



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES EN CAVIDAD BUCAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DIANA SELENE CRUZ MENDOZA

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Felipe y Silvia personas más importantes en mi vida, gracias por ayudarme a lograr mis metas, por estar apoyándome, ayudándome guiándome y alentándome en todo momento, gracias por su apoyo, esfuerzo y cariño a lo largo de mi vida, gracias por todos sus consejos y palabras de aliento que siempre me han dado, gracias por esta a mi lado. Los amo

A mis hermanos Tania e Israel por estar siempre motivándome, ayudándome, dándome ánimos, gracias por todo su cariño y comprensión, por todos esos momentos de peleas, risas, alegrías y enojos han sido parte muy importante de mi vida los quiero mucho.

A mis sobrinos Axel y Leo por hacer mi vida más feliz. Axel gracias por todos los momentos que hemos compartido, por todo el cariño, paciencia y alegrías te quiero muchísimo y espero un día verte en mi lugar.

A Abraham gracias por compartir tantos buenos momentos, por tus consejos, por tus palabras de aliento, por tu apoyo, por estar en esta etapa tan importante de mi vida, por todo el gran cariño que me tienes. Te amo

A mis abuelitos, tías, tíos, primas, primos por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, por todo su cariño y

por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos, pero en especial a mis tíos Raúl, Agueda, Chino y Gabriel por todo su apoyo, consejos, palabras y por darme ánimos para siempre seguir adelante.

A mi tutor Juan Carlos Cuevas González por brindarme el apoyo, el tiempo, los conocimientos y la paciencia necesaria para realizar este trabajo tan importante.

A mis amigos que fueron y siguen siendo pieza importante en mi vida, gracias por compartir tantos buenos momentos, risas, pláticas, consejos, la facultad no habría sido lo mismo sin ustedes.

A lunita que a pesar de que llevas poco tiempo a mi lado eres alguien que me demuestra día a día su cariño y que hace mi vida mucho más feliz, te adoro princesa.

A mis profesores que compartieron sus conocimientos y experiencias para mi formación académica.

A la máxima casa de estudios, Universidad Nacional Autónoma de México y a la facultad de odontología por abrigarme y darme la oportunidad de formarme profesionalmente y de la cual me siento muy orgullosamente de pertenecer

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica para identificar los diferentes tipos de enfermedades autoinmunes más frecuentes que presentan manifestaciones bucales tempranamente y poder dar un diagnóstico acertado y oportuno.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las manifestaciones clínicas e histológicas del liquen plano en la cavidad bucal así como conocer el tratamiento de primera elección.
- Conocer las características clínicas e implicaciones bucales de los diferentes tipos de lupus.
- Reconocer las lesiones presentes en boca, zona peribucal y en piel del pénfigo, así como los síntomas e incapacidades que estas lesiones pueden ocasionar al paciente.
- Distinguir las lesiones de penfigoide de las mucosas presentes en la mucosa bucal así como sus síntomas y complicaciones que esta enfermedad puede ocasionar.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	11
-------------------	----

CONTENIDO TEMÁTICO

CAPITULO I

1. GENERALIDADES DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

1.1 Sistema inmune.....	13
1.2 Inmunidad innata.....	14
1.3 Inmunidad adquirida.....	14
1.4 Células del sistema inmunitario.....	16
1.4.1 Linfocitos.....	16
1.4.1.1 Linfocitos T.....	16
1.4.1.2 Linfocitos B.....	16
1.4.1.3 Células citolíticas naturales (NK).....	18
1.4.2 Células dendríticas.....	18
1.4.3 Citocinas.....	20
1.5 Complejo mayor de histocompatibilidad.....	20
1.6 Tolerancia inmunitaria.....	20
1.7 Enfermedades de la autoinmunidad.....	21
1.7.1 Predisposición genética.....	21
1.7.2 Factores ambientales.....	22
1.7.3 Agentes infecciosos.....	23
1.7.4 Factores hormonales y otros factores.....	24
1.8 Prevalencia de enfermedades autoinmunes.....	24



CAPITULO II

2. LIQUEN PLANO.....	26
2.1 Definición.....	26
2.2 Etiología	26
2.3 Prevalencia.....	28
2.3.1 Edad.....	28
2.3.2 Raza.....	28
2.3.3 Sexo.....	29
2.4 Características clínicas.....	29
2.4.1 Liquen cutáneo.....	29
2.4.1.1 Liquen plano en uñas.....	30
2.4.1.2 Liquen plano folicular.....	30
2.4.1.3 Liquen plano palmoplantar.....	30
2.4.2 Liquen plano oral.....	32
2.4.3 Liquen plano de las mucosas extraoral.....	34
2.5 Histopatología	35
2.6 Diagnostico diferencial.....	36
2.6.1 Reacciones liquenoides.....	36
2.6.2 Candidiasis.....	36
2.6.3 Leucoplasia.....	36
2.6.4 Lupus.....	37
2.6.5 Nevo esponjoso blanco.....	37
2.6.6 Pénfigo de las mucosas.....	37
2.7 Tratamiento.....	39
2.7.1 Eliminación de factores que exacerbaban la lesión.....	39
2.7.2 Tratamiento tópico.....	41
2.7.3 Tratamiento sistémico	42
2.8 Pronostico.....	42



CAPITULO III

3. LUPUS ERITEMATOSO.....	43
3.1 Definición.....	43
3.2 Etiología y patogenia.....	44
3.3 Prevalencia.....	45
3.3.1 Edad.....	45
3.3.2 Raza.....	45
3.3.3 Sexo.....	45
3.4 Manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico.....	45
3.4.1 Manifestaciones musculares y óseas.....	46
3.4.1.1 Artralgias y artritis.....	46
3.4.1.2 Tenosinovitis.....	46
3.4.1.3 Necrosis aséptica.....	46
3.4.1.4 Miositis.....	47
3.4.2 Manifestaciones renales.....	47
3.4.3 Manifestaciones neuropsiquiátricas.....	48
3.4.4 Manifestaciones cardiacas.....	49
3.4.5 Manifestaciones pulmonares.....	49
3.4.6 Manifestaciones digestivas.....	50
3.4.7 Manifestaciones oftalmológicas.....	50
3.4.8 Manifestaciones hematológicas.....	50
3.5 Manifestaciones cutáneas.....	50
3.5.1 Lupus eritematoso Discoide crónico.....	51
3.5.1.1 Lupus Discoide.....	51
3.5.1.2 Lupus eritematoso hipertrófico.....	54
3.5.1.3 Paniculitis lúpica.....	55



3.5.1.4	Lupus tímido.....	55
3.5.1.5	Lupus pernicioso.....	55
3.5.2	Lupus subagudo.....	57
3.5.2.1	Lupus neonatal.....	57
3.5.2.2	Síndrome de Rowell.....	57
3.5.3	Lupus eritematoso agudo.....	59
3.6	Criterios de clasificación.....	60
3.7	Histopatología.....	60
3.8	Diagnóstico diferencial.....	61
3.8.1	Artritis reumatoide.....	61
3.8.2	Síndrome de Raynaud.....	62
3.8.3	Purpura.....	62
3.8.4	Porfiria.....	62
3.8.5	Liquen plano erosivo.....	63
3.8.6	Pénfigo.....	63
3.9	Tratamiento.....	65
3.9.1	Medidas generales y locales.....	65
3.9.2	Tratamientos generales.....	65
3.9.3	Corticosteroides.....	65
3.10	Pronostico.....	66

CAPITULO IV

4.	PENFIGO VULGAR.....	67
4.1	Definición.....	67
4.2	Etiología y patogenia.....	67
4.2.1	Teoría de la compensación de las desmogleínas	68
4.3	Prevalencia.....	69



4.3.1	Sexo y edad.....	70
4.3.2	Raza.....	70
4.4	Manifestaciones clínicas.....	70
4.4.1	Pénfigo vulgar.....	70
4.4.1.1	Lesiones ungueales	73
4.4.2	Pénfigo vegetante.....	74
4.4.3	Pénfigo foliáceo.....	74
4.4.4	Pénfigo paraneoplásico.....	76
4.4.5	Pénfigo herpetiforme.....	77
4.4.6	Pénfigo Ig A.....	77
4.5	Histopatología.....	78
4.6	Diagnostico diferencial.....	79
4.6.1	Estomatitis herpéticas.....	79
4.6.2	Eritema multiforme.....	79
4.6.3	Liquen plano ampoloso.....	80
4.6.4	Penfigoide de las mucosas.....	80
4.6.5	Penfigoide ampoloso.....	82
4.6.6	Enfermedad de Haley Haley.....	83
4.7	Tratamiento.....	83
4.7.1	Corticosteroides orales.....	84
4.7.2	Corticosteroides en pulsos.....	84
4.7.3	Corticosteroides tópicos.....	84
4.8	Pronóstico.....	85

CAPITULO V

5.	PENFIGOIDE	86
5.1	Definición.....	86
5.2	Etiología y patogenia	86
5.3	Prevalencia.....	87



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES
EN LA CAVIDAD BUCAL



5.3.1	Edad y sexo.....	87
5.3.2	Raza.....	87
5.4	Manifestaciones clínicas.....	88
5.4.1	Penfigoide ampoloso.....	88
5.4.2	Penfigoide de las membranas mucosas.....	90
5.4.3	Penfigoide gestacional.....	92
5.5	Histopatología.....	93
5.6	Diagnostico diferencial.....	93
5.6.1	Eritema multiforme.....	94
5.6.2	Liquen plano ampoloso.....	94
5.6.3	Pénfigo.....	94
5.6.4	Lupus eritematoso sistémico.....	95
5.7	Tratamiento.....	96
5.8	Pronostico.....	96
	CONCLUSIONES.....	97
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99



INTRODUCCIÓN

Se define como sistema inmune al conjunto de células y órganos encargados de proteger al organismo contra agentes externos patógenos infecciosos, activando así una reacción en cadena para proteger al organismo contra posibles enfermedades.

Una deficiencia en el sistema inmune hace que el organismo sea presa fácil de infecciones externas, en cambio una alteración en la actividad del sistema inmune puede producir eventos patológicos.

En algunos casos el sistema inmunitario pierde su capacidad de distinguir lo propio de lo extraño, atacando de esta manera a las células del propio cuerpo generando así reacciones inmunitarias, es así como se producen las enfermedades autoinmunes, las cuales pueden afectar a un órgano en específico o a todo un sistema.

Las enfermedades autoinmunes cada vez son más frecuentes en la población, entre las más frecuentes y que presentan signos y síntomas de aparición temprana en la cavidad bucal podemos encontrar: liquen plano (posee una prevalencia frecuente con 1% al 4% casos de la población mundial), lupus eritematoso (con una prevalencia mundial de 16 a 60 casos por cada 100 000 personas varía según el continente 2.2 casos por cada 100 000 habitantes en el continente Europeo siendo más frecuente en población asiática, afroamericana e hispana pudiendo alcanzar cifras de hasta 300 casos por cada 100 000 habitantes), penfigoide (con una prevalencia de 0.2 a 3 pacientes por cada 100 000 en la población mundial) y pénfigo (con una cifra aproximada de 0.76 a 3.2 casos por cada 100 000 habitantes de la población mundial). En México no se cuenta con datos o información de la prevalencia de estos padecimientos.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN CAVIDAD BUCAL



Generalmente los signos y síntomas de estas enfermedades se manifiestan primeramente en la mucosa bucal y posteriormente en la piel. Por este motivo es importante que el cirujano dentista tenga el conocimiento sobre dichas enfermedades, para poder realizar un diagnóstico acertado y un plan de tratamiento adecuado y oportuno y con ello evitar las complicaciones, mejorando el pronóstico del paciente y posibles secuelas.

CAPITULO I

GENERALIDADES

1.1 SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es el conjunto de células y órganos encargados de proteger al organismo contra agentes externos patógenos infecciosos. Su funcionamiento resulta de la inflamación, local o sistémica la cual tiene por objetivo restaurar la homeostasis. ⁽¹⁾

Como se muestra en la **figura 1**, existen dos mecanismos responsables de la protección del organismo. La inmunidad innata también conocida como natural, nativa o inespecífica, es la primera línea de defensa ya que siempre está lista para evitar infecciones incluso antes de que se presente; y la inmunidad de adaptación también conocida como adquirida o específica, son aquellos mecanismos que se estimulan por los microorganismos y son capaces de reconocer sustancias no microbianas llamados antígenos, esta se desarrolla tras la exposición de microorganismos y es más eficaz contra las infecciones ya que este tiene la capacidad de recordar patógenos que ya han estado en contacto con el organismo y así responder de manera pronta y con mayor eficacia. ⁽²⁾

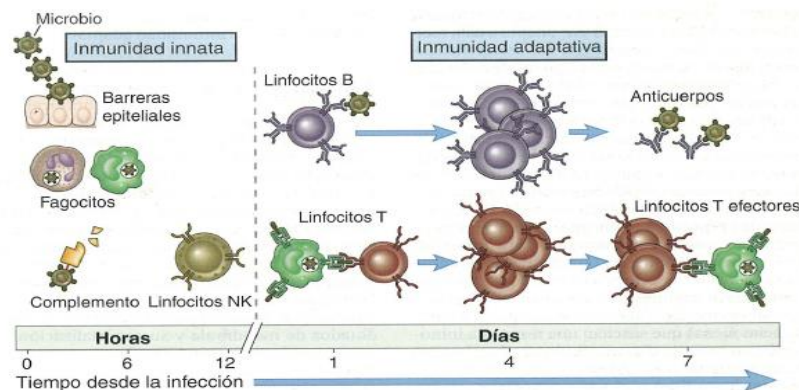


Figura 1. Mecanismos de inmunidad innata y adaptativa (ABUL A. ET AL Y COLS 2008)



1.2 INMUNIDAD INNATA

Los principales componentes son las barreras epiteliales que impiden la entrada de los microorganismos, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células citolíticas naturales (natural killer) y proteínas plasmáticas. ⁽²⁾

Los elementos inductores son principalmente los microorganismos; que al entrar en contacto con el organismo inicia la defensa enviando a los fagocitos al sitio de la infección mediante la inflamación, donde reconocen a los microorganismos debido a sus receptores de membrana para posteriormente ser ingeridos, dando como resultado señales que activan citocinas y varias proteínas que son las responsables de la actividad microbicida de los fagocitos, estos últimos interiorizan a dichos microorganismos formando vesículas que posteriormente serán destruidas (**figura 2**). ⁽²⁾

1.3 INMUNIDAD ADQUIRIDA

Se desarrolla a partir de una exposición previa del agente infeccioso, son específicas ya que diferencian distintos microorganismos, son respuestas de gran intensidad defensiva, son las responsables de generar memoria y de dar una respuesta cada vez más intensa al exponerse al mismo agente infeccioso. ⁽¹⁾

La inmunidad adquirida se divide en dos: La inmunidad celular (mediada por células), que es la encargada de defender al organismo contra microorganismos intracelulares, esta llevada a cabo por linfocitos T; y la inmunidad humoral (**figura 3**), que es la encargada de proteger al organismo de agentes patógenos externos y está dada por linfocitos B. ⁽²⁾

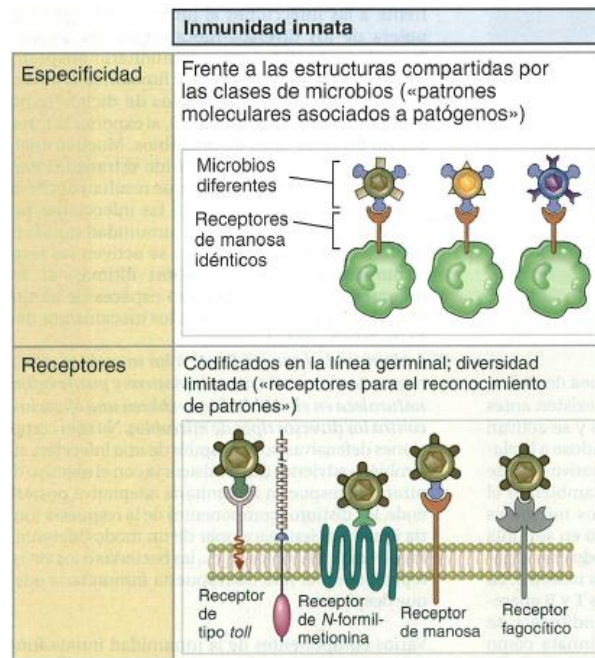


Figura 2. Mecanismo de inmunidad innata (ABULA. ET AL Y COLS 2008)

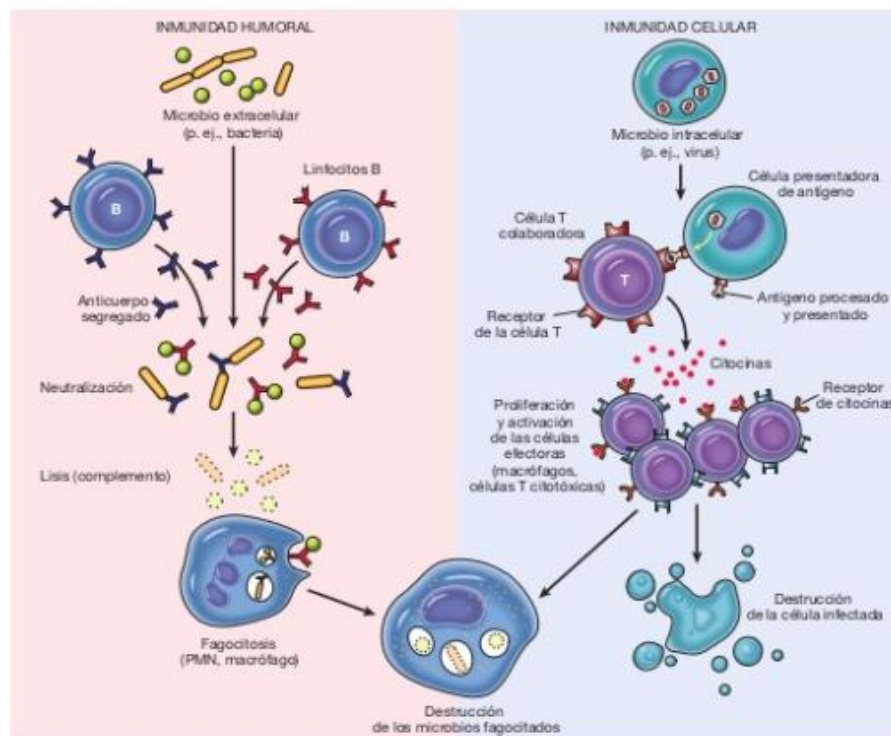


Figura 3. Mecanismos de la inmunidad celular y humoral. (VINAY K. ET AL Y COLS 2008)



1.4 CELULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

1.4.1 LINFOCITOS

En la medula ósea es donde se generan todas las células sanguíneas (**figura 4**). Un linfocito es una célula linfática comprendida dentro de los agranulocitos, son células circulantes del sistema inmunitario que reaccionan ante un agente extraño. Los linfocitos son las únicas células capaces de reconocer diversos antígenos y distinguirlos gracias a su especificidad y su memoria. ⁽³⁾

1.4.1.1 LINFOCITOS T

Los linfocitos T (mediadores de la inmunidad celular) nacen en la medula ósea y maduran en el timo (**figura 5**), aproximadamente el 60 al 70% se encuentran en la sangre, ganglios linfáticos y en las capas periarteriolas del bazo. ⁽³⁾

Cada célula T posee receptores específicos para reconocer antígenos, a estos receptores se les denomina TCR, están constituidos por una cadena polipeptídica teniendo cada cadena una región variable que es la fijadora de antígenos y una región constante. Existen tres tipos de linfocitos T: las colaboradoras o también llamadas helper (CD3+ y CD4+), citotóxicas Tc (CD3+ Y CD8+) y supresoras o reguladoras Ts o Treg(CD3+ Y CD8+). ⁽¹⁻²⁾

1.4.1.2 LINFOCITOS B

Los linfocitos B (células productoras de anticuerpos) se desarrollan a partir de la medula ósea (**figura 5**), constituyen aproximadamente del 10% al 20% de linfocitos periféricos, se encuentran también en la corteza superficial de los ganglios linfáticos, en la pulpa blanca del bazo o en las amígdalas y en el tracto gastrointestinal. ⁽²⁾

Los linfocitos B al igual que los linfocitos T poseen receptores específicos para reconocer antígenos. Tras la estimulación antigénica, las células B se transforman en células plasmáticas y estas forman inmunoglobulinas, que son los mediadores de la inmunidad humoral. ⁽¹⁻²⁾

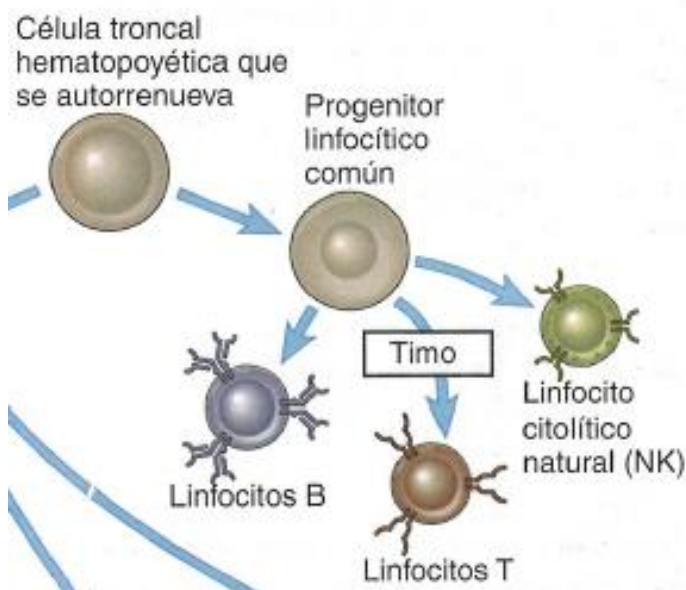


Figura 4. Desarrollo de células linfocíticas (ABUL A. ET AL Y COLS 2008).

