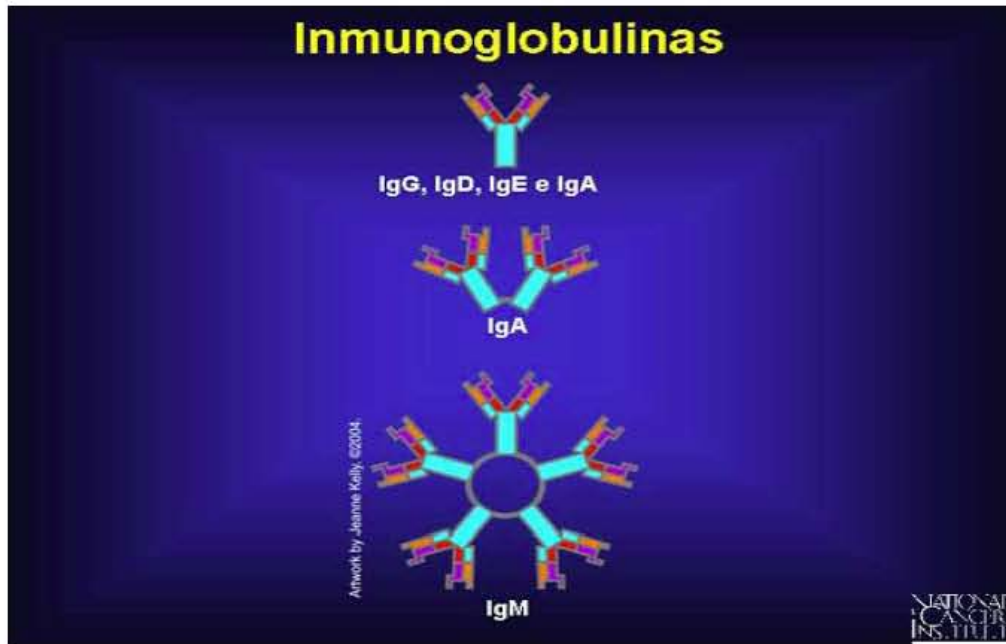
Las dos características fundamentales de las inmunoglobulinas como proteínas fijadoras de antígenos son, la especificidad de cada una de ellas para una estructura antigénica particular y su diversidad. Sus actividades secundarias son, funcionan como opsoninas para activar la cascada de complemento o cruzar la barrera placentaria.





52

Inmunoglobulina G.- es la más abundante en la circulación y representa un 75% de las inmunoglobulinas séricas totales del adulto normal, y se secreta en forma monomérica. Es la más importante en las respuestas secundarias de anticuerpos, siendo la que más se produce, y la que más afinidad muestra en sus interacciones con los antígenos, en particular cuando la respuesta inmune madura. Es la única de las inmunoglobulinas que atraviesa la placenta, cumple con una función esencial en la inmunidad neonatal. En esta IgG se presentan cuatro subclases: IgG1 60 a 70%, IgG2 14 a 20%, IgG3 4 a 8%, IgG4 2 a 6%.



52

Inmunoglobulina M.- es el anticuerpo de la de IgM que predomina en las respuestas inmunitarias primarias tempranas a la mayor parte de los antígenos, aunque tiende a hacerse menos abundante subsecuentemente. Constituye el 10% aproximadamente de las inmunoglobulinas normales del suero y es secretada como un pentámero con cadena J. Es la inmunoglobulina fijadora de complemento más eficaz y la más común que se expresa en las superficies de las células B, en particular en los linfocitos B vírgenes.

Inmunoglobulina D.- es una unidad monomérica de cuatro cadenas. Aunque ésta se encuentra casi siempre en la superficie de los linfocitos B, pocas veces se secretan en cantidades significativas en condiciones normales y solo se hallan rastros de ella en la sangre.

Inmunoglobulina A.- es la más abundante en el organismo y está presente en grandes cantidades en las mucosas, es responsable en la inmunidad en éstas y es secretada con la leche materna. También se encuentra en abundancia en la saliva, lagrimas, moco intestinal, secreciones bronquiales, líquido prostático y otras secreciones.

Inmunoglobulina E.- se encuentra en concentraciones muy bajas en la circulación. Sus receptores de alta afinidad en su porción Fc están presentes en los mastocitos, basofilos y eosinofilos, y los receptores de baja afinidad en los linfocitos B y las células de

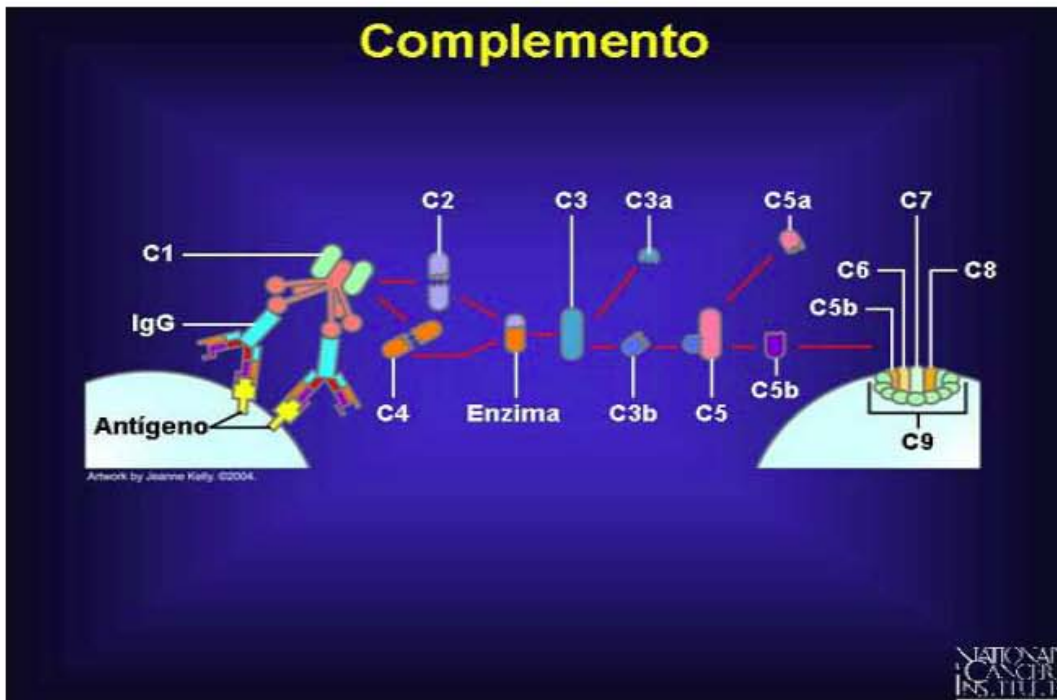
Langerhans. IgE media la hipersensibilidad inmediata, pero su principal función protectora es la de combatir a los parásitos. <sup>1,2,8, 23</sup>

## **SISTEMA DE COMPLEMENTO.**

Éste es un sistema de proteínas del suero y de la superficie celular que interaccionan entre sí y con otras moléculas del sistema inmunitario para generar importantes efectores de la respuesta inmunitaria innatas y adaptativas. Las vías clásica y alternativas del sistema de complemento, se activan mediante complejos antígeno-anticuerpo o por la superficie de los microorganismos, y consisten en una cascada de enzimas proteolíticas que generan mediadores de la inflamación y opsoninas. Ambas vías conducen a la formación de un complejo lítico celular, final común que se inserta en las membranas de las células.

El sistema de complemento se activa en la superficie de un patógeno, produciendo cuatro distintos tipos de efectos protectores:

1. algunos componentes del complemento se agrupan y forman poros creando agujeros en la membrana de la superficie microbiana.
2. otros factores cubren al organismo y facilitan su destrucción, por parte de las células huésped por opsonización.
3. otros actúan como quimioatrayentes de muchos leucocitos.
4. otros más se unen a receptores localizados en las células huésped vecinas o cercanas y desencadenan diferentes tipos de reacciones defensivas.<sup>1,2</sup>



