



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Revisión del mecanismo fisiopatológico de Pénfigo vulgar.

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL PROGRAMA DE
TITULACIÓN POR ALTO PROMEDIO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ANA XIMENA AVILA REYES

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL



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

Quiero agradecer en este trabajo a todas las personas que contribuyeron no solo en la culminación del trabajo sino en el logro de esta meta, ya que sin su ayuda, esto no habría sido posible.

A mi madre Susana Reyes por su apoyo, su guía, su dedicación y amor incondicional, sin ti no habría sido posible, eres la luz de mis días y la razón de dar lo mejor de mí cada día. A mi padre, Santiago Ávila por su apoyo, cariño y paciencia, sin ti no habría podido terminar esta meta.

A mi familia, por su confianza, tiempo y amor, siempre dispuesta a ser uno de mis pacientes. Estoy infinitamente agradecida porque sin ustedes no habría acreditado mis materias.

A la Esp. Lila Areli Domínguez Sandoval por su tiempo, interés, apoyo y guía durante mi servicio y la elaboración de este trabajo, gracias por darme el honor de ser mi tutora.

A la Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez por su apoyo, guía, tiempo y enseñanzas durante mi servicio y la realización del proyecto PAPIME.

A mis amigos Diana A., Jose Luis S. Raúl J., Hanna B., Fernando A., Mayra L. y Daniela G.; porque en ustedes no solo encontré maravillosos colegas sino una amistad sincera y apoyo incondicional.

A mi abuelo Florencio Reyes, porque sin tus enseñanzas, guía y amor no sería la persona que soy hoy. En donde quiera que estés, te haré sentir orgulloso.

A cada uno de ustedes gracias, han sido importantes no solo en mi formación académica sino personal, y gracias a cada una de las personas que han marcado mi vida, aunque no estén más conmigo.

ÍNDICE

Abreviaturas

Introducción

Capítulo 1

- 1.1. Antecedentes
- 1.2. Base inmunológica de enfermedades autoinmunes
- 1.3. Epidemiología
- 1.4. Etiología
- 1.5. Manifestaciones clínicas

Capítulo 2. Mecanismo inmunológico

- 2.1. Pénfigo vulgar
- 2.2. Esquematación del mecanismo inmunológico de pénfigo vulgar
 - 2.2.1. Histopatología
 - 2.2.2. Diagnóstico
 - 2.2.3. Diagnóstico diferencial
- 2.3. Esquemas de mecanismos de enfermedades autoinmunes
 - 2.3.1 Artritis reumatoide
 - 2.3.2. Liquen plano
 - 2.3.3. Síndrome de Sjögren
 - 2.3.4. Lupus eritematoso

Capítulo 3. Manejo odontológico

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

ABREVIATURAS

ACPA. Anticuerpos antipéptidos citrulinados.

AR. Artritis reumatoide.

CMH. Complejo mayor de histocompatibilidad.

CPA. Célula presentadora de antígeno.

DIF. Inmunofluorescencia directa.

Dsg1. Desmogleína 1

Dsg3. Desmogleína 3

EA. Enfermedad autoinmune.

FLC. Fosfolipasa C.

HLA. Antígeno leucocitario humano.

IgG. Inmunoglobulina G.

LES. Lupus eritematoso sistémico.

LPO. Liquen plano oral.

p38MAPK. Proteincinasa activada por mitógenos p38.

PAMPs. Patrones asociados a patógenos.

PF. Pénfigo foliáceo.

PG. Placoglobina

PNP. Pénfigo paraneoplásico.

PV. Pénfigo vulgar.

INTRODUCCIÓN

En el organismo existen mecanismos de defensa naturales o constitutivos que son independientes de la inmunidad adquirida o adaptativa, que se encuentran en forma constante en todos los individuos de una especie y que son inespecíficos y si bien las respuestas inmunes adaptativas requieren de varios mecanismos para identificar con exactitud a los agentes lesivos, muchas veces las condiciones epigenéticas pueden alterar la forma de respuesta y causar daño y así provocar reacciones alteradas con una serie de condiciones clínicas en las que el sistema inmune actúa contra células constituyentes propias del individuo y se han llamado a todo éste grupo: enfermedades autoinmunes (EA).

El estudio de las EA acapara el interés de la comunidad científica por 2 razones importantes: en primer lugar, las enfermedades autoinmunes por su frecuencia y gravedad son una notable causa de padecimientos y disminución de la vida del hombre. En segundo lugar, el entendimiento de los trastornos que conducen a la autoinmunidad, podrá ayudar a descifrar los mecanismos de control de la respuesta inmune, los que mantienen el fino equilibrio biológico entre salud y enfermedad.

Si bien todo este grupo de enfermedades autoinmunes son de gran complejidad clínica, difícil diagnóstico y de un tratamiento a largo plazo y tienen un gran impacto sobre la vida cotidiana de los pacientes. La tolerancia frente a los componentes propios es lo que nos protege de las EA. Las células T y B maduran en los órganos primarios como el timo y la médula ósea, respectivamente, las células que adquieren receptores para moléculas propias son eliminadas físicamente por el mecanismo de selección negativa y si por alguna razón logran escapar hacia la periferia y circulación existen controles celulares inmunológicos secundarios en la periferia, llamados mecanismos de tolerancia periférica, para suprimir las células que han escapado de la selección primaria.

En años recientes se ha conocido que la tolerancia a los componentes propios no es absoluta. Dada la gran diversidad proteica de los agentes patógenos, un sistema inmune que ha sido desprovisto de todo su potencial autorreactivo, probablemente tampoco podría enfrentar ningún invasor.

La eliminación de las células autorreactivas en los órganos linfoides centrales y periféricos no puede ser exhaustiva y afecta sobre todo a las células de alta y moderada autorreactividad, dejando escapar un gran número de células potencialmente autorreactivas, las cuales pueden ser útiles para combatir los microorganismos. De hecho, muchas células autoinmunes son retenidas, pero no causan problemas pues ignoran los antígenos propios en virtud de que estos son reconocidos con baja afinidad, son poco abundantes y porque lo impiden las barreras hísticas o de presentación antigénica.

Actualmente, se concibe el reconocimiento de estructuras propias como un fenómeno fisiológico que debe ser distinguido de las EA. No sólo no es dañino, sino que puede resultar imprescindible para el estado de salud, por lo cual se le llama autoinmunidad fisiológica o positiva. Son los ejemplos del reconocimiento de las moléculas propias de histocompatibilidad, los anticuerpos anti idiotipos, que aparecen después de las inmunizaciones y regulan positiva y negativamente las respuestas humorales, así como la presencia de niveles bajos de autoanticuerpos frente a diferentes antígenos nucleares y del citoesqueleto.

El desarrollo de Pénfigo vulgar (PV) como EA tiene una evolución crónica que se caracteriza por su patrón de formación ampollar que puede llegar a poner en riesgo la vida del paciente debido a las complicaciones futuras, sin embargo, su diagnóstico es poco común. La respuesta inmunológica en PV se ve afectada por la pérdida de tolerancia y la producción de anticuerpos; es de importancia reconocer los signos clínicos en el sitio primario de aparición de esta enfermedad. Los tratamientos para esta enfermedad se ven enfocados a controlar los periodos de exacerbación y disminuir los signos con el menor daño a largo plazo, debido a la naturaleza autoinmune de la enfermedad.

CAPÍTULO 1.

1.1. Antecedentes

El término “pénfigo” fue introducido originalmente por Boissier de Sauvages en 1750, en el que describía una enfermedad bulosa; la palabra pénfigo proviene del griego *pemphix*, *pomphox* y *pompholyx* que significa burbujas o ampollas.¹ El término vulgaris proviene del Latín que significa común.

La enfermedad fue denominada Pénfigo vulgar (PV) por Wickman en 1791. En 1868 Ferdinand von Hebra publica la definición de una enfermedad ampollosa crónica y letal a la que acuñó Pénfigo vulgar.

En 1881, Auspitz describió la acantolisis como un fenómeno histológico en el que hay pérdida de la adhesión intercelular de los queratinocitos.² En 1894 el dermatólogo ruso Piotr Nikolsky describió el signo de Nikolsky, aplicado como auxiliar de diagnóstico clínico.³

Beutner y Jordan describieron en 1964 la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los espacios intercelulares de la epidermis, de tipo IgG, en pacientes con pénfigo y penfigoide.^{2,4}

1.2. Base inmunológica de enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes presentan una etiología multifactorial en la que confluyen elementos que propician su desarrollo, entre ellos se encuentran: desequilibrio de los mecanismos de tolerancia inmune central o periférica, factores de susceptibilidad genética, factores inmunológicos y ambientales.

Los mecanismos de protección frente agentes externos como la tolerancia inmunológica, proveen la capacidad de presentación y reconocimiento antigénico, control y regulación del ciclo celular y protección; dichos mecanismos son la base

del funcionamiento del sistema inmune. El desequilibrio en la tolerancia representa la aparición de una enfermedad de base inmunológica, estas enfermedades se pueden clasificar en: reacciones por hipersensibilidad a agentes externos, que reconocen como potencialmente dañino a un elemento no necesariamente peligroso para el sistema, pero desencadena una respuesta inflamatoria contra él. Por otro lado, se encuentran las reacciones de hipersensibilidad ante el propio organismo, que da origen a las enfermedades autoinmunes.⁵

Las enfermedades autoinmunes pueden ser órgano específicos o sistémicos, de acuerdo al tipo y ubicación del blanco antigénico relacionado. El antígeno reconocido por el sistema inmune desencadena dos tipos de respuesta: ser reconocido y aceptado como propio, es un antígeno tolerógeno, o ser reconocido y generar una respuesta inmune defensiva, es un antígeno inmunógeno.

La tolerancia inmunitaria se divide en dos tipos, una tolerancia central y la tolerancia periférica; la tolerancia central regula la apoptosis de linfocitos inmaduros y autorreactivos, aplicando la selección negativa. Sin embargo, existen linfocitos autorreactivos que maduran y salen a la circulación, evadiendo el mecanismo de apoptosis; la tolerancia periférica actúa sobre esta población de linfocitos, activando el mecanismo de alergia clonal.

Otro mecanismo inmune involucrado es la supresión, que se lleva a cabo por linfocitos reguladores, a través de la secreción de citoquinas o de célula a célula. Se ha descrito la presencia de apoptosis en la tolerancia periférica, considerada como un mecanismo de finalización de la respuesta y retorno a la homeostasis, ya que se activa cuando el antígeno causal de la respuesta inmune ha desaparecido.

Debido a estos mecanismos, se destaca la importancia de la tolerancia inmunológica en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes; sin embargo, el desarrollo y perpetuación de la enfermedad está influenciada por múltiples factores.

Los elementos fundamentales para el desarrollo de la enfermedad se basan en la participación de la genética, el medio ambiente y la participación del sistema inmune.

Participación genética

Involucran elementos que dan susceptibilidad o protección al individuo, influenciados por la carga genética, genes relacionados con HLA encargados de la presentación y reconocimiento antigénico. Los mecanismos de defensa pueden influir en la expresión de genes reguladores, provocando una pérdida de la tolerancia y autoinmunidad.

Medio ambiente

El desarrollo de las enfermedades inmunes requiere de un medio propicio que se ve modificado por la intervención de agentes vivos, en su mayoría causados por virus o bacterias que gatillan el proceso inflamatorio inicial o como perpetuador del proceso inflamatorio.⁶

Sistema inmune

Destacan elementos y mecanismos implicados en el desarrollo de las EAI. La presentación de los antígenos por parte de las células dendríticas a los linfocitos T, dicha presentación se desarrolla en un ambiente proinflamatorio que contribuye al desequilibrio de la tolerancia periférica.⁷

La importancia de los receptores tipo Toll en la respuesta innata, implica el reconocimiento de patrones asociados a patógenos PAMPs, su activación amplifica eventos inflamatorios. Los LT reguladores llevan a cabo la supresión y regulación de otros LT, con la finalidad de prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes y reacciones alérgicas, su desequilibrio resulta dañino para el organismo.