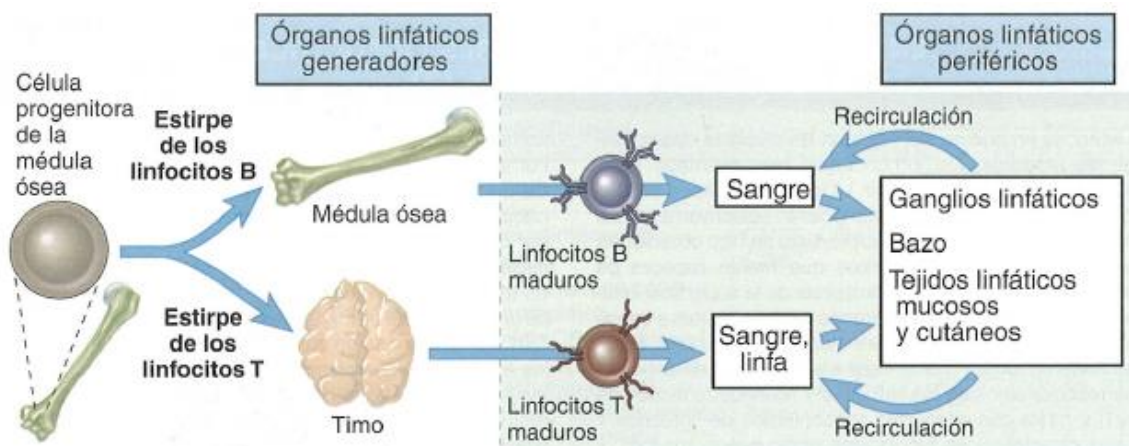


Figura 5. Sitios de desarrollo y maduración de los linfocitos (ABUL A. ET AL. Y COLS 2008)



1.4.1.3 CÉLULAS CITOLÍTICAS NATURALES (CÉLULAS NK)

Las células NK son un tipo de linfocito, que reconoce las células infectadas y responde directamente o a través de la secreción de citocinas inflamatorias. Integran aproximadamente el 10% y 15% de los linfocitos séricos, tienen la capacidad de destruir células infectadas, son parte del sistema inmunitario innato y forman parte de la primera línea de defensa contra posibles infecciones, estas células están reguladas por el equilibrio de señales de los receptores. Existen dos tipos de receptores: los de activación y los inhibidores. Las células normales no son destruidas debido a la activación de receptores inhibidores ya que reconocen las células propias (**figura 6**), en cambio las células infectadas activan a los receptores activadores, permitiendo la activación de las células NK y así favoreciendo la eliminación de estas. ^(1,3)

1.4.2 CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas derivan de la médula ósea, tienen prolongaciones membranales largas y propiedades fagocíticas, poseen receptores para el reconocimiento y así poder responder a los microorganismos mediante la secreción de citocinas. Existen dos tipos de células dendríticas denominadas según el lugar de su localización: células interdigitadas (células dendríticas) y células foliculares. ^(1,3)

Las células dendríticas son las células más importantes presentadoras de antígeno de la respuesta inmunitaria primaria. Estas células se localizan bajo el epitelio (**figura 7**), sitio común de entrada de los microorganismos, (Las células inmaduras que se encuentran en la epidermis se denominan células de Langerhans) poseen gran cantidad de receptores para atrapar antígenos que son presentados a su vez a la células T, de esta manera las células dendríticas tienen la capacidad de activar a las células T. ⁽²⁾

Las células dendríticas foliculares se encuentran en los folículos linfoides del bazo y ganglios linfáticos, estas células son las encargadas de presentar los antígenos a las células B ya que estas tiene una afinidad más alta para los antígenos de esta manera se mejora la respuesta inmunitaria humoral. (2)

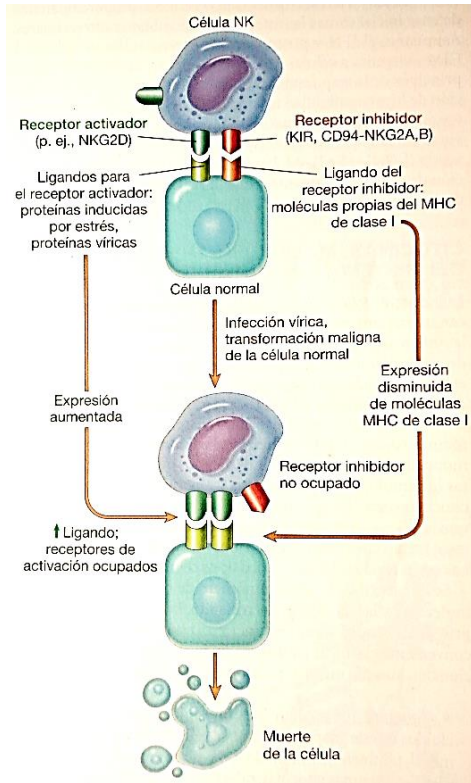


Figura 6. Representación de los receptores NK (VINAY K. ET AL Y COLS 2008)

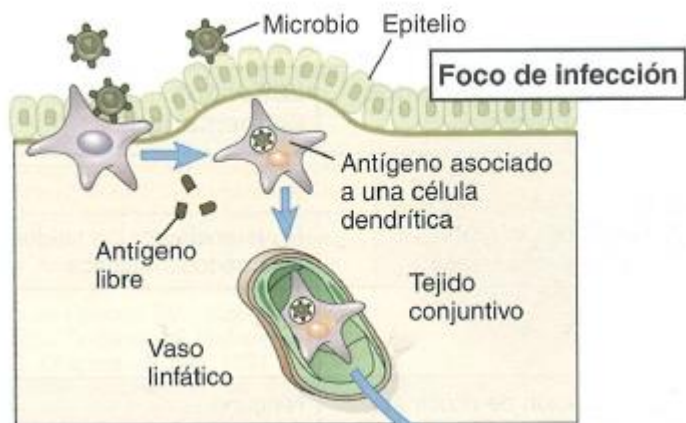


Figura 7. Representación de células dendríticas (ABUL A. ET AL. Y COLS 2008)



1.4.3 CITOCINAS

Son polipéptidos sintetizados en respuesta a microorganismos y antígenos que regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias, se producen en respuesta a los microorganismo pueden producirse prácticamente a partir de cualquier célula: leucocitos, células endoteliales y fibroblastos, pueden actuar sobre diferentes tipos celulares, actúa de tres diferentes maneras: efecto autocrino actúa sobre la misma célula que las produce, efecto paracrino actúa sobre otras células vecinas y efecto endocrino afecta a muchas células por vía sistémica. ⁽²⁾

1.5 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Su principal función del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH) es presentar antígenos a los linfocitos T. Existen tres tipos principales de productos genéticos denominados moléculas del CPH clase I, clase II y clase III que tienen contacto con diferentes antígenos. ⁽³⁾

Las moléculas de la clase I son encargadas de presentar péptidos a los linfocitos T citotóxicos CD8+, las de la clase II presentan péptidos a los linfocitos T cooperadores CD4+ y las de la clase III codifican para componentes del sistema del complemento. ⁽²⁻³⁾

1.6 TOLERANCIA INMUNITARIA

Se entiende por tolerancia inmunitaria a la falta de respuesta frente a un antígeno el cual ya tuvo una previa exposición. Los antígenos que llevan a cabo la tolerancia se les conoce como telerógenos, y la tolerancia a los antígenos propios se le conoce como autotolerancia, que es una propiedad normal del organismo.



La autotolerancia (**figura 8**) es muy importante ya que el organismo reconoce sus propios antígenos por medio de los linfocitos estos son inactivados o mueren o cambian de especificidad para no atacar a sus propias células. (3-4)

1.7 ENFERMEDADES DE LA AUTOINMUNIDAD

Se define por autoinmunidad al fallo o pérdida de los mecanismos normales de autotolerancia dando lugar a reacciones contra los tejidos propios. (3)

Las enfermedades autoinmunes son causadas por el mal funcionamiento del sistema inmune, comprenden un conjunto de desordenes crónicos de etiología desconocida asociados a factores genéticos, ambientales y posiblemente hormonales. La susceptibilidad a padecerlas incluye la presencia de ciertos genes, algunos del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH) combinados con ciertos anticuerpos. Los anticuerpos junto con la identificación de alelos de susceptibilidad se pueden usar como predictores de las enfermedades autoinmunes e incluso de manifestaciones clínicas. (5-6)

1.7.1 PREDISPOSICIÓN GÉNÉTICA

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son poligenéticas y los pacientes afectados heredan múltiples genes que contribuyen a la predisposición, estos genes influyen en el mecanismo de la regulación inmunitaria. Los genes ubicados en la región del CPH presentan una alta asociación genética en especial los de la clase II, a esta propiedad se le conoce como desequilibrio del ligamento. El mecanismo de la autoinmunidad (**figura 9**), primeramente se expresan genes defectuosos llevando a cabo el fracaso de la autotolerancia esto conlleva a que los linfocitos T se vuelven autorreactivos atacando a las células propias del organismo y de esta manera formando una lesión hística que se traduce como una enfermedad autoinmune. (3-4)

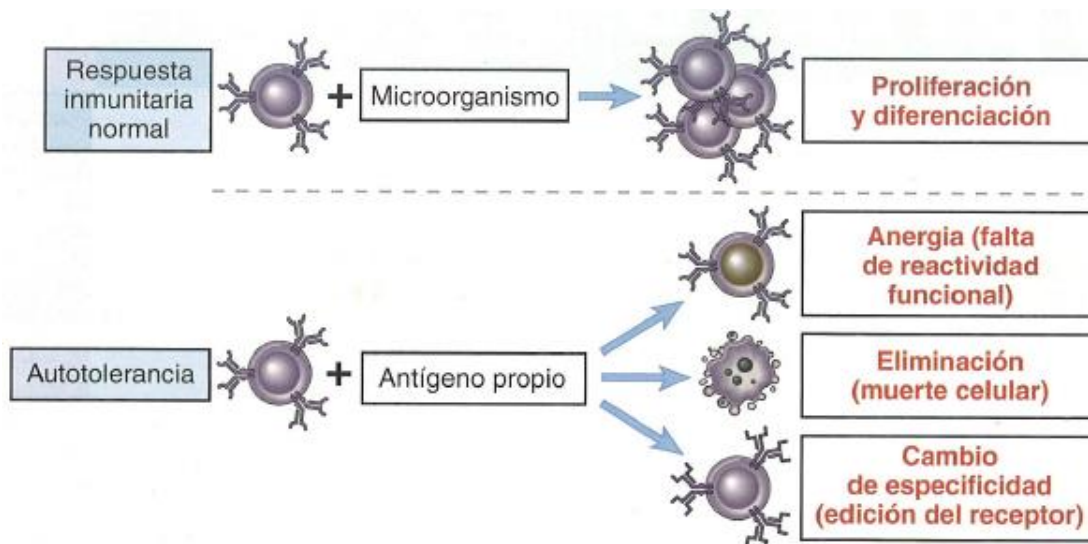


Figura 8. Diferenciación de antígenos por medio de los linfocitos. (ABUL A. ET AL.Y COLS 2008)

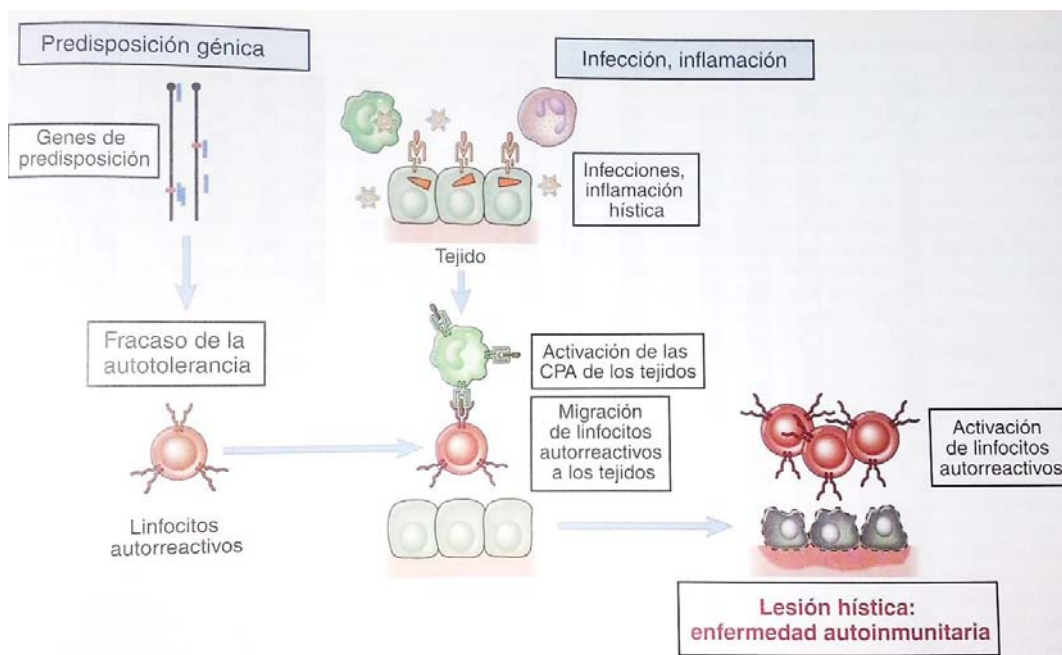


Figura 9. Mecanismo de acción de la autoinmunidad (ABUL A ET AL Y COLS. 2008)

1.7.2 FACTORES AMBIENTALES

Dentro de este grupo se encuentran las infecciones por virus, bacterias, paracitos, hongos y las hormonas. El mecanismo de acción se basa en la

liberación de sustancias proinflamatorias que inducen a señales de peligro y por consiguiente la activación de linfocitos T autorreactivos. (4,7)

1.7.3 AGENTES INFECCIOSOS

Las lesiones de autoinmunidad no se deben al microorganismo, si no al resultado de la respuesta inmunitaria del huésped. Las infecciones pueden facilitar la aparición de la autoinmunidad a través de dos mecanismos: activación por espectador ,la infección provoca una activación de los linfocitos T que no es específica del microorganismo, atacando de esta manera a otras células y mimetismo molecular (**figura 10**), es la similitud de secuencia que comparten péptidos propios y virales, esto hace que moléculas propias y extrañas que presentan similitud sean reconocidas por linfocitos y produzcan una respuesta inmune contra antígenos propios, además las infecciones pueden modificar manifestaciones clínicas asociadas a una enfermedad autoinmune. (3-4)

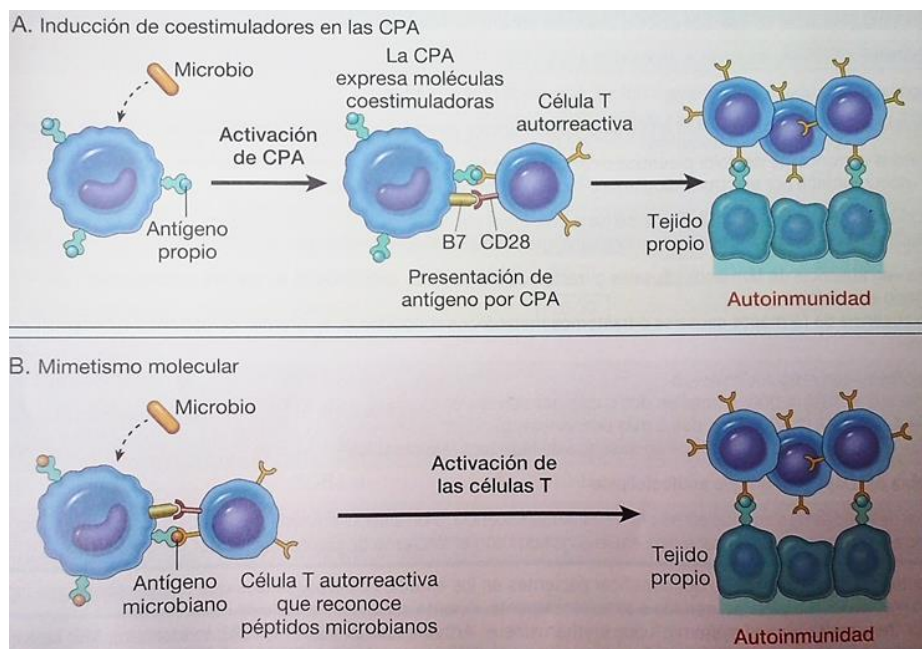


Figura 10. Mecanismo de infecciones en la inmunidad (VINAY K. ET AL Y COLS 2008)



1.7.4 FACTORES HORMONALES Y OTROS FACTORES

Las influencias hormonales pueden intervenir en algunas enfermedades autoinmunitarias humanas. Muchas enfermedades son más frecuentes en mujeres que en hombres.

No se sabe a ciencia cierta si este predominio se debe a la influencia de las hormonas sexuales o a otros factores relacionados con el sexo. ⁽³⁾

Las alteraciones anatómicas de los tejidos, como son la inflamación, isquemia o traumatismos pueden provocar la exposición de autoantígenos que en condiciones normales permanecen ocultos al sistema inmunitario. Por lo tanto si estos son liberados pueden actuar con linfocitos y desencadenar respuestas inmunitarias específicas. ⁽³⁾

1.8 PREVALENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Cada vez se reportan más casos de enfermedades autoinmunes, solamente en Estados Unidos de América aproximadamente el 2 % al 5 % de la población total presenta algún padecimiento de este tipo. ⁽²⁻³⁾

En México no se tienen datos específicos al respecto de enfermedades autoinmunes.