52

## CITOCINAS.

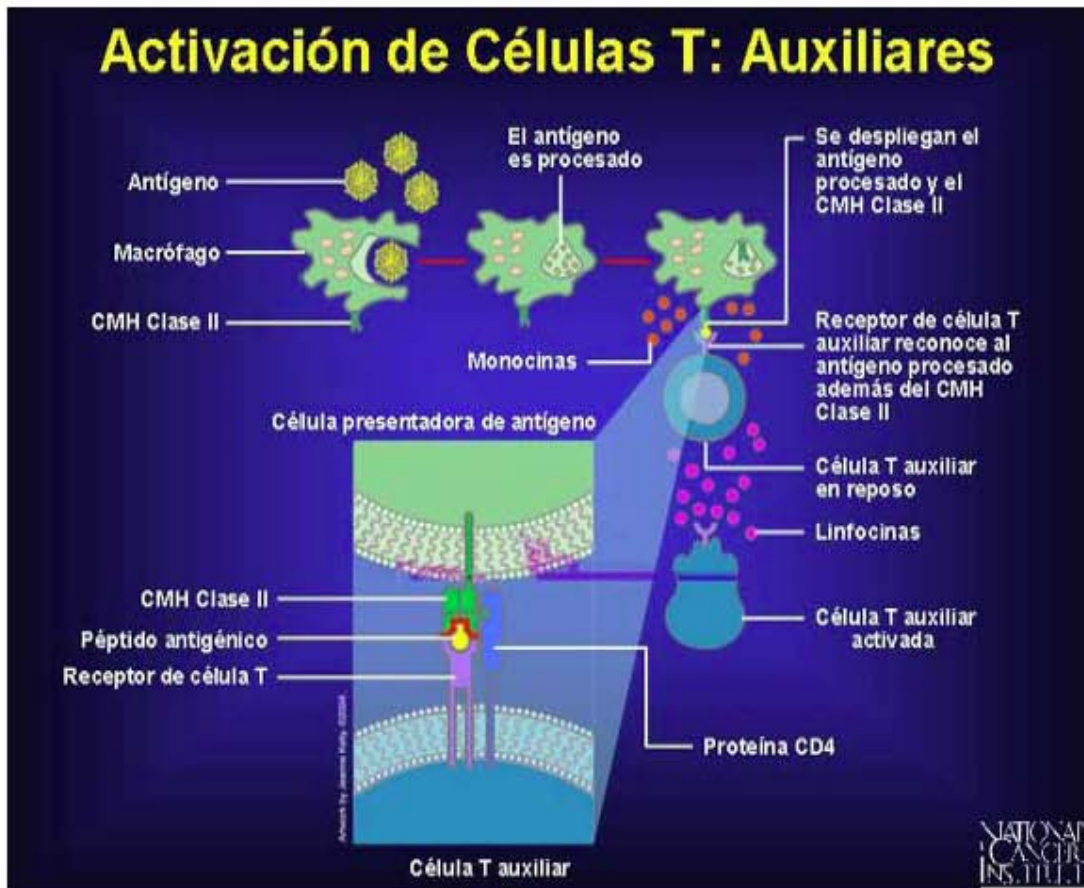
Las citocinas, son mediadores de muchas interacciones críticas, que se dan entre las células del sistema inmune. Las citocinas forman un grupo diverso de péptidos y glucoproteínas de señalización intracelular con pesos moleculares entre 6000 y 60,000. la mayoría de éstas no muestran relación genética y estructural una con otra. Se han identificado varios cientos de tipos de citocinas, y cada una es secretada por tipos celulares específicos como respuesta a una gran variedad de estímulos y, por lo tanto, cada citosina produce efectos característicos sobre el crecimiento, la movilidad, la diferenciación o la función de las células blanco.

Las citocinas además de regular colectivamente las respuestas inmunes e inflamatorias, también regulan la curación de heridas y hematopoyesis, angiogénesis y muchos otros procesos biológicos.

Del grupo de las citocinas, las que centran nuestra atención, por su relación con el péñfigo, son las interleucinas, y en especial la interleucina 12.

**Interleucina 12 ( IL 12 )**.- es un mediador esencial de la inmunidad tanto innata como adquirida. A través de su acción promotora selectiva de la diferenciación de linfocitos T,

la IL 12 potencia la inmunidad celular, en tanto que suprime las funciones dependientes de  $T_H2$  como la producción de de IL 4, IL10 y anticuerpos IgE. La interleucina 12 induce la proliferación de células T y NK activadas. Induce la actividad lítica de NK. Se ha estudiado la IL12 en busca de su posible utilidad clínica potencial como inmunomodulador. <sup>1,2</sup>



52

## MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR.

Las moléculas de adhesión ( MAC ), son glucoproteínas que se expresan en las superficies celulares, siendo las principales responsables, de los mecanismos de interacción célula-célula y célula-matriz. Poseen características únicas que les permiten

interactuar de manera selectiva con sus ligandos. Las MAC son moléculas accesorias cuyas propiedades generales son:

1. Se encuentran en la superficie de algunas células y se unen de manera específica a las moléculas en la superficie de otras células, como las células presentadoras de antígeno, las células blanco, endotelio vascular, o las proteínas o proteoglicanos de la matriz extracelular.
2. Éstas no varían ni son polimórficas, es decir, son idénticas para todos los linfocitos T de individuos de una misma especie. No son específicas como los anticuerpos.
3. Incrementan la fuerza de adhesión entre los linfocitos y las células presentadoras de antígeno, aumentando el tiempo de unión lo suficiente para provocar las interacciones funcionales que se derivan después.
4. Pueden traducir señales bioquímicas al interior de las células T importantes para el funcionamiento de éstas.
5. Son marcadores de superficie celular para facilitar la identificación de las células T, en ciertos procesos patológicos.
6. La unión que se da entre las MAC y la matriz extracelular, y las MAC y las superficies endoteliales, permite que se lleve a cabo el fenómeno de homing, de las células T.

Se han identificado varios genes que codifican para proteínas con funciones adhesivas específicas. Con base a su homología estructural, se han clasificado en cuatro familias:

1. Las integrinas, las cuales, reciben este nombre debido a que integran el ambiente extracelular con el citoesqueleto de la célula.
2. Las familia del gen de las inmunoglobulinas, que es la más grande. Aunque no todas funcionan como moléculas de adhesión celular, la principal función de éstas es actuar en el reconocimiento inmunológico entre los linfocitos y otros tejidos.

3. La familia de las selectinas, es un grupo de tres moléculas, cuya principal función es permitir la unión de los leucocitos con el endotelio y su paso a los lugares de la inflamación.
4. La familia de las caderinas, es un grupo de moléculas que dependen del Ca para funcionar, y su función principal es organizar a las células en tejidos y órganos, también juegan un papel importante durante la embriogénesis.
  - La caderina E es la más estudiada, se encuentra en las células epiteliales y juega al parecer, una función importante al mantener las células juntas en los epitelios. <sup>17</sup>

## **SISTEMA HLA.**

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) o sistema de antígeno leucocitario (HLA) es polimorfo, es decir, cada gen puede tener muchas variedades o alelos. El CMH humano se encuentra en el cromosoma 5p21, donde se extiende a lo largo de 4000 kb de DNA. El MHC se encuentra presente en la superficie de las células huésped.

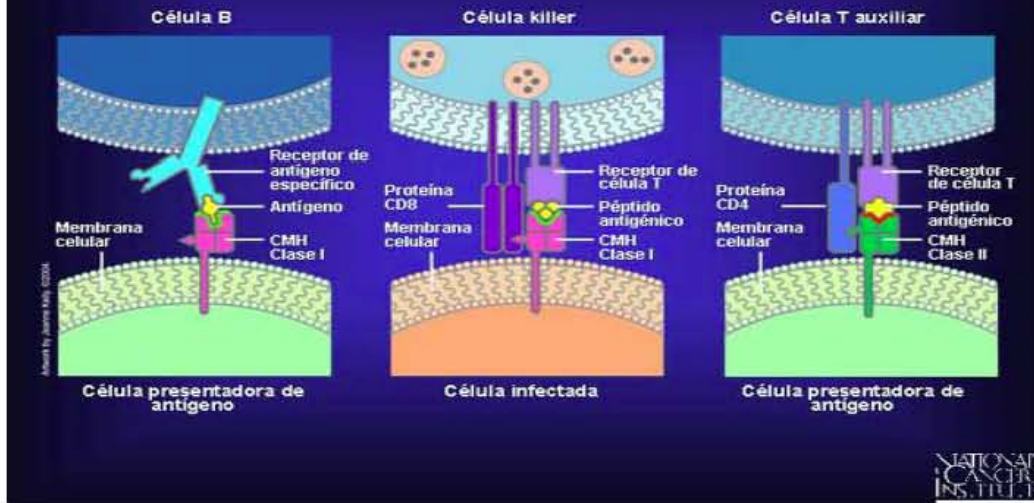
Los antígenos reconocidos por las células T, primero deben ser procesados de proteínas a péptidos para que puedan unirse a las moléculas de MHC de las células huésped. Los procesamientos tienen lugar a través de dos vías principales:

Vía endocítica (clase II).- esta vía entrega péptidos generados a través de la vía endocítica, para unirse a los MHC II. Éstas son expresadas por macrófagos y otras células presentadoras de antígenos; presentándolos a los linfocitos T CD4, la mayor parte de las cuales son células cooperadoras.

