

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

38  
rej.

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**"PENFIGOIDE BULOSO, REVISION DE LA LITERATURA Y  
REPORTE DE UN CASO CLINICO"**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A  
DR. JORGE GONZALEZ SOLIS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1992



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 está 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.

# I N D I C E .

	PAGINA
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- OBJETIVOS.....	3
III.- MARCO TEORICO.....	4
1.- DEFINICION.....	
2.- EPIDEMIOLOGIA.....	
3.- CLASIFICACION Y VARIANTES CLINICAS DEL PENFIGOIDE BULOSO.....	
a) PENFIGOIDE GENERALIZADO	
b) PENFIGOIDE LOCALIZADO	
c) PENFIGOIDE CICATRICIAL Y/O MUCOSAS	
d) PENFIGOIDE PAPULAR Y NODULAR	
e) PENFIGOIDE VEGETANTE	
f) HERPES GESTACIONAL	
g) PENFIGOIDE ERITRODERMICO	
h) PENFIGOIDE HIPERQUERATOSICO	
4.- FISIOPATOLOGIA.....	13
5.- PENFIGOIDE BULOSO Y ASOCIACION A CANCER.	20
6.- PENFIGOIDE BULOSO Y ASOCIACION A OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	
7.- FACTORES PRECIPITANTES Y DROGAS QUE INDU CEN PENFIGOIDE BULOSO.....	21
8.- LABORATORIO EN PENFIGOIDE BULOSO.....	22
9.- DIAGNOSTICO.....	22
a) CLINICO	
b) BIOPSIA	
c) MICROSCOPIA DE LUZ	
d) MICROSCOPIA DE INMUNOFLOURESCENCIA	
e) MICROSCOPIA ELECTRONICA	
f) LABORATORIO CLINICO	
g) LABORATORIO DE INVESTIGACION	
h) COMENTARIOS SOBRE EL DIAGNOSTICO	
10.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	26
11.- TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.....	29
IV.- CASO CLINICO.....	36
V.- DISCUSION DEL CASO CLINICO.....	41
VI.- CONCLUSIONES.....	43
VII.- BIBLIOGRAFIA.....	46

## I INTRODUCCION

No cabe duda que la Dermatología, rama de la Medicina orientada al estudio de las enfermedades de la piel, ha tenido grandes -- avances en los últimos 25 años en el entendimiento de diversas\_ enfermedades, algunas de las cuales anteriormente se cataloga-- ban como "Idiopáticas" o de causa psicológica y que actualmente tienen bases firmes que demuestran su origen Inmunológico.

Las Enfermedades Ampollosas son un ejemplo de estos cambios y - actualmente se sabe que su fisiopatología esta provocada por -- cambios Inmunológicos, observandose además significativos avan-- ces en el aspecto Inmunohistológico y de tratamiento.

Las Enfermedades Ampollosas en general, se pueden clasificar -- histológicamente, dependiendo del sitio de formación de la ampolla en la piel, en Intra y Subepidérmica (13). Esto a su vez - está condicionado por el sitio de la epidermis donde se encuen-- tra la estructura antigénica que desencadena el fenómeno auto\_ Inmune.

El grupo de patologías que presentan ampollas subepidérmicas -- son: Penfigoide Buloso, Penfigoide Cicatrizal, Epidermolisis - Bulosa Adquirida, Lupus Eritematoso Sistémico Ampoloso, Herpes Gestacional, Dermatitis Herpetiforme, Dermatitis IgA Lineal y - la Enfermedad Ampollosa Crónica de la infancia.

Dentro del grupo de Enfermedades con Ampollas Intraepidérmicas\_ se encuentran: El Pénfigo vulgar, vegetante, eritematoso, fo-- lliaceo, y la variedad de pénfigo foliaceo conocida como Fuego - Salvaje.

Hasta el año de 1953, todas las enfermedades ampollosas eran -- consideradas dentro de un mismo grupo de patologías, sin embar-- go Walter Lever en ese mismo año (16,26), reconoce al penfigoi-- de buloso como una entidad independiente, basando sus conclusio\_ nes en aspectos clínicos e histológicos, diferenciándolo del -- pénfigo por la formación de las ampollas a nivel subepidérmico\_ y la ausencia de acantolisis.

En 1967 Jordon y cols., mencionan los hallazgos inmunopatológicos del penfigoide buloso, demostrando la existencia de inmunoglobulinas tipo IgG en la membrana basal epidermica con el uso de Inmunofluorescencia directa y encontrando anticuerpos circulantes IgG dirigidos contra la zona de la membrana basal epidermica.

Esto reforzó la hipótesis original de Lever al considerar esta entidad distinta a otras enfermedades ampollasas y en particular diferente al pénfigo vulgar (21,30).

Como complemento vale la pena afirmar que actualmente gracias al avance en el conocimiento del sistema inmune, así como al avance en el conocimiento de la biología molecular de la membrana basal normal, se ha llegado a la comprensión más clara del Penfigoide Buloso y de otras enfermedades ampollasas.

Este trabajo de Tesis está dirigido específicamente al Penfigoide Buloso; sin embargo revisaremos en forma breve cada una de las restantes enfermedades ampollasas para facilitar un mejor entendimiento del Penfigoide Buloso.

## II OBJETIVOS

Este trabajo contempla los siguientes objetivos:

- A) Llevar a cabo una revisión bibliográfica reciente sobre Penfigoide Buloso, contemplando aspectos clínicos, diagnósticos, pronóstico y de tratamiento.
- B) Presentar el resumen clínico así como de manejo y tratamiento a propósito de un caso estudiado y tratado por los Servicios de Dermatología y Medicina Interna del Hospital Juárez de México.
- C) Facilitar por medio de este trabajo la comprensión del Penfigoide Buloso por parte del Médico Internista, ya que esta -- Patología obliga al trabajo interdisciplinario con el Dermatólogo, además de que puede afectar las mucosas y en algunos casos puede ser un marcador de neoplasia interna.

### III MARCO TEORICO.

#### 1.- DEFINICION.

El Penfigoide Buloso es una enfermedad ampollosa de origen autoinmune, generalmente de personas ancianas y que se manifiesta clinicamente por ampollas tensas, que se originan sobre una piel aparentemente normal o eritematosa. Las ampollas de contenido seroso o serohemático, al momento de su ruptura producen denudación de la piel, acompañándose de exudación, formación de costras melicéricas y sanguíneas, pudiendo presentar en algunos casos infección bacteriana secundaria. La Topografía de las ampollas es más frecuente en la parte baja del abdomen, ingles y superficie de flexión de brazos y piernas. (6, 11).

#### 2.- EPIDEMIOLOGIA.

Existen reportes de Penfigoide Buloso en todas las edades, sin embargo el rango de edad en que con más frecuencia se presenta la patología es de los 60 a los 75 años de edad. No existen diferencias en la prevalencia del Penfigoide Buloso en los diferentes grupos raciales o situación geográfica. Hombres y Mujeres son igualmente afectados y no se conoce asociación alguna con el antígeno linfocitario humano (HLA) (21,24).

#### 3.- CLASIFICACION Y VARIANTES CLINICAS DEL PENFIGOIDE -- BULOSO.

A continuación se presenta la clasificación y variantes clínicas de Penfigoide Buloso (cuadro 1) reportadas por Liu y cols, en 1986, en el Departamento de Dermatología de la Clínica Mayo en Rochester Minnesota (18).

## CUADRO 1. VARIANTES CLINICAS DE PENFIGOIDE.

### Penfigoide Generalizado:

- . Penfigoide Buloso
- . Penfigoide vesicular o polimorfo
- . Penfigoide de la niñez

### Penfigoide Localizado:

- . Penfigoide localizado pretibial
- . Penfigoide Dishidrosiforme

### Penfigoide Cicatricial y/o de mucosas:

- . Penfigoide Cicatricial (Penfigoide benigno de membranas mucosas).
- . Penfigoide tipo Brunsting-Perry.
- . Penfigoide oral localizado (Gingivitis Descamativa).

### Penfigoide Papular y Nodular.

### Penfigoide Vegetante.

### Herpes Gestacional.

Como se puede observar en el Cuadro No. 1, en esta clasificación existen 6 variantes clínicas que son: Penfigoide Generalizado, Penfigoide Localizado, Penfigoide Cicatricial y/o de Mucosas, Penfigoide Papular y Nodular, -- Penfigoide Vegetante y Herpes Gestacional.

En el Penfigoide Generalizado existen 3 subgrupos que -- son: Penfigoide Buloso, Penfigoide Vesicular o Polimorfo y el Penfigoide de la niñez.

En la variante clínica de Penfigoide Localizado tenemos 2 subgrupos: el Penfigoide Localizado Pretibial y el Penfigoide dishidrosiforme.

Por último en la variante clínica de Penfigoide Cicatricial y/o de Mucosas existen 3 subgrupos diferentes conocidos como: el Penfigoide Cicatricial, también llamado -- Penfigoide Benigno de membranas mucosas, el Penfigoide -- tipo Brunsting-Perry y el Penfigoide oral localizado -- (gingivitis descamativa).

Basados en este cuadro se describirán las características clínicas de cada variedad.

a) Penfigoide Generalizado.

a1) Penfigoide Buloso:

Constituye la forma más común, representando del 70 al 85% de los casos. La descripción definitiva fue publicada por Lever en 1965 (21).

Generalmente se presenta en personas ancianas y la edad de inicio es generalmente entre los 60 y 75 años. Las lesiones cutáneas características de Penfigoide Buloso se manifiestan como ampollas tensas, que aparecen sobre una piel aparentemente normal, o una base eritematosa, pudiendo presentarse pródromos de lesiones urticarianas 1 a 3 semanas antes de la formación de la ampolla. Las ampollas al momento de su ruptura producen desnudación de la piel acompañándose de exudación, formación de costras serohemáticas y pudiendo en algunos casos presentar infección en forma secundaria, en otras ocasiones con resolución de la ampolla, pigmentación residual y atrofia superficial, pero sin observar cicatriz. (6,11). La topografía característica de afección es la parte baja del abdomen, ingles, superficie de flexión de brazos y piernas y puede afectarse la región interglútea. Neil menciona que las lesiones a membranas mucosas se presentan en 10 al 40% de los pacientes, siendo la mucosa oral la más afectada, observando se cierta tendencia a respetar los labios (21). Jórdon y cols., (11) reportan las lesiones orales en 1/3 de los pacientes y la afectación de otras membranas mucosas tales como ano, vagina y esófago.

a2) Penfigoide Vesicular o Polimorfo:

Variante en la cual las ampollas son tensas, pequeñas y en grupos.