Entre las enfermedades autoinmunes más frecuentes y que presentan manifestaciones bucales tempranamente se encuentran: Liquef Planco, Lupo Eritematofo, Pénfigo y Penfigoide.

El Lupo Eritematofo es una enfermedad relativamente frecuente, en Europa varía entre 2.2 casos por cada 100.000 habitantes al año; es más frecuente en Asiáticos, Afroamericanos e Hispanos oscilando entre los 300 casos por cada 100.000 habitantes. ⁽⁸⁻⁹⁾



El Liquen Plano es una enfermedad autoinmune con una prevalencia entre el 1% al 4% de la población mundial, dependiendo de la población elegida, afecta principalmente a la población adulta. ⁽¹⁰⁾

El Péufigo posee una prevalencia frecuente que afecta aproximadamente del 0.76 al 3.2 personas por cada 100.000 habitantes de la población mundial al año afectando a hombres y mujeres por igual. ⁽¹¹⁾

La incidencia estimada del Penfigoide es de 0.2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en la población mundial, la mayoría de los casos se presenta en adultos mayores, pero también puede afectar a jóvenes e incluso a niños. ⁽¹²⁾

CAPITULO II

LIQUEN PLANO

2.1 DEFINICIÓN

Liquen plano del griego leichen “musgo de árbol” y del latín planus “plano” por el aspecto que dan las lesiones (**figura 11**). El liquen plano (LP) es una enfermedad mucocutánea crónica con manifestaciones orales frecuentes, de carácter inflamatorio, etiología desconocida y naturaleza autoinmune, donde se produce una agresión T linfocitaria dirigida a las células basales de epitelio, afectando al pelo, uñas, piel y mucosas. (10,13-14)

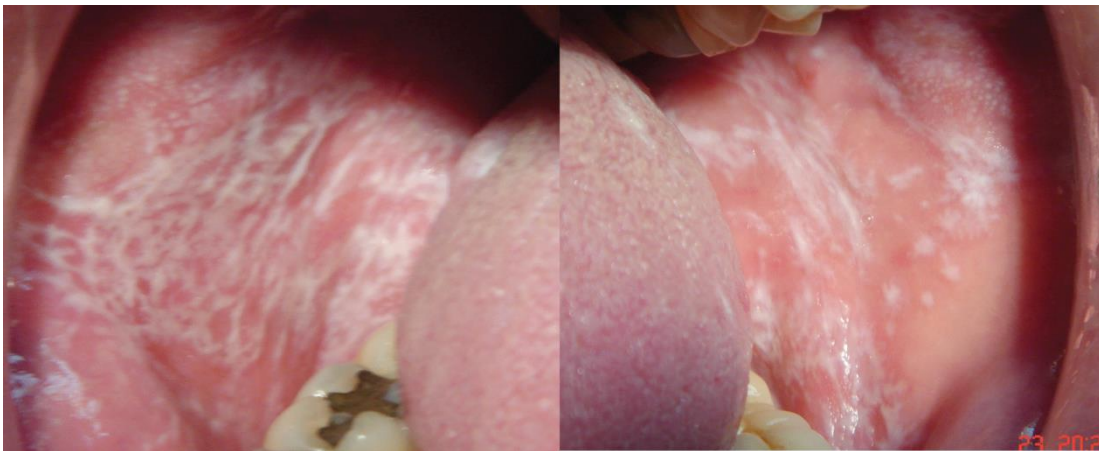


Figura 11. Liquen plano oral, blanco reticulado, bilateral localizado en la mucosa yugal. (BLANCO A. ET AL Y COLS 2008)

2.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del liquen plano aun no es conocida, es un proceso de respuesta inmune frente a un antígeno de naturaleza desconocida. La lesión se desarrolla en las células basales del epitelio, siendo el infiltrado dérmico una manifestación secundaria. Los factores posiblemente relacionados con la etiopatogenia son múltiples (**tabla 1**), el más importante de ellos es que exista una predisposición genética. (13,15)



Otra teoría es la inmunológica que consiste en los cambios de la membrana basal debido a que existe una deficiente formación de la proteína alfa-6beta-4 integrina que es la encargada de la unión de los hemidesmosomas e incremento en la colágena tipo VII, esto asociado a la expresión de un gen extraño puede crear una respuesta de hipersensibilidad retardada. ⁽¹⁴⁾

La teoría infecciosa se ha relacionado con todo tipo de organismos, los principales involucrados son los virus de la hepatitis B y C, además se ha visto relación con el infiltrado linfocitario y una alteración en las inmunoglobulinas, así como aumento en los linfocitos B. ⁽¹⁴⁾

La influencia psicosomática, como la existencia de problemas emocionales, estrés, ansiedad, depresión, etc. puede ser un desencadenante de la enfermedad, exacerbaciones así como recidivas. ⁽¹³⁾

Puede haber asociación con diferentes enfermedades sistémicas que hacen al paciente más susceptible, como diabetes mellitus, hepatopatías crónicas, colitis ulcerosa etc. ⁽¹³⁾

En cuanto a los factores irritativos, ambientales y mecánicos que son desencadenantes o agravantes se encuentra: el tabaco, prótesis mal ajustadas, metales, placa bacteriana, acción traumática continua y amalgamas. ⁽¹³⁻¹⁴⁾

Los fármacos que con mayor frecuencia se asocian al liquen plano son: antihipertensivos como: captopril, clorotizida, enalapril, propanolol, metildopa y amlodipina; antibióticos: etambutol, ketoconazol, levamisol, tetraciclina, estreptomina; antiinflamatorios no esteroideos: naproxen, ibuprofeno, indometacina y hipoglucemiantes: clorpropamida, tolbutamida y metformina. ⁽¹⁴⁾



ETIOLOGÍA DEL LIQUEN PLANO.

Idiopático: Aspectos genéticos, infecciosos, psicológicos, inmunológicos, mecánicos, irritativos, ambientales.^{1, 4}

Asociado a fármacos o químicos: Antihipertensivos, anti-infecciosos, AINES, anti-maláricos, psicofármacos, neurolépticos, hipoglucemiantes, antimetabólicos, metales pesados, sales de oro.

Asociado a otras enfermedades: Colitis ulcerosa, alopecia, vitíligo, lupus eritematoso discoide, miastenia grave, hipogamaglobulinemia, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa autoinmune, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, déficit de alfa 1 antitripsina, urolitiasis e hipertiroidismo.⁶

Asociado a neoplasias: En un pequeño porcentaje las neoplasias inducen la aparición de liquen plano.

Tabla 1. Etiología del liquen plano. (RODRIGUEZ M. Y CARBAJAL P. 2006)

2.3 PREVALENCIA

La prevalencia es variable, el rango aproximadamente es del 1% al 4% de la población mundial. ⁽¹³⁾

2.3.1 EDAD

El rango en cuanto a la edad de aparición es entre la tercera y séptima décadas de vida, con una edad media entre los 40 a los 60 años, aunque puede encontrarse en niños y ancianos. ^(13,16)

2.3.2 RAZA

Afecta a todos los grupos étnicos por igual, en Japón la prevalencia es de 0.5%, en Suiza es de 1.9%, en India de 2.6%, en España es de entre un 0.2% y un 2%, en Norte América es de 0.44%. ^(13,16)



2.3.3 SEXO

Las mujeres son más afectas que los hombres, del 60% al 70%. Estudios afirman que los hombres presentan lesiones antes de los 40 años y las mujeres lo hacen a los 50 años. ⁽¹³⁾

2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las lesiones típicas de liquen plano consisten en pápulas poligonales y pruriginosas, de coloración violácea se manifiesta de forma reticular (estrías de Wickham) o atrófico erosivas, presentando manifestaciones bucales, cutáneas y mucosas extraorales. Es común que las pápulas de liquen plano adopten una distribución lineal sobre cicatrices denominado fenómeno de isomorfismo o fenómeno de Köber, o bien una forma anular. ^(10,14)

2.4.1 LIQUEN PLANO CUTÁNEO

Las lesiones en la piel consisten en pápulas de 2mm a 4mm de diámetro de forma poligonal, se encuentran de forma aislada o en grupos formando placas. ⁽¹³⁾

Inicialmente presentan una coloración rosa que después tiende a tornarse roja violácea llegando en ocasiones al color pardo. En la superficie pueden encontrarse estrías blanquecinas o de Wickham, que al desaparecer tienden a dejar pigmentaciones, las cuales suelen ser pruriginosas (80%) o asintomáticas (20%). Su localización más frecuente son las aéreas flexoras siendo la cara anterior de las muñecas la localización más común (**figura 12**) seguida de los tobillos, brazos, las piernas, espalda en la región lumbar, zonas perigenitales y cuello. ^(13,15)



2.4.1.1 LIQUEN PLANO EN UÑAS

El liquen plano en uñas se caracteriza por el adelgazamiento, estrías longitudinales, onicosquias, onicorrexias, hiperqueratosis subungueal, pterigión y anoniquia (**figura 13**). Puede afectar tanto las uñas de las manos y/o pies, no suelen aparecer sin ir acompañadas de otras lesiones en piel o en mucosas. Puede haber afectación en la totalidad de las uñas denominado síndrome de distrofia de las veinte uñas. ⁽¹³⁻¹⁵⁾

2.4.1.2 LIQUEN PLANO FOLICULAR

Afecta exclusivamente a los folículos pilosos, siendo más frecuente la afectación del cuero cabelludo (**figura 14**). ⁽¹⁵⁾

Presenta pápulas foliculares violáceas con una discreta descamación superficial, queratósicas con eritema perifolicular y tapones queratósicos que dan como resultado placas alopécicas lo que se conoce como síndrome de Graham- Little. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Brotos repetidos que afecten a un mismo folículo puede ocasionar su destrucción definitiva dejando una alopecia cicatricial permanente en el área afectada. ⁽¹⁵⁾

2.4.1.3 LIQUEN PLANO PALMOPLANTAR

Se presentan pápulas amarillentas a violáceas, queratósicas en las caras laterales de los dedos y dorso de las manos (**figura 15**) ⁽¹⁴⁾



Figura 12. Pápulas típicas de liquen plano en la cara anterior de la muñeca. (REQUENA L)



Figura 13. Liquen plano en uñas (RODRIGUZ M. Y CARBAJAL P. 2006)



Figura 14. Liquen plano folicular, hiperqueratosis folicular y cicatriz atrófica central. (ALBAL L. Y CASANOVA J. 2012)



Figura 15. Liquen plano palmar, pápulas eritematosas violáceas brillantes. (ALBAL L. Y CASANOVA J. 2012)



2.4.2 LIQUEN PLANO ORAL

Se caracteriza por la gran variedad de aspectos clínicos que puede presentar. Andreasen propuso seis formas clínicas: ⁽¹³⁾

- 1) Papular: Presenta elevaciones de aproximadamente 1mm que aparecen de manera aislada o en ocasiones confluyendo en forma de lesión más extensa. ⁽¹³⁾
- 2) Reticular: Es la más frecuente de todas, se presenta como una lesión blanca, lineal con líneas blanquecinas (estrías de Wickham) en forma estrellada, de retícula, rama o anular ligeramente sobre-elevada, palpable, que no se desprende con el raspado (**figura 16**). Se localiza en la mucosa yugal, lengua y vestíbulo, las lesiones suelen ser bilaterales y simétricas, generalmente esta forma es asintomática. ^(10,13)
- 3) Atrófica: Se presenta como un área rosácea, eritematosa, debido a un adelgazamiento del epitelio que transparenta los vasos sanguíneos. Se localiza en la lengua de la mucosa yugal y encía, cuando se encuentra en esta última recibe el nombre de gingivitis descamativa crónica (**figura 17**), afectando la totalidad de la encía tanto vestibular como lingual o palatina, presenta una sintomatología más o menos intensa, desde una pequeña molestia hasta un gran dolor. ⁽¹³⁾
- 4) Ulcerativa o erosiva: Se presentan úlceras crónicas, únicas o múltiples. Se considera que se produce por trauma sobre la forma atrófica debido a la fragilidad del epitelio. Se pueden localizar en cualquier zona de la cavidad bucal pero con predominio en la mucosa yugal y la lengua (**figura 18**), se caracteriza por presentar dolor intenso y una gran incapacidad funcional. ⁽¹³⁾

- 5) Ampollosa: Es una manifestación rara, puede variar desde pequeñas vesículas a grandes ampollas. Se localiza en la mucosa vestibular de los últimos molares, son lesiones dolorosas. ⁽¹³⁾
- 6) En placa: Es la forma menos frecuente, es similar a la leucoplasia, se presenta como lesiones blancas elevadas, no se desprenden con el raspado (**figura 19**), presentan aspecto granuloso y textura áspera, se localiza en la lengua y encía, se cree que podría ser una evolución de las formas reticular y atrófica por la presencia de un factor irritativo como lo es el tabaco. ⁽¹³⁾

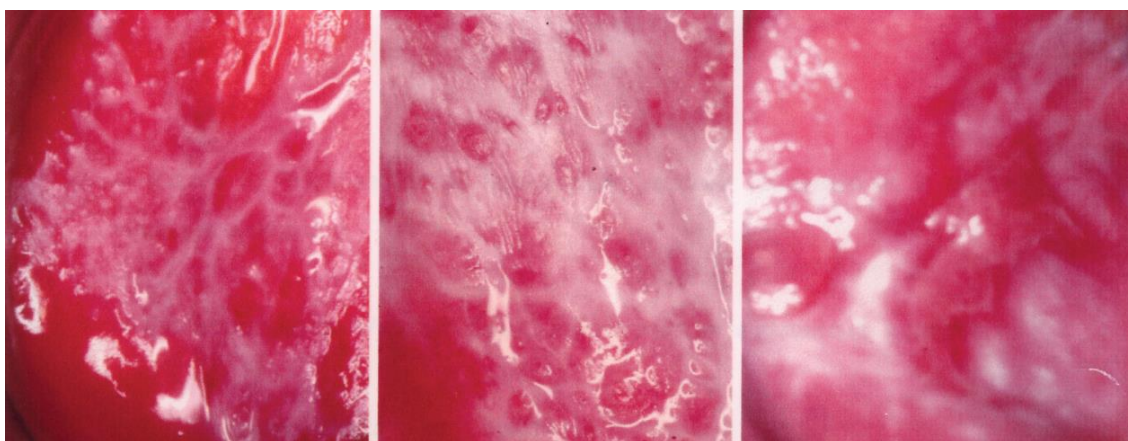


Figura 16. Liquen plano reticular, estrias de wickham.(BASCONES C. ETAL Y COLS 2006)



Figura 17. Liquen plano en forma de gingivitis crónica descamativa (BALNCO A, ETAL Y COLS 2008)

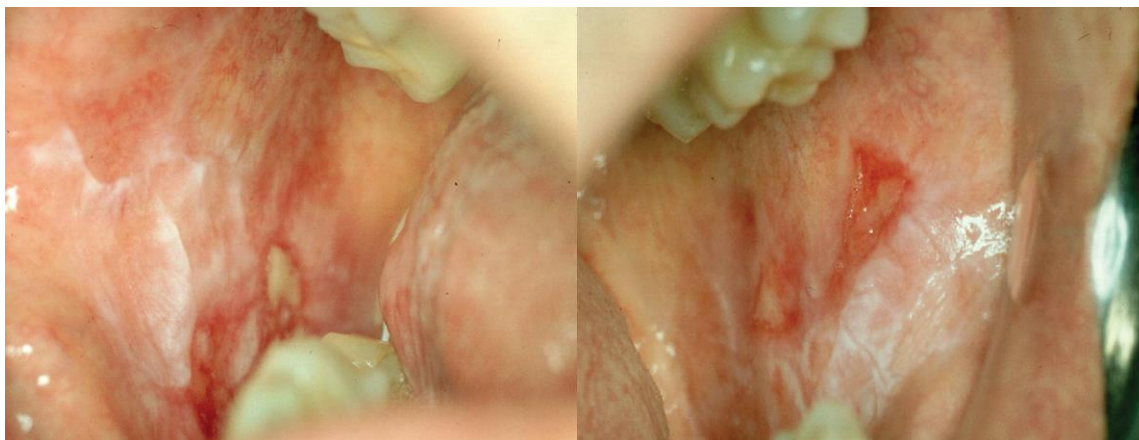


Figura 18. Liquen plano erosivo, en la mucosa yugal, bilateral y simétrico. (BALNCO A, ETAL Y COLS 2008)



Figura 19. Liquen en placa, localizado en el dorso de la lengua (BALNCO A, ETAL Y COLS 2008)

2.4.3 LIQUEN PLANO DE MUCOSAS EXTRAORALES

Las mucosas extraorales donde se encuentra el liquen plano son: esófago, ano, vulva y pene. La afectación genital es la menos frecuente. Puede existir una afectación plurimucosa que se le conoce como síndrome vulvo-vaginal-gingival, se caracteriza por erosiones y descamaciones en la vulva, vagina y encías. (13,15)

2.5 HISTOPATOLOGÍA

Dentro del cuadro histopatológico podemos encontrar tres características principales (**figura 20**):

Hiperqueratosis y acantosis, la primera se define como un aumento de espesor de la capa córnea con ortoqueratosis, una acantosis es el aumento del número de capas de células granulares en donde las papilas se disponen en forma de dientes de sierra. ^(10,13)

Degeneración hidrópica de la capa basal, se define como la degeneración de los queratinocitos basales, aparecen los cuerpos de Civatte también denominados cuerpos hialinos, representan queratinocitos basales que han sufrido necrosis prematura debido a la degeneración hidrópica de las células basales. Como va avanzando la lesión se produce una pérdida de desmosomas y hemidesmosomas esto explica la aparición de ampollas. ^(10,13)

Infiltrado inflamatorio subepitelial en banda: Está compuesto principalmente por linfocitos T en mayor cantidad los colaboradores que los supresores y macrófagos, aunque puede encontrarse también células plasmáticas y melanocitos. ^(10,13)

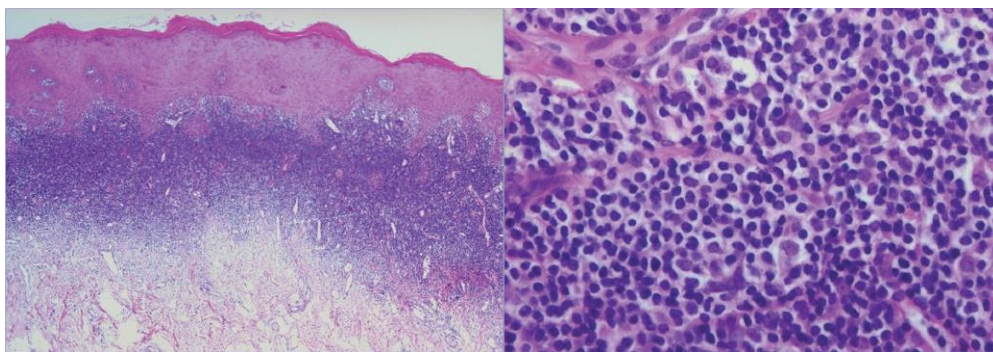


Figura 20. Aspecto histopatológico donde se aprecia hiperqueratosis, degeneración hidrópica e infiltrado inflamatorio. (BLANCO A. ET AL Y COLS 2008)



2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las lesiones que debe de diferenciarse del Liquen Plano Oral están encontramos las reacciones liquenoides, candidiasis, leucoplasia, lupus eritematoso Discoide, nevo esponjoso blanco y pénfigo.^(10,15)