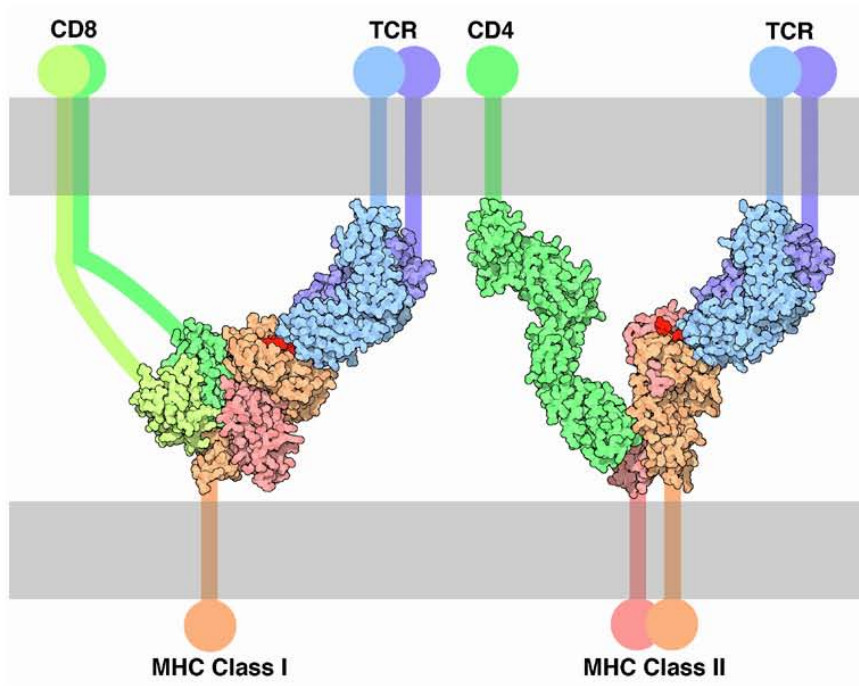
Vía citosólica (clase I).- ésta se une a proteínas antigénicas que derivan de patógenos que viven en el interior de las células huésped infectadas. Esta categoría no solo incluye a los virus, sino también, algunas bacterias intracelulares, las cuales sintetizan sus propias proteínas. La degradación proteínica tiene lugar en el citosol dentro de grandes complejos de multisubunidades enzimáticas (proteosomas).



## Receptores de Antígeno



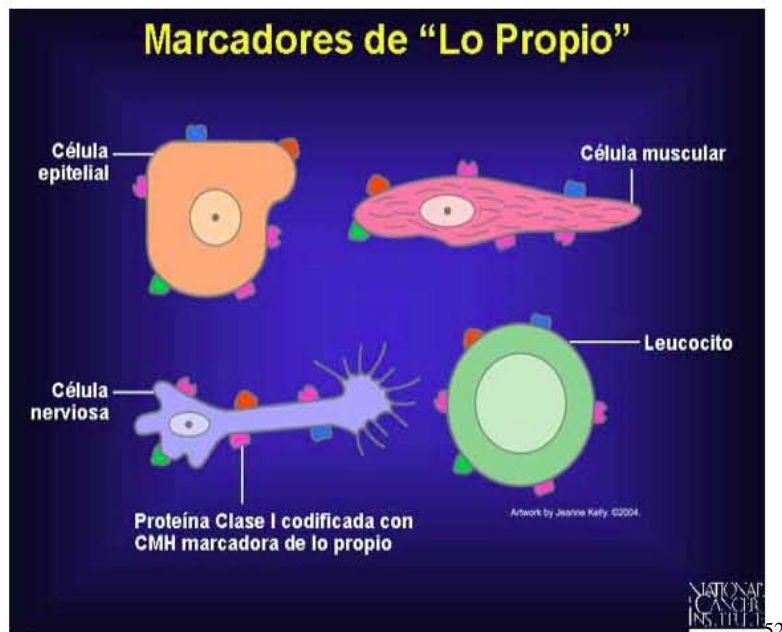
El HLA y otros factores genéticos forman parte de los denominados genes de susceptibilidad porque modifican el riesgo de desarrollar una enfermedad pero no son necesarios ni suficientes para que esto ocurra. Para ello los linfocitos T helper autorreactivos sirven para desencadenar y mantener la enfermedad autoinmune . la agresión ambiental (toxina, enfermedad viral o patógeno bacteriano) puede desencadenar autoinmunidad, al presentar un antígeno que se asemeja a una proteína del huésped (mimetismo molecular). 1, 2, 8, 23



COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD. 49

## AUTOINMUNIDAD.

El sistema inmunitario en condiciones normales tiene la capacidad para tolerar los antígenos propios, en cambio, identifica y ataca a los extraños proporcionando una defensa específica frente a los patógenos invasores. Sin embargo, el sistema inmunitario, frente a invasores da lugar en ocasiones a un ataque sobre lo propio.



Las enfermedades autoinmunitarias son aquellas producidas por el fracaso del sistema inmunitario, para reconocer y tolerar los antígenos propios. Esta alteración da lugar a la activación de las células T autorreactivas y a la producción de autoanticuerpos por parte de las células B, con reacciones inflamatorias y lesiones a órganos.

Existen más de cuarenta enfermedades autoinmunitarias conocidas que afectan del 5 a 7% de la población. Las dos terceras partes de las enfermedades autoinmunitarias afecta a la mujeres.

Las razones de autotolerancia fracasada son:

1. Un antígeno que normalmente no circula en la sangre puede quedar expuesto al sistema inmunitario.
2. Un antígeno propio que es tolerado puede alterarse cuando se combina con un hapteno extraño.
3. Pueden producirse anticuerpos dirigidos directamente contra otros anticuerpos.
4. los anticuerpos producidos contra antígenos extraños pueden presentar reactividad cruzada con los antígenos propios.
5. Los antígenos propios, como las proteínas receptoras, pueden ser presentados a los linfocitos T colaboradores junto con moléculas MHC de clase II.<sup>1, 8, 15, 23</sup>

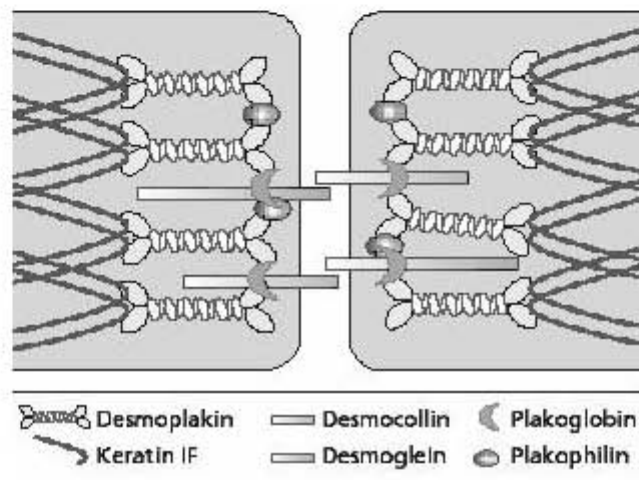
## **ETIOPATOGENIA DE PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO.**

El pénfigo es una enfermedad crónica autoinmune, adquirida, caracterizada por la formación de ampollas, en la piel y las mucosas.

La producción de autoanticuerpos de tipo IgG contra proteínas específicas de las uniones intracelulares, lleva a la separación de las células, proceso denominado acantólisis.

Para comprender la patogenia de esta enfermedad es necesario recordar la estructura molecular de los desmosomas que son el blanco donde van a actuar estos autoanticuerpos.

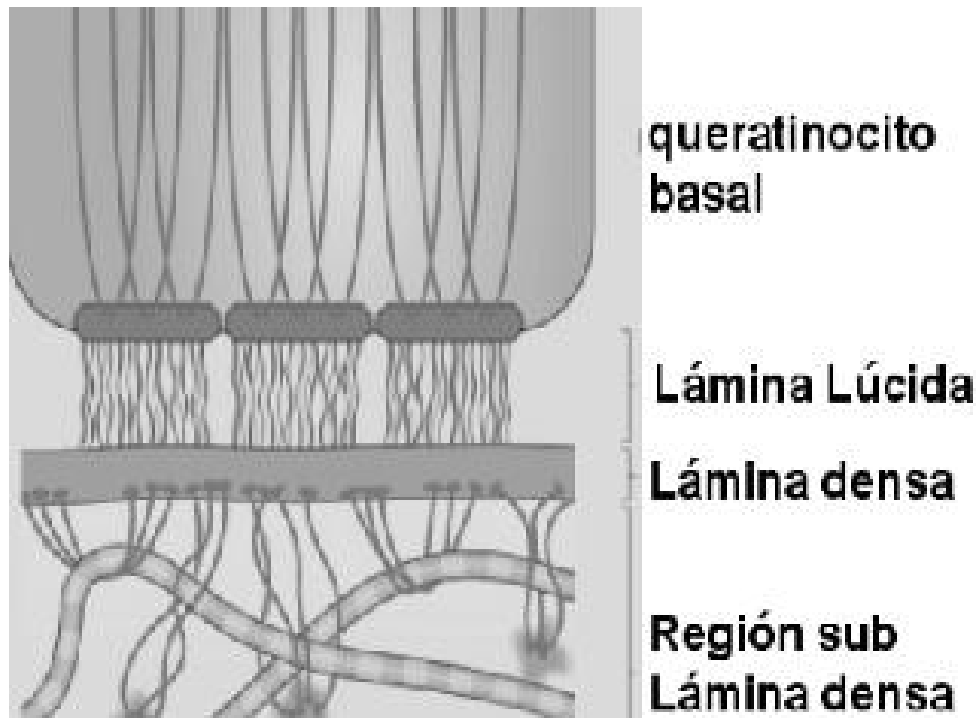
Los desmosomas son puntos de unión responsables de la fuerte cohesión de los epitelios, especialmente la epidermis. En ellos las membranas se separan dejando un espacio de unos 25 nanómetros, en el que interactúan glucoproteínas intramembranales de ambos lados celulares.