El Penfigoide Polimorfo tiene algunos hallazgos clínicos similares a los de dermatitis herpetiforme. Las ampollas son intermedias en tamaño entre aquellas vistas en Penfigoide Buloso y dermatitis Herpetiforme.

Estos pacientes no tienen síntomas de mala absorción o involucro de mucosa yeyunal y la respuesta terapéutica a sulfapiridina o diaminodifenilsulfona no es tan impresionante como en dermatitis herpetiforme. Honeyman y cols. reportaron 20 pacientes con erupción ampollosa polimorfa crónica con hallazgos simultáneos de Penfigoide Buloso y dermatitis herpetiforme, 2 de estos pacientes presentaron anticuerpos circulantes tipo IgA, lo cual es controversial en cuanto a si se trata de Penfigoide Buloso o dermatitis herpetiforme.

a3) Penfigoide de la niñez:

Aunque el Penfigoide Buloso es más común en adultos, puede ocurrir en niños. Es similar al adulto en su forma generalizada, observándose ampollas tensas. Topográficamente se presentan en parte baja de abdomen y áreas de flexión de brazos y piernas.

Nemeth y cols. (22) revisaron en total de 33 casos con un rango de edad de 3 meses a 14 años; y reportaron el caso de una paciente femenina de 2.5 meses de edad. Los estudios de histología e inmunofluorescencia demostraron hallazgos compatibles con Penfigoide Buloso, siendo el caso clínico más joven reportado en la literatura hasta el momento.

b) Penfigoide Localizado.

Representa del 15 al 30% de los casos.

b1) Penfigoide localizado pretibial:

Es la forma más común de Penfigoide localizado, generalmente son mujeres con ampollas tensas en cara anterior de piernas. El estudio histológico y de inmunofluorescencia presenta los hallazgos de Penfigoide Buloso. Solamente pocos casos han sido reportados. Rook y Waddintón en una serie de 38 pacientes encontraron un paciente con lesiones localizadas a las piernas. 2 semanas después las lesiones se extendieron a brazos. Peterson y cols, reportaron 4 mujeres con lesiones a nivel pretibial.

b2) Penfigoide Dishidrosiforme:

Variante en la cual las ampollas son pequeñas y en grupos, casi exclusivamente localizadas a palmas de manos, plantas de pies o ambas regiones. El diagnóstico correcto se establece por medio de inmunofluorescencia ya que el diagnóstico diferencial de esta variedad es con dermatitis dishidrosiforme. Levine y cols., describieron un paciente inicialmente catalogado como dermatitis dishidrosiforme y el resultado de inmunofluorescencia directa e indirecta reveló datos característicos de Penfigoide Buloso. (18)

c) Penfigoide Cicatricial y/o de mucosas:

c1) Penfigoide Cicatricial:

Esta variedad es una enfermedad ampollosa crónica involucrando principalmente membranas mucosas oral y ocular, que tienden a cursar con cicatriz en forma secundaria. La conjuntiva, el esófago, oído, laringe, pene, vagina y ano pueden estar --

afectados. Las lesiones en piel pueden ser en forma generalizada, o estar localizados a cara, región inguinal, piel cabelluda y extremidades. La afección cutánea se presenta en un 20 a 30 % de los casos. La evolución del Penfigoide Cicatricial es crónica y raramente se autolimita pudiendo causar complicaciones tales como entropión, sinblefarón, ceguera, sordera, estreches esofágica y laringea.

c2) Penfigoide tipo Brunsting-Perry:

En 1957, Brunsting y Perry describieron siete pacientes con ampollas persistentes en cabeza y cuello con cicatriz secundaria. Ocasionalmente se observan ampollas pequeñas. Estas lesiones no se generalizan y no hay involucro de membranas mucosas. Generalmente son pacientes del sexo masculino de edad media y quienes responden pobremente al tratamiento. Raramente se demuestran anticuerpos circulantes anti-membrana basal. Los corticoesteroides tópicos o parenterales o la sulfapiridina pueden ser útiles en el control de esta enfermedad.

c3) Penfigoide oral localizado:

Este término fue propuesto por Rogers y col, para la gingivitis descamativa que algunas veces evoluciona hacia Penfigoide Cicatricial. Se observan áreas de eritema difuso en las encías con áreas de formación de ampollas, que al estudio -

histológico presentan hallazgos de Penfigoide Buloso. La evolución es lenta y responden en un gran porcentaje de los casos a esteroide tópico o sistémico. (27).

d) Penfigoide Papular y Nodular:

Constituye una rara variante de Penfigoide Buloso. Existen pocos casos reportados. Estos pacientes presentan placas hipertróficas, pruriginosas así como neoformaciones con ampollas y excoriaciones. Comúnmente las lesiones son localizadas a extremidades y piel cabelluda, no afectando las membranas mucosas.

e) Penfigoide Vegetante:

Es una rara variante clínica, caracterizada por vegetaciones verrugosas y purulentas en áreas intertriginosas de manos. Clínicamente las lesiones son parecidas al Penfigoide Vegetante, sin embargo por inmunofluorescencia e histología se revelan hallazgos -- compatibles con Penfigoide Buloso.

En 1979 Winkelman y Su describieron una paciente femenina de 24 años con lesiones vegetantes verrugosas purulentas y con fisuras en axilas, ingles y región postauricular, así como piel cabelluda y manos. Histológicamente se observó una ampolla subepidérmica -- que en la inmunofluorescencia indirecta demostró anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal con títulos hasta de 1:1,280 y por inmunofluorescencia directa se mostró IgG y C3 en la membrana basal, por lo cual estos autores lo llamarán "Penfigoide Vegetante". En 1981 Kuokkanen y Helin reportaron otro caso y Al-Najjar y cols, en 1984 también reportaron otro caso de Penfigoide Vegetante. Hasta la fecha estos son los 3 casos reportados en la literatura (15).

f) Herpes Gestacional:

Esta variedad ha creado controversia entre varios -- autores en considerarla como una variante clínica --

del Penfigoide Buloso o como una entidad aparte. --- Sin embargo Liu y cols, la consideran como una variante clínica del Penfigoide Buloso que se presenta durante el embarazo, presentando las ampollas hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos muy parecidos al Penfigoide Buloso. Clínicamente son vesiculo\_ ampollas de aspecto polimorfo, pruriginosas, muy parecidas a la variante de Penfigoide Buloso polimorfo. El herpes gestacional ocurre predominantemente - en el embarazo, pero se puede presentar también en el periodo post-parto inmediato y recurrir con la ingesta de anticonceptivos orales. Se considera que los - estrogénos, crean un desajuste en la autoinmunidad. - Por otra parte se ha visto un incremento significativo en HLADR3.

Neil Korman en 1987 (21), comenta 2 variantes clínicas, que ya se habían comentado originalmente en el artículo de Liu y cols, pero sin dar gran énfasis en ello. Estas variantes son: Penfigoide Eritrodérmico y Penfigoide Hiperqueratósico.

g) Penfigoide Eritrodérmico:

Generalmente la forma de presentación inicial es de Penfigoide Buloso Generalizado con ampollas tensas y largas, que se elevan sobre una piel aparentemente normal, que - posteriormente evoluciona hacia la eritrodermia. En - - 1982 Tappeiner reporto un caso de un paciente que empezó con ampollas, evolucionando en 3 semanas posteriores a - eritrodermia generalizada (31).

h) Penfigoide Hiperqueratósico:

Generalmente se presenta como Penfigoide localizado a nivel pretibial. Las lesiones son de tipo queratósico más que de aspecto buloso. El estudio histológico de estas\_ lesiones revela ampollas subepidérmicas con hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis. La inmunofluorescencia\_ directa demuestra un depósito lineal en la membrana basal de IgG y C3. Provost y cols, en 1979 reportaron 3 -

casos con los hallazgos histopatológicos ya comentados. Como se puede observar estas dos variantes más, que forman un grupo aparte forman parte de las variantes de -- Penfigoide Generalizado para el Penfigoide Eritrodérmico y de Penfigoide Localizado para el Penfigoide Hiperqueratósico.

Por otra parte como se comentó previamente, existe controversia en considerar al Penfigoide tipo Brunsting -- Perry y al Herpes Gestacional, como variantes clínicas del Penfigoide Buloso y para algunos autores deberían formar parte del diagnóstico diferencial. Neil Korman considera al Penfigoide Brunsting-Perry como diagnóstico diferencial, basándose en la ausencia de lesiones mucosas y por la presencia de costras intermitentes posteriores al agrupamiento de las ampollas que están limitadas a la cabeza y cuello y que llevan al origen de ---- áreas atróficas.

Por otra parte Katz en 1984 considero que el Herpes Gestacional debe formar parte del diagnóstico diferencial del Penfigoide Buloso, más que una variante clínica, basándose en las siguientes afirmaciones: 1) El Herpes -- Gestacional ocurre en mujeres jóvenes embarazadas por cortos periodos de tiempo. 2) El Herpes Gestacional -- es exacerbado por anticonceptivos orales. 3) El Herpes Gestacional muestra lesiones necróticas de los Keratinocitos, mientras que el Penfigoide Buloso no las tiene - y 4) Los anticuerpos del Herpes Gestacional fijan complemento más efectivamente que los anticuerpos del Penfigoide Buloso.

Por lo anterior, en esta tesis consideraremos tanto al Herpes Gestacional, como al Penfigoide Cicatricial, dentro del diagnóstico diferencial del Penfigoide Buloso - basandonos en la correlación clínica, histológica y por inmunofluorescencia mencionadas por Korman en 1987. Sin embargo queremos recalcar que aún existe controversia - en cuanto a la clasificación de estas enfermedades.

Todas estas variantes diferentes al Penfigoide Buloso - Generalizado son poco frecuentes. Existen múltiples estudios que establecen diferentes porcentajes con respecto a la localización de las lesiones de esta enfermedad. Por ejemplo, Ahmed y cols, (30) reportaron que 7 de 36 pacientes padecieron el tipo localizado de la enfermedad. Provost y cols, mencionan en su estudio que 11 de 67 pacientes presentaron una forma localizada de Penfigoide Buloso siendo más frecuentemente afectadas las piernas. Dowham y Chapel reportaron 10 de 34 pacientes con enfermedad localizada notando además mejor respuesta terapéutica en estos casos, quedando sin establecerse a la fecha la causa de esta manifestación local sin afectación del resto de la superficie cutánea.

