



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

TITULO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. STEPHANY DENNISE ESPINOSA DÍAZ

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SANCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA

MÉXICO, D. F. JULIO 2014

TITULO

“Impacto de los polimorfismos rs231775 y rs3087243 en la respuesta terapéutica de pacientes con pénfigo vulgar.”



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Francisco González

Director de Enseñanza

Hospital General de México, O.D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

Profesor titular y Jefa del Servicio de Dermatología

Dermatología

Hospital General de México, O.D.

Dra. Ivonne Arellano Mendoza

Profesor titular y médico adscrito al servicio de Dermatología

Hospital General de México, O.D.

A mis padres y abuelos siempre por darme su amor y apoyo incondicional, mis motores de vida.

Agradecimientos

A la Dra. Rosa María Ponce, por su compromiso por la enseñanza, formación académica y profesional de los residentes, gracias por su apoyo y paciencia.

A la Dra. Ivonne Arellano por su disposición para ayudar en cualquier momento.

Al Dr. Andrés Tirado, gracias por las enseñanzas, los consejos y la paciencia. Gracias por su apoyo para poder realizar esta tesis y al interés para impulsar la investigación.

Al resto de mis profesores en el servicio, les agradezco infinitamente su tiempo y conocimientos, la disposición de estar “ahí” siempre y apoyarme, de todos me llevo recuerdos maravillosos.

INDICE

Resumen	7
PARTE I	
Marco Teórico (Introducción)	9
Epidemiología	10
Patogenia	10
Factores genéticos	12
Importancia y Función de CTLA-4	13
Factores desencadenantes	15
Manifestaciones Clínicas	17
Diagnóstico	19
Tratamiento	21
Pronóstico	31
Mortalidad	31
PARTE II	
Planteamiento del problema	32
Justificación	32
Objetivos	32
Hipótesis	32
Diseño del Estudio	32
Criterios inclusión/exclusión	33
Análisis Estadístico	40
Aspectos Éticos y de Bioseguridad	41
Resultados	42
Discusión	91
Conclusiones	95
Referencias	97

INDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

GRÁFICOS

GRÁFICOS	PÁGINAS	GRÁFICOS	PÁGINAS
1-4	45	95-97	68
5-6	46	98-99	69
8-10	47	100-102	70
11-13	48	103-106	71
14-18	49	107-109	72
19-22	50	110-114	73
23-25	51	115-117	74
26-29	52	118-121	75
30-33	53	122-125	76
34-37	54	126-129	77
38-43	55	130-135	78
44-47	56	136-139	79
48-53	57	140-144	80
54-57	58	145-150	81
58-63	59	151-155	82
64-65	60	156-158	83
66-69	61	159-163	84
70-72	62	164-165	85
73-76	63	166-168	86
77-82	64	169-174	87
83-86	65	175-178	88
87-92	66	179-184	89
93-94	67	185-188	90

TABLAS

PÁGINA

1	42
---	----

Resumen Estructurado

“Impacto de los polimorfismos rs231775 y rs3087243 en la respuesta terapéutica de pacientes con pénfigo vulgar.”

Planteamiento del problema: En un estudio previo se determinó la frecuencia de polimorfismos en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar, sin embargo se desconoce si la expresión de tales polimorfismos tiene relevancia con la evolución del pénfigo y la respuesta al tratamiento. El presente estudio pretende determinar estos factores en pacientes con polimorfismos del gen CTLA4.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con dos polimorfismos del gen CTLA4?

Objetivos: Determinar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con pénfigo vulgar que expresan dos polimorfismos del gen CTLA4 (rs231775, rs3087243).

Hipótesis: Si la presencia de polimorfismos de CTLA4 se relaciona con recaída o requerimiento de manejo hospitalario, entonces consideraremos a dicho polimorfismo como un factor de riesgo para mal pronóstico en pénfigo vulgar.

Metodología. Diseño del estudio: Es un estudio de casos y controles, donde los casos serán los pacientes positivos a un polimorfismo, mientras que los controles serán los pacientes que no expresen dicho polimorfismo.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar confirmado por criterios clínicos, histológicos e inmunológicos. Población mestiza mexicana. Pacientes a los que se les realizó genotipificación, logrando clasificarlos en homocigotos o heterocigotos para polimorfismos rs231775 y rs3087243.

Criterios de no inclusión: Pacientes con asociación a otra enfermedad inmunológica, registros clínicos con datos incompletos.

Variables principales: Distribución alélica: Nominal (homocigoto silvestre, heterocigoto, homocigoto mutado). Distribución genotípica: Nominal (AA, AG, GG, AT, TT).

Variables secundarias: variables demográficas, comorbilidades, antecedentes heredofamiliares, edad de inicio y diagnóstico de la enfermedad, topografía de inicio de la

enfermedad, afectación de mucosas y ungueal, dosis acumulada de esteroides, tratamientos adyuvantes tópicos y sistémicos, hospitalización. Estudios de laboratorio.

Población estudiada: Los pacientes con pénfigo vulgar fueron reclutados de la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México, a los cuales se les realizó genotipificación, clasificándolos como homocigotos o heterocigotos para los polimorfismos rs3087243 y rs231775.

Resultados: La heterocigocidad y homocigocidad predomina el sexo masculino. La edad de inicio y de diagnóstico del pénfigo fue mayor en heterocigotos del polimorfismo rs3087243. La topografía de inicio predominó en piel cabelluda y mucosa oral. El porcentaje de superficie corporal afectada fue mayor en pacientes con polimorfismo rs231775. Mayor afectación de mucosas en heterocigotos de ambos polimorfismos. Las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Se encontró un antecedente heredofamiliar en solo un paciente silvestre para ambos polimorfismos. En la fase de consolidación el tiempo y la dosis total acumulada de esteroide, fue menor en los pacientes silvestres de ambos polimorfismos. La fase de remisión de los pacientes heterocigotos del polimorfismo rs231775 tuvo la mitad de duración, en comparación con el otro polimorfismo. La fase de recaída y exacerbación se presentó en una cantidad baja en los grupos de ambos polimorfismos. En la fase de exacerbación el tiempo y a la dosis total acumulada de esteroide fue mayor en los pacientes silvestres del polimorfismo rs3087243. La aplicación de tratamientos tópicos y sistémicos es similar en todas las fases, en los grupos de ambos polimorfismos.

Conclusiones: Este es el primer estudio realizado en nuestro país para detectar la correlación clínica y terapéutica en polimorfismos del gen CTLA-4 de pacientes con pénfigo vulgar. Es un estudio útil que ayuda a formar una genoteca de pacientes con pénfigo vulgar. El sexo masculino predomina tanto en la heterocigocidad y homocigocidad. La presencia de polimorfismos no se relacionó a la existencia de antecedentes heredofamiliares. En todas las fases el tratamiento tópico y sistémico adyuvante tanto pacientes heterocigotos como silvestres de ambos polimorfismos fueron similares. Se requiere llevar a cabo un estudio más amplio para lograr correlacionar los hallazgos genotípicos y alélicos, con las respuestas al tratamiento de los pacientes.

Palabras Clave: Pénfigo Vulgar, Polimorfismos, Gen CTLA4

“Impacto de los polimorfismos rs231775 y rs3087243 en la respuesta terapéutica de pacientes con pénfigo vulgar.”

PARTE I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune que afecta la piel, las mucosas y los anexos, inducida por la presencia de autoanticuerpos patogénicos frente a diversas proteínas desmosómicas, lo que ocasiona un fenómeno llamado acantólisis. Existen tres formas clínicas, histológicas e inmunológicamente bien diferenciadas de pénfigo: el pénfigo vulgar y su variante vegetante, el pénfigo foliáceo y su variante eritematosa y el pénfigo paraneoplásico. El pénfigo vulgar representa el 80% de los casos de pénfigo. En los últimos años se han descrito nuevas variantes de pénfigo como el pénfigo IgA y el pénfigo herpetiforme.¹⁻⁴

HISTORIA

En 1760 Sauvages introdujo el término pénfigo en su clasificación de enfermedades ampollosas. Posteriormente, Wichman, en 1791, fue el primero en describir el pénfigo como una enfermedad crónica ampollosa. Cazenave (1844) describió el pénfigo foliáceo. Sin embargo, fue Hebra (1869) el que ordena las diversas entidades considerando al pénfigo como una enfermedad crónica ampollosa, dividiendo al pénfigo en vulgar y foliáceo, similar al descrito por Cazenave. El pénfigo vegetante fue descrito por Isidor Neumann (1886). Besnier (1891) y más tarde Brocq (1902) que realizan dos aportaciones fundamentales: la histopatología del pénfigo y el signo de Nikolsky. Auspitz (1881) reconoce por primera vez que el pénfigo está caracterizado histológicamente por la desaparición de los llamados puentes intercelulares entre los queratinocitos, acuñando el

término acantolisis para describir este fenómeno. No obstante, este hallazgo fue ignorado durante mucho tiempo hasta que Jean Darier y Achille Civatte (1943) demostraron su importancia diagnóstica. ¹

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial anual se ha estimado en 0.76 a 6.7 casos por millón de habitantes, lo cual es variable en función de factores geográficos y étnicos.⁴ Es más frecuente en determinadas razas, particularmente en la raza judía de ascendencia Ashkenazi en el área del Mediterráneo, donde la incidencia oscila entre 1,6 y 3.2 por 100.000 habitantes cada año, lo que apoya la hipótesis de factores genéticos asociados. Afecta por igual a ambos sexos, aunque varios estudios indican un predominio del sexo femenino, presentando una relación de 1,1:1 a 2,25:1, con un pico de edad entre la cuarta y la sexta década. ^{1,5,6}

PATOGENIA

La patogenia del pénfigo vulgar consiste en la formación de autoanticuerpos, principalmente IgG subclase 4, que reaccionan con la región amino terminal de las desmogleínas situadas en desmosomas de la superficie celular de los queratinocitos, sobre todo Dsg1y Dsg3, inhibiendo su función adhesiva lo que desencadena cambio en la concentración de calcio intracelular y fosfocinasa C, estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada, regulación transcripcional y activación de las proteinasas, la activación de la apoptosis vía Fas-FaL y la presencia de autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos lo que lleva al desensamble de desmosomas con la formación de ampollas. Los autoanticuerpos influyen en el fenotipo clínico del pénfigo vulgar, cuando abunda la antiDsg3 la afectación es predominantemente mucosa, y ante la presencia de antiDsg3 y antiDsg1 hay mayor afección mucocutánea. ⁷

También se ha observado que el colágeno XVII/BP180, la desmoplaquina I y II, la desmocolina y la placoglobina, actúan como antígenos para la separación de las células epidérmicas, e incluso se ha descrito la acción de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en 85% de estos pacientes.^{6,8} La presencia de autoanticuerpos en la etiopatogénesis se confirma al reproducir la enfermedad en ratones recién nacidos a los cuales se les transfirieron anticuerpos séricos, y al demostrar el paso de anticuerpos IgG por vía placentaria.¹ Esto último explica por qué los hijos de madres con pénfigo tienen lesiones ampollosas al nacimiento, las cuales remiten espontáneamente, al igual que los autoanticuerpos, semanas después del parto.⁹ Además de los autoanticuerpos IgG, los autoanticuerpos IgA y ocasionalmente los IgE reactivos frente a la desmogleína 3 están presentes en las fases aguda y crónica del pénfigo vulgar.^{10,11}

Presentando linfocitos Th1 como Th2 específicos contra la desmogleína 3, con niveles constantes aumentados de Th2 en las distintas fases y predominio de los Th1 en la fase activa crónica (dualidad Th1/Th2). La proporción de células Th1/Th2 condiciona una respuesta inmunológica policlonal de anticuerpos IgG1 e IgG4 frente a la desmogleína 3.¹² Las células CD4 α/β segregan citocinas con un patrón del tipo Th2 al contactar con la desmogleína 3 con restricción para los alelos del HLA *DRB1*0402* o *DRB1*1401* activando a los linfocitos B para sintetizar IgG4.¹³ Se han detectado niveles aumentados de IL-10, IL-6 y TNF α .¹⁴

ETIOLOGIA

Su inicio y progresión depende de la interacción entre los factores genéticos predisponentes y los factores inductores del mismo, que condicionan una respuesta inmunológica del individuo contra los desmosomas epidérmicos. A continuación se exponen los factores conocidos en la etiopatogenia del pénfigo.¹

Factores genéticos

Se han publicado casos de pénfigo en gemelos monocigotos y la presencia de anticuerpos contra la superficie de queratinocitos en el suero de los familiares de los pacientes.¹¹ Sin embargo, también se presenta pénfigo en únicamente uno de los gemelos monocigotos, lo que sugiere que la predisposición genética no es suficiente para la aparición de la enfermedad, y son también importantes los factores externos. Se piensa que los genes de los complejos mayores de histocompatibilidad clase II tienen un papel importante en la inmunopatogenia del pénfigo.¹⁵ El 95% de las tres variantes de HLA (DRB1 * 04, DRB1 * 08 y DRB1 * 14) se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de pénfigo vulgar.⁴ En los judíos Ashkenazi predomina el antígeno HLA-DR4, de los cuales el 95% portan el alelo *DRB1*0402*. Se encontró una fuerte asociación entre el pénfigo vulgar no endémico con los alelos *DRB1*0102* y *DRB1*0404*.^{1,15} En México, Vega-Memije en 2001 realizó un estudio de 25 pacientes con pénfigo, en 18 de ellos era vulgar y en siete, foliáceo, en el que encontraron predominio del HLA-DR14 (DR6) en comparación con la población sana control.¹⁶ El polimorfismo alélico en el pénfigo vulgar se traduce en alteraciones menores en las secuencias de aminoácidos de la cadena β 1 del HLA-DR que permiten la presentación de péptidos de Dsg3 o Dsg1 a las células Th1, a diferencia de lo que ocurre en individuos sin pénfigo vulgar.^{8,16} Respecto a HLA clase Ia se han reportado moléculas HLA-A3, A10 37, 38 A 26, y HLA-B15, B35 39, 40 B38, B44 41, 40 y B60.37, su participación es poco clara, puede estar relacionada con los alelos HLA en II, o contribuir al riesgo asociado a la enfermedad. Los HLA clase Ib (alelos HLA-E, F, y G) se ha reportado un aumento de la frecuencia de delección 14-pba HLA-G en pacientes con pénfigo vulgar, su función no es clara, puede ser un modulador en la discriminación y desarrollo de autoinmunidad.⁵

Se ha observado que los pacientes con una enfermedad autoinmune tienen una mayor probabilidad de desarrollar una o más de estas entidades, lo cual también se presenta en

el pénfigo vulgar, ya que en un estudio de 171 pacientes, se encontró que el 21% presenta una comorbilidad autoinmune, siendo la enfermedad tiroidea la más asociada, presentándose en el 50% de los casos. También se encontró un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes entre familiares del paciente con pénfigo vulgar, hallando que 48% tenían uno o más familiares con alguna enfermedad autoinmune. Siendo la diabetes tipo 1 la de mayor frecuencia, seguido por la enfermedad tiroidea. El pénfigo vulgar se encontró en 2,9% de los familiares. Aunque existen casos de pénfigo vulgar familiar, estos son raros. Con más probabilidades en familiares de primer grado, en comparación con parientes de segundo grado y tercer grado.⁶

Más recientemente, se investigó la asociación genética entre la proteína tirosina fosfatasa N22 (PTPN22) y el pénfigo vulgar, sus alteraciones afectan el umbral para la activación de linfocitos T, llevando a una propagación desinhibida de cascada de receptor de células T, asociado a varias enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en un estudio de 102 pacientes con pénfigo vulgar y 102 controles sanos, no se encontró asociación.⁶

La región del cromosoma 2q33 alberga genes que codifican moléculas coestimuladoras, como el CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), el grupo de diferenciación molécula 28 (*cluster of differentiation molecule 28 -CD28-*) y la molécula coestimuladora inducible (*inducible costimulatory molecule -ICOS-*), los cuales juegan un papel crucial en la activación y regulación de células T. El CD28 está involucrado en la cooperación de Linfocitos T y B; se encuentra en el 95% de las células CD4+ y en el 50 % de las células CD8+. El cual provee una potente señal estimuladora de los linfocitos T regulando la producción de IL-2. *CTLA-4* se expresa en células T luego de la activación, envía señales que inhiben la transcripción de IL-2 y la progresión de las células T en el ciclo celular, el efecto directo es la inhibición de la señal generada por la molécula CD28. Utilizando medios de cultivo de sueros con altos niveles de CTLA-4 se determinó una disminución de

la producción de IFN- γ , IL-2, IL-13, e IL-7 y aumento de los niveles de TGF- β e IL-10, concluyendo que CTLA-4 posee un doble efecto en la producción de citocinas, modulando el balance activador e inhibitor durante la respuesta inmune.¹⁷ Las mutaciones que alteren la función o expresión del *CTLA-4* pueden producir una activación exagerada de las células T, llevando al desarrollo del fenómeno autoinmunitario.¹⁸ Basados en su papel crucial en la homeostasis inmunológica, CTLA4 se ha convertido en uno de los principales genes de interés en la investigación y ha sido considerada como un objetivo para la inmunoterapia.¹⁹ Se ha encontrado asociación entre CTLA4 y vitíligo al presentarse con otras enfermedades autoinmunes. Sin hallar asociaciones con el vitíligo aislado.²⁰⁻²² En lo referente a alopecia areata, se han estudiado 8 polimorfismos, de los cuales 6 han sido asociados con alopecia areata severa, particularmente el polimorfismo rs3087243.^{23, 24} El polimorfismo 49 y CT60 del CTLA4 representan mayor riesgo de presentar artritis reumatoide, también hallando la presencia de este polimorfismo en la población mexicana.^{25,26} El polimorfismo CT60 se asocia a psoriasis, aunque otros estudios lo descartan.²⁷⁻²⁹ La presencia del polimorfismo 49 en el alelo G, está asociado a diabetes mellitus tipo 1 en niños.³⁰ El mismo polimorfismo se ha asociado a enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, enfermedad celiaca, asma y dermatitis atópica.³¹⁻³⁸ También se ha hallado de manera exclusiva en la purpura de Henoch-Schönlein con afectación renal.³⁹ Aunque se ha descartado su presencia en otras enfermedades autoinmunes como en la enfermedad de Behcet, el síndrome de Sjögren y la enfermedad inflamatoria intestinal.⁴⁰⁻⁴² En el caso de LES se encontró que el polimorfismo 49 A / G de CTLA4 es el más frecuente (heterocigotos 57%) y se correlaciona con susceptibilidad de presentar la enfermedad; sin embargo, no se encontró asociación con las manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad, el perfil de autoanticuerpos o niveles de complemento.⁴³ También se analizó el polimorfismo 318C / T del gen CTLA-4 en pacientes iraníes que sufren de LES,

encontrándose en 94,5% de los pacientes, pero no se halló correlación significativa entre los diferentes genotipos, la edad, el género o la historia familiar de LES.⁴⁴ También se ha encontrado una relación inversa entre la supervivencia de las células tumorales y la autoinmunidad. La presencia del genotipo CTLA4 CT60 GG está asociado a una disminución del carcinoma basocelular y epidermoide.⁴⁵ En cuanto al pénfigo, se han realizado varios estudios en busca de asociación de CTLA4 y pénfigo foliáceo, sin ser concluyentes. Algunos refieren polimorfismos en el cromosoma 2q33 y 3q21 causan susceptibilidad a presentar pénfigo, la mayoría afectando CTLA4, probablemente asociado al coestimulador inducible de células T (ICOS) y CD86.⁴⁶ Otros estudios reportan que la presencia de los polimorfismos -318 y 49 del CTLA4 no se asocia a pénfigo foliáceo.^{19, 47} En un estudio realizado a 40 pacientes con pénfigo vulgar y 14 con pénfigo foliáceo, así como 176 controles sanos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ante la presencia de polimorfismos +49A/G del gen CTLA4, aunque no descartan la posibilidad de que esté asociada a la función anormal de los linfocitos T en el pénfigo.⁴⁸

El objetivo es identificar personas en riesgo, predicción de la evolución clínica y establecer las directrices para la terapia, dividiendo a los pacientes que serán respondedores frente a no respondedores para cualquier fármaco (predecir respuesta al tratamiento). Sobre la base de estos conocimientos, la información genética afectará cada vez más a la atención clínica para marcar el comienzo de un servicio personalizado.

Factores desencadenantes

Fármacos: la mayor parte suelen tener un grupo tiol (-SH) en su molécula o contienen un enlace disulfuro capaz de liberar grupos tiol. Así como los que contienen azufre cuyo metabolismo libera grupos tiol, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y piroxicam. Otros medicamentos asociados son: rifampicina, derivados de la pirazolona,

inmunomoduladores, captopril, pencilamina, fenobarbital, levodopa y propranolol. El tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición de la enfermedad va de semanas a meses, siendo el periodo más largo para los medicamentos del grupo tiol. Se presenta inicialmente con lesiones no ampollosas inespecíficas, como exantemas o eritemas anulares, que semejan una reacción medicamentosa. Algunos fármacos inducen acantolisis bioquímica, por alteración directa de la superficie celular del queratinocito que impide la adhesión celular. Mientras que otros desencadenan una acantolisis inmunológica, formando un neoantígeno con la subsiguiente aparición de anticuerpos. Ambos mecanismos no tienen por qué ser mutuamente excluyentes.¹

Factores hormonales: se asocian con la aparición o evolución del pénfigo, basados en algunos casos que han sufrido exacerbación en el embarazo o su aparición en el mismo.

49

Radiaciones ultravioleta: Se ha observado exacerbación después de la terapia con luz ultravioleta y psoralenos (PUVA), radiación ultravioleta B (UVB), después de la exposición solar. Ya que promueve la acantolisis con el depósito de IgG y C3 en los espacios intercelulares.^{50, 51} Se ha propuesto diversos mecanismos de daño, el primero consiste en que la exposición solar daña la membrana celular causando mayor capacidad de unión de los antisueros a las superficies del queratinocito, semejante a lo que ocurre en el lupus eritematoso. El segundo mecanismo propone que la luz UV puede modular señales intracelulares cuando los anticuerpos patógenos se ligan a la desmogleína de los queratinocitos. Una tercera hipótesis considera que los mediadores inflamatorios liberados de los queratinocitos y/o mastocitos por la exposición a luz UVB, como IL-1 y 8, el factor de necrosis tumoral α y el factor estimulante de colonias macrocíticas y granulocíticas, podrían ser los responsables de la aparición de las lesiones ampollosas.¹

Dermatitis por contacto: Existen casos reportados que se han desarrollado después de contacto con diversos productos (ajo, pesticidas, fenoles e imiquimod), produciendo una alteración en la superficie cutánea, con la formación de neoantígenos.^{52, 53}

Radiaciones ionizantes: se han descrito algunos casos de pénfigo inducidos por radioterapia.⁵⁴

Cicatrices quirúrgicas: secundarios a injertos, cirugía mamaria o rinoplastia. Con un intervalo de aparición muy variable, entre 2 meses a 3 años. Pudiera ser un fenómeno isomórfico, que alteraría la capacidad antigénica de las estructuras cutáneas.^{55, 56}

Quemaduras: provocan la aparición transitoria de autoanticuerpos semejantes a los del pénfigo en el suero de algunos pacientes quemados.⁵⁷

Dieta: algunos alimentos con una estructura molecular semejante al grupo tiol como los derivados del ajo, cebolla o los puerros; o con grupos isotiocianatos como la mostaza, los fenoles como el aspartame o los taninos como la mandioca y el mango, se han implicado en el pénfigo.⁵⁸

Infecciones: los más asociados son el virus del herpes simple, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el virus herpes humano tipo 8. Estos podrían ser infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos, pero en algunos casos podrían tener una relevancia patogénica. Las toxinas exfoliativas del estafilococo dorado actúan sobre la desmogleína 1.⁵⁹⁻⁶¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 50-70% el inicio es con lesiones mucosas, siendo la mucosa oral es la más frecuentemente afectada, en forma de erosiones irregulares, grandes y extensas, que dejan al descubierto una mucosa hiperémica, o a veces cubiertas de lesiones blanquecinas. En los labios pueden existir erosiones y costras con un collarate descamativo o con restos epidérmicos. Suelen ser dolorosas y son resistentes al

tratamiento. En casos más graves se encuentran lesiones en la faringe, laringe, esófago, mucosa anal y genital, causando ronquera, disnea y disfagia. Las lesiones pueden permanecer solo en mucosas durante aproximadamente cuatro meses antes de extenderse al resto de la piel.^{1,6} En el 10 o 15 % puede iniciarse con manifestaciones cutáneas, bien como una ampolla única, o como brote de lesiones múltiples más o menos diseminadas. La ampolla es el elemento eruptivo primordial de contenido seroso, purulento o hemorrágico, consistencia flácida, que en ocasiones se encuentra a tensión, asentados sobre una base eritematosa, posteriormente se desecan o se rompen, siendo reemplazadas por exulceraciones y costras; dejando una pigmentación residual.¹ Se presenta signo de Nikolsky, que consiste en la demostración del despegamiento epidérmico al hacer una presión tangencial con el dedo sobre la superficie de la piel, con sensibilidad de 38% en la forma directa contra 69% en la forma marginal, y especificidad de 100 contra 94%, respectivamente.⁶² También se presenta el signo de Asboe-Hansen, el cual consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente sobre la superficie de la misma.³

Las uñas pueden estar afectadas, en el 22% de los casos, siendo la primera manifestación de la enfermedad o presentándose junto con otras manifestaciones clínicas. Presentando paroniquia, onicosquicia, onicomadesis, hemorragias subungueales, alteraciones de la coloración o líneas de Beau, que afectan sobre todo al 1° y 2° dedos de la mano, sin relación con la duración o gravedad de la enfermedad.^{2,63}

ÍNDICE DE SEVERIDAD

Existen varios índices de severidad de la enfermedad, sin que haya consenso respecto a cuál es el más adecuado. Ikeda y colaboradores propusieron una estadificación en leve, moderado y severo de acuerdo a: 1) porcentaje de superficie cutánea afectada; 2) signo de Nikolsky; 3) número de lesiones nuevas por día, y 4) el porcentaje de lesiones orales.⁶⁴

El-Darouti y colaboradores sólo toman en consideración el porcentaje de superficie corporal afectada y clasifican al pénfigo en leve cuando es menor de 30%, moderado entre 30 y 60%, y severo, cuando es mayor de 60%.⁶⁵ Existe también el ABSIS (*Autoimmune Bullous Skin Disorder Intesity Score*), que incluye criterios como la regla de los 9, el grado de erosión o costra seca y los alimentos tolerables, pero es poco práctico.⁶⁶

DIAGNÓSTICO

PRUEBA DE TZANCK

Es una prueba barata y fácil de realizar en la cual se observan las células acantolíticas. Tiene sensibilidad de 100%, pero especificidad de 43.4%. No puede determinar el tipo de pénfigo.^{12, 13}

HISTOPATOLOGÍA

En mucosas puede ser difícil encontrar una ampolla intacta; en estos casos es mejor realizar la biopsia de una zona aparentemente sana de mucosa contigua a un área erosionada.

Lo que se observa es edema intercelular en las capas más inferiores de la epidermis, con desaparición de los puentes intercelulares, conduciendo así al fenómeno de acantolisis.

Cuando la acantolisis progresa, da lugar a la ampolla intraepidérmica suprabasal cuyo suelo está formado por una hilera de células basales, que se disponen como una «hilera de lápidas sepulcrales», y cuyo techo se encuentra constituido por el resto de la capa espinosa, granulosa y la córnea. En el interior de la ampolla se suelen encontrar queratinocitos acantolíticos, aislados o en grupos, con morfología redondeada, núcleo pequeño e hiperromático, con frecuencia rodeado de un halo y citoplasma homogéneo.

