

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

33

UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

PENFIGO VULGAR ORAL

TRABAJO DE INVESTIGACION  
REVISION DE CASOS CLINICOS

PRESENTADO POR: DRA. JOSEFINA DE PEÑA ORTIZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARIA TERESA ZAMBRANO DIAZ

MEXICO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2009



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.

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impresa el contenido de mi trabajo recepción

NOMBRE: Josefina de Peña Ortiz

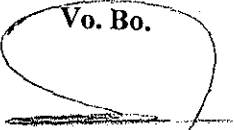
FECHA: 26 - Noviembre - 2002

FIRMA: [Firma]


### Pénfigo Vulgar Oral

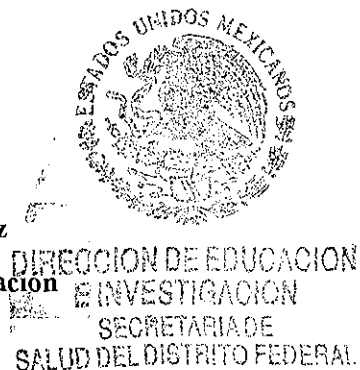
Dra. Josefina de Peña Ortiz

Vo. Bo.

  
Dra. Obdulia Rodríguez R.  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología

Vo. Bo.

  
Dr. Roberto Sánchez Ramírez  
Director de Enseñanza e Investigación



Vo. Bo.



**Dra. María Teresa Zambrano Díaz**  
**Jefa de la Clínica de Enfermedades Bulosas**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

## **DEDICATORIAS**

### ***A Dios.***

Por permitirme vivir

### ***A mi madre.***

Por su ejemplo de valentía y lucha

### ***A Víctor.***

Gracias por amarme y estar a mi lado en todo momento. Te amo

### ***A mis hijos Karlita y Víctor.***

Porque son el mejor regalo que Dios me dio y a través de ellos  
conocí el amor incondicional

### ***A mis amigas.***

Lety: Por ser más que una amiga y compartir alegrías y tristezas todos  
estos años

Angélica gracias por ser mi amiga y apoyarme siempre.

Patricia, Aurora, Rosalía y Norma gracias por darme su amistad.

Un agradecimiento especial a Mireya por toda la ayuda que me brindó.

## **AGRADECIMIENTOS**

***A la Dra. Obdulia Rodríguez R.***

Por su ejemplo constante y sus enseñanzas

***Al Dr. Fermín Jurado Santa Cruz***

Por sus enseñanzas

***A la Dra. María Teresa Zambrano Díaz***

Por su amistad, sus enseñanzas y su tiempo

***Al Ing. José Luis Angeles A., César Castillo y Luis A. González.***

Por la invaluable ayuda que me ofrecieron.

***A todos los pacientes que a través de su enfermedad me enseñan a ser  
mejor persona***

## INDICE

Introducción.....	2
Definición .....	3
Historia .....	3
Epidemiología .....	5
Aspectos Genéticos .....	5
Antígeno del Pénfigo .....	6
Etiología y Fisiopatología .....	7
Clasificación actual del pénfigo .....	10
Cuadro clínico .....	10
Cuadro clínico en mucosa oral .....	12
Manifestaciones de pénfigo vulgar en otras mucosas .....	17
Diagnóstico	
<i>Histología</i> .....	19
<i>Inmunofluorescencia directa</i> .....	21
<i>Inmunofluorescencia indirecta</i> .....	23
<i>Citodiagnóstico</i> .....	23
Diagnóstico diferencial .....	24
Tratamiento .....	26
Evolución y pronóstico .....	32
Presentación de casos .....	34
Protocolo de estudio .....	37
Resultados .....	40
Discusión de los casos.....	57
Conclusiones .....	59
Bibliografía .....	60

## INTRODUCCIÓN

Los pénfigos son un grupo de enfermedades auto inmunes de la piel y membranas mucosas, caracterizadas por ampollas intraepidérmicas debidas a acantolisis e inmunopatológicamente por el hallazgo de autoanticuerpos IgG dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de los queratinocitos.

De este grupo el pénfigo vulgar es el mas frecuente y la mucosa oral puede ser el sitio de presentación inicial en 50 – 70 % de los casos, las lesiones pueden permanecer ahí por semanas, meses o un año antes de diseminarse a la piel; tal condición es definida como ***pénfigo vulgar oral***. Existen informes de pacientes en los que se confinó a ese sitio por cinco a trece años, y es solo el sitio afectado en 50 % de los mismos.

Las lesiones se presentan en mucosa yugal, paladar, encías, lengua, piso de la boca, labios y orofaringe en forma de erosiones o más raramente como ampollas flácidas.

Como es el único sitio de presentación de pénfigo vulgar en algunos pacientes, reviste gran importancia llegar primero a un diagnóstico correcto y así establecer el tratamiento más adecuado. Dentro de éstos existen varias modalidades como son: esteroides orales, inmunosupresores, sulfona o combinación de éstos.

En pénfigos en vías de remisión o con afección gingival los esteroides tópicos como fluocinonida, clobetasol o halobetasol en pasta adhesiva son de gran ayuda.

En nuestro medio se ha prestado poca atención a este tipo de pénfigo por lo cual resulta interesante hacer una revisión del mismo.



## DEFINICIÓN

Los pénfigos son un grupo de enfermedades autoinmunes de la piel y membranas mucosas, caracterizadas histológicamente por ampollas intraepidérmicas debidas a acantolisis e inmunopatológicamente por el hallazgo de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de los queratinocitos.<sup>1,2</sup> En el caso del pénfigo vulgar estos autoanticuerpos están dirigidos contra la desmogleina 3, una glicoproteína de 130Kd de la familia de las cadherinas.<sup>3</sup>

## HISTORIA

Las ampollas son un signo obvio de enfermedad que probablemente atrajeron la atención de los humanos desde que hemos estado concientes de nuestro cuerpo, fueron descritas por los antiguos griegos usando términos como pemphix, pomphos y pompholyx, en el viejo testamento se describió con el término aba bu'oth y los chinos usaron el término pao y tiao pao.

Hipócrates (460 a 370 DC) usó el término fiebre penfigoide para describir un tipo de fiebre, pero la enfermedad que el describió no estaba acompañada por ampollas.<sup>4</sup>

La historia del pénfigo es importante para la serie de ideas que llevaron al entendimiento de las enfermedades ampollosas autoinmunes. De Sauvages en 1760, usó el término pénfigo para describir una enfermedad bulosa y Wichmann en 1791 introdujo algunos de los conceptos que persisten hasta nuestros días.<sup>5</sup>

En 1777 Mc Bride fue el primero que describió un caso de pénfigo vulgar como una enfermedad llamada morbus vesicularis.

## DEFINICIÓN

Los pénfigos son un grupo de enfermedades autoinmunes de la piel y membranas mucosas, caracterizadas histológicamente por ampollas intraepidérmicas debidas a acantolisis e inmunopatológicamente por el hallazgo de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de los queratinocitos.<sup>1,2</sup> En el caso del pénfigo vulgar estos autoanticuerpos están dirigidos contra la desmogleina 3, una glicoproteína de 130Kd de la familia de las cadherinas.<sup>3</sup>

## HISTORIA

Las ampollas son un signo obvio de enfermedad que probablemente atrajeron la atención de los humanos desde que hemos estado concientes de nuestro cuerpo, fueron descritas por los antiguos griegos usando términos como pemphix, pomphos y pompholyx, en el viejo testamento se describió con el término aba bu'oth y los chinos usaron el término pao y tiao pao.

Hipócrates (460 a 370 DC) usó el término fiebre penfigoide para describir un tipo de fiebre, pero la enfermedad que el describió no estaba acompañada por ampollas.<sup>4</sup>

La historia del pénfigo es importante para la serie de ideas que llevaron al entendimiento de las enfermedades ampollosas autoinmunes. De Sauvages en 1760, usó el término pénfigo para describir una enfermedad bulosa y Wichmann en 1791 introdujo algunos de los conceptos que persisten hasta nuestros días.<sup>5</sup>

En 1777 Mc Bride fue el primero que describió un caso de pénfigo vulgar como una enfermedad llamada morbus vesicularis.

Shelley y Crissey expresaron que Robert Willan en 1808 fue el primero en registrar una descripción precisa del pénfigo bajo el nombre de Pompholyx diutinus. En 1860, F. Hebra acuñó el término pénfigo vulgar.<sup>4,6</sup>

La historia moderna del pénfigo empieza con Auspitz registrando los hallazgos histológicos de las ampollas del pénfigo en 1880, acuñando la palabra acantolisis.<sup>4,5,6,7</sup>

En 1894 Nilkolsky describe su famoso signo en un enfermo.

En 1943 Civatte diferenció el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo sobre bases histológicas. En 1953 Lever escribió su monografía sobre pénfigo.

Beutner y Jordan en 1964 describieron los autoanticuerpos en pénfigo por inmunofluorescencia en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo.<sup>4,5,6,7</sup>

La sospecha de que se trataba de enfermedades autoinmunes, sugerida por estudios experimentales in vivo, inició con Inderbitzin y Grob llevando a cabo producción de anticuerpos intercelulares y acantolisis en conejos.

Los estudios de Hashimoto en 1967 sobre los cambios del cemento intercelular vistos por microscopio electrónico contribuyeron al entendimiento del mecanismo de la formación de ampollas.

Por último, la naturaleza patogénica de estos autoanticuerpos fue demostrada en el ratón por Anhalt y Díaz en 1982.<sup>4</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El pénfigo es una enfermedad rara con una incidencia de 0.5 a 3.2 casos por 100,000 personas por año.

Ocurre en todos los grupos raciales, aunque los judíos, sobre todo los ashkenazi presentan una alta incidencia.<sup>2,4,8</sup>

Ambos sexos se encuentran afectados por igual, aunque algunos estudios muestran ligero predominio en las mujeres, sobre todo en los que solo presentaron casos con afección oral.<sup>8,9</sup>

Aunque el pénfigo vulgar es más frecuente entre la cuarta y sexta décadas de la vida, se han descrito 14 casos en el mundo de pénfigo vulgar en neonatos, en 2 de éstos la madre tenía pénfigo vulgar oral.<sup>10,11</sup> En lo que se refiere a los adolescentes, un poco más de 30 casos se han encontrado en la literatura, siendo los 14 años la edad en que con mayor frecuencia se inicia la enfermedad.<sup>12,13</sup>

Los casos de pénfigo vulgar familiar son raros,<sup>2,5</sup> Beutner y Chorzelski en su estudio de factores etiológicos encontraron una prevalencia de 0.85%,<sup>14</sup> y solo algunos casos en familiares de primer grado han sido descritos.<sup>14,15</sup>

## **ASPECTOS GENÉTICOS**

Los estudios de población de pacientes afectados con pénfigo vulgar indican que los HLA están ligados con la susceptibilidad a la enfermedad, se han encontrado alteraciones específicas de la región hipervariable de la cadena  $\beta_1$  de los genes de los HLA de Clase II, tales alteraciones están relacionadas al DRBI\*0402 el cual es un subtipo del HLA DR<sub>4</sub>. Entre los judíos Ashkenazi más del 90% de los pacientes tienen el DRBI\*0402, el cual es raro en la población general. En los judíos no-

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El pénfigo es una enfermedad rara con una incidencia de 0.5 a 3.2 casos por 100,000 personas por año.

Ocurre en todos los grupos raciales, aunque los judíos, sobre todo los ashkenazi presentan una alta incidencia.<sup>2,4,8</sup>

Ambos sexos se encuentran afectados por igual, aunque algunos estudios muestran ligero predominio en las mujeres, sobre todo en los que solo presentaron casos con afección oral.<sup>8,9</sup>

Aunque el pénfigo vulgar es más frecuente entre la cuarta y sexta décadas de la vida, se han descrito 14 casos en el mundo de pénfigo vulgar en neonatos, en 2 de éstos la madre tenía pénfigo vulgar oral.<sup>10,11</sup> En lo que se refiere a los adolescentes, un poco más de 30 casos se han encontrado en la literatura, siendo los 14 años la edad en que con mayor frecuencia se inicia la enfermedad.<sup>12,13</sup>

Los casos de pénfigo vulgar familiar son raros,<sup>2,5</sup> Beutner y Chorzelski en su estudio de factores etiológicos encontraron una prevalencia de 0.85%,<sup>14</sup> y solo algunos casos en familiares de primer grado han sido descritos.<sup>14,15</sup>

## **ASPECTOS GENÉTICOS**

Los estudios de población de pacientes afectados con pénfigo vulgar indican que los HLA están ligados con la susceptibilidad a la enfermedad, se han encontrado alteraciones específicas de la región hipervariable de la cadena  $\beta_1$  de los genes de los HLA de Clase II, tales alteraciones están relacionadas al DRBI\*0402 el cual es un subtipo del HLA DR<sub>4</sub>. Entre los judíos Ashkenazi más del 90% de los pacientes tienen el DRBI\*0402, el cual es raro en la población general. En los judíos no-

Ashkenazi, judíos blancos, japoneses y otros grupos étnicos la susceptibilidad está ligada a un alelo del DQ1 llamado DQB1\*0503.<sup>16</sup> En los casos de pénfigo vulgar familiar y en el inducido por drogas se ha visto el DRB1\*1401 y el DQB1\*0503, lo que indica que en individuos genéticamente predispuestos el pénfigo puede ser disparado por factores ambientales, sin embargo miembros de la misma familia con haplotipos idénticos no tienen pénfigo por lo tanto se necesita de factores adicionales para desarrollar la enfermedad.<sup>14,16</sup>

## **ANTÍGENO DEL PÉNFIGO**

El antígeno epidérmico reconocido por los anticuerpos del pénfigo vulgar ha sido identificado como una glicoproteína de 130-kDa que inmunoprecipita de los extractos de queratinocitos como parte del "complejo pénfigo vulgar", el cual también incluye una molécula de 85 kDa llamada plakoglobina.<sup>3</sup>

El DNA que codifica al antígeno del pénfigo vulgar ha sido clonado y secuenciado y a identificado a este antígeno como una desmogleína 3 (Dsg3) la cual es una glicoproteína desmosomal que pertenece a la familia de las cadherinas calcio-dependientes. Estas son glicoproteínas transmembrana que median la adhesión célula a célula de una forma calcio-dependiente a través de interacciones de su dominio extracelular (EC1-5), en esta porción se expresan los epítopes.<sup>1,3</sup>