2.6.1 REACCIONES LIQUENOIDES

Presencia de lesiones similares a las del liquen plano erosivo, principalmente en la mucosa bucal (**figura 21**), las lesiones se localizan principalmente en la mucosa yugal posterior, las lesiones suelen ser dolorosas las cuales presentan una zona central eritematosa rodeada por estrías, histológicamente el tejido suele ser igual al del liquen plano erosivo, el diagnostico se puede llevar a cabo cuando se demuestra que el fármaco es el causante de dicha lesión y al retirarlo desaparece la lesión o incluso una amalgama.⁽¹⁸⁾

2.6.2 CANDIDIASIS

La candida pseudomembranosa es ocasionada principalmente por el hongo cándida albicans puede presentarse en forma de levadura, las lesiones se encuentran en el interior de la cavidad oral (**figura 22**) en la superficies de las mucosas, algunas son blancas y se pueden eliminar fácilmente mediante raspado (el liquen plano jamás se desprende con raspado) y algunas no, otras son de color rojo brillante, algunas causas frecuentes de la presencia de candidiasis son: el uso de corticosteroides sistémicos, pacientes con VIH, xerostomía crónica, quimioterapia, síndrome de sjögren y diabetes mellitus.⁽¹⁸⁾

2.6.3 LEUCOPLASIA

Las lesiones varían desde aéreas maculadas planas, lisas y algo translucidas a placas elevadas, gruesas y firmes con superficie rugosa, las lesiones orales más frecuentes se encuentran en la mucosa yugal (**figura 23**), el piso de



boca, comisuras labiales, bordes laterales de la lengua y surcos alveolares mandibulares y maxilares, el consumo de tabaco se considera un importante factor etiológico, también pacientes con VEB, VIH positivos irritación crónica causada por dentaduras, infección crónica por *Candida*, liquen plano y algunos trastornos genéticos. ⁽¹⁸⁾

2.6.4 LUPUS

Es un trastorno inflamatorio crónico de la piel, tejido conjuntivo y órganos. Afecta a casi todas las estructuras intraorales (**figura 24**), suelen ser sintomáticas, dolorosas con quemazón. Se pueden mostrar lesiones leucoplásicas anulares y/o erosiones eritematosas y o ulceraciones crónicas, además puede afectar a uno o más órganos. ⁽¹⁸⁾

2.6.5 NEVO ESPONJOSO BLANCO

Es un trastorno hereditario autosómico dominante, las lesiones son asintomáticas, blanquesinas y a menudo plegadas, pueden presentar una opalescencia translúcida, las lesiones suelen ser extensas y localizarse en distintos sitios como paladar, piso de boca, encía y mucosa yugal (**figura 25**). No requiere tratamiento ya que es completamente benigna. Se caracteriza por una hiperqueratosis, acantosis y edema intracelular del estrato espinoso. ⁽¹⁸⁾

2.6.6 PÉNFIGO DE LAS MUCOSAS

Trastorno descamativo de las mucosas, etiología autoinmune se produce a nivel de la membrana basal. Dentro de la cavidad oral las lesiones aparecen en la encía libre en forma de áreas irregulares de eritema (**figura 26**), si no se tratan las lesiones afectara progresivamente a la mucosa yugal, paladar y piso de boca. ⁽¹⁸⁾



Figura 21. Reacción liquenoide en mucosa yugal (MIGUEL V. ET AL Y COLS 2004).



Figura 22. Cándida hiperplasia en mucosa bucal, lesión blanquecina. (PHILIP J. ET AL Y COLS 2003)

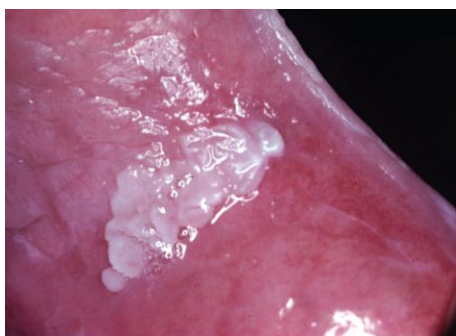


Figura 23. Leucoplasia, lesión blanquecina, rugosa en la mucosa yugal (ESCRIBANO M. Y BASCONES A. 2008)

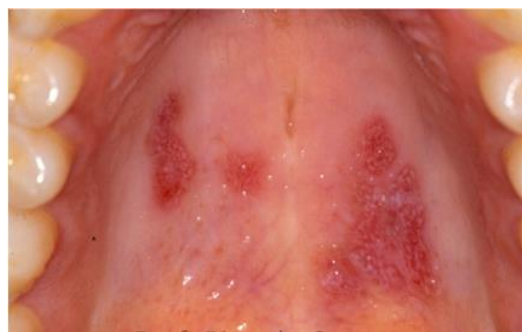


Figura 24. Lupus eritematoso, lesión intraoral eritematosa (GOMEZ R. www.ricardosgomez.com/casos-clinicos/lupus-erimatoso/)



Figura 25. Nevo esponjoso blanco, lesión blanquecina, extensa en la mucosa yugal (PHILIP J. ET AL Y COLS 2003)



Figura 26. Pénfigo, lesiones eritematosas en la encía (PHILIP J. ET AL Y COLS 2003).



2.7 TRATAMIENTO

2.7.1 ELIMINACIÓN DE FACTORES QUE EXACERBAN LA LESIÓN

Es importante que el paciente evite hábitos como el mordisqueo labial, yugal o lingual, se deberán pulir las restauraciones desbordantes, reparación o sustitución de prótesis en mal estado, extracción de restos radiculares. Es necesaria la eliminación de factores irritantes locales como el tabaco, alcohol y de los depósitos de cálculo. ^(10,22)

Se debe tener control sobre el estrés y/o ansiedad ya que es un exacerbante así como mantener una dieta equilibrada evitando la ingesta de alimentos que desencadenen dolor en las lesiones. ^(10,22)

La farmacoterapia se puede dividir en dos niveles:

Tratamientos de aplicación tópica y los administrados por vía sistémica, en la **tabla 2** se muestran algunos ejemplos.



TRATAMIENTOS DEL LPO (MODIFICADA DE CARROZO Y GANDOLFO 1999)

CORTICOSTEROIDES

- **TÓPICOS:**
Fosfato de betametasona
Valero de betametasona
Propionato de clobetasol
Acetónido de fluocinolona
Fluocinonida
Hemisuccinato de hidrocortisona
Acetónido de triamcinilona

- **SISTÉMICOS:**
Prednisona
Metilprednisolona

RETINOIDES

- **TÓPICOS:**
Fenretinida
Isotretinoína
Tretinoína
Tazarotene

- **SISTÉMICOS:**
Acitracina
Etretinato
Isotretinoína
Tretinoína
Temaroteno

AGENTES INMUNOSUPRESORES

Ciclosporina
Aziatropina

OTROS

Anfotericina A
Dietilditiocarbamato
Dapsona
Doxiciclina
Sulfato de hidroxyclorequina
Levamisol
Gliciricina
Griseofulvina
Eticol
Enoxaparina

Tabla 2. De fármacos tópicos y orales para el tratamiento de liquen plano. (BASCONES C. ET AL Y COLS 2006)



2.7.2 TRATAMIENTO TÓPICO

Los corticosteroides de aplicación tópica se clasifican en siete grupos dependiendo de su función así como de su potencial de acción (**tabla 3**) ⁽²²⁾

Se presentan en forma de pomadas, ungüentos para la piel y en gel, orabase y solución acuosa para mucosas. El orabase es una pasta adhesiva formada por carboximetil celulosa sódica, pectina, gelatina, polieno y parafina líquida. ⁽²²⁾

Entre los fármacos más utilizados se encuentran el acetónido de triamcinolona al 0.1% dosis de 30 mg/ml, propionato de clobetasol al 0.05%, acetónido de flocinolona al 0.025%, valerato de betametasona al 0.05%. Se recomienda su uso entre 3 a 5 veces al día (dependiendo de la potencia del fármaco) después de las comidas durante 4-6 semanas, el paciente no debe comer o beber después de su aplicación hasta después de 30 a 60 minutos. El principal efecto secundario es la infección por hongos aunque también se puede presentar hirsutismo, petequias y facies de luna llena. ⁽¹⁰⁾

CLASIFICACIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES (CT) SEGÚN SU POTENCIA DE ACTUACIÓN. LA MENOR POTENCIA LE CORRESPONDE A LA UNIDAD DE HIDROCORTISONA	
Clase de CT según su potencia	Nombre del fármaco
Clase 1	Propionato de clobetasol 0,05%
Clase 2	Dipropionato de betametasona 0.05%
Clase 3	Valerato de betametasona 0,1%
Clase 4	Acetónido de triamcinolona al 0,1%
Clase 5	Acetónido de triamcinolona al 0,1%
Clase 6	Acetónido de fluocinolona 0;01%
Clase 7	Hidrocortisona 1%

Figura 29. Clasificación de corticosteroides. (GARCÍA M. Y GARCÍA J. 2008)



2.7.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO

En casos severos se ocupan fármacos vía sistémica el más utilizado es la prednisona de 40-80 mg/día, se debe de ir reduciendo la dosis según vaya presentando mejoría del cuadro clínico, suele tener recidiva. Puede presentar afectos adversos como molestias gastrointestinales, cataratas, poliuria, cara de luna, candidiasis, hiperglucemia, etc. ⁽²²⁾

Los retinoides actúan sobre el crecimiento y diferenciación celular, sobre la inflamación y aumentando los macrófagos en las lesiones, por vía sistémica necesita dosis elevadas de 75mg/día durante dos meses, es mejor su uso tópico por sus efectos adversos. ⁽¹⁰⁾

2.8 PRONÓSTICO

Generalmente el pronóstico suele ser muy variable, suele persistir de 1 a 2 años, presentando remisiones y exacerbaciones, el liquen plano oral tiene mejor pronóstico ya que normalmente no suele presentar remisiones, solo en un 2 -6% de los casos lo presentan, es importante el seguimiento ya que puede haber una transformación a carcinoma ⁽¹⁴⁾

CAPITULO III

LUPUS ERITEMATOSO

3.1 DEFINICIÓN

Lupus que en latín quiere decir lobo (por el parecido a la lesión ocasionada por la mordedura de un lobo), es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune por la producción de múltiples autoanticuerpos y etiología desconocida, caracterizada por un conjunto de afectaciones que va desde una lesión cutánea a un exantema de alas de mariposa (**figura 27**) aislada hasta una enfermedad sistémica que involucra varios órganos que puede ir de leve a grave. (23,24)

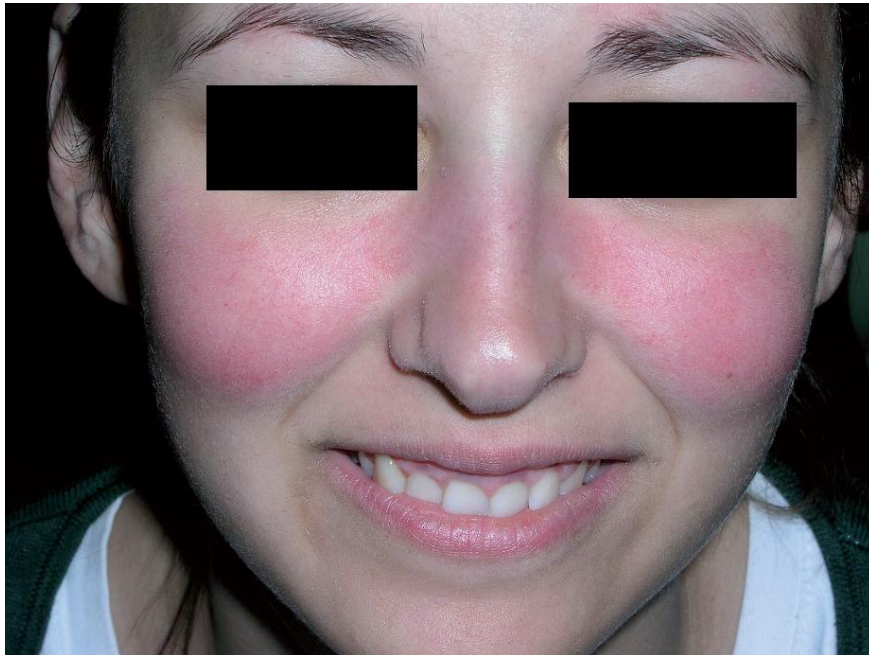


Figura 27. Lesión cutánea más característica del lupus eritematoso, exantema se encuentra en los pómulos y dorso de la nariz. (PÉREZ A. ET AL Y COLS 2013)



3.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del lupus eritematoso es desconocida, es de origen multifactorial en los cuales se puede involucrar factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales. ⁽²³⁾

Entre los factores genéticos se han encontrado evidencias de la predisposición genética, comúnmente se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad, se han identificado genes que afectan la activación o supresión de linfocitos B y T además mutaciones en un locu que incrementa la apoptosis. ⁽⁸⁾

La predilección por el sexo femenino hace suponer que las hormonas tienen un papel fundamental en el origen de la enfermedad, hay un mayor riesgo de desarrollar lupus eritematoso en mujeres que toman anticonceptivos orales, que presentan menarca precoz o bien la administración de estrógenos en mujeres menopáusicas e incluso el embarazo se puede desencadenar la enfermedad o activarla. (Los estrógenos estimulan las células T y B, los andrógenos tienden a ser inmunosupresores, la progesterona inhibe la proliferación de células T y la prolactina tiene un efecto estimulador de la respuesta inmune. ⁽⁸⁾

Entre los factores inmunológicos ésta la apoptosis, defectos en la fagocitosis, aclaramiento de inmunocomplejos, estimulación de células B, disfunción de células T y un desequilibrio en el balance de citocinas. ^(8,23)

Los factores ambientales probablemente tengan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad al interactuar con personas genéticamente predispuestas, entre estos factores están los virus principalmente el del Epstein-Bar y el citomegalvirus, diversos fármacos entre los cuales se encuentran hidralacina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina,



micociclina y clorpromazina y la luz ultravioleta puede inducir la respuesta inmune. ^(8,23)

3.3 PREVALENCIA

La prevalencia es variable afectando de 16 a 60 habitantes por cada 100 000 en la población mundial.

3.3.1 EDAD

El rango de edad de aparición es de 16 a 55 años con una incidencia mayor entre la segunda y tercera década de la vida. ⁽²⁵⁾

3.3.2 RAZA

Afecta a todos los grupos étnicos teniendo predilección por la raza afroamericana. En Estados Unidos de América se ha estimado una incidencia de 5,1 por 100 000 habitantes por año, En países de Europa occidental oscila 2.2 a 4.7 por 100 000 habitantes, en el este de Europa las cifras oscilan entre 2.8 a 7.1 por cada 100 000. En poblaciones Asiáticas se encuentran cifras de hasta 30 a 60 casos por cada 100 000. ⁽²³⁾

3.3.3 SEXO

Las mujeres son más afectadas que los hombres a razón de 10:9.

3.4 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Existe una gran diversidad de manifestaciones clínicas pudiendo afectar a uno o más órganos, por lo cual no existe un cuadro característico en cuanto al curso de la evolución de la enfermedad. ⁽²³⁾

Entre las manifestaciones clínicas podemos encontrar:



3.4.1 MANIFESTACIONES MUSCULARES Y ÓSEAS (tabla 4)

ENFERMEDADES MUSCULOSQUELÉTICAS

Artralgias/ artritis (en general
transitorias)
Tenosinovitis
Miositis
Necrosis aséptica

Tabla 4. Padecimientos
que afectan músculos y
articulaciones (García J. y
Molina C. 2005)

3.4.1.1 ARTRALGIAS Y ARTRITIS

Las artralgias se tratan de dolores agudos que no responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos, se acompañan de mialgias.

Las artritis pueden presentarse como poliartritis, su evolución puede ser aguda, congestiva o subaguda con rigidez matinal. Pueden ser crónicas y adoptar tres aspectos: sinovitis no destructiva o deformante, afección deformante tipo mano o pie de Jaccoud (**figura 28**) y la deformante destructora (**figura 29**) asociadas a una poliartritis reumatoide (llamada *rupus*)⁽²⁵⁾

3.4.1.2 TENOSINOVITIS

La tenosinovitis provoca un síndrome del canal carpiano en el 6% de los pacientes, las rupturas tendinosas afectan principalmente al tendón cuadriceps o al tendón de Aquiles, son bilaterales en la mitad de los casos.⁽²⁵⁾

3.4.1.3 NECROSIS ASÉPTICA

Muchas de estas lesiones son asintomáticas, la realización de resonancias magnéticas ha confirmado una gran frecuencia en osteonecrosis en cadera y rodillas (**figura 30**), estas aparecen durante los primeros meses de corticoterapia⁽²⁵⁾

3.4.1.4 MIOSITIS

Están presentes en la mitad de los casos, y son características de signos generales y de manifestaciones articulares. Tiene una afectación predominante en la musculatura proximal. ⁽⁸⁾



Figura 28. Manos de Jaccoud, afectación no deformante (Meyer O. 2005)



Figura 29. Poliartritis deformantes (Meyer O. 2005)

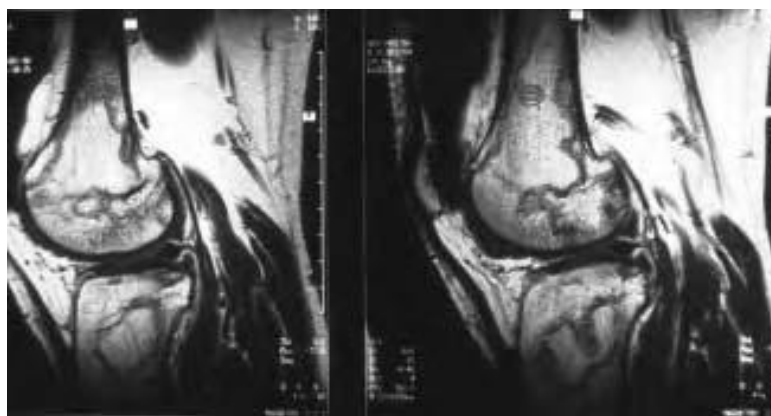


Figura 30. Imagen de resonancia magnética de las rodillas (Meyer O. 2005)

3.4.2 MANIFESTACIONES RENALES

Las afectaciones glomerulares constituyen la segunda causa de mortalidad del lupus eritematoso sistémico, las afectaciones glomerulares suelen



aparecer durante los primeros años de evolución de la enfermedad, (tabla 5).⁽⁸⁾

PADECIMIENTOS A NIVEL RENAL

**Hematuria Cilindruria
Proteinuria
Síndrome nefrótico
Hipertensión arterial
Insuficiencia renal**

Tabla 5. Enfermedades que presentan daño renal (García J. y Molina C. 2005)

3.4.3 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Las afectaciones neurológicas constituyen la tercera causa de mortalidad del lupus, estas manifestaciones normalmente aparecen en el primer año de diagnóstico e incluyen síndromes orgánicos cerebrales, delirium, convulsiones, cefalea, alteraciones en el movimiento, neuropatías craneales, mielitis, meningitis y neuropatías periféricas, psicosis, ansiedad, depresión y manía entre otras (tabla 6).⁽⁸⁾

ENFERMEDADES A NIVEL NEURONAL Y PSIQUIATRICO

**Síndrome orgánico cerebral
Psicosis
Convulsiones
Trastornos emocionales
Parálisis de nervios craneales
Parálisis de nervios periféricos
Síndrome de Guillain-Barré
Meningitis aséptica
Mielopatía transversa
Corea
Ataxia cerebelar
Infarto cerebral
Hemorragia intracraneal**