#### 4.- FISIOPATOLOGIA.

Para comprender la fisiopatología del Penfigoide Buloso es necesario recordar de forma breve algunos aspectos básicos sobre la respuesta inmune normal, para lo cual partiremos de la base de que la Inmunidad puede ser de dos tipos: Humoral y Celular. La Inmunidad Humoral está mediada por anticuerpos que son inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B al diferenciarse a células plasmáticas. Estas Inmunoglobulinas presentan diferentes propiedades físicoquímicas tales como: peso molecular, composición de cadenas pesadas y ligeras, concentración sérica, composición de aminoácidos y contenido de carbohidratos. Así existen 5 clases diferentes de inmunoglobulinas conocidas como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

La estructura básica de la molécula de todas las inmunoglobulinas es una unidad compuesta por dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas y otras dos pesadas también idénticas, unidas por puentes disulfuro. La clase y la subclase de una molécula de inmunoglobulinas están determinadas por el tipo de cadena pesada. Las 4 subcla-

ses de la IgG Humana (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) tienen cadenas pesadas llamadas gama 1, gama 2, gama 3, y gama 4 respectivamente, las cuales difieren en su capacidad para activar complemento. Así las subclases IgG3, IgG2 e IgG1 activan complemento mientras que la subclase IgG4 no es capaz de activarlo.

Se conocen también subclases de la IgA Humana (IgA1 e - - IgA2) las cuales tienen cadenas pesadas alfa 1 y alfa 2 - respectivamente. En las inmunoglobulinas IgM e IgE no se han descrito hasta este momento subclases. La IgM es capaz de activar complemento, mientras que la IgA, IgD e -- IgE son ineficaces para activarlo.

La Inmunidad Celular se lleva a cabo por medio de linfocitos T, que actúan por medio de linfocinas tales como: factor activador de macrófagos, factor quimiotáctico para -- fagocitos mononucleares, factor inhibidor de la migración, interleucina II, interferón, factor mitógeno, factor inhibidor de linfocitos, linfoxina y factor reactivo cutá-- neo.

En 1963 Coombs y Gell (28) describen los 4 tipos de - - - reacción de hipersensibilidad o daño inmunológico, estando mediados los tres primeros mecanismos por anticuerpos\_ o inmunoglobulinas y el tipo IV o hipersensibilidad retardada mediada por células T y macrófagos. Estos macrófa-- gos dependiendo de su localización en el organismo presen-- tan varios nombres así por ejemplo, en el hígado constituyen las células de Kuffer y en la piel las células de - - Langerhans.

La reacción de hipersensibilidad tipo I o inmediata: La IgE (previa sensibilización) se une a los mastocitos me-- diante sus receptores para Fc. Al contacto con el antígeno (como el polen) la IgE se entrecruza, induciendo -- desgranulación y liberación de mediadores (como la histamina), por parte del mastocito produciéndose una reacción inflamatoria aguda.

La reacción de Hipersensibilidad Tipo II o citotóxica.  
Dependiente de anticuerpos, ocurre cuando el anticuerpo se une al antígeno de las propias células del individuo, dando lugar a fagocitosis, activación de las células agresoras naturales (NK) o lisis mediada por complemento.

Recordemos que el complemento consiste en una serie compleja de proteínas, muchas de las cuales son proteinasas, con función inmunológica de activación celular, citólisis y opsonización (facilitar la actividad de las células fagocíticas).

las proteínas del sistema del complemento forman dos cascadas enzimáticas interrelacionadas, a las cuales se dan los nombres de vía clásica y vía alternativa.

Las proteínas de vía clásica se numeran desde C1 hasta C9, siendo hasta este momento aceptada la siguiente secuencia de activación de los componentes: C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9. La mayoría de los componentes son beta-globulinas con peso molecular de alrededor de 200,000 daltons, constituidas principalmente por una cadena peptídica o bien por dos unidades mediante puentes disulfuro. Las excepciones lo constituyen el C4 con tres cadenas peptídicas y el C1q con estructura única.

El C3 es el componente que alcanza concentraciones plásmáticas más altas y la fijación de C3 es la reacción principal en la secuencia del complemento, con la vía final lítica del complemento C5-C9.

Las proteínas de la vía alternativa (conocidas también comoasa de retroalimentación del complemento) forman una vía de reacción alternativa a la clásica para convertir el C3 en C3b. En sentido estricto este C3b es un producto y un reactante de dicha asa de retroalimentación, aunque no se incluya como componente de la vía alternativa.

Las proteínas son betaglobulinas de elevado peso molecular, de 100 K-200 K), a excepción del factor D. las dos protef-

nas inhibitoras (B1H y C3INH) forman parte integral de esta vía y desempeñan un papel clave en la destrucción de C3. Otros 2 componentes de esta vía es el factor B y properdina.

Ambas vías del complemento generan una C3 convertasa que convierte el C3 en C3b, reacción central en la vía del complemento, a su vez C3b activa la secuencia terminal lítica C5-C9 del complemento.

La vía clásica requiere del complejo antígeno-anticuerpo, mientras que la vía alternativa se puede provocar por el componente de carbohidrato de microorganismos.

Reacción de Hipersensibilidad tipo III. Los complejos inmunes se depositan en los tejidos, se activa el complemento y los polimorfonucleares son atraídos hacia el lugar del depósito, causando lesión local. Los complejos inmunes no son eliminados en forma efectiva por el sistema reticuloendotelial, dando origen al depósito en los tejidos, principalmente hígado, bazo, pulmón y riñón. Existen a la fecha diversas teorías que tratan de explicar el depósito de complejos inmunes en los tejidos tales como: el aumento de la permeabilidad vascular, procesos hemodinámicos como aumento de presión sanguínea.

Reacción de Hipersensibilidad tipo IV. Las células T sensibilizadas por el antígeno liberan linfocinas después de un contacto secundario con el mismo antígeno. Las linfocinas inducen reacciones inflamatorias y activan - atraen a los macrófagos que liberan mediadores de la inflamación.

En Penfigoide Buloso el tipo de Hipersensibilidad que se presenta es el II, en el cual el anticuerpo está dirigido contra el antígeno de las propias células del individuo; sin embargo se han identificado reacción de hipersensibilidad tipo III (complejos inmunes) en un 20 al 45 % de los pacientes, teniendo estos complejos inmunes la capacidad para activar la cascada del complemento.

El antígeno del Penfigoide Buloso, es un componente de la membrana basal del epitelio escamoso estratificado de todos los vertebrados y también localizado en la membrana basal de uretra, vejiga, bronquios y vesícula. Es expresado en los cultivos de queratinocitos sintetizándose por las células basales epidérmicas y es una proteína de 220,000 daltons. Este antígeno se encuentra extracelularmente en la lamina lúcida e intracelularmente en asociación con hemidesmosomas. Hamm y cols, (5) demostraron que la cantidad de antígeno en penfigoide buloso está relacionado con la edad, siendo baja en la infancia y alto en pacientes mayores de 75 años. Hultsch y cols (9) demostraron que el mismo antígeno precipita las formas generalizadas y localizadas de penfigoide buloso, siendo el antígeno de 230,000 daltons.

Este estudio fué realizado únicamente en 2 pacientes. Existe la hipótesis que la tolerancia inmune al antígeno puede jugar un rol importante en la formación de los anticuerpos; sin embargo esto está en entredicho ya que estos pacientes presentan función celular supresora normal. Los anticuerpos como se comentó son heterogéneos activando o no complemento; la subclase IgG3 activa complemento, mientras que la subclase IgG4 no es capaz de activarlo. La subclase IgG3 es la principal inmunoglobulina involucrada en la fisiopatología del penfigoide buloso, mientras que la subclase IgG4 es encontrada con mayor frecuencia en el suero de estos pacientes. Es importante recordar que por sí solo el anticuerpo en ausencia de otros mediadores de la inflamación no puede formar la ampolla, esto en contraste con lo que sucede en el pénfigo vulgar, en el cual el anticuerpo por sí solo puede causar acantolisis y formar la ampolla.

El complemento forma parte importante de la fisiopatología del penfigoide buloso. Por Inmunofluorescencia directa se ha demostrado C3 a nivel de la zona de la membrana basal y

por microscopía inmunoelectrónica se ha comprobado su presencia en lamina lúcida, sitio donde se forma la ampolla.

Existen otros componentes del complemento como C1q, C4, - C5, properdina, factor B y globulina B1H, localizados en la membrana basal, lo cual indica activación de la vía -- clásica con amplificación de la vía alterna (21).

La importancia de las células inflamatorias en la pro---- ducción de las lesiones se ha estudiado ampliamente. Se ha demostrado la presencia de células cebadas adyacentes a la membrana basal con la subsecuente degranulación y en contrando en la ampolla altos niveles de histamina. Posterior a la degranulación se presenta migración de linfocitos y eosinófilos, y así mismo se ha demostrado en el líquido de las ampollas un aumento de factores quimiotácticos para eosinófilos y linfocitos, que también se han implicado en el rol de formación de la ampolla. Estudios - en conejos en vivo (6) con inyección intraocular de suero de pacientes con penfigoide buloso presentan un depósito de IgG y complemento en la membrana basal, produciéndose áreas focales de separación, similares a las lesiones tempranas de penfigoide buloso. Naito y cols, inyectaron anticuerpos IgG proveniente de pacientes con penfigoide buloso a cuyos, observando separación de la unión dermoepidérmica dentro de un período de 6 hrs, a las 24 hrs, el - 75 % de los sujetos estudiados se presentó separación de la unión dermoepidérmica y por inmunofluorescencia directa se demostró depósito lineal de IgG y C3.