UNIÓN INTERCELULAR DE DESMOSOMAS. 47

En los correspondientes lados citoplasmáticos, otro conjunto de proteínas forma unas placas electrodensas que se adhieren por un lado a las propias membranas, recibiendo por el otro lado la interacción de los filamentos intermedios, que a modo de lazo, entran y salen en la estructura.

En el desmosoma se han identificado aproximadamente quince proteínas diferentes, distribuidas en seis glucoproteínas localizadas en el espacio extracelular, y nueve identificadas en el lado intracelular.



#### UNIÓN DERMO- EPIDÉRMICA. 47

En el caso del pénfigo la proteína que actúa de antígeno es una desmogleína, glucoproteína cuyo dominio extracelular interactúa con el correspondiente de otra molécula de la célula vecina, en el lugar del desmosoma. Esta proteína es un miembro de una subfamilia, que a su vez se inscribe dentro de la familia génica de las caderinas, proteínas integrales de membrana ampliamente difundidas en la naturaleza, casi siempre ligadas a fenómenos de adhesión celular. Los genes que codifican esta proteína están ubicados en la banda q12 del cromosoma 18.

Los desmosomas, mantienen la unión intercelular y la producción de anticuerpos contra las moléculas de adhesión presentes en los desmosomas, producen la acantolisis que caracteriza a los pénfigos. La función básica de los desmosomas es, unir el citoesqueleto de queratina de una célula a la de la célula adyacente. Para ello, es necesario la existencia de proteínas que intermedien en esta unión ya que las queratinas no atraviesan la membrana celular.

En los desmosomas existen varias proteínas que pueden ser agrupadas en 3 grupos funcionales: los filamentos de queratina, las plaquitas y las desmogleinas. Los filamentos de queratina se unen a las plaquitas que están justo debajo de la

membrana plasmática y se unen a las proteínas de transmembrana, las desmogleinas. Estas desmogleinas se unen a las desmogleinas, plaquitas, queratinas de la célula adyacente, uniendo a las dos células. <sup>11,12, 16, 17</sup>

## **LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL PÉNFIGO.**

La más importante y característica de las variedades del pénfigo es la acantolisis intraepidérmica. En el pénfigo vulgar se manifiesta a nivel suprabasal, dando como consecuencia la formación de ampollas, el techo lo forman todas las capas del estrato espinoso, granuloso y córneo, el piso está constituido por una hilera de células basales. En el interior de la ampolla se observan las células acantolíticas aisladas o en grupos y células inflamatorias. Con el tiempo, las ampollas pueden mostrar reepitelización de su piso, y la prolongación de las papilas dérmicas da origen a las llamadas “vellosidades”.

En el pénfigo foliáceo y sus variantes la histología es idéntica, muestra acantolisis en las capas superiores de la epidermis, dentro de la capa granulosa o adyacente a ella formando hendiduras o ampollas subcórneas. <sup>11, 19</sup>

## **ASPECTOS GENÉTICOS DEL PÉNFIGO.**

Se han realizado estudios en poblaciones de pacientes afectados por pénfigo, en los cuales se ha encontrado, que los factores genéticos pueden influir de manera importante en la patogénesis del pénfigo, indicando que los HLA están ligados con la susceptibilidad a la enfermedad. Las alteraciones que se han encontrado, son específicas de la región hipervariable de la cadena  $\beta_1$  de los genes de los HLA de la clase II.

La asociación con un alelo de HLA específico implica que el estímulo inmunogénico para la autoinmunidad sería un péptido específico, y que al menos inicialmente la autoinmunidad es dependiente de la reactividad de una o de un número limitado de clones de células T potencialmente auto-agresivas.

Las células CD4+ específicas seleccionadas por moléculas de HLA asociadas con la enfermedad, deben estar involucradas en el desarrollo de la patología órgano específica en estas entidades. Se cree que las moléculas de histocompatibilidad asociadas con pénfigo, permiten la presentación de péptidos de desmogleina tipo 1 o tipo 3 a las células T.

También se ha encontrado que algunos péptidos de la desmogleina tipo 3, son capaces de encajar en el sitio de unión de un alelo HLA-DR específico, los cuales, son capaces de estimular a las células T en la enfermedad del pénfigo.

Es importante saber, que además de la importancia que puedan tener los factores genéticos, los factores ambientales también tienen una importancia relevante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, y esto es particularmente cierto en el caso del pénfigo. Se cree que los individuos con una predisposición genética para desarrollar pénfigo, lo manifiestan clínicamente, sólo cuando, uno o más factores adicionales están presentes.

En diversos estudios que se han llevado a cabo se ha demostrado que el HLA-DR4 y DR14 (DR-6) es más común en los pacientes con pénfigo, sobre todo en pénfigo vulgar, que en la población sana control. Por otra parte, el HLA-DR1 representa un riesgo relativamente mayor para el pénfigo foliáceo.

En otros estudios realizados, se ha descrito una susceptibilidad genética o disposición a padecer pénfigo ligada al sistema de antígenos de histocompatibilidad destacándose dos haplotipos: DRb1\* 0402 (DR4) y DRb1\* 0503 (DR14). Pero es importante mencionar, que los haplotipos afectados varían, en la gran diversidad que hay de razas o etnias.

Desde hace tiempo se conoce, se conoce una susceptibilidad genética asociada con HLA A26, B38 y DR4, relacionada con una mayor incidencia de la enfermedad en judíos askenazi. En estudios más recientes se ha encontrado la asociación del DR4 con la variante alélica DQb1\* 0302 (DQ8) en estos judíos.

En estudios realizados en pacientes japoneses, destacaron dos haplotipos predisponentes, DR14 DQ5 y DR6 DQ5.

En la India se realizaron estudios que asociaron significativamente, al pénfigo vulgar, a los haplotipos DRb1\* 1401 (DR14), DQb1\* 0503 (DQ5).



En estudios hechos en México se ha relacionado la enfermedad, con HLA-DR14(DR6) más común en pacientes con pénfigo vulgar, mientras que HLA-DR1 representa un riesgo relativo mayor para el desarrollo de pénfigo foliáceo en nuestra población.<sup>8, 27, 36,</sup>

Aunque el estímulo que desencadena la producción de anticuerpos en el pénfigo sigue siendo desconocida, se han acumulado evidencias en la serie de estudios que se han llevado a cabo.

Se ha demostrado que la principal característica es la acumulación de autoanticuerpos de tipo IgG contra la superficie celular de los queratinocitos. Estos autoanticuerpos están dirigidos contra los antígenos desmogleína tipo 1 y tipo 3.

Estos antígenos por razones de origen genético o postraduccionales, que no altera la función del desmosoma, pero que el organismo reconoce como extraña, formándose los autoanticuerpos que acuden al espacio intracelular desmosómico, desorganizando el desmosoma y como consecuencia el tejido conectivo vecino hace protrusión entre el epitelio apareciendo las típicas lesiones de la enfermedad.

Estudios recientes han demostrado que éste no es el único mecanismo patogénico involucrado. Los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo desarrollan autoanticuerpos contra receptores colinérgicos expresados en la superficie de queratinocitos epidérmicos y esto contribuye a la acantólisis al interrumpir las señales emitidas por el receptor colinérgico que activan las moléculas de adhesión celular.

Por lo tanto, existen otras moléculas distintas a las desmogleínas que son responsables de la formación de ampollas en estos pacientes. También se ha planteado la existencia de anticuerpos contra moléculas de adhesión que previenen la formación de nuevos desmosomas en los queratinocitos acantolíticos al bloquear los dominios extracelulares de caderinas desmosómicas que participan en la adhesión celular.