Entre 25 a 60% de los sueros de pacientes con pénfigo vulgar reaccionan en forma cruzada con la desmogleína 1 (Dsg1). La secuencia global de similaridad / identidad entre Dsg3 y Dsg1 es de 64% / 46% lo cual puede explicar este alto nivel de reactividad cruzada, pero los estudios en ratones sugieren que el antígeno Dsg1 no juega un papel importante en la patogénesis del pénfigo vulgar. Sin embargo en los humanos la Dsg3 y la Dsg1 se requieren para inducir ampollas en la piel, mientras que los pacientes con pénfigo vulgar en los que no se detectan anticuerpos de Dsg1 solo desarrollan ampollas orales.<sup>3</sup>

Ashkenazi, judíos blancos, japoneses y otros grupos étnicos la susceptibilidad está ligada a un alelo del DQ1 llamado DQB1\*0503.<sup>16</sup> En los casos de pénfigo vulgar familiar y en el inducido por drogas se ha visto el DRB1\*1401 y el DQB1\*0503, lo que indica que en individuos genéticamente predispuestos el pénfigo puede ser disparado por factores ambientales, sin embargo miembros de la misma familia con haplotipos idénticos no tienen pénfigo por lo tanto se necesita de factores adicionales para desarrollar la enfermedad.<sup>14,16</sup>

## **ANTÍGENO DEL PÉNFIGO**

El antígeno epidérmico reconocido por los anticuerpos del pénfigo vulgar ha sido identificado como una glicoproteína de 130-kDa que inmunoprecipita de los extractos de queratinocitos como parte del "complejo pénfigo vulgar", el cual también incluye una molécula de 85 kDa llamada plakoglobina.<sup>3</sup>

El DNA que codifica al antígeno del pénfigo vulgar ha sido clonado y secuenciado y a identificado a este antígeno como una desmogleína 3 (Dsg3) la cual es una glicoproteína desmosomal que pertenece a la familia de las cadherinas calcio-dependientes. Estas son glicoproteínas transmembrana que median la adhesión célula a célula de una forma calcio-dependiente a través de interacciones de su dominio extracelular (EC1-5), en esta porción se expresan los epítopes.<sup>1,3</sup>

Entre 25 a 60% de los sueros de pacientes con pénfigo vulgar reaccionan en forma cruzada con la desmogleína 1 (Dsg1). La secuencia global de similaridad / identidad entre Dsg3 y Dsg1 es de 64% / 46% lo cual puede explicar este alto nivel de reactividad cruzada, pero los estudios en ratones sugieren que el antígeno Dsg1 no juega un papel importante en la patogénesis del pénfigo vulgar. Sin embargo en los humanos la Dsg3 y la Dsg1 se requieren para inducir ampollas en la piel, mientras que los pacientes con pénfigo vulgar en los que no se detectan anticuerpos de Dsg1 solo desarrollan ampollas orales.<sup>3</sup>

En las enfermedades autoinmunes se ha emitido la hipótesis de que hay una respuesta inicial contra un epítotope específico del antígeno y con el tiempo hay una expansión de la respuesta de las células T y B hacia otros epítotope y por lo tanto a otros antígenos del sitio de inflamación. Esto ha sido llamado "determinante expansor", por eso se sugiere que en muchos pacientes la respuesta original esta dirigida contra un epítotope de la Dsg3 la cual es más accesible en mucosa y que con el tiempo la respuesta se dirige a otros epítotope que inducen lesiones en la piel y reaccionan cruzadamente con la Dsg1.

Esta heterogenicidad en los anticuerpos del pénfigo vulgar y/o en los antígenos puede jugar un papel importante en modular la expresión diferente de la enfermedad en la piel y la mucosa oral.<sup>3</sup>

## **ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA**

Aunque el estímulo que desencadena la producción de anticuerpos en el pénfigo permanece sin descubrirse, se han acumulado evidencias en la serie de estudios que se han llevado a cabo.<sup>4</sup>

El primer hallazgo de importancia dentro de la investigación de la patogenia del pénfigo vulgar fue el descubrimiento por Ernst Beutner y Robert Jordon en 1964 de que los pacientes presentaban anticuerpos en el suero que estaban dirigidos contra los espacios intercelulares de la epidermis. A partir de ese momento se empezaron a realizar varios trabajos de investigación para intentar demostrar el papel patógeno de éstos. Por una parte se realizaron estudios in vitro utilizando cultivos celulares o fragmentos de piel en cultivo, y Schiltz y Michel fueron los primeros en publicar que el suero de pacientes con pénfigo era capaz de inducir acantolisis en la epidermis de fragmentos de piel.<sup>17,18</sup>

Otra línea de investigación fue realizar estudios de patogenicidad de los anticuerpos in vivo utilizando animales de experimentación.



En las enfermedades autoinmunes se ha emitido la hipótesis de que hay una respuesta inicial contra un epítope específico del antígeno y con el tiempo hay una expansión de la respuesta de las células T y B hacia otros epítopes y por lo tanto a otros antígenos del sitio de inflamación. Esto ha sido llamado "determinante expansor", por eso se sugiere que en muchos pacientes la respuesta original esta dirigida contra un epítope de la Dsg3 la cual es más accesible en mucosa y que con el tiempo la respuesta se dirige a otros epítopes que inducen lesiones en la piel y reaccionan cruzadamente con la Dsg1.

Esta heterogenicidad en los anticuerpos del pénfigo vulgar y/o en los antígenos puede jugar un papel importante en modular la expresión diferente de la enfermedad en la piel y la mucosa oral.<sup>3</sup>

## **ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA**

Aunque el estímulo que desencadena la producción de anticuerpos en el pénfigo permanece sin descubrirse, se han acumulado evidencias en la serie de estudios que se han llevado a cabo.<sup>4</sup>

El primer hallazgo de importancia dentro de la investigación de la patogenia del pénfigo vulgar fue el descubrimiento por Ernst Beutner y Robert Jordon en 1964 de que los pacientes presentaban anticuerpos en el suero que estaban dirigidos contra los espacios intercelulares de la epidermis. A partir de ese momento se empezaron a realizar varios trabajos de investigación para intentar demostrar el papel patógeno de éstos. Por una parte se realizaron estudios in vitro utilizando cultivos celulares o fragmentos de piel en cultivo, y Schiltz y Michel fueron los primeros en publicar que el suero de pacientes con pénfigo era capaz de inducir acantolisis en la epidermis de fragmentos de piel.<sup>17,18</sup>

Otra línea de investigación fue realizar estudios de patogenicidad de los anticuerpos in vivo utilizando animales de experimentación.

La naturaleza auto inmune del pénfigo vulgar quedó establecida en la demostración de que los anticuerpos de estos enfermos eran capaces de reproducir las características clínicas, histológicas e inmunopatológicas de la enfermedad cuando fueron administrados por vía intraperitoneal a ratones recién nacidos de tipo BALB/c, en este modelo de estudio no fue necesario el complemento para inducir la enfermedad.<sup>1,17,19</sup>

En estudios posteriores se ha podido observar que los anticuerpos de los pacientes con pénfigo vulgar se encuentran dirigidos contra la desmogleína 3, esta misma desmogleína es patógena en ratones recién nacidos de tipo BALB/c.

Se ha visto también que un 50-60% de los pacientes con pénfigo vulgar tiene anticuerpos contra la desmogleína 1, que es el antígeno del pénfigo foliáceo.

Se piensa que en las primera fases de la enfermedad los anticuerpos anti-desmogleína 3 serían los responsables de la aparición de lesiones orales, con las que inician la mayoría de los pacientes. La aparición posterior de anticuerpos anti-desmogleína 1 provocaría que ambos anticuerpos dieran lugar a las lesiones cutáneas.

Todos estos estudios sugieren que los anticuerpos del suero de los pacientes con pénfigo vulgar se dirigen principalmente contra la región extra celular de la desmogleína 3, responsable de iniciar y producir las lesiones y los anticuerpos antidesmogleína 1 contribuyen a la aparición y extensión de las lesiones en la piel.<sup>3,17</sup>

Existen otros estudios en los que se ha investigado el mecanismo de producción de las ampollas desde el punto de vista de los anticuerpos, estos han demostrado que los anticuerpos del pénfigo vulgar son capaces de inducir acantolisis in vivo en forma independiente a la valencia de la molécula del anticuerpo, ésta se produce por la unión de la fracción Fab a algunos epítopes de la región extracelular de la

desmogleína y produce pérdida de la función adhesiva y consecuentemente de la adhesión entre los queratinocitos.<sup>17</sup>

Los pacientes con pénfigo vulgar desarrollan anticuerpos contra los receptores colinérgicos que pueden contribuir al desarrollo de acantolisis.

Adicionalmente a la desmogleína 3 los pacientes pueden desarrollar anticuerpos a proteínas de los queratinocitos de variados pesos moleculares y se cree que la unión a estos antígenos, aún sin identificar, puede mediar la acantolisis y la formación de ampollas. De acuerdo a esto la unión del anticuerpo a los queratinocitos causa activación de fosfolipasa C, inositol 1,4,5 – trifosfato, aumento del calcio intracelular, cambios en la adenosin monofosfato intracelular y activación y translocación de la proteínasa C del citosol a fracciones del citoesqueleto.

La expresión y función de las proteínas que median las uniones celulares de los queratinocitos es regulada también por la protein-quinasa C, por lo tanto se puede presumir que los anticuerpos unidos a los receptores de los queratinocitos inician una cascada de eventos que daña los desmosomas. Con lo anterior se propone que la acantolisis en el pénfigo es mediada al menos por dos vías. 1) El anticuerpo contra el receptor colinérgico que produce disminución de la adhesión celular mediante el control fisiológico de las cadherinas vía activación del receptor colinérgico y 2) Por bloqueo de los dominios extracelulares de las cadherinas desmosomales llevando a cabo por los anticuerpos contra las moléculas de adhesión.<sup>20</sup>

Una teoría mas hace referencia a que el receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa que se localiza particularmente en los focos de acantolisis sugiere que está involucrado en la formación de ampollas aunque la forma en que esto se realiza se desconoce.<sup>21</sup>

## **CLASIFICACION ACTUAL DEL PÉNFIGO**

1. Pénfigo vulgar con su variante pénfigo vegetante.
2. Pénfigo foliáceo con su variante pénfigo eritematoso o seborreico.
3. Pénfigo herpetiforme.
4. Pénfigo IgA.
5. Pénfigo paraneoplásico.

Las tres últimas formas de pénfigo ya habían sido descritas pero los autoantígenos contra los cuales se dirigen los anticuerpos han sido identificados recientemente.<sup>22</sup>

Un tipo especial de pénfigo que se presenta esporádicamente es el inducido por medicamentos.<sup>1</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

La lesión primaria del pénfigo vulgar en la piel es una ampolla flácida que asienta en piel normal o eritematosa, ocasionalmente las lesiones se presentan como ampollas tensas, las cuales al crecer se tornan flácidas.<sup>1,2</sup>

Inicialmente el contenido de las ampollas es seroso pero en pocos días puede volverse turbio.<sup>4</sup>

Las ampollas son frágiles y se rompen fácilmente, dando lugar a grandes áreas denudadas que tienden a crecer periféricamente y muestran poca tendencia a curar.

En las lesiones que tienen más tiempo de evolución se pueden observar costras hemorrágicas o excesivo tejido de granulación, esto se observa mas frecuentemente en áreas intertriginosas, piel cabelluda y cara.<sup>1,4</sup>

## **CLASIFICACION ACTUAL DEL PÉNFIGO**

1. Pénfigo vulgar con su variante pénfigo vegetante.
2. Pénfigo foliáceo con su variante pénfigo eritematoso o seborreico.
3. Pénfigo herpetiforme.
4. Pénfigo IgA.
5. Pénfigo paraneoplásico.

Las tres últimas formas de pénfigo ya habían sido descritas pero los autoantígenos contra los cuales se dirigen los anticuerpos han sido identificados recientemente.<sup>22</sup>

Un tipo especial de pénfigo que se presenta esporádicamente es el inducido por medicamentos.<sup>1</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

La lesión primaria del pénfigo vulgar en la piel es una ampolla flácida que asienta en piel normal o eritematosa, ocasionalmente las lesiones se presentan como ampollas tensas, las cuales al crecer se tornan flácidas.<sup>1,2</sup>

Inicialmente el contenido de las ampollas es seroso pero en pocos días puede volverse turbio.<sup>4</sup>

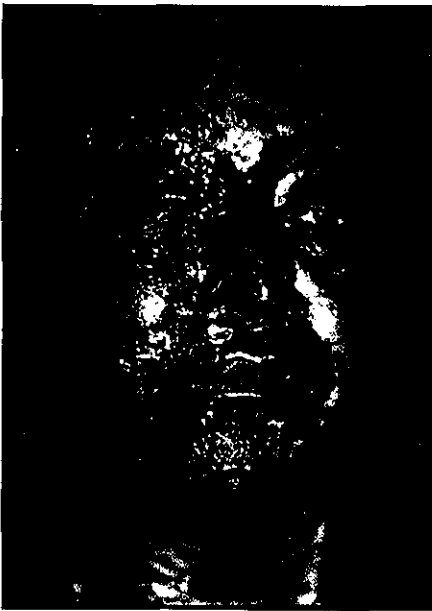
Las ampollas son frágiles y se rompen fácilmente, dando lugar a grandes áreas denudadas que tienden a crecer periféricamente y muestran poca tendencia a curar.

En las lesiones que tienen más tiempo de evolución se pueden observar costras hemorrágicas o excesivo tejido de granulación, esto se observa mas frecuentemente en áreas intertriginosas, piel cabelluda y cara.<sup>1,4</sup>

La duración de las ampollas es de 8 a 15 días al inicio de la enfermedad pero después pueden persistir por semanas o meses. Cuando el pénfigo es generalizado el enfermo tiene un olor sui géneris que recuerda a la orina del ratón.<sup>23</sup>

El dolor es muy importante debido a las extensas áreas denudadas y el prurito puede no existir o ser severo sobre todo cuando existe un brote de ampollas.

Cualquier parte de la superficie corporal puede afectarse pero los sitios más comunes de presentación son: la piel cabelluda, cara, axila, ingle y cavidad oral; también se pueden presentar en áreas de presión como la espalda, las manos, los pies y los ojos.



Fotos 1,2. Paciente con pénfigo vulgar en el que se observan exulceraciones y ampollas en cara y tronco.

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El signo de Nikolsky se produce al realizar presión al lado de la ampolla o en piel aparentemente sana, lo cual causa separación de la epidermis, esto es característico pero no diagnóstico.

El signo de Asboe-Hansen se presenta cuando se presiona directamente sobre la ampolla intacta, lo cual resulta en extensión lateral de la misma.