Se desconoce la señal que dispara la unión del anticuerpo con el antígeno presente en la membrana basal. Una vez - que esto sucede se activa el complemento por la vía clásica y alternándose C3a y C5a, actúan como anafilotixinas - con la consiguiente degranulación de las células cebadas que liberan histamina, factores quimiotácticos de eosino-

filos, linfocitos, properdina y otros mediadores de la - inflamación. Los leucocitos son atraídos hacia la membra- na basal epidermica y las enzimas lisosomias causan daño, con la consecuente formación subepidermica de la ampolla - (21,30). Hosokawa y cols (8) sustentan la idea de facto- res locales, tales como el incremento en la presión hidros- tatica puede jugar también un rol importante en la inicia- ción dela ampolla en el penfigoide localizado, con la re- sultante reacción antígeno-anticuerpo. Por último Katz y cols (12) reportaron un incremento en las moléculas de -- adhesión intercelular tipo I (ICAM 1) en estos pacientes. ICAM 1 es una molécula glucosilada de 76 a 114 Kd.

##### 5.- PENFIGOIDE BULOSO Y ASOCIACION A CANCER.

Existen varios reportes de la asociación del Penfigoide - Buloso y enfermedad maligna de pulmón, mama, genitales, - tracto urinario, tracto gastrointestinal, páncreas y sistema reticuloendotelial, con sus respectivas manifestaciones clínicas. Sin embargo el contexto general de esta asociación es de baja incidencia.

Ahmed y cols encontraron solo uno de 33 pacientes con Penfigoide Buloso asociado a enfermedad maligna. Chorzelski y cols en su serie encontraron que solo 12 de 110 pacientes con Penfigoide Buloso se asociaron a malignidad. -- Vennin y cols (32) reportaron una incidencia de 17.9% de Penfigoide Buloso y enfermedad maligna en 84 pacientes con un seguimiento de 14 años, y una edad promedio de 73.9 años, reportando el siguiente orden de frecuencia de la neoplasia: mama, bronquio, linfoma (enfermedad de Hodgkin y linfoma de células T: cutáneo), vejiga, próstata, colon, gamopatía monoclonal, melanoma y cáncer uterino.

Hadi y cols (4) realizaron un seguimiento por espacio de 7 años a un grupo de 50 pacientes con Penfigoide Buloso, identificando únicamente 3 pacientes con neoplasias a nivel pulmonar y colon.

Así mismo Lindelof y cols, (17) reportaron en un amplio estudio la baja incidencia asociada a malignidad en 497 - pacientes con Penfigoide Buloso.

##### 6.- PENFIGOIDE BULOSO Y ASOCIACION A OTRAS ENFERMEDADES AUTO INMUNES.

Así mismo, existe la asociación de Penfigoide Buloso con múltiples enfermedades de origen autoinmune, sin embargo la incidencia de tal asociación es baja y puede ser con enfermedades tales como: L.E.S., artrosis reumatoidea, -- anemia perniciosa, alopecia areata, polimiositis, esclerosis múltiple, hipertiroidismo, miastenia gravis asociada a timoma, cirrosis biliar primaria, vitiligo, polimialgia reumática, y existen a la fecha reportes de asociación con psoriasis e incremento de incidencia en pacien--

tes con diabetes mellitus (7). Korman y cols (14) reportaron la asociación de Penfigoide Buloso y Pénfigo Foliaceo en el mismo paciente, demostrando la coexistencia de las 2 enfermedades con anticuerpos diferentes cada una.

#### 7.- FACTORES PRECIPITANTES Y DROGAS QUE INDUCEN PENFIGOIDE BULOSO

El Penfigoide Buloso generalmente no tiene historia de factores precipitantes, sin embargo existen reportes de exacerbación inducido por psoralenos y luz ultravioleta. Existen también comunicaciones de drogas que pueden inducir esta enfermedad tales como diuréticos de asa (específicamente furosemide), y otros como fenacetina, oro, D-penicilamina, captopril, indometacina y quimioterapéuticos tales como el 5-fluoruracilo. (7,10).

El Penfigoide Buloso inducido por drogas puede tener un curso agudo (resolución a momento de retirar la droga desencadenante) o un curso crónico con exacerbaciones al momento de reiniciar la droga. La patogénesis de estos fenómenos es desconocida (29).

#### 8.- LABORATORIO EN PENFIGOIDE BULOSO

Las anomalías del laboratorio en pacientes con esta entidad incluyen Eosinofilia periférica que ocurre en cerca de un 50% de los pacientes, así como elevación sérica de IgE en el 70%. (21).

## 9.- DIAGNOSTICO

Para llevar a cabo el diagnóstico de Penfigoide Buloso es - necesario considerar varios parámetros; los cuales se enunciaran en orden de importancia:

### A) CUADRO CLINICO:

Es importante realizar una Historia Clínica adecuada, -- así como una exploración física detallada cuando se sospecha el diagnóstico en pacientes ancianos que presentan lesiones ampollas tensas sobre la piel aparentemente normal o eritematosa, y que al momento de ruptura de las ampollas producen areas de denudación de la piel, dando lugar a fenómenos exudativos con formación de costras -- serohemáticas; algo que es de suma ayuda es la topografía que abarca parte baja del abdomen, ingles y zonas de flexión de brazos y piernas; pudiendo presentarse las lesiones en membranas mucosas, a nivel oral, vaginal, anal y/o esofágico. Así mismo es necesaria una exploración física del resto de Aparatos y Sistemas, teniendo en mente la sospecha de un posible proceso neoplásico.

### B) BIOPSIA:

Para realizar este procedimiento es necesario biopsiar - una ampolla intacta y reciente, tomandola de preferencia de la areas de flexión, ya que se ha encontrado mayor expresión antigénica en estos sitios (13).

### C) MICROSCOPIA DE LUZ:

Por medio de tinción de Hematoxilina y Eosina. El principal hallazgo histológico es una ampolla subepidérmica con epidermis normal, las ampollas que se elevan sobre una base no eritematosa muestran un infiltrado moderado perivascular, con escasos eosinófilos. Cuando la ampolla se eleva sobre una base eritematosa se demuestra marcada celularidad en la papila dérmica, en la cavidad de la ampolla y a nivel perivascular.

El tipo celular predominante es el eosinófilo, sin embargo linfocitos, histiocitos y neutrófilos pueden estar --

también presentes. Después de 2 días la regeneración de la epidermis en la base de la ampolla comienza, de la periferia y gradualmente se extiende hacia la base, resultando en aparente ampolla intraepidérmica. La necrosis de la epidermis en lesiones tempranas no es común, sin embargo en lesiones de mayor tiempo sí se presenta. En algunos casos el penfigoide buloso puede presentarse histológicamente como espongiosis eosinofílica sin una ampolla sobepidérmica - - (11,13,21,30).

#### D) MICROSCOPIA DE INMUNOFUORESCENCIA:

Los estudios de inmunofluorescencia de Beutner y cols, en 1965 y de Jórdon y cols en 1967, definieron la inmunopatología del penfigoide buloso, lo cual apoyó las observaciones de Lever quien ya la había considerado como una entidad diferente. (2,21). Varios investigadores han encontrado variaciones regionales en el antígeno del penfigoide buloso, por lo cual se ha recomendado la toma de la biopsia en áreas de flexión ya que parece haber una mayor expresión antigénica en estos sitios. (13).

#### D<sub>1</sub>) Inmunofluorescencia Directa (IFD)

Por medio de la IFD se ha encontrado depósito lineal de - - , IgG y C3 en la zona de la membrana basal epidérmica. En la mayoría de los estudios publicados se encuentra en un 45 - a 90% de los pacientes un depósito de IgG y en un 80-100% - depósito de C3. En aproximadamente 25% se encuentra depósito lineal de IgA e IgM, y en forma más rara depósitos de - - IgD e IgE. Peters y cols. (23) reportaron 42 pacientes con depósito lineal de IgA en la zona de membrana basal; de estos pacientes 36 (86%) presentaron enfermedad ampollosa - - subepidérmica primaria, pero solamente 5 pacientes (12%), - presentaron penfigoide buloso asociado con depósito de IgG. La biopsia obtenida de la piel eritematosa perilesional proporciona el mejor resultado para IFD; la biopsia de extremidades inferiores puede resultar en falsa negativa, por lo cual debe evitarse biopsiar esta área, con excepción de la variedad localizada. Sin embargo Weigand y cols, (33) demostraron que la IFD es menos útil como ayuda diagnóstica -

en penfigoide buloso localizado entre piernas que en penfigoide buloso generalizado; basando estas afirmaciones en un estudio de 44 pacientes con penfigoide buloso. Gammon y cols -- (3) utilizando IFD en 22 pacientes con penfigoide buloso y Epidermolisis Ampollosa Adquirida con cuadro clínico e His topatológico muy parecido, utilizaron una técnica con cloruro de Sodio 1m1/L, demostrando que la IgG aparece en la dermis en Epidermolisis y predominantemente o exclusivamente a nivel epidermico en penfigoide buloso, lo que facilita su diferenciación

D<sub>2</sub>) Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

Por medio de la IFI aproximadamente 70% de pacientes con -- penfigoide buloso presentan anticuerpos circulantes tipo -- IgG antimembrana basal: sin embargo también se han reportado anticuerpos IgE e IgA con menor frecuencia. Aproximadamente 10% de los pacientes no presentan estos anticuerpos - circulantes, pero los pacientes demuestran complemento a -- nivel de la zona de la membrana basal, sugiriendo que el - complejo anticuerpo-complemento está presente. No existe - correlación entre los títulos de anticuerpo y la actividad\_ de la enfermedad como lo demuestra el reporte realizado por Muramatsu y cols, (20).

D<sub>3</sub>) Microscopía Inmunoeléctronica (MIE)

Los estudios de MIE demuestran depósitos de IgG a nivel de\_ lamina lucida y hemidesmosomas. Mutasin y cols, demostrarán que la intensidad de fluorescencia de la zona de la membrana basal por anticuerpos de penfigoide buloso que se unen a los hemidesmosomas es mayor que la inducida por los anticuerpos directamente contra la lamina lucida (13).

E) MICROSCOPIA ELECTRONICA:

Los estudios de ampollas elevandose sobre la piel normal de muestran adelgazamiento focal de la membrana basal, disgregación de filamentos y separación dermoepidermica a nivel - de la lamina lucida. Las ampollas que se elevan sobre una\_ piel eritematosa demuestran daño más extenso de la membrana basal, incluyendo desintegración de la misma, fragmentación fibrilar y de hemidesmosomas así como de las células - basales. (11).

F) LABORATORIO CLINICO:

Básicamente lo que se solicita es una biometría hemática, - para descartar eosinofilia, y un perfil de inmunoglobulinas séricas, con solicitud de IgE total.