El antígeno reconocido por los anticuerpos del pénfigo vulgar es la desmogleína tipo 3, que es una glucoproteína de 130 KD llamada placoglobina. Ésta muestra una reacción cruzada con la desmogleína tipo 1. Se requiere de Dsg3 y Dsg1 para inducir la formación de ampollas en la piel, mientras que los pacientes con pénfigo vulgar en los que no se detectan anticuerpos de Dsg1, solo desarrollan ampollas bucales. El antígeno

en el pénfigo foliáceo, es la desmogleína tipo 1, que es una glucoproteína de 160 KD. <sup>11, 13,16,</sup>

En estudios recientes, se menciona que las NK juegan un rol importante en el pénfigo, pero esto no ha sido estudiado en detalle, sin embargo, se ha demostrado que son capaces de iniciar una reacción en cadena, de las interleucinas, principalmente la IL10 y la IL12, causando una destrucción de los nuevos enlaces que se forman entre las células, provocando acantolisis y extensión de las lesiones. <sup>23</sup>

Además en estudios recientes se ha identificado una desmogleína nueva que se cree, que es producto de una mutación de las desmogleínas tipo 1; estas actúan, provocando una reacción cruzada con las desmogleínas tipo 1, disminuyendo su función, pero en realidad no se ha comprobado el efecto patogénico de la Dsg4 en el pénfigo. <sup>29</sup>

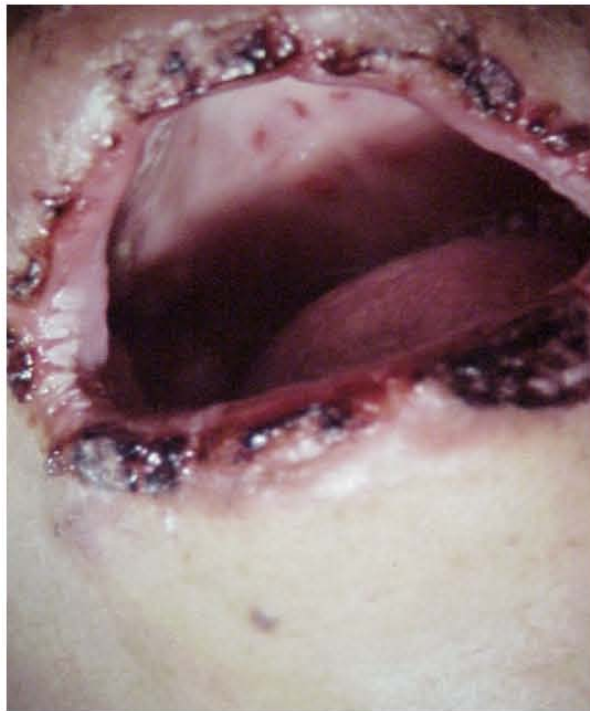
Se han involucrado también factores exógenos en la patogenia del pénfigo, como el uso de medicamentos como D- penicilamina, captopril, rifampicina, piroxicam, piritinol y tiopronina. Recientemente se ha relacionado, también al Imiquimod como un medicamento, que acelera a la formación de ampollas, debido a la producción de interferón, el cual activa al factor de necrosis tumoral. Este medicamento está indicado en la terapia del tratamiento de verrugas genitales y perianales externas (condilomas) principalmente. Así también, algunos alimentos y factores emocionales, están relacionados con el desarrollo del pénfigo. <sup>11, 12, 14, 26, 33</sup>

En el caso del pénfigo endémico o fogo salvajem, estudios realizados en Brasil, en Perú, en la India, donde la ocupación predominante es la agricultura, por lo tanto, su actividad laboral implica una exposición intensa a factores ambientales, incluyendo insectos hematófagos, por lo que se ha vinculado el desencadenamiento de la enfermedad por factores ambientales por la acción de la saliva de los mosquitos.<sup>33, 34,41.</sup>

## **CUADRO CLÍNICO.**

Los datos epidemiológicos de esta enfermedad, han reportado que tiene predominio a desarrollarse, principalmente entre los 40 a 60 años de edad, pero también, se ha presentado con menor incidencia en neonatos, como es el caso del pénfigo neonatal. En

edades tempranas, tanto en niños como en adolescentes, tiene predominio en el caso del pénfigo endémico o fogo salvajem, esto se ha descrito en importantes estudios realizados en países como Perú, Brasil y la India. En otros estudios realizados en diversos países, se ha presentado en la tercera década de la vida. En la actualidad se ha visto, que tanto el pénfigo vulgar, como el pénfigo foliáceo, tienen una mayor prevalencia en mujeres.



PÉNFIGO VULGAR EN BOCA. 46

El **pénfigo vulgar**, representa el 80% al 85% de los casos. La mucosa oral puede verse afectada en el 50 al 70% de los casos y las lesiones pueden permanecer ahí durante semanas, meses o años o, bien, diseminarse al resto de la superficie corporal. Suele presentarse como una erupción en cualquier parte de la piel, con predominio en el cuero cabelludo, pliegues inguinales y axilares, ombligo y región submamaria. Las ampollas tienden a progresar hacia el tronco, primero el tórax luego el abdomen y las raíces de los miembros hasta generalizarse. 11, 12, 13, 27, 30, 31



AMPOLLAS Y LESIONES COSTROSAS EN PÉNFIGO VULGAR. 46

Las ampollas que se presentan en la mucosa bucal, rápidamente se rompen debido, a las características anatomofuncionales de la cavidad bucal, formando erosiones de superficie macerada, muy dolorosas, cubiertas con material blanco.

El pénfigo vulgar se puede extender hacia otras mucosa como la faríngea, laríngea, nasal, genital, rectal, conjuntival y esofágica. Por lo anterior se puede acompañar de disfonía, epistaxis, conjuntivitis, esofagitis, dolor epigástrico, y presencia de sangre en heces fecales. En las uñas puede ocurrir onicosquiasia, onicomadesis, hoyuelos, y hemorragias subungueales. 11, 12, 13, 14, 19, 31, 44, 45



#### LESIONES ERITEMATOSA Y CICATRIZANTES.<sup>46</sup>

Como ya se ha mencionado, la lesión elemental son las ampollas o vesículas que aparecen con un diámetro desde 2mm a 5cm, de consistencia flácida y se rompen fácilmente, por lo que estas no siempre son identificadas, en consecuencia lo que predomina en la piel del enfermo son las áreas denudadas.

En las lesiones con más tiempo de evolución se pueden observar costras sanguíneas o excesivo tejido de granulación, sobre todo en las áreas intertriginosas, la piel cabelluda y la cara. Al inicio de la enfermedad, las ampollas duran de 8 a 15 días, pero después pueden persistir durante semanas o meses.



AMPOLLA FLACCIDA. 46

Cuando el pénfigo es generalizado, el paciente despide un olor *sui generis* que recuerda a la orina de ratón. El dolor es intenso debido a las zonas denudadas. Es característico aunque no es diagnóstico. Las lesiones curan sin dejar cicatriz, es común que existan zonas de hiperpigmentación, éstas se resuelven con el tiempo.

11, 19



#### PENFIGO VULGAR GENERALIZADO. <sup>37</sup>

El **pénfigo foliáceo**, representa una forma superficial del pénfigo, su nombre proviene del latín *folium*=hoja, debido que clínicamente se observa con esta forma. La presencia de ampollas en el pénfigo foliáceo son poco comunes. Por lo general se presenta, como una desecación profusa y eritematosa, debido a que el desprendimiento intraepitelial es muy superficial.





PÉNFIGO FOLIÁCEO LESIONES ERITEMATOSAS. 46

Se inicia en la cara donde puede permanecer localizado, o bien diseminarse al tronco y las extremidades, a veces toma un carácter generalizado y se manifiesta como eritrodermia o dermatitis exfoliativa. Tiende a afectar las áreas seboreicas y las erosiones se cubren de costras y sobre una base eritematosa.





PÉNFIGO SEBORRACEO. 46

El fogo salvagem es una forma endémica de pénfigo foliáceo, éste se presenta en zonas rurales principalmente, las personas afectadas suelen vivir cerca de ríos, por lo que está asociado a un agente infeccioso, debido a que estos pacientes están expuestos a factores ambientales, principalmente relacionado con insectos hematófagos. Este tipo de pénfigo se presenta en individuos desde edades de lactancia hasta la edad adulta. Estos datos se encontraron en estudios realizados en zonas rurales como la India, Perú, Brasil (en donde existe mayor prevalencia), y otros países de Sudamérica.

11, 19

## TRATAMIENTO.

El pénfigo vulgar, era invariablemente mortal, hasta antes del advenimiento de los glucocorticoides, su tasa de mortalidad era del 90%. El pénfigo foliáceo, alrededor del 60% de los casos, era fatal. En el caso de lo adultos mayores, la mortalidad se presentaba en un 100%.

En la actualidad, con la introducción de la prednisona y otros derivados esteroides, se estima, que la frecuencia de mortalidad en el pénfigo, se ha reducido considerablemente en un 5 a 10%. <sup>11, 12 13, 19</sup>

El tratamiento de predilección para el pénfigo vulgar y foliáceo, ha sido el uso de glucocorticoides y de agentes inmunosupresores, estos han mejorado en gran manera el pronóstico del pénfigo. Sin embargo, el uso prolongado en el tratamiento de los esteroides induce a la inmunodepresión, y por consecuencia produce el desarrollo de infecciones, que en personas ancianas aumenta la probabilidad de muerte.