Las lesiones de pénfigo vulgar generalmente curan sin dejar cicatriz, pero es común que se presenten zonas de hiperpigmentación las cuales se resuelven con el tiempo.<sup>2</sup>

## CUADRO CLÍNICO EN MUCOSA ORAL

La cavidad oral es el sitio de presentación primaria en cerca del 50-70% de los casos de pénfigo vulgar, precediendo a las lesiones de la piel por días, semanas o años.<sup>2,4,8,9,23,24</sup> Mas del 90% de los pacientes con pénfigo vulgar tiene lesiones orales en el curso de su enfermedad, sin embargo hay un grupo de pacientes que nunca desarrollan ampollas fuera de la cavidad oral, tal condición es llamada ***pénfigo vulgar oral***.<sup>2,9,27,25,26</sup>

Algunos pacientes refieren que las ampollas iniciaron después de una extracción dental o al ingerir ciertos alimentos.<sup>23,27</sup>

Las primeras lesiones pueden ser ampollas las cuales se rompen con facilidad, si el techo continúa cubriéndolas, es firme y puede levantarse con una pinza sin romperse, pero si se desprende solamente observamos el piso en forma de una zona de color rojo, sangrante y dolorosa que se llama erosión.<sup>23</sup> El tamaño de estas erosiones varía de 2 mm a 5 cm y están cubiertas por un exudado de color blanco o amarillento y puede verse un collarate de epitelio desprendido. Estas lesiones también pueden tener apariencia queratósica.<sup>27</sup>

El signo de Nikolsky se produce al realizar presión al lado de la ampolla o en piel aparentemente sana, lo cual causa separación de la epidermis, esto es característico pero no diagnóstico.

El signo de Asboe-Hansen se presenta cuando se presiona directamente sobre la ampolla intacta, lo cual resulta en extensión lateral de la misma.

Las lesiones de pénfigo vulgar generalmente curan sin dejar cicatriz, pero es común que se presenten zonas de hiperpigmentación las cuales se resuelven con el tiempo.<sup>2</sup>

## CUADRO CLÍNICO EN MUCOSA ORAL

La cavidad oral es el sitio de presentación primaria en cerca del 50-70% de los casos de pénfigo vulgar, precediendo a las lesiones de la piel por días, semanas o años.<sup>2,4,8,9,23,24</sup> Mas del 90% de los pacientes con pénfigo vulgar tiene lesiones orales en el curso de su enfermedad, sin embargo hay un grupo de pacientes que nunca desarrollan ampollas fuera de la cavidad oral, tal condición es llamada ***pénfigo vulgar oral***.<sup>2,9,27,25,26</sup>

Algunos pacientes refieren que las ampollas iniciaron después de una extracción dental o al ingerir ciertos alimentos.<sup>23,27</sup>

Las primeras lesiones pueden ser ampollas las cuales se rompen con facilidad, si el techo continúa cubriéndolas, es firme y puede levantarse con una pinza sin romperse, pero si se desprende solamente observamos el piso en forma de una zona de color rojo, sangrante y dolorosa que se llama erosión.<sup>23</sup> El tamaño de estas erosiones varía de 2 mm a 5 cm y están cubiertas por un exudado de color blanco o amarillento y puede verse un collarate de epitelio desprendido. Estas lesiones también pueden tener apariencia queratósica.<sup>27</sup>



La mayoría de las lesiones no tiene forma definida pero existen algunas de configuración redondeada o lineal.<sup>28,29</sup>

Las erosiones se pueden presentar en cualquier parte de la mucosa pero se encuentran mas en los sitios de traumatismo masticatorio y dental como: la mucosa yugal en su tercio posterior, el paladar blando, los lados y la cara ventral de la lengua, piso de la boca, encías, mucosa labial y labios.<sup>23,27,28,29,30,31</sup>



Fotos 3,4. Paciente con pénfigo vulgar oral en el que se observan numerosas exulceraciones en mucosa yugal



Foto 5. Se observa una ampolla en el piso de la boca, lesión que rara vez encontramos



Foto 6. En este paciente se puede ver la afección de los labios

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Foto 7. Se observa una exulceración en el paladar.

Las encías pueden observarse eritematosas y con descamación o pueden tener erosiones y retracción gingival.<sup>23</sup>



Foto 8. Se puede apreciar la intensa afección gingival de este paciente.

La macroglosia es un signo inusual de presentación del pénfigo vulgar.

Las erosiones de la lengua, ángulos de la boca y áreas retromolares causan trismus.<sup>30</sup>

El dolor es el síntoma más importante que presentan los pacientes lo cual dificulta hablar y comer con la consecuente disminución de peso, también se presenta sialorrea, esputo sanguinolento y halitosis.<sup>28,29</sup>

Cuando no ha existido tratamiento el proceso se generaliza a la cavidad oral y esta se observa con numerosas erosiones, la lengua está edematosa y muestra las impresiones dentales, si se afecta la semimucosa vemos abundantes costras hemáticas. Cuando el paciente ya se encuentra en tratamiento las lesiones pueden verse en la mitad posterior de la mucosa yugal cerca o en los surcos y encía vestibulares y en la lengua, se observa de color gris y rugosa y pueden observarse algunas erosiones poco sangrantes. La lengua también puede ser es blanca, discretamente saburral y presenta surcos que al abrirlos muestran erosiones.

Al curar las ampollas o las erosiones pueden verse leucoplasias secundarias.<sup>23</sup>



Foto 9. Aquí se puede ver la lengua edematosa, mostrando las impresiones dentales

Se ha pensado que la razón por la cual las lesiones de mucosa oral son más severas y tardan más tiempo en curar se debe a que la cavidad oral está más sujeta a traumatismos y presenta abundante sustancia intercelular comparada con la piel, aún mas, los desmosomas en esta zona son menores en número y están poco desarrollados.<sup>26</sup>

## **MANIFESTACIONES DE PÉNFIGO VULGAR EN OTRAS MUCOSAS**

El pénfigo vulgar puede afectar todos los epitelios escamosos por lo cual también se puede presentar en la mucosa faríngea, laríngea, nasal, genital, rectal, conjuntival y esofágica.<sup>23</sup>

Cuando las lesiones se presentan en laringe y faringe el paciente presenta disfonía, pudiendo ser este el único síntoma antes de que las lesiones aparezcan en cavidad oral. La epiglotis es el sitio donde más frecuentemente se observan erosiones, seguido por el cartílago cricoides y las cuerdas vocales. En la nariz se pueden observar costras sanguíneas en la parte cartilaginosa y puede haber epistaxis.<sup>4,23,30</sup>

Cuando se presenta en el ojo es inusual y se manifiesta como una conjuntivitis con la presencia de vesículas que rápidamente progresan a úlceras aunque la cicatriz es poco común.<sup>4</sup>

Se han publicado casos donde las lesiones aparecen en el surco balano-prepucial lo cual dificulta el diagnóstico clínico cuando es el único sitio afectado.<sup>32,33</sup>

Existen muy pocos informes de pénfigo vulgar que afecte el cérvix, probablemente esto es debido a que usualmente no se presenta sintomatología, por lo tanto se cree que ocurre más frecuentemente de lo que se publica. Es importante conocer esto, por que las células acantolíticas obtenidas al realizar una citología pueden mostrar cambios disqueratósicos sugestivos de una neoplasia y la persona que lo

Se ha pensado que la razón por la cual las lesiones de mucosa oral son más severas y tardan más tiempo en curar se debe a que la cavidad oral está más sujeta a traumatismos y presenta abundante sustancia intercelular comparada con la piel, aún mas, los desmosomas en esta zona son menores en número y están poco desarrollados.<sup>26</sup>

## **MANIFESTACIONES DE PÉNFIGO VULGAR EN OTRAS MUCOSAS**

El pénfigo vulgar puede afectar todos los epitelios escamosos por lo cual también se puede presentar en la mucosa faríngea, laríngea, nasal, genital, rectal, conjuntival y esofágica.<sup>23</sup>

Cuando las lesiones se presentan en laringe y faringe el paciente presenta disfonía, pudiendo ser este el único síntoma antes de que las lesiones aparezcan en cavidad oral. La epiglotis es el sitio donde más frecuentemente se observan erosiones, seguido por el cartílago cricoides y las cuerdas vocales. En la nariz se pueden observar costras sanguíneas en la parte cartilaginosa y puede haber epistaxis.<sup>4,23,30</sup>

Cuando se presenta en el ojo es inusual y se manifiesta como una conjuntivitis con la presencia de vesículas que rápidamente progresan a úlceras aunque la cicatriz es poco común.<sup>4</sup>

Se han publicado casos donde las lesiones aparecen en el surco balano-prepucial lo cual dificulta el diagnóstico clínico cuando es el único sitio afectado.<sup>32,33</sup>

Existen muy pocos informes de pénfigo vulgar que afecte el cérvix, probablemente esto es debido a que usualmente no se presenta sintomatología, por lo tanto se cree que ocurre más frecuentemente de lo que se publica. Es importante conocer esto, por que las células acantolíticas obtenidas al realizar una citología pueden mostrar cambios disqueratósicos sugestivos de una neoplasia y la persona que lo

examina debe saber interpretar esos cambios para no emitir un diagnóstico equivocado. Por otro lado también es cierto que hay un riesgo aumentado de que se encuentren cambios malignos en el epitelio cervical de las pacientes con pénfigo; esto en parte puede ser a la inflamación crónica por las erosiones que se presentan por largo tiempo y por el tratamiento inmunosupresor que se administra. Existen dos casos de carcinoma de células escamosas del cérvix asociados a pénfigo vulgar.<sup>34</sup>

La aparición de lesiones en el esófago es poco común y fue documentada por primera vez por Patterson's en 1935.<sup>35</sup>

En 1941 los hallazgos de autopsia de dos grandes series de pacientes que tenían pénfigo vulgar no descubrieron afección esofágica, sin embargo en la literatura médica inglesa existen 11 casos y en los últimos años se ha informado de más. Los principales síntomas que se presentan son disfagia y odinofagia, dolor epigástrico y sangre oculta en heces. En la endoscopia se observan erosiones, bulas, eritema o una mucosa normal pero esto es muy similar a los hallazgos de otras enfermedades como esofagitis herpética o candidosis, por lo que muchos pacientes no son diagnosticados. Estos hallazgos ocurren más frecuentemente en judíos y personas de origen mediterráneo.<sup>36,37</sup>

La esofagitis disecante superficial también puede presentarse.<sup>35</sup>

En las uñas los cambios producidos por el pénfigo no son específicos y consisten en onicosquiasia, onicomadosis, hoyuelos, hemorragia subungueal y secreción serosanguinolenta.<sup>4,38</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una enfermedad ampollosa debe basarse en los siguientes criterios:

- ❖ Cuadro clínico.
- ❖ Hallazgos por histopatología : este criterio es fundamental en la evaluación de los pacientes.
- ❖ Inmunopatológico.
- ❖ Patogénico.<sup>39</sup>

## HISTOLOGÍA

En lo que se refiere a pénfigo vulgar con lesiones cutáneas es importante seleccionar para la biopsia una ampolla pequeña y de muy reciente aparición, si esto no es posible, en la piel vecina podemos realizar el signo de Nikolsky presionando fuertemente con un dedo o un instrumento romo y en ese sitio realizar la biopsia.<sup>40</sup>

Los primeros cambios que se observan son edema intercelular y desaparición de los puentes intercelulares en las capas basales de la epidermis, la pérdida de estas uniones entre las células (acantolisis) resulta en la formación de hendiduras y más tarde en ampollas de localización suprabasal. Los queratinocitos basales aunque están separados unos de otros, siguen unidos a la dermis dando la imagen de una "hilera de lápidas" , las células acantolíticas dentro de la ampolla se muestran redondeadas, con un núcleo hiper cromático y citoplasma homogéneo, pudiendo verse en grupos o aisladas. Estas células pueden parecerse a las células balonzantes de la infección por herpes virus.<sup>2,4,40</sup>

La acantolisis se puede observar en los anexos .



Antes de que se forme la ampolla puede presentarse espongiosis eosinofílica con edema y numerosos eosinófilos en toda la epidermis.

También puede observarse infiltrado inflamatorio de linfocitos y neutrófilos. En la dermis las células inflamatorias son mínimas y cuando están presentes incluyen a los eosinófilos.<sup>40</sup>

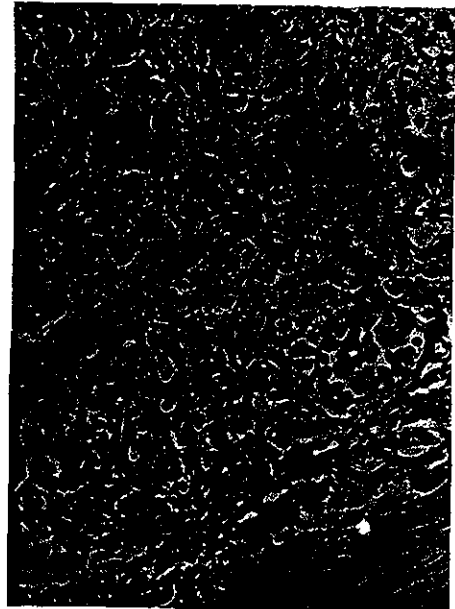


Foto 10, 11. Histología de un caso de pénfigo vulgar donde se observa el nivel de formación de las ampollas ( Cortesía Dra. Josefa Novales)

En los pacientes que presentan pénfigo vulgar oral, la obtención de la muestra para biopsia es difícil ya que las ampollas intactas son raras y solo vemos erosiones y úlceras.<sup>40</sup> Los mejores sitios para la biopsia son los no queratinizados ya que el paladar duro y la encía pueden dar un resultado falso-negativo.<sup>41</sup>

Por lo anterior algunos autores han sugerido una técnica para la biopsia de la mucosa oral: se debe administrar un anestésico local con vasoconstrictor de preferencia en el lado vestibular de la mucosa próximo al sitio quirúrgico. Debe evitarse la inyección intralesional o perilesional ya que esto causaría ruptura del tejido .