El proceso inflamatorio en la dermis es escaso en las fases precoces y queda limitado a un infiltrado linfocítico perivascular, acompañado de edema dérmico. En ocasiones el

número de eosinófilos en dermis es elevado, acompañando a la espongiosis eosinofílica. Más tarde el infiltrado inflamatorio dérmico es mixto con neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinófilos.¹

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA

Se hallan depósitos de IgG en el espacio intercelular de los queratinocitos hasta en 90% de los casos, y de C3 en 30 a 50%, en un patrón llamado en “panal de abeja”. Es una prueba sensible y específica que confirma el diagnóstico. Se puede utilizar como un marcador muy fiable de la remisión del pénfigo, pues cuando es positiva confiere un riesgo de recaída de 44 a 100%, mientras que cuando es negativa el riesgo disminuye a 13-27%.⁶⁷

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

Detecta anticuerpos IgG circulantes en el suero de los enfermos. Es positiva en 80 a 90% de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada o en fase temprana. Ya que los títulos están en relación con la extensión y con la actividad de la enfermedad, pueden ser un marcador de recaída, pues su presencia representa un riesgo de 57% y su ausencia, de tan sólo 24%.^{67,68}

TÉCNICA ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)

Es un método que determina anticuerpos contra Dsg, al detectar los antígenos contra los que van dirigidos. Su sensibilidad y especificidad son similares a las de la inmunofluorescencia indirecta, y sirve también para vigilar actividad de la enfermedad.^{6,50} Tiene las ventajas sobre la inmunofluorescencia indirecta de ser una técnica sencilla, objetiva y que a veces ofrece resultados positivos cuando la IFI es negativa.^{1, 69}

INMUNOBLOT E INMUNOPRECIPITACIÓN

Las dos técnicas detectan antígenos epidérmicos a los que se unen los anticuerpos circulantes de pacientes con pénfigo. La fuente del antígeno en la inmunoprecipitación es el queratinocito cultivado, que se incuba con el suero previamente a la electroforesis en gel. Al no desnaturalizar las proteínas, permite la detección de anticuerpos contra epítomos conformacionales en el pénfigo. La inmunoprecipitación es más sensible que el inmunoblot, pero tiene las desventajas de que requiere trabajar con radiactividad, y es complicada de realizar y costosa. El inmunoblot utiliza extractos de epidermis o dermis para conseguir los antígenos utilizando dodecil sulfato sódico y la electroforesis en gel depoliacrilamida, a los que se añade posteriormente el suero con los autoanticuerpos circulantes. Al producirse una desnaturalización de los antígenos durante el proceso de análisis sólo se detecta anticuerpos que reaccionan contra epítomos secuenciales. Recientemente se han utilizado ambas técnicas para la detección de la fracción extracelular de las desmogleínas obtenidas de forma recombinante.¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En lesiones orales, el diagnóstico diferencial incluye: estomatitis herpética, eritema multiforme, liquen plano ampoloso y penfigoide cicatricial. En cuanto a las lesiones cutáneas deben distinguirse de otras formas de pénfigo: penfigoide ampoloso, eritema multiforme, enfermedad de Haley-Haley y dermatitis acantolítica transitoria.⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en suprimir la producción de autoanticuerpos con el objetivo de curar las lesiones existentes, abortar los brotes de actividad de manera temprana y prevenir la aparición de lesiones nuevas. Se deben tener en cuenta los conceptos actuales que determinan la respuesta al tratamiento: 1) control de la enfermedad:

ausencia de lesiones nuevas durante dos semanas como mínimo, o curación de 80% de las lesiones previas; 2) remisión completa: ausencia de lesiones nuevas o antiguas en un lapso de dos meses; 3) remisión parcial: aparición de lesiones transitorias nuevas que curan en una semana en un periodo de dos meses, y 4) recaída: tres o más lesiones nuevas que no curan en una semana o la extensión de las lesiones establecidas en un paciente que ya estaba en control.⁷⁰ La elección del tratamiento debe individualizarse, basándose en la severidad de la enfermedad, características del paciente como edad, estado general o padecimientos preexistentes, y de las características del fármaco, como: inicio de acción, efectos adversos y costo. Antes de iniciar tratamiento debe realizarse biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, electrolitos séricos, radiografía de tórax y análisis urinario. En caso de que se elija azatioprina, se recomienda determinar las concentraciones séricas de tiopurina metiltransferasa, pues la dosis se establece de acuerdo con ellas.³ El tratamiento consta de tres fases: *Fase de control*. La intensidad del tratamiento se incrementa rápidamente hasta conseguir suprimir la actividad de la enfermedad, con duración de semanas. *Fase de consolidación*. Se mantiene la dosis de medicamentos necesaria para el control hasta que la mayor parte de las lesiones haya desaparecido; esta fase debe durar semanas, no meses. *Fase de mantenimiento*. Consiste en el descenso paulatino de las dosis hasta conseguir el nivel más bajo de tratamiento que suprima la aparición de lesiones nuevas con el objetivo de suspender el fármaco posteriormente.¹ Puede iniciarse tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg al día. Si no hay respuesta, debe incrementarse la dosis hasta 3 mg/kg diarios para alcanzar la remisión de la enfermedad. De no ser así, y de acuerdo con las condiciones específicas del paciente, debe considerarse la administración de metilprednisolona en pulsos o la adición de un coadyuvante como azatioprina o ciclofosfamida. Si no hubiera respuesta, puede indicarse mofetil micofenolato, inmunoglobulina o plasmaféresis, y en casos persistentes, rituximab o combinaciones de

éste con inmunoglobulina.⁷¹ Otra opción es prescribir desde el inicio corticoesteroides sistémicos y algún agente coadyuvante.⁷² Según un estudio la remisión completa se consigue en el 38, 50 y 75% de los pacientes a los 3, 5 y 10 años, respectivamente, después del diagnóstico. Los pacientes con un cuadro clínico moderado o leve y con una respuesta rápida al tratamiento tienen más probabilidades de conseguir una remisión completa. La decisión de suspender el tratamiento se basa en una remisión clínica prolongada y en los hallazgos de la inmunofluorescencia directa (IFD) o indirecta (IFI).¹

ESTEROIDES

Corticoides orales

Son el tratamiento de primera elección (*nivel de recomendación A, calidad de evidencia II-iii*), ya que conjuntan bajo costo y efecto rápido (en dos a tres semanas dejan de aparecer lesiones nuevas y en seis a ocho semanas se curan las existentes). Antes de su aplicación, la mortalidad del pénfigo era del 75 %, cuando se inició el tratamiento con esteroides descendió hasta el 30 % y continuó descendiendo en las décadas siguientes hasta un 5,9 % coincidiendo con la introducción de la terapia adyuvante con inmunosupresores. En el 75% se los casos se inicia prednisona y, de ellos, el 26 % añade inmunosupresores inmediatamente.¹ Se indica prednisona oral a dosis de 1 a 3 mg/kg al día según la gravedad del cuadro.^{2,73} Una vez alcanzada la remisión completa, y después de la etapa de mantenimiento (seis a diez semanas), se pueden seguir diversos esquemas de reducción de esteroides: Cada dos semanas se reduce 50% la dosis; o cada dos a cuatro semanas se quitan 10 a 20 mg. Una vez que se llega a 40 mg diarios, comienza a disminuirse la dosis del segundo día 5 a 10 mg cada dos a cuatro semanas, hasta que se alcanzan 40 mg cada 48 horas. Continúa la disminución de la misma manera hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg cada 48 horas.⁷² En las dosis superiores a 60 mg/día se reducen 20 mg/día cada semana; en dosis de 30 a 60 mg/día

se reducen 10 mg/día, también cada semana, y en dosis menores a 30 mg/día se reducen 5 mg/día por semana.⁷⁴ Se deben vigilar efectos secundarios como: diabetes, osteoporosis, supresión del eje hipotálamo-hipofisario, úlceras pépticas, incremento de peso, predisposición a infección, cambios en la conducta, miopatía proximal, síndrome de Cushing.⁷² Por tal razón, se deben evaluar periódicamente: tensión arterial, peso, glucosa, triglicéridos y potasio, y hacer una valoración oftalmológica en busca de cataratas. La ranitidina o el omeprazol en pacientes con antecedentes de úlcera péptica. Administración de complementos de calcio y vitamina D, así como realizar densitometría ósea lumbar y femoral.⁷⁴ La finalidad es inducir una remisión completa que permita suspender el tratamiento y reducir los efectos secundarios.

Corticoides en terapia pulsátil

Están indicados en casos de enfermedad severa o resistente (*nivel de recomendación C, calidad de evidencia IV*). Su finalidad es conseguir una remisión rápida, minimizando los efectos secundarios. Consiste en la administración intravenosa de metilprednisona 1 g diario, o dexametasona 300 mg, durante 5 días en infusión de 2 o 3 h. Inducen remisión en el 50 % de los pacientes. Algunos esquemas incluyen ciclofosfamida o la administración simultánea de dosis bajas de esteroides. Los efectos secundarios menores son eritema, trastornos del sueño, cambios de humor y ganancia de peso. Así como complicaciones graves, por ejemplo, convulsiones, hipertensión, trastornos en el balance electrolítico, cardiopatía y pancreatitis.^{1, 70}

Corticoides tópicos o intralesionales

En pénfigo leve pueden ser suficientes para controlar el cuadro clínico sin los efectos secundarios de los esteroides sistémicos; en otras ocasiones los corticoides tópicos pueden ayudar a reducir la dosis de esteroides sistémicos.¹ A pesar de esto, su principal

indicación es en pacientes con afección de la mucosa oral, en quienes se recomiendan corticoesteroides de moderada a alta potencia, como el fosfato sódico de betametasona en tabletas de 0.5 mg disueltas en 10 mL de agua en colutorios durante cinco minutos. En lesiones aisladas pueden aplicarse acetónido de triamcinolona a 0.1%, acetónido de fluocinolona a 0.05%, propionato de clobetasol en orobase de 0.05% a 0.1% y beclometasona en inhalador.⁷⁵ Los corticoides intralesionales pueden ser útiles para péufigo de gravedad intermedia con escasas lesiones, o lesiones recalcitrantes de la mucosa oral. No existe ningún estudio controlado acerca de su eficacia, si después de dos o tres inyecciones la lesión no ha remitido, deberá suspenderse.¹

TERAPIA ADYUVANTE

Bystrin recomienda la terapia adyuvante únicamente si existe contraindicación relativa al uso de esteroides, si aparecen efectos secundarios y si la dosis de esteroides no puede ser reducida por brote de la actividad de la enfermedad.¹

Azatioprina

Es un antimetabolito de purinas indicado como coadyuvante o como monoterapia en casos leves (*nivel de recomendación B, calidad de evidencia II-iii*), obteniendo remisiones entre el 28 y el 45 %. Utilizado como monoterapia, se necesita un periodo de al menos 6 semanas para manifestar su efecto. La dosis es de 1-3 mg/kg/día, la cual debe ajustarse de acuerdo con los niveles de tiopurina-metil transferasa para evitar la pancitopenia, utilizando 0,5 mg/kg en niveles enzimáticos muy reducidos. Los efectos secundarios más frecuentes son la pancitopenia, la hepatitis colestática, la toxicidad gonadal y el posible riesgo de neoplasia a largo plazo.⁷⁶⁻⁷⁸

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante de ADN que inhibe la inmunidad humoral y celular; está indicado como alternativa al tratamiento (*nivel de recomendación B, calidad de evidencia II*). Es uno de los inmunosupresores más efectivos para el tratamiento del pénfigo. Puede utilizarse por vía oral o en forma de pulsos, asociada o no a esteroides orales, o como tratamiento adyuvante, a dosis de 50-200 mg/día (2-3 mg/kg/día). La administración en pulsos con corticoides orales (dexametasona 100-136 mg en 3 días consecutivos) tiene la ventaja que puede disminuir el riesgo de efectos secundarios y el potencial oncogénico asociado con el uso diario de ciclofosfamida, así como también induce tasas de remisión completa de incluso 63% (*nivel de recomendación B, calidad de evidencia II-ii*). Su acción inicia dos a cuatro semanas después de darlo por primera vez. En un estudio se demostró que la ciclofosfamida presentó remisión clínica e inmunológica más rápida, así como mayor proporción de pacientes con mantenimiento de la remisión durante 5 años y tiempo de recaída más prolongado en comparación con prednisona, azatioprina y ciclosporina.⁷⁹ Como efectos secundarios agudos se presenta pancitopenia (predominando leucopenia), elevación de transaminasas, cistitis hemorrágica, o infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, y a largo plazo pueden aparecer enfermedades linfoproliferativas, cáncer de vejiga y esterilidad. Sus complicaciones durante la administración son eritema, palpitaciones, debilidad generalizada y malestar. Los efectos secundarios son más limitados cuando se utiliza en forma de dosis inmuoablativas.

1,72,77,80

Mofetil micofenolato

Es un inmunosupresor selectivo de linfocitos que inhibe la síntesis de purina. Está indicado para casos resistentes o si falla la azatioprina o la ciclofosfamida (*nivel de recomendación B, calidad de evidencia III*). Es seguro y efectivo a dosis de 35-45 mg/

kg/día, su acción inicia cuatro a ocho semanas después de su primera administración, y produce tasas de remisión de 71 a 100%. En un estudio con prednisona y mofetil micofenolato se ha reportado remisión completa de la enfermedad en el 89% de los casos, presentándose en 4.5 meses en el 75% de los pacientes, con duración de 1 año sin lesiones.^{81,82} Sus efectos secundarios son afectación gastrointestinal (vómito, diarrea y náuseas) siendo las más frecuentes (20%), mielosupresión, riesgo de contraer infecciones oportunistas y de padecer neoplasias.^{72, 77, 80, 82, 83}

Ciclosporina

Aunque inicialmente en algunos casos fue efectiva, un reciente estudio secuencial aleatorizado y controlado que evalúa la eficacia de la prednisolona frente a prednisolona y ciclosporina a la dosis de 5 mg/kg de peso y día concluye que la ciclosporina no añade ventaja al uso de esteroides.¹

Clorambucilo

Inhibe la síntesis de ADN de las células B, es un agente alquilante similar a la ciclofosfamida y tiene mayor poder inmunosupresor que la azatioprina. Carece de la toxicidad vesical de la ciclofosfamida, pero causa supresión de la médula ósea e inducción de leucemia mieloblástica aguda (nivel de recomendación C, calidad de evidencia IV).⁸⁴

Metotrexato

Es un antimetabolito análogo del ácido fólico. Su acción inicia cuatro a ocho semanas después de administrarlo por primera vez, y está indicado para pacientes en quienes no puede disminuirse el corticoesteroide. Se prescribe a dosis de 12 mg/semana, y cuando se agregan corticoesteroides orales las tasas de remisión son, incluso, de 67% (*nivel de*

recomendación C, calidad de evidencia III). Sus principales efectos secundarios son: pancitopenia, trombocitopenia y leucopenia, úlceras intestinales, alopecia, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad reversible.^{72, 80, 85}

Tetraciclinas + nicotinamida

La tetraciclina tiene un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, mientras que el mecanismo de acción de la nicotinamida en el pénfigo vulgar se desconoce. Las dosis recomendadas son 2 g de tetraciclina y 1.5 g de nicotinamida, ambas diariamente. Están indicadas como coadyuvantes para casos moderados (*nivel de recomendación C, calidad de evidencia IV*). Presentan resultados controvertidos, ya que los estudios no son controlados y el grado de afectación de los pacientes no se especifica. Los efectos secundarios que se presentan con nicotinamida, son eritema facial súbito y cefalea, y con la tetraciclina, la hiperpigmentación cutánea. La asociación de corticoides y tetraciclina presento una respuesta más rápida.^{80, 86}

Rituximab (Anti-CD20)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino humano, que se une al receptor de superficie CD20 de los linfocitos B, induciendo una lisis de los mismos probablemente mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y citotoxicidad dependiente de complemento. Es una terapia adyuvante válida para los enfermos refractarios a inmunosupresores a dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa cada semana durante 4 semanas. Los efectos secundarios más comunes se relacionan con la infusión; sin embargo, cuando menos cuatro pacientes han sufrido infecciones graves con este régimen. Ahmed y colaboradores reportaron la efectividad de la combinación de rituximab e inmunoglobulinas en sujetos con inadecuada respuesta al tratamiento convencional, con remisión hasta por 22 a 37 meses.⁸⁷⁻⁹¹

Dapsona

Inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y está indicada como terapia coadyuvante (*nivel de recomendación C, calidad de evidencia IV*). La dosis es de 50 a 200 mg al día. Administrada junto con corticoesteroides o agentes inmunosupresores induce tasas de remisión de incluso 81%. Entre sus efectos secundarios se encuentra la hemólisis por metahemoglobinemia.⁹⁰⁻⁹³

Plasmaféresis

Su fundamento es eliminar los autoanticuerpos responsables de la enfermedad, pero muchas veces la plasmaféresis es seguida de un fenómeno de rebote que se explica por la redistribución de los anticuerpos desde el espacio extravascular y/o una síntesis mayor de éstos. Por ello, tiende a utilizarse junto con inmunosupresores con mejores resultados (*nivel de recomendación C, calidad de evidencia I*). Las indicaciones serían en enfermos controlados con dosis inaceptablemente elevadas de esteroides, aquellos que no se controlan o en los cuales no es posible descender la dosis de esteroides. Sin embargo, este tratamiento, elimina tanto autoanticuerpos, como inmunoglobulinas, albúmina y factores de la coagulación. Las complicaciones más frecuentes son escalofríos, reacciones alérgicas, fiebre e hipotensión. Muy rara vez edema pulmonar, y diátesis hemorrágica por déficit de plaquetas y de factores de coagulación, infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas. Mediante el procedimiento de la inmuoabsorción extracorpórea se extraen distintos componentes del plasma con menores complicaciones.

94,95

Fotoféresis extracorpórea

Consiste en la extracción de productos del plasma eliminando autoanticuerpos de manera más selectiva que la plasmaféresis. Está indicada en pénfigo resistente en los que falla la terapia convencional (*nivel de recomendación B, calidad de evidencia III*). Su efecto secundario más frecuente es la hipovolemia. Es costoso.^{72, 80}

Inmunoglobulinas intravenosas

Están indicadas como tratamiento coadyuvante de mantenimiento, seguro y efectivo, para casos resistentes en los que haya fallado otro método, así como para la inducción de remisión en las formas severas (*nivel de recomendación B, calidad de evidencia III*). Su mecanismo de acción consiste en que el organismo detecta un exceso de inmunoglobulinas e inicia un proceso catabólico de éstas, haciendo desaparecer los autoanticuerpos patogénicos. Se utiliza a dosis de 2 g/kg/mes dividido en 5 dosis de 0,4 g/kg con la que se obtienen respuesta en semanas permitiendo la reducción de otros tratamientos. La remisión clínica puede ser mantenida con la administración periódica de gammaglobulinas, las cuales bloquean los receptores Fc de las células reticuloendoteliales. En enfermos cardiacos pueden desencadenar una insuficiencia cardiaca e hipertensión y se han descrito casos de insuficiencia renal. Sus principales efectos secundarios son: escalofríos, taquicardia, hipertensión, mialgias y náuseas durante la infusión.^{72, 80, 96}

Otros fármacos

Se han administrado sulfasalazina y pentoxifilina como coadyuvantes, ya que disminuyen las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral alfa, obteniendo una rápida mejoría clínica.⁶⁵ En la actualidad, se están estudiando fármacos colinomiméticos (piridostigmina y carbacol) que actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa y son

agonistas indirectos de acetilcolina, debido a sus efectos antiacantolíticos.² La ciclosporina no aporta nada al tratamiento con corticoesteroides, por lo que no se recomienda.⁹⁷ La terapia con sales de oro se considera ineficaz en 15 a 28% de los pacientes, y se ha reportado que en 17 a 35% de ellos los efectos secundarios son suficientes para interrumpir el tratamiento.¹

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad se rige por recaídas y exacerbaciones. Existen cuatro posibles patrones de remisión: 1) respuesta rápida con remisión completa y permanente (17% de los casos); 2) respuesta lenta con remisiones parciales e intermitentes y recaídas de menor intensidad a las del cuadro inicial (37%); 3) respuesta intermitente (35%) y 4) resistencia al tratamiento (10%).^{1,3}

MORTALIDAD

La mortalidad, antes del advenimiento de los corticoesteroides era casi de 100%, pero hoy en día, varía de 5 a 15%, dependiendo del tipo clínico (menor mortalidad en el pénfigo con predominio en las mucosas) y las complicaciones, las cuales generalmente se relacionan con septicemia por *S. aureus*.¹

PARTE II. DESARROLLO DEL PROYECTO.

Planteamiento y Justificación del Problema

Justificación.

1.- En estudios previos se ha propuesto el papel preponderante de la inmunidad celular y humoral en el desarrollo del pénfigo vulgar. En un estudio previo se mostró la existencia de alelos en el gen CTLA4 en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar.

2.- El presente estudio pretende determinar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con polimorfismos del gen CTLA4.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con polimorfismos del gen CTLA4?

Objetivos

1. Determinar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con polimorfismos del gen CTLA4 (rs231775, rs3087243) en el pénfigo vulgar.
1. Determinar la frecuencia de variantes demográficas de pacientes mexicanos con polimorfismos rs231775 y rs3087243 del gen *CTLA4*.
2. Determinar las variables clínicas presentes en pacientes mexicanos con polimorfismos rs231775 y rs3087243 del gen *CTLA4*.
3. Determinar la respuesta terapéutica en pacientes mexicanos con polimorfismos rs231775 y rs3087243 del gen *CTLA4*.

Hipótesis

1.- Si la presencia de polimorfismos de CTLA4 se relaciona con recaída o con requerimiento de manejo hospitalario (mala respuesta al tratamiento), entonces consideraremos a dicho polimorfismo como un factor de riesgo para mal pronóstico en pénfigo vulgar.

Metodología. Diseño del estudio: Es un estudio de casos y controles, donde los casos serán los pacientes positivos a un polimorfismo, mientras que los controles serán los pacientes que no expresen dicho polimorfismo.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes que durante el estudio o en fechas pasadas hayan sido diagnosticado con pénfigo vulgar confirmado por criterios clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos.
2. Población mestiza mexicana (sujeto nacido en México, con padres y abuelos mexicanos).
3. Pacientes a los que se les realizó genotipificación, logrando clasificarlos en homocigotos o heterocigotos para polimorfismos rs 231775 y rs 3087243.

Criterios de no inclusión.

1. Pacientes con expedientes clínicos con datos incompletos.
2. Pacientes con otra enfermedad inmunológica.

Variables.

Variable	Categoría	Escala de medición	Operacionalización
Distribución alélica	Nominal	Homocigoto silvestre, heterocigoto, homocigoto mutado).	Según lo obtenido en la genotipificación
Distribución genotípica	Nominal	AA, AG, GG, AT, TT	Según lo obtenido en la genotipificación
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Según edad en el momento de su primer consulta
Sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Femenino, masculino	Según sexo biológico de pertenencia
Ocupación	Cualitativa	Comerciante,	Según el puesto que ocupe en

	nominal	chofer, constructor, etc.	el momento de la encuesta
Estado civil	Cualitativa nominal	Soltero, casado, divorciado, viudo	Según el estado en que se encuentre en el momento de la encuesta
Escolaridad	Cualitativa nominal	Primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura, maestría	Último periodo escolar completo
Lugar de origen y residencia	Cualitativa nominal	Distrito Federal, Estado de México, etc.	Según la residencia en el momento de la encuesta
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Positivo, negativo	Según la adicción que practique por lo menos una vez por semana en el momento de ser encuestado
Alcoholismo	Cualitativa nominal	Positivo, negativo	Según la adicción que practique por lo menos una vez por semana en el momento de ser encuestado
Toxicomanías	Cualitativa nominal	Positivo, negativo	Según la adicción que practique por lo menos una vez por semana en el momento de ser encuestado
Comorbilidades	Cualitativa	Diabetes mellitus 2,	Enfermedades diagnosticadas

	nominal	Hipertensión arterial, hipotiroidismo, etc.	previas a su primer consulta
Antecedentes heredofamiliares	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo, negativo	Familiar de primer grado con diagnóstico de pénfigo vulgar
Edad de inicio y diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Años	Edad de aparición de la primera lesión de pénfigo vulgar. Y edad en la que se realizó diagnóstico clínico o histopatológico
Topografía de inicio de la enfermedad	Cualitativa nominal	Piel cabelluda, mucosas	Topografía de aparición de la primera lesión de pénfigo vulgar
Afectación de mucosas y ungueal	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo, negativo	Presencia de lesiones en mucosas o ungueales en su primer consulta
Dosis acumulada de esteroides, en fases de control, consolidación, remisión, recaída, exacerbación	Cuantitativa discreta	Gramos	Dosis diaria de esteroide (prednisona) multiplicada por el número de días de administración
Tiempo de duración de fases de control, consolidación, remisión, recaída, exacerbación	Cuantitativa discreta	Días	Número de días en las que permanece en cada fase de respuesta terapéutica
Tratamientos adyuvantes tópicos y	Cualitativa	Positivo, negativo	Aplicación de tratamientos

sistémicos en fases de control, consolidación, remisión, recaída, exacerbación.	nominal dicotómica		tópicos o sistémicos adicionales a los esteroides indicados por el dermatólogo para el pénfigo vulgar
Hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo, negativo	Requerimiento de cuidados intrahospitalarios durante todo su historial clínico
Complicaciones: sepsis o muerte	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo, negativo	Descripción de dichas complicaciones en su historial clínico
Estudios de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, creatinina, amino transferasa de aspartato, amino transferasa alanina y deshidrogenasa láctica.	Cuantitativa discreta	U/L, mg/dl, g/dl, %	Se incluyeron las cifras más alteradas halladas en su historial clínico

Población estudiada.

Los pacientes con pénfigo vulgar fueron reclutados de la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México. Todos los sujetos fueron de raza mestiza mexicana. Todos los casos fueron diagnosticados por expertos del servicio mencionado (Ver Criterios de selección), a los cuales se les realizó genotipificación, clasificándolos como homocigotos o heterocigotos para los polimorfismos rs3087243 y rs231775. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México con número DI/12/109/4/56.

Tamaño de la Muestra.

Se estima que la proporción esperada de polimorfismos de CTLA-4 en la población candidata a ser incluida es del 30% ($P1 = 0.30$).

El incremento mínimo del riesgo que se requiere detectar es de 3 ($OR = 3$). El riesgo α es de 0.05 (bilateral) y el riesgo beta es de 0.10 (potencia $1 - \beta = 0.90$).

El número de sujetos necesarios para estimar un OR es de 43. Se llevará a cabo un método de muestreo no probabilístico, de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

Genotipificación del Gen CTLA4.

1. Como se determinó en la Fase 1 del proyecto CTLA4 en pénfigo vulgar, la genotipificación de *CTLA4* se realizó a partir de una muestra de ADN que se aislará del paquete leucocitario de una muestra de sangre periférica obtenida por punción venosa.
2. El volumen de sangre que se obtuvo fue de 5mL, el cual se depositó en tubo con EDTA (tubo de biometría hemática). La muestra de sangre periférica se identificó con las iniciales y/o clave del paciente, número de expediente y diagnóstico.
3. Se diseñaron los oligonucleótidos con la secuencia correspondiente a la región de interés de acuerdo a las características del fabricante.
4. Se amplificó la muestra mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
5. La genotipificación se llevó a cabo mediante la tecnología de Hi-Res Melting® (HRM) y secuenciación automatizada.

Procedimiento:

1. Se tomaron muestras de sangre periférica de pacientes con pénfigo vulgar posteriormente se extrajo DNA según la técnica descrita en el apartado se visualizó la cantidad de DNA por electroforesis, los fragmentos de PCR fueron purificados por elusión de muestras por Quiaex II, posteriormente se llevó a cabo la reacción de secuenciación y se purificaron los productos de extensión del Gen CTLA-4, se

diseñaron los oligonucleótidos específicos para la reacción codificante del gen para análisis por *High Resolution Melting*.

A partir de muestras de sangre venosa anticoaguladas con EDTA se procedió a la extracción de ADN utilizando el método salino como sigue:

Se obtuvo el paquete leucocitario mediante centrifugación (3,000 rpm x 5 min), inmediatamente se les agregó una solución de TTS (Tris-Tritón-Sacarosa; Tris 0.01M, Tritón 1%, Sacarosa 0.3M), se agitó y se sometió a centrifugación durante 2 min a 10,000 r.p.m.; se desechó el sobrenadante y se repitió el procedimiento 3 veces. Al botón celular se adicionó 570µL de NaCl 5mM, se agitó durante dos minutos, posteriormente se le añadieron 30µL de SDS al 10% y se procedió a agitar cinco minutos, finalmente se agregaron 200µL de NaCl concentrada y se agitó durante diez minutos.

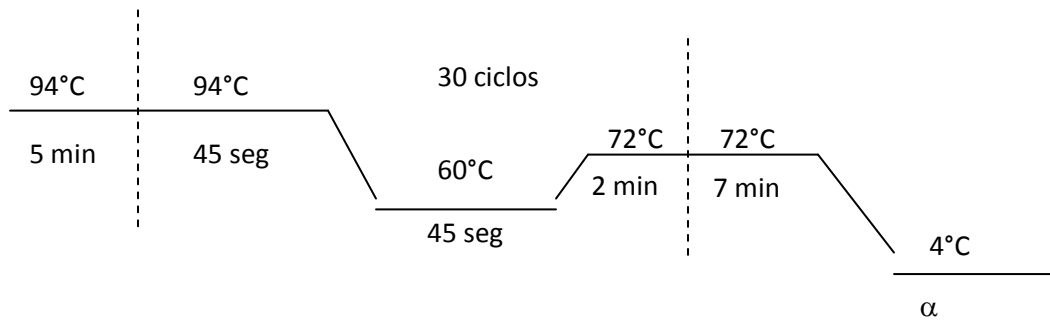
Posteriormente se sometieron a centrifugación durante veinte minutos a 11,000 rpm a 4°C, se decantó el sobrenadante en un tubo estéril y se le adicionaron 2 ml de etanol al 100%. El ADN obtenido se lavó con etanol al 70% e inmediatamente se re-suspendió en 200 µl de agua inyectable y se congeló a 4°C.

Cuantificación de ADN.

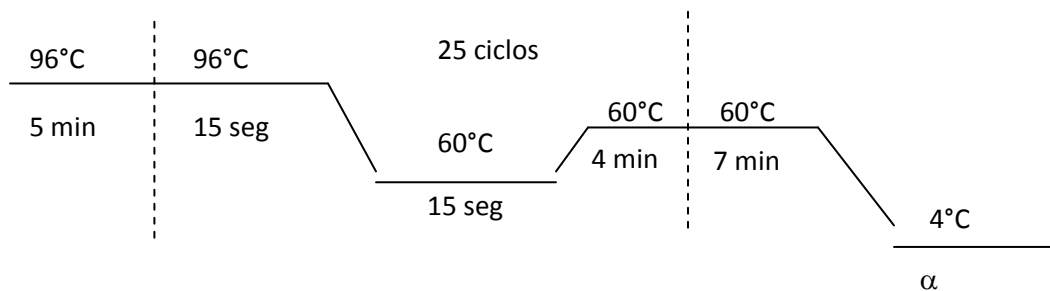
La cuantificación de ADN se realizó mediante espectrofotometría, utilizándose una celda de cuarzo de 1mL y el espectrofotómetro JENWAY 6305. Cada una de las muestras se agitó durante 30 segundos, se tomaron 5µL de volumen y se diluyeron en 995 µL de agua inyectable, posteriormente cada una de las diluciones se agitó durante 30 segundos y se procedió a la lectura en el espectrofotómetro, a 260nm con un factor de dilución igual a 200. A la par se validó la calidad de ADN con la relación 260/280 obteniéndose valores de 1.7-1.9. Así mismo se corroboró ADN de alto peso molecular al correr una electroforesis de agarosa al 1%, con un voltaje de 80, obteniéndose ADN no fragmentado y de alto peso.

Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR).

Se diseñaron los oligonucleótidos correspondientes se somete a Blast (NLM) para evitar productos inespecíficos. Para los cuales se estandarizaron las siguientes condiciones de PCR de punto final.



Para confirmar el 100% de homología se sometieron controles sanos a secuenciar bajo las siguientes condiciones, utilizando Big Dye v 3.1 en un secuenciador ABI 310



Confirmada la secuencia las muestras de pacientes se sometieron a *screening* del SNP utilizando la tecnología de High Resolution Melting (HGM) utilizando las siguientes condiciones:

Componente	Volumen para una reacción (µL)
H ₂ O (LightScanner Reagent Grade Water Idaho Technology Inc.)	3,44
LC Green TM Plus+ Gene Scanning Reagent 10X Solution (Bio Chem)	1
Buffer Mix (BioTecMol)	1
dNTPs (PROMEGA)	1
Oligonucleótido Sentido	0,5
Oligonucleótido Antisentido	0,5
Taq (Amplificasa BioTecMol)	0,06
ADN	2 (0.1 ng de ADN)
MgCl ₂ [30mM] (BioTecMol)	0,5

Una vez preparadas las mezclas de reacción, se colocaron en los capilares LightCycler® Capillaries (Roche) de 20µL de capacidad, diseñados específicamente para el equipo LightScanner® 32 System. Utilizando el siguiente programa de ciclaje:

PROGRAMA	PASO	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO	ADQUISICIÓN	CICLOS
DESNATURALIZACIÓN	INICIAL	95	1 min.	-	1
AMPLIFICACIÓN	DESNATURALIZACIÓN	95	5 seg	CUANTIFICACIÓN	50
	ALINEAMIENTO	61	17 seg		
	ELONGACIÓN	72	30 seg	SENCILLO	
PRE-HRM	1	95	5 seg	-	1
	2	40	30 seg		
HRM	TEMPERATURA 1	50	PREDE- TERMI- NADO	HIGH-RES MELT	1

Para rs231775: Fueron 5 pacientes heterocigotos (CT-11%),13 homocigotos (TT-30%) y 26 pacientes silvestres (CC-59%).

Para rs3087243: Fueron 5 pacientes heterocigotos (GA-11%), 12 homocigotos (AA-27%) y 27 pacientes silvestres (GG-62%).

Como era de esperarse, se encontró que la población estudiada en su mayor porcentaje son pacientes de genotipo silvestre. En el polimorfismo rs231775 y en el polimorfismo rs3087243 se detectaron 10 pacientes heterocigotos en total.

De los cuales por motivos administrativos, solo se lograron recabar expedientes completos de 4 pacientes heterocigotos y 14 silvestres para el polimorfismo rs231775; así como, 3 expedientes de pacientes heterocigotos y 13 silvestres para el polimorfismo rs3087243.

Análisis estadístico.

Las frecuencias de las variables demográficas, clínicas, terapéuticas y de estudios de laboratorio de los polimorfismos estudiados en pacientes se obtuvieron por conteo directo. El análisis comparativo para las variables cualitativas se calculó por medio de la Chi cuadrada y la prueba de Fisher, así como las variables cuantitativas mediante la U de Mann Whitney (por distribución no normal). Para determinar riesgo de mal pronóstico en

relación a la presencia de polimorfismo se realizó razón de Momios con un intervalo de confianza del 95% y valores de P significativos cuando sean menores de 0.05.