G) LABORATORIO DE INVESTIGACION:

G<sub>1</sub>) Penfigoide Buloso en Modelos Animales:

El penfigoide murino es posible por medio de la aplicación de suero de ~~paciente~~ con penfigoide buloso a animales de -- experimentación; realizando posteriormente biopsia de piel en tales animales encontrándose IgG y complemento a nivel - de la zona de la membrana basal en la piel con lesiones bulosas.

G<sub>2</sub>) Determinación del Antígeno del Penfigoide Buloso:

Este antígeno se localiza extracelularmente en la lamina -- lucida e intracelularmente asociado a los hemidesmosomas, - por lo que ha sido posible identificarlo por medio de anticuerpos monoclonales en los cultivos de queratinocitos.

H) COMENTARIOS SOBRE EL DIAGNOSTICO:

Actualmente el diagnóstico de Penfigoide Buloso se puede es tablecer por medio de un interrogatorio y exploración física adecuados, así como un estudio Histológico con microscopía de luz, donde por medio de tinción de hematoxilina y -- eosina se observara una ampolla subepidermica con un infiltrado discreto o con abundantes eosinofilos, dependiendo es ta variación del eritema o no de la piel sobre la que se -- eleva la ampolla.

El resto de estudios para ayuda diagnóstica tales como Microscopía Electrónica, Inmunofluorescencia Directa, Inmunofluorescencia Indirecta, Microscopía Inmunoeléctronica, Determinación del Antígeno y la producción en animales de esta enfermedad, se debe reservar para centros donde se tengan los recursos humanos y materiales para su realización, - no considerandolos de vital importancia para establecer el diagnóstico definitivo.

## 10.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras patologías que se acompañan de ampollas subepidérmicas como las siguientes:

### a) Penfigoide Cicatricial.

La edad promedio de presentación es de 50 a 80 años, -- las lesiones se presentan con mayor frecuencia en mucosa oral, conjuntiva, llegando a ocasionar entropión, - ulceración corneal y eventualmente ceguera. Una cuarta parte de los pacientes presentan lesiones cutáneas, con ampollas tensas, el prurito es un síntoma poco común. Se ha encontrado una alta incidencia con HLA B12 en pacientes con lesiones oculares. Histológicamente se observa una ampolla subepidérmica con eosinófilos; por IF Directa se demuestra un depósito lineal de IgG y C3 en 80-90% de los pacientes; la IF Indirecta detecta IgG circulantes en 20-30% de los pacientes; por Inmuno-electrónica es posible detectar inmunorreagentes en la lamina lúcida.

La enfermedad presenta un curso crónico y el tratamiento de más utilidad son los esteroides y/o inmunosupresores o diaminodifenilsulfona. El penfigoide cicatricial se puede diferenciar del penfigoide buloso ya que el antígeno se localiza a nivel más bajo en la lamina lúcida. La variedad de penfigoide cicatricial Brunstín Perry se caracteriza por la ausencia de lesiones mucosas y por la presencia de ampollas que se presentan en forma intermitente generalmente agrupadas y se limitan a cabeza y cuello dejando áreas atroficas.

(13,18,21,24,35).

### b) Herpes Gestacional.

La edad de presentación es de 15 a 45 años; es una enfermedad vesiculoampollosa del embarazo que puede ocurrir en cualquier etapa del mismo, entre el 2do. mes de gestación y primera semana postparto, pero es más frecuente al inicio del 2do. trimestre. Las lesiones

son más frecuentes en abdomen y extremidades y se caracteriza por ampollas y/o vesículas, que se acompañan de un intenso prurito, (exacerbándose con la ingesta de anticonceptivos orales); se ha observado una mayor incidencia en relación con HLA A1, B8 y DR3. Histológicamente se observa una ampolla subepidérmica, rica en eosinófilos; por IF Directa se presenta un depósito lineal en 30% de IgG en los pacientes y de C3 en un 100% de los mismos. La IF Indirecta detecta el llamado factor de herpes gestacional hasta en un 25-50% de los casos. Esta enfermedad se resuelve espontáneamente postparto, pero existen recurrencias en los embarazos subsecuentes. El tratamiento básicamente con esteroides. - Katz la considera una enfermedad independiente del penfigoide buloso por varias razones: En primer lugar el herpes gestacional ocurre en mujeres embarazadas jóvenes por cortos períodos de tiempo; se exacerba con anticonceptivos orales, la histología muestra queratinocitos basales necróticos y además de que los anticuerpos demostrados en esta patología fijan más fácilmente complemento en comparación con los anticuerpos del penfigoide buloso. (21).

c) Dermatitis Herpetiforme.

La edad promedio de inicio de esta patología es entre los 20 y 50 años. La distribución de las lesiones es simétrica y principalmente sobre áreas de flexión como cuello, codos, rodillas y espalda, las lesiones tienen un aspecto polimorfo, pudiéndose observar pápulas, vesículas y ampollas pequeñas, todo ello acompañado de un intenso prurito, las lesiones se exacerbaban al ingerir alimentos que contienen gluten. Un 8% de los pacientes tienen síntomas clínicos de enteropatía por gluten y enfermedad de Graves Basedow. Se ha observado una alta incidencia con HLA A1, B8 y DR3. Un 80% a 90% de los pacientes presentan depósitos granulares de IgA e histológicamente es frecuente observar la presencia de microab

cesos de polimorfonucleares en las papilas dèrmicas. - Por IF Directa en un 80-90% de los casos existe deposito granular de IgA y en un 10-20% el deposito es lineal. En la IF Indirecta, se detectan anticuerpos circulantes de la clase IgA en un 2% de los pacientes con deposito granular y en un 30% de los pacientes con deposito granular presentan inmunorreactantes en sublamina densa, - mientras que el patrón lineal los inmunorreactantes se presentan a nivel de lamina lucida o sublamina densa; - su curso clínico es con remisión y exacerbación. El tratamiento va encaminado a una dieta libre en gluten y la administración de sulfas. (13,21).

d) Epidermolisis Ampollosa Adquirida.

La edad de inicio de esta patología es generalmente entre los 40 y 80 años, presentandose las lesiones en una distribución acral, afectandose también las superficies extensoras de las extremidades. Las ampollas se acompañan de un moderado a severo prurito. Se ha visto asociación con Diabetes Mellitus y enfermedad intestinal inflamatoria. Desde el punto de vista histológico se observa una ampolla subepidermica rica en neutrofilos. - Por IF Directa se pone de manifiesto un deposito lineal de IgG en un 100% de los pacientes y ocasionalmente se pueden encontrar un deposito de IgA, IgM y C3. Por - - IF Indirecta un 25 a 75% de los pacientes tienen IgG -- circulantes. La inmunoelectronica demuestra inmunorreac-- tantes en lamina densa y sublamina densa. La evolución de la enfermedad es hacia la cronicidad y frecuentemente existe una resistencia a la terapeutica con esteroides y/o inmunosupresores. Está enfermedad puede simu-- lar algunas de las enfermedades ya comentadas, por lo - - cúl el diagnóstico de exclusión es obligatorio. (13,21).

## 11.- TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.

El Penfigoide Buloso generalmente es un enfermedad benigna, con curso autolimitado. A pesar de ésto en la mayor parte de los pacientes es necesario el uso de algunos agentes terapéuticos con la finalidad de acortar el curso de la dermatosis.

La base del tratamiento es la administración de glucocorticoides sistémicos, los cuales con sus efectos antiinflamatorios, inhibición de la liberación de enzimas lisosomales, inhibición de la quimiotaxis de leucocitos e inhibición de la diferenciación de los linfocitos B, evitan la formación de las ampollas. En el caso de enfermedad generalizada se puede utilizar Prednisona a una dosis de 1 mg/kg/día, administrando 2/3 de la dosis por la mañana y 1/3 de la dosis por la tarde para evitar alterar el ciclo circadiano.

En pocos casos rebeldes al tratamiento con esteroides y DDS, se pueden utilizar agentes citotóxicos tales como la azatioprina y ciclofosfamida.

La azatioprina es un derivado del 6-Mercaptopurina, perteneciendo a la clase de purinas. Está droga es primariamente de utilidad para inmunosupresión más que quimioterapia en el cáncer. Su función parece consistir en suprimir la inmunidad celular más que la inmunidad humoral. La azatioprina es ahora la droga inmunosupresora más utilizada para enfermedades autoinmunes tales como el penfigoide buloso. La droga es considerada de baja acción, siendo su efecto alcanzado hasta las 6a u 8a. semana de terapéutica y un cambio de terapéutica no debe considerarse hasta la 12a semana de administración.

Los efectos de inmunosupresión pueden persistir por meses después que la droga se ha suprimido. La dosis usual oral es de 1 mg/kg/día la cuál se puede incrementar a razón de 0.5 mgs/kg/día después de un intervalo de 6 a 8 semanas si no existen datos de toxicidad y sí

el paciente no ha respondido a dosis bajas. Se puede administrar a razón de 0.5 mg/kg/día cada 4 semanas, -- hasta un máximo de dosis de 3 mg/kg/día. La droga se puede administrar una vez al día, o dividida en dos dosis al día, para ayudar a evitar trastornos gastrointestinales. Este medicamento se ha utilizado como monoterapia o en combinación con esteroides sistémicos, dependiendo de la evolución clínica del paciente, con disminución paulatina del esteroide e incremento paulatino -- ya comentado de la azatioprina, hasta obtener buena respuesta clínica. La Azatioprina es generalmente utilizada para enfermedad severa y refractaria y la relación riesgo/beneficio debe ser bien valorada. Existen contraindicaciones para el uso de esta droga, tales como hipersensibilidad a la misma y embarazo, por lo cual deben tenerse presentes estos efectos al intentar su aplicación clínica. Los efectos adversos de la droga pueden ser el origen de neoplasias como linfoma, leucemia, cancer de mama o carcinoma escamoso de la piel, especialmente en pacientes previamente tratados con agentes alquilantes. Pueden presentarse alteraciones hematológicas como leucopenia (muy común), y trombocitopenia. A nivel gastrointestinal, náusea o vómito en cerca de -- 12% de los pacientes, pancreatitis por hipersensibilidad y hepatitis tóxica en menos del 1% de los pacientes, -- siendo reversible el daño hepático al suspender la droga. Diarrea y esteatorrea se observan en menos del 1% de los pacientes. Reacciones adversas como rash morbiliforme, debilidad muscular, fiebre y artralgias, se presentan en menos -- del 1% de los pacientes. Debe tenerse precaución al administrar la droga en pacientes con gota, ya que el alopurinol inhibe el metabolismo de la azatioprina. El daño renal disminuye su -- excreción, el daño hepático disminuye su metabolismo. -- Las infecciones presentes se pueden exacerbar con la --

administración de la droga.