A continuación se realiza un signo de Nikolsky al menos a 5 mm de la lesión y al realizar la incisión, esta debe ser de 2 mm alrededor del área donde se llevo a cabo el signo, una vez obtenida la muestra, esta puede dividirse en dos: para microscopía de luz y para inmunofluorescencia directa. <sup>42</sup>

Las características histológicas de las lesiones orales son prácticamente iguales a las vistas en la piel. <sup>43</sup>

## **MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**

Los primeros cambios muestran una disolución parcial del cemento intercelular, simultáneamente ocurre un ensanchamiento de los espacios intercelulares, lo cual más tarde llevara a la ruptura del desmosoma y a la acantolisis, hay retracción de los tonofilamentos hacia el área perinuclear. <sup>2,4</sup>

## **INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA**

Las bases para entender la inmunopatología de pénfigo fueron propuestas por Beutner y colaboradores al demostrar anticuerpos circulantes contra el cemento intercelular, posteriormente demostraron la presencia de IgG en estos sitios <sup>4</sup> Bean y colaboradores fueron los primeros que observaron el deposito de IgG en los espacios intercelulares de un paciente con pénfigo oral. <sup>28</sup>

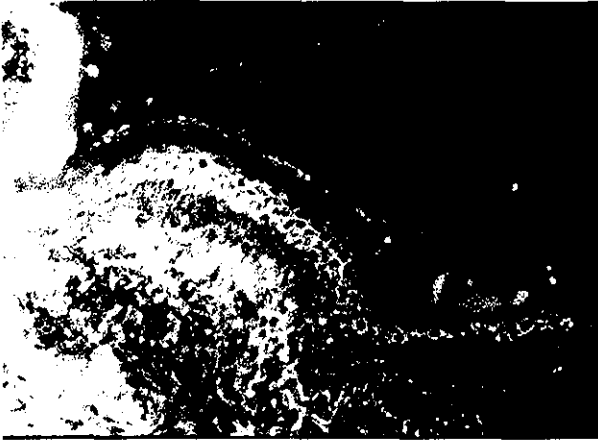


Foto 12. Inmunofluorescencia directa, donde se observa la tinción de los espacios intercelulares y la ampolla

La presencia de un depósito lineal de IgG en los espacios intercelulares se encuentra prácticamente en el 100% de los pacientes con enfermedad activa, el 30-50% presentan depósitos de IgM o IgA y más del 50% muestran  $C_3$ .<sup>2,4</sup>

Aunque algunos estudios informan que no existe diferencia significativa entre especímenes tomados de la piel o de la mucosa oral (60% contra 70%)<sup>24</sup>, otros observan una falsa-negativa cuando la muestra es tomada de una zona ulcerada, esto hace ver la importancia de realizar la biopsia en la piel perilesional.

Los hallazgos de la inmunofluorescencia directa requieren de una correlación adecuada con la inmunofluorescencia indirecta y con la histología.<sup>24,44</sup>

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA**

Hasler y Eversole fueron los primeros en demostrar anticuerpos circulantes en el suero de pacientes con pénfigo oral <sup>28</sup> Entre el 80-90% de los pacientes con pénfigo tienen anticuerpos circulantes contra el cemento intercelular. <sup>2,4,45</sup>

El esófago de mono es el mejor substrato para llevar a cabo la inmunofluorescencia indirecta, siendo la IgG<sub>4</sub> la subclase predominante, aunque también se puede encontrar IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub>. No existen diferencias en la subclases de IgG que se depositan entre los enfermos que tienen pénfigo vulgar en mucosa y los que tienen enfermedad generalizada. <sup>3</sup>

Los anticuerpos pueden no encontrarse en casos de pénfigo oral. <sup>46</sup>

En general los títulos de anticuerpos correlacionan con la actividad de la enfermedad, aunque en algunas series de pacientes estudiados cerca del 1% no tenían evidencia de enfermedad <sup>4</sup> y solo en 15% de ellos se encuentro aumento de los títulos antes de la recaída. <sup>2</sup>

## **CITODIAGNÓSTICO**

El hallazgo de las células acantolíticas ( células de Tzanck) es un método fácil y rápido para el diagnóstico de pénfigo vulgar, pero no tiene especificidad, teniendo más valor realizar el citodiagnóstico junto con inmunofluorescencia directa. <sup>37,46</sup>

## **OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

En los últimos 10 años se han desarrollado nuevas técnicas para evaluar a los pacientes con enfermedades bulosas, estas son la inmunoprecipitación y la

inmunoabsorción las cuales han revelado importante información bioquímica acerca de los antígenos.<sup>4,39</sup>

Más recientemente la prueba de ELISA para la desmogleína 3 ha mostrado que es una prueba específica para el diagnóstico de pénfigo vulgar ya que tiene una sensibilidad y especificidad del 93%.<sup>47,48</sup>

Sin embargo todas las pruebas anteriores son complicadas, costosas y solo se realizan en laboratorios especiales.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es muy importante realizar el diagnóstico correcto de pénfigo vulgar, sobre todo del que esta localizado a mucosa oral, ya que hay una serie de padecimientos que pueden semejarse. Dentro de los más importantes tenemos:

1. ***Penfigoide cicatrizal*** o penfigoide benigno de las mucosas en el cual virtualmente todos los pacientes (más del 90%) tienen manifestaciones a nivel gingival. En los casos leves se manifiesta como eritema y edema y en casos severos con descamación y ampollas que dan lugar a erosiones o úlceras. La encía facial es la más afectada.<sup>4,49</sup>

En estos casos a nivel histológico se observa una ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos y neutrofilos.

2. ***Liquen plano oral***

La forma erosiva es la que mayormente puede causar dificultad diagnóstica, esta representa un 10-15% de todas las formas de liquen plano, las lesiones se observan más frecuentemente en mucosa yugal, bordes laterales de la lengua, encías y labios. La región sublingual y el paladar suelen respetarse.

inmunoabsorción las cuales han revelado importante información bioquímica acerca de los antígenos.<sup>4,39</sup>

Más recientemente la prueba de ELISA para la desmogleína 3 ha mostrado que es una prueba específica para el diagnóstico de pénfigo vulgar ya que tiene una sensibilidad y especificidad del 93%.<sup>47,48</sup>

Sin embargo todas las pruebas anteriores son complicadas, costosas y solo se realizan en laboratorios especiales.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es muy importante realizar el diagnóstico correcto de pénfigo vulgar, sobre todo del que esta localizado a mucosa oral, ya que hay una serie de padecimientos que pueden semejarse. Dentro de los más importantes tenemos:

1. ***Penfigoide cicatrizal*** o penfigoide benigno de las mucosas en el cual virtualmente todos los pacientes (más del 90%) tienen manifestaciones a nivel gingival. En los casos leves se manifiesta como eritema y edema y en casos severos con descamación y ampollas que dan lugar a erosiones o úlceras. La encía facial es la más afectada.<sup>4,49</sup>

En estos casos a nivel histológico se observa una ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos y neutrofilos.

2. ***Liquen plano oral***

La forma erosiva es la que mayormente puede causar dificultad diagnóstica, esta representa un 10-15% de todas las formas de liquen plano, las lesiones se observan más frecuentemente en mucosa yugal, bordes laterales de la lengua, encías y labios. La región sublingual y el paladar suelen respetarse.

El diagnóstico se confirma por la biopsia y porque puede haber lesiones características de liquen plano en la piel. <sup>49,50</sup>

### **3. Eritema polimorfo**

Esta enfermedad se presenta más frecuentemente entre los 20 y 40 años de edad y representa un síndrome. <sup>41</sup> Puede limitarse solamente a la cavidad oral donde se observa edema, erosiones y costras sanguíneas y en los labios ampollas y erosiones cubiertas por una pseudomembrana. La encía puede afectarse en un porcentaje bajo(3%).

Para realizar el diagnóstico debe tomarse en cuenta la historia clínica, las características de las lesiones y la biopsia. <sup>41,49,51</sup>

### **4. Estomatitis crónica ulcerativa**

Es una entidad que se describió en 1990 y se caracteriza clínicamente por ampollas, erosiones y úlceras que afectan principalmente la encía, el paladar duro y las caras laterales de la lengua. No presenta manifestaciones en la piel.

Tiene algunas características que permiten diferenciarla, como son la presencia de anticuerpos antinucleares específicos contra el epitelio estratificado detectados por inmunofluorescencia indirecta, y su buena respuesta al tratamiento con hidroxicloroquina. <sup>49,52</sup>

### **5. Pénfigo paraneoplásico**

Se caracteriza por intensa afección de la mucosa oral en forma de erosiones y úlceras presentes en la cara ventral y lateral de la lengua, piso de la boca y mucosa yugal, en los labios se observan costras sanguíneas en la zona del vermillón.

Lo que permite distinguirlo del pénfigo vulgar es que las lesiones en piel son polimorfas, encontrándose vesículas, bulas, lesiones liquenoides y otras parecidas a eritema polimorfo. En la histopatología se observa acantosis y presencia de queratinocitos necróticos a diferentes niveles de la epidermis.

La inmunofluorescencia directa muestra tinción intercelular, pero una prueba importante es la inmunoprecipitación donde se encuentran proteínas de 250 Kd, 230 Kd, 210 Kd, 190 y 170 Kd. <sup>53,54</sup>

### **6. Otras enfermedades**

Otras enfermedades que pudieran causar problemas diagnósticos son: Estomatitis aftosa, dermatitis herpetiforme, enfermedad por IgA lineal del niño y del adulto y la dermatitis por contacto.

## **TRATAMIENTO**

El como debe ser tratado un paciente con pénfigo vulgar no es una tarea fácil, primero porque no hay un tratamiento único y efectivo para todos los pacientes y por lo tanto este debe ser individualizado y segundo porque hay pocos estudios controlados.

Antes del tratamiento con corticoides, la mayor parte de los pacientes moría dentro de los primeros cinco años. <sup>55</sup> Cuando estos se empezaron a utilizar el pronóstico cambió y la mortalidad se redujo de 15 a 45%. <sup>4,56</sup>

A continuación describiremos los principales tratamientos que se han usado tanto para pénfigo vulgar como para pénfigo vulgar oral.



Lo que permite distinguirlo del pénfigo vulgar es que las lesiones en piel son polimorfas, encontrándose vesículas, bulas, lesiones liquenoides y otras parecidas a eritema polimorfo. En la histopatología se observa acantosis y presencia de queratinocitos necróticos a diferentes niveles de la epidermis.

La inmunofluorescencia directa muestra tinción intercelular, pero una prueba importante es la inmunoprecipitación donde se encuentran proteínas de 250 Kd, 230 Kd, 210 Kd, 190 y 170 Kd. <sup>53,54</sup>

### **6. Otras enfermedades**

Otras enfermedades que pudieran causar problemas diagnósticos son: Estomatitis aftosa, dermatitis herpetiforme, enfermedad por IgA lineal del niño y del adulto y la dermatitis por contacto.

## **TRATAMIENTO**

El como debe ser tratado un paciente con pénfigo vulgar no es una tarea fácil, primero porque no hay un tratamiento único y efectivo para todos los pacientes y por lo tanto este debe ser individualizado y segundo porque hay pocos estudios controlados.

Antes del tratamiento con corticoides, la mayor parte de los pacientes moría dentro de los primeros cinco años. <sup>55</sup> Cuando estos se empezaron a utilizar el pronóstico cambió y la mortalidad se redujo de 15 a 45%. <sup>4,56</sup>

A continuación describiremos los principales tratamientos que se han usado tanto para pénfigo vulgar como para pénfigo vulgar oral.

## **1. Corticoides sistémicos**

Los corticoides fueron introducido para el tratamiento del pénfigo desde los años 50's, lo cual llevo a una disminución importante de la mortalidad. <sup>22</sup>

Las dosis iniciales que se usaban de prednisona en los años 70's variaban de 180-360 mg /día como lo proponía Lever, a 100-200 mg /día como escribía Fellner, pero se observó que las complicaciones y la mortalidad eran altas. <sup>57</sup>

Una dosis inicial de 80-100 mg /día parece ser la más efectiva para lograr el control del pénfigo, tal dosis debe mantenerse hasta que no aparezcan lesiones nuevas y las ya presentes vayan curando, en ocasiones esta dosis inicial debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica, ya sea incrementándola o añadiendo un inmunosupresor. <sup>25,58</sup>

Después de lograr el control, la prednisona puede disminuirse gradualmente 5 mg cada semana hasta llegar a 20 mg. La siguiente fase del tratamiento es la de mantenimiento, en la cual la prednisona se reduce a 5 mg / día, esto se lleva a cabo gradualmente y toma varios meses.

En la fase final de remisión puede optarse por indicar 5 mg / día indefinidamente, sobre todo en los pacientes que tenían enfermedad severa, o suspender totalmente el medicamento en forma gradual cuando el paciente hubiera estado en remisión por al menos seis meses. <sup>58</sup>

Si durante los períodos de disminución del medicamento existieran recaídas, puede administrarse el doble de la dosis que se encuentra tomando en ese momento, aumentar 10 – 20 mg y/o agregar un inmunosupresor. <sup>25,58</sup>

Sin embargo aún no hay un criterio universalmente aceptado para saber el tiempo apropiado en que se tiene que terminar el tratamiento, tampoco esta

claro si es mejor una dosis baja del corticoide por largo tiempo o suspender el tratamiento completamente.<sup>58</sup>

Los efectos secundarios de los corticosteroides son muchos e incluyen: Síndrome de Cushing, hiperglicemia, hipertensión arterial, infecciones oportunistas, osteoporosis, úlcera péptica, miopatía proximal, psicosis, hirsutismo, estrías, irregularidades menstruales, cataratas, glaucoma, etc. Por lo tanto deben llevarse a cabo exámenes de laboratorio para determinar glucosa, biometría hemática y telerradiografía de tórax. Así mismo, medición de la presión arterial y del peso corporal, examen oftalmológico cada 3 o 4 meses y densitometría ósea cada uno o dos años.

*La muerte puede ocurrir por el tratamiento por esteroides principalmente debida a sepsis por Staphylococcus aureus.*<sup>58</sup>

Los pulsos intravenosos de metilprednisolona se han utilizado para inducir una remisión rápida o para reducir las dosis altas del esteroide por vía oral. Se administran 250 a 1000 mg de succinato sódico de metilprednisolona en tres horas cada 24 horas, por cuatro a cinco días consecutivos.

El uso de esta modalidad terapéutica aunque da buenos resultados puede causar arritmias cardíacas o anafilaxia.<sup>1,59</sup>

## **2. Prednisona más azatioprina**

Aunque no hay pocos estudios controlados, la mayoría de los autores piensa que el uso de los medicamentos inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida resulta en un "ahorro de esteroides", disminuye los efectos secundarios de los mismos y aumenta las remisiones.<sup>1</sup>

Algunas razones que se han expuesto para utilizar azatioprina combinada con esteroides son: que el paciente no responda a dosis altas de prednisona, que

esta no pueda ser disminuida a la dosis mínima que logre el control de la enfermedad o que existan efectos secundarios a los corticoides.<sup>60</sup>

La dosis inicial de azatioprina debe ser de 4 mg / Kg debido a que las dosis bajas son menos efectivas para inhibir las síntesis de autoanticuerpos, esta debe ser mantenida por 18 a 24 meses durante los cuales la prednisona deberá llegar a 5 mg en días alternos.