Recursos.

Los recursos (papelería necesaria para las hojas de colección de datos, lápices y plumas), fue financiado por el Investigador responsable. El procesamiento de las muestras se llevó a cabo en el servicio de Genética.

Aspectos Éticos y de Bioseguridad.

Se garantizó la autonomía del paciente solicitando la firma de una carta de consentimiento, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto redunde en la calidad de su atención. La investigación se clasificó como de riesgo mínimo.

Se adjunta la carta de consentimiento informado, que contendrá los propósitos y objetivos de la investigación, los beneficios y posibles molestias e inconvenientes de la participación del paciente y sus familiares, así como también el derecho de retirarse en cualquier momento y por cualquier motivo de la investigación, sin verse perjudicada su atención médica.

Relevancias y expectativas.

1.- De este trabajo se espera determinar la correlación entre la presencia de polimorfismos en el gen CTLA-4 en pacientes mexicanos con diagnóstico de Pénfigo Vulgar y su presentación clínica así como respuesta terapéutica.

Resultados

En la siguiente tabla podemos observar los datos obtenidos tanto de pacientes heterocigotos como silvestres de ambos polimorfismos. Para fines descriptivos, a los pacientes heterocigotos se les llamará polimorfismo positivo (casos), y a los pacientes silvestres u homocigotos se les llamará polimorfismos negativos (controles). (Tabla 1)

VARIABLE	rs3087243		rs231775	
	CASOS	CONTROLES	CASOS	CONTROLES
Total	3	13	4	14
Femenino	1 (33%)	4(31%)	0	4 (14%)
Masculino	2 (67%)	9 (69%)	4 (100%)	10 (86%)
Edad	52 ± 8.66	50.84 ± 10.08	38.75 ± 12.55	49.54 ± 9.27
Tabaquismo	0	2 (15%)	1 (25%)	2 (14%)
Alcoholismo	1 (33%)	3 (23%)	0	1 (7%)
Toxicomanías	0	1 (8%)	0	1(7%)
Comorbilidades	3 (100%)	6 (46%)	1 (25%)	6 (43%)
Edad de inicio	45.66 ± 9.5	43.2 ± 9.19	<u>35.5 ± 9.67</u>	<u>43.92 ± 8.99</u>
Edad de diagnóstico	46.3 ± 10.5	45.15 ± 9.59	<u>35.5 ± 9.67</u>	<u>45.35 ± 9.34</u>
AHF	0	1 (8%)	0	1 (7%)
% SCA	21.66 ± 35.79	24.8 ± 22.72	32 ± 36.54	30.28 ± 31.71
Afectación mucosas	<u>3 (100%)</u>	<u>8 (62%)</u>	<u>3 (75%)</u>	<u>9 (69%)</u>
Afectación ungueal	1 (33%)	1 (8%)	0	2 (14%)
FASE DE CONTROL				
Total	<u>2 (67%)</u>	<u>11 (85%)</u>	<u>2 (50%)</u>	<u>12 (86%)</u>
Tiempo (días)	51	52	90	45
DTAE (gramos)	47.73	2.99	0.95	3.72
Tópico adyuvante	2 (100%)	6 (55%)	2 (100%)	7 (58%)
Sistémico adyuvante	2 (100 %)	10 (90%)	1 (50%)	11 (92%)
FASE DE CONSOLIDACIÓN				
Total	2 (67%)	12 (92%)	2 (50%)	13 (93%)
Tiempo (días)	165	133	176	106.38
DTAE (gramos)	5.58	3.96	4.71	3.06
Tópico adyuvante	1 (50%)	4 (33%)	1 (50%)	3 (23%)
Sistémico adyuvante	0	10 (83%)	2 (100%)	11 (85%)

FASE DE REMISIÓN				
Total	<u>2 (67%)</u>	<u>11 (85%)</u>	<u>3 (75%)</u>	<u>13 (93%)</u>
Tiempo (días)	160.5	201.1	250	187.38
DTAE (gramos)	3.45	21.86	1.97	2.73
Tópico adyuvante	1(50%)	6 (55%)	0	5 (38%)
Sistémico adyuvante	1(50%)	8 (73%)	3 (100%)	8(62%)
FASE DE RECAÍDA				
Total	0	2 (15%)	1 (25%)	4 (29%)
Tiempo (días)	0	376	210	243.5
DTAE (gramos)	0	13.52	1.65	7.56
Tópico adyuvante	0	1 (50%)	0	3 (75%)
Sistémico adyuvante	0	2 (100%)	0	4 (100%)
FASE DE EXACERBACIÓN				
Total	1 (33%)	4 (31%)	0	4 (29%)
Tiempo (días)	37	343.5	0	270
DTAE (gramos)	4.5	5.85	0	3.86
Tópico adyuvante	1 (100%)	4 (100%)	0	4 (100%)
Sistémico adyuvante	1 (100%)	4 (100%)	0	4 (100%)
Hospitalización	<u>1 (33%)</u>	<u>2 (15%)</u>	<u>1(33%)</u>	<u>4 (29%)</u>
LABORATORIOS				
TOTAL	2 (67%)	9 (69%)	3 (75%)	12 (86%)
Hemoglobina				
Normal	1 (50%)	6 (67%)	2 (67%)	9 (75%)
Disminuido	0	2 (22%)	0	1 (8%)
Elevado	1(50%)	1 (11%)	1 (33%)	2 (17%)
Hematocrito				
Normal	1 (50%)	6 (67%)	1(33%)	9 (75%)
Disminuido	0	2 (22%)	0	1 (8%)
Elevado	1(50%)	1 (11%)	2 (67%)	2 (17%)
Leucocitos				
Normal	1 (50%)	7 (78%)	1(33%)	4 (33%)
Disminuido	0	2 (22%)	0	0
Elevado	1(50%)	0	2 (67%)	8 (67%)
Plaquetas				
Normal	2 (100%)	7 (78%)	3 (100%)	10 (83%)
Disminuido	0	0	0	1 (8.3%)
Elevado	0	2 (22%)	0	1 (8.3%)

Creatinina				
Normal	1 (50%)	7 (78%)	3 (100%)	9 (75%)
Disminuido	0	0	0	0
Elevado	1(50%)	2 (22%)	0	3 (25%)
TGO				
Normal	2 (100%)	8 (89%)	2 (67%)	10 (83%)
Disminuido	0	0	1 (33%)	0
Elevado	0	1 (11%)	0	2 (17%)
TGP				
Normal	2 (100%)	7 (78%)	2 (67%)	9 (75%)
Disminuido	0	0	1 (33%)	0
Elevado	0	2 (22%)	0	3 (25%)
GGT				
Normal	2 (100%)	5 (62%)	3 (100%)	8 (73%)
Disminuido	0	0	0	0
Elevado	0	3 (38%)	0	3 (27%)
DHL				
Normal	2 (100%)	2 (33%)	1 (50%)	7 (70%)
Disminuido	0	0	0	0
Elevado	0	4 (67%)	1 (50%)	3 (30%)

TOPOGRAFÍA DE INICIO					
VARIABLE	rs3087243		rs231775		
Topografía de inicio	Casos	Mucosa oral	33%	Piel cabelluda	50%
		Axilas	33%	Mucosa oral	25%
Genitales		33%	Tronco	25%	
Controles	Piel cabelluda	61%	Piel cabelluda	61%	
	Mucosa oral	23%	Mucosa oral	23%	
	Tronco	8%	Tronco	8%	
	Extremidades inferiores	8%	Extremidades inferiores	8%	

Respecto al **polimorfismo rs3087243**, se incluyeron 3 pacientes polimorfismos positivos, de los cuales se encuentra 1 femenino (33%) y 2 masculinos (67%). Así como 13 pacientes polimorfismos negativos, de los cuales se encuentran 4 femeninos (31%) y 9 masculinos (69%). (Gráficos 1 y 2)

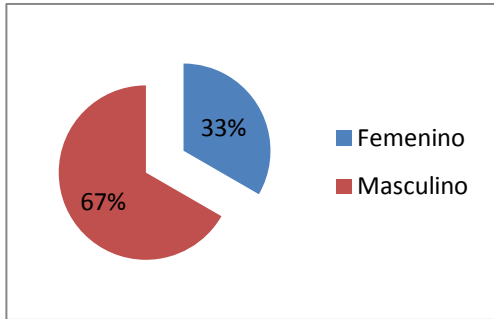


Gráfico 1: Pacientes polimorfismo positivos por género.

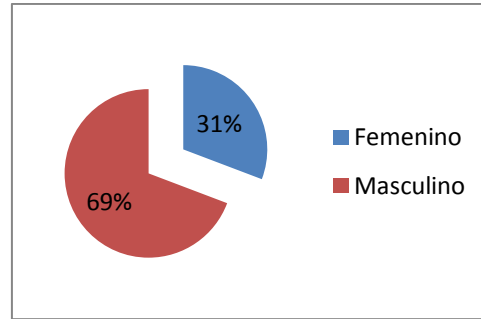


Gráfico 2: Pacientes polimorfismo negativos por género.

La edad en los pacientes polimorfismo positivos fue de un promedio de 52 años, con una desviación estándar de ± 8.66 . A diferencia de los pacientes polimorfismo negativos con promedio de 50.84 años, con una desviación estándar de ± 10.08 .

En cuanto al lugar de origen, los 3 pacientes polimorfismos positivos, provenían de diferentes estados del país: Guerrero (1), Guanajuato (1), Estado de México (1). (Gráfico 3)

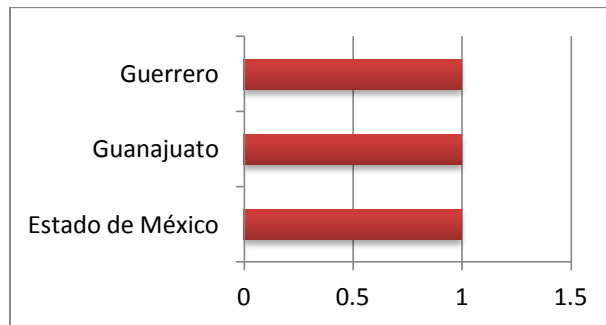


Gráfico 3: Pacientes polimorfismo positivos por lugar de origen.

Los pacientes polimorfismo negativos, eran originarios de 5 estados: Veracruz (1), Puebla (1), Distrito Federal (2), Michoacán (3), predominando el Estado de México con 6 casos. (Gráfico 4)

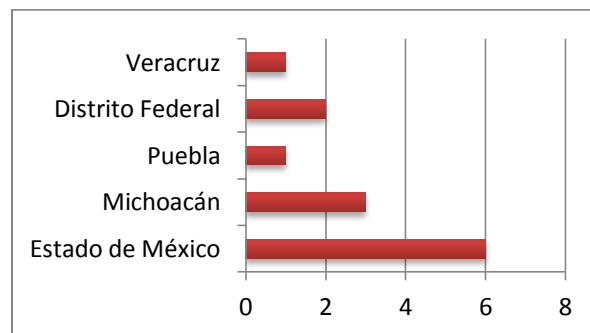


Gráfico 4: Pacientes polimorfismo negativos por lugar de origen.

De acuerdo al lugar de residencia en los pacientes polimorfismo positivos cambio en 2 de los 3 de los casos, ubicándose en: Estado de México (1), Hidalgo (1), Distrito Federal (1). (Gráfico 5)

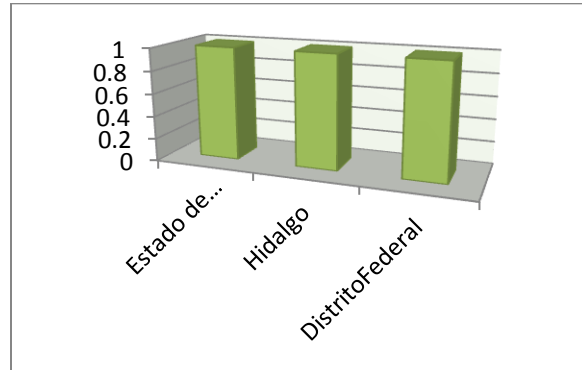


Gráfico 5: Pacientes polimorfismo positivos por lugar de residencia.

De acuerdo al lugar de residencia en los pacientes polimorfismo negativos predomina el Estado de México con 7 casos (54%), siguiendo en frecuencia el Distrito Federal 2 casos (15%). (Gráfico 6)

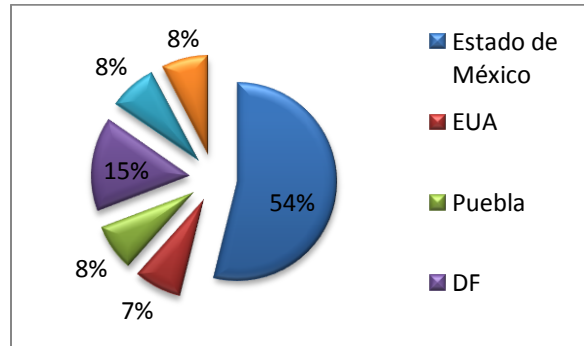


Gráfico 6: Pacientes polimorfismo negativos por lugar de residencia.

De acuerdo a la ocupación de los pacientes polimorfismo positivos se presentan los siguientes casos: 2 comerciantes (67%), 1 desempleado (33%); (Gráfico 7). Y en los pacientes polimorfismo negativos predominan: 3 amas de casa (23%), 2 comerciantes (15%), 2 choferes (15%), 2 campesinos (15%), así como 1 instructor (8%), 1 ingeniero industrial (8%), 1 empleado (8%) y 1 desempleado (8%). (Gráfico 8)

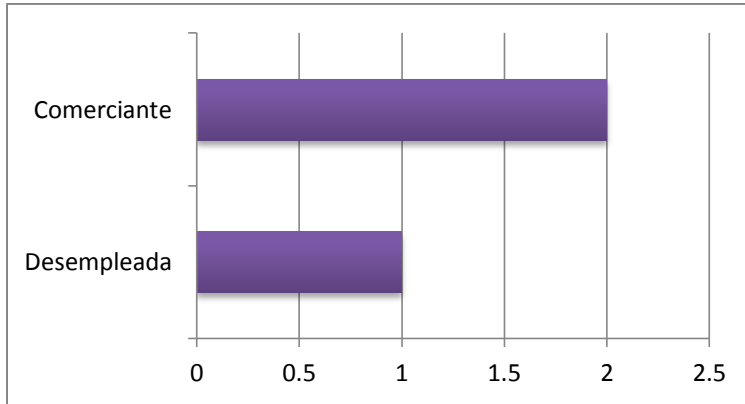


Gráfico 7. Pacientes polimorfismo positivos por ocupación.

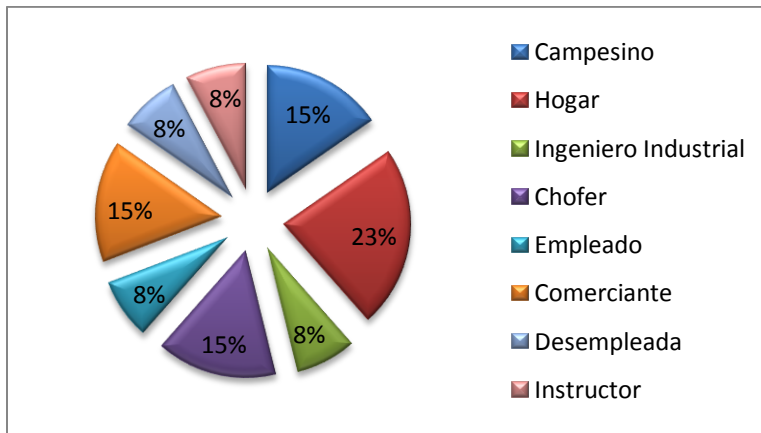


Gráfico 8: Pacientes polimorfismo negativos por ocupación.

De acuerdo al estado civil de los pacientes polimorfismo positivos se encontraron: 2 casados (67%), 1 soltero (33%). Y en los pacientes polimorfismo negativos: 9 casados (69%), 2 solteros (15%), 1 divorciado (8%) y 1 viudo (8%). (Gráficos 9 y 10)

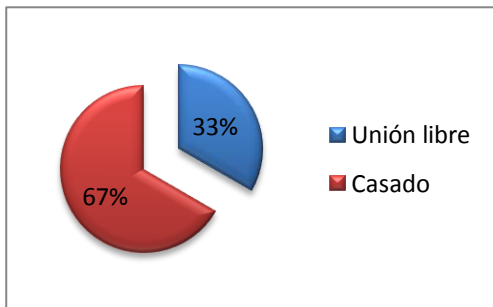


Gráfico 9: Pacientes polimorfismo positivos por estado civil.

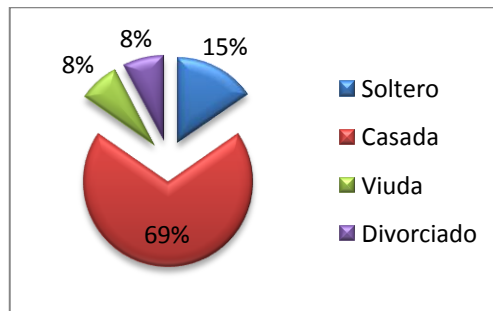


Gráfico 10: Pacientes polimorfismo negativos por estado civil.

De acuerdo a la escolaridad en los pacientes polimorfismo positivos, se reporta: 1 con primaria (33%), 2 con secundaria (67%). Y en los pacientes polimorfismo negativos: 6 con

primaria (46%), 3 con secundaria (23%), 2 con preparatoria (15%), 1 con licenciatura (8%), 1 con maestría (8%). (Gráfico 11 y 12)

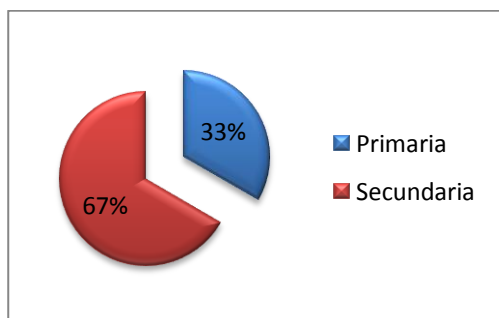


Gráfico 11: Pacientes polimorfismo positivos por escolaridad.

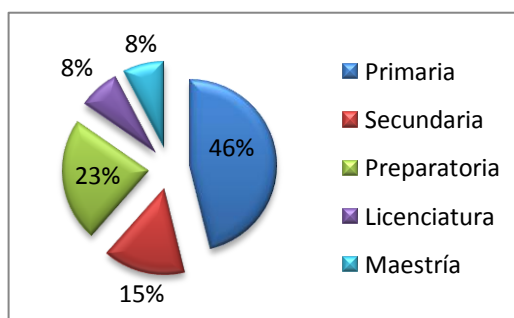


Gráfico 12: Pacientes polimorfismo negativos por escolaridad.

En cuanto a tabaquismo, ningún paciente polimorfismo positivo resulto positivo; sin embargo en pacientes polimorfismo negativo resultaron: 2 positivos (15%) y 11 negativos (85%). (Gráfico 13)

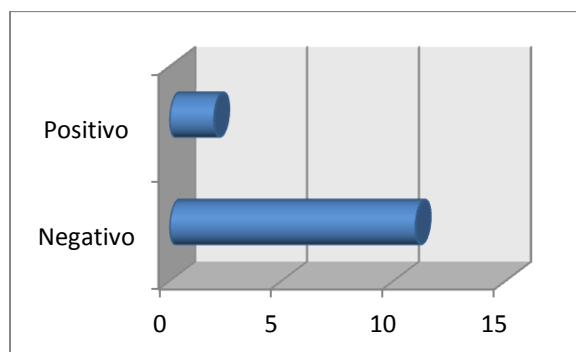


Gráfico 13: Pacientes polimorfismo positivos con tabaquismo.

En cuanto a alcoholismo, los resultados en los pacientes polimorfismo positivos fueron: 1 con alcoholismo positivo (33%), 2 negativos (67%). Y en los pacientes polimorfismo negativos 3 resultaron positivos (23%) y 10 negativos (77%). (Gráficos 14 y 15)

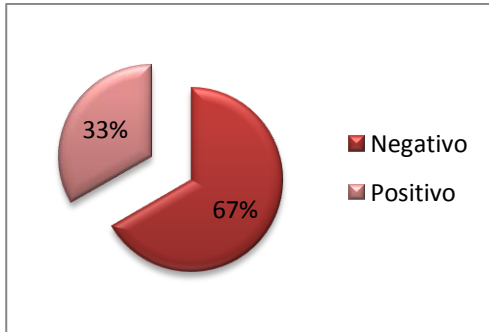


Gráfico 14: Pacientes polimorfismo positivo con alcoholismo.

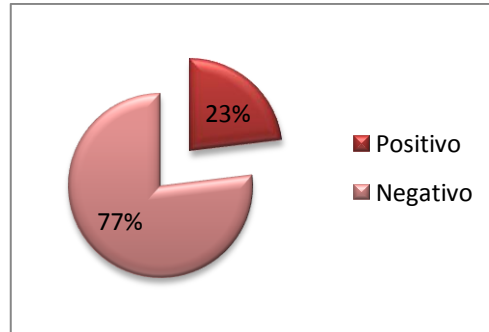


Gráfico 15: Pacientes polimorfismo negativos con alcoholismo.

En cuanto a toxicomanías, se encontró que en los pacientes polimorfismo positivos fueron todos negativos. Sin embargo en los pacientes polimorfismo negativos solo 1 fue positivo (8%) y el resto negativo (92%). (Gráfico 16)

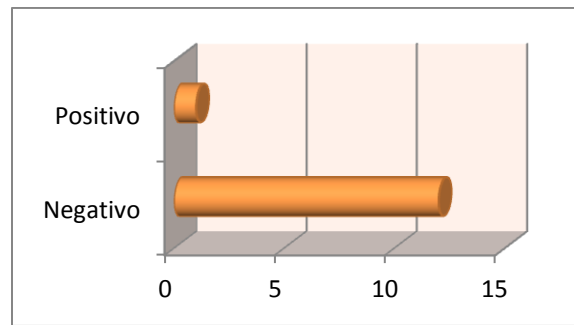


Gráfico 16: Pacientes polimorfismo negativos con toxicomanías.

La presencia de comorbilidades se encontró en los 3 pacientes polimorfismo positivos (100%): Diabetes mellitus tipo 2 (1), hipertensión arterial sistémica (1) y osteoporosis (1). De los pacientes polimorfismo negativos, 6 presentaron comorbilidades (46%) y 7 fueron negativos (54%); de los casos positivos se encontró: 1 con diabetes mellitus (16.6%), 1 con hipertensión arterial sistémica (16.6%), 2 con ambas (33.3%), 1 con neuropatía (16.6%) y 1 con hipotiroidismo (16.6%). (Gráficos 17 y 18)

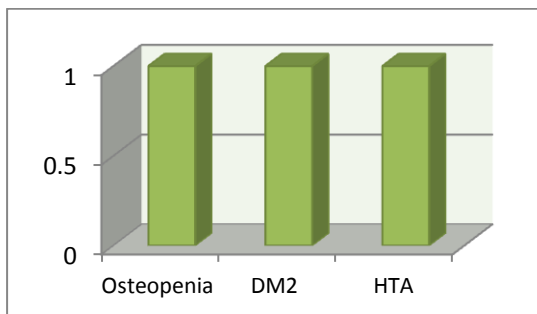


Gráfico 17: Comorbilidades en pacientes polimorfismo positivos.

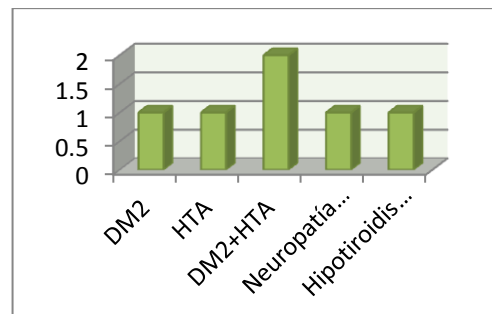


Gráfico 18: Comorbilidades en pacientes polimorfismo negativos.

De acuerdo a la edad de inicio del pénfigo en los pacientes polimorfismos positivos el promedio de edad fue de 45.66 con una desviación estándar de ± 9.5 . Y en los pacientes polimorfismo negativos el promedio de edad fue de 43.2 con una desviación estándar de ± 9.19 . (Gráfico 19 y 20)

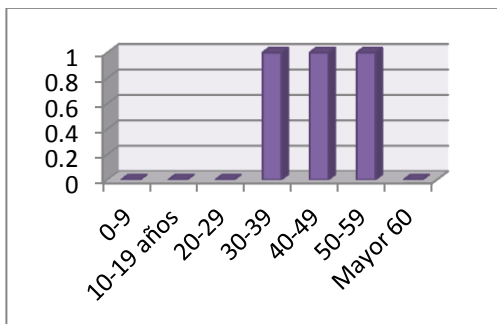


Gráfico 19: Edad de inicio en pacientes polimorfismo positivos.

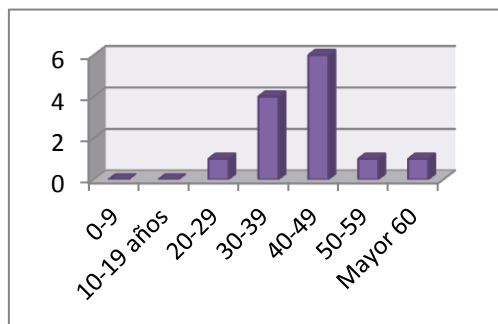


Gráfico 20: Edad de inicio en pacientes polimorfismo negativos.

De acuerdo a la edad de diagnóstico de pénfigo, la edad promedio en pacientes polimorfismo positivos fue de 46.3, con una desviación estándar de ± 10.5 . Y en pacientes polimorfismo negativos la edad promedio fue de 45.15, con una desviación estándar de ± 9.59 . (Gráfico 21 y 22)

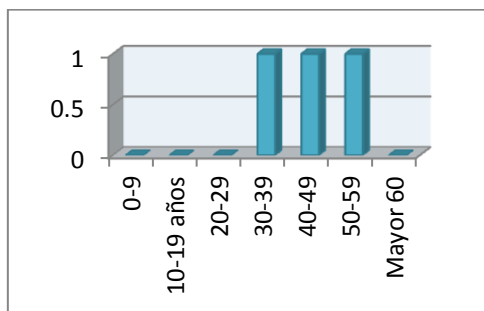


Gráfico 21: Edad de diagnóstico en pacientes polimorfismo positivos.

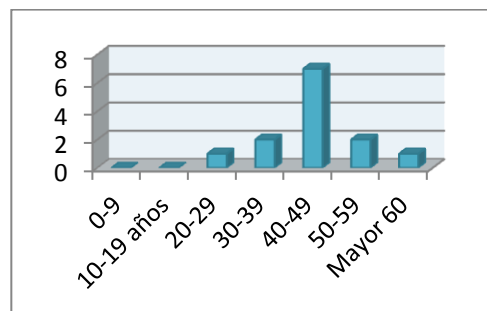


Gráfico 22: Edad de diagnóstico en pacientes polimorfismo negativos.

La topografía de inicio en los pacientes polimorfismo positivos fue variable: 1 fue en mucosa oral (33%), otro en genital (33%) y el tercero en axilas (33%). En cambio en los pacientes polimorfismo negativos predominó el inicio en piel cabelluda con 8 casos (61%), seguido por mucosa oral con 2 pacientes (23%), 1 en tronco (8%), 1 en extremidades inferiores (8%). (Gráfico 23 y 24).

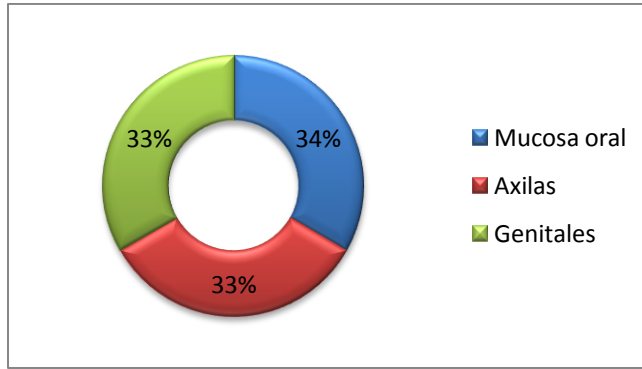


Gráfico 23: Topografía de inicio en pacientes polimorfismo positivos.

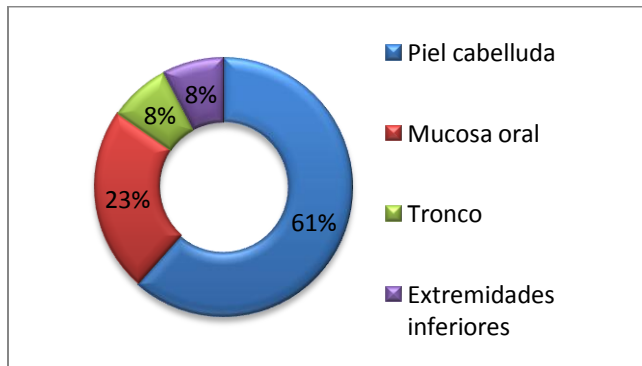


Gráfico 24: Topografía de inicio en pacientes polimorfismo negativos.

De acuerdo a los antecedentes heredofamiliares, ninguno de los pacientes polimorfismo positivos presento antecedentes; sin embargo en los pacientes polimorfismo negativos, uno presento un familiar de primera línea con pénfigo (8%). (Gráfico 25)

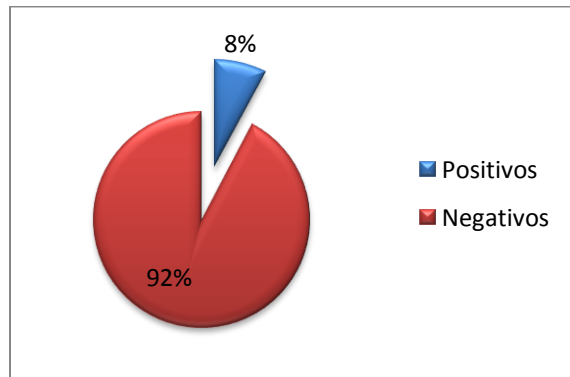


Gráfico 25: Antecedentes heredofamiliares en pacientes polimorfismo negativos

De acuerdo a la superficie corporal afectada (SCA) se encontró que en los pacientes polimorfismo positivos, el promedio fue de 21.66, con una desviación estándar de ± 35.79 ; presentando 2 casos con $<20\%$ y solo un caso con 63% de SCA. Y en los pacientes

polimorfismo negativos el promedio fue de 24.80, con una desviación estándar de ± 22.72 . Presentando 7 casos con <20% de SCA, seguida por <60% con 4 casos. (Gráfico 26 y 27)

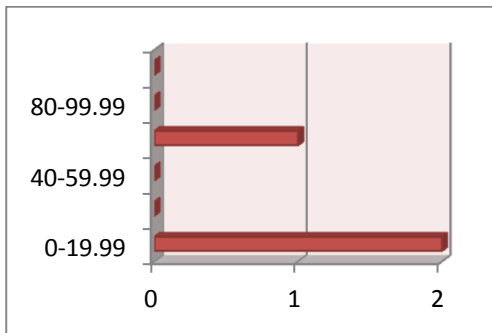


Gráfico 26: SCA en pacientes polimorfismo positivos.