El seguimiento de laboratorio recomendable al utilizar esta droga como base terapéutica es el siguiente: antes del tratamiento debe solicitarse Biometría Hemática completa con diferencial, química sanguínea, exámen general de orina, intradermorreacción de PPD, así como un exámen clínico completo. La 1a., 2da., y 3ra. semanas: se solicita Biometría Hemática Completa con diferencial. La 4a. semana; Biometría Hemática completa con diferencial y Química sanguínea. La 6a. semana: Biometría Hemática completa con diferencial. La 8a. semana: Biometría Hemática completa con Química sanguínea. Posteriormente se pide Biometría Hemática completa y Química sanguínea cada 4 u 8 semanas mientras dure el tratamiento. Periódicamente debe hacerse un exámen clínico completo examinando nodulos linfáticos y también periódicamente, debe buscarse sangre oculta en heces, determinar amilasa sérica y llevar a cabo Rx de tórax. La azatioprina interactiva con otras drogas tales como el alopurinol. Este medicamento inhibe el metabolismo de la azatioprina, por lo cual se debe disminuir la dosis al 25%. La asociación con otros agentes inmunosupresores pueden acentuar la depresión de la médula ósea, causar infecciones o neoplasias. Cuando se aplican vacunas de virus vivos la azatioprina favorece la replicación viral. La administración concomitante con succinilcolina acentúa el bloqueo neuromuscular, mientras que con d-tubocurarina y pancuronio antagoniza el bloqueo neuromuscular. Todos estos parámetros deben tenerse en consideración al momento de utilizar la azatioprina. (25).

La ciclofosfamida es un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada que actúa primariamente más por sus metabolitos que por sí misma, es absorbida en un 75 % en el tracto gastrointestinal, y se distribuye en todo el organismo, incluyendo el cerebro. Es metabolizada en el hígado y entre el 10 a 20% de la droga es eli-

minada por la orina. La vida media es de 2 a 10 Hrs. - Su mecanismo de acción es afectando la replicación del DNA nuclear y su efecto sobre la inmunidad celular es - menos marcado que la inhibición de la inmunidad humoral. Esta droga se puede utilizar sola o en combinación con esteroides sistémicos, teniendo la ventaja de disminuir la dosis de esteroide cuando este no ha sido tolerado, - cuando no existe respuesta terapéutica, o suspenderlo - definitivamente cuando existe contraindicación para su uso.

Los pacientes deben tener en sangre más de 3,000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ , con un total de neutrófilos de más de -- 1,000  $\text{mm}^3$ , antes de iniciar la terapéutica con ciclofosfamida.

El rango terapéutico es de 1 a 5 mg/kg/día (generalmente se usan dosis de 2-3 mg/kg/día para enfermedades no malignas). La dosis más recomendada en dermatología es de 50 a 200 mgs/día administrada por la mañana con ingesta abundante de líquido para evitar cistitis. La -- respuesta terapéutica puede no ocurrir hasta la 6a. semana de tratamiento. Existen contraindicaciones que l<sub>i</sub>mitan su uso tales como: embarazo (teratogénico) e h<sub>i</sub>persensibilidad a la droga, se ha reportado (reacción - cruzada con clorambucil).

Los efectos colaterales de la droga pueden ser a varios niveles, desde el punto de vista hematológico se observa leucopenia y trombocitopenia en pocos casos, aplasia medular reversible y anemia. A nivel gastrointestinal, anorexia, náusea y vómito hasta en un 70% de los pacientes. A dosis elevadas con poca frecuencia puede observarse colitis hemorrágica. (con altas dosis, pero con - baja frecuencia se presenta hepatotoxicidad). Desde el - punto de vista dermatológico se aprecia alopecia en 5 a 30% de los pacientes, urticaria, úlceras orales, e h<sub>i</sub>perpigmentación de uñas o piel. En aparato cardiovascular puede haber Miocardiopatía. En aparato respirato--rio puede haber manifestaciones de pneumonitis y fibrosis intersticial, se ha reportado un riesgo elevado de - cancer de vejiga, leucemia, linfoma no Hodgkin, y carci

noma epidermoide de la piel. En aparato Genitourinario puede presentarse azospermia, amenorrea y cistitis hemorrágica en 5 a 40% de los pacientes. Puede haber otros efectos colaterales como fiebre, anafilaxis, disfunción cerebral transitoria, intoxicación con agua y secreción inapropiada de hormona antidiuretica. Se debe tener -- precaución al momento de utilizar la droga con la presencia de infecciones, deterioro en la función hepática (por disminución del metabolismo de la droga) y función renal anormal ( ya que se disminuye la excreción del medicamento).

El monitoreo de laboratorio al utilizar la droga es el siguiente, en la fase de pretratamiento, exámen clínico completo, Biometría Hemática completa con diferencial - (BHCD), Química sanguínea y exámen general de orina. -- Semanalmente: BHCD y exámen general de orina, (suspendiendo tratamiento si existe eritrocitos). Después de 3 - meses de tratamiento estos exámenes se solicitan en forma bisemanal. Mensualmente es necesaria la Química sanguínea. Entre las interacciones con otras drogas se sabe que el alopurinol aumenta la toxicidad de la ciclo-- fostamida así como de agentes anestésicos como halotano, óxido nitroso y succinilcolina. El cloranfenicol disminuye el metabolismo de la ciclo de la ciclofosfamida. - La Doxorubicina incrementa la toxicidad cardiaca de -- este inmunosupresor. Frente a vacunas virales disminuye la respuesta inmune y los barbituricos incrementan - la leucopenia y el metabolismo hepático de la ciclofosfamida).

En el tratamiento del Penfigoide buloso la ciclofosfamida es menos popular que las drogas previamente mencionadas (esteroides sistémicos y azatioprina). Esto se debe a que la ciclofosfamida presenta mayor toxicidad en medula ósea y problemas hemorrágicos en vejiga, así como un incremento en el origen de enfermedades malignas. (25).

En el penfigoide buloso localizado frecuentemente se observa buena respuesta al tratamiento con esteroides tópicos. Westerhof y cols (34) utilizarón la vía cutánea para la aplicación de depropionato de clobetasol en 10 pacientes con penfigoide buloso generalizado, la forma de aplicación fué 2 veces al día por un espacio de 2 -- semanas. La completa epitelización se observo en la mayoría de los casos dentro de un plazo de tratamiento de 7 a 14 días. Posteriormente los pacientes fuerón tratados con esteroides tópicos menos potentes con su seguimiento de 5 semanas a 13 meses, y los resultados de este estudio demostraron que 7 de 10 pacientes permanecieron en remisión completa dentro de un rango de 1 a 10 - meses. En un paciente la enfermedad se exacerbó, por lo que el esteroide tópico no se suspendió. Lo más importante en este estudio fue que la supresión suprarrenal no se observo después de 1 mes de tratamiento, con dipropionato clobetasol en contraste con lo que sucede con los esteroides sistémicos. Este estudio demuestra la utilidad del esteroide tópico como tratamiento en el penfigoide buloso generalizado.

Milligan y cols, (19) reportarón la utilidad de cloram-bucil asociado a esteroide sistémico en un total de 26\_ pacientes con penfigoide buloso, de los cuales unicamente 23 terminaron el esquema terapéutico por un espacio\_ de 5 meses. Los resultados fueron alagadores sin embar\_ go, como efecto colateral se presentó trombocitopenia - en un 30% de los pacientes.

La sulfapiridina o la diaminodifenilsulfona (DDS) a razón de 100 mgs x día, solas o en combinación con este-- roides sistémicos se han utilizado con gran exito tera-- péutico, siendo remarcables los efectos colaterales de\_ la DDS como son anemia hémolitica y más raramente meta-- homoglobulinemia y sulhemoglobulinemia. El mecanismo de -- acción de la DDS es desconocido, sin embargo en la ac-- tualidad existen estudios que demuestran la interferen-

cia del sistema de la mioperoxidasa, primordialmente a nivel de los polimorfonucleares. (6).

Se ha utilizado plasmaferesis en asociaci3n con esteroides sist3micos, con resultados variables. (21).

Thivolet y cols. en 1985, reportaron la utilidad de la ciclosporina como inmunosupresor, en 2 pacientes con -- penfigoide buloso, sin embargo son necesarios m1s estudios para comprobar la efectividad de la ciclosporina -- en esta enfermedad.

La respuesta terap3utica se valorara con observaci3n -- cl3nica, y cuando es posible por la presencia de los --- anticuerpos en piel y suero. Una vez que los anticuerpos desaparecen, las dosis terap3uticas se disminuyen -- gradualmente, siendo necesarios entre 4 y 6 meses de -- tratamiento.

#### PRONOSTICO:

Lever reporto el curso natural de la enfermedad en 30 - pacientes adultos sin tratamiento y el per3odo de seguimiento fu3 de 3 a 15 a1os, falleciendo 8 de estos pa---- cientes (27%). En este estudio, la edad demostr3 ser - en factor pron3stico importante para la mortalidad la - cual fu3 m1s elevada en pacientes mayores de 65 a1os.

De los 30 pacientes estudiados, 11 (37%) presentar3n remisi3n expontanea despu3 de 3 a 38 meses de padecer la enfermedad, con una media de 15 meses para la evoluci3n\_ expontanea. La duraci3n m1s prolongada fu3 de 8 a1os -- en un paciente quien fallecio por una causa ajena al -- penfigoide buloso, y al momento de la muerte su enfermedad se encontraba activa. (30).

Harish y cols. (6) mencionan una posible recurrencia en 15 a 20 % de los pacientes. Pye y cols. (24) refieren - que un tercio de los pacientes ancianos fallecen sin -- tratamiento, dependiendo m1s que nada del grado de desnutrici3n asociado.

#### IV CASO CLINICO

Se presenta un caso clínico de paciente estudiado y tratado en el nuevo Hospital Juárez de México SSA de julio de 1991 a - - septiembre de 1992, por el Servicio de Dermatología, perteneciente a la División de Medicina Interna de este Hospital.