El tratamiento de glucocorticoides combinado con inmunosupresores como son azatioprina o ciclofosfamida o metotrexato, es útil para la reducción de efectos colaterales de los esteroides, ya que estos inmunosupresores, tienen un efecto ahorrador de esteroides. Actualmente se han utilizado nuevos inmunosupresores con resultados variables, entre ellos se encuentra el micofenolato de mofetilo, que actúa suprimiendo la proliferación de linfocitos B y T. <sup>13, 14, 20, 24, 25</sup>

Se han estudiado nuevas drogas actualmente, que han tenido resultados muy efectivos como coadyuvantes, en el tratamiento del pénfigo, como son la plasmaféresis, sales de oro, ciclosporina ya sea por vía tópica o sistémica, la inmunoglobulina intravenosa y el más novedoso el rituximab.

En el caso del uso del rituximab y la inmunoglobulina intravenosa, han sido muy efectivos en el caso del pénfigo refractario, en el cual, los pacientes han tenido un tratamiento prolongado de glucocorticoides, de por lo menos un año. Algunos de los pacientes, ha sido tal la gravedad de su estado general por causa de infecciones secundarias a la denudación de áreas extensas de la piel o debido al uso prolongado de

los esteroides, que ha sido necesario hospitalizarlos, por lo que el uso de estas nuevas drogas ha favorecido mucho a estos pacientes.

El rituximab actúa reduciendo la actividad patogénica de las células B. La inmunoglobulina intravenosa actúa reduciendo la actividad de las IgG. Se ha reportado que el uso combinado o por separado de estas drogas, ha logrado disminuir las dosis casi en su totalidad del uso de esteroides en estos pacientes; y se ha descrito, que después de un tiempo, del uso de la terapia con rituximab y la inmunoglobulina intravenosa, se ha logrado eliminar totalmente el uso de los esteroides, con resultados efectivos en cuanto a la remisión de la enfermedad, evitando la recidiva hasta por meses o por años.

El rituximab se debe administrar en dosis de 375mg por vía intravenosa cada 4 a 6 hrs de una a 22 semanas, según sea la respuesta a la enfermedad. La inmunoglobulina intravenosa, se administra de forma cíclica, 2mg/kg por 5 días haciendo ciclos repetidos cada dos semanas, el inconveniente de la IVIg es su costo que es de 10,000 dólares por ciclo. 18, 20, 21, 22, 28, 32, 35, 42

El micofenolato de mofetilo se ha asociado con un efecto particularmente rápido en lo que respecta a la reducción de los títulos de anticuerpos y la actividad de la enfermedad, incluso en pacientes en quienes la enfermedad era refractaria a la azatioprina. El micofenolato de mofetilo, se asocia con menos reacciones adversas que la azatioprina, por ello es posible que la reemplace, como agente de primera línea para el tratamiento de estos pacientes. El micofenolato de mofetilo es administrado en pulsos de 250 a 1000mg en tres horas y cada 24 hrs durante 4 a 5 días.

Los glucocorticoides se deben administrar con una dosis inicial de 80 a 100mg/día parece ser efectiva para lograr el control de la enfermedad. Tal dosis debe mantenerse hasta la remisión clínica de la enfermedad. En ocasiones debe ajustarse la dosis, o bien, asociarla a otro inmunosupresor.

Después de lograr el control, la prednisona puede disminuirse en forma gradual semanalmente hasta llegar a una dosis de sostén de 5 mg/día durante varios meses. No existe un criterio de tiempo universalmente aceptado para suspender el fármaco.

Enfermedad	Elección	Secundaria	Otras Opciones
Pénfigo Generalizado	Corticosteroides prednisona o metilprednisona: 1 a 2.5 mg/k peso/día	Azatioprina Ciclofosfamida metotrexato micofenolato sales de oro ciclosporina	Terapia pulsar EV, VO con corticosteroides o ciclofosfamida Plasmaféresis gammaglobulinas intravenosa fotoféresis extracorpórea terapia inmunoblataiva
Pénfigo localizado	Corticosteroides prednisona similar dosis bajas o alternas	Corticoides tópicos	Sólo inmunosupresores como azatioprina
Pénfigo ampollar generalizado	prednisona o metilprednisona: 0.5 a 1 mg/k peso/día	igual a pénfigo Clobetasol propionato tópico	similar a pénfigo
Pénfigoide cicatricial severo	prednisona 1mg/k/d	Azatioprina otros inmunosupresores	Terapia pulsar con corticosteroides o ciclofosfamida

37

El pénfigo vulgar en una etapa temprana de la enfermedad y que su afección se encuentra localizada, puede tratarse con una dosis relativamente reducida de prednisona por ejemplo una dosis de 40mg/día, a menudo acompañada de un agente inmunosupresor.

La decisión de utilizar agentes inmunosupresores en jóvenes se debe tener en cuenta el riesgo potencial de aumento de incidencia de cáncer con estos fármacos y el riesgo de infertilidad (sobre todo en el caso de ciclosporina) y teratogenicidad.

En pacientes con edad avanzada, con una enfermedad limitada o aquellos en quienes está contraindicada la administración de glucocorticoides, el tratamiento puede consistir, en el uso de agentes inmunosupresores exclusivamente.

Debido a que el pénfigo foliáceo puede permanecer localizado durante varios años, y el pronóstico de esta enfermedad puede ser bueno aún en ausencia de tratamiento sistémico, los pacientes no siempre requieren tratamiento con agentes sistémicos y a

veces es suficiente el tratamiento con glucocorticoides tópicos. Sin embargo, en los casos de pénfigo foliáceo activo y diseminado el tratamiento es similar al de pénfigo vulgar.

En el caso de pénfigo bucal, junto con la administración sistémica de esteroides, se puede usar una pasta adhesiva, oclusiva con clobetasol o fluocinonida en cuatro aplicaciones diarias. Recomendando una adecuada higiene bucal, ya que la placa bacteriana exacerba las lesiones. 37, 39, 40, 41, 42, 43,

## **PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO.**

Las pruebas de diagnóstico, son fundamentales para una detección temprana y específica respecto al pénfigo. Solo se mencionan algunas de las más utilizadas y eficaces para diagnosticar ésta enfermedad.

- **Histopatológica-** desde el punto de vista microscópico se encuentra una ampolla intraepidérmica, suprabasal y acantolítica, con edema intercelular, hendiduras y células acantolíticas dentro de la ampolla. Puede ver edema y numerosos eosinófilos en la epidermis, así como un infiltrado inflamatorio de linfocitos y neutrófilos.
- **Microscopia electrónica-** los primeros cambios muestran una disolución parcial del cemento intercelular, así como ensanchamiento de los espacios intercelulares, más tarde lleva a la ruptura de los desmosomas y acantolisis. También se observa retracción de los filamentos hacia el área perinuclear.
- **Inmunofluorescencia directa-** de 30 a 50% de los casos se observa depósito lineal de IgG en los espacios intercelulares, así como depósitos de C3.
- **Inmunofluorescencia indirecta-** del 80 a 90% de los casos presentan anticuerpos circulantes contra el cemento intercelular. El esófago de mono es el mejor sustrato para realizar este estudio, la IgG<sub>4</sub> es la subclase predominante. Los títulos de anticuerpos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

- **Citodiagnóstico-** es un método fácil y rápido que puede arroja el hallazgo de células acantolíticas (células de Tzanck), no es específico para diagnosticar pénfigo, claro es una prueba que puede servir como un apoyo en el diagnóstico.
- **ELISA-** es una prueba muy eficaz para identificar a la desmogleína tipo 3, siendo útil para el diagnóstico de pénfigo vulgar, ya que tiene una especificidad y sensibilidad del 93% pero no se realiza de manera rutinaria. <sup>30, 35, 36, 37</sup>

### PLAN DE TRABAJO Y MEDIDAS INICIALES EN CASOS DE ENFERMEDAD AMPOLLAR GENERALIZADA

1. Registro de signos vitales.
2. Colocación de catéter venoso a través de piel no lesional, evitando esparadrapo u otro material adhesivo.
3. Evaluación de la extensión de la enfermedad: regla de nueves.
4. Registro detallado de medicación previa y suspensión de lo sospechoso.
5. Estudios microbiológicos: hemocultivos, urocultivos, cultivo de piel para gérmenes comunes.
6. Toma de biopsias de piel y test de Tzanck si corresponde.
7. Estudio hematológico y bioquímico funcional hepático y renal, electrolitos séricos, perfil de coagulación.
8. Estudios radiológicos básicos.
9. Descarte de otros posibles focos infecciosos, por ejemplo parásitos intestinales.
10. Consultas: dermatología, oftalmología, soporte nutricional de estar disponible, entre otras.
11. Inicio de antibioterapia antiestafilocócica si presenta fiebre u otro signo de sepsis: taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, alteración del sensorio, reducción de diuresis.
12. Medidas generales:
  - Ubicación en ambiente aislado y con ropa estéril.
  - Desinfección de manos y empleo de guantes y medidas de protección durante examen.
  - Limpieza de la piel o baño en lo posible 2 veces al día, y aplicación de antibióticos locales tipo mupirocina o ácido fusídico, con la precaución de no administrar sulfadiazina si se sospecha S. de Lyell que con cierta frecuencia es causado por sulfas.
  - Alimentación oral salvo extrema incapacidad por compromiso bucal o esofágico, con aporte de acuerdo a estado general

considerando hipercatabolia.  
- Monitorización de signos vitales y diuresis.  
- Anticoagulación profiláctica.