Las citoquinas se encargan de amplificar, desarrollar y perpetuar los cuadros inflamatorios presentes, estimulan la quimiotaxis de células inflamatorias al tejido

lesionado.⁸ Los nuevos enfoques terapéuticos enfocan su funcionamiento en el bloqueo de las acciones de las interleucinas como forma de controlar sus efectos

La propagación del epítipo es el mecanismo que permite entender la progresión y cronicidad de las enfermedades autoinmunes, debido a la formación y liberación de nuevos antígenos que son reconocidos por otros LT autorreactivos, exacerbando el daño y propagando la enfermedad. Bajo esta premisa, se entiende como al inicio de la EA se centra en un blanco antigénico y con el tiempo se amplía el daño a otros blancos, aumentando la gravedad y la aparición de nuevas especificidades antigénicas.

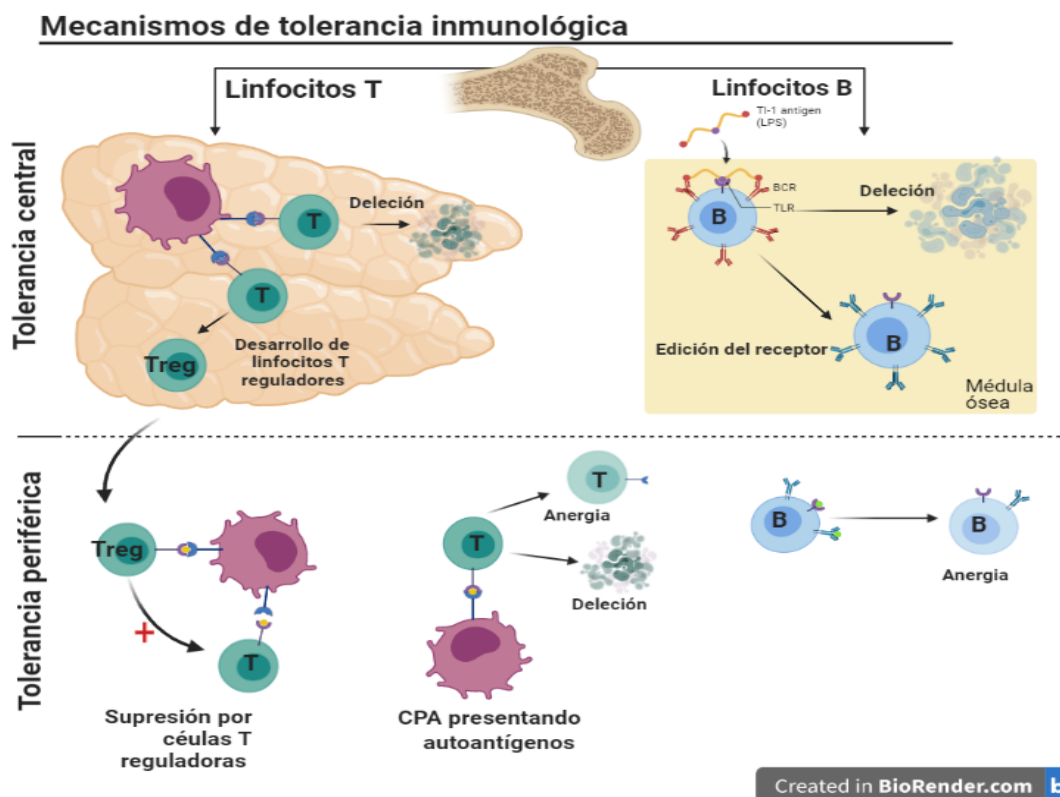
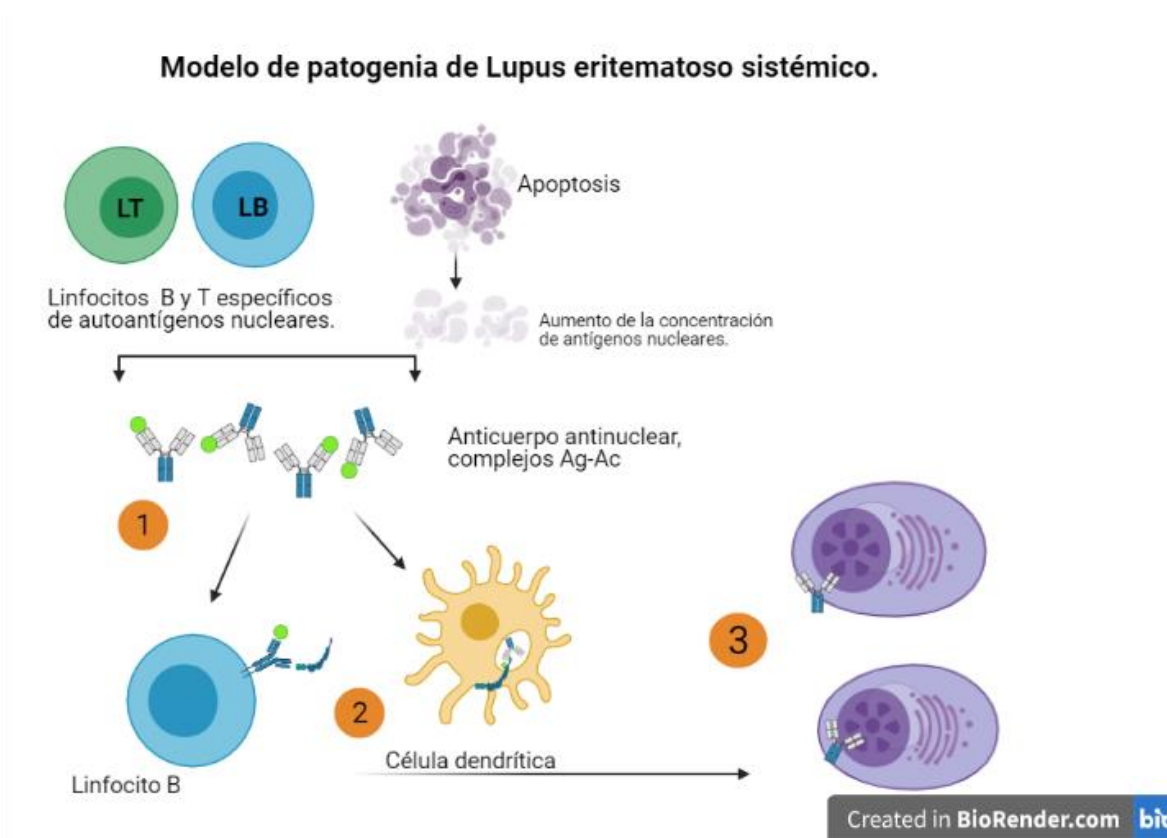


Imagen de fuente propia.

Los mecanismos de tolerancia inmunológica de los linfocitos T y B, CPA. Existen mecanismos de control como: a) Eliminación clonal, inducción de la apoptosis a través de la inhibición de señales de supervivencia o activación de los receptores de muerte. B) Edición del receptor. Que produce una recombinación continua para evitar la autorreactividad. C) Anergia. Induce la reducción de la expresión del BCR, inactivando al

linfocito maduro. D) Supresión regulada por células T reguladoras que realizan una selección negativa de los linfocitos.



Factores como la susceptibilidad genética y la exposición a rayos UV contribuyen al fracaso de la tolerancia inmunitaria. Un aumento en la concentración de antígenos nucleares y de linfocitos B y T específicos generan una mayor cantidad de complejos Antígenos-anticuerpos antinucleares. 1. Los autoanticuerpos sirven para endocitar los componentes nucleares, que hacen entrar a los TLR y estimulan la producción del IFN. 2. El IFN puede estimular las respuestas de los linfocitos B y T ante los antígenos nucleares. CD, célula dendrítica; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN, interferón; IgG, inmunoglobulina G; TLR, receptores de tipo Toll; UV, ultravioleta. 3. Los autoanticuerpos se unen en la región nuclear de la célula, conlleva a una producción persistente de concentraciones altas de anticuerpos IgG antinucleares.

1.3. Epidemiología

Pénfigo vulgar es la forma clínica más común dentro de la clasificación de pénfigos. La frecuencia alrededor del mundo es variada, está influenciada por la ubicación geográfica y la etnia. Presenta mayor frecuencia en población de América del Norte, Japón, Medio Oriente y Europa, especialmente en población judía Ashkenazi en la que hay agregación genética intrafamiliar, sin predisposición en género.⁹ En esta población afecta mayormente a mujeres en un rango de edad de 50-60 años. La población del Norte de África, Turquía y América del Sur poseen mayor prevalencia de padecer PF endémico.¹⁰

1.4. Etiología

La etiología es desconocida, sin embargo, se sabe que es producto de la interacción de múltiples factores desencadenantes.

Factores genéticos

La asociación de PV con el complejo mayor de histocompatibilidad es inherente. Existe cierta susceptibilidad a la presencia de factores de genes del HLA clase I (HLA-A10, HLA-A26) y sobre todo la asociación con moléculas de HLA clase II (DR4, DR14) relacionadas a PV.¹¹

Además de la base genética, se le han atribuido factores desencadenantes como el estrés, la exposición a pesticidas órgano-fosforados o al sol, las quemaduras, las dietas ricas en ajo y ciertos medicamentos.²

En un estudio comparativo, prospectivo, transversal y observacional en México en 2001, Vega-Memije y colaboradores, encontraron en 25 pacientes con pénfigo, el predominio del HLA-DR14 (DR6) en comparación con la población sana. De los cuales 18 pacientes presentaban PV y en siete presentaban PF.¹²

Factores desencadenantes

La predisposición genética no dicta por sí misma la aparición de la enfermedad, por ello se debe mencionar la importancia de los factores que contribuyen a su aparición y expresión.

Los elementos más destacables son: fármacos (antiinflamatorios no esteroides, penicilina, pirazolona o derivados, agentes quimioterapéuticos, antihipertensivos, entre otros), agentes físicos (quemaduras, radiaciones ionizantes), virus (herpesvirus y paramixovirus), alérgenos de contacto (pesticidas), alimentos (ajo, puerro y otros compuestos tipo isotiocianatos, fenoles y taninos) y estrés emocional.²

1.5. Manifestaciones clínicas

Las lesiones orales son la primera manifestación en un 50 a 70% de los casos y ocurren en el 90% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. En la mucosa oral se producen erosiones dolorosas superficiales, ampollas flácidas y costras sangrantes que son frágiles ante cualquier irritación mecánica. Cualquier sitio de la boca puede estar involucrado, pero los sitios más comunes son el paladar blando, la mucosa bucal, gingival y del labio inferior; dichas lesiones pueden permanecer en la boca durante 4 meses antes de aparecer en el resto de la piel. La involucración gingival se manifiesta principalmente como gingivitis descamativa. Las lesiones pueden extenderse hasta el borde bermellón de los labios, formando una costra fisurada hemorrágica. Dichas lesiones dificultan la alimentación, dañando el estado general y nutricional.

Además, puede afectar también la conjuntiva, mucosa nasal, faringe, laringe, esófago, vagina, pene y ano. En un 10 a 15% de los casos de pénfigo vulgar inicia de forma cutánea. La involucración cutánea puede ser localizada o generalizada, la

mayoría de los pacientes desarrollan ampollas flácidas de contenido claro, hemorrágico o seropurulento que se asientan sobre una base eritematosa y al romperse dejan erosiones dolorosas cubiertas por costras en piel normal o eritematosa.¹⁰ Las lesiones en la piel se pueden encontrar en cualquier región, pero existe predilección por el tronco, ingle, axilas, cuero cabelludo y cara, las palmas y plantas suelen quedar ilesas. Usualmente sanan sin dejar cicatriz, pero existe una hiperpigmentación postinflamatoria.¹⁴

Debido a la abundancia de desmogleínas en el folículo capilar, el cuero cabelludo es comúnmente afectado en el pénfigo vulgar. Pueden encontrarse erosiones, costras y placas escamosas, las cuales pueden progresar a alopecia.