La eficacia y la predisposición a los efectos secundarios son mediados por actividad de la encima metiltransferasa tiopurina, la baja actividad de esta enzima produce altas concentraciones y el riesgo de citopenia severa.<sup>16</sup>

Los efectos secundarios de la azatioprina son depresión de la médula ósea manifestada como leucopenia, hepatitis colestásica, náusea, vómito, diarrea, aumento del riesgo de malignidad, infertilidad y teratogenicidad.<sup>22,60</sup>

En un estudio se demostró 0% de mortalidad a cinco años con este régimen combinado de corticoesteroides y azatioprina.<sup>2</sup>

### **3. Ciclofosfamida**

Se ha encontrado que uno de los mejores medicamentos para lograr el control del pénfigo es la ciclofosfamida a dosis de 2 a 3 mg /kg diariamente, pero debido a sus muchos efectos tóxicos debe ser reservada para los casos severos o refractarios al tratamiento.<sup>16</sup>

Estos efectos secundarios son: mielosupresión, náusea, alopecia, cistitis hemorrágica, azoospermia y teratogenicidad.

Para tratar de evitar esto se han administrado pulsos de ciclofosfamida intravenosa a dosis de 0.5 a 1.0 g /m<sup>2</sup>.<sup>61</sup>

#### **4. Plasmaféresis**

Esta es una técnica en la cual los autoanticuerpos que se encuentran en el plasma son removidos de la circulación y remplazados por un sustituto del mismo. <sup>4</sup>

Este tratamiento causa una rápida mejoría de un caso grave pero puede usarse conjuntamente con otros tratamientos como la ciclofosfamida para que el rebote después de la plasmaféresis sea menor. <sup>16</sup>

Las complicaciones que se pueden presentar con este método son: desequilibrio hidroelectrolítico, edema pulmonar, fiebre, reacciones alérgicas, hipotensión y septicemia. <sup>22</sup>

#### **5. Micofenolato**

Un nuevo tratamiento para el pénfigo es el Micofenolato, un éster del ácido micofenólico que originalmente se utilizó para prevenir el rechazo de transplantes y el tratamiento de psoriasis y tumores. Se absorbe rápidamente después de su administración oral.

Su mecanismo de acción es suprimir la proliferación de los linfocitos T y B a través de la inhibición de la inosin monofosfato deshidrogenasa. <sup>62, 63</sup>

Se administra junto con prednisolona a dosis de 1 a 2 gr al día. En un estudio que se llevó a cabo en 12 pacientes, once de ellos tuvieron buena respuesta sin recaídas durante un año.

Los efectos secundarios de este medicamento son: leucopenia, anemia, trombocitopenia, diarrea, dolor abdominal y náusea, pero causa menor daño hepático que la azatioprina; sin embargo el costo del Micofenolato es tres a cuatro veces mayor que el de la azatioprina y el costo mensual puede ser de más de 400 dólares. <sup>63</sup>

Aunque este medicamento es muy promisorio se tiene poca experiencia en pénfigo vulgar.

## **6 Otras opciones**

Existen otras opciones para el tratamiento del pénfigo pero han dado resultados inconstantes, estos son:

- ❖ Oro intramuscular. <sup>64</sup>
- ❖ Ciclosporina junto con esteroides a dosis de 1 a 3 mg / kg / día. <sup>65,66</sup>
- ❖ Sulfona junto con esteroides. <sup>67</sup>
- ❖ Inmunoglobulina intravenosa en forma de pulsos, se ha informado que es útil. <sup>68, 69</sup>
- ❖ Recientemente se han desarrollado moléculas quiméricas para el reconocimiento específico y eliminación de la célula B auto inmunes, lo cual nos permite tener esperanza para futuras opciones terapéuticas. <sup>70</sup>

En el caso específico de pénfigo vulgar oral la dosis de inicio de prednisona pueden variar dependiendo de la severidad de las lesiones, algunos autores inician con dosis de 80 mg / día de prednisona junto con azatioprina 150 mg / día por 2 – 3 semanas con buena respuesta y tolerancia. <sup>27</sup>

Otros prefieren administrar hasta 120 mg / día y 100 mg /día de azatioprina con mejoría entre las 4 y 8 semanas. <sup>9</sup>

Unos más recomiendan dosis bajas de esteroides de entre 25 a 50 mg / día con un tiempo de curación de 3 a 4 semanas. <sup>24, 71</sup>

Se han usado otras opciones para las lesiones orales como: pulsos de metil prednisolona, corticoides con ciclofosfamida, plasmaféresis con azatioprina o ciclofosfamida, dapsona y ciclosporina e inmunoglobulina. Todos estos métodos ofrecen resultados variables. <sup>9,72,73</sup>

Junto con la administración sistémica de esteroides o cuando las lesiones son mínimas se pueden utilizar esteroides tópicos como fluocinonida o clobetasol en una pasta adhesiva dos veces al día por aproximadamente dos semanas, no se han presentado efectos sistémicos adversos ya que el esteroide se usa a una concentración de 0.025%, pero el riesgo de candidosis existe en casi todos los pacientes.<sup>41,74</sup>

Para controlar las lesiones gingivales es de mucha ayuda usar una guarda bucal de PVC con gel de fluocinonida en 4 aplicaciones diarias de 30 minutos cada una, preferentemente después de los alimentos y antes de dormir.<sup>41</sup>

Como medidas adicionales debe mantenerse una buena higiene oral ya que la placa bacteriana puede exacerbar las lesiones, así mismo deben evitarse las pastas para el control del sarro ya que contienen pirofosfato de calcio que es un cáustico natural.<sup>41</sup>

## **EVOLUCIÓN Y PRONOSTICO**

Los corticoides han hecho que el pronóstico de la enfermedad mejore pero aún esta asociada con una mortalidad del 6%, esta, ahora es usualmente debida a las altas dosis de esteroides y a los inmunosupresores.

La severidad disminuye con el tiempo, particularmente durante los dos primeros años, después de cinco años la enfermedad esta inactiva o requiere tratamiento con dosis bajas.<sup>75,76</sup>

Se ha observado que los pacientes presentan de 1 a 4 recaídas durante los primeros dos años de tratamiento, pero la frecuencia disminuye 0.20 por año.<sup>27</sup>

Junto con la administración sistémica de esteroides o cuando las lesiones son mínimas se pueden utilizar esteroides tópicos como fluocinonida o clobetasol en una pasta adhesiva dos veces al día por aproximadamente dos semanas, no se han presentado efectos sistémicos adversos ya que el esteroide se usa a una concentración de 0.025%, pero el riesgo de candidosis existe en casi todos los pacientes.<sup>41,74</sup>

Para controlar las lesiones gingivales es de mucha ayuda usar una guarda bucal de PVC con gel de fluocinonida en 4 aplicaciones diarias de 30 minutos cada una, preferentemente después de los alimentos y antes de dormir.<sup>41</sup>

Como medidas adicionales debe mantenerse una buena higiene oral ya que la placa bacteriana puede exacerbar las lesiones, así mismo deben evitarse las pastas para el control del sarro ya que contienen pirofosfato de calcio que es un cáustico natural.<sup>41</sup>

## **EVOLUCIÓN Y PRONOSTICO**

Los corticoides han hecho que el pronóstico de la enfermedad mejore pero aún esta asociada con una mortalidad del 6%, esta, ahora es usualmente debida a las altas dosis de esteroides y a los inmunosupresores.

La severidad disminuye con el tiempo, particularmente durante los dos primeros años, después de cinco años la enfermedad esta inactiva o requiere tratamiento con dosis bajas.<sup>75,76</sup>

Se ha observado que los pacientes presentan de 1 a 4 recaídas durante los primeros dos años de tratamiento, pero la frecuencia disminuye 0.20 por año.<sup>27</sup>



La remisión completa puede ser inducida más comúnmente de lo que se cree. Dos factores son predictivos del curso que tome el pénfigo: uno es la severidad y la extensión iniciales de la enfermedad, los pacientes con enfermedad leve a moderada entran más en remisiones largas. El segundo factor es la respuesta al tratamiento ya que los que responden rápidamente tienen remisiones más largas. El tratamiento puede discontinuarse en 75% de los pacientes después de diez años. <sup>75</sup>

La mortalidad más alta se espera que ocurra en el primer año.

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

### **Caso 1**

Paciente de sexo femenino de 58 años de edad, dedicada a las labores del hogar, originaria y residente del Distrito Federal.

Presentaba una dermatosis localizada a la cabeza de la cual afectaba la cara, y de esta, el labio inferior; constituida por exulceraciones de forma lineal, fisuras, costras sanguíneas y melicericas. Había iniciado su padecimiento dos años atrás con eritema y descamación progresiva. Utilizó diversos tratamientos con base en antibióticos, sin obtener respuesta.

Por lo anterior se llegó al diagnóstico presuntivo de queilitis actínica vs dermatitis por contacto, recibiendo tratamiento con fomentos de sulfato de cobre y una pasta secante. Se toma una biopsia en la que se encuentra la presencia de una ampolla intraepidérmica suprabasal con numerosas células acantolíticas en el interior de la misma, con esto se llega al diagnóstico de pénfigo vulgar.

El tratamiento fue a base de 100 mg / día de prednisona, hidrocortisona al 1% y 300 mg de isoniacida. A las 5 semanas presentaba importante disminución de las lesiones y al año seis meses acudió a la consulta sin lesiones.



Foto 13. Se observa fisuras, exulceraciones y costras en el labio  
(Cortesía Dr. Armando Medina)

## **Caso 2**

Paciente de sexo masculino de 42 años de edad, ocupación empleado, originario y residente del Distrito Federal.

Presentaba una dermatosis localizada a la cabeza, de la cual afectaba la cara y de esta labios, mucosa yugal y región sublingual; constituida por exulceraciones y una ampolla flácida, acompañado por odinofagia y disfagia.

Inició su padecimiento un mes anterior a la consulta con la presencia de una ampolla y después de algunos días con exulceraciones. Consultó con un médico familiar el cual emite el diagnóstico de herpes simple, por lo cual inicia tratamiento a base de vacuna Sabin y aciclovir sin obtener respuesta por lo cual acude a este centro dermatológico en donde bajo la sospecha clínica de pénfigo vulgar se realiza la toma de biopsia la cual confirma el diagnóstico.

Recibe tratamiento con base en prednisona 50 mg / día sin obtener la mejoría deseada por lo cual se agrega Azatioprina 150 mg / día, los cuales toma en forma irregular, esto hizo que la desaparición de las lesiones fuera lenta. Cursa con remisiones y exacerbaciones que requieren de dosis bajas de esteroides orales así como de esteroides tópicos, en enero del 2000 aún presentaba lesiones mínimas.

Foto 14. Localización de una ampolla flácida en el piso de la boca, así como la presencia de exulceraciones.

### ***Caso 3***

Paciente de sexo femenino de 40 años de edad, dedicada a las labores del hogar, originaria y residente del Distrito Federal.

Presenta una dermatosis localizada a la cabeza de la cual afecta a la cara y de esta el paladar y las encías; constituida por numerosas exulceraciones, acompañada por odinofagia y disfagia importantes y refería una disminución de peso de 10 kgs. La evolución de su padecimiento era de 6 años, durante los cuales consultó con numerosos médicos que prescribieron antibióticos, antimicóticos y antiinflamatorios, sin obtener mejoría.

En 1986 consulta en el Centro Dermatológico Pascua donde se emite el diagnóstico presuntivo de pénfigo vulgar, confirmando lo anterior mediante una biopsia.

Se inicia tratamiento a base de 100 mg/día de prednisona, sulfona 100 mg/día e isoniacida 300 mg/día con lo cual aproximadamente a las cinco semanas empieza a notarse mejoría de la lesiones y de la sintomatología. Se inicia la disminución progresiva de la prednisona hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. Posteriormente decide continuar su tratamiento en el IMSS.

Foto 15. Presencia de numerosas exulceraciones en paladar y encías

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

### **Problema**

¿Cuál es la prevalencia y características clínico-epidemiológicas de los casos del pénfigo vulgar de localización en mucosa oral?

### **Objetivo general:**

Determinar la frecuencia de pénfigo vulgar oral en los pacientes de la clínica de enfermedades bulosas del Centro Dermatológico Pascua, en el período comprendido de enero de 1982 a diciembre de 1999.

### **Objetivos específicos:**

- ❖ Cuál es la frecuencia y prevalencia de pénfigo vulgar oral.
- ❖ Cuál es el lugar que ocupa el pénfigo vulgar oral dentro de las distintas enfermedades bulosas.
- ❖ Conocer las características clínico-epidemiológica de los casos.
- ❖ Conocer el lugar de origen de los pacientes.
- ❖ Determinar las enfermedades asociadas.
- ❖ Determinar la evolución y tratamiento previos a la primera consulta.
- ❖ Establecer si hubo correlación clínico-patológica.
- ❖ Evaluar los efectos secundarios del tratamiento.
- ❖ Conocer la evolución post-tratamiento.

## **ASPECTOS METODOLÓGICOS**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

### **Universo en estudio**

Expedientes de todos los pacientes con diagnóstico comprobado de pénfigo vulgar de la clínica de enfermedades bulosas de CDP.

### **Selección de la muestra**

Solo pacientes con pénfigo vulgar de localización en mucosa oral con información completa de su expediente.

### **Método de trabajo**

Revisar, clasificar y codificar los datos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar de localización oral, determinado clínica e histológicamente.

### **Criterios de inclusión:**

- ❖ Pacientes con diagnóstico comprobado de pénfigo vulgar.
- ❖ De localización oral.
- ❖ De cualquier edad y sexo.
- ❖ Sin importar tratamiento previo.

### **Criterios de exclusión:**

- ❖ Pacientes con pénfigo vulgar que presentaran lesiones en piel.

### **Variables y criterios de evaluación.**

- ❖ Sexo: Femenino o masculino .
- ❖ Edad: en años y clasificación en rangos de frecuencia de 10 años.
- ❖ Topografía: Mucosa yugal, paladar, piso de la boca, lengua, encías y labios.
- ❖ Morfología: Si presenta ampollas, exulceraciones y costras.
- ❖ Sintomatología: odinofagia, disfagia, halitosis y pérdida de peso.
- ❖ Tiempo de evolución: en meses y años.

- ❖ Enfermedades asociadas: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y otras.
- ❖ Correlación clínico-histológica: si se comprobó el diagnóstico de pénfigo oral mediante la biopsia.
- ❖ Tratamiento: prednisona, azatioprina, sulfona, esteroides tópicos, e isoniacida
- ❖ Efectos secundarios: Síndrome de Cushing, candidosis, infección de vías urinarias, dermatitis acneiforme y otras.
- ❖ Evolución posterior al tratamiento: Curación, mejoría con mínimas lesiones, se desconoce.

### ***Análisis de datos***

Se obtendrán frecuencias simples, promedios, medidas de dispersión y de tendencia central en las variables clínicas del paciente.