#### FICHA DE IDENTIFICACION

Femenino de 83 años, casada, originaria de Guadalajara, Jalisco. Residente del Estado de Hidalgo desde hace 25 años, con escolaridad 6º año de primaria, dedicada a labores del hogar.

#### ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Padre finado por Tuberculosis Pulmonar.

#### ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS

Nivel socioeconómico medio, habitación adecuada contando con todos los servicios de urbanización, sus hábitos higiénicos - regulares; alimentación rica en hidratos de carbono, con regular ingesta de proteínas, tabaquismo negativo, alcoholismo -- desde los 20 años de edad en forma social a base de brandy, - abstinencia desde hace 15 años.

#### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

Se ignoran Inmunizaciones, sarampión a los 9 años sin complicaciones, hipertensión arterial esencial de 10 años de evolución en control irregular con alfametildopa a dosis de 500 -- mgs/día, sin tratamiento desde hace 4 meses, cirugía abdominal a los 24 años de edad no especificada, sin complicaciones, excresis de catarata en ojo izquierdo hace 5 años, - -- amaurosis de ojo derecho, ignorandose tiempo de evolución y - causa, no existen antecedentes alérgicos, transfusionales o - ingesta crónica de algún otro medicamento.

#### ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS

Menarca a los 14 años. con ritmo 20 X 3, inicio de vida se---

xual activa a los 19 años GV,PIV,CO,AI (se ignora causa), -  
fecha de última regla a los 45 años negando detección oportuna de cáncer.

#### PADECIMIENTO ACTUAL

Lo inicio en forma súbita y sin fenómeno desencadenante hace aproximadamente 3 meses con la presencia de ampollas y ronchas, inicialmente en extremidades superiores para posteriormente extenderse parte baja del abdomen y extremidades inferiores, acompañándose de "comezón" de leve a moderada intensidad, notando en algunas lesiones la ruptura espontánea con salida de material "amarillo-rojizo" y posteriormente con formación de "costras". Por lo anterior acudio con varios facultativos recibiendo medicamentos diversos no especificados sin mostrar mejoría, por lo cual acude a este Hospital.

#### EXPLORACION FISICA

Signos vitales: TA: 130/80, FC 84 x min. FR: 22 x min. T. 37°C  
Alerta, conciente, cooperadora, en cara con coloración blanquecina de globo ocular derecho, cuello sin compromiso, precordial: choque de la punta 5º espacio intercostal izquierdo y 2 cms por fuera de línea media clavicular izquierda, no femito, a la auscultación soplo sistólico en foco mitral --- GII/IV, con irradiación axilar; soplo sistólico en foco tricuspideo que aumenta con maniobra de Rivera-Carballo, pulmones sin compromiso, abdomen sin datos de irritación peritoneal, no visceromegalias, peristaltismo presente.  
Aparato genitourinario normal, exploración neurológica: amaurosis derecha, resto de la exploración normal.

#### HISTORIA CLINICA DERMATOLOGICA

##### TOPOGRAFIA

Dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades. De cabeza afecta piel cabelluda; tronco todas sus caras, las extremidades todas sus caras.

## MORFOLOGIA

Dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por ampollas - de contenido hemorrágico, otras con líquido seroso de un centímetro a varios centímetros, con base eritematosa.

## RESTO DE PIEL Y ANEXOS

Uñas engrosadas en ambos pies, con coloración amarillenta, -- planta de pies con escama fina.

## OTROS DATOS

Hipertensión arterial esencial de 10 años de evolución en control irregular con alfametildopa 500 mgs/día, desde hace 4 meses sin control. Amaurosis derecha.

## OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

Se ignora.

## EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Biopsia de piel: realizada en área de flexión en brazo, reportando ampolla subepidérmica en su interior con presencia de - eritrocitos, eosinófilos e histiocitos, epidermis normal. En la dermis papilar hay eosinófilos e infiltrado linfoplasmocitario.

Examen de laboratorio: BHC, QS, ES, PFH, TP, TPT, EGO, dentro de límites normales.

Electrocardiograma: en ritmo sinusal, FVM 85 x min, con crecimiento ventricular izquierdo.

Telerradiografía de toráx: cardiomegalia GII, aortoesclerosis

DIAGNOSTICO CLINICO: Penfigoide Buloso Generalizado.

## DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO INTEGRAL

Penfigoide Buloso Generalizado

Tiña de los pies

Onicomiasis

Amaurosis ojo derecho

Cardiopatía Hipertensiva Controlada

#### TRATAMIENTO

Baño coloide, 2 veces al día

Hidroxicina 10 mgs c/8hrs.

Prednisona (1mg/kg de peso): 50 mgs/día

Diaminodifenilsulfona (DDS): 100 mgs/día

Propionato de clobetasol tópico: 2 veces al día por 15 días -  
y una vez al día por 15 días más

Suplemento de potasio oral: 20 mEq/día

Antiácidos, protectores de mucosa gástrica

#### EVOLUCION CLINICA

La paciente con evolución clínica satisfactoria a las 2 semanas de tratamiento, por lo cual se inicio con reducción paulatina de prednisona, hasta una dosis de 2.5 mgs/día al 4º mes de tratamiento. Al término de la aplicación tópica de propionato de clobetasol se manejo con Hidrocortisona tópica 2 veces al día por 1 mes más. Se continuó con la misma dosis de Diaminodifenilsulfona (100 mgs/día). No se presentaron efectos colaterales con los medicamentos y el control de exámenes de laboratorio (BHC, QS, ES, PFH, TP, TPT, EGO) dentro de límites normales.

A partir de diciembre 91 la paciente asintomática y sin ningún tratamiento hasta mayo de 1992.

Junio de 1992, acude al servicio de Urgencias de este Hospital por cuadro abdominal agudo de 4 hrs de evolución, es intervenida quirúrgicamente encontrandose oclusión intestinal baja ( a 40 cmts de valvula ileocecal) debida a bridas - - - post-quirúrgicas con compromiso tipo vascular reversible. Se realizó liberación de bridas y asas intestinales, su evolución postoperatoria satisfactoria, siendo egresada a finales del mismo mes.

Julio de 1992, acude nuevamente al servicio de dermatología por presentar recaída del penfigoide buloso en tronco y extremidades, se reinicio tratamiento a base de:

Baño coloide prednisona 50 mgs/ día, DDS 100 mgs/día; propio

nato de clobetasol tópico: 2 veces al día por 1 mes, suplemento de potasio y antiácidos protectores de mucosa gástrica.

Agosto de 1992, evolución satisfactoria, involución total de las ampollas, solo manchas residuales, se disminuye prednisona 40 mgs/día, DDS 100 mgs/día, se suspende esteroide tópico.

Los exámenes de laboratorio dentro de límites normales.

Septiembre de 1992, asintomática, el control de laboratorio - dentro de límites normales, se continúa con DDS 100 mgs/día y disminución paulatina de esteroide.

**ASPECTO CLINICO**

**PRE-TRATAMIENTO**

**POST-TRATAMIENTO**

## V DISCUSION DEL CASO CLINICO

Se trata de una paciente en la novena década de la vida, portadora de hipertensión arterial esencial de 10 años de evolución con control irregular a base de alfametildopa y sin tratamiento desde hace 4 meses, así como amaurosis de ojo derecho de tiempo no especificado, además de combe positivo por la rama paterna.

La paciente presenta inicio tórdio por Penfigoide Buloso, ya que si bien es cierto que esta entidad es de personas ancianas, el pico de presentación como se comentó en la revisión previa, es entre los 60 y 75 años de edad. La paciente no había ingerido previamente alguna droga, a excepción de alfametildopa, la cual no se ha implicado en la patogénesis del penfigoide buloso, por lo que es poco factible que este medicamento esté implicado como factor desencadenante de esta entidad.

La paciente presentó el cuadro clínico característico de Penfigoide buloso, con la formación de ampollas tensas en la topografía más frecuente como es tronco y extremidades, así como afectación de piel cabelluda y mucosa oral. Esta es la variedad más común y es llamada penfigoide buloso generalizado, acompañándose además de prurito, que como comenta Jórdon, puede asociarse a esta entidad.

Como ayuda diagnóstica se realizó biopsia a nivel del area de flexión del brazo, sitio donde parece presentarse la mayor expresión antigénica; la microscopia de luz con tinción de hematoxilina y eosina reporto una ampolla subepidérmica, con la presencia en su interior de eritrocitos, eosinofilos e histiocitos, con epidermis normal. Estos hallazgos histológicos así como el cuadro clínico son suficientes para apoyar el diagnóstico de penfigoide buloso. Si bien es cierto que existen otros elementos como ayuda diagnóstica tales como: microscopia electrónica, Inmunofluorescencia Directa, Inmunofluorescencia Indirecta y Microscopia Electrónica, no son esenciales para el diagnóstico, además que en nuestro Hospital no conta-

mos con estas pruebas diagnósticas.

La base principal del tratamiento fué con esteroides sistémicos (prednisona 1 mgs/kg/día) fraccionando la dosis para evitar alteraciones del ciclo circadiano, así como la asociación de esteroide tópico (propionato de clobetasol) como lo reportó Westerhof y cols, en penfigoide buloso generalizado, así como la asociación con DDS. El control subsecuente no demostró efectos colaterales de estos medicamentos y se observó -- mejoría clínica en forma significativa después de 30 días de tratamiento.

No se documentó asociación con neoplasia y el diagnóstico integral unicamente estableció cardiopatía hipertensiva controlada asociada, así mismo por exploración física y antecedentes no se documentó alguna otra enfermedad asociada. Los exámenes de laboratorio se encontraban dentro de límites normales y no se encontró eosinofilia que ocurre en el 50% de los pacientes con esta patología, no se realizó determinación de IgE.

La paciente permaneció asintomática por espacio de 6 meses -- sin tratamiento, posteriormente presentó cuadro abdominal agudo secundario a bridas postquirúrgicas (recordemos intervención quirúrgica a los 24 años de edad) con evolución clínica satisfactoria, sin embargo esto precipitó la recaída del penfigoide buloso, que como comenta Harish y cols, se puede presentar en 15 a 20 % de los pacientes. La paciente reinició manejo con esteroides y al mes de tratamiento se encontraba - practicamente asintomática y sin efectos colaterales del medicamento.

Por lo anterior consideramos que su pronóstico puede ser bueno a pesar de la recaída. Otro factor asociado a buen pronóstico es la ausencia de efectos colaterales a los medicamentos.