El signo patognomónico de esta enfermedad es el signo de Nikolsky, que consiste en aplicar ligera presión o fricción adyacente al área afectada y provocará el desprendimiento epitelial. También puede medirse la extensión de la ampolla, por la aplicación de presión vertical sobre una ampolla intacta, a esto se le llama signo de Asboe-Hansen o Nikolsky II.⁹

La afección de las láminas ungueales puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 22% de los casos. Se distingue por líneas de Beau, sobre todo en el primer y segundo dedos de las manos.¹¹

El pénfigo vulgar es una enfermedad crónica que se rige por periodos de remisión y exacerbación. 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%).

Las infecciones bacterianas secundarias son las complicaciones más comunes y puede progresar a un shock séptico. En cuanto a la mortalidad, antes del advenimiento de los corticosteroides era casi de 100% para todos los tipos de pénfigo; hoy en día, varía de 5 a 15%.

Otras manifestaciones clínicas menos comunes incluyen: placas de costras aisladas en cara y cuero cabelludo, úlceras en pies, eccema dishidrótico, macroglosia, distrofia de uñas, paroniquia y hematomas subungueales. La involucreción de uñas usualmente ocurre cuando la enfermedad es severa y, en la mayoría de los casos, responde parcial o completamente a terapia sistémica.

CAPÍTULO 2. MECANISMO INMUNOLÓGICO

2.1 Pénfigo Vulgar

La estructura blanco en el PV son los desmosomas, que están compuestos por tres familias de proteínas estructurales: a) plaquinas, que constituyen la placa intercelular, (desmoplaquina, periplaquina y envoplaquina) y se unen a los filamentos de queratina; b) la familia de las proteínas del armadillo (placofilina y placoglobina) que actúan como puentes entre la desmoplaquina intracelular; c) familia de las cadherinas (desmocolinas y desmogleínas) que se unen a sus homólogas en las células adyacentes.¹⁵

El PV, es una enfermedad mediada por una reacción de hipersensibilidad de tipo 2, en la que los autoanticuerpos se unen y destruyen los receptores de la superficie celular, provocando una pérdida de integridad estructural entre los queratinocitos en el estrato espinoso, así como pérdida de la conectividad intercelular. Al ser una enfermedad autoinmune, está relacionada con el MHC II, esta estructura se localiza en macrófagos y células B, encargadas de presentar y reconocer antígenos extraños y del huésped a las células T.

La respuesta inicia con la formación de autoanticuerpos (IgG subclase 4) contra desmogleína 3 situada en desmosomas de la superficie celular de epitelios planos estratificados. La teoría de compensación de las desmogleínas explica los distintos sitios de localización de las ampollas en PV, PV mucocutáneo y PF. Este modelo propone que los anticuerpos anti-Dsg1 o Dsg3 inactivan solamente su Dsg específica.²⁰ Si se encuentran ambas Dsg1 y Dsg3 están presentes a cualquier nivel de la epidermis y únicamente una de ellas es inactivada, la otra lo compensará y proveerá de adhesión; sin embargo, si sólo está presente un tipo de desmogleína en ese nivel de la epidermis y es inactivada, la acantolisis ocurrirá.^{13,16} Sin embargo, en la mucosa, la baja concentración de Dsg1 no es suficiente para compensar la inactivación de Dsg3.^{17,19}

Las IgG inhiben la función adhesiva de las desmogleínas; que desencadena un aumento en la concentración de calcio intracelular, la translocación y activación de la proteinasa C (PKC) del citosol a fracciones del citoesqueleto, la estimulación de la cascada de p58 proteincinasa mitógeno activada y una regulación transcripcional.

Otra vía que provoca la separación de los queratinocitos es la activación de la apoptosis Fas-FaL y por el bloqueo de los receptores de acetilcolina de los queratinocitos ocupados por los autoanticuerpos.¹¹

Se han estudiado distintos mecanismos de acantolisis:

1. Neutralización: Resuelve la importancia de la Dsg-3, en una cepa de ratones deficientes en Dsg-3 presentaban un fenotipo similar al de los pacientes con PV.¹⁸ La hipótesis mayormente aceptada es que el bloque de los anticuerpos es directamente al sitio de adhesión de la molécula, causando pérdida de la función. Sin embargo, algunos investigadores señalan que la separación intercelular ocurre primero en sitios del queratinocito que no contienen desmosomas, lo cual no ocurriría si la acantolisis fuera resultado de la pérdida de adhesión de la desmogleína.¹⁹

2. Activación del complemento. El hallazgo de depósitos de C3 en pacientes con PV llevó a investigar la participación de los anticuerpos IgG en la acantolisis. La evidencia experimental demostró que la IgG4 es predominante durante la enfermedad activa y no condiciona la activación del complemento.^{18,21}

3. Activación celular por receptores Fc (FcR). Estos mismos estudios que demostraron la formación de acantolisis luego de la transferencia pasiva de fragmentos de IgG revelaron que las células inflamatorias activadas por los FcR no son necesarias para la inducción de acantolisis. En experimentos de transferencia pasiva en ratones deficientes en elastasa de neutrófilos y gelatinasa B mostraron acantolisis, lo que confirma que estas enzimas no son indispensables para la formación de ampollas.²²

4. Señalización dependiente de anticuerpos: Se ha demostrado que los autoanticuerpos y otros factores humorales presentes en el suero de pacientes con PV activan distintas cascadas de señalización que culminan en la apoptosis de los queratinocitos y desensamblaje del citoesqueleto, eventos causantes de la acantolisis.

La alteración en el ensamblaje/de ensamblaje de los desmosomas se atribuye a la activación de la fosfolipasa C (FLC), que ocurre después de la unión de los autoanticuerpos de PV a sus antígenos de superficie. Al activarse la FLC aumentan el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP3) los cuales, por diferentes vías, activan la PKC que a su vez activa al sistema proteolítico activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPA)/receptor de uPA/plasmina.²³

El DAG activa directamente a la PKC mientras que el IP3 incrementa la concentración intracelular de calcio que también lleva a la activación de calmodulina.²⁴ Se cree que esta vía altera el reciclaje de los desmosomas y se ha visto que inhibidores de PLC, PKC y calmodulina son capaces de inhibir la acantolisis en el modelo murino de transferencia pasiva.²⁵

El desensamblaje de los desmosomas y la pérdida de adhesión intercelular se ha relacionado con la disminución de la Dsg3.^{26, 27} Al unirse los anticuerpos a la Dsg3, el complejo PVlgG/Dsg3/ placoglobina (PG) es endocitado, internalizado y transportado al sistema lisosomal.²⁶ Se cree que la Dsg3 es degradada ya que se ha comprobado que ocurre una disminución en la cantidad proteica de Dsg3 tanto en los desmosomas como en el resto de la célula tras el transporte del complejo al sistema lisosomal.²⁷ Esta pérdida de Dsg3 de los desmosomas se acompaña de retracción de los filamentos intermedios de queratina y se ha asociado a pérdida de la fuerza adhesiva entre los queratinocitos.^{26, 27}

La molécula que podría estar relacionada con la disminución de la Dsg3 en la superficie celular es la proteincinasa activada por mitógenos p38 (p38MAPK). Esta cinasa se activa después de la unión de los anticuerpos a la superficie de los queratinocitos y se ha visto que puede disminuir la actividad de Rho A, una GTPasa

relacionada con el anclaje de proteínas desmosomales al citoesqueleto. Al disminuir la actividad de Rho A la Dsg3 pierde su anclaje al citoesqueleto, se relocaliza en el interior de la célula y ocurre retracción de los filamentos intermedios de queratina.²⁸

Además de disminuir la actividad de Rho A, la p38MAPK tiene otras funciones en la acantolisis. Uno de sus sustratos es la proteincinasa 2 activada por MAPK (MAPKAP2) que a su vez fosforila a la proteína de choque térmico 27 (HSP27). La HSP27 al ser fosforilada puede reorganizar directamente el citoesqueleto.²⁹ Se ha propuesto que la activación de la p38MAPK podría ocurrir por anticuerpos específicos contra Dsg3 o bien de forma alterna por cambios en el citoesqueleto causados por autoanticuerpos contra otros antígenos no específicos.³⁰

Estos autoanticuerpos no específicos activan otras cinasas, como el Src y la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRK). Src y EGFRK participan en la despolimerización de la actina y en la agregación de los filamentos intermedios de queratina. La pérdida de adhesión intercelular también se ve afectada por la redistribución de la placoglobina (PG).

La PG tiene varias funciones en la célula, ancla la Dsg al citoesqueleto de queratina, sirve como molécula de señalización y regula la transcripción de ciertos genes como c-Myc.³¹ Después de la unión de autoanticuerpos a la superficie de los queratinocitos se produce una disminución en la cantidad de PG nuclear.³² Esto probablemente se relacione con una transportación deficiente al núcleo que le impide llevar a cabo su función reguladora adecuadamente. La PG nuclear tiene especial importancia en la supresión de la transcripción de c-Myc, una molécula inducida al inicio de la proliferación celular y reprimida cuando las células comienzan la diferenciación final. Al disminuir la PG en el núcleo, ocurre un incremento en la cantidad de c-Myc y esto favorece la proliferación continua de los queratinocitos y su permanencia en un estado inmaduro, eventos que se han asociado con la disminución de la fuerza adhesiva. La importancia de la PG para la acantolisis se ha hecho evidente en cultivos de queratinocitos deficientes en PG que, a diferencia de los queratinocitos normales, no presentan retracción de filamentos de queratina ni pérdida de la adhesión celular cuando se exponen a anticuerpos de PV.

Otro de los eventos responsables de la acantolisis es la apoptosis de los queratinocitos que también ocurre tras la unión de los anticuerpos de PV a la superficie de estas células. Aún no se logra aclarar si la apoptosis es una consecuencia de las alteraciones que sufre el citoesqueleto o es causa directa de éstas. Existe evidencia que indica que los anticuerpos de PV incrementan la síntesis de moléculas relacionadas con la vía de Fas en los queratinocitos —como Fas, FasL y caspasa 8— e inducen apoptosis por esta vía. También se ha reportado un aumento en la expresión y síntesis de ciertas moléculas pro-apoptóticas —como óxido nítrico, p53, Bax— y la disminución de la expresión de otras anti-apoptóticas como Bcl-2.¹⁹ Se ha sugerido que el óxido nítrico producido podría estar contribuyendo también a la apoptosis, sin embargo, son necesarios más estudios para comprobarlo. Mediante anticuerpos contra FasL e inhibidores de caspasas se ha podido inhibir parcialmente la apoptosis, pero además, se ha evitado la formación de acantolisis. Se cree que la apoptosis podría causar acantolisis porque lleva a una disminución del tamaño celular y al desensamblaje del citoesqueleto.

La relación de la apoptosis con el resto de las vías de señalización aún no está muy clara, se ha sugerido que por un lado que la señalización a través de Fas puede llevar a apoptosis a través de la p38MAPK o bien, que la activación de p38MAPK por el desensamblaje del citoesqueleto podría causar un incremento en la expresión de FasL e inducción de HSP7050. Tanto la apoptosis como la acantolisis de queratinocitos puede disminuirse con inhibidores de p38 MAPK.

Aún queda por resolver de qué manera inician los anticuerpos estas vías de señalización y a qué nivel se unen unas con otras, ya que inhibidores específicos de cada una de ellas, (PLC,43 p38MAPK,47,49 Src,50 Caspasas) pueden evitar la acantolisis.