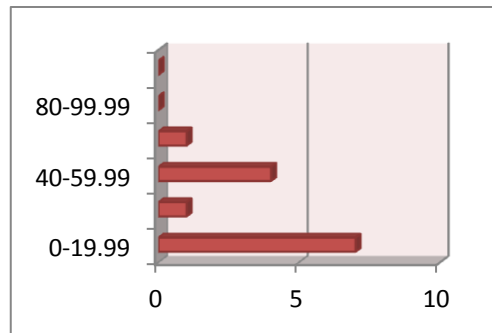


Gráfico 27: SCA en pacientes polimorfismo negativo.

La afectación a mucosas se presentó en el 100% de los pacientes polimorfismo positivos: 2 con afectación oral y 1 con afectación en todas las mucosas; en cambio, en los pacientes polimorfismo negativos se presentaron 8 casos (62%), de estos: 7 con afectación oral (87%) y 1 genital (13%). (Gráfico 28 y 29)

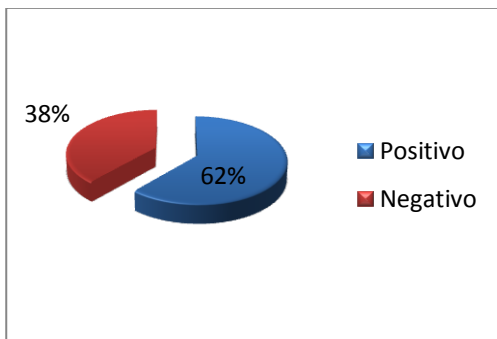


Gráfico 28: Afectación de mucosas en pacientes polimorfismo positivos

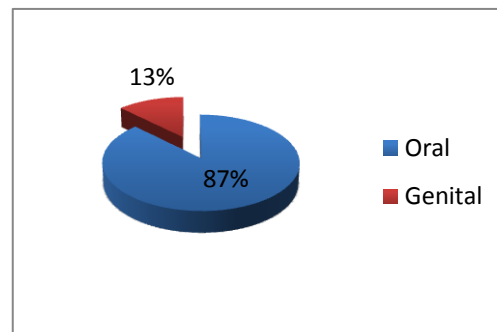


Gráfico 29: Afectación de mucosas en pacientes polimorfismo negativos

La afectación ungueal se presentó en un paciente polimorfismo positivo (33%), y un paciente polimorfismo negativo (8%). (Gráfico 30 y 31)

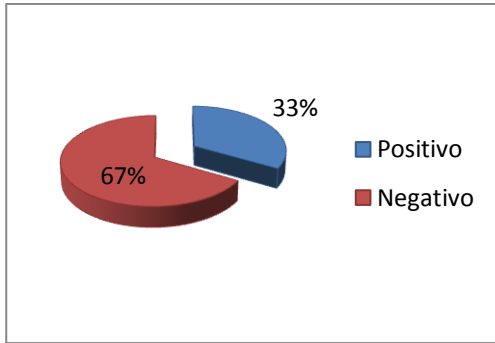


Gráfico 30: Afectación ungueal en pacientes polimorfismo positivos.

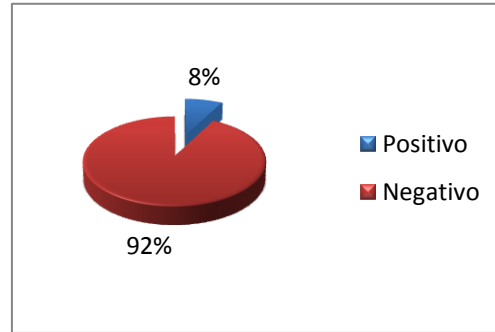


Gráfico 31: Afectación ungueal en pacientes polimorfismo negativos.

En el polimorfismo rs3087243, los pacientes polimorfismo positivos en fase de control fueron 2 (67%) de 3. Y de los pacientes polimorfismo negativos fueron 11 (85%) de 13. (Gráfico 32 y 33)

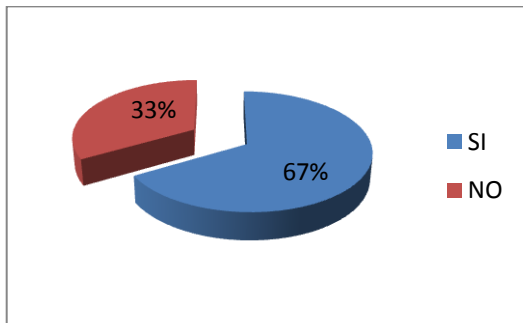


Gráfico 32: Fase de control en pacientes polimorfismo positivos.

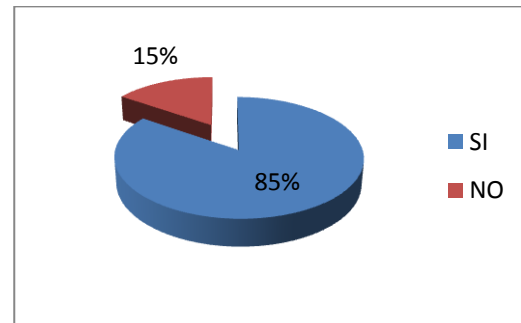


Gráfico 33: Fase de control en pacientes polimorfismo negativos.

El tiempo para alcanzar la fase de control (FC) fue en promedio de 951 días en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 2 pacientes en este rubro, sin embargo uno de ellos se automedicó 50 mg de prednisona durante 5 años, lo que modifica de manera importante esta variable. En los pacientes polimorfismo negativos resultó un promedio de 52 días para alcanzar esta fase de control (FC), tomando en cuenta solo a 11 de los 13 pacientes de este grupo, debido a que 2 pacientes no presentaron fase de control. (Gráfico 34 y 35)

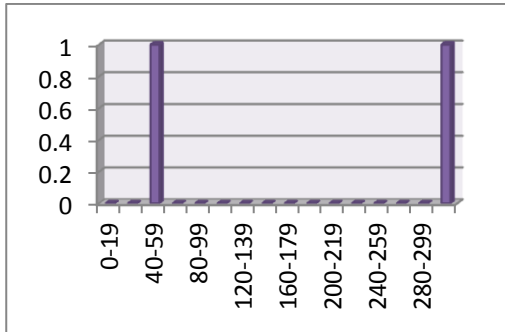


Gráfico 34: Tiempo de fase de control en pacientes polimorfismo positivos

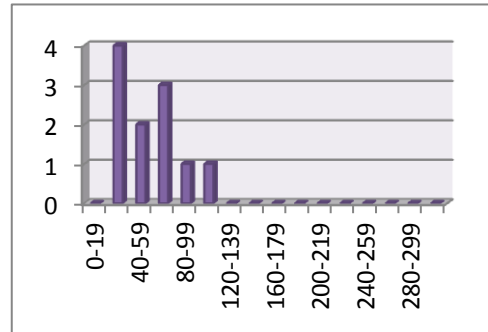


Gráfico 35: Tiempo de fase de control en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en la fase de control (FC) fue de 47.73 gramos en los pacientes polimorfismo positivos, alterada igualmente por el paciente antes mencionado. Y en los pacientes polimorfismo negativos es de 2.99 gramos. (Gráfico 36 y 37)

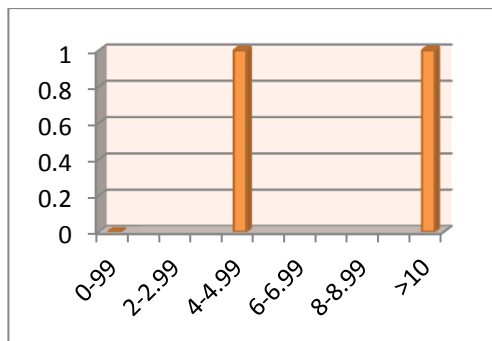


Gráfico 36: DTAE en pacientes polimorfismo positivos.

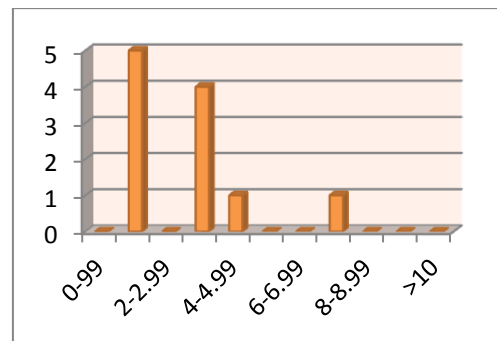


Gráfico 37: DTAE en pacientes polimorfismo negativos.

El uso de tratamientos tópicos adyuvantes se presentó en los 2 (100%) pacientes polimorfismo positivos con fase de control (FC). Y en los pacientes polimorfismo negativos 6 (55%) usaron tratamientos tópicos adyuvantes: 4 de ellos con 1 tratamiento, 1 con 2 tratamientos, 1 con 3 tratamientos tópicos; contra 5 pacientes (45%) que no aplicaron dicha terapéutica. (Gráfico 38 y 39)

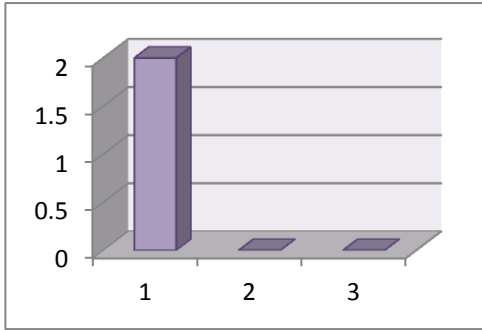


Gráfico 38: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo positivos en FC.

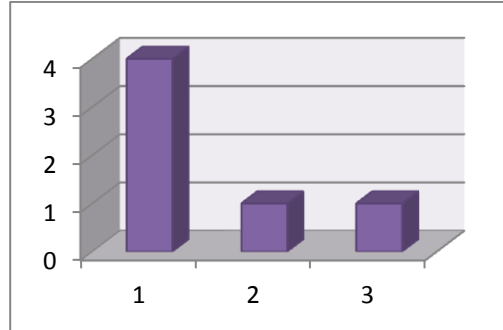


Gráfico 39: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FC.

En cuanto a tratamientos sistémicos, los 2 (100%) pacientes polimorfismo positivos en fase de control (FC) recibieron tratamientos sistémicos adyuvantes: 1 de ellos solo un medicamento, el otro recibió 2 medicamentos sistémicos. En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 10 de ellos recibieron tratamiento sistémico (90%): De los cuales 9 a base de un medicamento, 1 con 2 medicamentos sistémicos. (Gráfico 40 y 41)

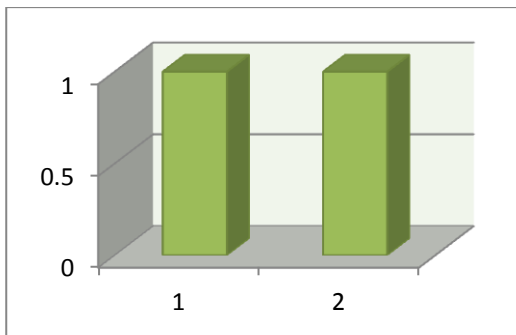


Gráfico 40: Tratamiento sistémico adyuvante en pacientes polimorfismo positivos en FC.

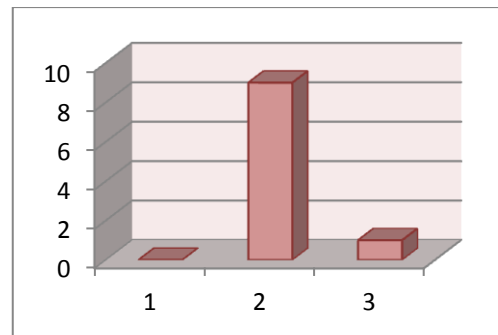


Gráfico 41: Tratamiento sistémico adyuvante en pacientes polimorfismo negativos en FC.

La fase de consolidación se presentó en 2 (67%) de los pacientes polimorfismo positivos y en 12 (92%) de los pacientes polimorfismo negativos. (Gráfico 42 y 43)

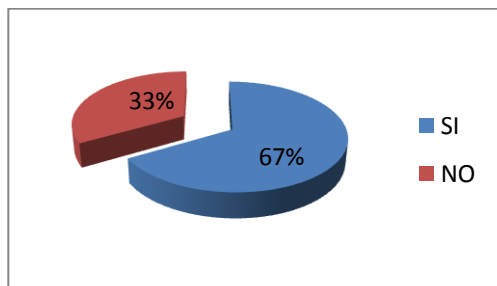


Gráfico 42: Fase de consolidación en pacientes polimorfismo positivos.

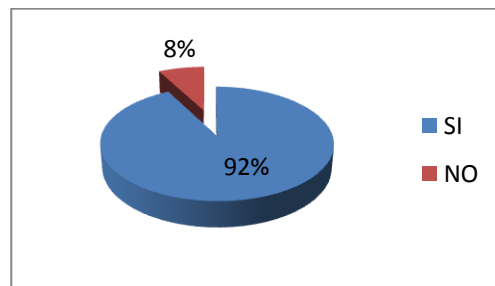


Gráfico 43: Fase de consolidación en pacientes polimorfismo negativos.

El tiempo para alcanzar la fase de consolidación (FCS) fue en promedio de 165 días en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 2 pacientes en este rubro. En los pacientes polimorfismo negativos fue de un promedio de 133 días para alcanzar esta fase de consolidación, tomando en cuenta a 12 pacientes, debido a que 1 no presentó esta fase. (Gráfico 44 y 45)

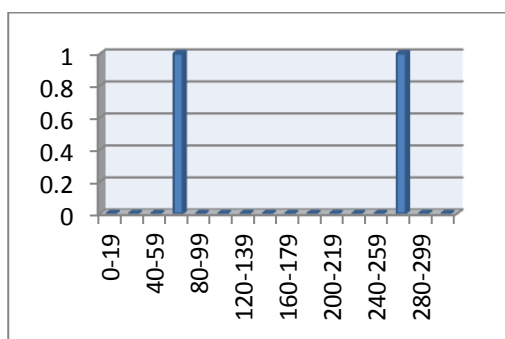


Gráfico 44: Fase de consolidación en pacientes polimorfismo positivos.

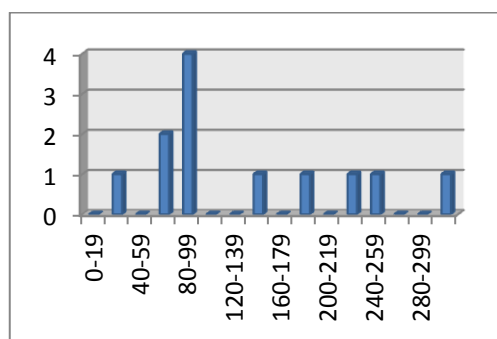


Gráfico 45: Fase de consolidación en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada (DTA) de esteroide en promedio durante la fase de consolidación (FCS) fue de 5.58 gramos en los pacientes polimorfismo positivos. Y en los pacientes polimorfismo negativos fue de 3.96 gramos. (Gráfico 46 y 47)

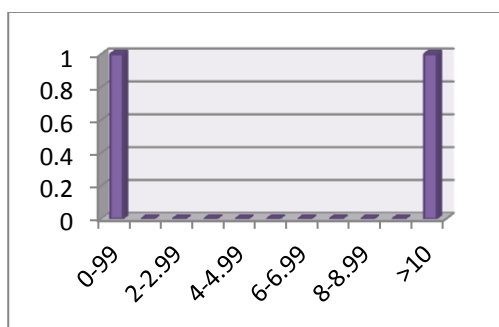


Gráfico 46: DTA de esteroide en pacientes polimorfismo positivos en FCS.

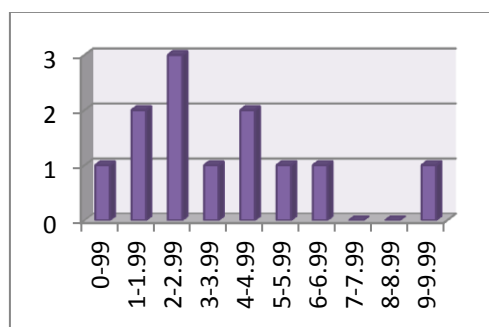


Gráfico 47: DTA de esteroide en pacientes polimorfismo negativos en FCS.

El uso de tratamientos tópicos adyuvantes se presentó en un paciente polimorfismo positivo (50%) en fase de consolidación (FCS). En los pacientes polimorfismo negativos, 4 usaron tratamientos tópicos adyuvantes (33%): 2 de ellos con 1 tratamiento, 1 con 2 tratamientos, 1 con 3 tratamientos tópicos; contra 9 (67%) que no aplicaron dicha terapéutica. (Gráfico 48 y 49)

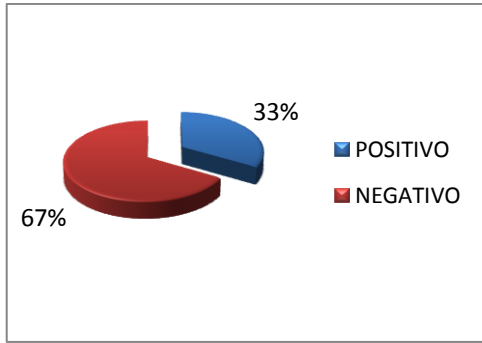


Gráfico 48: Pacientes polimorfismo negativos con tratamientos tópicos adyuvantes en FCS.

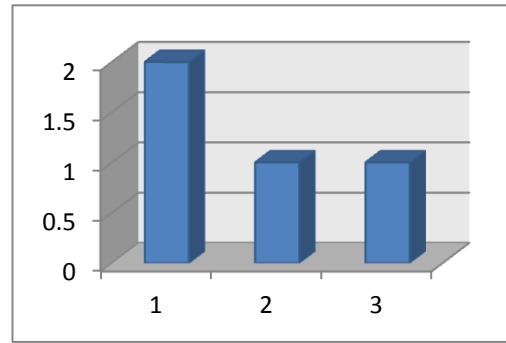


Gráfico 49: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FCS.

Ninguno de los pacientes polimorfismo positivos en fase de consolidación (FCS) recibió tratamientos sistémicos adyuvantes. En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 10 de ellos recibieron tratamiento sistémico (83%): 5 a base de un medicamento, 3 con 2 medicamentos y 2 con 3 medicamentos. (Gráfico 50 y 51)

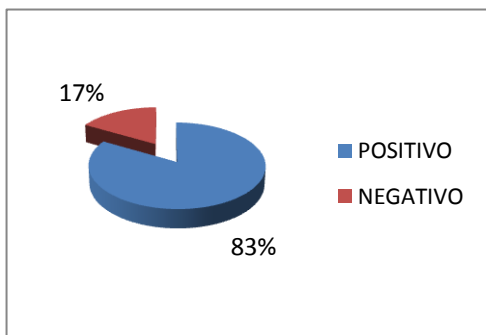
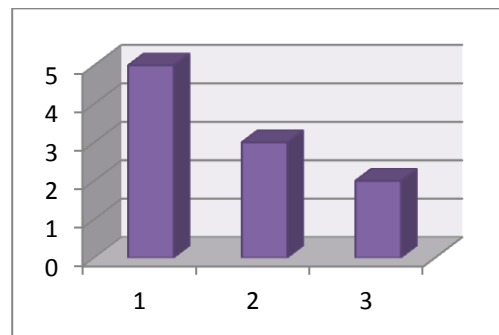
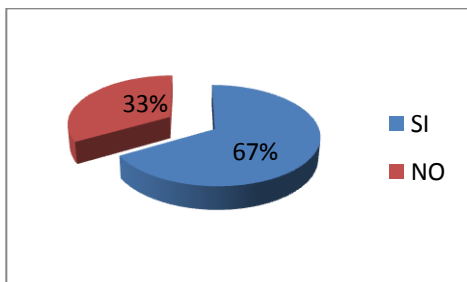


Gráfico 50: Pacientes polimorfismo negativos con tratamientos sistémicos adyuvantes en FCS.

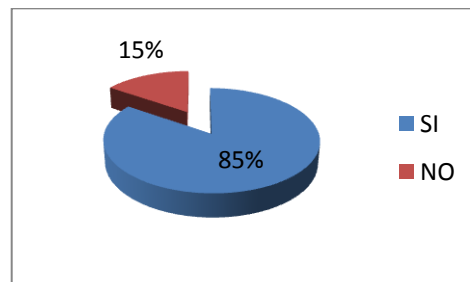


Gráfica 51: Tratamientos sistémicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FCS

La fase de remisión se presentó en 2 (67%) pacientes polimorfismo positivos y en 11 (85%) pacientes polimorfismo negativos. (Gráfico 52 y 53)

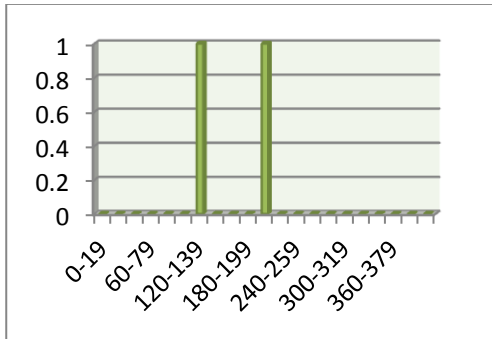


Gráfica 52: Fase de remisión en pacientes polimorfismo positivos.

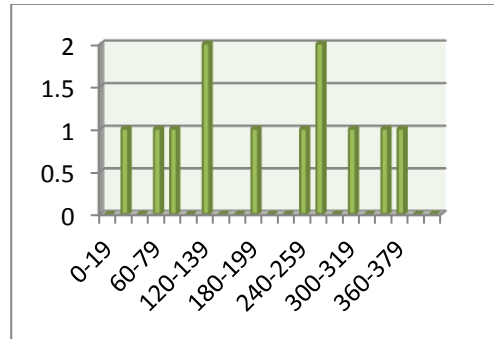


Gráfica 53: Fase de remisión en pacientes polimorfismo negativos.

El tiempo para alcanzar la fase de remisión (FR) fue en promedio de 160.5 días en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 2 pacientes en este rubro. En cambio en los pacientes polimorfismo negativos fue de un promedio de 201.1 días para alcanzar fase de remisión (FR). (Gráfico 54 y 55)



Gráfica 54: Tiempo de fase de remisión en pacientes polimorfismo positivos.



Gráfica 55: Tiempo de fase de remisión en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de remisión (FR) fue de 3.45 gramos en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 2 pacientes en esta fase. Y en los pacientes polimorfismo negativos fue de 21.86 gramos, tomando en cuenta a 11 pacientes, debido a los 2 restantes se encontraban en esta fase pero sin administración de prednisona. (Gráfico 56 y 57)

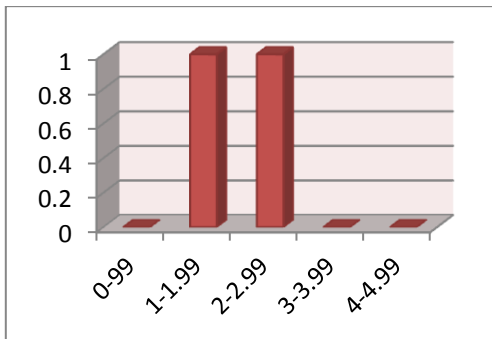


Gráfico 56: DTAE en pacientes polimorfismo positivos en FR.

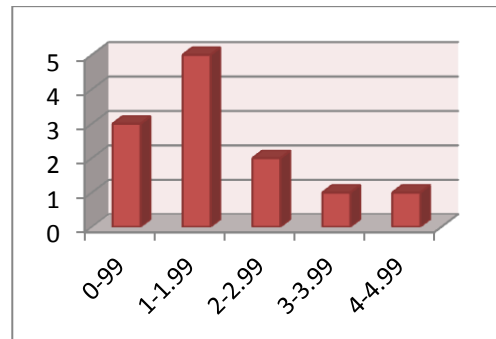


Gráfico 57: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FR.

El uso de tratamientos tópicos adyuvantes se presentó en 1(50%) de los 2 pacientes polimorfismo positivos con fase de remisión (FR). En los pacientes polimorfismo negativos 6 usaron tratamientos tópicos adyuvantes (55%): 5 de ellos con 1 tratamiento y 1 con 3 tratamientos tópicos; contra 5 pacientes (45%) que no aplicaron dicha terapéutica. (Gráfico 58 y 59)

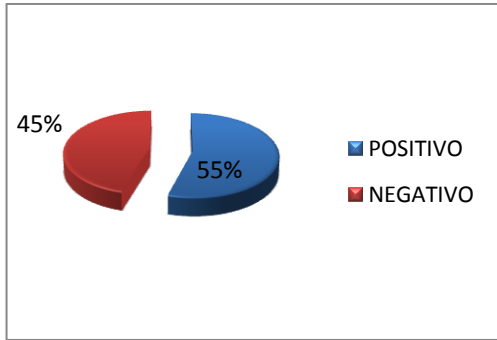


Gráfico 58: Pacientes polimorfismo negativos con tratamientos tópicos adyuvantes en FR

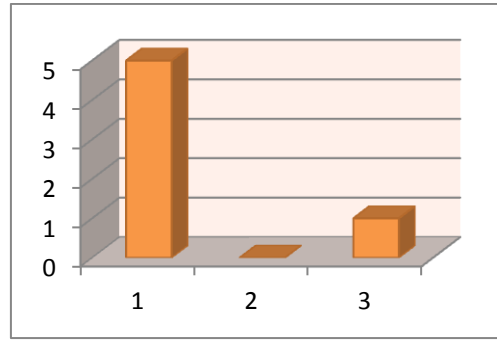


Gráfico 59: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FR.

Solo 1(50%) de los 2 pacientes polimorfismo positivos en fase de remisión (FR) recibió tratamiento sistémico adyuvante. En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 8 (73%) de ellos recibieron tratamiento sistémico: 6 a base de un medicamento, 1 con 2 medicamentos y 1 con 3 medicamentos. (Gráfico 60 y 61)

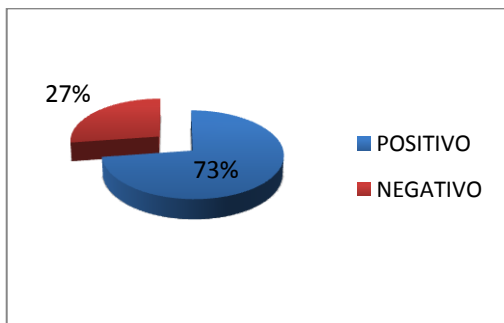


Gráfico 60: Pacientes polimorfismo positivos con tratamientos sistémicos adyuvantes en FR

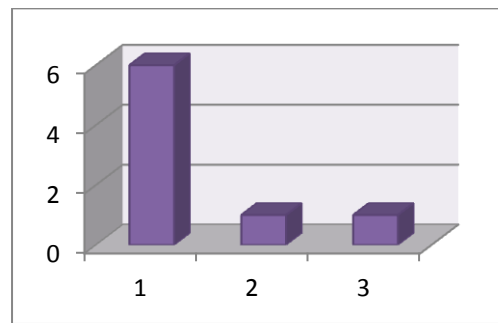


Gráfico 61: Tratamientos sistémicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FR

Los pacientes polimorfismo positivos no presentaron recaída. Los pacientes polimorfismo negativos solo 2 (15%) de los 13 presentaron esta fase de recaída (FRC), con un promedio de 376 días de duración. (Gráfico 62 y 63)

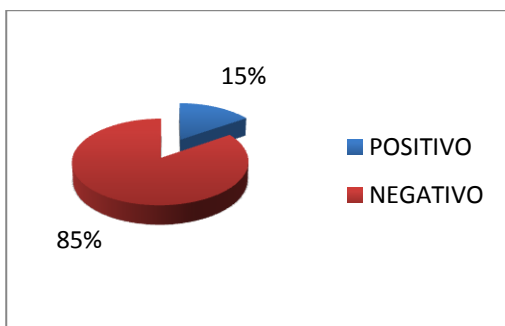


Gráfico 62: Pacientes polimorfismo negativos en FRC.

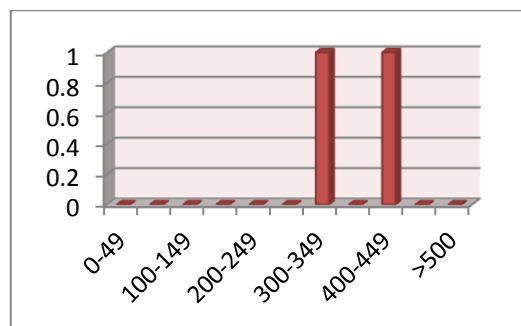


Gráfico 63: FRC en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de recaída (FRC) fue de 13.52 gramos en los pacientes polimorfismo negativos. (Gráfico 64)

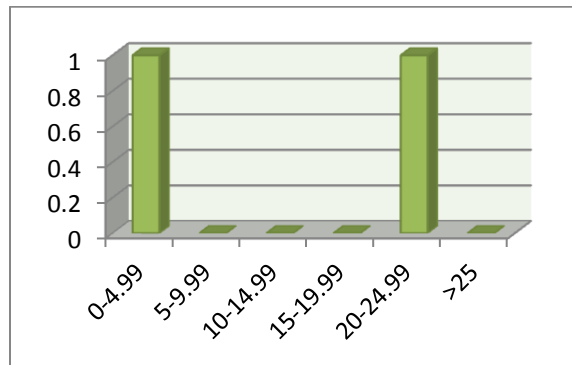
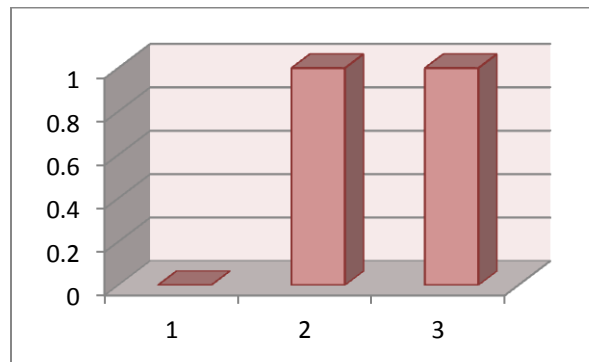


Gráfico 64: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FRC.

En los pacientes polimorfismo negativos solo uno (50%) aplicó tratamientos tópicos adyuvantes, utilizando solo 1 medicamento en la fase de recaída (FRC).

En cuanto a tratamientos sistémicos, 2 (100%) pacientes polimorfismo negativos en fase de recaída (FRC) recibieron tratamientos sistémicos adyuvantes, uno recibió 2 medicamentos, otro 3 medicamentos. (Gráfico 65)



Gráfica 65: Tratamiento sistémicos en pacientes polimorfismo negativos en FRC.

La fase de exacerbación (FE) solo se presentó en un (33%) paciente polimorfismo positivos, con un tiempo de 37 días. De los pacientes polimorfismo negativos fueron 4 (31%) en esta fase, con un promedio de duración de 343.5 días. (Gráfico 66 y 67)

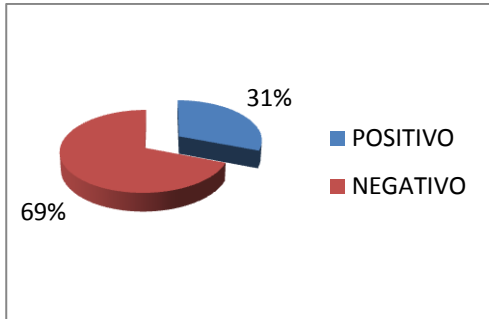


Gráfico 66: Pacientes polimorfismo negativos en FE.