Tabla 6. Trastornos neuropsiquiátricos (García J. y Molina C. 2005)



3.4.4 MANIFESTACIONES CARDIACAS (tabla 7)

Las manifestaciones cardíacas afectan a las tres capas del corazón, así como a las arterias coronarias. La pericarditis es relativamente frecuente y la endocarditis verrugosa es más rara, puede conducir a la insuficiencia valvular o ser un foco embolígeno. Los pacientes con lupus presentan un elevado riesgo cardiovascular, en parte por la naturaleza inflamatoria crónica del proceso. (8,26)

TRANSTORNOS CARDIACOS

Pericarditis
Miocarditis
Endocarditis de Liebman-Sack
Enfermedad coronaria: vasculitis,
trombosis en relación con anticuerpos
antifosfolípidos

Tabla 7. Ejemplos de enfermedades cardíacas (García J. y Molina C. 2005)

3.4.5 MANIFESTACIONES PULMONARES

La afectación pleural aparece en el 25% de los pacientes con lupus eritematoso. Puede desarrollarse derrames pleurales como: neumonitis, enfermedad intersticial pulmonar, hemorragia alveolar, disminución del óxido de carbono e hipertensión pulmonar (tabla 8) (25)

ENFERMEDAD PULMONAR PRIMARIA

Alteración de la función respiratoria
Pleuritis
Neumonitis aguda
Neumonitis crónica
Neumopatía intersticial
Pulmón encogido (shrinking lungs)
Hemorragia pulmonar
Hipertensión pulmonar

Tabla 8. Ejemplos de enfermedad pulmonar (García J. y Molina C. 2005)



3.4.6 MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

Durante la enfermedad suele observarse anorexia, náuseas y vómitos, los dolores abdominales se deben a ascitis, pancreatitis, colitis y perforación intestinal relacionada a mecanismos de vasculitis (**tabla 9**).^(8,25)

PADECIMIENTOS DIGESTIVOS

Peritonitis aséptica
Vasculitis con perforación o hemorragia
Enteropatía con pérdida de proteínas
Pancreatitis. Seudoquistes pancreáticos
Hepatomegalia. Alteración de la función hepática

Tabla 9. Ejemplos de afectaciones gastrointestinales. (García J. y Molina C. 2005)

3.4.7 MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Aproximadamente el 8% de los casos puede desarrollarse vasculitis de la arteria central de la retina, también puede observarse trombosis de los vasos retinianos.⁽⁸⁾

3.4.8 MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden presentar anemia tanto trastornos crónicos y/o hemolíticos, leucopenia y trombopenia.⁽²⁶⁾

3.5 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las lesiones cutáneas se pueden manifestar tanto en el lupus Discoide como en el lupus eritematoso sistémico. La mayoría de los pacientes presentan lesiones cutáneas que se clasifican en 3 grupos:



3.5.1 LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE CRÓNICO

3.5.1.1 LUPUS DISCOIDE

El lupus Discoide (LD) es una dermatosis crónica, atrófica, cicatricial y fotosensible regularmente compromete al folículo piloso. El Lupus Discoide es la forma más frecuente del lupus cutáneo crónico, con predilección por el sexo femenino (3:2) con una incidencia entre la segunda y cuarta década de vida. ⁽²⁷⁾

Las lesiones primarias son placas eritematosas bien definidas (**figura 31 a**), con descamación de leve a moderada, y que varían desde pocos milímetros hasta 15 cm. En la evolución de las lesiones, las escamas toman una coloración blanco-grisácea (**figura 31 b**), se engruesan y se adhieren a la piel, ocasionando taponamiento folicular. Al desprenderse las escamas se presenta dolor. Las lesiones se pueden expandir en forma centrífuga, con una inflamación activa e hiperpigmentación en la periferia, dejando una cicatriz atrófica (**figura 31 c**), telangiectasias e hipopigmentación al centro.

Las lesiones pueden presentar respuesta isomórfica (fenómeno de Koebner). Se presenta por lo regular en la cabeza y cuello. Las lesiones se presentan en la cara, cuero cabelludo, orejas, en escote y en las áreas extensoras de los brazos, usualmente no compromete los pliegues nasogenianos, y cuando compromete las orejas incluye la concha. Puede inducir alopecia cicatricial irreversible. ⁽²⁷⁾



Figura 31. Lupus Discoide.
a) Lesión erimatoso b) lesión
escamoso c) lesión atrófica
(FRANCÉS C.2009)



Las lesiones orales discoides son más frecuentes y se presentan como una úlcera o área eritematosa bien delimitada o una placa atrófica irregular con estrías queratósicas radiales y telangiectasias (**figura 32**). Afectan primariamente la mucosa no queratinizada como paladar blando, labios (**figura 33**), mejillas y los procesos alveolares hasta la gingiva. El Lupus Discoide de los labios compromete el bermellón.

Las lesiones palmoplantares (**figura 34**) son poco frecuentes la mayoría tienen compromiso periungueal que lleva a una onicodistrofia (**figura 35**).⁽²⁷⁾

Figura 32. Lupus discoide en cavidad oral. (VERA C. 2011)



Figura 33. Afectación labio de paciente con lupus Discoide (FRANCÉS C. 2009)

Figura 34. Lesión palmar de paciente con lupus eritematoso Discoide (FRANCÉS C. 2009)



Figura 35. Lesión ungueal en paciente con lupus eritematoso Discoide. (FRANCÉS C. 2009)

3.5.1.2 LUPUS ERITEMATOSO HIPERTRÓFICO (VERRUCOSO)

Es una forma poco frecuente. Se presenta como placas ovales o redondas asociado a tumores elevados hiperqueratósicos y con descamación, principalmente en áreas fotoexpuestas que comprometen más frecuentemente región extensora de los brazos, área superior del tronco, manos y cara (**figura 36 a y b**). (27-28)



Figura 36 a. Lesión en la cara de lupus eritematoso hipertrófico (FERREIRA M. ET AL Y COLS 2012)



Figura 36 b. Lesión en brazo de lupus eritematoso hipertrófico. (FERREIRA M. ET AL Y COLS 2012)



3.5.1.3 PANICULITIS LÚPICA (LUPUS PROFUNDO)

Afecta la grasa subcutánea, se presenta en forma de uno o dos nódulos o placas induradas que afectan los brazos, cara, glúteos, tórax, abdomen, espalda y cuello. Las lesiones pueden ser dolorosas, pueden presentar eritema, atrofia o ulceración. Las lesiones presentan atrofia y cicatriz (**figura 37**). En algunos casos las lesiones aparecieron o se exacerbaron después de la vacunación contra la hepatitis B. Existe una variante poco común llamada mastitis lúpica, consiste en nódulos bien circunscritos unilateral o bilaterales. Las lesiones tienden a resolverse de manera espontánea y seguir un curso crónico caracterizado por períodos de remisión y exacerbación ^(24,27)

3.5.1.4 LUPUS TÚMIDO

Son pápulas únicas o múltiples de 2 a 4 cm de diámetro, o nódulos o placas de color eritemato-violáceo de configuración anular o redondeada y bordes nítidos, localizada en áreas fotoexpuestas como la cara, cuello, tronco superior, brazos (**figura 38**). Tiene una relación hombre-mujer de 1:1. La característica clínica principal es la ausencia de compromiso epidérmico y lo infiltrado de sus lesiones, desaparece sin dejar cicatriz, las lesiones son no pruriginosas y duran más 24-48 horas. La fotosensibilidad es una característica importante en estos pacientes. ⁽²⁷⁾

3.5.1.5 LUPUS PERNIÓTICO

Es una forma poco frecuente de lupus cutáneo crónico. Existen dos formas una familiar autosómica dominante que se presenta en niños y una forma esporádica que se presenta en mujeres en edad media. Los síntomas típicamente ocurren con el frío, las lesiones consisten en placas como pápulas o nódulos eritematosos violáceas, pruriginosas o dolorosas (**figura 39**), no presentan deformación en los dedos ni en la uñas, pueden ulcerarse o presentar hiperqueratosis y fisuras, se localiza principalmente en los dedos

de manos y pies, cara y orejas. Cuando las lesiones se localizan en las plantas se puede desarrollar necrosis rápidamente. (27,29)



Figura 37. Cicatriz atrófica en brazo en paciente con lupus profundo. (VERA C. 2011)



Figura 38. Lesión en cara en paciente con lupus túbido (FRANCES C. 2009)



Figura 39. Lesiones de lupus perniótico (TOBÓN M. Y RODRÍGUEZ G. 2013)





3.5.2 LUPUS SUBAGUDO

El lupus cutáneo subagudo se asocia a anticuerpos anti-Ro y anti-La. Usualmente se presenta en mujeres en su cuarta década de vida, como una enfermedad pápulo-escamosa o anular no cicatricial, eritematosa que se localiza principalmente áreas fotoexpuestas como la cara, el cuello, el escote, los hombros, la cara interna de los brazos y el dorso de las manos. Existen dos formas clínicas: la anular y la variante psoriasiforme o pápulo-escamosa (**figura 40 y 41**). La anular tiene mayor compromiso dérmico, presenta contornos policíclicos con bordes eritematosos o vesiculocostrosos y el centro hipopigmentado grisáceo a veces cubierto por telangiectasias, la forma psoriasiforme tiene compromiso epidérmico, las lesiones son papuloescamosas, psoriasiformes. (8,24,27)

3.5.2.1 LUPUS NEONATAL

En el lupus neonatal se presenta como un LCSA, es más común en niñas q en niños (3:1). Las lesiones suelen aparecer desde las primeras semanas de vida, son placas eritemato-violácea redondas y policíclicas, hipopigmentadas, las lesiones se localizan en la cabeza y zonas fotoexpuestas y comúnmente alrededor de los ojos y con leve descamación, que se conoce como máscara de ojos u ojos de búho. Esta erupción está asociada a la presencia de anti-Ro materno, y se ha descrito su inicio o exacerbación por la exposición solar. (24,27)

3.5.2.2 SÍNDROME DE ROWELL

Es poco frecuente se caracteriza por lesiones tipo eritema multiforme, anulares en algunas aéreas tienden a ampollarse o a necrosarse en los bordes (**figura 42 a y b**), puede tener compromiso mucoso o no. Existen hallazgos dentro de los que destacan: lesiones tipo eritema multiforme,

presencia de ANA moteado, anti-Ro y un factor reumatoide, se considera una reacción de hipersensibilidad tipo IV a ciertas infecciones, medicamentos. (27,31)



Figura 40. Lupus subagudo con lesiones anulares. (FRANCÉS C. 2009)



Figura 41. Lupus subagudo con lesiones psoriasiformes. (FRANCÉS C. 2009)



Figura 42 a. Síndrome de Rowell manifestación en cara y manos. (VIGLIOGLIA P. 2006)



Figura 42 b. Síndrome de Rowell manifestación en piernas. (VIGLIOGLIA P. 2006)

3.5.3 LUPUS ERITEMATOSO AGUDO

Se caracteriza por un eritema edematoso o escamoso, incluso papuloso. Se presenta en una forma localizada, las lesiones se observan en mejillas y en el dorso de la nariz, en alas de mariposa a menudo se extiende a la frente, órbitas, cuello y zona del escote (**figura 43**); o en forma generalizada suele predominar en zonas fotoexpuestas, aparece como una erupción morbiliforme, papulosa o Ampollosa (**figura 44**). Las lesiones bucales son erosivas, se localizan preferentemente en la encía, paladar, mejillas y labios pueden llegar a ser muy dolorosas y dificultar la deglución (**figura 45**).^(24,27)



Figura 43. Exantema de alas de mariposa (VERA C. 2011)



Figura 44. Lupus agudo en el dorso de las manos (FRANCÉS C. 2009)



Figura 45. Lesión bucal de lupus agudo (FRANCÉS C. 2009)



3.6 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

De los once criterios mencionados en la **tabla 10**, el paciente debe cumplir al menos cuatro de forma simultánea o consecutiva a lo largo del seguimiento.⁽⁸⁾

CRITERIOS DE 1982 MODIFICADOS EN 1997 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

1. Eritema malar
2. Lupus Discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceraciones bucales
5. Artritis no erosivas de dos articulaciones periféricas, al menos
6. Pleuresía o pericarditis
7. Afectación renal (proteinuria $>0,5\text{g día}$ o $< +++$ o cilindros celulares)
8. Convulsiones o psicosis
9. Afectación hematológica:
 - a. Anemia hemolítica
 - b. Leucopenia ($< 4.000\text{mm}^{-3}$ en al menos 2 ocasiones)
 - c. Linfopenia ($< 1.500\text{mm}^{-3}$ en al menos 2 ocasiones)
 - d. Trombocitopenia ($< 100.000\text{mm}^{-3}$) sin causa medicamentosa
10. Anomalía inmunológica:
 - a. Anticuerpos anti-ADN nativo
 - b. Anticuerpos anti-Sm
 - c. Concentración sérica elevada de Ig G o M anticardiolipina o prueba estándar positiva para un anticuagulante circulante o serología sífilica falsamente positiva (desde al menos 6 meses)
11. Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia (sin medicamento inductor)

Son necesarios y suficientes cuatro criterios (sin limitación en el tiempo) para una clasificación de lupus eritematoso sistémico. ADN, ácido desoxirribonucleico; Ig G, inmunoglobulina G.

Figura 54. Clasificación del lupus eritematoso sistémico (MEYER O. 2005)

3.7 HISTOPATOLOGÍA

El antígeno diana se localiza en la capa basal y parabasal del epitelio, donde se acumula un gran número de linfocitos T, se degeneran los queratinocitos basales, un aumento de grosor en la capa basal y atrofia epitelial con pérdida de formación de crestas interpapilares. La presencia de

concentraciones de linfocitos en la lámina propia, de cumulos focales profundos de linfocitos con centros germinales y de infiltrados perivasculares linfocitarios (**figura 46**) es útil para el diagnóstico de LES. (18,24)

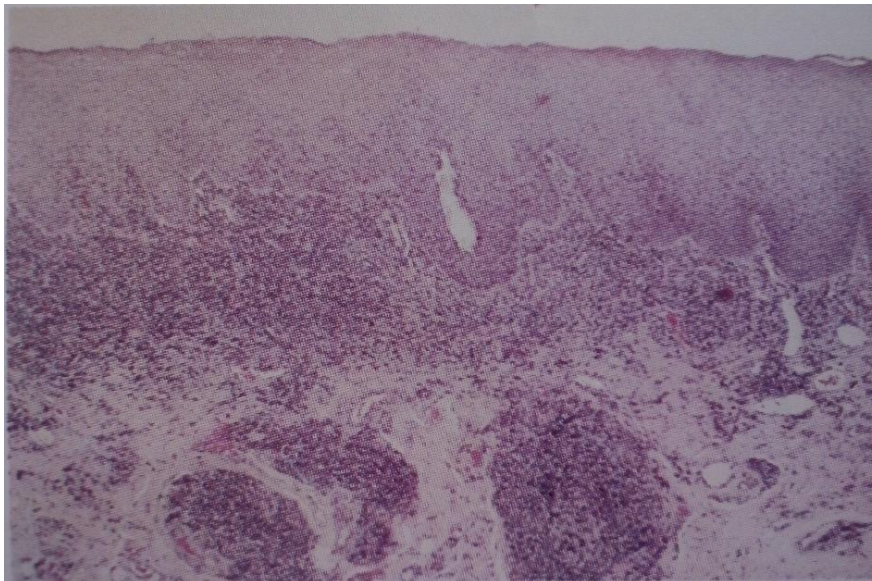


Figura 46. Aspecto microscópico, mostrando una superficie paraqueratinizada, con infiltrado linfocitario en el tejido conjuntivo, en las zonas más profundas existen cúmulos típicos focales y perivasculares de linfocitos. (PHILIP J. ET AL Y COLS 2003)

3.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial podemos encontrar artritis reumatoide, síndrome de Raynaud, enfermedad renal, purpura, porfiria, liquen plano erosivo y pénfigo. (32)

3.8.1 ARTRITIS REUMATOIDE

Es una enfermedad de etiología desconocida y naturaleza autoinmune, se caracteriza por un proceso autoinflamatorio que afecta principalmente al tejido sinovial de las articulaciones (**figura 47**), esta enfermedad afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, produciendo síntomas como rigidez matinal, fatiga, dolor, incapacidad funcional y depresión, la



progresión lleva a la destrucción articular con incapacidades además de producir manifestaciones en órganos internos. ⁽³³⁾

Pacientes con lupus pueden desencadenar artritis reumatoide o viceversa.

3.8.2 SÍNDROME DE RAYNAUD

Se caracteriza por la falta de flujo sanguíneo hacia los dedos de las manos y pies (**figura 48**), clínicamente se observa una palidez seguida de cianosis y después rubicundez es desencadenado por el frío y puede llegar a gangrena⁽³³⁾

3.8.3 PURPURA

Entendemos como púrpura la extravasación de hematíes a la piel, como consecuencia de trastornos hematológicos, de la coagulación, o de los vasos sanguíneos.

Se presenta como una erupción formada por pápulas de color azulado o violáceo (**figura 49**), con un aspecto contusiforme y representan una manifestación de eritropoyesis extramedular. En la actualidad, la causa más frecuente es la infección por citomegalovirus. ⁽³⁴⁾

3.8.4 PORFIRIA

Las porfirias son un grupo heterogéneo de desórdenes, hereditarios o adquiridos, que tiene en común una serie de déficits enzimáticos en la síntesis del grupo hemo. La forma clínica más frecuente es la Porfiria Cutánea Tarda. Con frecuencia los pacientes son portadores de infección por el virus hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A la exploración física se observaban máculas eritematosas, erosionadas, localizadas en dorso de manos (**figura 50**), en espalda y cara. ⁽³⁵⁾

3.8.5 LIQUEN PLANO EROSIVO

La lesión se presenta eritematosa y blanquecina (**figura 51**), los pacientes presentan una sintomatología dolorosa al tomar alimentos fríos, caliente, irritantes y bebidas alcohólicas. Si se toca el área afectada produce dolor y sangrado. Para el diagnóstico de esta lesión se necesitan estudios de laboratorio ya que puede confundirse fácilmente e incluso pensarse en una lesión maligna. ⁽¹⁸⁾

3.1.1 PÉNFIGO

Afecta principalmente a la piel del torso, las lesiones orales preceden a las cutáneas, las lesiones intraorales son más frecuentes en el paladar blando (**figura 52**), presentándose una ampolla dejando un área eritematosa, en las áreas de roce constante presenta lesiones erosivas más grandes y sintomáticas. ⁽¹⁸⁾



Figura 47. Afectación de articulaciones por artritis reumatoide (GOLDMAN LEE ET AL Y COLS 2011).