37

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Por sus características clínicas el pénfigo vulgar y foliáceo, puede confundir nuestro diagnóstico, se debe tener en cuenta la inmunofluorescencia directa, para un diagnóstico diferencial, con penfigoide cicatrizal, estomatitis aftosa por contacto, liquen plano oral, eritema pigmentado y dermatitis herpetiforme. 11, 19

## **EL ROL DEL ODONTÓLOGO EN EL MANEJO DE PACIENTES CON PÉNFIGO BUCAL.**

Los cirujanos dentistas tienen la oportunidad de diagnosticar, de forma temprana el pénfigo vulgar, ya que como se ha mencionado, sus primeras manifestaciones se presentan por lo general en la mucosa oral, permaneciendo ahí por tiempo prolongado. Por ello, pacientes que padecen esta enfermedad, pueden buscar como primera ayuda al cirujano dentista.

Cuando un paciente con pénfigo bucal se presenta en el consultorio dental, y tiene la enfermedad activa, es decir, que en ese momento puede presentar alguna o varias ampollas en boca, o por la facilidad de rompimiento de estas ampollas, solo presentar erosiones extensas en la mucosa.

Se debe tener en cuenta, que si presenta ampollas éstas nunca se deben romper intencionalmente por el profesional, debido que desconocemos en ese momento el origen de estas. Por ello es importante, el interrogatorio clínico que se maneje en ese

momento con el paciente; saber desde cuando apareció o desde cuando noto la primer ampolla, y si han desaparecido por sí solas y / o han vuelto ha aparecer.

Cuando el paciente solo presenta erosiones en las mucosas, por lo general refieren que han padecido dolor intenso, que no les permite ni comer, ni cepillar sus dientes, por lo que el paciente presenta halitosis, gingivitis, pérdida de peso, y estos no soportan siquiera que se les explore la boca.

Por ello, es importante llegar lo más pronto posible a un diagnóstico específico de la enfermedad, es necesario remitirlo con un especialista, en este caso un dermatólogo o un patólogo clínico, teniendo una relación estrecha dermatólogo-patólogo-odontólogo, para llevar a cabo un tratamiento con éxito.

Es necesario realizar una meticulosa exploración, física para confirmar la existencia de vesículas o ampollas, si es preciso provocando el rompimiento con un instrumental o con presión digital, y realizar presión digital en áreas sanas de la mucosa para confirmar el signo de Nikolsky. Una vez orientado el diagnóstico confirmaremos el mismo, determinando la entidad nosológica responsable mediante exámenes complementarios, pruebas histopatológicas y el empleo de técnicas de inmunofluorescencia que proveen de una información crítica más acertada para el diagnóstico definitivo.



PACIENTE PRESENTA EROSIONES BUCALES EN PÉNFIGO BUCAL. 46



Cuando los pacientes presentan además de pénfigo bucal, enfermedad periodontal, es imprescindible el tratamiento de periodoncia, ya que la presencia de microorganismos exacerba la enfermedad, elevando el riesgo del desarrollo de infecciones sistémicas, en el paciente. Por lo que, el tratamiento que el odontólogo pueda brindar a estos pacientes es primordial, siempre en interconsulta con el dermatólogo y patólogo clínico.

El tratamiento periodontal debe ser conservador, restringiéndose únicamente a la fase 1 (control de placa bacteriana y detartraje) de manera permanente para el manejo de la periodontitis crónica e iniciando una terapia a base de colutorios, combinado furoato de mometasona 100mg, subsalicilato de bismuto 262mg y difenhidramina en una porción 1:1, hasta que haya remisión clínica de la enfermedad. Se deberán llevar a cabo revisiones periódicas de los pacientes, para el control de la enfermedad. <sup>11, 12, 44,45</sup>

## CONCLUSIONES.

La etiología del pénfigo es desconocida aún. Pero los estudios que se han llevado a cabo de ésta, muestran que se debe a una alteración genética; pero que los estímulos ambientales, son también importantes en el desarrollo de ésta enfermedad. Se cree, que los individuos con una predisposición genética para desarrollar el pénfigo, lo manifiestan clínicamente, sólo cuando uno o más factores adicionales están presentes.

Algunos de los estudios realizados mencionan que ésta enfermedad, no tiene predilección por el género, pero estudios actuales, refieren que presenta mayor predilección por el género femenino, sin mencionar la incidencia.

Anteriormente se describía exclusivamente en judíos. Actualmente se encuentra documentado en todos los grupos étnicos

En los estudios que se han realizado referente a la severidad del cuadro clínico, tanto del pénfigo vulgar como en el foliáceo, hacen una diferencia entre éstos, ya que el pénfigo vulgar es mas agresivo y severo, por que este se manifiesta siempre con ampollas, que pueden ser de gran tamaño, sin embargo el pénfigo foliáceo sus lesiones se presentan de forma más leves y en raras ocasiones sus ampollas son superficiales. Aunque, los dos pueden presentar complicaciones graves, grandes áreas de denudación de la piel con presencia de infecciones por bacterias, llegando en ocasiones a una septicemia generalizada.

Entre los fármacos que se han utilizado en el control de esta enfermedad, son de primera opción los corticoesteroides, sin embargo, sus efectos adversos importantes contribuyen a empeorar el pronóstico de la enfermedad, y por lo tanto, esto ha llevado a evaluar el costo del beneficio de su uso.

En la actualidad, se llevan a cabo estudios de otro fármacos, para disminuir los efectos adversos de los corticoesteroides, como son la combinación de estos con inmunosupresores como la azatiprina o ciclofosfamida. Se han usado también sales de

oro y otras terapias como la plasmaféresis. Sin embargo esto ha dejado mucho campo por explorar.

Actualmente se está estudiando el uso del rituximab en el control del pénfigo y de la inmunoglobulina intravenosa, para reducir la dosis y el las terapias prolongadas de corticoesteroides en pénfigo vulgar severo o refractario. Sin embargo, el rituximab es un medicamento de uso limitado, solo para casos en el que el pénfigo se hace resistente a los efectos terapéuticos de los corticoesteroides, debido a que el uso prolongado de éste produce efectos adversos importantes, como son neumopatías, necrosis de la epidermis y leucoencefalopatía.

La mayoría de los autores coinciden, que las lesiones de la mucosa bucal preceden a las lesiones cutáneas. Ante la presencia de enfermedad periodontal, puede ser más severa en individuos afectados por pénfigo vulgar. De tal forma, que dicha asociación, requiere de consideraciones especiales para llevar a cabo un adecuado plan de tratamiento. Y es así, que es de gran importancia, el rol que los cirujanos dentistas tienen, para realizar un diagnóstico precoz y ofrecer un manejo y tratamiento adecuado a estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas A. K, Lichtman A. H, Pober J. S. **Inmunología celular y molecular**. 4<sup>a</sup> ed. Madrid España: Editorial McGraw – Hill – Interamericana, 2000. Pp. 43 – 110, 243 – 250 y 419 – 439.
2. Parslow T. G, Stites D. P, Terr A. A, Imboden J. B. **Inmunología básica y clínica**. 10<sup>a</sup> ed. México D.F, Santa Fe Bogota: Editorial El manual moderno, 2002. Pp. 3 – 231.
3. Newman M: g, Takei H. H, Carranza F. A. **Periodontología clínica**. 9<sup>a</sup> ed. México: Editorial McGraw – Hill – Interamericana, 2004. Pp. 18 – 25.
4. Herane M. I, Urbina F. **Dermatología II**. 2<sup>a</sup> ed. Santiago Chile: Editorial Tecnológico Mediterráneo, 2001. Pp. 146 – 151.
5. Fitzpatrick T. H, Johnson R. A, Wolff K, Suurmand D. **Atlas a color de sinopsis de dermatología clínica. “ Enfermedades habituales y graves”**. 4<sup>a</sup> ed. Madrid España: Editorial McGraw - Hill – Interamericana, 2001. Pp. 94 – 101.
6. Herane M. I, Urbina F. **Dermatología I**. 1<sup>a</sup> ed. Santiago Chile: Editorial Tecnológico Mediterraneo, 2000. Pp. 16 – 29.
7. **Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM**. 52<sup>a</sup> ed. México: Editorial Intersistemas Colombia Thomson. Tomo I, Pp. 342 – 345 y tomo II, Pp. 2220 – 2221, 3130 – 3133 y 3726 – 3727.
8. Fitzpatrick T. H, Freddberg I. M. **Dermatología en medicina general**. 6<sup>a</sup> ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005. Tomo I, Pp. 99 – 108, 127 – 129, 312 – 326 y 634 – 643.