## VI CONCLUSIONES

La dermatología ha avanzado en forma notable en los últimos - 25 años en el campo de la inmunología.

Existen diversas enfermedades ampollas, las cuáles inicialmente se consideraban como una sola entidad. En 1953 Lever -- realiza la diferenciación del Penfigoide Buloso como entidad única, diferente a otras enfermedades ampollas específicamente diferente al penfigo vulgar.

En 1965 Beutner, y Jordón en 1967 definen la inmunopatología del Penfigoide buloso, lo cual reafirma las observaciones realizadas por Lever al considerar esta entidad nosológicamente diferente al resto de las enfermedades ampollas.

El Penfigoide Buloso es una enfermedad ampollas de origen -- autoinmune, con una edad de presentación entre los 65 y 75 -- años, sin embargo en la infancia se puede observar esta entidad. La distribución de las lesiones en la mayoría de los ca sos es en forma generalizada, afectando áreas de flexión de brazos, piernas, tronco e ingle. La forma localizada de esta entidad se presenta en un 15-30 % de los casos, existiendo -- además variantes clínicas poco comunes, tales como: nodular, - vegetante, papular, hiperqueratósica y eritrodérmico. Básica mente el tipo de lesión es una ampolla tensa y el prurito pue de ser un fenómeno acompañante de intensidad variable.

Existen factores que pueden exacerbar las lesiones como luz - ultravioleta, PUVA, ciertas drogas como furosemide y penicilina, no existiendo condiciones asociadas, ni encontrando alteraciones en incidencia en cuanto a grupo racial, situación geográfica, sexo o factores genéticos.

Histológicamente se caracteriza por ampollas subepidérmicas - con eosinofilos, sin embargo pueden presentarse neutrofilos y linfocitos si la reacción inflamatoria es severa, o bien baja concentración celular si existe pobre respuesta inflamatoria.

Los estudios de inmunofluorescencia directa demuestran depósi

tos de IgG en la zona de membrana basal en un 50 a 90 % de los pacientes y depósito lineal de C3 en 80-100 % de los casos.

Los estudios de Inmunofluorescencia Indirecta demuestran anticuerpos circulantes del tipo IgG en un 70 % de los pacientes y en un menor porcentaje de IgA (10%). Es menos común la presencia de IgE.

La microscopia Inmunoeléctronica demuestra depósito de IgG a nivel de lamina lucida y hemidesmosomas.

La interracción celular lleva a la vía final en la formación de la ampolla, el anticuerpo reacciona con el antígeno de la zona de la membrana basal con un peso molecular de aproximadamente 220,000 Daltons, con la activación del complemento por la vía clásica y alterna. Los componentes del complemento C3a y C5a actúan además como anafilotoxinas con la consiguiente degranulación de la célula cebada con liberación de histamina, factores quimiotácticos de linfocitos y eosinófilos, así como liberación de enzimas lisosomales causando daño tisular con la consiguiente formación de la ampolla subepidérmica.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con Penfigoide Cicatricial, herpes gestacional, dermatitis herpetiforme y epidermolisis ampollosa adquirida, todas ellas con ampollas subepidérmicas, pero con manifestaciones clínicas e inmunológicas diferentes.

El tratamiento base consiste en la administración de esteroides sistémicos, sin embargo la aplicación de esteroide tópico puede dar buenos resultados clínicos, en asociación con el esteroide sistémico, o bien cuando esté último no sea bien tolerado por la vía oral.

Estos medicamentos se pueden utilizar en forma combinada con sulfapiridina, diaminodifenilsulfona (DDS), drogas citotóxicas como azatioprina y ciclofosfamida, ciclofosfamida y/o plasmáferesis con resultados variables. Resultando la combinación de esteroide sistémico más DDS o bien esteroide sistémico más azatioprina con el mejor resultado terapéutico.

El Penfigoide Buloso es generalmente una enfermedad benigna - ya que existe una baja incidencia con neoplasia asociada. Sin tratamiento un tercio de los pacientes fallecen, 37 % de los casos presentarán remisión espontánea y 50 % remisión completa con tratamiento y del 15 al 20 % presentarán recurrencia.

Consideramos que aún faltan estudios encaminados al mejor entendimiento de la Inmunología de esta entidad, ya que aún --- existen preguntas tales como: ¿Cuál es el factor que dispara la respuesta inmune?. Solo con la investigación constante se podrá tener éxito en el futuro no solo a esta interrogante -- sino de otras más que existen en la Medicina, hoy en día.

## VII BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Anhalt G; Kim S. y cols. Paraneoplastic Pemphigus. *New Engl Me.* 329. 1729. 1990.
- 2.- Cormane, R. Hauge L.S. Immunofluorescence of the Skin. The Interpretation of the Staining of Blood Vessels and Connective Tissue Aided by New Techniques. *Br. J. Derm.* 82; 26. 1970.
- 3.- Gammon WR., Kowalewski C., y cols. Direct Immunofluorescence Studies of Sodium Chloride-Separated Skin in the differential Diagnosis of Bullous Pemphigoid and Epidermolysis Bulosa Acquisita. *J Am Academ Dermatol.* 22. 664. 1990.
- 4.- Hadi SM, Barnetson RSC, y cols., clinical, Histological and Immunological Studies in 50 Patients with Bullous Pemphigoid. *Dermatologica.* 176. 6. 1988.
- 5.- Hamm G. Woznia KD. Bullous Pemphigoid Antigen Concentration in Normal Human Skin in Relation to Body Area and Age. *Arch Dermatol Res.* 280.416.1988.
- 6.- Harish P, Patel, MD, Bullous Pemphigoid. Current Therapy in Dermatology-2.1a. Ed. 58 BC Decker Inc. Philadelphia Pennsylvania. USA. 1988.
- 7.- Hisler B. Blumenthal N y cols., Bullous Pemphigoid in psoriatic lesions. *J. Am Acad Dermatol.* 20. 683. 1989.
- 8.- Hosokawa H, Miyauchi, NH, Asada, Y. Localized Pemphigoid shares the same target antigen as bullous pemphigoid. *Br J of Dermatol.* 125. 73. 1991.
- 9.- Hulstsch N. Lynn L y cols., Autoantibodies From Patients with Localized and Generalized Bullous Pemphigoid Immunoprecipitate the Same 230 Kd Keratinocyte Antigen. *Arch dermatol.* 126.1337.1990.
- 10.- Joost T. Tank B y cols., Causative Agents and Pathogenicity in Iatrogenic Cutaneous Autoimmunity. *Int J Derm.* 26.75. 1987.
- 11.- Jordón RE, Bullous Pemphigoid. Fitzpatrick I Dermatology in General Medicine. 2a. Ed. 318. Mc Graw Hill. United States of America. 1979.
- 12.- Katz A, Rosenthal D y cols. Cell Adhesion Molecules. *Int J - Derm.* 30. 153. 1991.

- 13.- Klaus F. Margot P. Immunodermatology Update: The Immunologically Mediated Vesiculobullous Diseases. *May Clin Proc.* -- 66.187.1991.
- 14.- Korman N. Stanely J. Coexistence of Pemphigus Foliaceus -- and Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol.* 127.387.1991.
- 15.- Kuokkanen K, Helin H. Pemphigoid vegetans: report of a case. *Arch Dermatol.* 117.56.1981.
- 16.- Lever WF. Pemphigus. *Medicine.* 32.1.1953.
- 17.- Lindelöf B, Islam N, Eklund G. Pemphigoid and Cancer. *Arch. Dermatol.* 126.66.1990.
- 18.- Liu H, Su D, Rogers R. Clinical Variants of Pemphigoid. -- *Int. J Dermatol.* 25. 17. 1986.
- 19.- Milligan A, Hutchinson PE. The Use of Chorambucil in the Treatment of Bullous Pemphigoid. *J. Am Acad Dermatol.* 22.796.1990.
- 20.- Muramatsu T, Lida T, Shirai T. Bullous Pemphigoid with Circulating Basal Cell Layer Antibodies. *Arc Dermatol.* 29. -- 722. 1990.
- 21.- Neil K. Bullous Pemphigoid. *J. Am Acad Dermatol.* 16. 907.- 1987.
- 22.- Nemeth A, Klein A y cols. Childhood Bullous Pemphigoid. -- *Arch Dermatol.* 127.378.1991.
- 23.- Peters M, Rogers R. Clinical correlations of linear Iga deposition at the cutaneous basement membrane zone. *J Am Acad Dermatol.* 20. 761. 1989.
- 24.- Pye RJ. Bullous Pemphigoid. Rokk A, *Textbook of Dermatology.* Vol. 2. 4a. Ed. 1619. Blackwell Scientific Publications. -- Oxford London Edinburgh 1986.
- 25.- Rapini R. Cytotoxic Drugs in the treatment of Skin Disease. -- *Int. J. Dermatol.* 30.313. 1991.
- 26.- Razaque AA. Pemphigus. *Clinica in Dermatol.* 1.6.1983.
- 27.- Rogers RS III, Sheridan PJ, Nightingale SH. Desquamative -- gingivitis clinical, histopathologic, immunopathologic and -- therapeutic observations. *J. Am. Acad Dermatol.* 7.729.1982
- 28.- Roit I, Brostoff J, and Male D. Hipersensibilidad tipo II. *Inmunología.* 1a. Ed. 20.1. Gower Medical Publishing. Barcelona España. 1986.

- 29.- Ruocco V.Sacerdoti G. Pemphigus and Bullous Pemphigoid due to Drugs. *Int J Dermatol.* 30,307.1991.
- 30.- Stanley JR. Bullous Pemphigoid. *Dermatol Clinics.* 1,205.1983
- 31.- Tappeiner G.Konrad K. Holubar K.Erithrodermic bullous pemphigoid. Report of a case. *J.Am Acad Dermatol.* 6,489.1982.
- 32.- Venning V. Wojnarowski F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease. a case control study. *Br J. Dermatol.* 123. 439. 1990.
- 33.- Weigand D. Clement M. Direct Immunofluorescence in bullous pemphigoid; effects of extent and location of lesion. *J Am Acad Dermatol.* 20,437.1989.
- 34.- Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical - clobetasol propionate. *J. Am Acad Dermatol.* 20. 458.1989.
- 35.- Yancey K. Lawley T. Immunologically Mediated Skin Diseases. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 12a. Ed. 318 - Mc. Graw Hill. USA. 1991.