Figura 48. Afectación de manos por síndrome de Raynaud. (VIGLIOGLIA P. 2008)



Figura 49. Lesión de purpura.
(HERNAN M. ETAL Y COLS
2003)



Figura 50. Lesiones de
porfiria cutánea. (AVILES J.
ETAL Y COLS 2006)



Figura 51. Lesión de liquen plano erosivo ulcerado en la lengua
(BASCONES C. ET AL Y COLS 2006)

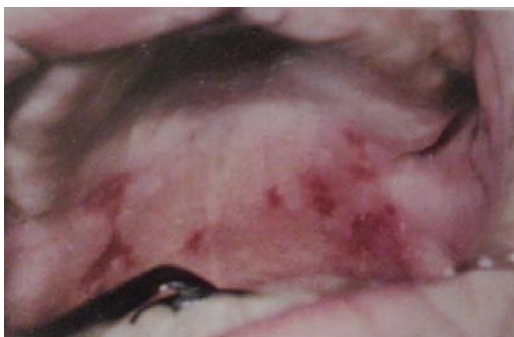


Figura 52. Pénfigo, lesión erosiva (SAPP J. ETAL Y COLS 2003)



3.9 TRATAMIENTO

3.9.1 MEDIDAS GENERALES Y LOCALES

Consisten en reposo físico, cremas fotoprotectoras, aporte de vitaminas, calcio y bisfotonatos, abandono total del tabaco, un régimen sin sal cuando los pacientes presentan problemas de hipertensión, inmunizaciones reglamentarias (no se recomiendan virus atenuados) y tratamiento precoz de las infecciones. ^(22,25)

3.9.2 TRATAMIENTOS GENERALES

Salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, el ácido acetilsalicílico, debido a su forma antiinflamatoria, antipirética, analgésica y antiagregantes se aplica en las formas leves de lupus; antipalúdicos se utilizan en manifestaciones cutáneas y como coadyuvante de los esteroides en afección sistémica, se ocupa la hidroxiclороquina: dosis máxima 6,5 mg/kg/día, disminuye de forma significativa los episodios evolutivos y la gravedad. Cloroquina: 3,5,4 mg/k/día. ^(22,25)

3.9.3 CORTICOIDES

TERAPIA INICIAL

En manifestaciones que no ponen en peligro la vida como serositis, artritis, alteraciones hematológicas, exantemas etc. Se administra dosis bajas de prednisona o equivalente 0.5 mg/kg/día, preferiblemente en una dosis matutina, hasta que se controle la crisis y luego se retira en forma progresiva. ^(22,25)

En manifestaciones graves, pero que no ponen en peligro la vida de forma inmediata como nefropatía, afectación neurológica, anemia hemolítica se debe administrar dosis altas de prednisona 1-2 mg/kg/día en 1 a 3 dosis. ⁽²⁵⁾

En enfermedades graves con importante riesgo vital como hemorragia pulmonar, afectación neurológica grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva, se debe de administrar, bolos intravenosos de metilprednisolona



20 mg/kg hasta máximo de 1 g en 3 días consecutivos y corticoterapia oral 2 mg/kg/día en 3 dosis. ⁽²⁵⁾

La terapia inicial debe mantenerse durante 4 a 8 semanas, si desaparecen los síntomas iniciar el descenso lento y progresivo, con monitoreo para evitar recidivas, si se presentan signos de recaída aumentar la dosis en un 20% a 25%; mantener dosis pequeñas (2.5 a 5 mg/día) durante meses o años, si en paciente evoluciona favorablemente retirarlos, si no consigue mejoría ni control evaluar el aumento de la dosis y si ya está en dosis muy altas valorar el uso de inmunosupresores. ⁽²⁵⁾

INMUNOSUPRESORES

Metotrexato, 10-20 mg/m²/semana

Azatioprina: 1-2 mg/k/día

Ciclofosfamida: oral 1-2 mg/k/día IV: 500-1000 mg/m²/mes ⁽²⁵⁾

3.10 PRONÓSTICO

La enfermedad lúpica evoluciona de forma espontánea en crisis sucesivas con exacerbaciones y remisiones de duración y calidad variables. En la evolución se distinguen dos formas clínicas: las benignas, cutáneas o articulares y las graves por afectación de un órgano vital. La evolución se esquematiza de la siguiente manera: en un 30% la enfermedad persiste en su gravedad, en un 45% se estabiliza, en un 10% se observa una curación aparente y el 15% muere después de un tiempo de 6 años aproximadamente. Las formas benignas corresponden a un 50% de los enfermos, un 60% está casi curado o estabilizado y el 10% muere después de un lapso de 8 años. Es imposible predecir la evolución de la enfermedad un 20% de la forma benigna se convertirán en graves y un 50% evolucionarán de forma favorable. ⁽²⁵⁾

La supervivencia a las 5 años es de 85-95%, a los 10 años es de 80-85% y a los 20 años de 70%. ⁽²⁵⁾

CAPITULO IV

PÉNFIGO

4.1 DEFINICIÓN

El termino pénfigo proviene del griego pemphix que significa ampolla (**figura 53**) o burbuja, y se define como un grupo de enfermedades autoinmunes de la piel caracterizadas por la presencia de ampollas intra epidérmicas debidas a la acantosis e inmunoglobulinas G y por el hallazgo de anticuerpos fijos y circulantes dirigidos contra la superficie celular de los queratinocitos. (11,38)

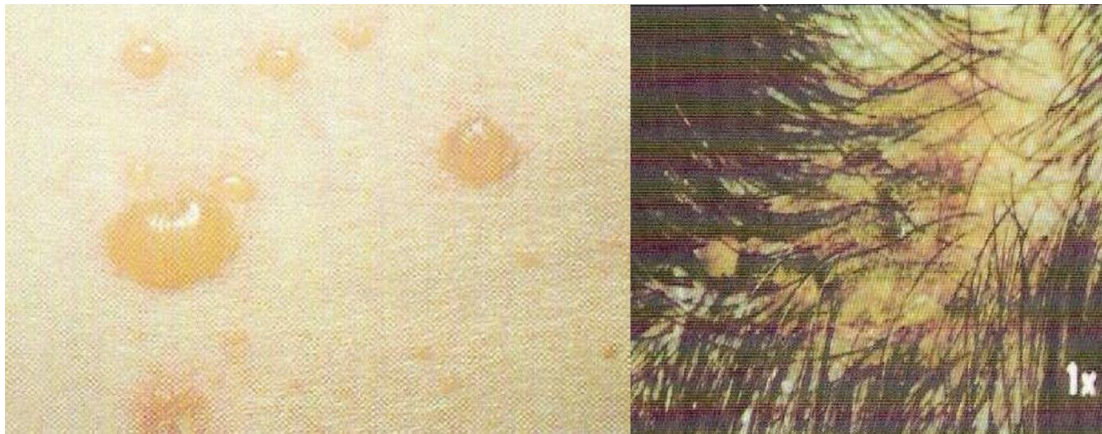


Figura 53. Ejemplo de ampolla de pénfigo vulgar en piel y en cuero cabelludo (MATOS R. Y BASCONES A. 2008.)

4.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del pénfigo es multifactorial en la cual podemos encontrar factores genéticos, factores ambientales y factores inmunológicos.

Entre los factores genéticos esta la predisposición genética, comúnmente se encuentra el complejo mayor de histocompatibilidad que permiten la presentación de péptidos de Dsg3 o Dsg1 a las células Th1. (11,39)



La predisposición genética no es suficiente para que se produzca este padecimiento, también se necesita de efectos desencadenantes o ambientales, entre los que están: los fármacos como antiinflamatorios no esteroideos, penicilina, pirazolona o derivados de agentes quimioterapéuticos, antihipertensivos, entre otros. También se encuentran agentes físicos como: quemaduras, radiaciones ionizantes; virus como el del herpes y paramixovirus; alérgenos como los pesticidas y vapores de metal, estrés emocional y alimentos como: el ajo, cebollas, puerros, aceite de mostaza, yuca y mango. ⁽³⁹⁾

Entre los factores inmunológicos esta la formación de autoanticuerpos, principalmente Ig G tipo 4, que reaccionan con la región amino de las desmogleínas situadas en desmosomas (encargados de la unión de célula y célula) de la superficie celular de los queratinocitos. Las inmunoglobulinas inhiben la función adhesiva de las desmogleínas lo que ocasiona: cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfosina C, estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada, regulación transcripcional y activación de proteinasas, todo lo cual lleva a la formación de ampollas. ⁽³⁸⁾

4.2.1 TEORÍA DE LA COMPENSACIÓN DE LAS DESMOGLEÍNAS

Las diferencias entre el pénfigo vulgar y el foliáceo se ha explicado con esta teoría; Existen 4 tipos de desmogleínas el 1 y el 3 se encuentran distribuidos en diferentes proporciones en la piel y en las mucosas, en el pénfigo foliáceo se producen anticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1(Dsg 1) (**figura 54**), el fenómeno de acantosis representado por ampollas solo se observa en la zona subcórnea debido a que la cantidad de Dsg 3 no alcanza a compensar el bloqueo funcional ocasionado por los anticuerpos, en cambio la Dsg 3 en la mucosa es suficiente por lo cual no se presentan lesiones en las mucosas.

El pénfigo vulgar tiene autoanticuerpos contra Dsg 1 y Dsg 3 (**figura 54**), ambas proteínas son bloqueadas y da como resultado la acantólisis con ampollas tanto en piel como en mucosas ⁽⁴⁰⁾

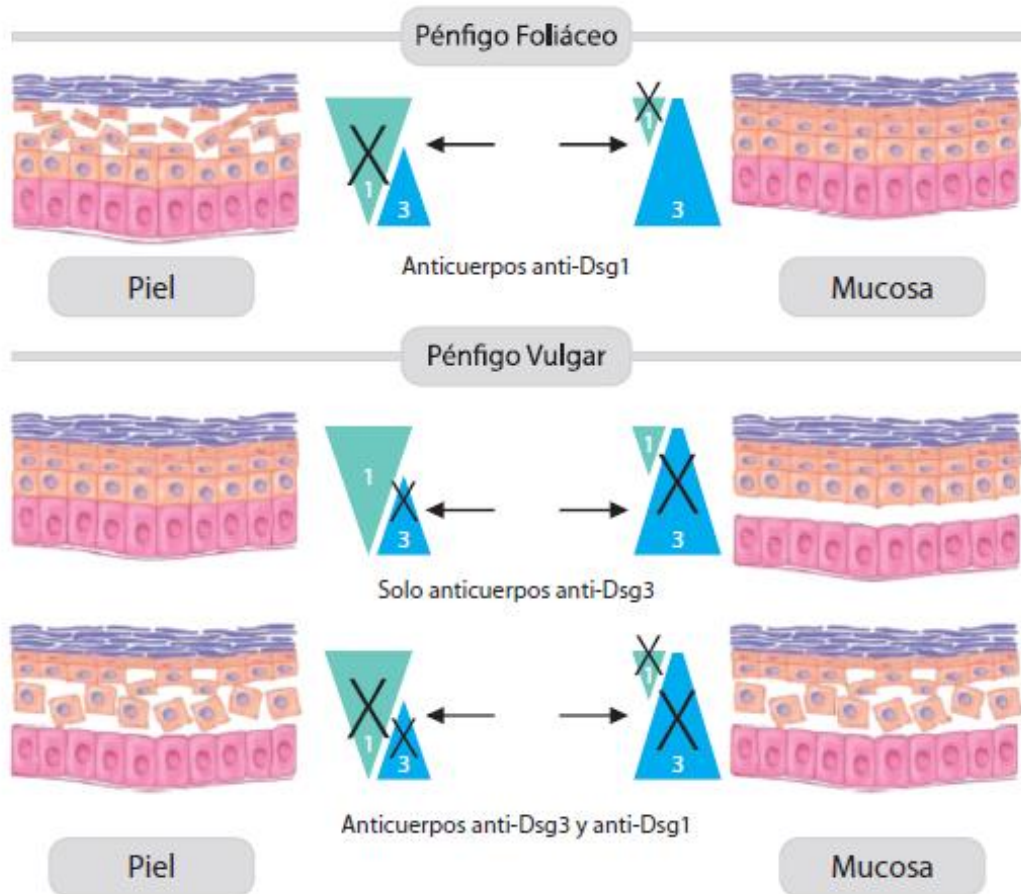


Figura 54. Teoría de compensación de las desmogleínas (VALENCIA O Y VELÁSQUEZ M 2010)

4.3 PREVALENCIA

El pénfigo es una enfermedad poco frecuente. La prevalencia descrita es de 0,5 a 3,2 casos por 100.000 habitantes y la incidencia anual es de 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 habitantes. ⁽³⁸⁾



El pénfigo vulgar (PV) es la forma más común y grave de pénfigo y la que afecta a la mucosa oral con más frecuencia. En el 75% de los casos, las lesiones orales preceden a las cutáneas. ⁽³⁸⁾

4.3.1 SEXO Y EDAD

Afecta a mujeres y hombres por igual entre la cuarta y sexta década de vida con un pico de de incidencia entre la cuarta y quinta década, aunque también se presentan casos juveniles. ^(11,38)

4.3.2 RAZA

La incidencia es variable, va desde 0.76 por cada 100.000 habitantes por año como en Finlandia, hasta 1.61 por cada 100.000 habitantes por año en Jerusalén. Predomina la raza judía, especialmente la de ascendencia askenazi: 1.6 a 3.2 casos por cada 100.000 habitantes al año. Y poblaciones de origen Mediterráneo e Indio son particularmente susceptibles ⁽¹¹⁾

4.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

4.4.1 PENFIGO VULGAR

Se expresa con lesiones orales en un 88% de los pacientes. Generalmente comienza con lesiones muy inespecíficas, pasando meses desde el inicio hasta su diagnóstico. El diagnóstico suele ser tardío. La mayoría de los pacientes presentan síntomas dos a seis meses antes de llegar al diagnóstico definitivo. ⁽³⁸⁾

La lesión elemental son las ampollas que se caracteriza por un ardor previo a su aparición, suelen ser múltiples, mal definidas, de distinto tamaño, se



rompen fácilmente produciendo erosiones, superficiales, irregulares y muy dolorosas (**figura 55**). Otros signos incluyen la formación de nuevas ampollas junto con otras ya evolucionadas y úlceras. Por lo tanto, podemos observar ampollas integras, ampollas en las que el techo se está desprendiendo; o pseudomembranas, que cubren erosiones, formadas fundamentalmente por un exudado inflamatorio. ^(38,40)

En el 50% a 70% de los pacientes las lesiones comienzan a aparecer en la mucosa oral y se mantienen ahí aproximadamente cuatro meses antes de extenderse a piel. ⁽¹¹⁾

Cualquier localización de la mucosa oral puede estar afectada, pero es más frecuente las áreas de roce como la mucosa yugal cerca del plano oclusal (**figura 56**). Los labios, la encía alveolar edéntula y el paladar blando (**figura 57 a y b**). Las erosiones tienen tendencia a extenderse por toda la cavidad oral a partir de sus bordes, con zonas eritematosas. En los labios, las erosiones evolucionan a costras, las lesiones curan sin dejar cicatrices. En estos pacientes el signo de Nikolsky es positivo, (el cual consiste en frotar la mucosa con una sonda o colocar aire con la jeringa triple y si se forma una ampolla es positiva la prueba, este mismo procedimiento se puede hacer en la piel) ya que cualquier presión o traumatismo en la periferia de la lesión es capaz de incrementar rápidamente el tamaño inicial. En algunas ocasiones la encía se manifiesta como una gingivitis descamativa: encías eritematosas, brillantes, finas, con vesículas en la superficie que al rozarlas levemente se desprende el epitelio quedando expuesto el conectivo adyacente hemorrágico, expresando su carácter descamativo y erosivo (**figura 58**). ⁽¹¹⁾



Figura 55. Pénfigo vulgar.
(VALENCIA O Y VELÁSQUEZ
M. 2010)



Figura 56. Pénfigo vulgar en la
mucosa yugal. (MATOS R Y
BASCONES A 2008)



Figura 57 a. Pénfigo vulgar en
área edéntula (MATOS R Y
BASCONES A 2008)



Figura 57 b. Pénfigo vulgar en
el labio inferior. (MATOS R Y
BASCONES A 2008)



Figura 58. Pénfigo vulgar en la
encia (CASTELLANOS A Y
GUEVARA E. 2011).

En la piel suelen aparecer meses o años después de las lesiones orales. Se manifiestan como ampollas flácidas de contenido claro, hemorrágico o seropurulento sobre una piel normal o ligeramente eritematosa y al romperse dejan erosiones dolorosas cubiertas por costras que tienden a curar sin dejar cicatriz, localizadas en cualquier parte del cuerpo pero con mayor frecuencia en cuero cabelludo, cara, parte superior del tronco y pliegues (**figura 59 a, b, c y d**). (11,38)

También pueden afectarse otras mucosas como la faringe, la nariz, la laringe, el esófago, la uretra, la vulva, el cérvix, el pene, el ano, el recto y la conjuntiva, aunque con mucha menor frecuencia y mayor gravedad. (38)

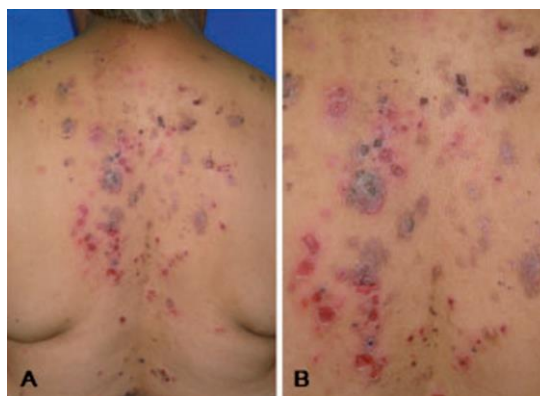
4.4.1.1 LESIONES UNGUEALES

Se distingue por paroniquia o líneas de Beau, sobre todo en el primer y segundo dedo de las manos.



Figura 59 a. Pénfigo vulgar en los pliegues de la piel, erosiones cubiertas por costras. (CASTELLANOS A Y GUEVARA E. 2011)

Figura 59 b. Pénfigo vulgar en la parte superior del tronco. (CASTELLANOS A Y GUEVARA E. 2011)



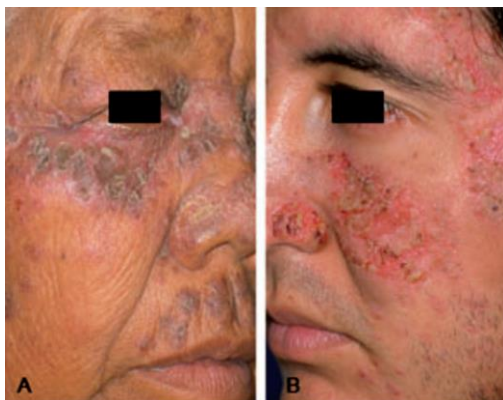


Figura 59 c. Pénfigo vulgar en cara. (CASTELLANOS A Y GUEVARA E. 2011)

Figura 59 d. Pénfigo vulgar en el cuero cabelludo. (MASJEDI M. ET AL Y COLS 2014)



4.4.2 PÉNFIGO VEGETANTE

El pénfigo vegetante es una rara variante del pénfigo vulgar, se presenta el 1 al 2% de los casos de pénfigo. Clásicamente se describen 2 formas, el tipo Neumann y el tipo Hallopeau. El tipo Neumann comienza como el pénfigo vulgar clásico y las áreas denudadas tienen vegetaciones verrugosas, frecuentemente de pústulas, mientras que en el tipo Hallopeau la lesión primaria son las pústulas. Las lesiones afectan preferentemente: cuero cabelludo, pliegues (**figura 60**) y boca. ⁽⁴²⁾

4.1.1 PÉNFIGO FOLIÁCEO

El pénfigo foliáceo es poco común, se presenta con ampollas flácidas poco aparentes sobre una base eritematosa, la piel parece cubierta por escamas y

costras (**figura 61**) pueden referir ardor y/o comezón, no afecta las mucosas ni otras aéreas, su distribución es seborreica. ⁽⁴⁰⁾



Figura 60. Pénfigo vegetante tipo hallopeau lesión en el pliegue de la axila.
(ALDAMA A. ET AL Y COLS 2004)



Figura 61. Pénfigo foliáceo (VALENCIA O Y VELÁSQUEZ M. 2010)



4.1.2 PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El pénfigo paraneoplásico (PPN) es mucho menos frecuente que el PV, pero presenta una gran frecuencia e intensidad con que se manifiesta en la cavidad oral. ⁽³⁸⁾

El pénfigo paraneoplásico se define como una enfermedad ampollosa autoinmune asociada a una neoplasia maligna causada por una alteración linfoproliferativa. Clínicamente se caracterizan por una severa afectación oral (**figura 62**) que consiste en una mucositis dolorosa, es el primer signo de la enfermedad en el 45% de los casos, en algunos casos solo hay afectación en la orofaringe, o una estomatitis con erosiones y ulceraciones difusas severas persistentes y muy dolorosas, resistentes al tratamiento y con un importante componente necrótico, puede afectar cualquier parte de la cavidad oral con predilección por los bordes laterales de la lengua y los labios. Las lesiones cutáneas son polimorfas, con ampollas, erosiones y lesiones que afectan preferentemente al tronco (**figura 63**), extremidades, palmas y plantas. ⁽⁴³⁾

Aproximadamente dos tercios de los casos ocurren en pacientes con historia y diagnóstico de neoplasia. En el tercio restante la lesión neoplásica se detecta después de la enfermedad mucocutánea, se asocia con mayor frecuencia a neoplasias hematológicas (84% de los casos) sobre todo linfomas no-Hodgkin (42%), leucemias linfocitarias crónicas (29%), enfermedad de Castleman (10%). Se han descrito casos asociados a neoplasias no hematológicas (16% de los casos). ⁽³⁸⁾



Figura 62. Pénfigo paraneoplásico lesiones en mucosa y labios (RUEDA X. Y PALMA L. 2008)



Figura 63. Pénfigo paraneoplásico lesiones en el tronco (RUEDA X. Y PALMA L. 2008)

4.1.3 PÉNFIGO HERPETIFORME

Se presenta con intenso prurito, las lesiones se distribuyen de manera simétrica, preferentemente en zonas de extensión de los codos (**figura 64**), las rodillas, las nalgas y hombros. Son lesiones polimorfas de aspecto eccematoso y versículo-ampollosas. Las vesículas pueden pasar desapercibidas, rara vez se aprecian ampollas, dejan pigmentación residual. Puede haber afectación de mucosa oral y/o genital en forma de vesículas o ampollas. ⁽⁴⁴⁾



Figura 64. Pénfigo herpetiforme lesiones en los codos. (IRANZO P. 2010)

4.1.4 PÉNFIGO Ig A

El pénfigo IgA es una enfermedad autoinmune presenta vesículas y/o ampollas subepidérmicas y que se caracteriza por la presencia de depósitos

de IgA en disposición lineal en la unión dermoepidérmica. La IgA puede ser la única inmunoglobulina detectada o la predominante.