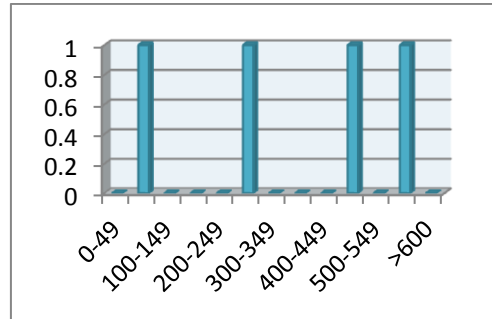


Gráfico 67: FE en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de exacerbación (FE) fue de 5.85 gramos en los pacientes polimorfismo negativos. En el caso de pacientes polimorfismo positivos, solo un paciente presenta esta fase con 4.5 gramos por lo que no es valorable el promedio. (Gráfico 68)

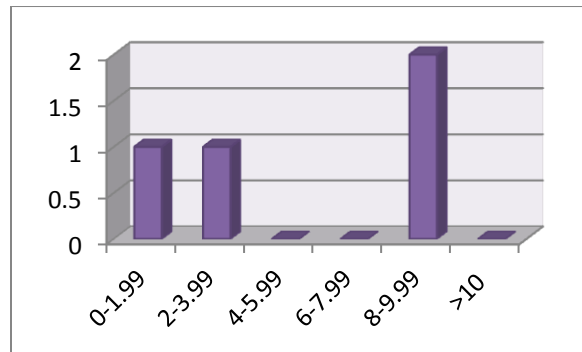


Gráfico 68: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FE.

El paciente polimorfismo positivo (100%) en fase de exacerbación (FE) aplicó tratamiento tópico adyuvante, utilizando 2 medicamentos. Los 4 (100%) pacientes polimorfismo negativos también aplicaron tratamientos tópicos, 2 de ellos con 1 medicamento, 1 con 2 medicamentos y 1 con 3 medicamentos. (Gráfico 69)

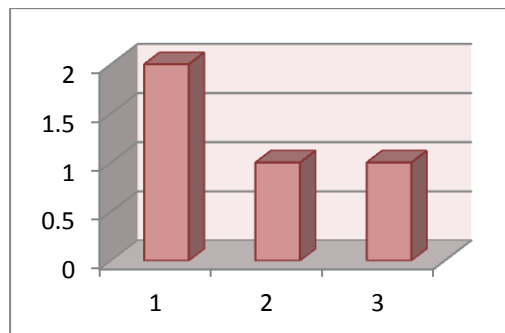


Gráfico 69: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FE.

En cuanto a tratamientos sistémicos adyuvantes, el paciente polimorfismo positivo en fase de exacerbación (FE) recibió un solo medicamento (100%). En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 4 (100%) de ellos recibieron tratamiento sistémico: 3 a base de un medicamento y 1 con 2 medicamentos. (Gráfico 70)

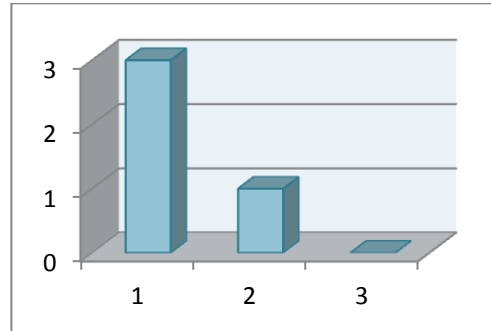


Gráfico 70: Pacientes polimorfismo negativos con tratamientos sistémicos en FE.

En cuanto a pacientes que fueron hospitalizados: 1 (33%) de los 3 pacientes polimorfismo positivos requirió cuidados intrahospitalarios, sin aplicación de pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida. De los 13 pacientes polimorfismo negativos 2 (15%) fueron hospitalizados: 1 de ellos recibió pulsos de metilprednisolona únicamente y el segundo paciente se le agregó un pulso de ciclofosfamida. (Gráfico 71 y 72).

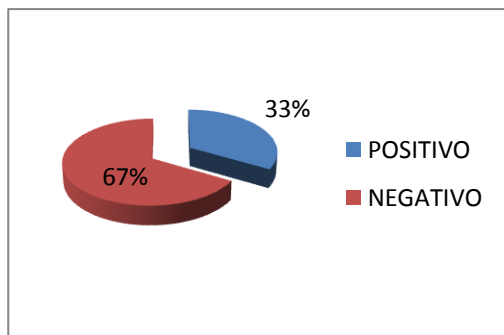


Gráfico 71: Pacientes polimorfismo positivos hospitalizados.

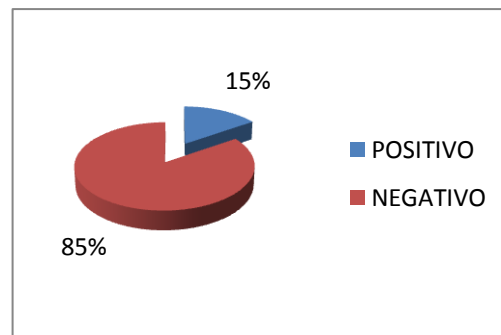


Gráfico 72: Pacientes polimorfismo negativos hospitalizados.

LABORATORIOS

En cuanto a estudios de laboratorio, 2 (67%) de los 3 pacientes polimorfismo positivos contaban con ellos. De los pacientes polimorfismo negativos 9 (69%) de los 13 pacientes se realizaron estudios. Siendo hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, creatinina, TGO (amino transferasa de aspartato), TGP (amino transferasa alanina), GGT (gamaglutamil transferasa), DHL (deshidrogenasa láctica) los valorados, siguiendo los parámetros establecidos por laboratorios centrales de este hospital. (Gráfico 73 y 74)

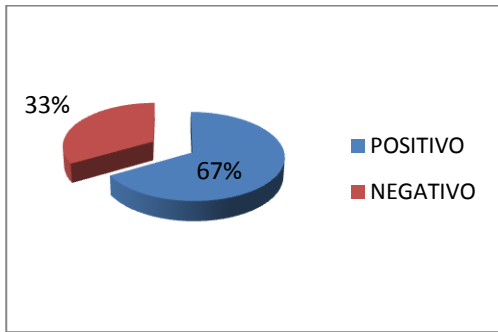


Gráfico 73: Pacientes polimorfismo positivos con estudios de laboratorio.

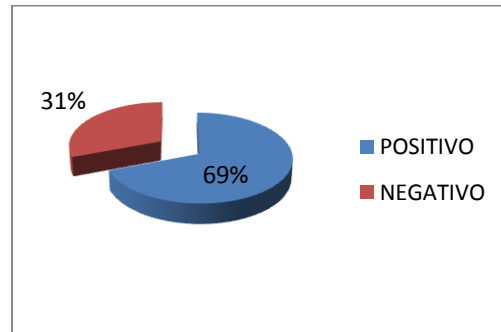


Gráfico 74: Pacientes polimorfismo negativos con estudios de laboratorio.

Los parámetros normales de Hemoglobina oscilan entre 12 a 16 g/dL. Encontramos que 6 (67%) de los pacientes polimorfismo negativos se encuentran dentro de parámetros establecidos, solo 2 (22%) están por debajo y 1 (11%) con niveles elevados. De los pacientes polimorfismo positivos, solo contamos con 2 cifras, 1 (50%) de ellas en rango normal, la otra elevada (50%). (Gráfico 75 y 76)

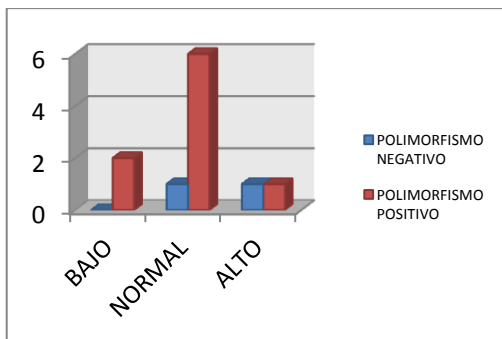


Gráfico 75: Hemoglobina en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

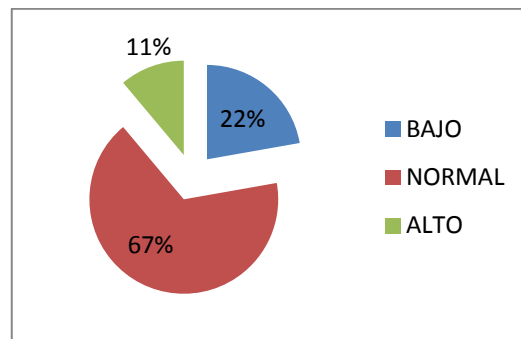


Gráfico 76: Niveles de hemoglobina en pacientes polimorfismo negativos.

Los parámetros normales de Hematocrito oscilan entre 37 a 47%. Encontramos que 6 (67%) los pacientes polimorfismo negativos se encuentran dentro de parámetros establecidos, solo 2 (22%) están por debajo y 1 (11%) con niveles elevados. De los pacientes polimorfismo positivos, solo contamos con 2 cifras, 1 (50%) de ellas en rango normal, la otra elevada (50%). (Gráfico 77 y 78)

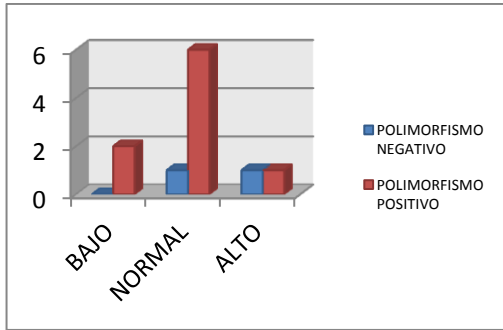


Gráfico 77: Hematocrito en pacientes polimorfismos positivos y negativos

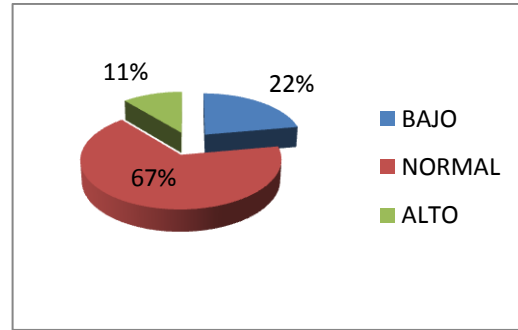


Gráfico 78: Niveles de hematocrito en pacientes polimorfismo negativos.

En cuanto a parámetros normales de leucocitos se encuentran entre 5 a 10 x 10e3/uL. Hallando en los pacientes polimorfismo negativos 7 (78%) se encuentran en niveles elevados, 2 (22%) están en parámetros normales, ninguno en niveles bajos. De los pacientes polimorfismos positivos solo contamos con 2 cifras, de las cuales 1 (50%) se encuentra en parámetros normales y la segunda (50%) en parámetros elevados. (Gráfico 79 y 80)

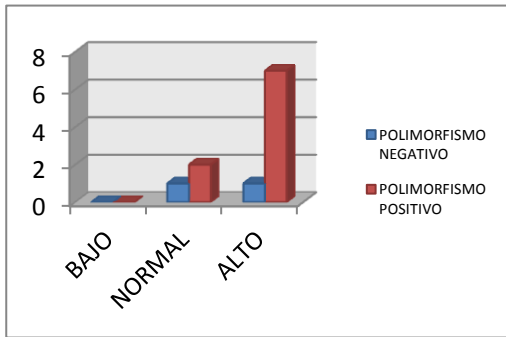


Gráfico 79: Leucocitos en pacientes polimorfismos positivos y negativos.

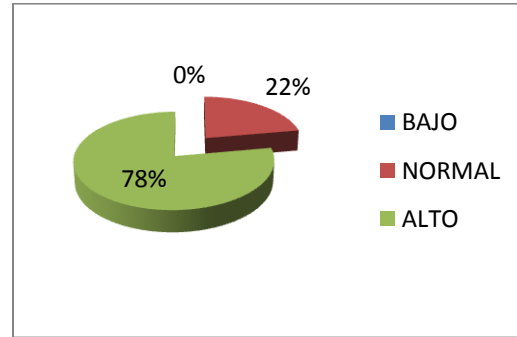


Gráfico 80: Niveles de leucocitos en pacientes polimorfismo negativos.

Los parámetros normales de plaquetas son entre 130-400 x 10e3/UI. De los pacientes polimorfismo negativos 7 (78%) se encuentran dentro límites normales y 2 (22%) en niveles elevados. Las 2 (100%) cifras de pacientes polimorfismo positivos están en rangos normales. (Gráfico 81 y 82)

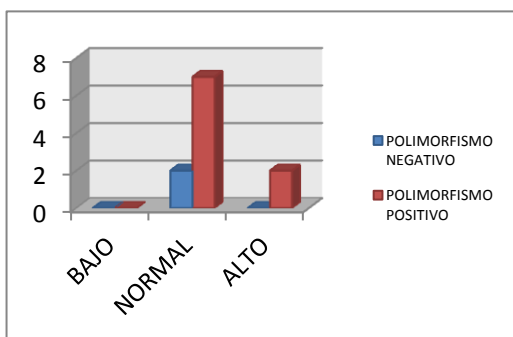


Gráfico 81: Plaquetas en pacientes polimorfismos positivos y negativos.

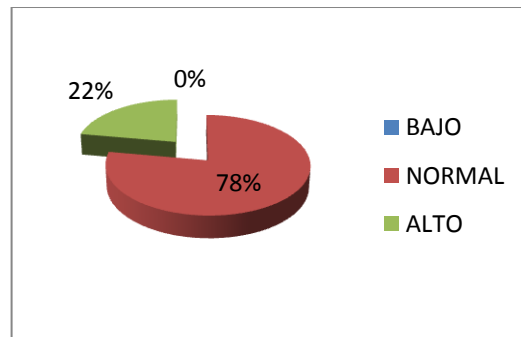


Gráfico 82: Niveles de plaquetas en pacientes polimorfismo negativos.

Los parámetros normales de creatinina son entre 0.4 a 1 mg/dL. De los pacientes polimorfismo negativos 7 (78%) se encuentran dentro límites normales, 2 (22%) en niveles elevados. Las 2 cifras de pacientes polimorfismo positivos, 1 (50%) se encuentra en parámetros normales y otra en elevados (50%). (Gráfico 83 y 84)

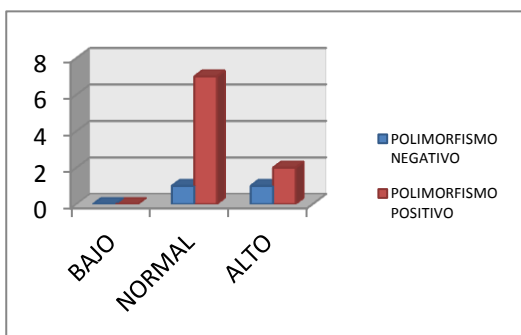


Gráfico 83: Creatinina en pacientes polimorfismos positivos y negativos.

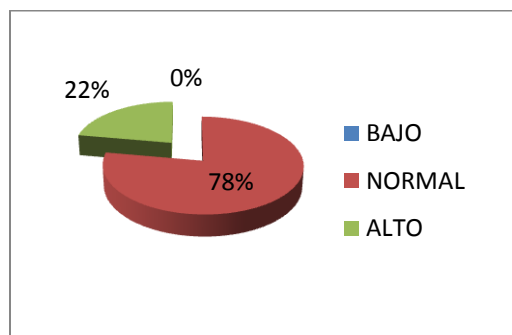


Gráfico 84: Niveles de creatinina en pacientes polimorfismo negativos.

Los niveles normales de transaminasas son: amino transferasa alanina (TGP) entre 15 a 41 U/L y de la amino transferasa de aspartato (TGO) es de 14 a 54 U/l. En cuanto a niveles de TGO, 8 (89%) de los pacientes polimorfismo negativos están en parámetros normales, solo uno (11%) se encuentra elevado. Las 2 (100%) cifras de pacientes polimorfismo positivos se encuentran en parámetros normales. (Gráfico 85 y 86)

La TGP se encuentra normal en 7 (78%) y elevada en 2 (22%) de los pacientes polimorfismo negativos. En pacientes polimorfismo positivos está en parámetros normales (100%). (Gráfico 87 y 88)

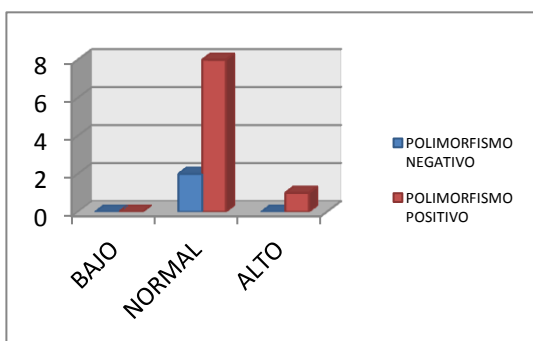


Gráfico 85: TGO en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

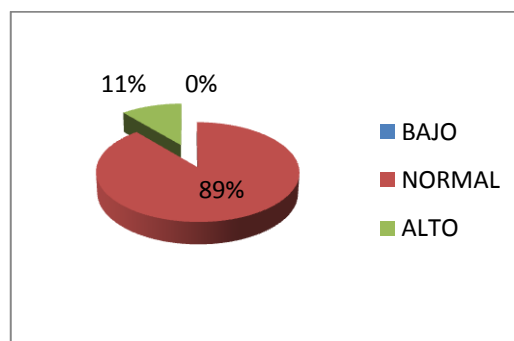


Gráfico 86: Niveles de TGO en pacientes polimorfismo negativos.

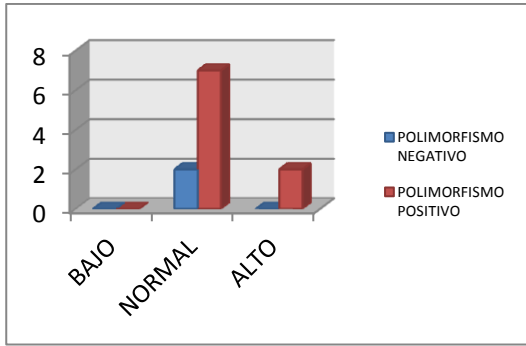


Gráfico 87: TGP en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

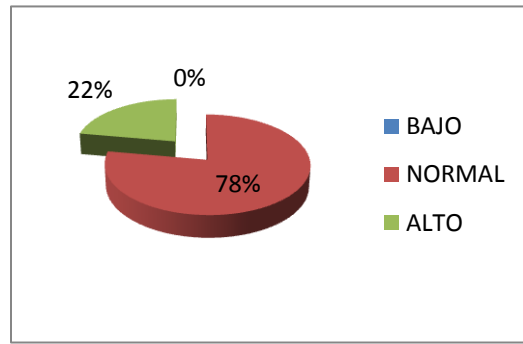


Gráfico 88: Niveles de TGP en pacientes polimorfismo negativos.

La gamaglutamil transferasa (GGT) se encuentra en parámetros de 5 a 70 U/L. En los pacientes polimorfismo negativos, se encuentra en parámetros normales en 5 (62%) de ellos y elevado en 3 (38%). Los 2 (100%) pacientes polimorfismo positivos se encuentran en parámetros normales. (Gráfico 89 y 90)

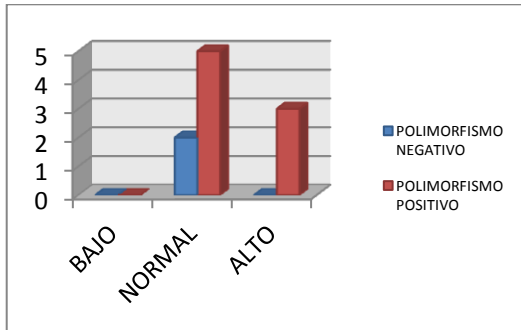


Gráfico 89: GGT en pacientes polimorfismos positivos y negativos.

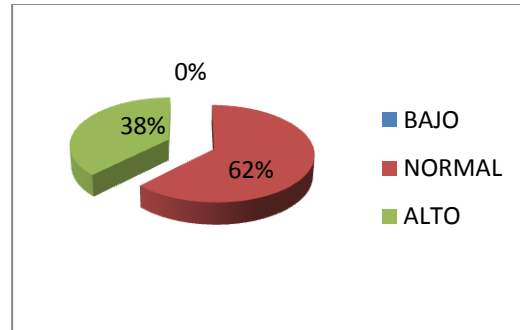


Gráfico 90: Niveles de GGT en pacientes polimorfismo negativo.

Los parámetros normales de Deshidrogenasa láctica (DHL) son de 98 a 192 U/L. En los pacientes polimorfismo negativos la mayoría 4 (67%) presentó cifras elevadas, solo 2 (33%) con cifras normales. De los pacientes polimorfismo positivos, las 2 (100%) cifras se encuentran normales. (Gráfico 91 y 92)

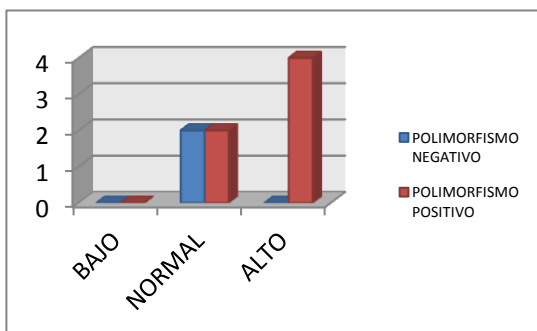


Gráfico 91: DHL en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

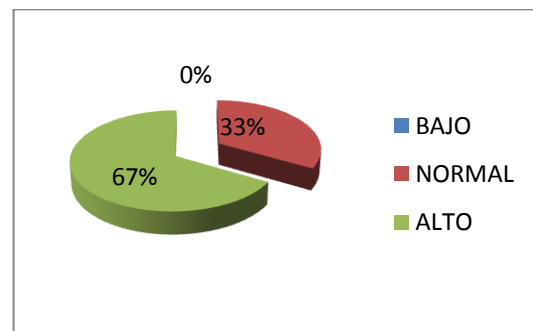


Gráfico 92: Niveles de DHL en pacientes polimorfismo negativos.

Respecto al **polimorfismo rs231775**, se incluyeron 4 pacientes polimorfismo positivos, de los cuales todos del género masculino (100%). Y 14 pacientes polimorfismo negativos, de los cuales 4 femeninos (14%) y 10 masculinos (86%) respectivamente. (Gráfico 93)

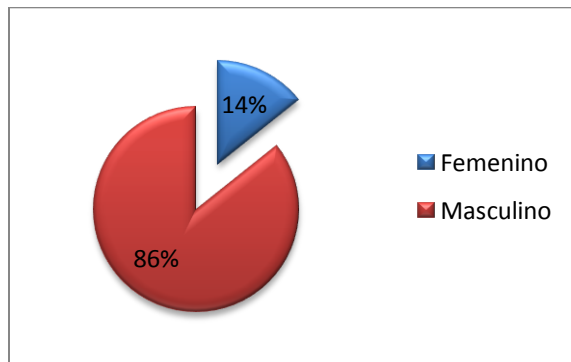


Gráfico 93: Pacientes polimorfismo negativos por género.

La edad en los pacientes polimorfismo positivos fue de un promedio de 38.75 años, con una desviación estándar de ± 12.55 . A diferencia de los pacientes polimorfismo negativos con promedio de 49.54 años, con una desviación estándar de ± 9.27 .

En cuanto al lugar de origen, los 4 pacientes polimorfismos positivos provenían de diferentes estados del país: Michoacán (1), Distrito Federal (1), Estado de México (1) y Hidalgo (1). (Gráfico 94)

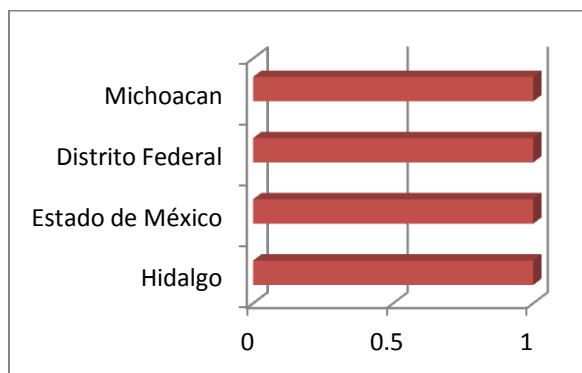


Gráfico 94: Pacientes polimorfismos positivos por lugar de origen.

Los pacientes polimorfismos negativos, eran originarios de 6 estados diferentes: Estado de México (6), Distrito Federal (3), Michoacán (2), Veracruz (1), Puebla (1) y Guanajuato (1), predominando el Estado de México con 6 casos. (Gráfico 95)

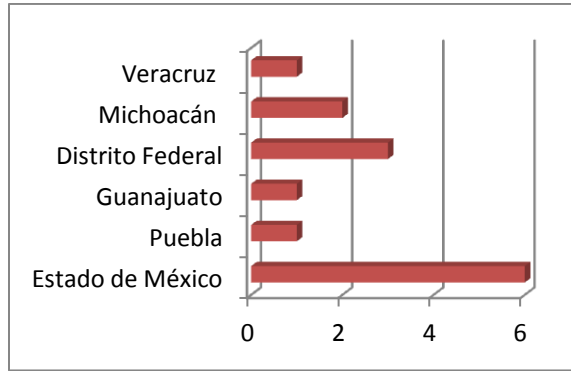


Gráfico 95: Pacientes polimorfismos negativos por lugar de origen.

El lugar de residencia se modificó en 1 de los 4 pacientes polimorfismos positivos, siendo: Estado de México (1), Hidalgo (2) y Distrito Federal (1). (Gráfico 96)

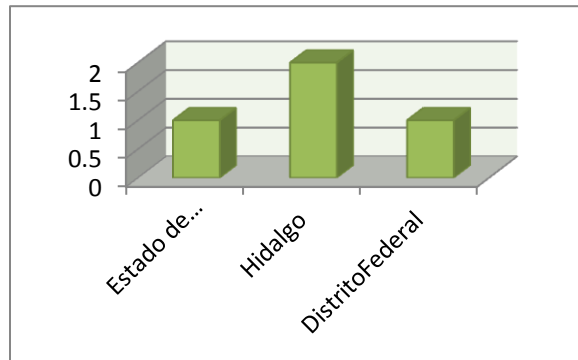


Gráfico 96: Pacientes polimorfismos positivos por lugar de residencia.

El lugar de residencia de los pacientes polimorfismos negativos predomina el Estado de México con 7 casos (50%), siguiendo en frecuencia el Distrito Federal 4 casos (29%). (Gráfico 97)

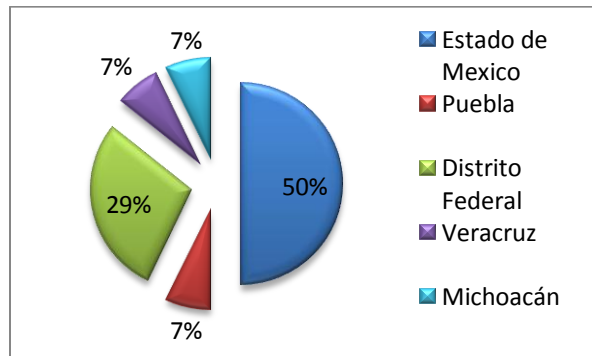


Gráfico 97: Pacientes polimorfismos negativos por lugar de residencia.

De acuerdo a la ocupación en pacientes polimorfismos positivos se registró las siguientes: campesino (1), empleado (1), empleado de la construcción (1), comerciantes (1), siendo el 25% respectivamente. En pacientes polimorfismos negativos predominan: campesinos, comerciantes, choferes, desempleados con 14.28% respectivamente y el resto ingeniero industrial (1), empleado (1), carpintero (1), empleado de la construcción (1), ama de casa (1) e instructor (1), correspondiendo al 7.14% respectivamente. (Gráfico 98 y 99)

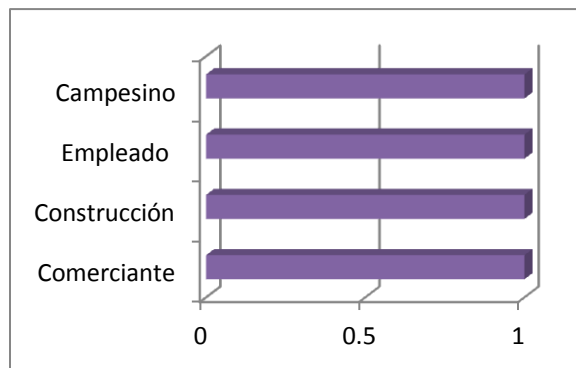


Gráfico 98: Pacientes polimorfismo positivos por ocupación.

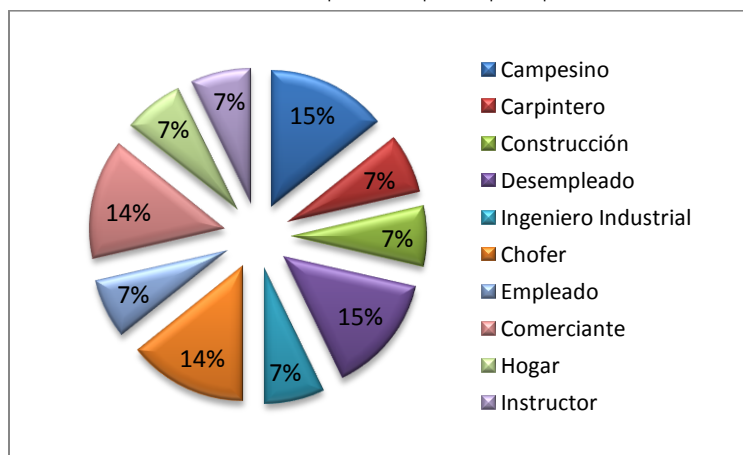


Gráfico 99: Pacientes polimorfismo negativos por ocupación.

El estado civil de pacientes polimorfismo positivos fue de: 2 casados (50%), 1 soltero (25%) y 1 divorciado (25%). En pacientes polimorfismo negativos 10 son casados (72%), 3 solteros (21%), 1 divorciado (7%). (Gráfico 100 y 101)

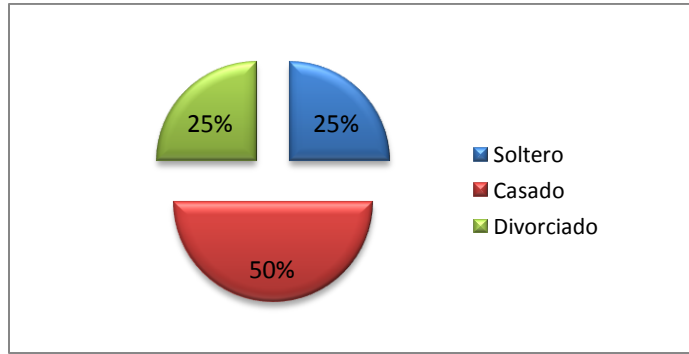


Gráfico 100: Pacientes polimorfismo positivos por estado civil.

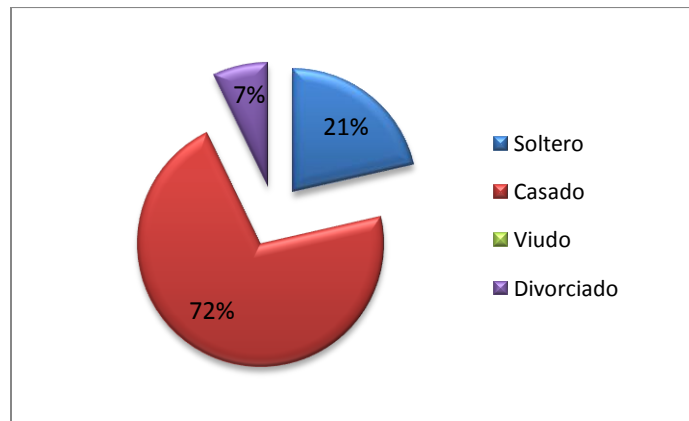


Gráfico 101: Pacientes polimorfismo negativos por estado civil.