2.2. Esquematización del mecanismo inmunológico de Pénfigo vulgar

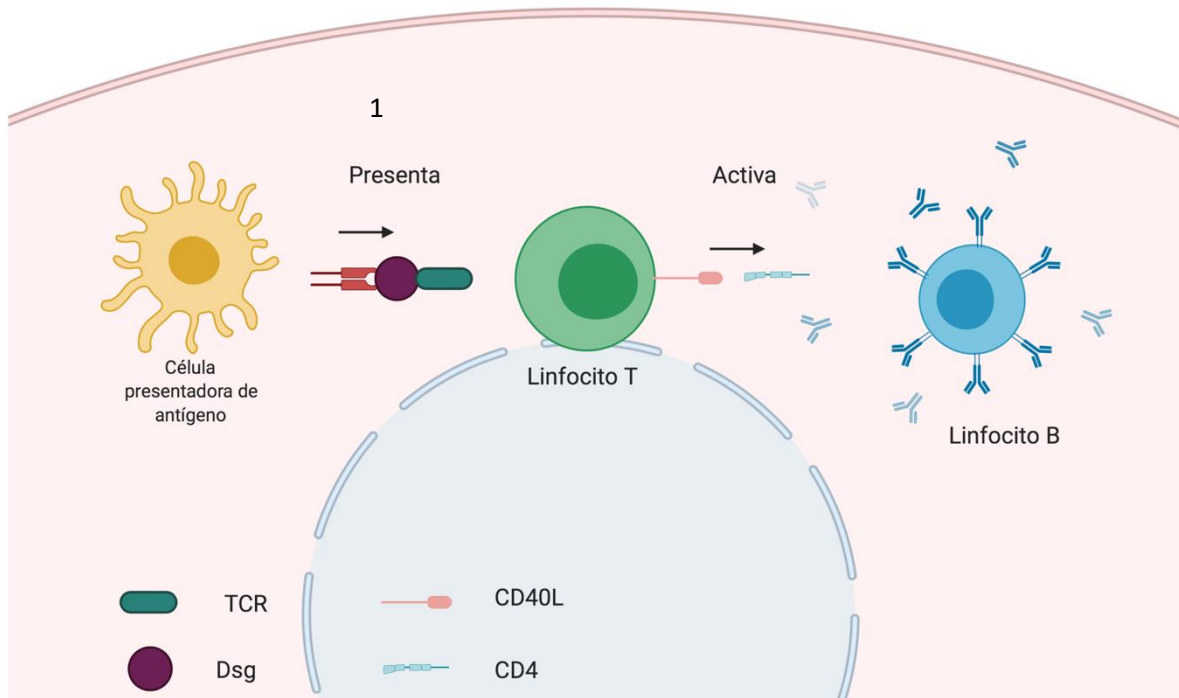


Imagen de fuente propia.

Fig. 1. La célula presentadora de antígenos (CPA) muestra la desmogleína por medio del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH II) al Linfocito T.

2. Los linfocitos T se activan a través de los receptores CD4 y CD40L, para activar a los Linfocitos B en células plasmáticas y que secreten Ig específicas contra la Desmogleína.

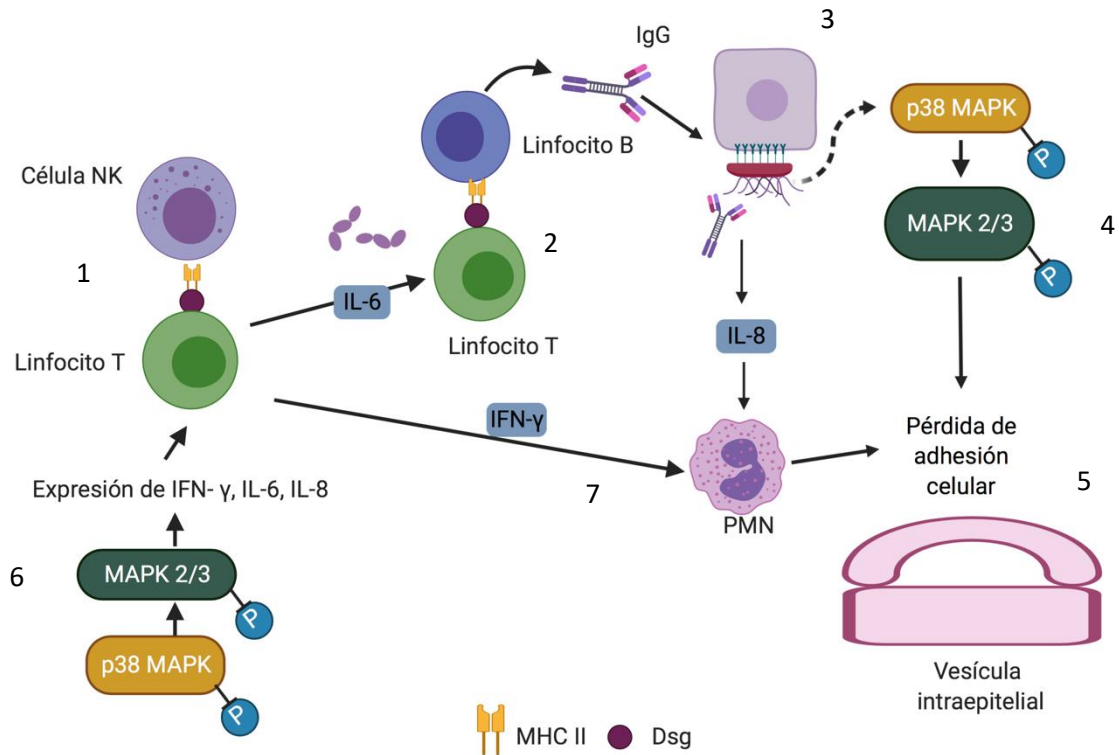


Imagen de fuente propia.

Fig. 2. Presentación de la Desmogleína por medio del complejo mayor de histocompatibilidad II a los linfocitos T. 2. La IL-6 amplifica la señal, los Linfocitos T activan a los Linfocitos B, quienes se transforman en células plasmáticas y secretan IgG específicas a Desmogleínas. 3. La IgG específica se une al desmosoma e inicia un proceso de señalización. 4. Se activa la señalización de p38 MAPK, se fosforila la molécula y se convierte en MAPK 2/3. 5. Al finalizar la vía de señalización, se produce la pérdida de adhesión celular y la formación de una vesícula intraepitelial. 6. La vía de señalización de MAPK p38 interviene en la expresión de IL-6, IL-8 y IFN- γ que amplificarán la respuesta inflamatoria. 7. La respuesta inflamatoria mediada por IFN- γ atrae a células polimorfonucleares (PMN) al sitio de acantolisis.

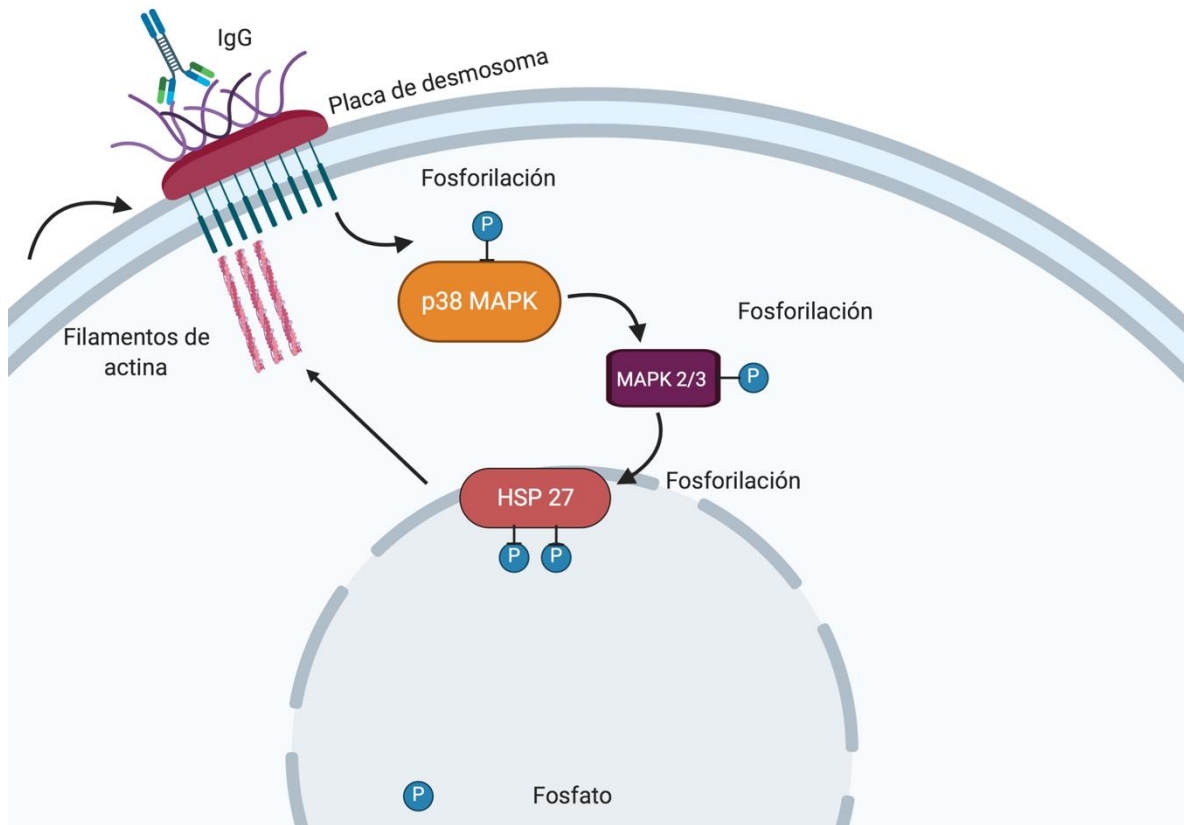


Imagen de fuente propia.

Fig 3. Los autoanticuerpos IgG se unen al desmosoma. 2. La unión produce una cascada de señalización que activa a p38 MAPK y produce su fosforilación. 3. Posteriormente se fosforila y se convierte en la molécula MAPK2/3. 3 La fosforilación de MAPK 2/3 la transforma en la proteína HSP 27. 5. Los cambios producen una reorganización de los filamentos de actina del desmosoma. 2

5

3

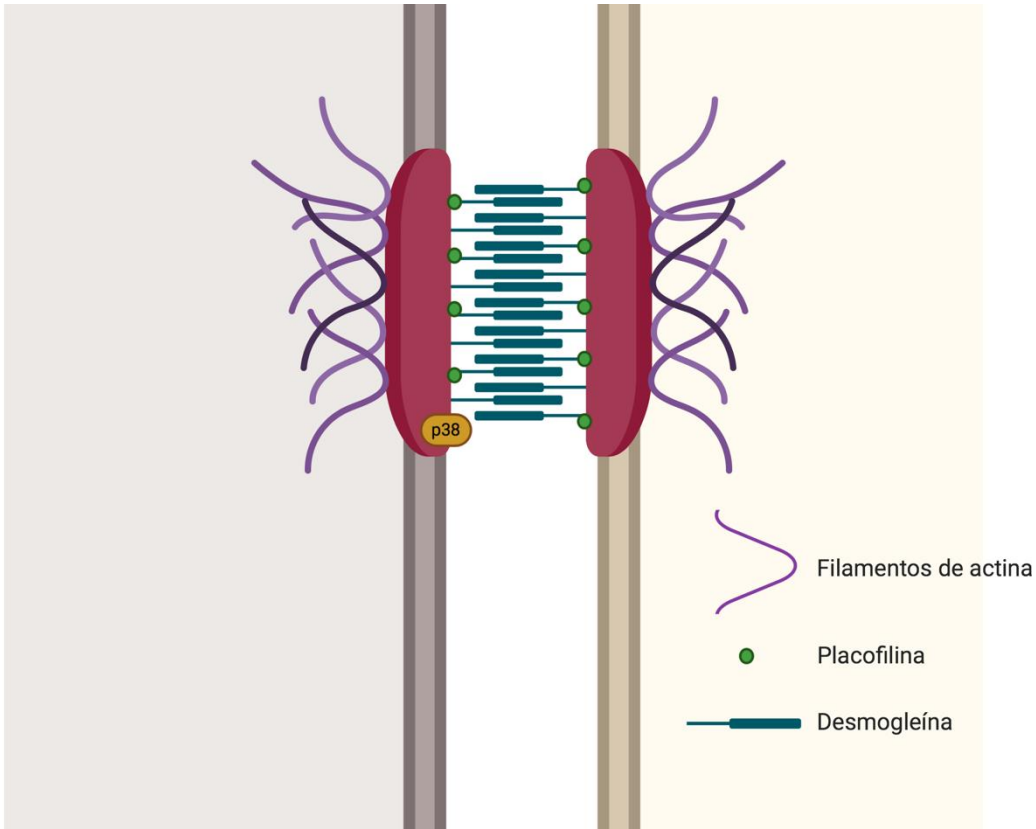


Imagen de fuente propia.