## RESULTADOS

***Frecuencia y prevalencia de las enfermedades bulosas***

La prevalencia de las enfermedades bulosas durante el período comprendido de enero de 1982 a diciembre de 1999 fue de 5.8 casos por cada 10,000 pacientes que acuden a consulta de primera vez al Centro Dermatológico Pascua, su distribución de frecuencias se muestran en la siguiente Tabla

**Tabla 1 Frecuencia y prevalencia de las enfermedades bulosas**

Año	Primera vez *CDP	Primera vez **CEB	Incidencia X 10,000
1982 (enero)	33200	15	4.5
1983	35345	27	7.6
1984	37607	20	5.3
1985	59520	23	3.8
1986	46035	27	5.8
1987	49712	21	4.2
1988	52840	16	3.0
1989	51997	17	3.2
1990	54430	21	3.8
1991	52391	28	5.3
1992	50585	26	5.1
1993	59449	28	4.7
1994	55557	33	5.9
1995	47550	27	5.6
1996	44211	27	6.1
1997	39448	31	7.8
1998	41808	39	9.3
1999 (diciembre)	40111	43	10.7
Prevalencia	851796	469	5.8

\* CDP Centro Dermatológico Pascua, \*\* CEB Clínica de Enfermedades Bulosas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Dermatosis más frecuentes en la Clínica de Enfermedades bulosas**

El pénfigo vulgar con 220 pacientes (46.9%) sigue siendo la variedad más frecuente de los pénfigos que se ven en la clínica, seguido por el pénfigo seborreico y el penfigoide ampollar.

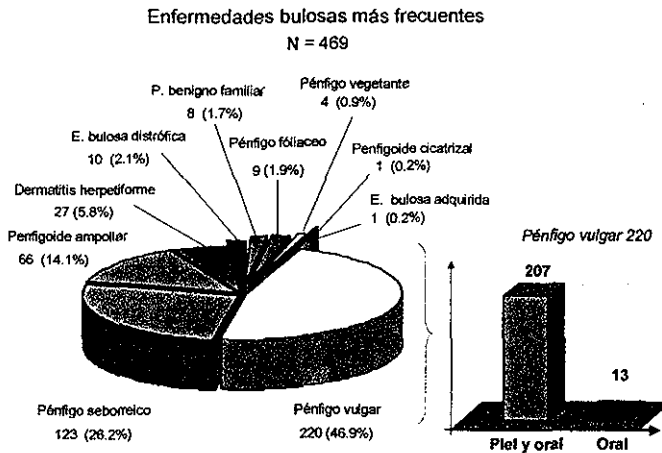
La prevalencia del pénfigo vulgar es de 2.7 casos por cada 10,000 pacientes que acuden por primera vez al Centro Dermatológico Pascua

En relación a todos los casos de enfermedades bulosas , el pénfigo de localización oral corresponde al 2.8%.

Tabla 2. Enfermedades bulosas más frecuentes

Dermatosis	No de casos	%
Penfigo vulgar	220	46.9
Pénfigo seborreico	123	26.2
Penfigoide ampollar	66	14.1
Dermatitis herpetiforme	27	5.8
Epidermólisis bulosa distrófica	10	2.1
Penfigo benigno familiar	8	1.7
Pénfigo Fólíaceo	9	1.9
Pénfigo vegetante	4	0.9
Penfigoide cicatrizal	1	0.2
Epidermólisis bulosa adquirida	1	0.2

Fuente: Clínica Enfermedades Bulosas



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 1

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Frecuencia del pénfigo vulgar y su relación con el pénfigo oral**

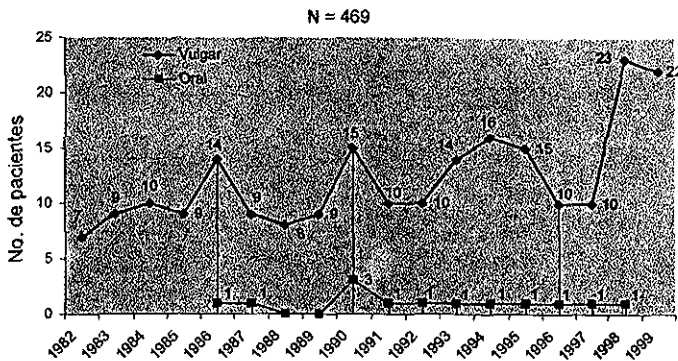
De los 220 pacientes con Pénfigo Vulgar encontramos que solo 13 casos lo presentaron en la localización de la mucosa oral que corresponde al 5.9%.

Tabla 3 Frecuencia del pénfigo vulgar y su relación con el pénfigo oral

Año	Enfermedades bulosas		Pénfigo oral
	Otras	Pénfigo vulgar	
1982 (Enero)	8	7	0
1983	18	9	0
1984	10	10	0
1985	14	9	0
1986	13	14	1
1987	12	9	1
1988	8	8	0
1989	8	9	0
1990	6	15	3
1991	18	10	1
1992	16	10	1
1993	14	14	1
1994	17	16	1
1995	12	15	1
1996	17	10	1
1997	21	10	1
1998	16	23	1
1999	21	22	0
<b>Total de casos</b>	<b>249</b>	<b>220</b>	<b>13 (5.9%)</b>

Fuente: Clínica Enfermedades Bulosas

Distribución del pénfigo vulgar y su relación con el pénfigo oral



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 2

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### Características clínico – epidemiológicas

#### Distribución por sexo

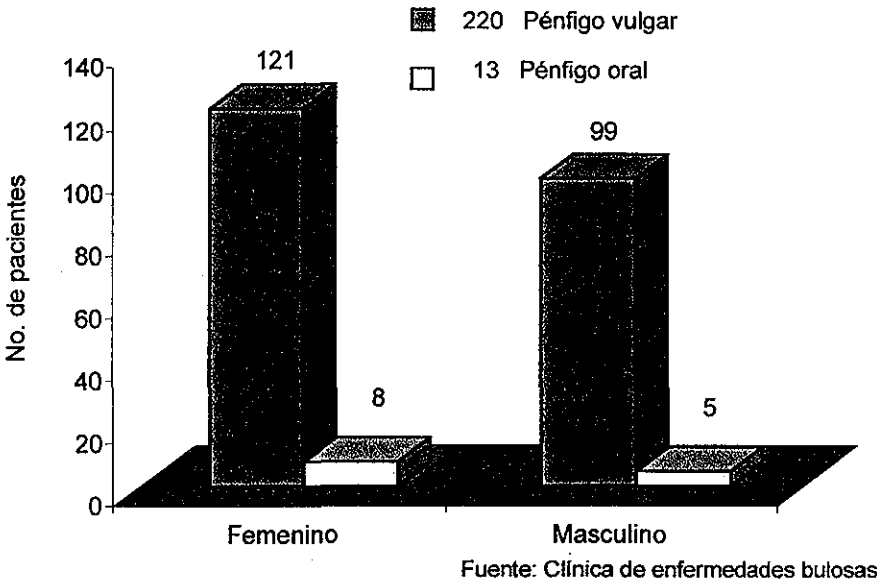
Se observó un ligero predominio en el sexo femenino con una relación de 1.6 :1

Tabla 4. Distribución por sexo

Sexo	Femenino	Masculino	Total
Pénfigo vulgar	121	99	220
Pénfigo oral	8 (6.6%)	5(5.1%)	13 (5.9%)

Fuente: Clínica Enfermedades Bulosas

#### Distribución por sexo



Gráfica 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Distribución por grupos de edad**

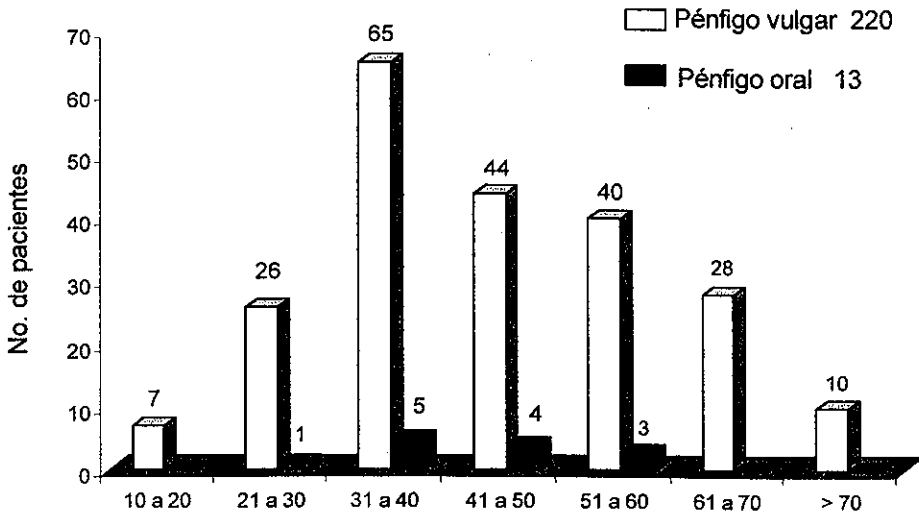
El rango de edad en el que se presentó con más frecuencia el pénfigo vulgar oral fue de los 30 a los 60 años con 12 casos. El de menor edad fue de 28 años y el de mayor de 58, con un promedio de 42 años.

Tabla 5. Distribución por grupos de edad

Edad	10 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	> 70	Total
Pénfigo vulgar	7	26	65	44	40	28	10	220
Pénfigo oral	0	1	5	4	3	0	0	13

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas

**Distribución por edad**



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

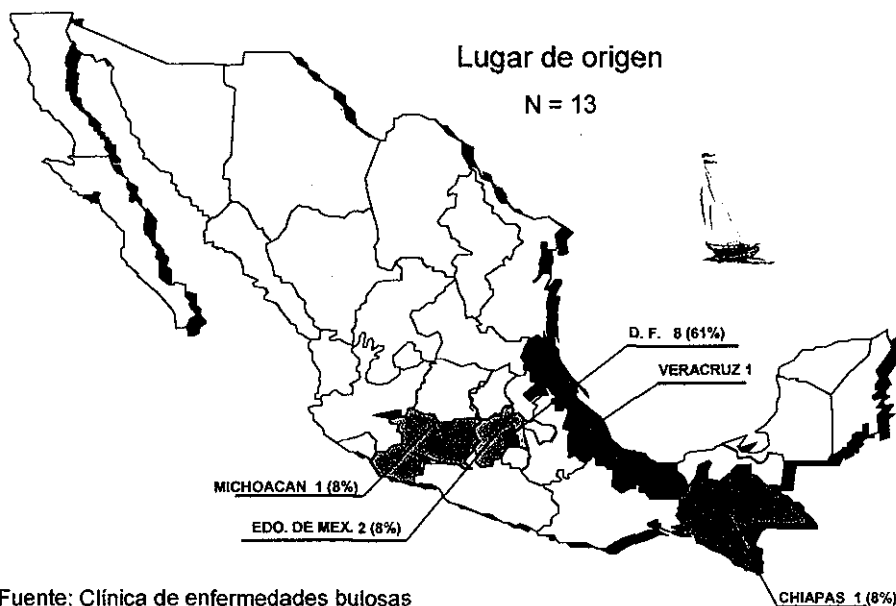
### Lugar de origen

La mayoría de los pacientes son originarios del Distrito Federal, no obstante es un dato que se debe tomar con reserva ya que el estudio solo se realizó en esta entidad.

Tabla 6. Lugar de origen

Estado	D F	Edo mex	Chiapas	Veracruz	Michoacán	Total
No de pacientes	8	2	1	1	1	13
%	62%	15%	8%	8%	8%	100%

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Figura 1

### Tiempo de evolución previo al tratamiento

El 61% de los pacientes consultaron después de un año de iniciar con el padecimiento, sin embargo hay que enfatizar que tres (23%) de ellos acudieron a consulta antes de los tres meses

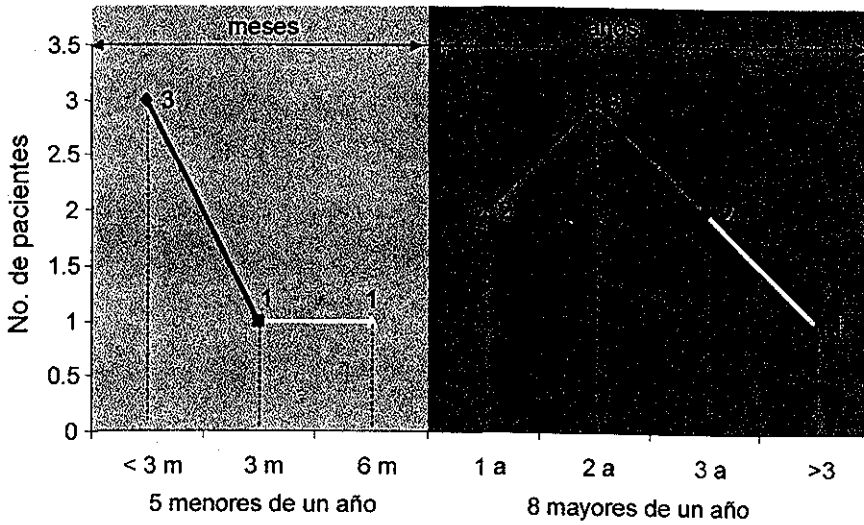
Tabla 7 Tiempo de evolución previo al tratamiento.

Evolución previa	< 3 m	3 m	6 m	1 a	2 a	3 a	>3	Total
No de casos	3	1	1	2	3	2	1	13
%	23%	8%	8%	15%	23%	15%	8%	100%

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas

### Tiempo de evolución previo al tratamiento

N = 13



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 5

**Tratamiento previo**

Cuatro pacientes no recibieron tratamiento previo y en once se indicaron principalmente esteroides orales, antivirales, antibióticos o una combinación de ellos, lo anterior se debió a que no se había realizado el diagnóstico correcto.