La escolaridad de pacientes polimorfismos positivos fue de 1 con licenciatura (25%), 3 con secundaria (75%). Los pacientes polimorfismos negativos 4 con primaria (29%), 2 con secundaria (14%), 6 con preparatoria (43%), 1 con licenciatura (7%), 1 con maestría (7%). (Gráfico 102 y 103)

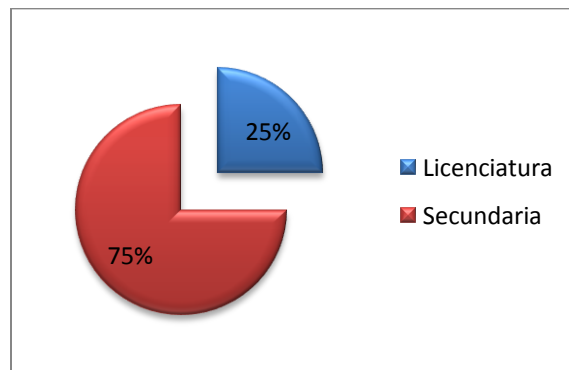


Gráfico 102: Pacientes polimorfismos positivos por escolaridad.

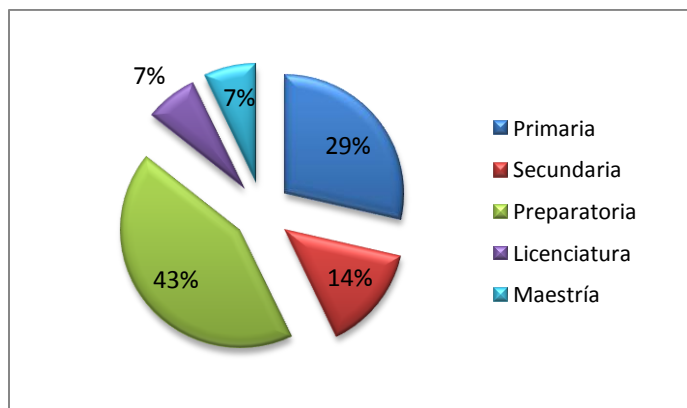


Gráfico 103: Pacientes polimorfismo negativos por escolaridad.

En cuanto a tabaquismo, un paciente polimorfismo positivo resultó positivo (25%); sin embargo en pacientes polimorfismos negativos, 2 resultaron positivos (14%), 12 negativos (86%). (Gráfico 104 y 105)

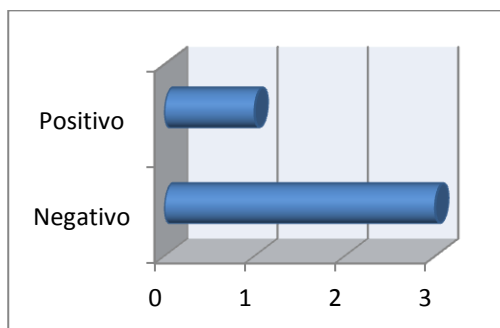


Gráfico 104: Pacientes polimorfismos positivos con tabaquismo.

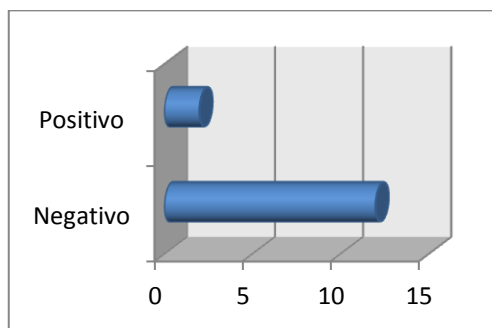


Gráfico 105: Pacientes polimorfismos negativos con tabaquismo.

Los pacientes polimorfismo positivos ninguno presentó alcoholismo positivo. De los pacientes polimorfismo negativos sólo 1 resultó positivo (7%), 13 negativos (93%). (Gráfico 106)

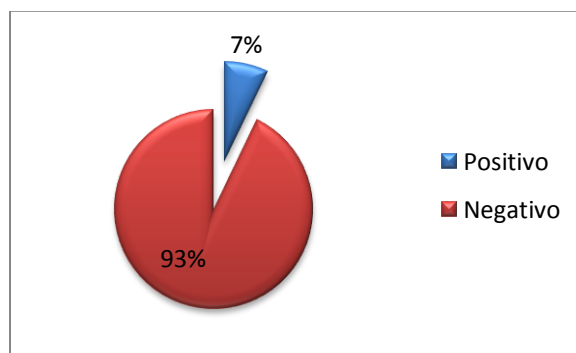


Gráfico 106: Pacientes polimorfismo negativos con alcoholismo.

Los pacientes polimorfismo positivos fueron negativos para toxicomanías. Sin embargo en los pacientes polimorfismos negativos, solo 1 fue positivo (7%), resto negativo (93%). (Gráfico 107)

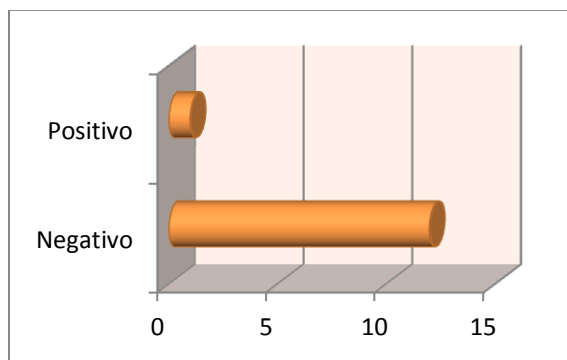


Gráfico 107: Pacientes polimorfismos negativos con toxicomanías.

La presencia de comorbilidades se encontró en uno de los 4 pacientes polimorfismo positivos (25%), presentando hipertensión arterial sistémica. De los pacientes polimorfismo negativos, 6 presentaron comorbilidades (43%), 8 fueron negativos (57%). 3 con hipertensión arterial sistémica (50%), 2 con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 (33%) y 1 con hipotiroidismo (17%). (Gráfico 108,109 y 110)

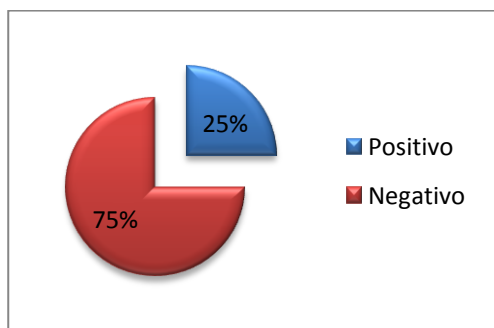


Gráfico 108: Pacientes polimorfismos positivos con comorbilidad.

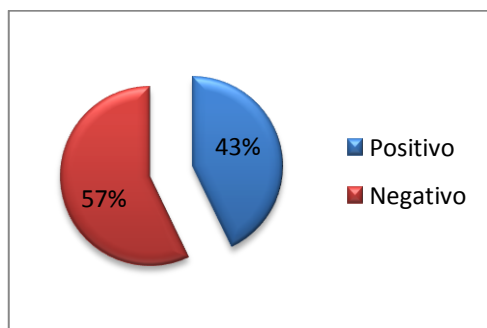


Gráfico 109: Pacientes polimorfismos negativos con comorbilidad.

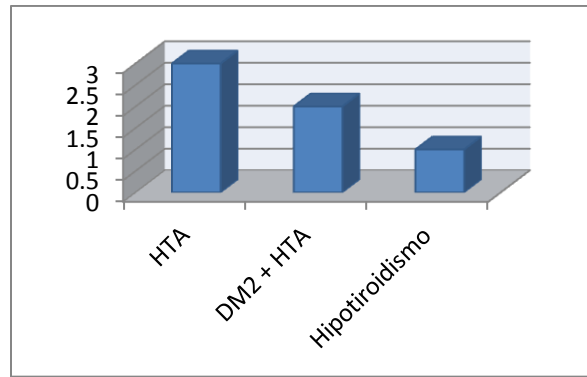


Gráfico 110: Comorbilidades de pacientes polimorfismo negativos.

La edad de inicio del páncreo en pacientes polimorfismo positivos en promedio fue de 35.5 con una desviación estándar de ± 9.67 . En pacientes polimorfismo negativos el promedio fue de 43.92 con una desviación estándar de ± 8.99 . (Gráfico 111 y 112)

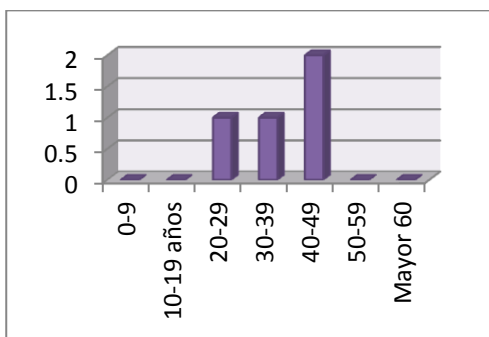


Gráfico 111: Edad de inicio en pacientes polimorfismo positivos.

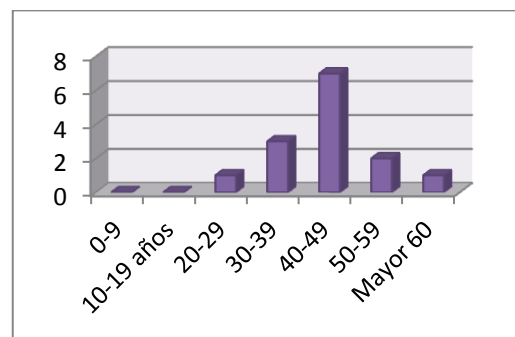


Gráfico 112: Edad de inicio en pacientes polimorfismo negativos.

La edad de diagnóstico de páncreo en pacientes polimorfismo positivos en promedio fue de 35.5, con una desviación estándar de ± 9.67 . En pacientes polimorfismo negativos el promedio fue de 45.35, con una desviación estándar de ± 9.34 . (Gráfico 113 y 114)

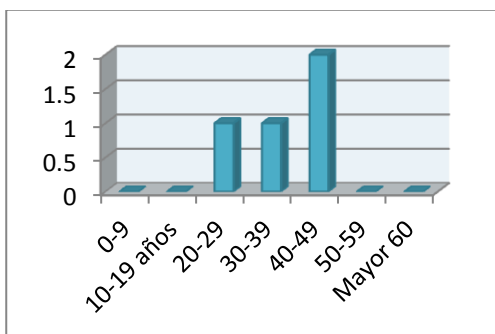


Gráfico 113: Edad de diagnóstico en pacientes polimorfismo positivos.

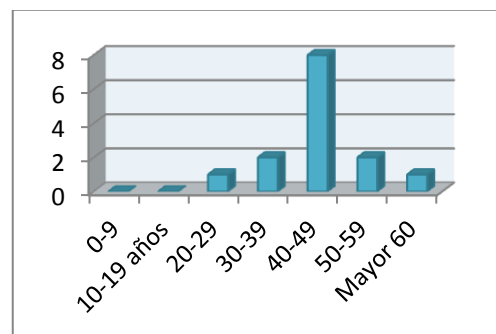


Gráfico 114: Edad de diagnóstico en pacientes polimorfismo negativos.

La topografía de inicio en los pacientes polimorfismo positivos presentó predominio por piel cabelluda con 2 casos (50%), 1 en mucosa oral (25%), otro en tronco (25%). En los pacientes polimorfismo negativos predominó el inicio en piel cabelluda con 9 casos (61%), seguido por mucosa oral con 3 pacientes (23%), 1 en tronco (8%), 1 en extremidades inferiores (8%). (Gráfico 115 y 116)

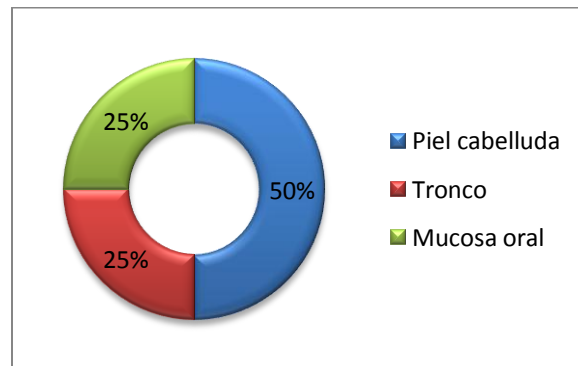


Gráfico 115: Topografía de inicio en pacientes polimorfismo positivos.

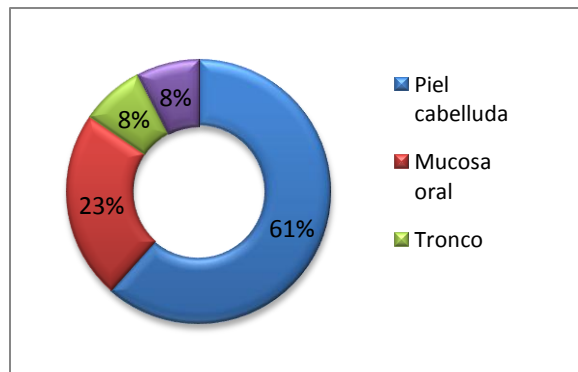


Gráfico 116: Topografía de inicio en pacientes polimorfismo negativos.

Ninguno de los pacientes polimorfismo positivos presento antecedentes heredofamiliares, sin embargo, en los pacientes polimorfismo negativos, uno presento un familiar de 1 línea con pénfigo (7%). (Gráfico 117)

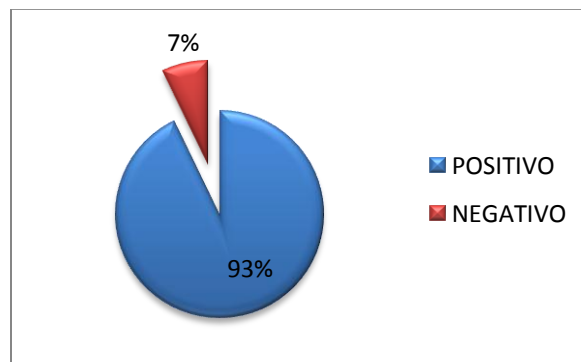


Gráfico 117: Pacientes polimorfismo negativos con antecedentes heredofamiliares.

La superficie corporal afectada (SCA) en pacientes polimorfismo positivos en promedio fue de 32, con una desviación estándar de ± 36.54 . Presentando 2 casos con $<20\%$, un caso con 54% y otro con 72% . En los pacientes polimorfismos negativos fue en promedio de 30.28, con una desviación estándar de ± 31.71 . Presentando 7 casos con $<20\%$ de SCA, seguida por $<60\%$ con 4 casos. (Gráfico 118 y 119)

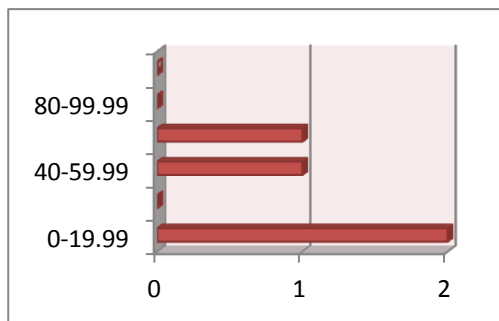


Gráfico 118: SCA en pacientes polimorfismo positivos.

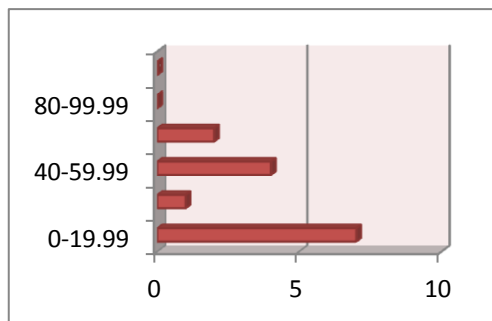


Gráfico 119: SCA en pacientes polimorfismo negativos.

La afectación a mucosas se presentó en 75% de los pacientes polimorfismo positivos con afectación oral; en cambio, en los pacientes polimorfismo negativos, se presentó en 9 casos (69%), de estos, 7 con afectación oral (78%), 1 oral y genital (11%), 1 oral, conjuntival y genital (11%). (Gráfico 120, 121, 122)

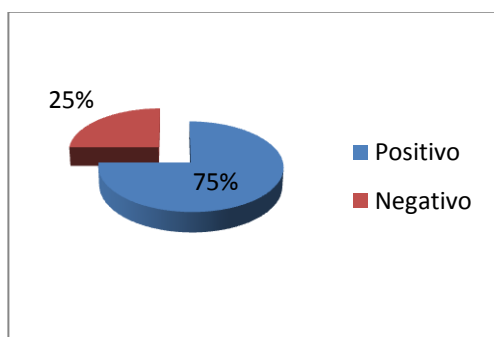


Gráfico 120: Pacientes polimorfismo positivos con afectación de mucosas.

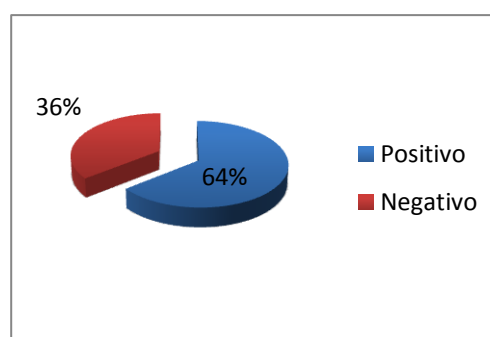


Gráfico 121: Pacientes polimorfismo negativos con afectación de mucosas.

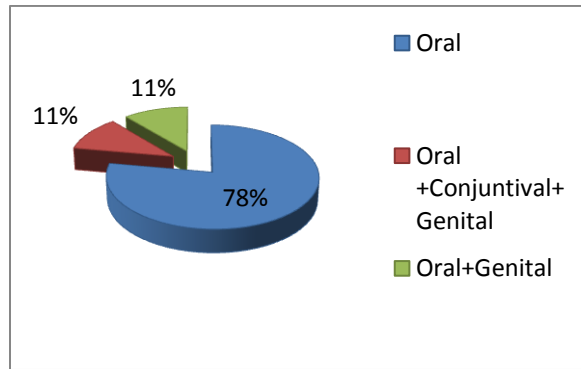


Gráfico 122: Afección de mucosas en pacientes polimorfismo negativos.

La afectación ungueal estuvo ausente en pacientes polimorfismo positivos. En pacientes polimorfismo negativos se presentan 2 casos (14%). (Gráfico 123)

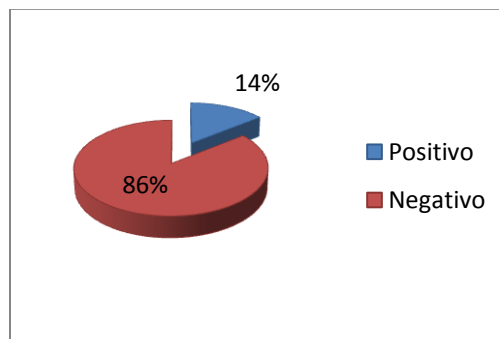


Gráfico 123: Pacientes polimorfismo negativos con afectación ungueal.

La fase de control en el polimorfismo rs231775, se presentó en 2 (50%) pacientes polimorfismo positivos y en 12 (86%) de los pacientes polimorfismo negativos. (Gráfico 124 y 125)

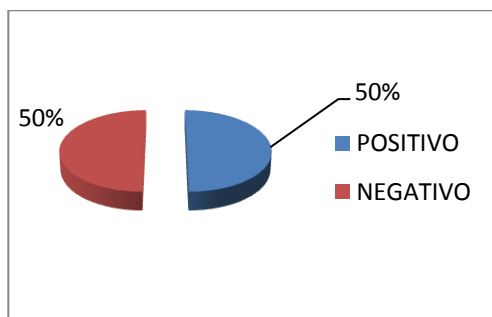


Gráfico 124: Fase de control en pacientes polimorfismo positivos.

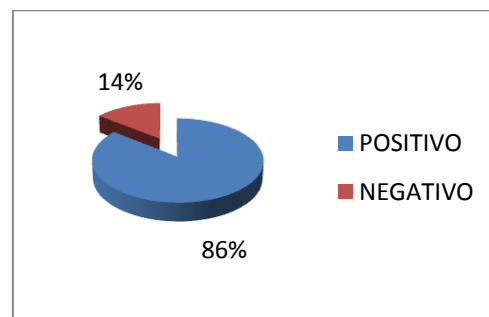


Gráfico 125: Fase de control en pacientes polimorfismo negativos.

El tiempo para alcanzar la fase de control (FC) fue de promedio de 90 días en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 2 pacientes en este rubro. En los pacientes polimorfismo negativos fue un promedio de 45 días para alcanzar fase de control, tomando en cuenta solo a 12 de los 14 pacientes de este grupo, debido a que 2 de ellos no presentaron fase de control. (Gráfico 126 y 127)

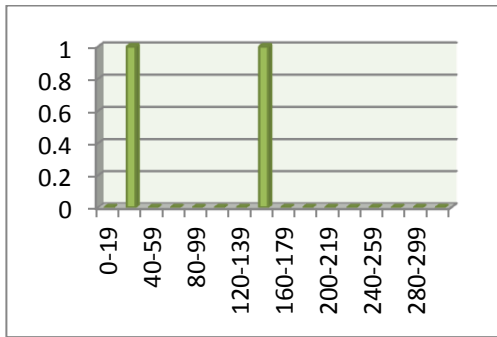


Gráfico 126: Fase de control en pacientes polimorfismo positivos.

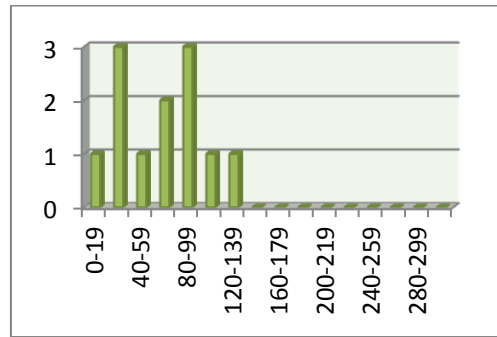


Gráfico 127: Fase de control en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en la fase de control (FC) fue de 0.95 gramos en los pacientes polimorfismo positivos. Y en los pacientes polimorfismo negativos es de 3.72 gramos. (Gráfico 128 y 129)

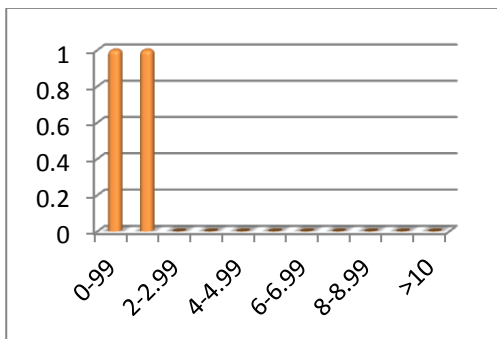


Gráfico 128: DTAE en pacientes polimorfismo positivos en FC.

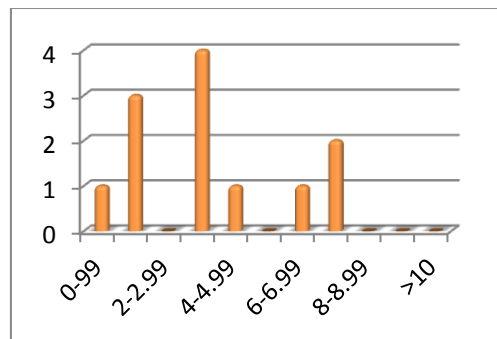


Gráfico 129: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FC.

El uso de tratamientos tópicos adyuvantes se presentó en los 2 (100%) pacientes polimorfismo positivos con fase de control (FC). En los pacientes polimorfismo negativos 7 (58%) usaron tratamientos tópicos adyuvantes, 4 de ellos con 1 tratamiento, 2 con 2 tratamientos, 1 con 3 tratamientos tópicos; contra 5 (42%) que no aplicaron dicha terapéutica. (Gráfico 130 y 131)

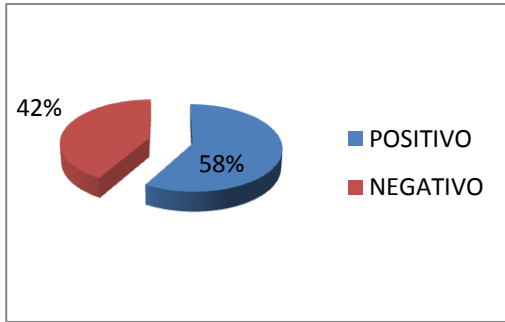


Gráfico 130: Pacientes polimorfismo negativos con tratamiento tópico adyuvante en FC.

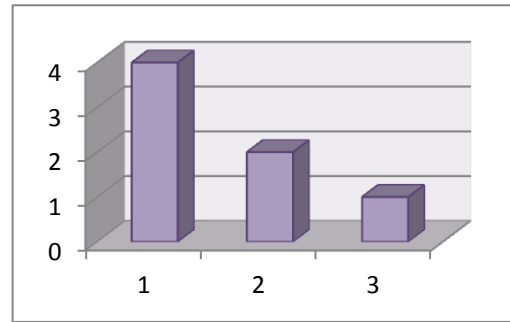


Gráfico 131: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FC.

En cuanto a tratamientos sistémicos, solo uno (50%) de los pacientes polimorfismo positivos en fase de control recibió tratamientos sistémicos adyuvantes, utilizando solo 1 medicamento. En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 11 (92%) de ellos recibieron tratamiento sistémico, 8 a base de un medicamento, 2 con 3 medicamentos. (Gráfico 132 y 133)

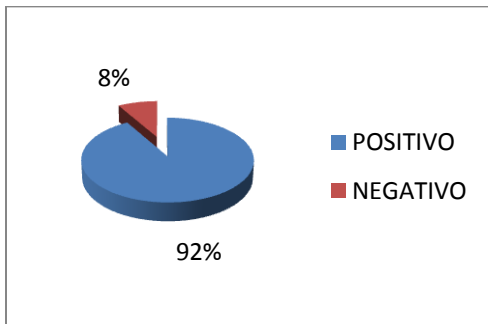


Gráfico 132: Pacientes polimorfismo negativos con tratamiento sistémico en FC.

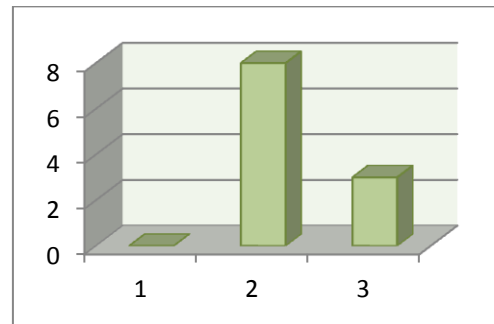


Gráfico 133: Tratamientos sistémicos en pacientes polimorfismo negativos en FC.

La fase de consolidación se presentó en 2 (50%) de los pacientes polimorfismo positivo y en 13 (93%) de los pacientes polimorfismo negativo. (Gráfico 134 y 135)

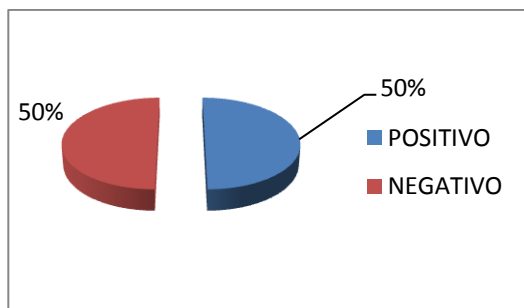


Gráfico 134: FCS en pacientes heterocigotos.

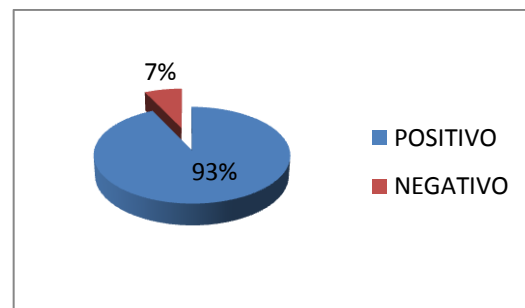


Gráfico 135: FCS en pacientes silvestres.

El tiempo para alcanzar la fase de consolidación (FCS) fue de promedio de 176 días en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 2 pacientes en este rubro.

En los pacientes polimorfismo negativos fue un promedio de 106.38 días para alcanzar fase de consolidación (FCS), tomando en cuenta a 13 pacientes, debido a que 1 no presentó esta fase. (Gráfico 136 y 137)

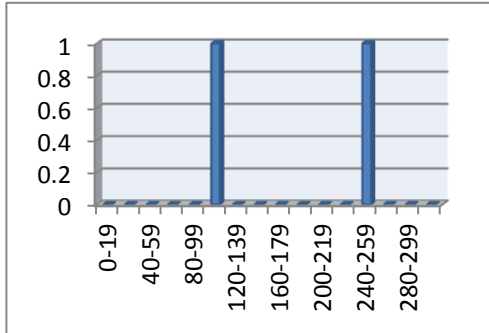


Gráfico 136: FCS en pacientes polimorfismo positivo.

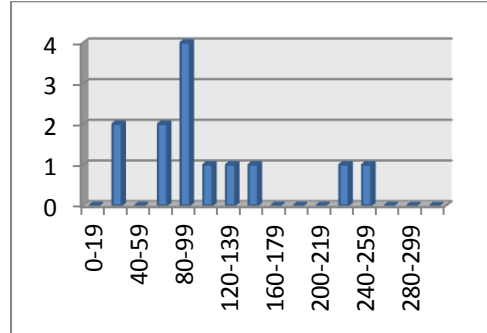


Gráfico 137: FCS en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de consolidación fue de 4.71 gramos en los pacientes polimorfismo positivos. Y en los pacientes polimorfismo negativos el promedio fue de 3.06 gramos. (Gráfico 138 y 139)

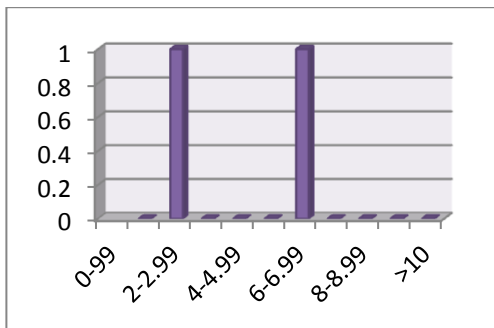


Gráfico 138: DTAE en pacientes polimorfismo positivos en FCS.

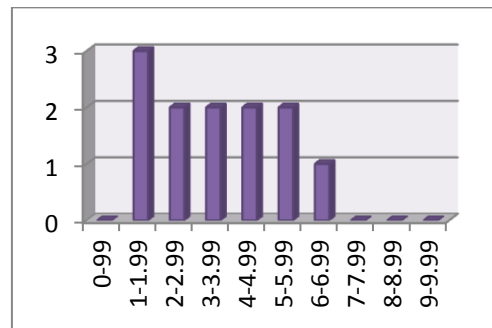


Gráfico 139: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FCS.