Puede presentarse en forma de vesículas de pequeño tamaño que recuerdan a las de la dermatitis herpetiforme (**figura 65**), las zonas más afectadas son pliegues axilares, inguinales, tronco y extremidades. En este tipo de pénfigo no hay afectación de la mucosa bucal. ⁽⁴⁵⁾



Figura 65. Pénfigo Ig A
lesiones en el tronco.
(BARNADAS M. 2001)

4.2 HISTOPATOLOGÍA

Consiste en un adelgazamiento del epitelio, con atenuación de las crestas, la separación se produce a nivel de la membrana basal, dejando un tejido conjuntivo con un infiltrado difuso de linfocitos, algunas células plasmáticas y escasos eosinófilos, en el tejido conjuntivo subyacente se observa una vasodilatación (**figura 66**). ⁽¹⁸⁾

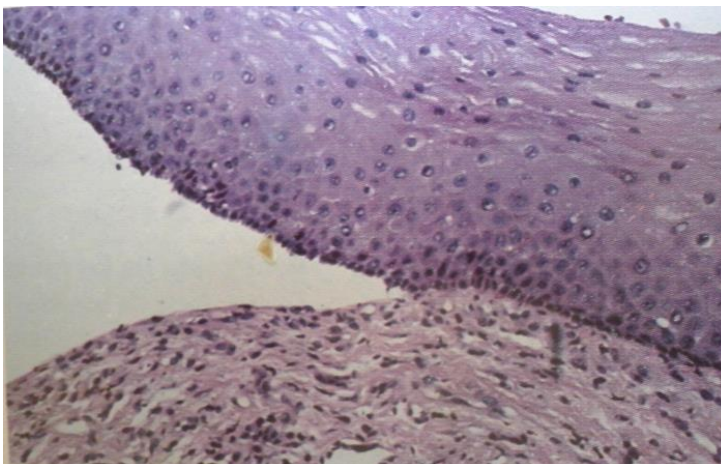


Figura 66. Se muestra la
pérdida de crestas
interpapilares y pérdidas
de adherencia del
epitelio. (PHILIP J. ETAL
Y COLS 2003)



4.3 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En cuanto a lesiones orales en el diagnostico diferencial se encuentra: estomatitis herpética, eritema multiforme, liquen plano ampoloso y Penfigoide de las mucosas; en cuanto a las lesiones cutáneas encontramos: penfigoide ampoloso, eritema multiforme y enfermedad de haley-haley. ⁽¹¹⁾

4.3.1 ESTOMATITIS HERPETICA

Son lesiones ocasionadas principalmente por VHS, se presentan como una infección con dolores agudos, múltiples úlceras superficiales pequeñas y puniformes con halos eritematosos (**figura 67**) que afecta, la encía, labios, piel peribucal hasta nasofaringe, el paciente presenta fiebre, linfadenopatía, dolor al masticar y deglutir que dura de 2 a 10 días. ⁽¹⁸⁾

4.3.2 ERITEMA MULTIFORME

Enfermedad inmunitaria cuyos factores precipitantes son infecciones como herpes simples e histoplasmosis, fármacos, algunos factores gastrointestinales, neoplasias malignas, radioterapias y vacunaciones recientes. Se puede diferenciar del pénfigo debido a sus lesiones q son muy características conocidas como diana ojo de toro o iris. ⁽¹⁸⁾

Se manifiesta en tres formas clínicas: Eritema multiforme menor: Las lesiones afectan la piel o las mucosas, antes de aparecer las lesiones se presentan cefaleas, fiebre y malestar general. La lesión se presenta como una mancha eritematosa, con una zona periférica pálida rodeada por un anillo eritematoso, en el centro se presenta una pápula sobreelevada o pequeña



ampolla que se rompe produciendo una erosión central que se repara con rapidez dando lugar a una lesión denominada ojo de toro (**figura 68**).⁽¹⁸⁾

El eritema multiforme menor crónico es la forma más leve, las lesiones son de menor tamaño, el paciente presenta lesiones durante 1 o más años, las lesiones desaparecen sin llegar a formar lesiones grandes (**figura 69 a**). Las lesiones orales, son erosiones focales como úlceras aftosas o aéreas más difusas de eritema o lesiones dolorosas para el paciente como se muestra en la (**figura 69 b**).⁽¹⁸⁾

El eritema multiforme mayor es la forma aguda de la enfermedad con afectación grave de la piel y mucosas, las lesiones aparentemente son iguales a EM menor, lo típico es la aparición de grandes ampollas que se rompen rápidamente produciendo pseudomembranas blanquecinas en las mucosas y lesiones rojizas en la piel, suelen ser comunes en los labios y ojos (**figura 70**).⁽¹⁸⁾

4.3.3 LIQUEN PLANO AMPOLLOSO

Las lesiones se presentan en forma de ampollas, las cuales son de corta duración y se rompen casi inmediatamente, al perderse el epitelio queda expuesto y la lesión se convierte en LP erosivo (**figura 71**).⁽¹⁸⁾

4.3.4 PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS.

Las lesiones aparecen primeramente en la encía adherida y libre, en forma de eritema, asociada a la pérdida de puntilleo, el cepillado dental puede provocar una separación entre el epitelio y el tejido conjuntivo, formando ampollas llenas de sangre o descamación (**figura 72**).⁽¹⁸⁾



Figura 67. Estomatitis
herpética, úlceras en la
encía. (PHILIP J. ET AL Y
COLS 2003)



Figura 68. Eritema multiforme
menor lesiones en diana.
(PHILIP J. ETAL Y COLS 2003)



Figura 69 a. Eritema multiforme
menor crónico, lesiones en en dorso
de la mano (PHILIP J. ETAL Y COLS
2003)



Figura 79 b. Lesión bucal de
eritema multiforme menor crónico.
(SAPP J. ETAL Y COLS 2003)



Figura 70d. Lesión peribucal de
eritema multiforme mayor. (SAPP
J. ETAL Y COLS 2003)



Figura 71. LP erosivo. (PHILIP J. ETAL Y COLS 2003)



Figura 72. Penfigoide de las mucosas lesiones en la encía. (PHILIP J. ETAL Y COLS 2003)

4.3.5 PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Se caracteriza por la aparición inicial de lesiones urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las que pueden aparecer al cabo de un tiempo ampollas tensas (**figura 73**) En ocasiones cursa con prurito intenso, y las únicas lesiones apreciables son excoriaciones. Inicialmente aparecen vesículas, pero posteriormente las lesiones pueden transformarse en ampollas que llegan a alcanzar un tamaño grande suelen tener un contenido seroso o hemorrágico. Se localizan principalmente en el tronco y en la superficie flexora de las extremidades, siendo raro en la cabeza y el cuello. El signo de Nikolsky es negativo. ⁽¹²⁾



Figura 73. Lesiones de Penfigoide ampollosa (CABANILLAS J. ETAL Y COLS 2011)

4.3.6 ENFERMEDAD DE HALEY HALEY

Es una genodermatosis de herencia autosómica dominante, se caracteriza por una erupción de vesículas flácidas y ampollas, sobre un fondo eritematoso, que determina la formación de placas que se extienden por la periferia. En el centro de la lesión se forman vesículas pequeñas, que se rompen dejando una superficie erosiva y exudativa, con costras (**figura 74**). El signo de Nikolsky es, a menudo positivo en las aéreas afectadas. Evoluciona por brotes que duran meses. Las lesiones curan sin dejar cicatrices, pudiendo existir hiperpigmentación residual. ⁽⁴⁶⁾



Figura 74. Enfermedad de haley haley, lesiones con superficie erosiva. (FRANCO M. ETAL Y COLS 2011)

4.4 TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en suprimir la producción de autoanticuerpos con el objetivo de curar las lesiones y prevenir la aparición de nuevas lesiones. El tratamiento consiste en tres fases: ⁽¹¹⁾

Fase de control: La intensidad del tratamiento se intensifica rápidamente hasta conseguir suprimir la actividad de la enfermedad.

Fase de consolidación: Se mantiene la dosis necesaria para el control, hasta que la mayoría de las lesiones haya desaparecido.



Fase de mantenimiento: Consiste en el descenso paulatino de la dosis hasta conseguir el nivel más bajo que suprima la aparición de lesiones. ⁽¹¹⁾

4.4.1 CORTICOSTEROIDES ORALES

Son el tratamiento de primera elección ya que tienen bajo costo y efecto rápido.

Prednisona oral a dosis de 1 a 3 mg/kg al día según la gravedad del cuadro, después de la remisión de las lesiones se debe de ir reduciendo las dosis. Cada dos semanas se reduce el 50% cada 2 a 4 semanas se quitaran de 10 a 20mg, una vez que llega a los 40mg diarios comienza a reducirse de 5 a 10 mg cada 2 o 4 semanas, hasta llegar a una fase de mantenimiento de 5 mg cada 48 horas. ⁽¹¹⁾

4.4.2 CORTICOSTEROIDES EN PULSOS

Están indicados en casos de enfermedad severa o resistente, se recomienda Metilprednisolona a dosis de 250 a 1000 mg/día por vía intravenosa durante 1 a 3 horas por 3 a 5 días; en el 44% de los casos presenta remisiones completas. Los efectos secundarios son: crisis convulsivas, hipertensión, cardiopatía y pancreatitis. ⁽¹¹⁾

4.4.3 CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Son útiles para tratar formas leves, su principal indicación es para pacientes con lesiones bucales, se recomienda fosfato sódico de betametasona en tabletas de 0.5 mg disueltas en 10mL de agua en colutorios durante 5 minutos, en lesiones aisladas se puede aplicar acetónido de triamcinolona a 0.1%, acetónido de fluocinolona a 0.05%, Propionato de clobetasol en oabase de 0.05% a 0.1% y baclometasona en inhalador, además de llevar una dieta blanda, aseo suave y aplicación de antisépticos. ⁽¹¹⁾



4.5 PRONÓSTICO

En el curso de la enfermedad hay remisiones y exacerbaciones. Existen cuatro posibles patrones de remisión: 1) respuesta rápida con remisión completa y permanente (17% de los pacientes); 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%). ^(11,39)

En cuanto a la mortalidad, varía de 5 a 15%, dependiendo del tipo clínico habiendo una menor mortalidad en el pénfigo con predominio en las mucosas. ⁽¹¹⁾

CAPITULO V

PENFIGOIDE

5.1 DEFINICIÓN

El término penfigoides describe a un grupo de enfermedades autoinmunes inflamatorias crónicas, que afecta a la piel o a las mucosas, rara vez afecta a ambas. Cuando se presentan lesiones en piel se le conoce como penfigoide ampuloso o bulloso (**figura 75**), mientras que si se localiza en las mucosas se denomina penfigoide de las membranas mucosas. ⁽⁴⁷⁾



Figura 75. Lesiones de penfigoide cutáneo (FUERTES I. ETAL YCOLS 2013)

5.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Su etiología se desconoce, pero se sabe que es un proceso de naturaleza autoinmune en el que se producen anticuerpos contra los componentes de la membrana basal del epitelio; es probable la asociación con enfermedades malignas, otro factor desencadenante pueden ser enfermedades inflamatorias del intestino y enfermedades autoinmunes, se ha relacionado



con una susceptibilidad genética y con algunas dermatosis como LP y psoriasis. (47-48)

La patogenia del penfigoide de las membranas mucosas se da por el secuestro de leucocitos dada por anticuerpos y mediada por factores del complemento, dando como resultado la liberación de citocinas y enzimas leucocitarios, con el desprendimiento de las células basales de la membrana basal. (49)

La patogenia del penfigoide ampolloso se basa en dos componentes: Inmunológico, determinado por la presencia de anticuerpos frente a proteínas de los hemidesmosomas de los queratinocitos basales, e inflamatorio, se halla determinado por la acción de polimorfonucleares activados produciendo la liberación de enzimas proteolíticas que dañan la unión dermo-epidérmica. (12)

5.3 PREVALENCIA

Su incidencia estimada es de 0,2% a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes.

5.3.1 EDAD Y SEXO

No hay predilección por el sexo la incidencia es igual en hombres y mujeres, la mayoría de los casos se presentan en personas adultas entre 40 y 80 años con mayor incidencia de casos entre los 60 a 75 años aunque puede presentarse en jóvenes e incluso niños. (12,47)

5.3.2 RAZA

No presenta predilección por alguna raza pero es más común en países desarrollados, en Francia se ha encontrado una incidencia de 21,7 casos por 1 millón de personas al año. (12,47)



5.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

5.4.1 PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Las manifestaciones clínicas pueden ser polimorfas y se distinguen fases: la fase no ampollosa y la fase ampollosa. ⁽⁴⁸⁾

La fase no ampollosa es la fase inicial, los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, con prurito de leve a severo, solo o con máculas eritematosas, pápulas urticariformes o en forma de placas con bordes irregulares (**figura 76**) que pueden durar semanas o meses, estas manifestaciones pueden ser las únicas de la enfermedad. ^(12,48)

La fase ampollosa se caracteriza por la formación de vesículas y ampollas en la piel, aparentemente sana y eritematosa, acompañadas con pápulas o placas urticariformes e infiltradas, las ampollas son tensas, miden entre 1 y 4 cm de diámetro, de contenido claro o hemorrágico, al romperse las ampollas dejan una zona erosionada que posteriormente se cubren con costras, las lesiones suelen presentarse de forma simétrica y con mayor frecuencia en las áreas flexoras de las extremidades, la cara interna de los muslos y la parte inferior del tronco y el abdomen (**figura 77 a y b**), raramente aparece en cara y cuero cabelludo. Una característica importante de estas lesiones es que se curan con rapidez y dejan una zona pigmentada pero no cicatriz. ⁽⁴⁸⁾



Figura 76. Lesiones cutáneas de la fase no ampullosa en piel. (FUERTES DE VEGA I. ET AL Y COLS 2013)



Figura 77 a. Lesiones de penfigoide en la fase ampullosa localizadas en el tronco. (SUGEY D. ET AL Y COLS 2006)



Figura 77 b. Lesiones de penfigoide ampuloso en piel eritematosa en la cara anterior e interna de los muslos. (CABANILLAS J. Y GUERRA C. 2011)



5.4.2 PENFIGOIDE DE LAS MEMBRANAS MUCOSAS

La mucosa bucal muchas veces es el lugar de inicio de la lesión, los pacientes pueden presentar disfagia, dolor y descamación de la mucosas, la localización más frecuente es la encía y el paladar (**figura 78 a**). Las lesiones se presentan como vesículas pudiendo presentarse el signo de Nikolsky, cuando se produce la ruptura de las lesiones lo que queda es una erosión de forma irregular (**figura 78 b**) con la presencia de zona inflamatoria y exudado amarillento ⁽⁴⁹⁾

En la encía insertada la principal característica es la gingivitis descamativa crónica, la encía se presenta eritematosa, brillante y a veces hemorrágica, el grado de descamación puede variar desde pequeñas aéreas hasta un eritema muy extenso (**figura 79 a**), puede presentar dolor crónico, los pacientes pueden presentar acumulación de placa bacteriana (**figura 79 b**), recesiones gingivales y lesiones furcales. ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾

Las lesiones de las mucosas pueden involucrar otros epitelios como: ojos, laringe, esófago, nariz, vulva, pene y ano. La afectación ocular es importante ya que las lesiones pueden estar presentes en el 40% de los casos, la patología empieza con una conjuntivitis crónica con síntomas de quemazón, irritación, fotofobia que después progresa a ulceración con formación de bridas cicatriciales e incluso ceguera por afectación corneal severa. ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾

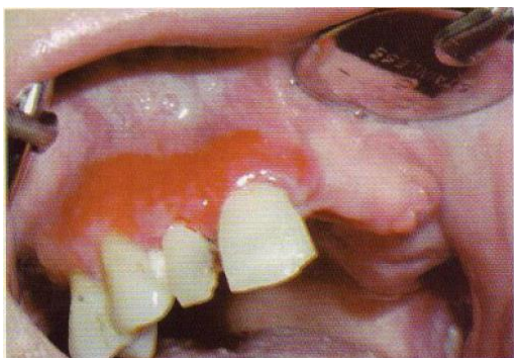


Figura 78 a. Lesión de penfigoide en la encía (MILIÁN M. Y SANCHIS J. 2004)

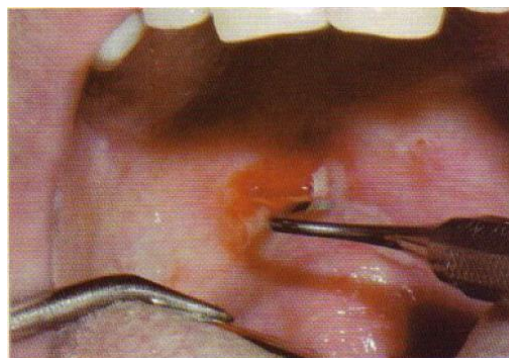


Figura 78 b. Lesión de penfigoide en paladar presentando una erosión de forma irregular. (MILIÁN M. Y SANCHIS J. 2004)



Figura 79 a. Gingivitis descamativa crónica en la encía insertada superior, presenta una zona extensa eritematosa brillante. (MILIÁN M. Y SANCHIS J. 2004)