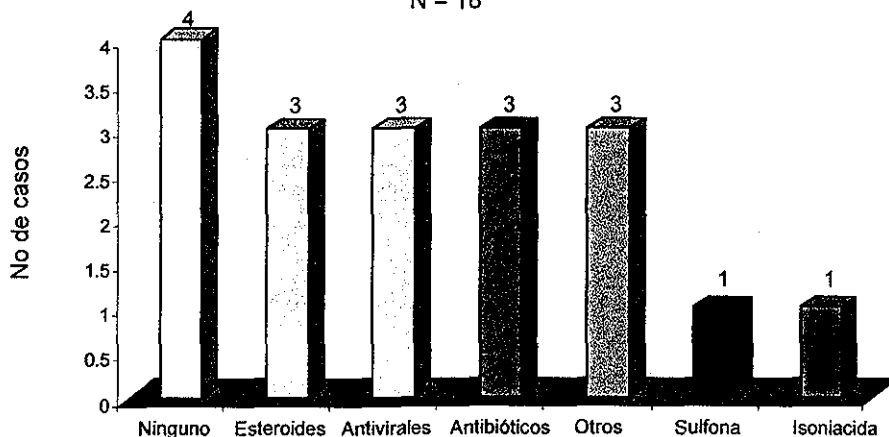
Tabla 8 Tratamiento previo

Tratamientos previo	Ninguno	Esteroides orales	Antivirales	Antibióticos	Otros	Sulfona	Isoniacida	Total
no de casos	4	3	3	3	3	1	1	18
%	22.2%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	5.6%	5.6%	

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas

Tratamiento previo al diagnóstico

N = 18



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Enfermedades asociadas**

En nuestro estudio las patologías asociadas no fueron de relevancia

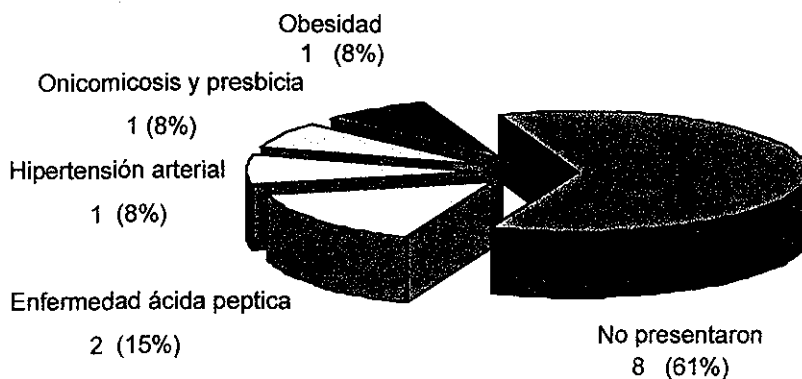
Tabla 9 enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas	No pacientes	%
No presentaron	8	61.5%
Enf. Acido- péptica	2	15.4%
Hipertensión arterial	1	7.7%
Onicomiosis y presbicia	1	7.7%
Obesidad	1	7.7%
Total	13	1

Fuente: Clínica Enfermedades Bulosas

**Enfermedades asociadas**

N = 13



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 7

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



### Topografía

Las lesiones se presentaron predominantemente en mucosa yugal, otros sitios afectados en orden decreciente son: paladar, encías, labios lengua y piso de la boca.

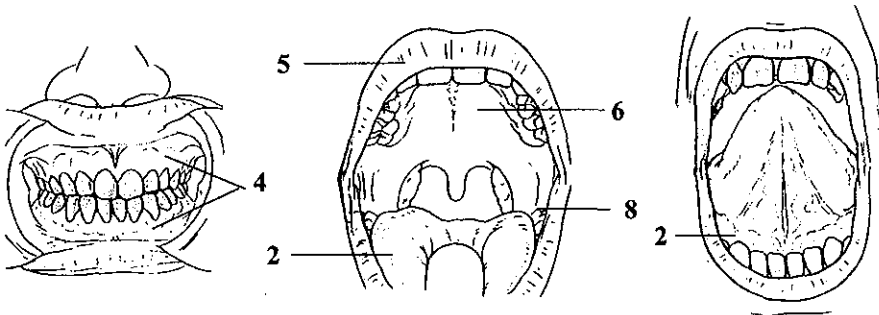
Tabla 10. Topografía

Topografía	mucosa yugal	paladar	labios	encías	lengua	piso de la boca	Total
Casos	8	6	5	4	2	2	27
%	29.6%	22.2%	18.5%	14.8%	7.4%	7.4%	

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas

### Topografía

N = 27



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Figura 2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

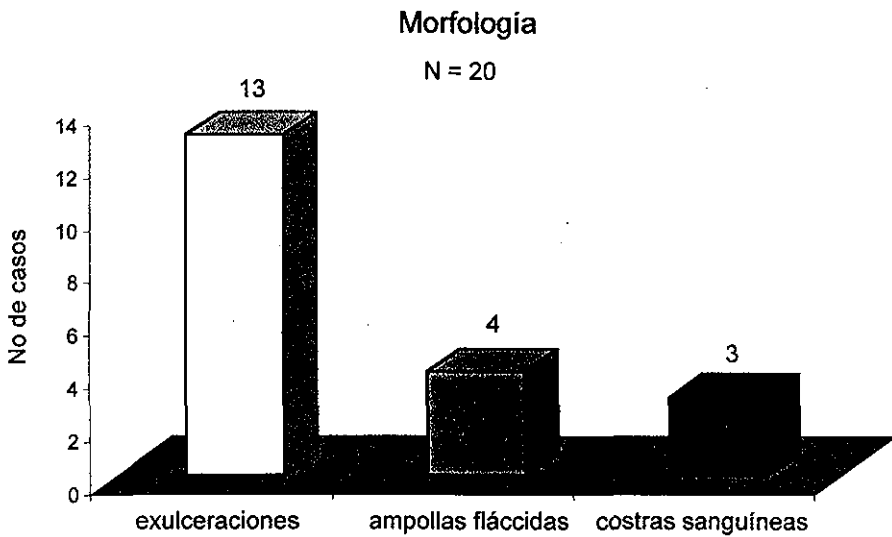
**Morfología**

Debido a que la ampolla del pénfigo oral es muy frágil la mayor parte de los pacientes presentaron exulceraciones, solo cuatro de ellos tenían ampollas intactas y un menor número presentó costras sanguíneas. Siete pacientes presentaron más de una lesión.

Tabla 11 Morfología

Morfología	exulceraciones	ampollas flácidas	costras sanguíneas	Total
Casos	13	4	3	20
%	65%	20%	15%	1

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 8

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

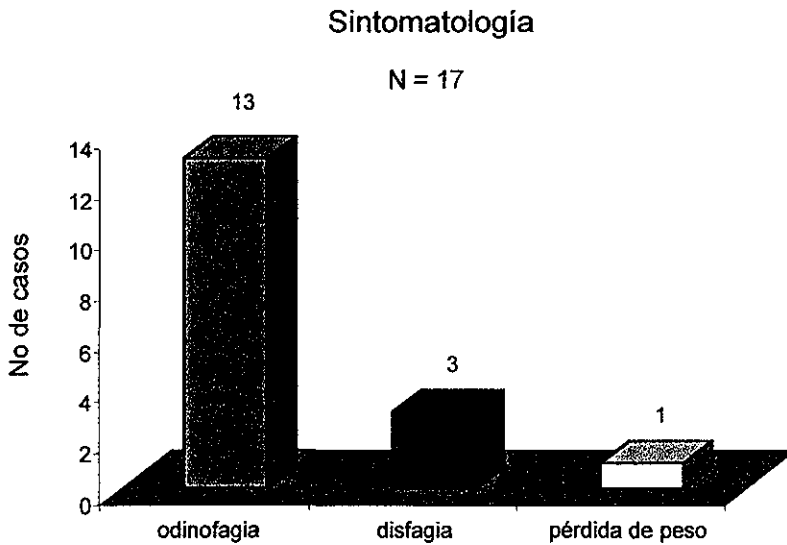
### Sintomatología

En correlación con los aspectos clínicos la sintomatología más frecuente fue el dolor y consecuentemente la pérdida de peso por la incapacidad para tomar alimentos. Tres pacientes además de la odinofagia presentaron disfagia

Tabla 12. Sintomatología

Sintomatología	Odinofagia	Disfagia	Pérdida de peso	Total
Casos	13	3	1	17
%	76.5%	17.6%	5.9%	

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 9

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

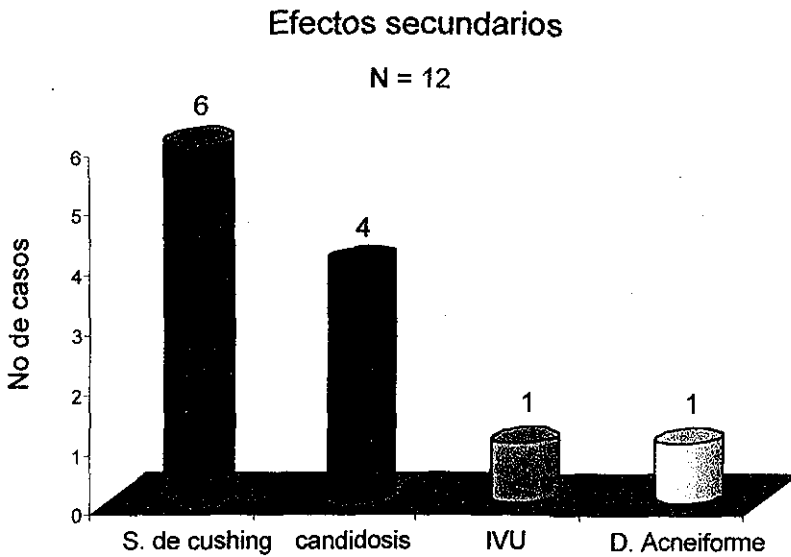
**Efectos secundarios al tratamiento**

Como era de esperarse por la dosis y vía de administración de los esteroides, más del 50% de los pacientes presentó síndrome de cushing y por la aplicación de esteroides tópicos se observó candidosis

Tabla 13. Efectos secundarios

Efectos secundarios	Síndrome de cushing	Candidosis	IVU	D. Acneiforme	Total
No de casos	6	3	1	1	11
%	54.5%	27.3%	9.1%	9.1%	

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 10

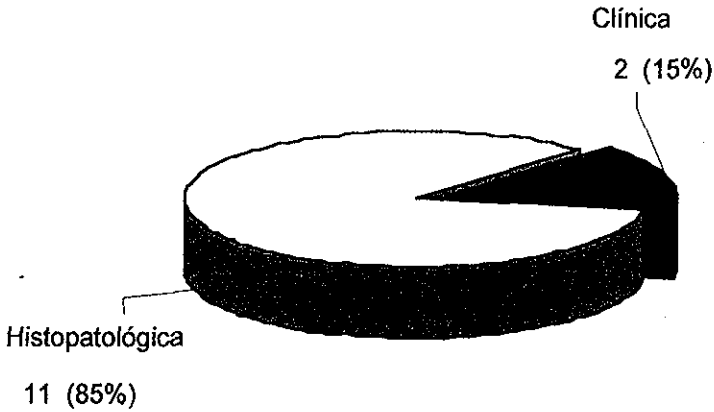
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Correlación clínico-histopatológica**

De los 13 pacientes, en 11 se pudo comprobar mediante la biopsia el diagnóstico de pénfigo vulgar oral, los dos restantes no aceptaron el que se llevara a cabo por la molestia que representaba en ese momento; sin embargo debido a las características clínicas y a la evolución satisfactoria al tratamiento se pudo concluir que se trataba de pénfigo vulgar oral.

**Correlación clínico-histopatológica**

N = 13



Gráfica 11

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

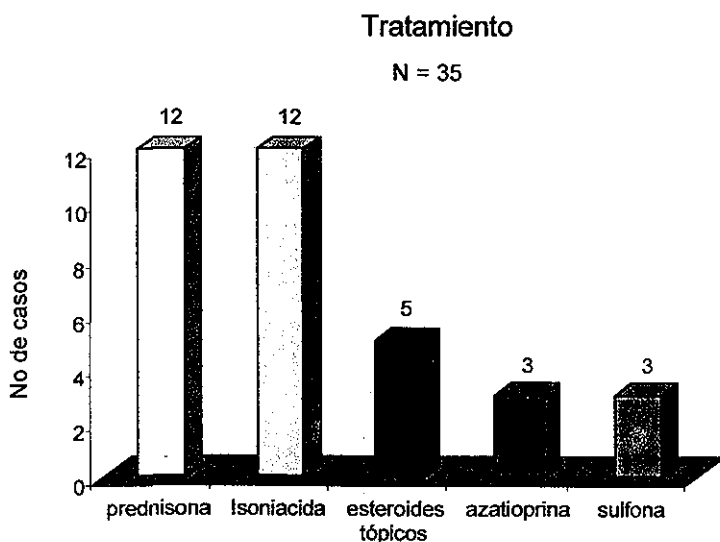
**Tratamiento**

En 12 pacientes fue necesaria la utilización de esteroides por vía sistémica y en 6 casos se necesitaron conjuntamente inmunosupresores y sulfona. Solo un paciente que presentaba lesiones mínimas fue tratado en forma efectiva con esteroides tópicos .

Tabla 14. Tratamiento

Tratamiento	Dosis	No de casos
prednisona	100	5
	75	3
	50	3
	40	1
Isoniacida	300 mg	12
Esteroides tópicos	150 mg	5
Azatioprina	100 mg	3
Sulfona	1 vez al día	3

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas



Fuente: Clínica de enfermedades bulosas

Gráfica 12

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### Respuesta al tratamiento y evolución

En seis pacientes hubo mejoría de las lesiones entre tres a cinco semanas de iniciado el tratamiento, el resto respondió lentamente por lo cual fue necesario agregar otros medicamentos. En un período de uno a dos años 6 pacientes curaron. Hubo un paciente que necesito de 10 años de tratamiento con esteroides orales o tópicos para lograr la curación. Dos de los enfermos solo acudieron a 2 visitas por lo tanto se desconoce su estado actual.