El uso de tratamientos tópicos adyuvantes se presentó en un (50%) paciente polimorfismo positivos en fase de consolidación (FCS). En los pacientes polimorfismo negativos 3 (23%) usaron tratamientos tópicos adyuvantes, 2 de ellos con 1 tratamiento, ninguno con 2 tratamientos, 1 con 3 tratamientos tópicos; contra 10 (77%) que no aplicaron dicha terapéutica. (Gráfico 140 y 141)

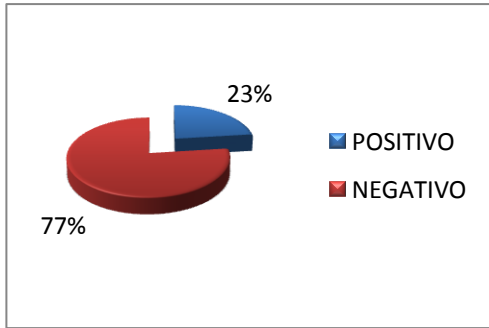


Gráfico 140: Pacientes silvestres con tratamiento t3pico adyuvante en FCS.

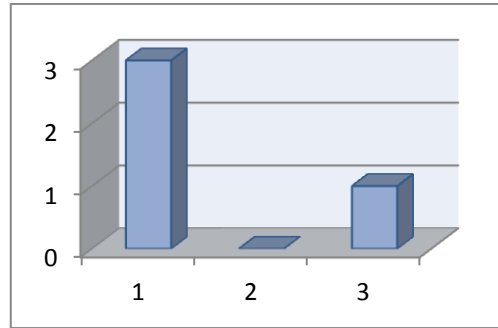


Gráfico 141: Tratamientos t3picos adyuvantes en pacientes silvestres en FCS.

Dos (100%) de los pacientes polimorfismo positivos en fase de consolidación (FCS) recibieron tratamientos sist3micos adyuvantes, 1 con solo un medicamento, 1 con 3 medicamentos. (Gráfico 142). En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 11 (85%) de ellos recibieron tratamiento sist3mico, 6 a base de un medicamento, 3 con 2 medicamentos y 2 con 3 medicamentos. (Gráfico 143 y 144)

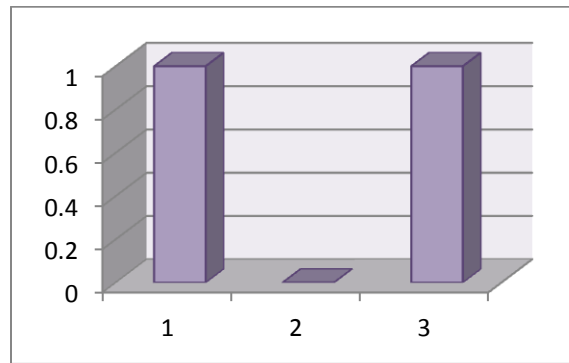


Gráfico 142: Pacientes polimorfismo positivos con tratamiento sist3mico adyuvante en FCS.

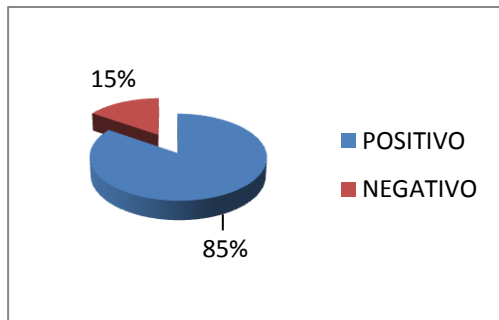


Gráfico 143: Pacientes polimorfismo negativos con tratamientos sist3micos adyuvantes en FCS.

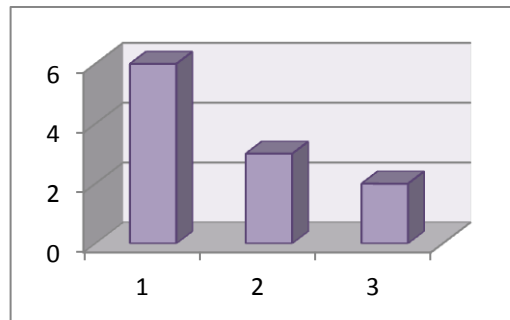


Gráfico 144: Tratamientos sist3micos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FCS.

La fase de remisi3n (FR) se present3 en 3 (75%) de los pacientes polimorfismo positivos, y en 13 (93%) de los pacientes polimorfismo negativos. (Gráfico 145 y 146)

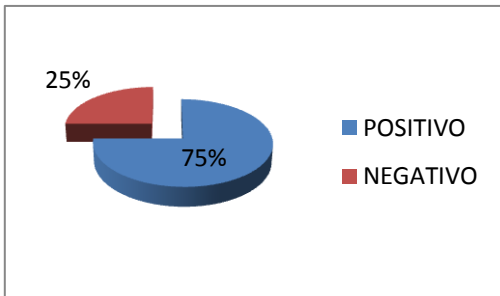


Gráfico 145: Pacientes polimorfismo positivos en FR.

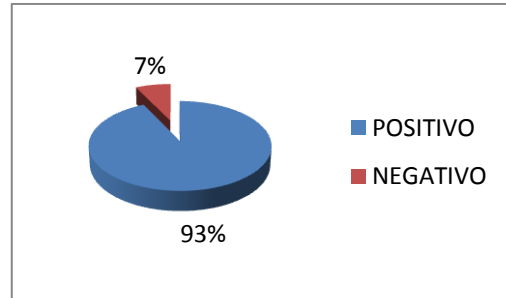
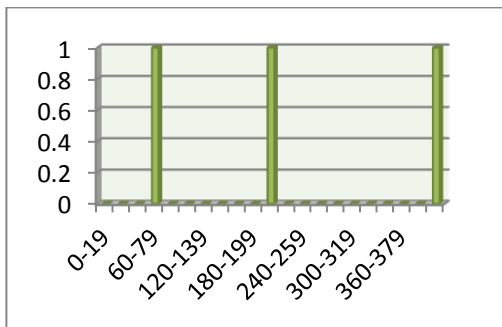
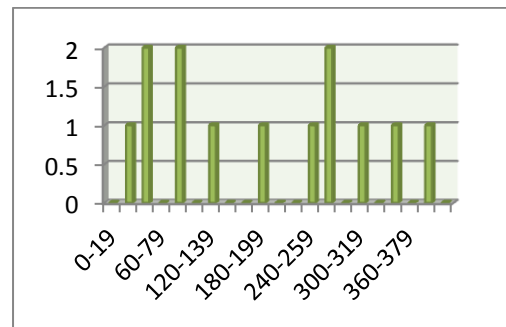


Gráfico 146: Pacientes polimorfismo negativos en FR.

El tiempo para alcanzar la fase de remisión (FR) fue en promedio de 250 días en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 3 pacientes en este rubro. En los pacientes polimorfismo negativos fue un promedio de 187.38 días para alcanzar fase de remisión (FR). (Gráfico 147 y 148)



Gráfica 147: FR de pacientes polimorfismo positivos.



Gráfica 148: FR de pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de remisión (FR) fue de 1.97 gramos en los pacientes polimorfismo positivos, tomando en cuenta solo a 3 pacientes en esta fase. Y en los pacientes polimorfismo negativos fue de 2.73 gramos, tomando en cuenta a 13 pacientes en esta fase. (Gráfico 149 y 150)

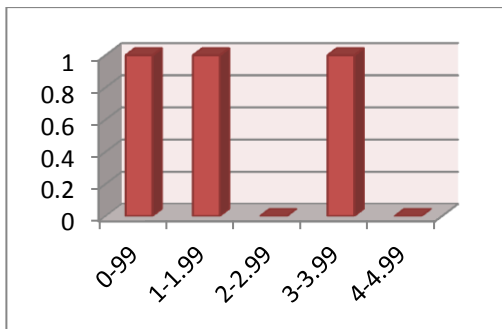


Gráfico 149: DTAE en pacientes polimorfismo positivos en FR.

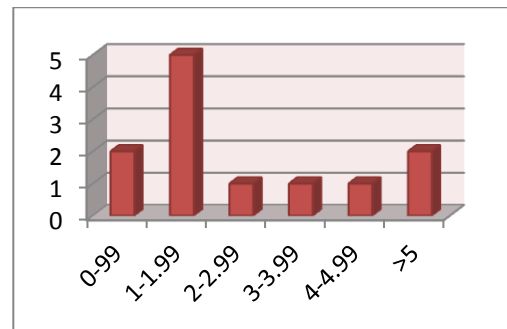


Gráfico 150: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FR.

El uso de tratamientos tópicos adyuvantes no se presentó los pacientes polimorfismo positivos en fase de remisión (FR). En los pacientes polimorfismo negativos 5 (38%) usaron tratamientos tópicos adyuvantes, 5 de ellos con 1 medicamento; contra 8 (62%) que no aplicaron dicha terapéutica. (Gráfico 151 y 152)

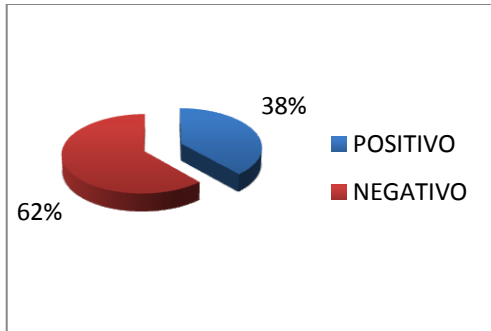


Gráfico 151: Pacientes polimorfismo negativos con tratamiento tópico adyuvante en FR.

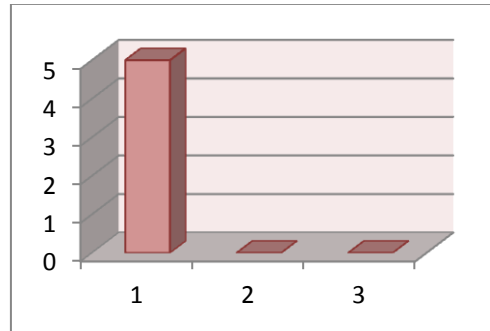


Gráfico 152: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FR.

Tres (100%) pacientes polimorfismo positivos recibió tratamiento sistémico adyuvante, 2 utilizando un medicamento, 1 con 2 medicamentos en fase de remisión (FR). (Gráfico 153). En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 8 (62%) de ellos recibieron tratamiento sistémico, 5 a base de un medicamento, 3 con 2 medicamentos y ninguno con 3 medicamentos en esta fase. (Gráfico 154 y 155)

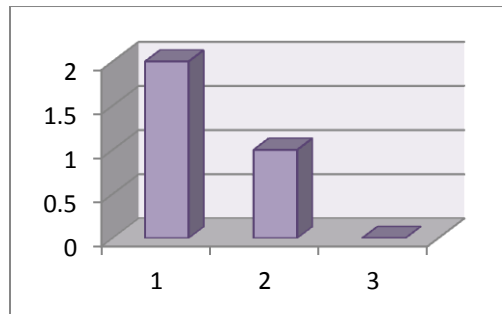


Gráfico 153: Tratamientos sistémicos adyuvantes en pacientes polimorfismo positivos en FR

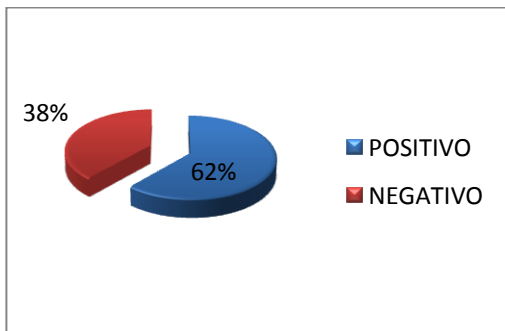


Gráfico 154: Pacientes polimorfismo negativos con tratamiento sistémico adyuvante en FR.

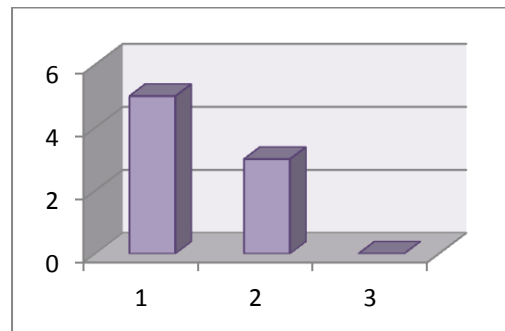


Gráfico 155: Tratamientos sistémicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FR.

Los pacientes polimorfismo positivos solo 1 (25%) presenta fase de recaída (FRC) con un tiempo de 210 días, por lo que no es valorable para realizar promedio de duración. Los pacientes polimorfismo negativos solo 4 (29%) de los 14 presentaron esta fase, con un promedio de 243.5 días de duración. (Gráfico 156 y 157)

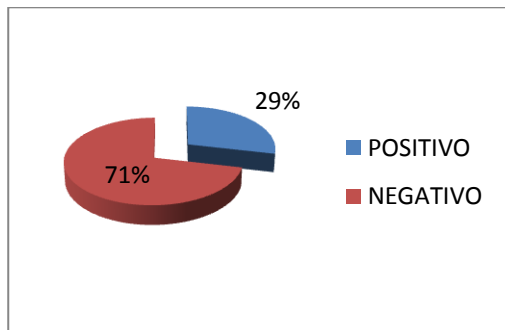


Gráfico 156: Pacientes polimorfismo negativos con FRC.

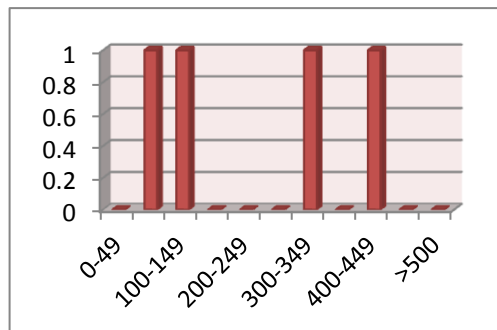


Gráfico 157: FRC en pacientes polimorfismo negativos.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de recaída (FRC) fue de 7.56 gramos en los pacientes polimorfismo negativos. En pacientes polimorfismo positivos no es valorable ya que solo tenemos un paciente en esta fase, el cual llegó a una dosis acumulada de 1.65 gr. (Gráfico 158)

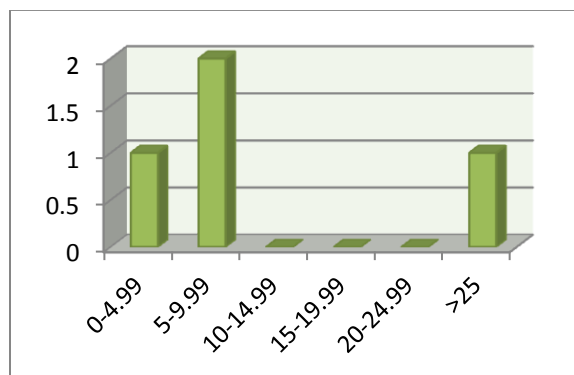


Gráfico 158: DTAE en pacientes polimorfismo negativo en FRC.

Ninguno de los pacientes polimorfismo positivos aplicó tratamiento tópico en la fase de recaída (FRC). En los pacientes polimorfismo negativos 3 (75%) aplicaron tratamientos tópicos adyuvantes, uno utilizando 1 medicamentos, 2 con 2 medicamentos en esta misma fase. (Gráfico 159 y 160)

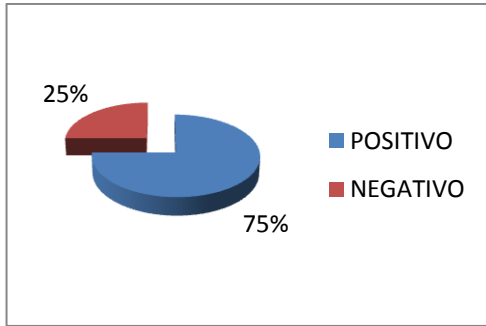


Gráfico 159: Pacientes polimorfismo negativos con tratamiento tóxico adyuvante en FRC.

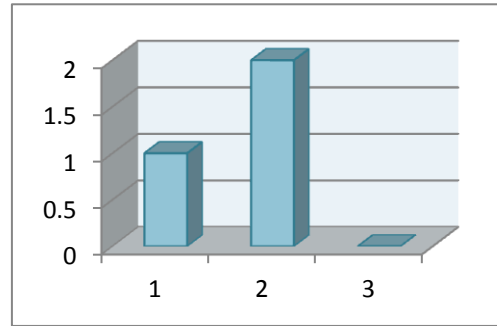


Gráfico 160: Tratamientos tóxicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FRC.

En cuanto a tratamientos sistémicos, ningún paciente polimorfismo positivo recibió. Cuatro (100%) pacientes polimorfismo negativos en fase de recaída (FRC) recibieron tratamientos sistémicos adyuvantes, uno recibió 1 medicamento, otro 2 medicamentos y 2 recibieron 3 medicamentos. (Gráfico 161)

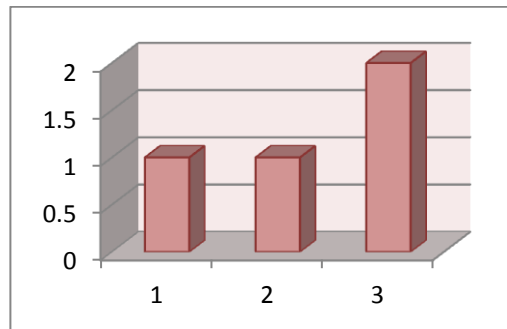


Gráfico 161: Tratamiento sistémico adyuvante en pacientes polimorfismo negativos en FRC.

La fase de exacerbación (FE) no se presentó en pacientes polimorfismo positivo. De los pacientes polimorfismo negativos fueron 4 (29%) en esta fase, con un promedio de duración de 270 días. (Gráfico 162 y 163)

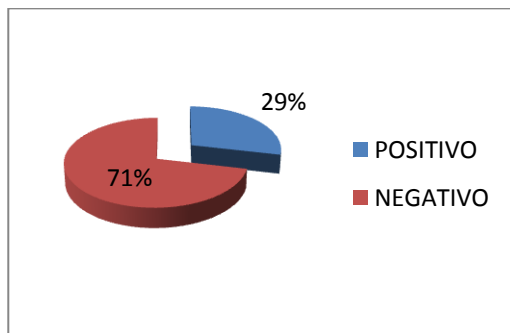


Gráfico 162: Pacientes polimorfismo negativos con FE.

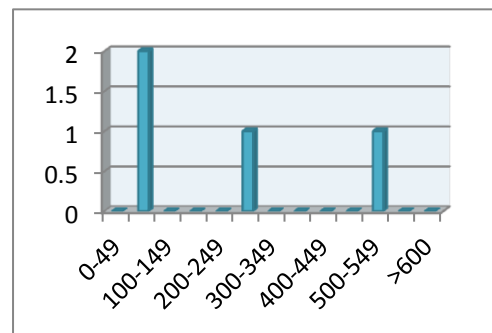


Gráfico 163: FE en pacientes polimorfismo negativo.

La dosis total acumulada de esteroide (DTAE) en promedio durante la fase de exacerbación (FE) fue de 3.86 gramos en los pacientes polimorfismo negativos. (Gráfico 164)

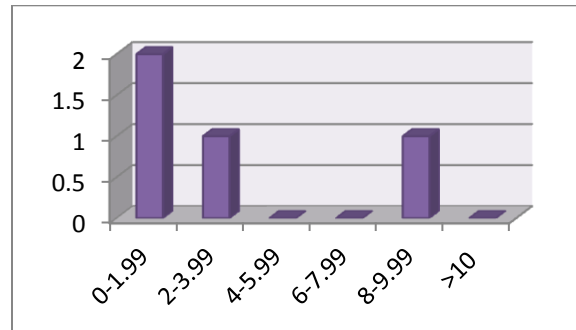


Gráfico 164: DTAE en pacientes polimorfismo negativos en FE.

Los 4 (100%) pacientes polimorfismo negativos aplicaron tratamientos tópicos en la fase de exacerbación (FE), 1 de ellos con 1 medicamento, 2 con 2 medicamentos y 1 con 3 medicamentos. (Gráfico 165)

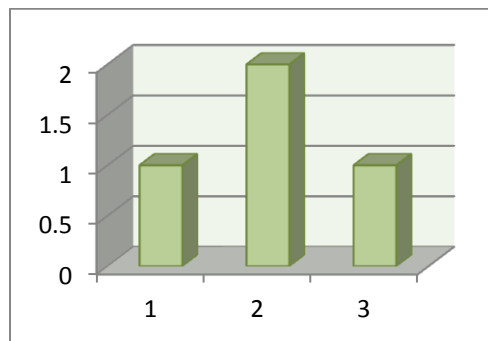


Gráfico 165: Tratamientos tópicos adyuvantes en pacientes polimorfismo negativos en FE.

En el caso de los pacientes polimorfismo negativos, 4 (100%) de ellos recibieron tratamiento sistémico en esta fase de exacerbación (FE), 2 a base de un medicamento, 2 con 2 medicamentos. (Gráfico 166)

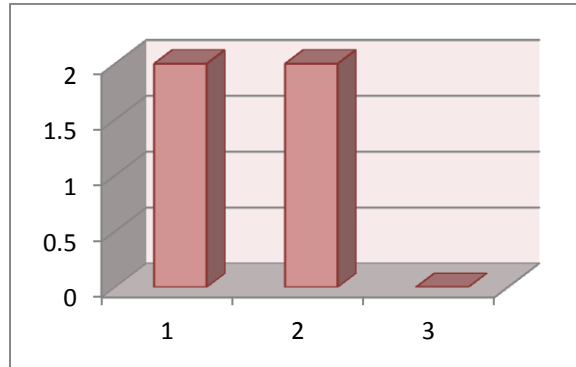


Gráfico 166: Tratamiento sistémico adyuvante en pacientes polimorfismo negativos en FE.

En cuanto a pacientes que fueron hospitalizados, 1 (33%) de los 3 pacientes polimorfismo positivos requirió cuidados intrahospitalarios, con aplicación de pulsos de metilprednisolona. (Gráfico 167) De los 14 pacientes polimorfismo negativos 4 (29%) fueron hospitalizados, 1 de ellos recibió pulsos de metilprednisolona únicamente, al segundo paciente se le agregó un pulso de ciclofosfamida, los 2 restantes se mantuvieron con tratamiento sistémico oral y tópico. (Gráfico 168)

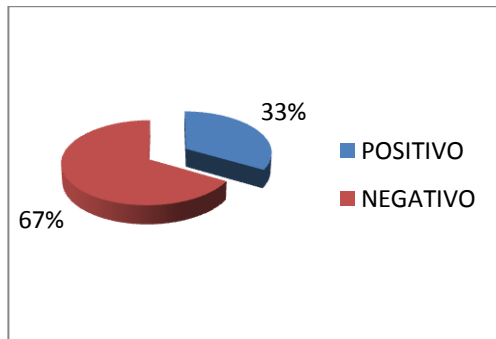


Gráfico 167: Pacientes polimorfismo positivos hospitalizados.

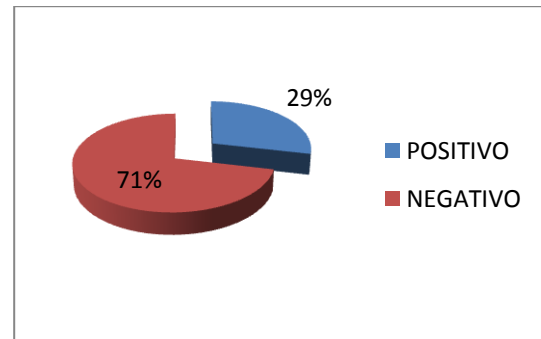


Gráfico 168: Pacientes polimorfismo negativos hospitalizados.

LABORATORIOS

En cuanto a estudios de laboratorio, 3 (75%) de los 4 pacientes polimorfismo positivos contaban con ellos. De los pacientes polimorfismo negativos 12 (86%) de los 14 presentaron estudios. (Gráfico 169 y 170)

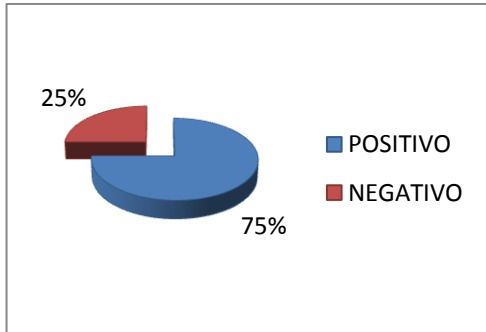


Gráfico 169: Pacientes polimorfismo positivos con estudios de laboratorio.

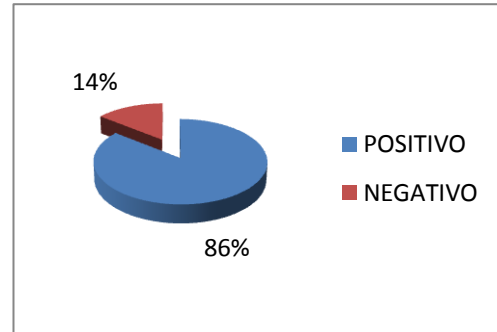


Gráfico 170: Pacientes polimorfismo negativos con estudios de laboratorio.

En los estudios de hemoglobina encontramos que 9 (75%) los pacientes polimorfismo negativos se encuentran dentro de parámetros establecidos, solo 1 (8%) están por debajo y 2 (17%) con niveles elevados. De los pacientes polimorfismo positivos, contamos con 3 cifras, 2 (67%) de ellas en rango normal y una (33%) elevada. (Gráfico 171 y 172)

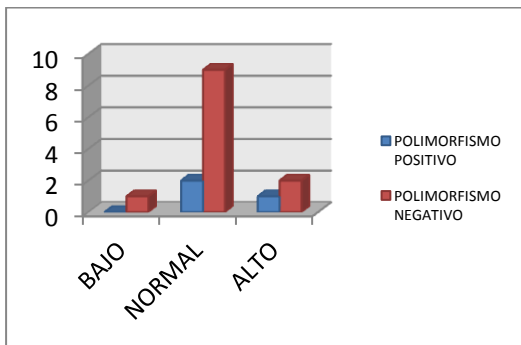


Gráfico 171: Hemoglobina en pacientes polimorfismo positivo y negativos.

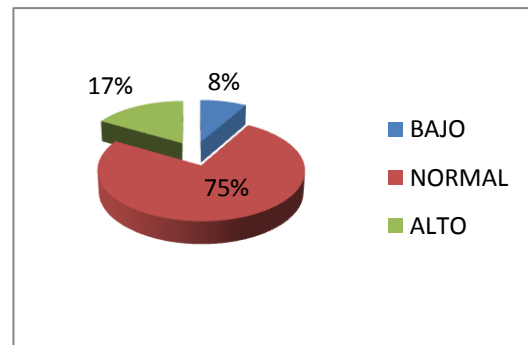


Gráfico 172: Niveles de hemoglobina en pacientes polimorfismo negativos.

En los estudios de hematocrito encontramos que 9 (75%) los pacientes polimorfismo negativos se encuentran dentro de parámetros establecidos, solo 1 (8%) están por debajo y 2 (17%) con niveles elevados. De los pacientes polimorfismo positivos, solo contamos con 3 cifras, 1 (33%) de ellas en rango normal, 2 (67%) elevados. (Gráfico 173 y 174)

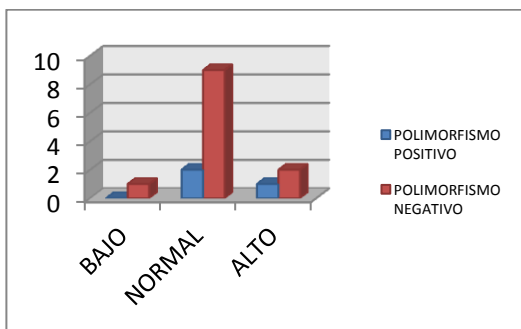


Gráfico 173: Hematocrito en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

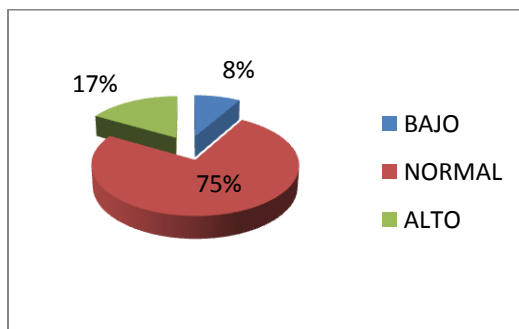


Gráfico 174: Niveles de hematocrito en pacientes polimorfismo negativos.

En los estudios de leucocitos se halla en los pacientes polimorfismo negativos 8 (67%) se encuentran en niveles elevados, 4 (33%) están en parámetros normales, ninguno en niveles bajos. De los pacientes polimorfismo positivos solo contamos con 3 cifras, de las cuales 1 (33%) se encuentra en parámetros normales y 2 (67%) en parámetros elevados. (Gráfico 175 y 176)

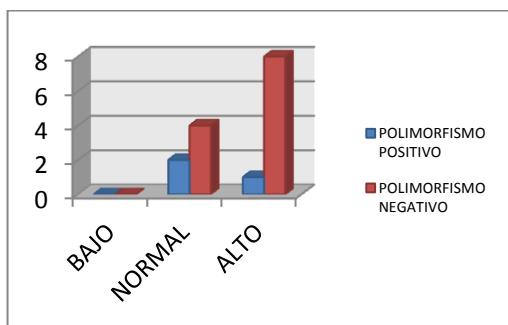


Gráfico 175: Leucocitos en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

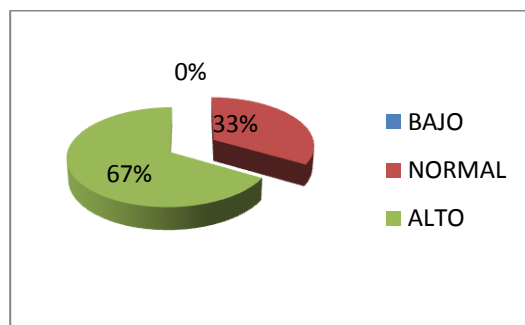


Gráfico 176: Niveles de leucocitos en pacientes polimorfismo negativos.

De acuerdo a los estudios de plaquetas de los pacientes polimorfismo negativos 10 (83.3%) se encuentran dentro límites normales, 1 (8.3%) en niveles elevados y uno en niveles bajos (8.3%). Las 3 (100%) cifras de pacientes polimorfismo positivos están en rangos normales. (Gráfico 177 y 178)

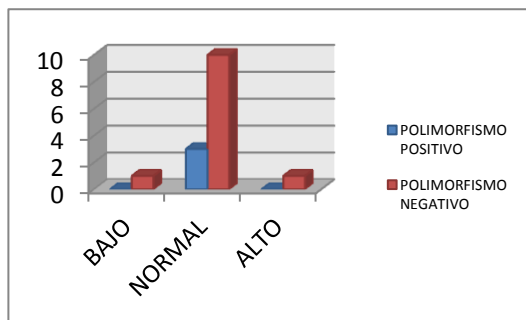


Gráfico 177: Plaquetas en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

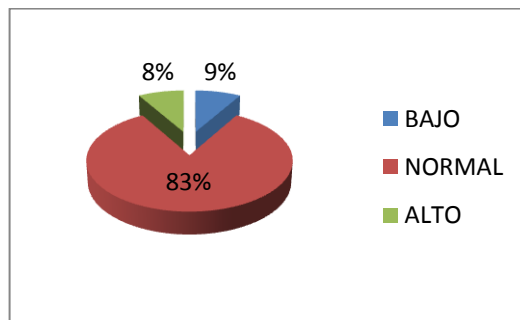


Gráfico 178: Niveles de plaquetas en pacientes polimorfismo negativos.