Fig 4. Patrón estructural del desmosoma.

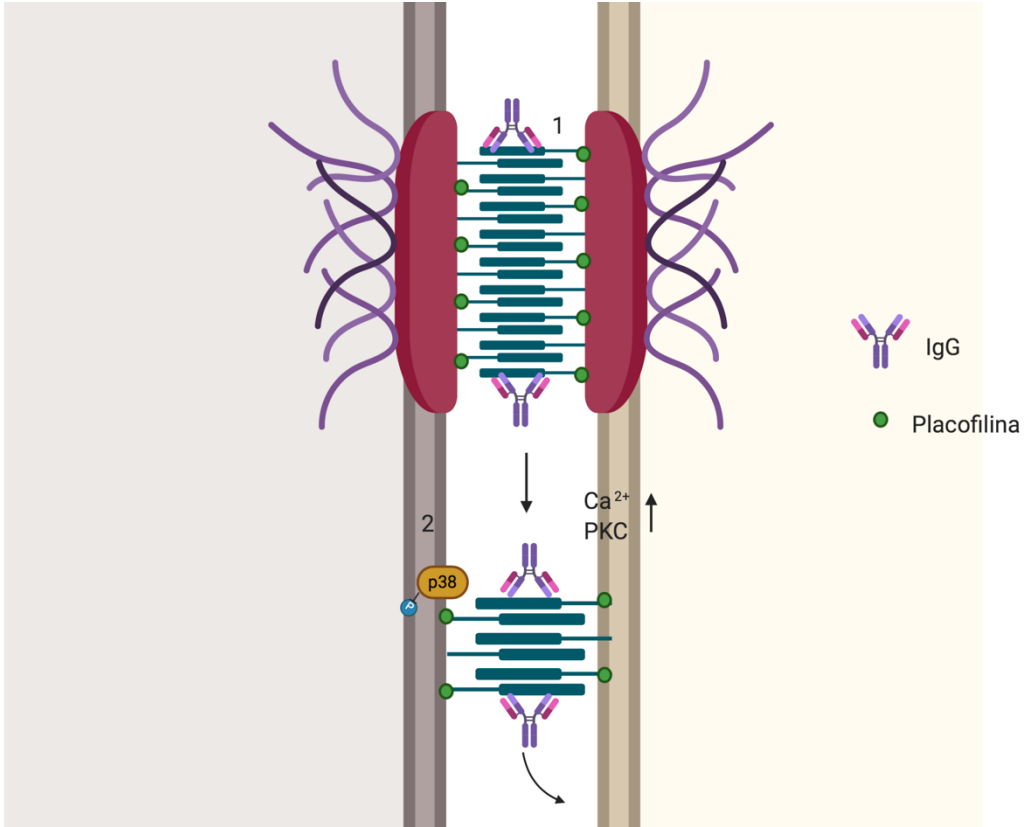


Imagen de fuente propia.

Fig 5. Unión de IgG a proteínas estructurales del desmosoma. 2. La unión produce un cambio en la concentración de Ca^{2+} que inicia la activación de la señalización de p38 MAPK.

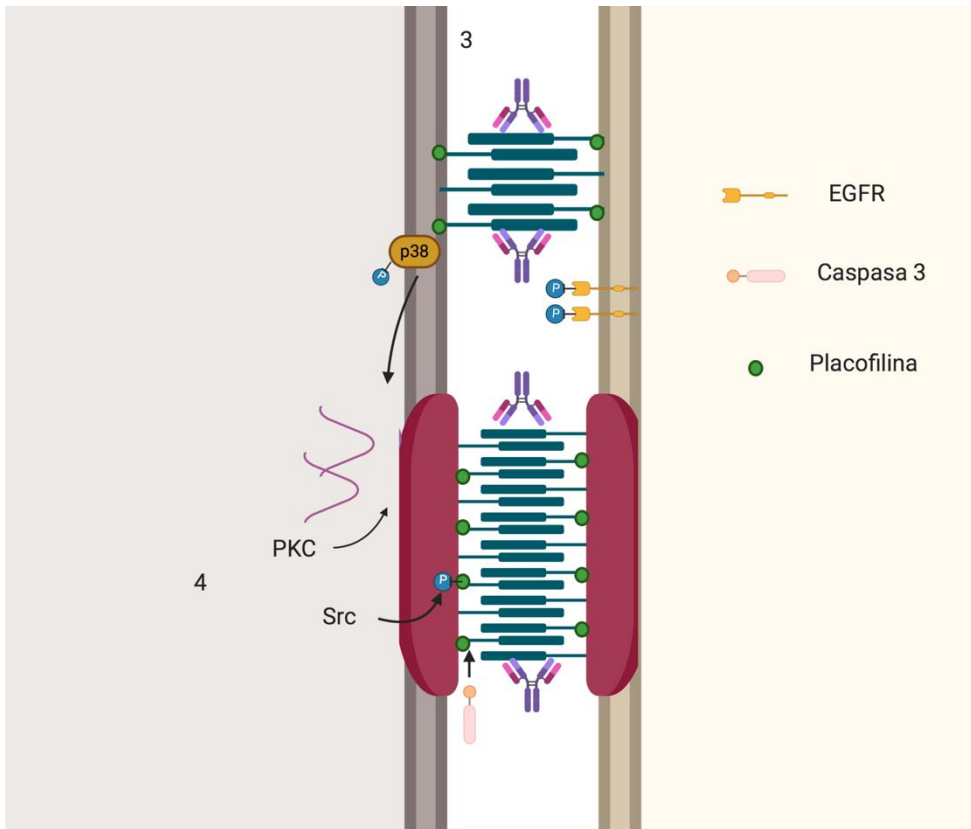


Imagen de fuente propia.

Fig 6. Se produce la fosforilación de p38MAPK y a su vez activa EGFR. 4. La fosforilación afecta a la estructura de los filamentos de actina, separándolos de la placa del desmosoma. Ocurre la fosforilación de la proteína estructural Placofilina. Se produce la activación de Caspasa 3 involucrada en el proceso de acantolisis y apoptosis.

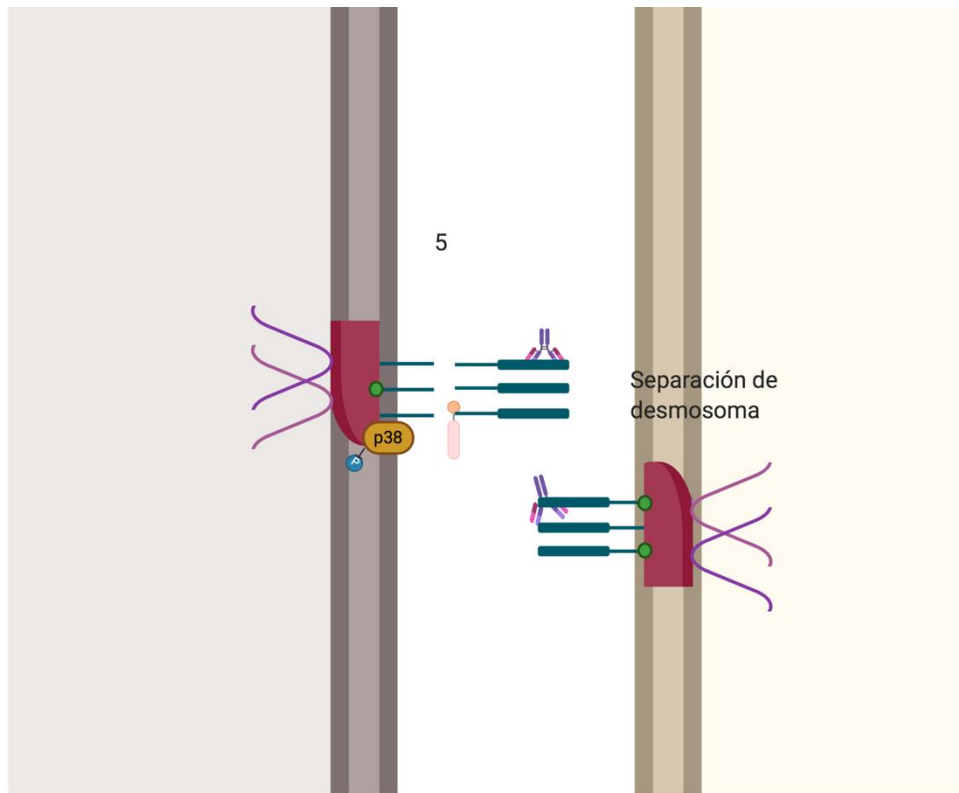


Imagen de fuente propia.

Fig 7. Caspasa 3 actúa sobre la Desmogleína, separándose de la placa desmosomal, produciendo su desorganización y des anclaje de la unión intercelular, produciendo la acantolisis intraepitelial de los queratinocitos.

2.2.1. Histopatología

Las características histopatológicas del PV se caracterizan por la pérdida de adhesión intercelular de los queratinocitos, así como acantólisis en el estrato basal, lo que forma una ampolla suprabasal.

Hay presencia de células acantolíticas redondas con citoplasma eosinófilo y núcleo picnótico, con espacios intercelulares presentes. Existe un infiltrado inflamatorio leve a moderado en el tejido conectivo subyacente.

Los queratinocitos basales pierden la adhesión intercelular (más no de la membrana basal) y toman una forma cuboidal o rectangular, al separarse de los otros estratos, permanece una hilera de células basales que tiene una apariencia de lápidas. El tejido conectivo tiene una apariencia vellosa debido a la preservación de dichas células basales. En el PF la acantolisis se localiza en la parte superior de la epidermis, debajo del estrato córneo con el estrato granuloso.⁹

La identificación de las células con un patrón celular se llama células de Tzanck, y es un parámetro utilizado para el diagnóstico en una citología exfoliativa, es común encontrar un infiltrado inflamatorio crónico debajo del tejido conectivo.^{15,32}

2.2.2 Diagnóstico

El diagnóstico definitivo debe establecerse basado en los datos clínicos, histológico, inmuno-patológico y de pruebas serológicas. Los métodos utilizados para diagnosticar la entidad clínica se basan en el hallazgo de anticuerpos o fragmentos del sistema de complemento en los tejidos analizados.

Debe ser corroborado con la examinación del tejido perilesional bajo la técnica de inmunofluorescencia directa (DIF); bajo este examen en la muestra examinada se encuentran autoanticuerpos (IgG e IgM) y componentes del complemento (C3) en los espacios intercelulares de las células epiteliales con un patrón reticular dentro del epitelio escamoso estratificado.¹⁵

Los métodos de inmunohistoquímica han ayudado a conocer la distribución micro anatómica de algunas células en la piel de los pacientes con PV y se ha reportado un incremento en el número de mononucleares en dermis lesional en comparación con dermis perilesional. De estas células mononucleares, el 60% son linfocitos T con una relación CD4 y CD8 de 2:1.¹²

El método ELISA es un método de diagnóstico más sensible, por lo que destaca su importancia para llegar al diagnóstico definitivo, presenta sensibilidad para el conteo de anticuerpos dirigidos a desmogleína 3 y desmogleína 1. La reactividad de este

método está relacionada con la actividad de la enfermedad; este método es útil para monitorear el estado de la enfermedad, además de influir en el tratamiento y monitorear la respuesta del organismo.³³

2.2.3. Diagnóstico diferencial

Existen otras enfermedades autoinmunes que se presentan en la mucosa oral por lo que conviene realizar contra ellas el diagnóstico diferencial.

Puede ser indistinguible de PNP, sin embargo, es más probable que PNP exhiba células disqueratóticas en el epitelio que el PV; ambas pueden distinguirse con una prueba inmunopatológica.