9. Magaña M y Magaña M. **Dermatología**. 1ª ed. México: Editorila Coedición UNAM / editorial Médica Panamericana, 2003. Pp. 3 - 16, 197 - 207.
10. Arenas R. **Atlas de dermatología diagnóstico y tratamiento**. 3ª ed. México: Editorial McGraw - Hill - Interamericana, 2005. Pp. 168 - 181.
11. De Peña J, Zambrano M. T, Dessavre M, Novales J, Rodríguez M. **Pénfigo vulgar oral: estudio clínico epidemiológico**. *Dermatología Rev. Mex.* 2001; 45(4): 180 - 186.
12. Lazarde L. J, Campos M. T. **Pénfigo vulgar bucal precedido de lesiones cutáneas**. *Acta odontol* 2004; 42(1): 41 - 43.
13. Carreón L. A, Guerrero F, de León R, Domínguez S. **Manejo conservador de la enfermedad periodontal crónica en presencia de lesiones vesiculobulosas: reporte de dos casos de pénfigo vulgar**. *Rev ADM* 2004; 61(4):146 - 149.
14. Sauret J. **Rupturing bullae not responding to antibiotics**. *Journal F P* 2004; 53(13): 981 - 983.
15. Waschke J, SpindlerV, Bruggemen P, Zilikens D, Sckmidt g, Drenckhahn. **Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering**. *JCB: report* 2006; 175(5): 721 - 727.  
<http://www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.200605125>
16. Waschke J, Bruggeman P, Baumgarther W, Zilikens D, Drenckhahn. **Pemphigus foliaceus IgG causes dissociation of desmoglein 1 - containing junctions without blocking desmoglein 1 transinteraction**. *J. Clin. Invest* 2005; 115: 3157 - 3165.

17. Irurita M. **Moléculas de adhesión celular.** Conceptos básicos y su relación con la dermatología. *Derm. Rev. Mex* 2000; 44(5): 225 - 235.
18. Marzano A. V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. **Treatment of refractory pemphigus with the Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab).** *Dermatology* 2007; 214: 310 – 318.
19. Domínguez A. E, Mercadillo P, León G, Andrade R. **Correlación clínico-patológica en pénfigos.** *Der. Rev. Mex.* 2001; 45(3): 117 – 125.
20. Bystryn J.C, Rudolph J. L, Perelman R. O. **IVIg treatment of pemphigus how it works & how to use it.** *JID* 2005; 125: 1093 – 1098.
21. Herlt M, Rüdiger E, Borradori L. **Rituximab (Anti- CD20 monoclonal antibody) – ultimate or first choice in pemphigus?** *Dermatology Karger* 2007; 214: 275 – 277.
22. Ahmed A. R, Spigelman Z, Cavacini L. A, Posner M. R. **Treatment of pemphigus vulgaris with Rituximab an Intravenous Immune Globulin.** *NEJM* 2006; 355(17): 1772 – 1779.
23. Takahashi H, Amagai M, Tanikawa A, Suzuki S, Ikeda Y, Nishikawa T, Kawakami Y, Kuwana M. **T helper Type 2-Biased natural killer cell phenotype in patients with pemphigus vulgaris.** *JID* 2007; 127: 324 – 329.
24. Irazano P, Alsina M.M, Martínez I, Segura S, Mascaró J.M, Herrero C. **Gold: old drug still working in refractory pemphigus.** *JEADV* 2006; 21: 902 – 907.
25. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R. A. **Comparasion of oral Methylprednisolone Plus Azathioprine or**

- Mycophenolate Mofetil for the treatment of pemphigus.** Arch Dermatol 2006; 142: 1447 – 1454.
26. Mashiah J, Brenner S. **Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imiquimod treatment.** Arch dermatol 2005; 141: 908.
27. Vega M. E, Sáez M. M, Cortés R, Domínguez L, Granados J. **Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo.** Gac Méd Méx 2001; 137(6):535 – 541.
28. Joly P, Mouquet H, Roujeau J. C, D' Incan M, Gilbert D, Bedane C. A. **Single Cycle of Rituximab for the treatment of severe pemphigus.** NEJM 2007; 357(6): 545 – 552.
29. Nagasaka T, Nishifuji K, Ota T, Whittock N. V, Amaga M. **Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome.** J. Clin Invest 2004; 114:1484 – 1492.
30. Vodegel R. M, de Jong M. C. J. M, Meijer H. J, Weytingh M. B. **Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline.** BMC 2004; 4(10): 1471 – 1477.
31. Narashima R.P, Samarth A, Aurangabadkar S. J, Pratap B, Lakshmi T. S. **Study of upper gastrointestinal tract involvement in pemphigus by esophago-gastro-duodenoscopy.** IJDVL 2006; 72: 421 – 424.
32. Lin M. H, Hsu Ch. K, Lee J. Y. Y. **Sucesful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetants with etanercept an carbon dioxide laser.** Arch Dermatol 2005; 141:680 – 682.

33. Garza C, Ramos W, Jiménez G, Ronceros G, Hannco J, Díaz J. **Pénfigo foliáceo endémico en el Perú.: caracterización clínica, epidemiológica e inmunopatológica.** Dermatol 2006; 15(3): 214 – 229.
34. Galarza C, Ortega A, Ramos W, Hurtado J, Lindo G, Ávila j. **Pénfigo foliáceo endémico y pénfigo vulgar en pacientes de edad pediátrica en Uyacali.** Dermatol 2004; 14(2): 93 – 103.
35. Díaz L. A. **Conceptos recientes en la inmunopatología cutánea.** Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(1): 3 – 16.
36. Glorio R. R, Rodríguez G, Hass R, Larriba J, Fainboim L, Woscoff A. **Determinación por PCR de la asociación entre HLA clase II y pénfigo vulgar.** Medicina 1999; 59(1): 28 – 32.
37. Catacora J. G. **Enfermedades ampollares : bases de diagnóstico y tratamiento.** Rev. Diagnóstico 2004 septiembre; 43(4). <http://www.revistadiagnostico.com>
38. Bhushan K, Sunil A, Sendhil K. M, Rajesh J, Sunil D. **Study of desmoglein 1 and 3 antibody levels in relation to disease severity in indian patients with pemphigus.** IJDVL 2006; 72: 203 – 206.
39. Peterson J. D, Chann A. J, Chann L. S. **Clinical evidence of a intermolecular epitope spreading a patient with pemphigus foliaceus converting into bullous pemphigoide.** Arch dermatol 2007; 143: 272 – 273.
40. Berkowitz P, HU Zhi Liu R, Jar J, Enghild J.J. **Desmosome signaling “inhibition of p 38 MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG- induced cytoskeleton reorganization”.** JBC 2005; 208(25): 23778 – 23784.



41. Samadi Z, Gorouhi F, DavanP, Firooz A. **Think globally, act locally: expert opinions from Asia on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris.** Indian J Med SCI 2007; 51(3): 144- 155.
42. Arredondo J, Chernyavsky A. I, Karaoni A, Grandó S. A. **Cell injury, repair, and apoptosis. Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in pemphigus.** AJP 2005; 167(6): 1531 – 1544.
43. Reddy I. S, Swarnalata G. **Fatal disseminated strongyloidiasis in patients immunosuppressive therapy: report of two cases.** Ind J Dermatol 2005; 71: 30 – 40.
44. Burguera L, Ruíz M, Arteaga S. **Rol del odontólogo en el diagnóstico precoz del pénfigo vulgar. Reporte de un caso.** Med ULA 2005; 13: 4 – 8.
45. Vasiliou A, Nikolopoulos T. P, Yiotakis J. **Laryngeal pemphigus without skin manifestations and review of the literature.** Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264: 509 – 512.
46. López A, Pérez R. **Atlas de dermatología clínica.** Med ULA 2005. [http://www.uaq.mx/medicina/especialidades dermatología](http://www.uaq.mx/medicina/especialidades/dermatologia) 2005.
47. Alegre V. **Estructuras y patología de la piel.**2007; [www.uv.es/derma](http://www.uv.es/derma)
48. Hernanz J.M. **Patología mucocutánea ampollosa.** Medicine 2002; 8(90): 4860 – 4866.<http://db.doyma.es>
49. <http://es.wikipedia.org/wiki/imagen>
50. Universidad de Virginia. Marzo 2004. [www.healthsystem.virginia.edu](http://www.healthsystem.virginia.edu)
51. [pwp.netcabo.pt](http://pwp.netcabo.pt)

52. National Cancer Institute. **Entendiendo el cáncer y temas relacionados: entendiendo el sistema inmunológico.** Enero 2006.  
[www.cancer.gov/espanol](http://www.cancer.gov/espanol)

53. [www.usal.es/-histología/aplicación/espanol/cursoOd.htm](http://www.usal.es/-histología/aplicación/espanol/cursoOd.htm)