Figura 79 b. Acumulo de placa bacteriana y calculo en paciente con gingivitis descamativa crónica. (DISCEPOLI N Y BASCONES A. 2009)



5.4.3 PENFIGOIDE GESTACIONAL

El penfigoide gestacional se desarrolla con mayor frecuencia durante el segundo y tercer trimestre, pero existen casos que se presentan desde el primer trimestre. ⁽⁵¹⁾

Se inicia con la aparición de lesiones muy pruriginosas, urticarias y eritematosas en el abdomen, muchas veces el prurito puede preceder a las lesiones, estas pueden verse en diana o policíclicas, la región periumbilical es el primer lugar comprometido, las lesiones progresan a una erupción ampular o vesicular extendiéndose hacia el tórax y resto del abdomen incluso hasta la región flexora de las extremidades (**figura 80**), en general respeta cara, las membranas mucosas y la región palmo plantar, las lesiones curan sin dejar cicatriz. ⁽⁵²⁾



Figura 80. Eritema generalizado en abdomen y muslos en paciente con penfigoide gestacional. (DE LA CRUZ C. ET AL Y COLS 2012)

Las exacerbaciones en el momento del parto o posparto son comunes, hay pacientes que pueden presentar signos y síntomas postparto por primera vez. En los embarazos siguientes la enfermedad puede ser menos severa e incluso intermitente. Se calcula que aproximadamente el 10% de los recién nacidos de madres con penfigoide gestacional tendrán la enfermedad presente al nacimiento. ⁽⁵²⁾

5.5 HISTOPATOLOGÍA

En el estadio vesicular se aprecia una ampolla subepitelial en la que el epitelio queda despegado del conectivo a nivel de la membrana basal y un infiltrado inflamatorio (eosinófilos) en la dermis papilar (**figura 81**); en el estadio ampollar tardío puede haber ampolla subepidérmica con reepitelización en la misma. ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾

En la inmunopatología con estudios de inmunofluorescencia directa se demuestra la inmunoglobulina implicada Ig G y además la fracción C3 del complemento. ⁽⁴⁸⁾

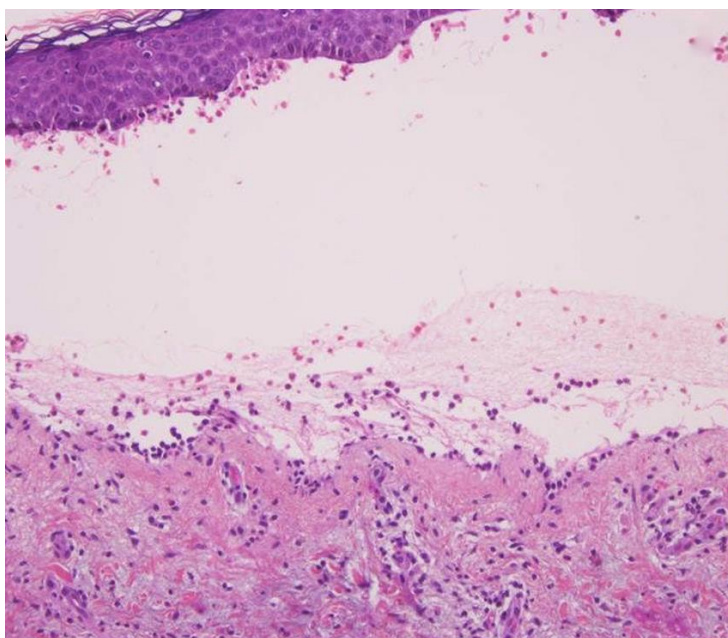


Figura 81. Ampolla subdérmica con un infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos.
(FUERTES DE VEGA I. ET AL Y COLS. 2013)

5.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En cuanto a las enfermedades que tienen similitud en signos y síntomas con el penfigoide se encuentra: la dermatitis herpetiforme, eritema multiforme, liquen plano, pénfigo y lupus eritematoso sistémico. ⁽⁴⁹⁾



5.6.1 ERITEMA MULTIFORME

Enfermedad inmunitaria cuyos factores precipitantes son infecciones como herpes simples e histoplasmosis, fármacos, algunos factores gastrointestinales, neoplasias malignas, radioterapias y vacunaciones recientes. ⁽¹⁸⁾

Como se menciona en el capítulo IV Se manifiesta en tres formas clínicas: Eritema multiforme menor: Las lesiones afectan la piel o las mucosas, la lesión se presenta como una mancha eritematosa, con una zona periférica pálida rodeada por un anillo eritematoso, en el centro se presenta una pápula sobreelevada o pequeña ampolla que se rompe produciendo una erosión central que se repara con rapidez dando lugar a una lesión denominada ojo de toro (**figura 83**) la cual es clásica de este padecimiento sirviendo como diagnóstico diferencial. ⁽¹⁸⁾

El eritema multiforme menor crónico es la forma más leve, y eritema multiforme mayor es la forma aguda de la enfermedad con afectación grave en piel y mucosas ⁽¹⁸⁾

5.6.2 LIQUEN PLANO AMPOLLOSO

Las lesiones se presentan en forma de ampollas, las cuales son de corta duración y se rompen casi inmediatamente, al perderse el epitelio queda expuesto y la lesión se convierte en LP erosivo (**figura 84**). ⁽¹⁸⁾

5.6.3 PÉNFIGO

El pénfigo es frecuente en personas entre los 40 y 60 años, afecta la piel y mucosas, las lesiones se presentan como ampollas en piel, en la cavidad bucal se manifiesta en áreas eritematosas debido a la ruptura de las ampollas, presenta un signo de Nikolsky positivo (**figura 85**). ⁽¹⁸⁾

5.6.4 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Es un trastorno inflamatorio crónico de la piel, tejido conjuntivo y órganos. Afecta a casi todas las estructuras intraorales, suelen ser sintomáticas, dolorosas con quemazón (**figura 86**). Se pueden mostrar lesiones leucoplásicas anulares y/o erosiones eritematosas y o ulceraciones crónicas.⁽¹⁸⁾



Figura 83. Eritema multiforme menor lesiones en diana. (PHILIP J. ET AL Y COLS 2003)

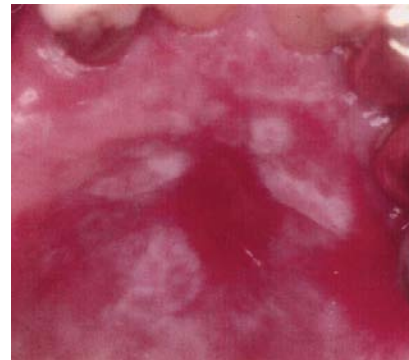


Figura 84. Lesión de liquen plano erosivo ulcerado en el paladar. (BASCONES C. ET AL Y COLS

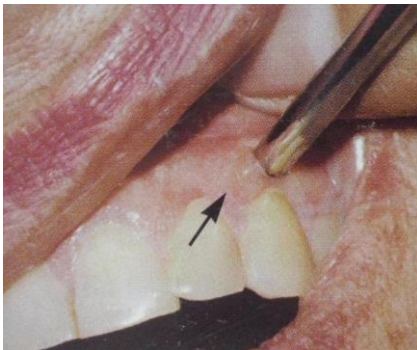


Figura 85. Signo de Nikolsky positivo en pénfigo. (PHILIP J. ET AL Y COLS 2003)

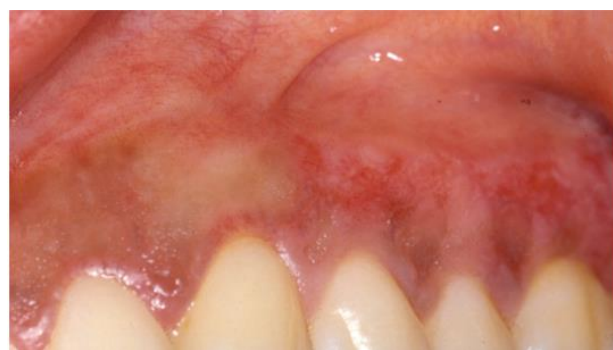


Figura 86. Lupus eritematoso (GÓMEZ R www.ricardosgomez.com/casos-clinicos/lupus-eritematoso)



5.7 TRATAMIENTO

Hay que tener en cuenta la severidad de las lesiones así como la extensión y rapidez de las mismas, de esta manera podemos clasificar a los pacientes en dos grupos: Alto riesgo (múltiples lesiones, se administran corticoides por vía oral Prednisona dosis de 40-60 mg/día o 1 mg/día, o azatioprina 1-2 mg/día, otra alternativa es la Dapsona 50-200mg/día se receta con incremento progresivo, primero 25 mg/día y cada tercer día se aumenta 25mg hasta los 100mg/día posterior mente se sube la dosis cada semana hasta los 200mg/día. ⁽⁴⁷⁾

Bajo riesgo (solo mucosa oral), corticoesteroides tópicos de potencia moderada o alta, aplicada en forma de pomada o colutorios entre estos fármacos se encuentra: Propionato de clobetasol al 0,05% o el acetónido de fluocinolona al 0,05%, en caso de lesiones extensas intraorales es necesario administrar dosis bajas de Prednisona 0.5 mg/Kg/día. ⁽⁴⁷⁾

5.8 PRONÓSTICO

La presencia de prurito afecta de forma importante la calidad de vida de los pacientes, las lesiones erosivas representan una puerta de entrada para una infección; el curso y el pronóstico son variables, pues es una enfermedad crónica que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones espontáneas. La mortalidad varía hasta un 40% principalmente en pacientes de mayor edad y con efectos adversos al tratamiento. ^(12,47)



CONCLUSIONES

- ✓ La incidencia de las enfermedades autoinmunes ha ido en aumento en los últimos años, siendo el liquen plano, el lupus eritematoso, pénfigo y penfigoide enfermedades que con mayor frecuencia presentan manifestaciones bucales tempranamente.
- ✓ Actualmente se desconocen las causas que producen las enfermedades autoinmunes por lo cual es de vital importancia conocer sus manifestaciones clínicas tempranas así como las secuelas y complicaciones que pueden generar.
- ✓ El liquen plano es una enfermedad autoinmune que con frecuencia presenta manifestaciones bucales de manera temprana, siendo las estrías de Wickham la manifestación clínica más común, si no es tratado de manera oportuna puede disminuir la calidad de vida, debido a la sintomatología de las lesiones y posibles consecuencias que dichas manifestaciones pueden ocasionar.
- ✓ El lupus eritematoso es una de las enfermedades autoinmunes con mayor incidencia a nivel mundial, pudiéndose manifestar en cualquier etapa de la vida, presenta manifestaciones cutáneas y en las mucosas con posible afectación sistémica dependiendo del tipo, causando una gran cantidad de complicaciones y con ello una baja calidad de vida y un pronóstico desfavorable para el paciente, es por ello que debe diagnosticarse a tiempo y dar un plan de tratamiento adecuado.



- ✓ El pénfigo es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a personas de edad adulta, si no se diagnostica a tiempo, debido a la sintomatología y complicaciones que trae consigo las lesiones, las manifestaciones bucales son de las primeras en aparecer tardando meses e incluso años para presentarse en piel
- ✓ El penfigoide es una enfermedad autoinmune con un mal pronóstico debido a la cantidad de complicaciones y a la edad en que se presentan, las lesiones bucales pueden ayudarnos a dar un tratamiento oportuno y evitar llegar a complicaciones avanzadas e irreversibles como una ceguera y así mejor la calidad de vida del paciente evitando secuelas y teniendo un pronóstico más favorable, requiriendo así el manejo interdisciplinario.
- ✓ El cirujano dentista debe conocer, valorar y estudiar las manifestaciones bucales y tratar de forma integral al paciente, con la finalidad de brindarle una mejor calidad de vida y así prevenir las secuelas que dichos padecimientos traen consigo. De esta manera se podrá hacer un diagnóstico oportuno para prevenir el desarrollo de una enfermedad y retardar su progresión.



REFERENCIAS

1. Reyes E, Prieto A, Díaz D, Álvarez M. Inmunidad Innata e Inmunidad Adaptativa. Rev. Med. 2013; 11: 1760-1767.
2. Vinay K, Abul A, Nelson F, Jon A. Patología estructural y funcional 7^a ed. Barcelona España: Editorial Elsevier, 2008. Pp. 198-205.
3. Abul A, Andrew L, Shiv P. Inmunología celular y molecular 6^a ed. Barcelona España: 2008, Pp
4. Torres S, Martínez Z. Factores genéticos inmunológicos y ambientales asociados a la autoinmunidad. Rev. Cub. Investigación biomédicas 2011; 30: 501-510.
5. Ortega O.D, López S, Rojas A, Anaya J.M. Predicción de las enfermedades autoinmunes: Mito, realidad y riesgo. Rev. Med. 2008; 16: 56-73.
6. Adams D.D, Knight J. G, Ebringer A. Autoimmune diseases: Solution of the environmental, immunological and genetic components with principles for immunotherapy and transplantation. Autoimmunity Reviews 2010;9: 525-530.
7. Waldner H. The roles on innate immune responses in autoimmune disease development. Autoimmunity Reviews 2009;8: 400-404.
8. Pérez A, Ruiz L, Moruno H, Sánchez A.I, Cuende E. Lupus eritematoso sistémico. Rev. Med. 2013;11:1955-1965.



9. Vinaccia S, Quiceno J.M, Zapata C, Abad L. Calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Col, Psicol. 2006;32: 57-63.
10. Bascones C. González M.A, Carrillo A, Bascones A. Liquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. Avancen en Odontoestomatología 2006;22: 11-17
11. Castellanos A.A, Guevara E. Pénfigo vulgar. Rev. Mex. Dermatol. 2011; 55: 73-83.
12. Fuertes de Vega I, Iranzo P, Mascaró J.M. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. Actas dermo-sifiligráficas 2014; 105: 328-346.
13. Blanco A, Ortero E, Peñamaría M, Diniz M. Diagnostico deli liquen plano oral. Avances en odontoestomatología 2008; 24: 11-30.
14. Rodríguez M, Carbajal P. Liquen plano revisión de la literatura. Rev. Cent Dermatol Pascua 2006; 15: 203-207.
15. Requena L. Liquen plano. Rev. Dermatol 2004; 25: 208-213.
16. Parashar P. Oral lichen Planus. Otolaryngol clin. 2011; 44: 89-107.
17. Abal L, Soria X, Casanova J.M. Alopecias cicatriciales. Actas dermo-sifiligráficas 2012; 103: 379.
18. Philip J, Eversole L. R, Wysocki G. P. Patología oral y maxilofacial contemporánea, 1° ed. Madrid España: Editorial Harcourt, 1998. Pp 229-231,245-257,261-266.



19. Miguel V, Moreno E, Esperanza G. C, Cerero R. Liquen plano oral, reacciones liquenoides y tratamientos odontológicos. Prof. Dent.2004; 1:13.
20. Escribano M, Bascones A. Leucoplasia oral: conceptos actuales. Avances en odontoestomatología. 2009; 25:85.
21. Gomez R. www.ricardosgomez.com/casos-clinicos/lupus-eritematoso/.
22. García M.J, García J.M. Tratamiento del liquen plano oral: una revisión. Avances en odontoestomatología.2007; 24:45-49.
23. Gómez J.A, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. Med & lab. 2008; 14: 211-221.
24. Francés C. Manifestaciones cutáneas de los lupus eritematosos. Rev. Dermatol. 2009; 32: 1-13.
25. Meyer O. Lupus eritematoso sistémico. Enciclopedia médico-quirúrgica. 2005; 14: 3-21.
26. García J, Molina C. Lupus eritematoso sistémico. Rev. Reumatol. 2005; 32: 59-63.
27. Vera C. Manifestaciones Específicas del lupus cutáneo. Rev. Chil. Reumatol. 2011; 27: 222-228.
28. Ferreira M.V, Aguerópolis M.C, Recarte M, Fritschy M. Lupus eritematoso Discoide crónico hipertrófico. Arch. Argent. Dermatol. 2013; 63: 70-73



29. Loreto M. C. Perniosis. Rev. CES. Med. 2000; 14: 36-43.
30. Tobón M. X, Rodríguez G. Eritema pernio: una enfermedad misteriosa. Rev. CES. Med. 2013; 27: 117.
31. Viglioglia P. A. Síndrome de Rowell. Act. Terap. Dermatol. 2006; 29: 384-387.
32. William J, Aaorginson M. Lupus eritematoso. Rev. Med. Hond. 2003; 28: 82-93.
33. Vinaccia S, Tabón S, Moreno E, Cadena J, Anaya J.M. Evolución de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Journal of phycjology. 2005; 5: 45-59.
34. Herrera M, Chávez N. C, Lizardi J. Púrpura trobocitopénica idiopática. Medigraphic. 2003; 10: 97-99.
35. Avilés J. A, Chavarria E, Suárez R, Lázaro P, Recarte C. Porfiria cutánea tardea inducida por carbamazepina. Med. Cutan. Lat. Am. 2006; 34: 229-232.
36. Goldman L, Andrew J, Goldman C. Medicine 24th ed. Madrid España: Editorial Elsevier.2011. Pp. 1681.
37. Viglioglia P. A. Fenómeno y síndrome de Raynaud. Act. Terap. Dermatol. 2008; 31: 19
38. Matos, Bascones M. Pénfigo una revisión de la literatura. Avances en odonoestomatología. 2008; 25: 67-82.



39. Vega M. E, Saéz M. M, Cortés R, Domínguez L, Granados J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac. Med. Mex.* 2001; 137: 535-540.
40. Valencia O. J, Velásquez M. M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Latrera.* 2011; 24: 272- 283.
41. Masjedi M, Asilian A, Shahmoradi Z, Rajabi P, Abtahi B. Successful treatment of pemphigus vulgaris with the extensive mucocutaneous lesion in an elderly patient. *Iran. Red. Crescent Med.* 2004; 16: 2-4.
42. Aldama A, Gorostiaga G, Rivelli V, Garrigoza O, Mendoza G. Pénfigo vegetante. Dos casos con respuesta favorable al tratamiento. *Act. Terap. Dermatol.* 2004; 27: 202-205.
43. Rueda X, Palma L. F, Pénfigo paraneoplásico. *Rev. Asoc. Col. Dermatol.* 2008; 16: 42-44.
44. Iranzo P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.* 2010; 38: 5-13.
45. Bardas M. A. Dermatitis ampollar Ig A lineal. *Rev. Dermatol.* 2001; 16: 324-330.
46. Franco M, Malieni D, Belatti A, Galimberti R. L. Enfermedad de Haley-Haley. *Dermatol. Argent.* 2011; 17: 268-270.
47. Milan M. A, Sanchis J. M. Penfigoides: revisión y puesta al día. *RCOE.* 2004; 9: 429-434.



48. Cabanillas J. J, Guerra C. Penfigoide ampolloso. *Dermatol. Perú.* 2011; 21: 70-74.
49. Discepoli N, Bascones A. Enfermedad de la mucosa oral: Penfigoide de las membranas mucosas. *Avances en odontoestomatología.* 2009; 25: 59-66.
50. Suguey D, Orantes M. K, Vega E. Penfigoide ampolloso. *Rev. Hosp. Gral.* 2006; 7: 28.
51. Doblas P.A, Barber M.A, Eguluz I, Anderica J.R, Hijazo J.V, Suárez M, Valdiva E, Aguilera I, Herrera J, Abehsera M. Herpes gestationis. *Clin. Invest. Gin. Obst.* 2004; 31: 62-64.
52. De la Cruz C, Navarrete C, Majerson D, Romero W, Vergara A, González S. Penfigoide gestacional herpes gestationis. Revisión a partir de un caso clínico. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2012; 77: 64-71.