El disqueratoma verrugoso también presenta acantolisis, sin embargo, las características como la proliferación epitelial endofítica con las crestas de rete elongadas y estrechas, un cráter central de queratina y la característica disqueratosis de los queratinocitos no son características de PV.^{31,32}

En pacientes inmunocomprometidos, puede presentarse un cuadro atípico de herpes simple HSV que puede asemejarse a una enfermedad vesículo-ampollar, llevando a la toma de una biopsia. Se ha descrito una pseudoacantólisis o alteraciones epiteliales pseudoadoideas en la displasia epitelial escamosa oral queratinizante.³³

La inmersión inintencionada de la muestra fresca en agua en lugar de formalina produce como resultado una acantolisis epitelial, como resultado de una distorsión artificial del tejido. A pesar de que la evidencia microscópica pueda ser suficiente para diferenciarla de otras entidades, se requiere correlacionar clínicamente y se puede complementar con pruebas serológicas e inmunohistoquímicas para su confirmación.^{32, 33}

2.3. ESQUEMAS DE MECANISMOS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

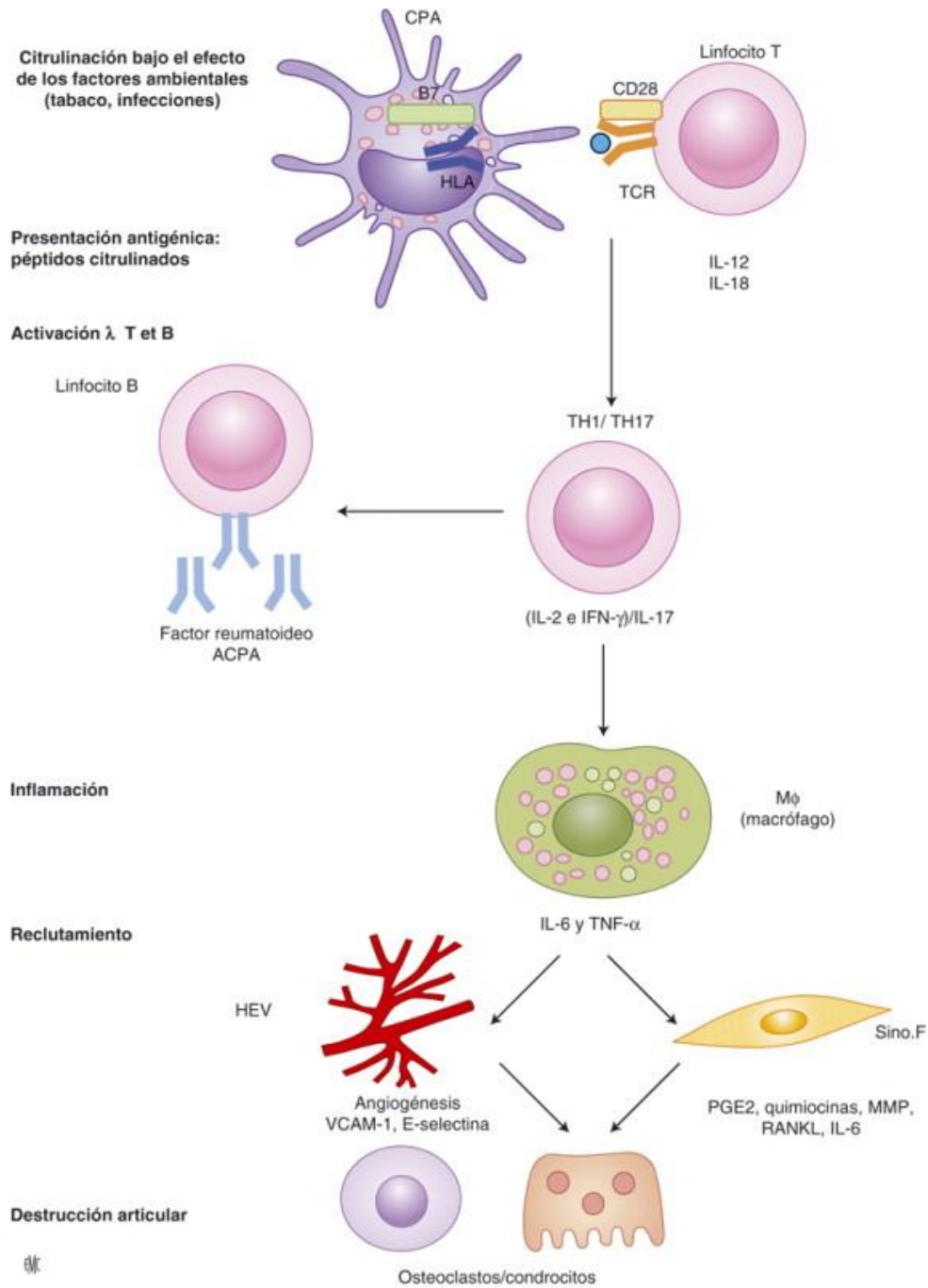
2.3.1. Artritis reumatoide

Es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la destrucción inflamatoria no supurativa de las articulaciones. Puede ser como resultado de una reacción cruzada de anticuerpos contra *Streptococcus hemolítico* u otros microorganismos, o como un ataque a la pared celular de bacterias o a fragmentos de la cápside vírica depositados en el sinovio.¹⁵

La causa es desconocida, sin embargo, existe un patrón familiar. La proliferación fibroblástica de sinovicitos progresa a la superficie articular, que forma el pannus. Esto libera colagenasas y otras proteasas que destruyen cartílago y hueso subyacente, la remodelación del hueso dañado resulta en la erosión ósea y condrólisis dando la característica deformidad de la articulación.³⁴

Afecta 3 veces más a mujeres que hombres, sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad en hombres suele ser de 15- 35 años a diferencia de las mujeres en una edad de 35 a 45 años. El curso de la enfermedad es variable, algunos pacientes pueden presentar afectación de una o dos articulaciones sin desarrollar limitación articular o dolor; en otros casos la enfermedad puede progresar rápidamente hasta llegar a una poliartralgia debilitante.¹⁵

Los anticuerpos identificados en la AR son factores reumatoideos y anticuerpos citrulinados ACPA. Las dianas antigénicas de estos autoanticuerpos son proteínas citrulinadas que, están presentes en las matrices extracelulares e incluyen el fibrinógeno, la fibronectina, la filagrina, el colágeno, la α enolasa, queratina e incluso la vimentina. Las erosiones son secundarias a la activación de osteoclastos por la citocinas RANKL y a un defecto de formación ósea por la inhibición de la vía Wnt, la condrólisis es inducida por las metaloproteinasas.³⁴



Morel J. Mecanismo de patogenia de artritis reumatoide [Internet]. 2014. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286935X14693126

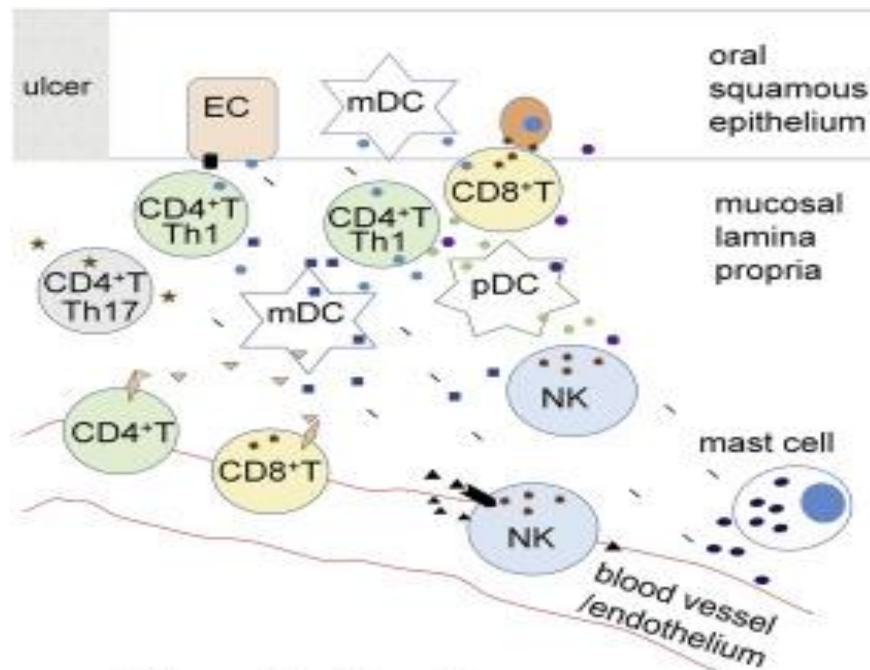
2.3.2. Liquen Plano

Es una enfermedad dermatológica crónica que afecta la mucosa oral, su nombre viene gracias a Erasmus Wilson, quien notó semejanzas de las lesiones orales con el liquen que crece en rocas. Afecta pacientes adultos de mediana edad, es predominante en mujeres con una relación de 3:2 con respecto a hombres. ¹⁵

Las lesiones tienen la característica de tener fino un patrón reticular de líneas blancas, llamadas estrías de Wickham. Otros sitios extra orales comúnmente afectados son la mucosa vulgar, pene y uñas. Existen dos formas clínicas de esta enfermedad, LP erosivo es la más común, suele ser asintomática y bilateral. Las lesiones características se denominan estrías de Wickham y generalmente se encuentran en la zona posterior. LP erosivo no es tan común como LP reticular, sin embargo, estas lesiones causan molestias al paciente, se observan con lesiones con áreas atróficas y con un centro ulcerado y de periferia bordeada por finas estrías radiales. ¹⁵

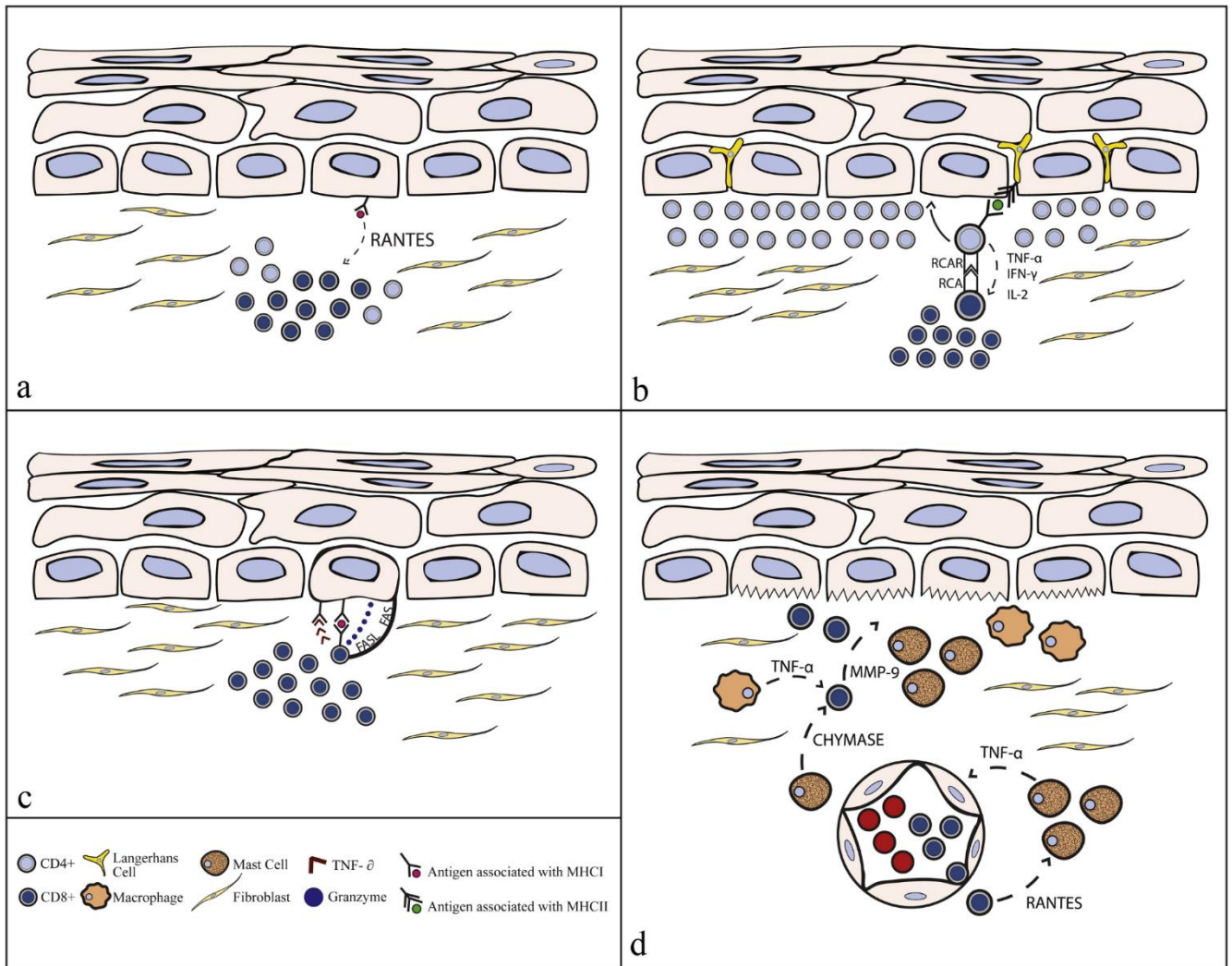
Existen distintos factores externos que se asocian al desarrollo de la enfermedad, como virus, estrés, desórdenes psicológicos, y la expresión de antígenos que pueden alterar la capa basal de queratinocitos de la mucosa oral, haciéndola susceptible a la apoptosis. Esto induce a la activación de linfocitos T citotóxicos CD8+ y CD4+, así como la producción de IL-2, IFN- γ y TNF que intervienen en la apoptosis de los queratinocitos. ³⁵