Los resultados anteriores concuerdan con lo publicado

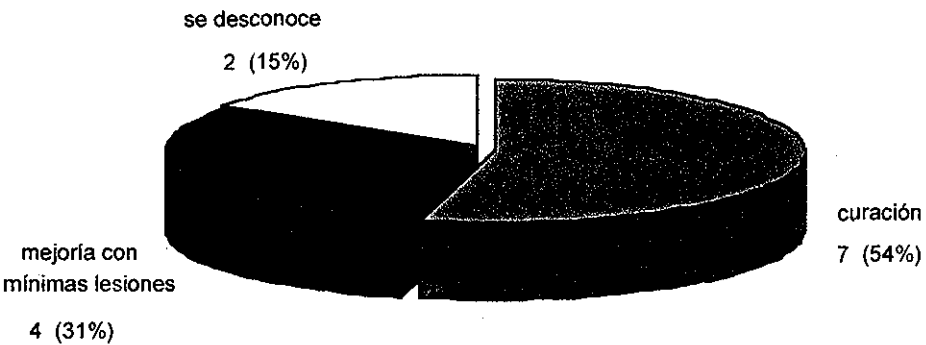
Tabla 15. Respuesta al tratamiento

Respuesta al Tratamiento	curación	mejoría con mínimas lesiones	se desconoce	Total
No de pacientes	7	4	2	13
%	54%	31%	15%	100%

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas

### Respuesta al tratamiento

N = 13



Fuente: Clínica de enfermedades ampollasas

Gráfica 13

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resumen de los casos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 16. Características clínicas de los casos

S	E	Topografía	Sintomatología	Morfología	Tratamiento	Evaluación clínica
F	32	- Mucosa yugal	- Odinofagia - Disfagia	- Exulceraciones	- Prednisona 75 mg - Esteroides tópicos - Isoniacida	Curación
F	58	- Labios - Encías	- Odinofagia	- Exulceraciones - Costras sanguíneas	- Prednisona 100 mg - Esteroides tópicos - Isoniacida	Curación
F	55	- Paladar - Labios	- Odinofagia	- Exulceraciones - Costras sanguíneas	- Prednisona 75 mg - Esteroides tópicos - Isoniacida	Curación
F	38	- Mucosa yugal	- Odinofagia	- Exulceraciones	- Prednisona 75 mg - Isoniacida	Curación
F	34	- Mucosa yugal	- Odinofagia	- Exulceraciones	- Prednisona 50mg - Sulfona - Azatioprina 150 mg	Curación
F	53	- Mucosa yugal - Lengua - Labios	- Odinofagia	- Exulceraciones	- Prednisona 100 mg - Isoniacida	Curación
M	28	- Mucosa yugal - Labios	- Odinofagia	- Ampollas flácidas - Exulceraciones	- Esteroides tópicos	Curación
F	40	- Mucosa Yugal - Paladar - Encías	- Odinofagia - Disfagia	- Ampollas flácidas - Exulceraciones - Costras sanguíneas	- Prednisona 40 mg - Sulfona 100 mg - Isoniacida	Mejoría con mínimas lesiones
M	35	- Mucosa yugal - Paladar - Encías	- Odinofagia Pérdida de peso	- Exulceraciones	- Prednisona 100 mg - Sulfona 100 mg - Isoniacida	Mejoría con mínimas lesiones
M	42	- Mucosa yugal - Labios - Piso de la boca	- Odinofagia	- Exulceraciones	- Prednisona 50 mg - Azatioprina 100 mg - Isoniacida	Mejoría con mínimas lesiones
F	46	- Paladar	- Odinofagia	- Ampollas flácidas - Exulceraciones	- Prednisona 100 mg - Azatioprina 150 mg - Esteroides tópicos - Isoniacida	Mejoría con mínimas lesiones
M	45	- Paladar - Lengua	- Odinofagia	- Exulceraciones	- Prednisona 100 mg - Isoniacida	Se desconoce
M	43	- Paladar - Encías	- Odinofagia	- Ampollas flácidas - Exulceraciones	- Prednisona 100 mg - Isoniacida	Se desconoce

Fuente: Clínica de Enfermedades Bulosas



### ***Discusión de los casos***

La mayor parte de los pacientes de pénfigo vulgar inician con lesiones en boca sin embargo muy pocos de ellos se pueden catalogar como ***pénfigo vulgar oral*** ya que la mayoría presenta diseminación a piel en semanas o meses.

Por lo respecta a nuestros casos, podemos asegurar que 11 de ellos si pertenecen a pénfigo vulgar oral ya que desde el momento de su primera consulta hasta la actualidad no han manifestado lesiones en la piel, en los dos restantes no pudimos constatarlos ya que se ausentaron de la clínica de enfermedades bulosas.

Concordando con lo publicado en la literatura la mayor parte de nuestros casos se presentaron entre la tercera y quinta década de la vida predominando ligeramente en el sexo femenino.

Como la imagen clínica que nos muestra el pénfigo vulgar oral en sus inicios no es típica puede dar lugar a que no se haga el diagnóstico correcto, requiriendo una adecuada correlación clínico patológica con la toma de la biopsia.

El 61% de los pacientes consultaron después de un año de iniciar con el padecimiento, a pesar de lo extenso de las lesiones y del dolor, solo un pequeño número consultó antes de los tres meses de evolución.

Al igual que en la literatura internacional, en nuestro estudio no fueron de relevancia las patológicas asociadas.

En todos los pacientes que acudían a consulta se hacia un registro del peso, tensión arterial y exámenes de laboratorio principalmente glucemia, biometría

hemática y pruebas de función hepática. Así mismo, en su primera consulta se hizo una revisión oftalmológica y se pidió tele de tórax.

El tratamiento administrado a la mayor parte de los pacientes consistió en prednisona a dosis de 100 mg/día, solo en los que presentaban un menor número de lesiones se les prescribió una dosis de entre 40 a 75 mg/día. A los pacientes que respondieron mal, les fue suministrado azatioprina o sulfona. En algunos casos en vías de remisión, que presentaban lesiones gingivales o cuando las dosis de prednisona eran de mantenimiento se utilizó un esteroide tópico.

Se hizo énfasis en mantener una buena higiene oral y cuidar el consumo de alimentos que pudieran aumentar sus molestias, como bebidas o comidas calientes, ácidas o carbonatadas. La mayor parte de los pacientes acudió al servicio dental.

Los efectos secundarios al tratamiento, como era de esperarse por la dosis y vía de administración de los esteroides, fueron principalmente síndrome de Cushing y candidosis.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron mejoría de sus lesiones en tres a cinco semanas de iniciado el tratamiento, lo cual hizo posible que se disminuyera la dosis de prednisona, los inmunosupresores y la sulfona permanecieron en la misma dosis.

El 54% de los enfermos presentó excelente respuesta al tratamiento en un período de 12 a 24 meses.

### **Conclusiones**

1. El pénfigo vulgar oral representa el 5.9% de los casos de pénfigo vulgar.
2. Aunque no existe una franca diferencia, el padecimiento tiene un ligero predominio en el sexo femenino.
3. El pénfigo vulgar oral predomina entre los 31 a 60 años. No encontramos ningún caso menor de 20 años.
4. La mayoría de nuestros pacientes son originarios del D.F., Sin embargo esto debe tomarse con reserva ya que en los diferentes estados se cuenta con pocos médicos especialistas que puedan hacer el diagnóstico.
5. Las lesiones se presentaron predominantemente en mucosa yugal, otros sitios afectados en orden decreciente son: paladar, encías, labios, lengua y piso de la boca lo cual concuerda con lo escrito en publicaciones previas.
6. En la mayor parte de los pacientes se presentaron exulceraciones debido a que la ampolla es muy frágil y se rompe fácilmente, en correlación con esto el síntoma más importante fue el dolor.

## **Bibliografía**

1. Stanley J. Pemphigus. In: Fitzpatrick T, editor *Dermatology in general medicine*. 5ª ed. New York. Mc Graw – Hill, 1999:654-666.
2. Korman N. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1219-238.
3. Ding X, Aoki V, Mascaro J et al. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 1997;109:592-596.
4. Becker B, Gaspari A. In: Crosby D, Díaz L, editors. *Dermatologic clinics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:429-452.
5. Holubar K. Pemphigus: A disease of man and animal. *Int J Dermatol* 1988;27:516-520.
6. Thivolet J, Nicolas J. Pemphigus. De L'observation clinique á la biologie moléculaire. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:660-662.
7. Lever W, Hashimoto K. The etiology and treatment of pemphigus and pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1969;53:373-389.
8. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E et al. *Oral Surg*. 1974;38:382-387.
9. Lamey P, Rees T, Wright J et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:54-57.
10. Chowdhury M, Natarajan S. *Br J Dermatol* 1998;139:500-503.
11. Terpstra H, de Jong M, Klokke A. In vivo bound pemphigus antibodies in a still born infant: passive intraute rine transfer of pemphigus vulgaris?. *Arch Dermatol* 1979;115:316-319.
12. Gorsky M, Raviv M, Raviv E. Pemphigus vulgaris in adolescence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:620-622.
13. Weston W, Morelli J, Huff J. Misdiagnosis, treatments and outcomes in the immunobolous diseases in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:264-272.
14. Starzycki Z, Chorzeliski T, Joblonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol* 1998;37:211-214.
15. Ahmed A, Sofen H. Familial occurrence of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1982;118:423-424.

16. Nousari H, Antialt G. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet* 1999;354:667-672.
17. Mascaró JM. Estudio in vivo del papel de la valencia de los anticuerpos del pénfigo vulgar en la patogenia de la enfermedad. *Actas Dermasifiliogr* 1999;90:361-372.
18. Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol* 1976; 67:254-260
19. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees J et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982;306:1189-1196.
20. Nguyen V, Lee T, Ndoye A et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. *Arch Dermatol* 1998;134:971-980.
21. Xue W, Hashimoto K, Toi Y. Functional involvement of urokinasa type plasminogen activator receptor in pemphigus acantholysis. *J Cutan Pathol* 1998;52:469-474.
22. Robinson N, Hashimoto T, Amagai M et al. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-671.
23. Grinspan D. Los pénfigos. En: Grinspan D, editor. *Enfermedades de la boca*. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Mundi, 1970:1310-1325.
24. Chysomallis F, Ioannides D, Texnetzis A et al. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994;33:803-807.
25. Rosenberg F, Sanders S, Nelson C. Pemphigus. A 20 years review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976;112:962-970.
26. Kanwar A, Dhar S. Oral pemphigus vulgaris (letter). *Pediatr Dermatol* 1995;12:195-197.
27. Robinsons J, Lozada Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris. A review of th literature and a report on the management of 12 casos. *Oral Surg Med Orafi Path Oral Radiol Endod* 1997;84:349-355.

28. Meurer M, Millins J, Rogers R et al. Oral Pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1977;113:1526-1524.
29. Shah R, Bilimoria K. Oral pemphigus vulgaris. Clinico-pathological follow-up of 34 cases. J Oral Med 1983;38:170-173.
30. Mashkilleyson N Mashkilleyson A. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1988;68:413-421.
31. Leal H, Medina A, De Peña J et al. Pénfigo vulgar localizado a labios. Rev Dermatol Pascua 1992;1:14-16.
32. Nagaya A, Zambrano MT, Malacara M et al. Pénfigo vulgar localizado a mucosa genital. Rev Dermatol Pascua 1994;3:161-164.
33. Dereure O, Stoebner P, Barneon G et al. Surgical treatment of pemphigus vulgaris localized to the genital mucosa. Acta Derm Venereol (Stockh) 1977;78:75-76.
34. Lonsdale R, Gibbs S. Pemphigus vulgaris with involvement of the cervix. Br J Dermatol 1998;138:363-365.
35. Schissel D, David – Bajar K. Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. Cutis 1999;63:157-160.
36. Lurie R, Trattner A, David M et al. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris: Report of two cases and review of the literature. Dermatologica 1990;181:233-236.
37. Mignogna M, La Muzio L, Galloro G et al. Oral pemphigus: Clinical significance of esophageal involvement. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;84:179-184.
38. Díaz R, Llamazares J, Peralta J et al. Nail involvement in pemphigus vulgaris. Int J Dermatol 1996;35:581-582.
39. Díaz L, Grudice G. End of the century overview of skin blisters. Arch Dermatol 2000;136:106-112.
40. Cohen L, Skopicki D, Itarrist T et al. Noninfectious vesiculobullous and vesiculopostular diseases. In: Lever W, editor. Histopathology of the skin. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1997:218-220.

41. Siegel M, Balcrunas A. Oral presentation and management of vesiculobullous disorders. *Sem Dermatol* 1994;13:78-86.
42. Siegel M. Intraoral biopsy technique for direct immunofluorescence studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:681-684.
43. Shklar G, Cataldo E. Histopathology and cytology of oral lesions of pemphigus. *Arch Dermatol* 1970;101:635-641.
44. Helander S, Rogers R. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:65-75.
45. Liao D, Bystryn J. Sensitivity of indirect immunofluorescence substrate specificity and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:211-216.
46. Ruocco V, Porrazzi L, Pisani M. Reliability of cytodagnosis in oral pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 1981;11:535-540.
47. Lenz P, Amogar M, Vale-Platzer B et al. Desmoglein 3-ELISA. *Arch Dermatol* 1999;135:143-148.
48. Ishii K, Amogar M, Ohata Y et al. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: Antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:859-861.
49. Souilly Crispian, Parters S. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Sem Cut Med Surg* 1997;16:308-313.
50. Vincent S, Fotos P, Baker K et al. Oral lichen planus: The clinical, historical, and therapeutic features of 100 casos. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:165-171.
51. Lozada F, Silverman S. Erythema multiforme. *Oral Surg* 1978;46:628-636.
52. Wörle B, Wallengerg A, Schaller M et al. Chronic ulcerative stomatitis. *Br J Dermatol* 1997;137:262-265.
53. Llamazares J, Azhary R, Gibson L. Pénfigo paraneoplásico: una entidad con un cuadro clínico polimorfo, una histopatología característica y unos hallazgos inmunopatológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 1997;88:449-456.

54. Helm T, Camisa C, Valenzuela R et al. Paraneoplastic pemphigus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:209-13
55. Lever W, Talbott J. Pemphigus. *Arch Dermatol Syphilol* 1941;43:348-357
56. Stanley J. Therapy of pemphigus vulgaris (editorial). *Arch Dermatol* 1999; 135: 76-77
57. Ratnam K, Phay K Tan C. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. *Int J Dermatol* 1990; 29: 363-367
58. Mourellou O, Chaidemenos G, Koussidou TH et al. The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11 year period. *Br J Dermatol* 1995; 133:83-87
59. Werth V. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high – dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435-1439
60. Lozada F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculo erosive oral diseases. *Oral Surg* 1981; 52:257-260
61. Fleischli M, Valek R, Pandya A. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy. *Arch Dermatol* 1999; 135:57-61
62. Williams J, Marks J, Billingsley E. Use of myco phenolate mofetil in the treatment of paraneo plastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142:506-508
63. Enk A, Knop J Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135:54-56
64. Pandya A, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1104-1107
65. Mobini N, Padilla T, Ahmed R. Long-term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:264-266
66. Bondesson L, Hammar H. Treatment of pemphigus vulgaris with ciclosporin. *Dermatologica* 1990; 181:308-310
67. Bainason B, Sxoglund C, Flosadóttir E. Childhood pemphigus vulgaris treated with dapsone: a case report. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 381-383
68. Bewley A, Keefe M. Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Dermatol* 1996; 135:128-129



69. Colonna L, Cranchin. G, Frezzoline A et al. Intravenous immunoglobulins for pemphigus vulgaris: adjuvant or first choice therapy? (letter). *Br J Dermatol* 1998; 138: 1091-1104
70. Proby C, Ota T, Suzuki H et al. Development of chimeric molecules for recognition and targeting of antigen-specific B cell in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142:321-330
71. Firth N, Rich A, Varigos G et al. Oral pemphigus vulgaris in young adults. *Int J Dermatol* 1991; 30:352-356
72. Gooptu C, Staughton R. Use of topical cyclosporin in oral pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:860-861
73. Wever S, Zillixens D, Bröcker E. Successful treatment of refractory mucosal lesions of pemphigus vulgaris using intravenous gammaglobulin as adjuvant therapy. *Br J Dermatol* 1996; 135:852-866
74. Lozada – Nur F, Huang M, Zhou G. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculo erosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:283-287
75. Herbst A, Bystry J. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:422-427
76. Kyriakis K, Tosca A. Epidemiologic observations on the natural course of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1998; 37: 215-219