En rangos de creatinina, los pacientes polimorfismo negativos 9 (75%) se encuentran dentro límites normales, 3 (25%) en niveles elevados. Las 3 (100%) cifras de pacientes polimorfismo positivos se encuentran en parámetros normales. (Gráfico 179 y 180)

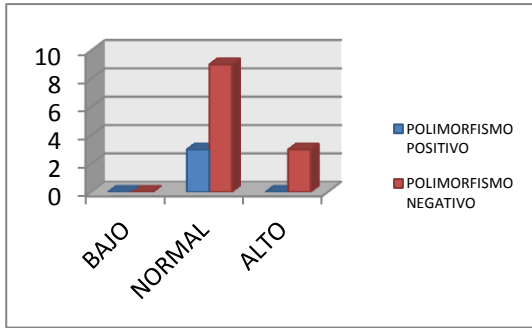


Gráfico 178 Creatinina en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

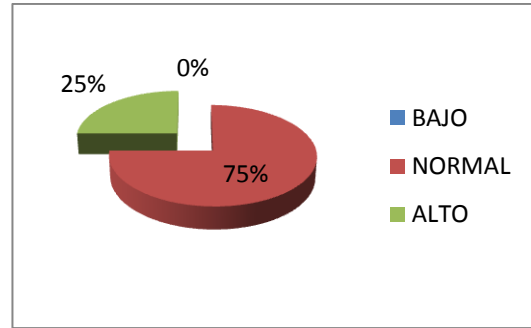


Gráfico 180: Niveles de creatinina en pacientes polimorfismo negativos.

En cuanto a niveles de TGO, 10 (83%) de los pacientes polimorfismo negativos están en parámetros normales, solo 2 (17%) se encuentran elevados. Las 2 (67%) cifras de pacientes polimorfismo positivos se encuentran en parámetros normales y una (33%) en nivel bajo. (Gráfico 181 y 182)

La TGP se encuentra normal en 9 (75%) y elevada en 3 (25%) de los pacientes polimorfismo negativos. En pacientes polimorfismo positivos 2 (67%) está en parámetros normales y uno (33%) disminuido. (Gráfico 183 y 184)

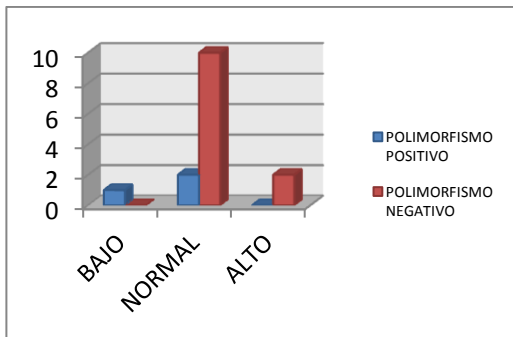


Gráfico 181: TGO en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

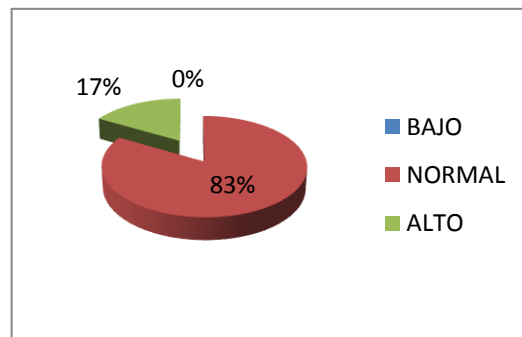


Gráfico 182: Niveles de TGO en pacientes polimorfismos negativos.

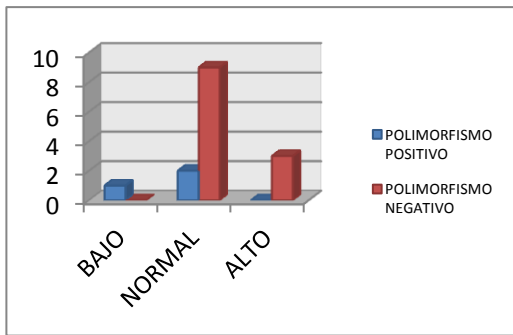


Gráfico 183: TGP en pacientes polimorfismo positivos y negativos.

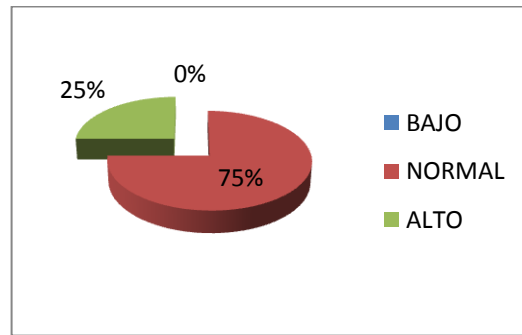


Gráfico 184: Niveles de TGP en pacientes polimorfismo negativos.

La gamaglutamil transferasa (GGT) en los pacientes polimorfismo negativos, se encuentra en parámetros normales en 8 (73%) de ellos y elevado en 3 (27%). Los 3 (100%) pacientes polimorfismo positivos se encuentran en parámetros normales. (Gráfico 185 y 186)

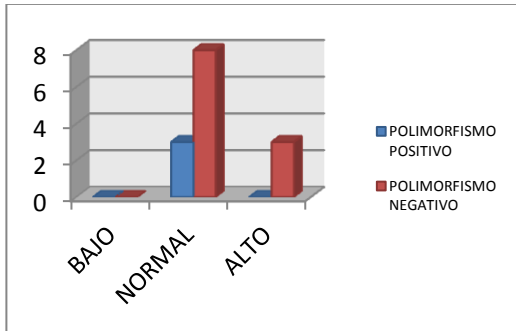


Gráfico 185: GGT en pacientes polimorfismo positivo y negativos.

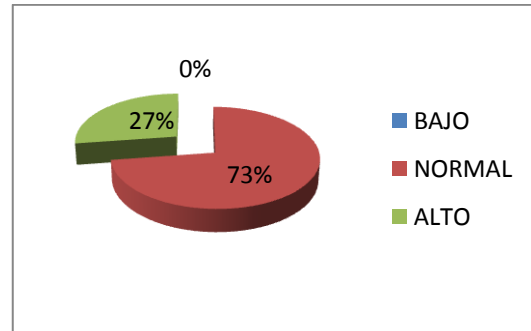


Gráfico 186: Niveles de GGT en pacientes polimorfismo negativos.

Los parámetros de Deshidrogenasa Láctica (DHL) en los pacientes polimorfismo negativos 7 (70%) presentó cifras normales, solo 3 (30%) con cifras elevadas. De los 2 pacientes polimorfismo positivos, 1 (50%) se encuentran normales y otro elevado (50%). (Gráfico 187 y 188)

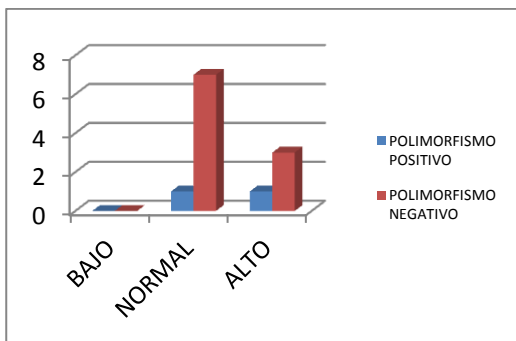


Gráfico 187: DHL en pacientes heterocigotos y silvestres.

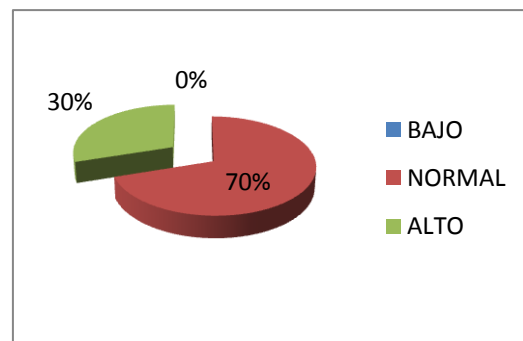


Gráfico 188: Niveles de DHL en pacientes silvestres.

Discusión

Se ha observado que los pacientes con una enfermedad autoinmune tienen una mayor probabilidad de desarrollar una o más de estas entidades, lo cual también se presenta en el pénfigo vulgar.⁶ Las moléculas coestimuladoras, como el CD28 está involucrado en la cooperación de Linfocitos T y B; provee una potente señal estimuladora de los linfocitos T regulando la producción de IL-2. *CTLA-4* se expresa en células T luego de la activación, envía señales que inhiben la transcripción de IL-2 y la progresión de las células T en el ciclo celular, el efecto directo es la inhibición de la señal generada por la molécula CD28. Las mutaciones que alteren la función o expresión del *CTLA-4* pueden producir una activación exagerada de las células T, llevando al desarrollo del fenómeno autoinmunitario.¹⁸ Basados en su papel crucial en la homeostasis inmunológica, CTLA4 se ha convertido en uno de los principales genes de interés en la investigación y ha sido considerada como un objetivo para la inmunoterapia.¹⁹ Se ha encontrado asociación entre CTLA4 con otras enfermedades autoinmunes, como vitíligo, alopecia areata, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes mellitus tipo 1 enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, enfermedad celiaca, asma y dermatitis atópica.³⁰⁻³⁸ En cuanto al pénfigo, estudios refieren polimorfismos en el cromosoma 2q33 y 3q21 causan susceptibilidad a presentar pénfigo, la mayoría afectando CTLA4, probablemente asociado al coestimulador inducible de células T (ICOS) y CD86.

46

En pénfigo vulgar la susceptibilidad genética está influida por proteínas específicas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, los estudios realizados *in vitro* han demostrado la necesaria colaboración entre los linfocitos T CD4 estimulados por la desmogleína 3 y las células B para inducir la producción de anticuerpos.^{6,15}

Este estudio es el primero en detectar polimorfismos del gen CTLA-4 y su correlación con variables demográficas, la presentación clínica del pénfigo vulgar, así como su relación con la respuesta terapéutica. Enfocándonos en 2 polimorfismos, rs231775 y rs3087243 donde se encontraron más pacientes heterocigotos.

Hallando que tanto en polimorfismos positivos y negativos predomina el sexo masculino. La edad de inicio y de diagnóstico del pénfigo fue mayor en polimorfismo positivo para rs3087243. La topografía de inicio predominó en piel cabelluda y subsecuentemente en mucosa oral; tal como se menciona en la bibliografía. El porcentaje de superficie corporal

afectada fue mayor en pacientes polimorfismos positivos y negativos de rs231775. Presentando mayor afectación de mucosas en pacientes polimorfismo positivo de ambos polimorfismos, siendo la más afectada la mucosa oral. Todos los grupos presentaron comorbilidades, siendo las principales diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, se encontró positivo solo en un paciente polimorfismo negativo en ambos polimorfismos; sin embargo es importante mencionar que el tamaño de la muestra no fue significativa para esta variable, recomendándose la realización de más estudios sobre esta variable.

En cuanto a la terapéutica, presentaron la fase de control 2 (66%) polimorfismo positivos y 11 (85%) polimorfismo negativos de rs3087243; y de rs231775 lo presentaron 2 (50%) polimorfismo positivos y 12 (86%) negativos. El tiempo para alcanzar esta fase de control fue similar en los pacientes polimorfismo negativos de ambos polimorfismos; a diferencia de los pacientes polimorfismo positivo de rs231775 que duro el doble (90 días). Cabe mencionar que los pacientes polimorfismo positivo de rs3087243 no es comparable ya que dentro de esta población se encontró un paciente con automedicación incrementando los días a 951. En cuanto a la dosis total acumulada de esteroide, fue similar en los pacientes polimorfismo negativos de ambos polimorfismos. De igual forma en cuanto a tratamientos tópicos y sistémicos adyuvantes se observa similitud entre pacientes polimorfismo negativos de ambos polimorfismos; la única excepción se encontró en 1 (50%) paciente polimorfismo positivo de rs231775 quien recibió tratamiento sistémico adyuvante, a diferencia del otro polimorfismo que fue del 100%.

La fase de consolidación la presentaron 2 (66%) pacientes polimorfismo positivos y 12 (92%) pacientes polimorfismo negativo para rs3087243; y para rs231775, 2 (50%) polimorfismo positivo y 13 (93%) negativos. En cuanto al tiempo y la dosis total acumulada de esteroide, fue menor en los pacientes polimorfismo negativo de ambos polimorfismo en comparación a los pacientes polimorfismo positivo de ambos. En cuanto al tratamiento tópico y sistémico adyuvante en pacientes polimorfismo positivos y negativos de ambos polimorfismos fueron similares; a excepción de los pacientes polimorfismo positivos de rs231775 que el 100% ocuparon tratamiento sistémico.

La fase de remisión la presentaron 2 (66%) polimorfismo positivos y 11 (85%) negativos de rs3087243; y de rs231775 lo presentaron 3 (75%) polimorfismo positivo y 13 (93%) polimorfismo negativo. En cuanto al tiempo se encontraron diferencias en los 2 grupos de ambos polimorfismos, ya que en los pacientes positivos de rs3087243 tuvo una duración

de 160.5 días en comparación con los polimorfismo positivo del otro polimorfismo que tuvo una duración de 250 días; de igual forma los pacientes polimorfismo negativos del polimorfismo rs3087243 tuvieron una duración de 201 días en comparación de los pacientes polimorfismo negativo del otro polimorfismo con duración de 187.38 días. En cuanto a la dosis total acumulada de esteroide ambos polimorfismos son similares; a excepción de los pacientes polimorfismo negativos de rs3087243 que presentó una dosis más alta de 21.86 gr. En cuanto a tratamientos tópicos los grupos de ambos polimorfismos son similares ya que la mitad de ellos (50%) presentaba este tratamiento; excepto los pacientes polimorfismo positivos de rs231775 que no presentaron este tratamiento. De los tratamientos sistémicos los grupos de ambos polimorfismos son similares.

La fase de recaída la presentaron 0 (0%) polimorfismo positivos y 2 (15%) polimorfismo negativos de rs3087243; y de rs231775 lo presentaron 1 (25%) polimorfismo positivos y 4 (29%) polimorfismo negativos. En cuanto al tiempo y a la dosis total acumulada de esteroide no es valorable en los pacientes polimorfismo positivos de ambos polimorfismos; sin embargo en lo pacientes polimorfismo negativos de rs3087243 tardo más tiempo en esta fase a diferencia del otro polimorfismo. En cuanto a los tratamiento tópicos adyuvantes de igual forma los pacientes polimorfismo positivos de ambos polimorfismos no son valorables; sin embargo los pacientes polimorfismo negativo de rs3087243 presento 1 (50%) tratamiento a comparación de los pacientes polimorfismo negativo de rs231775 que presentaron 3 (75%) tratamiento. En cuanto a los tratamientos sistémicos adyuvantes el 100% de los pacientes polimorfismo negativos de ambos polimorfismos lo presentaron.

La fase de exacerbación la presentaron 1 (33%) polimorfismo positivo y 4 (31%) polimorfismo negativos de rs3087243; y de rs231775 lo presentaron 0 (0%) polimorfismo positivo y 4 (29%) polimorfismo negativos. En cuanto el tiempo y a la dosis total acumulada de esteroide fue mayor en los pacientes polimorfismo negativos de rs3087243. En cuanto al tratamiento tópico y sistémico adyuvante los 2 grupos de ambos polimorfismos son iguales, el 100% ocupo tratamiento.

De acuerdo a la frecuencia de hospitalización, fue similares en los pacientes polimorfismo positivo de ambos polimorfismos a diferencia de los pacientes polimorfismo negativo en el que hubo predominio 4 (29%) en el polimorfismo rs231775.

En cuanto a los estudios de laboratorio; la hemoglobina y hematocrito en los 2 grupos de ambos polimorfismos son similares, excepto los pacientes polimorfismo negativo de rs3087243 en donde el 2% presento una disminución en sus resultados. En los leucocitos, los 2 grupos de ambos polimorfismos presentaron un incremento en sus resultados de manera similar. En las plaquetas, presentaron incremento los pacientes polimorfismo negativos de ambos polimorfismos predominando en el polimorfismo rs3087243 con un 22% de los pacientes. Los niveles de creatinina en los pacientes polimorfismo negativo de ambos polimorfismos presentaron un incremento similar del 25% de los pacientes, a diferencia de los pacientes polimorfismo positivo de rs3087243 en donde el 50% de los pacientes presenta un incremento en comparación del grupo de polimorfismo positivo del otro polimorfismo que se encuentra en parámetros normales. Los niveles de la TGO y TGP presentan un incremento en los pacientes polimorfismo negativos de ambos polimorfismos en comparación de los pacientes polimorfismo positivo de rs231775 quienes presentaron una disminución en los parámetros. Los niveles de la GGT los pacientes polimorfismo positivo de ambos polimorfismos se encontraron en parámetros en comparación de los pacientes polimorfismo negativo de ambos polimorfismos que si presentaron un incremento. En cuanto a los niveles de DHL se presenta un incremento en 4 (67%) de los pacientes polimorfismo negativo de rs3087243.

Sin embargo dentro de las limitaciones, se encuentran que es un estudio meramente descriptivo, debido a que el pénfigo vulgar es una enfermedad poco frecuente, así como factores de logística propios del hospital, se recabaron pocos casos (polimorfismos positivos), se sugiere realizar un estudio interinstitucional, para obtener una muestra significativa. Por lo que necesitamos comparar nuestro estudio con un grupo control para obtener resultados más sólidos, también será de utilidad para poder determinar un patrón de susceptibilidad ó predisposición genética y comparar las respuestas al tratamiento en los pacientes homocigotos ó heterocigotos.

Se espera que este trabajo sea el inicio para que surjan otros estudios para determinar la importancia de la expresión de CTLA-4 en la respuesta al tratamiento del pénfigo vulgar, así como el desarrollo de nueva inmunoterapia dirigida a este blanco molecular y de esta forma modificar el curso de la enfermedad, impactando en el número de recaídas, morbilidad y mortalidad en nuestra población.

Conclusiones

1. CTLA-4 es fundamental para mantener el equilibrio inmunológico.
2. Este es el primer estudio realizado en nuestro país para detectar la correlación demográfica, clínica y de respuesta al tratamiento en polimorfismos del gen CTLA-4 de pacientes con pénfigo vulgar.
3. Estudio útil que ayuda a formar genoteca de pacientes con pénfigo vulgar.
4. El sexo masculino predomina en pacientes polimorfismo positivos como negativos.
5. La topografía de inicio predominó en piel cabelluda y subsecuentemente en mucosa oral, en ambos polimorfismos.
6. La mayor afectación de mucosas se presenta en heterocigotos de ambos polimorfismos, siendo la más afectada la mucosa oral.
7. Todos los grupos presentaron comorbilidades, siendo las principales diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.
8. La presencia de polimorfismos no se relacionó a la existencia de antecedentes heredofamiliares.
9. En la fase de control se observa similitud entre pacientes de ambos polimorfismos en la aplicación de tratamientos tópicos y sistémicos adyuvantes.
10. La fase de consolidación el tiempo y la dosis total acumulada de esteroide, fue menor en los pacientes silvestres de ambos polimorfismos.
11. La fase de remisión de los pacientes heterocigotos del polimorfismo rs 231775 tuvo la mitad de duración, en comparación con los pacientes heterocigotos del polimorfismo rs3087243. Los pacientes silvestres del polimorfismo rs3087243 requirieron una dosis acumulada de esteroides más alta.
12. La fase de recaída y exacerbación se presentó en una cantidad baja en los grupos de ambos polimorfismos.
13. En la fase de exacerbación el tiempo y a la dosis total acumulada de esteroide fue mayor en los pacientes silvestres del polimorfismo rs3087243.

14. En todas las fases el tratamiento tópico y sistémico adyuvante tanto pacientes heterocigotos como silvestres de ambos polimorfismos fueron similares.

15. De acuerdo a la frecuencia de hospitalización, fue similar en los pacientes heterocigotos de ambos polimorfismos, con predominio de los pacientes silvestres en el polimorfismo rs231775.

16. Las alteraciones más frecuentes de estudios de laboratorio en los grupos de ambos polimorfismos fueron la elevación de niveles de leucocitos y creatinina sérica.

17. Se encontró elevación de pruebas de función hepática en los pacientes silvestres de ambos polimorfismos.

18. Se requiere llevar a cabo un estudio con controles, para en un futuro correlacionar los hallazgos genotípicos y alélicos, con las respuestas al tratamiento de los pacientes.

Referencias

1. Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:329-356.
2. Baroni A, Lanza A, Cirillo N, Brunetti G, et al. Vesicular and bullous disorders: Pemphigus. *Dermatol Clin* 2007;25:597-603.
3. Castellanos-Íñiguez AA, Guevara- Gutiérrez E. Pénfigo vulgar. *Dermatol Rev Mex* 2011;55(2):73-83.
4. L. Yan, J-M. Wang and K. Zeng., Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *British Association of Dermatologists* 2012;167:768–777
5. Guillen S, Khachemoune A. Pemphigus vulgaris: a short review for the practitioner. *Dermatol Nurs* 2007;19:269-272.
6. Animesh A., The Genetics of Pemphigus. *Dermatol Clin*. 2011;29:381–391
7. Stanley JR. The pathophysiology of pemphigus. *J Dermatol Sci* 2000;24:155-157.
8. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:397-408.
9. Itsukaichi M, Takakuwa K. Twins with Neonatal Pemphigus Vulgaris Born to a Mother with Pemphigus Vulgaris: A Case Report. *Pediatr Dermatol*. 2012;4:212-216
10. Spaeth S, Riechers R, Borradori L, Zillikens D, Budinger L, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of desmoglein 3 in active pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2001;144:1183-8.
11. Tsunoda K, Ota T, Suzuki H, et al. Pathogenic autoantibody production requires loss of tolerance against desmoglein 3 in both T and B cells in experimental pemphigus vulgaris. *Eur J Immunol*. 2002;32:627-33.
12. Veldman C, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol*. 2003;170:635-42.
13. Hacker-Foegen MK, Fairley JA, Lin MS. T cell receptor gene usage in desmoglein-3-specific T lymphocytes from patients with pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2003; 121:1365-72.

14. Bhol KC, Rojas AI, Khan IU, Ahmed AR. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Cytokine*. 2000;12: 1076-83.
15. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ, et al. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med*. 1993; 177:419-24.
16. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001;137:535-540.
17. Simone R, Pesce G, et al. The Soluble Form of CTLA-4 from Serum of Patients with Autoimmune Diseases Regulates T-Cell Responses. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-9
18. Gough Stephen, Walker L "CTLA4 Gene polymorphism and autoimmunity" *Immunological Reviews* 2005;204:102-115
19. Pincerati M. Dalla-CostaR. CTLA4 CT60 gene polymorphism is not associated with differential susceptibility to pemphigus foliaceus. *Genetics and molecular biology*.2010;33(3);442-444
20. Birlea S., LaBerge G. CTLA4 and generalized vitiligo: two genetic association studies and a meta-analysis of published data. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009; 22(2): 230–234.
21. Dwivedi M, Laddha NC, Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) in isolated vitiligo: a genotype-phenotype correlation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(4):737-40.
22. Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2008;223:143-55.
23. John KG. Genetic Variants in CTLA4 Are Strongly Associated with Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology* 2011; 131:1169–1172
24. Petukhova L, Duvic M. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010;466(7302):113-7
25. Li X, Zhang C, Polymorphisms in the CTLA-4 gene and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2012 Jun;32(3):530-9.
26. Muñoz-Valle JF, Valle Y, The +49A>G CTLA-4 polymorphism is associated with rheumatoid arthritis in Mexican population. *Clin Chim Acta*. 2010 ;411(10):725-8.

27. Łuszczek W, Majorczyk E. Distribution of the CTLA-4 single nucleotide polymorphisms CT60G>A and +49A>G in psoriasis vulgaris patients and control individuals from a Polish Caucasian population. *Int J Immunogenet.* 2008;35(1):51-5.
28. Muto M, Deguchi H, Tanaka A. Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2011;62(1):70-1.
29. Luszczek W, Kubicka W. CTLA-4 gene polymorphisms and natural soluble CTLA-4 protein in psoriasis vulgaris. *Int J Immunogenet.* 2006;33(3):217-24.
30. Luo SY, Tan LN, Zhongguo. Association of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4+49A/G polymorphism with childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012 Sep; 14(9):683-8.
31. Si X, Zhang X. Association between the CTLA-4 +49A/G polymorphism and Graves' disease: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2012;4(3):538-544
32. Alfadhli S, Almutawa Q. Association of Hashimoto's thyroiditis with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) and inducible co-stimulator (ICOS) genes in a Kuwaiti population. *Endocrine.* 2012; 1-11
33. Pastuszek-Lewandoska D, Sewerynek E. CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis). *Arch Med Sci.* 2012;8(3):415-21
34. Chang WW, Zhang L. Association between CTLA-4 exon-1 +49A/G polymorphism and systemic lupus erythematosus: an updated analysis. *Mol Biol Rep.* 2012 Sep;39(9):9159-65.
35. Kimkong I, Nakkuntod J. Association between CTLA-4 polymorphisms and the susceptibility to systemic lupus erythematosus and Graves' disease in Thai population. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011 Sep;29(3):229-35.
36. Lee YH, Choi SJ. CTLA-4 and TNF- α promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012 Jan;39(1):319-26.
37. Carr EJ, Niederer HA. Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet.* 2009;10:121.
38. Jones G, Wu S. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006 Mar;154(3):467-71.

39. Wang JJ, Shi YP. CTLA-4 exon 1 +49A/G polymorphism is associated with renal involvement in pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2059-64.
40. Lee YH, Song GG. CTLA-4 polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012;39(9):9041-5.
41. Gottenberg JE, Loiseau P. CTLA-4 +49A/G and CT60 gene polymorphisms in primary syndrome Sjögren. *Arthritis Res Ther* 2007;9(2):24-9
42. Lee Y, Kim J, et al. CTLA-4 polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Hum Immunol.* 2014 May;75(5):414-21
43. Devaraju P, Gulati R, et al. The CTLA4 +49 A/G (rs231775) polymorphism influences susceptibility to SLE in South Indian Tamils. *Tissue Antigens.* 2014; 83, 418–421
44. Shojaa M, Aghaie M, et al. Association between 318C/T polymorphism of the CTLA-4 gene and systemic lupus erythematosus in Iranian patients. *Int J Rheum Dis.* 2014; 1-5
45. Welsh MM, Applebaum KM. CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2009 Aug 1;69(15):6158-63.
46. Dalla-Costa R., Pincerati MR. Polymorphisms in the 2q33 and 3q21 chromosome regions including T-cell coreceptor and ligand genes may influence susceptibility to pemphigus foliaceus. *Hum Immunol.* 2010;71(8):809-17.
47. Pavoni D., Cerqueira R. Polymorphism of the promoter region and exon 1 of the CTLA4 gene in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Braz J Med Biol Res* 2006, 39(9);1227-1232
48. Narbutt J, Lesiak A. ICOS gene polymorphism may be associated with pemphigus. *J Cutan Med Surg.* 2010 Nov-Dec;14(6):291-7.
49. Kalayciyan A, Engin B, Serdaroglu S, Mat C, Aydemir EH, Kotogyan A. A retrospective analysis of patients with pemphigus vulgaris associated with pregnancy. *Br J Dermatol.* 2002;147:396-7.
50. Aghassi D, Dover JS. Pemphigus foliaceus induced by psoralen- UV-A. *Arch Dermatol.* 1998;134:1300-1.
51. Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimalarial agents as adjuvant therapy. *Arch Dermatol.* 1992; 128:1462-4.
52. Gallo R, Massone C, Parodi A, Guarrera M. Allergic contact dermatitis from thiurams with pemphigus-like autoantibodies. *Contact Dermatitis.* 2002;46:364-5.

53. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ, Way BV. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol.* 2004;140:889-90.
54. Krauze E, Wygledowska-Kania M, Kaminska-Budzinska G, Lis A, Brzezinska-Wcislo L. Radiotherapy induced pemphigus vulgaris. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:549-50.
55. Cerottini JP, Burren R, Panizzon RG. Pemphigus vulgaris occurring simultaneously on a recent and an old surgical scar due to a Koebner's phenomenon. *Eur J Dermatol.* 2000;10:546-7.
56. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Martin S, Omhover L, Weber M, Schmutz JL. Pemphigus vulgaris on an old surgical scar: Koebner's phenomenon? *Eur J Dermatol.* 1998;8:60-2.
57. Hogan P. Pemphigus vulgaris following a cutaneous thermal burn. *Int J Dermatol.* 1992;31:46-9.
58. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol.* 1998;134:1406-10.
59. Brenner S, Sasson A, Sharon O. Pemphigus and infections. *Clin Dermatol.* 2002;20:114-8.
60. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, et al. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol.* 1999;141:1033-9.
61. Amagai M, Yamaguchi T, Hanakawa Y, Nishifuji K, Sugai M, Stanley JR. Staphylococcal exfoliative toxin B specifically cleaves desmoglein 1. *J Invest Dermatol.* 2002;118:845-50.
62. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolsky sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:411-415.
63. Schlesinger N, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002;146:836-839.
64. Ikeda S, Komiyama E, Ogawa H. The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S69-70.
65. El-Darouti M, Marzouk S, Hay RA. The use of sulfasalazine and pentoxifylline (low-cost antitumor necrosis factor drugs) as adjuvant therapy for the treatment of pemphigus vulgaris: a comparative study. *Br J Dermatol* 2009;161:313-319.

66. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007;17:4-11.
67. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:547-550.
68. Mutasim DF, Adams BA. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:803-822.
69. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, et al. Monitoring disease activity in pemphigus with enzymelinked immunosorbent assay using recombinant desmogleins1 and 3. *Br J Dermatol* 2002;147:261-265.
70. Murell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-1046.
71. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaró-Galy JM. Manejo práctico de las enfermedades ampollas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:441-455.
72. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:859-877.
73. López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Treatment of pemphigus and pemphigoids. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:410-411.
74. Williams LC, Nesbitt LT. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19:63-77.
75. López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Treatment of pemphigus and pemphigoids. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:410-411.
76. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present and the future. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:369-389.
77. Stern DK, Tripp JM, Ho VC, Lebwohl M. The use of systemic immune moderators in dermatology: An Update. *Dermatol Clin* 2005;23:259-300.
78. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006;142:1447-1454.
79. Olszewska Malgorzata, Zofia Kolacinska-Strasz. Efficacy and Safety of Cyclophosphamide, Azathioprine, and Cyclosporine as Adjuvant Drugs in Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (2):207-215

80. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-937.
81. Strowd Lindsay, Taylor Sarah. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: Emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:490-4
82. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazzhooh M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:622-628.
83. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Church AA. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:183-199
84. Shah N, Green AR, Elgart GW, Kerdel F. The use of chlorambucil with prednisone in the treatment of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:85-88.
85. Smith TJ, Bystryk JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:1275-1276.
86. Chen S, Lu X, Zhou G. Mild pemphigus foliaceus responding to combination therapy with niacinamide and tetracycline. *Int J Dermatol* 2003;42:981-982.
87. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (Part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:55-79.
88. El-Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: A monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:449-459.
89. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Pardo J, Torrijos A, et al. Treatment of severe refractory pemphigus vulgaris with rituximab. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:221-222
90. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner RM. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-1779.
91. Concha Carolina, García Lucy. Use of monoclonal anti-CD20 (rituximab) in a patient with severe pemphigus vulgaris. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010; 18: 25-30.
92. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:383-396.

93. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, et al. Multicenter randomised placebo-controlled clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:25-34.
94. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1058-64.
95. Luftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol*. 2003;149:598-605.
96. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Hanada K, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.
97. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:868-872