Las metaloproteinasas de la matriz, quimiocinas y mastocitos son responsables de la respuesta inmune inespecífica. Los anticuerpos circulantes de desmogleína 1 y 3, así como la identificación de IgA y IgM, sugieren que tienen un papel en la respuesta humoral en LPO. ³⁵



- EC - epithelial cell
 mDC - myeloid DC
 pDC - plasmacytoid DC
- apoptotic EC
 - interferon-alpha
 - interferon-gamma, TNF-alpha
 - IL-12
 - ★ IL-17
 - IL-18
 - ▼ CXCL10, CCL5
 - ▲ chemerin
 - ★ perforin, granzyme
 - mast cell granules
 - ↘ MMPs
 - ➔ ChemR23
 - MHC class II
 - ➔ receptors for CXCL10, CCL5

Zoya B. Kurago. Patogenia de Liquen plano. [Internet]. 2016. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440316001061



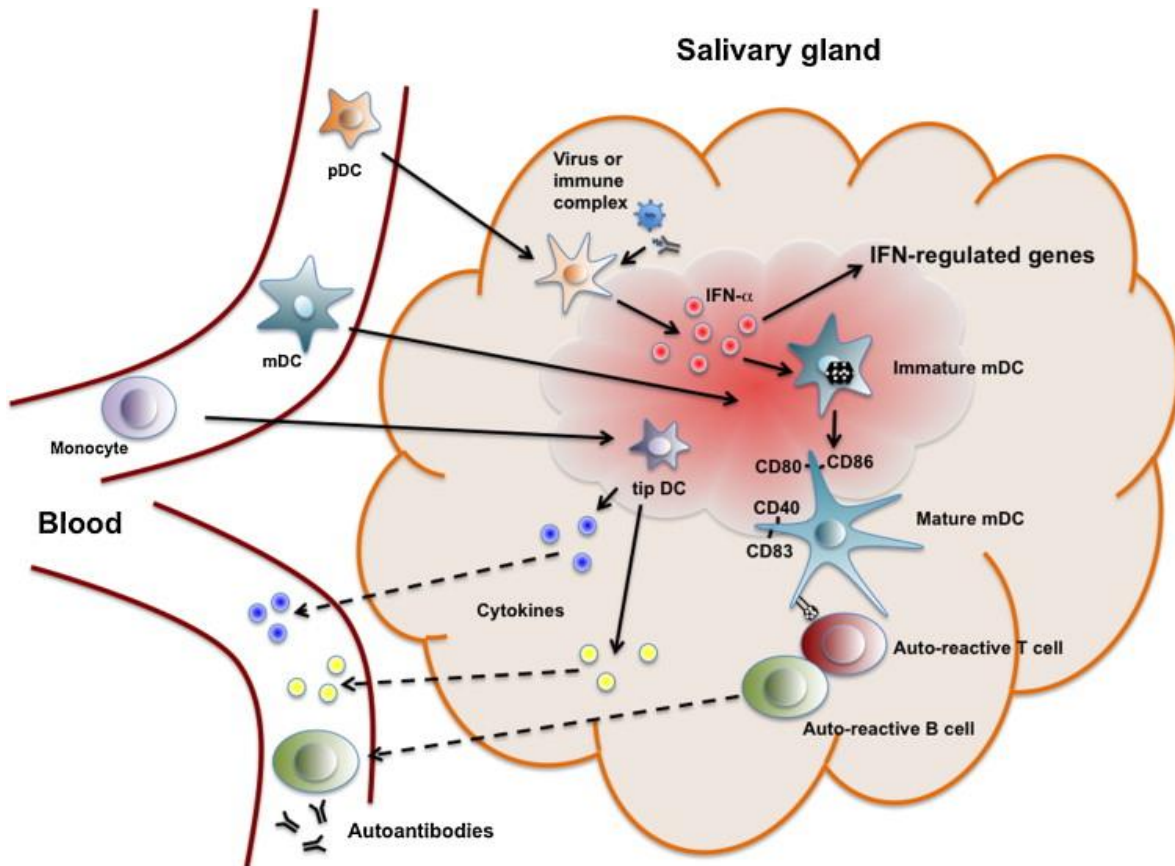
Rodrigues M., Cherubini K. Etiopatogénesis de Liquen Plano. [Internet]. 2013. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996913001362

2.3.3. Síndrome de Sjögren

Es un síndrome autoinmune cuya respuesta va dirigida a glándulas exocrinas. Se produce por la pérdida de la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos. Una teoría causal propone que se da por la reacción que tienen los linfocitos T CD4+ frente a antígenos desconocidos en las células epiteliales ductales de las glándulas exocrinas. Existe una hiperreactividad de los linfocitos B sistémicos, como se demuestra por la presencia de ANA y de factor reumatoide (FR).

En el SSp existen autoanticuerpos de antígenos contra ribonucleoproteínas (RNP) SS-A (Ro) y SS-B (La). La estimulación intrínseca de las células epiteliales glandulares por un agente causal desconocido puede conducir a su activación, incremento de la apoptosis y presentación de neo-antígenos al sistema inmune. Estos eventos conducen a la acumulación de células T y B de memoria, perpetuación de la respuesta inmunológica por autoantígenos liberados de las células apoptóticas.³⁶

La característica histopatológica del SSp es la presencia de agregados de células mononucleares alrededor de los ductos y acinos de las glándulas exocrinas principalmente salivales y lagrimales con deterioro progresivo de la función secretora.³⁶



Jonsson R, Vogelsang P. Patogénesis del Síndrome de Sjögren. [Internet]. 2011. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247811001799

2.3.4. Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad multisistémica crónica de origen autoinmune, presenta una variedad de manifestaciones orales y cutáneas. A pesar de la influencia que ejercen los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad, su etiología se considera de origen desconocido. ¹⁵

El diagnóstico en etapas tempranas es difícil por su cuadro clínico inespecífico desarrollado con periodos de remisión e inactividad. Afecta alrededor de 8 a 10 veces más a las mujeres que a los hombres, la edad promedio de diagnóstico es de 31 años. Las características clínicas típicas incluyen fiebre, pérdida de peso, artritis, fatiga, malestar general. Un 40-50% de los pacientes presentan una erupción cutánea característica con patrón de mariposa en el área naso-malar.³⁷

Es una enfermedad que presenta periodos de exacerbación y remisión que afecta principalmente la piel, riñones, membranas serosas, articulaciones y el corazón. Está asociada inmunológicamente a anticuerpos antinucleares ANA. Varios estudios han indicado que los alelos de HLA se asocian no tanto con la susceptibilidad a LES per se, sino a la producción de ciertos auto anticuerpos, los que se relacionan a su vez con manifestaciones específicas de la enfermedad. En un cohorte europeo, anti-Ro/SSA y antiLa/SSB se asociaron con haplotipos con DR3; asociado con pleuritis, daño pulmonar, enfermedad renal y psicosis. Sin embargo, a pesar de su correlación positiva con DRB1*03 anti1 La/SSB se asoció negativamente con enfermedad renal.³⁷

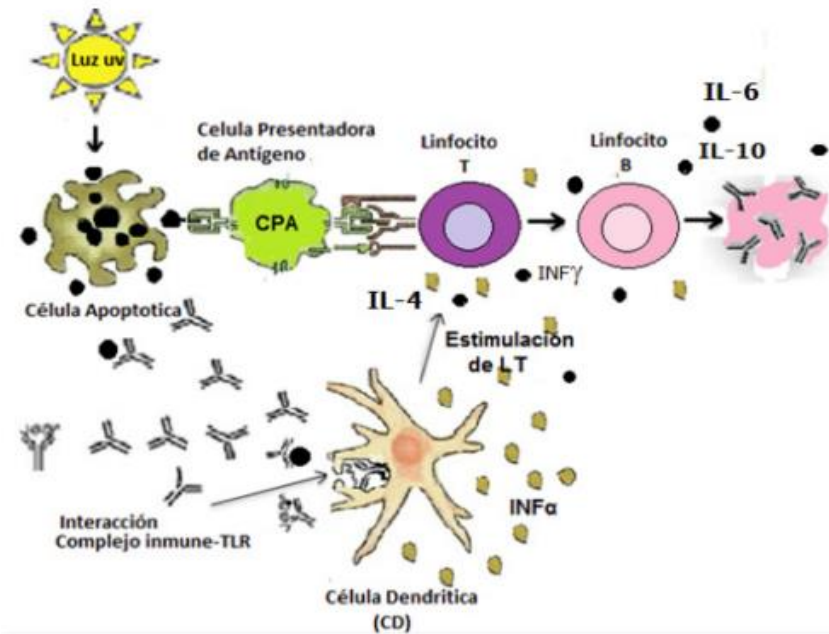


Figura 1. Esquema general de la inmunopatogenia en LEG.

Soto-Vargas, J. Inmunopatogenia de Lupus eritematoso. [Internet]. 2011. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2011/md113k.pdf

CAPÍTULO 3. MANEJO ODONTOLÓGICO

El objetivo de conocer el mecanismo fisiopatológico ayuda a proporcionar un buen manejo y tratamiento clínico, así como lograr un adecuado control de las manifestaciones clínicas y minimizar los efectos secundarios del tratamiento sistémico.

Durante la revisión inicial se debe analizar la extensión de las lesiones y la sintomatología del paciente.

Se debe hacer un diagnóstico de pénfigo vulgar lo antes posible, debido a que su control es mejor en estadios tempranos. El pénfigo es una enfermedad sistémica; por lo tanto, su tratamiento consiste principalmente en corticosteroides sistémicos (generalmente prednisona), frecuentemente en combinación con otros fármacos inmunosupresores (los denominados agentes ahorradores de esteroides), como micofenolato de mofetilo y azatioprina. Aunque mucho se usan los corticosteroides tópicos en el tratamiento de las lesiones orales, se ha observado mejoría porque la absorción de los agentes tópicos, dan una mayor dosis sistémica.

Los efectos secundarios potenciales asociados con el uso a largo plazo de los corticosteroides sistémicos son importantes de tomar en cuenta e incluyen: lo siguiente:

- Diabetes mellitus
- Supresión suprarrenal
- Aumento de peso
- Osteoporosis
- Úlceras pépticas
- Cambios de humor severos
- Mayor susceptibilidad a una amplia gama de infecciones

Idealmente, un médico general con experiencia en terapia con inmunosupresores debe manejar al paciente.

Entre los esquemas más comunes están utilizar dosis relativamente altas de corticosteroides sistémicos inicialmente para eliminar las lesiones y luego intentar mantener al paciente con una dosis tan baja como sea posible, pero controlando la condición. En general el clínico puede controlar con éxito la terapia midiendo los títulos de autoanticuerpos circulantes usando inmunofluorescencia indirecta, porque la actividad de la enfermedad frecuentemente se correlaciona con niveles anormales de anticuerpos. El uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a los linfocitos B, representa otro esquema de atención muy prometedor para el manejo de esta enfermedad, ya que está especializado y dirigido a las células responsables de producir los anticuerpos que causan el pénfigo.²⁹

El tratamiento debe encaminarse al control de la enfermedad en dos fases: inducción de la remisión y mantenimiento de la remisión.

La inducción de la remisión se enfoca al control de la enfermedad, definido como el cese de la aparición de nuevas lesiones y el inicio del alivio de lesiones preexistentes. El objetivo de esta fase se alcanza cuando el 80% de las lesiones han sanado, tanto en mucosa como en piel y no han aparecido nuevas lesiones en al menos 2 semanas.

El periodo de mantenimiento de la remisión se enfoca en mantener la mejoría de las lesiones, disminuyendo los efectos secundarios de la terapia con corticosteroides sistémicos. PV es una enfermedad crónica, en un estudio demostró que el 36% de los pacientes requieren tratamiento por 10 años.

Se considera, por diferentes reportes, que hasta el 75% de los pacientes tendrán una resolución de la enfermedad después de 10 años de tratamiento, aunque la mayoría de los autores han identificado una tasa de remisión de aproximadamente el 30%.²⁹

Pronóstico

Para el PV una vez diagnosticado, los objetivos de la terapia con corticosteroides sistémicos y de agentes inmunosupresores es reducir la carga inmune de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y minimizar las complicaciones relacionadas al tratamiento. La mortalidad de PV previo al uso de corticosteroides sistémicos era de 90%, sin embargo, actualmente se estima en un 5 a 10%, y mayormente atribuible a casos de complicaciones relacionadas a la terapia. Las altas dosis de una terapia con esteroides prolongada pueden asociarse con múltiples efectos adversos, como enfermedades del corazón, inmunosupresión, sepsis e incluso la muerte.³⁰

DISCUSIÓN

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes ha aumentado considerablemente a partir de la diversidad y actualización de los métodos de diagnóstico empleados para su corroboración.

El enfoque genético y el estudio de los alelos asociados a las enfermedades autoinmunes es útil para prever el posible desarrollo de la enfermedad, como es el caso de PV y PF asociados a los alelos DR 14, comparado con la población sana. Sin embargo, la asociación de los alelos por sí misma no condiciona la susceptibilidad del individuo ante la enfermedad, sino a la producción de ciertos anticuerpos que se relacionan con las manifestaciones de las enfermedades.

Otro punto a resaltar, es la teoría de compensación de las desmogleínas, si bien se ha observado que se puede compensar la pérdida de DSG por la inactivación por parte de los anticuerpos, esta respuesta, no es suficiente. También la molécula p38 MAPK no solo interviene en la disminución de Dsg3 en la superficie celular sino que se ha revisado que es responsable de la fosforilación de proteínas estructurales del desmosoma, lo que produce pérdida del anclaje al citoesqueleto y reorganización de los filamentos de actina, demostrando que tiene un papel fundamental en el proceso de acantolisis.

El tratamiento para PV basado en corticosteroides es el que mayor eficacia demostró, y permite mantener un estado de remisión de la enfermedad, sin embargo, los nuevos enfoques de tratamientos biológicos como Rituximab (terapia de anticuerpos monoclonales), han ido en aumento debido al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos y pruebas clínicas de los casos, lo que representa un tratamiento prometedor para enfermedades vesículo ampollares.

CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinmunes son un conjunto de fenómenos que provocan un desequilibrio interno en el organismo, la reacción inmunológica puede ser por una reacción cruzada de antígenos además de la pérdida de la tolerancia inmunológica.

Los alelos asociados a las enfermedades autoinmunes son un elemento fundamental capaz de indicar el posible desarrollo de estas condiciones, sin embargo, no es un factor determinante para su expresión.

El diagnóstico de PV debe ser corroborado con pruebas inmunológicas a cargo del patólogo oral para tener un esquema de tratamiento apegado a lo recomendado así como realizar la referencia del paciente a los dermatólogos y clínicos, que puedan llevar el manejo integral del paciente de forma precoz y efectiva.

Los métodos de diagnóstico como ELISA no solo funcionan como un instrumento para diagnóstico, sino también son muy útiles para monitorear el estado de la enfermedad, lo que puede reflejar la necesidad de realizar cambios de la terapia farmacéutica o de las dosis empleadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta B, Gupta V. Oral pemphigus vulgaris: A case series and review of literatura. J Dent Rev. 2018; 526-30. Disponible en: <https://www.jdrr.org/article.asp?issn=2348-2915;year=2018;volume=5;issue=1;spage=26;epage=30;aui=Gupta#ref1>
2. Isaza C. J., Ávila G. I. Cristina, Abreu V. Ana M. Enfermedades ampollas autoinmunes del grupo de los pénfigos. IATREIA V. 27(3): 309-319, julio-septiembre 2014.
3. Arndt KA, Feingold DS. The sign of Pyotr Vasiliyewich Nikolsky. N Engl J Med 1970;282:1154-5.
4. Wilson C, Wojnarowska F, Mehra NK, Pasricha JS. Pemphigus in Oxford, UK, and New Delhi, India: a comparative study of disease characteristics and HLA antigens. Dermatology. 1994 Jan;189 Suppl:108-10.
5. Matzinger P. Tolerance, damage, and the extended family. Annual Review of Immunology, 12 (1994), pp. 991-1045.
6. Aichele P., et al. Immunopathology or organ-specific autoimmunity as a consequence of virus infection. Immunol Rev, 152 (1996), pp. 21-45.
7. Corthay A. How do regulatory T cells work?. Scand J Immunol, 70 (2009), pp. 326-336
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02308.x>.
8. Saxena V., et al. Dual roles of immunoregulatory cytokine TGF-beta in the pathogenesis of autoimmunity-mediated organ damage. J Immunol, 180 (2008), pp. 1903-1912.
9. Sachdev D. Nikolsky sign and related signs. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, Vol. 69, No. 3, May-June, 2003, pp. 243-244 Disponible en: <http://www.bioline.org.br/request?dv03018>

10. Stanley J Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo and the Staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1800-1810.
11. Castellanos Iñíguez A. Guevara Gutiérrez E. Pénfigo vulgar. *Dermatología rev. Mex.* 2011; 72-83.
12. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, CortésFranco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001; 137: 535-540.
13. Hammers Christoph M. 1, Stanley and John R. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2016. 11:175–9
14. Madala J, Bashamalla R, Kumar M P. Current concepts of pemphigus with a deep insight into its molecular aspects. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017;21:260-263.
15. Neville. Damm. Allen. Bouqout. *Oral and maxilofacial pathology.* 3rd Edition. Elsevier Saunders: 764-769. 2009.
16. Pan M., Liu X. and Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris. Department of Dermatology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Jiao Tong University, Shanghai, China doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04092. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906124>
17. Porro Adriana, Seque Camila, Ferreira Maria. Pemphigus vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* [Internet]. May-Jun de 2019 [citado 12 de marzo de 2020]; 94(3): Pág. 264–278. 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668932/>
18. Valencia Ocampo Óscar J, Velásquez Lopera MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia* [Internet]. 6 de febrero de 2012 [citado 12 de marzo de 2020];24(3): Pág. 272-286. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/10548>

19. Völlner, F. et al. Loss of flotillin expression results in weakened desmosomal adhesion and Pemphigus vulgaris-like localisation of desmoglein-3 in human keratinocytes. *Sci. Rep.* 6, 28820; doi: 10.1038/srep28820 (2016).
20. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci.* 1999 Jun;20(2):92-102.
21. Bruggemann M, Williams GT, Bindon CT, Clark MR, Walker MR, Jefferis R, et al. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *J Exp Med.* 1987; 166: 1351-1361.
21. Liu Z, Zhou X, Ding X, Chen R, Shapiro S, Senior R, et al. The role of neutrophil elastase gelatinase B and plasmin/ plasminogen activators in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris in mice. *J Invest Dermatol.* 1999; 112: 616A.
22. Kitajima Y. Mechanisms of desmosome assembly and disassembly. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 684-690.
23. Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, Kitajima Y. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-trisphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol.* 1995; 104: 33-37.
24. Sánchez-Carpintero I, España A, Pelacho B, López- Moratalla N, Rubenstein DS, Diaz LA, et al. In vivo blockade of pemphigus vulgaris acantholysis by inhibition of intracellular signal transduction cascades. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 565-570.
25. Calkins C, Setzer SV, Jennings JM, Summers S, Tsunoda K, Amagai M, et al. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. *J Biol Chem.* 2006; 281: 7623-7634.
26. Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y. Anti-desmoglein 3 (Dsg3) monoclonal antibodies deplete desmosomes of Dsg3 and differ in their Dsg3-depleting activities related to pathogenicity. *J Biol Chem.* 2007; 282: 17866-17876.

27. Washke J, Spindler V, Bruggeman P, Zillikens D, Schmidt G, Drenckhahn D. Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering. *J Cell Biol.* 2006; 175: 721-727.
28. Berkowitz P, Hu P, Liu Z, Diaz L, Enghild J, Chua M, et al. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization. *J Biol Chem.* 2005; 280: 23778-23784.
29. Mays, J. W., Carey, B. P., Posey, R., Gueiros, L. A., France, K., Setterfield, J., Woo, S. B., Sollecito, T. P., Culton, D., Payne, A. S., Greenberg, M. S., & De Rossi, S. (2019). World Workshop of Oral Medicine VII: A systematic review of immunobiologic therapy for oral manifestations of pemphigoid and pemphigus. *Oral diseases, 25 Suppl 1(Suppl 1)*, 111–121. <https://doi.org/10.1111/odi.13083>
30. McMillan R, Taylor J, Shephard M, Ahmed R, Carrozzo M, Setterfield J, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: A systematic review of the treatment of mucocutaneous pemphigus vulgaris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(2):132-142.e61.
31. Magliocca K., Fitzpatrick Sarah G. Autoimmune Disease Manifestations in the Oral Cavity. *Surgical Pathology 10*, Elsevier. 2017.
32. Roche Gamón E y cols. Disqueratoma verrucoso. Revisión de nuestros casos. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2007;35(1):18-21.
33. Kokuina, E. (2001). De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmunes. *Revista Cubana de Medicina, 40(1)*, 36-44.
34. J. Morel, Inmunopatología de la artritis reumatoide, EMC - Aparato Locomotor, Volume 47, Issue 4, 2014, Pages 1-10, Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286935X14693126>
35. Márcia Rodrigues Payeras, Karen Cherubini, Maria Antonia Figueiredo, Fernanda Gonçalves Salum, Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis, *Archives of Oral Biology*,

Volume 58, Issue 9, 2013, Pages 1057-1069. Disponible en:
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996913001362>)

36. Anaya, J. M., Sarmiento-Monroy, J. C., & García-Carrasco, M. (Eds.). (2017). *Síndrome de Sjögren*. Editorial Universidad del Rosario.

37. Soto-Vargas, J. (2011). Inmunopatogenia de lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica MD*, 2(3), 170-180. Disponible en: (<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2011/md113k.pdf>)

IMÁGENES

Artritis Reumatoide

J. Morel, Inmunopatología de la artritis reumatoide, EMC - Aparato Locomotor, Volume 47, Issue 4, 2014, Pages 1-10, Disponible en :
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286935X14693126>)

Liquen plano

Zoya B. Kurago, Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 122, Issue 1, 2016, Pages 72-80. Disponible en: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440316001061>)

Márcia Rodrigues Payeras, Karen Cherubini, Maria Antonia Figueiredo, Fernanda Gonçalves Salum, Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis, *Archives of Oral Biology*, Volume 58, Issue 9, 2013, Pages 1057-1069. Disponible en:
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996913001362>)

Síndrome de Sjögren

Roland Jonsson, Petra Vogelsang, Roman Volchenkov, Alexander Espinosa, Marie Wahren-Herlenius, Silke Appel, The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis, *Immunology Letters*, Volume 141, Issue 1, 2011, Pages 1-9. Disponible en:
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247811001799>)

Lupus eritematoso

Soto-Vargas, J. (2011). Inmunopatogenia de lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica MD*, 2(3), 170-180. Disponible en: (<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2011/md113k.pdf>)