

Penfigoide de las mucosas

Mucous membrane pemphigoid

Mariana Tula¹

RESUMEN

El penfigoide de las mucosas (PM) pertenece al grupo de enfermedades ampollares autoinmunes inflamatorias crónicas, con compromiso de mucosas (oral, ocular, nasal, faríngea, laríngea, esofágica y anogenital) y/o piel.

El PM también es llamado penfigoide cicatrizal, penfigoide mucoso benigno, dermatitis ampollar mucosinequante y atrofiante de Lortat-Jacob, y antiguamente, según su localización, fue denominado gingivitis descamativa, pénfigo ocular o pénfigo oral.

La lesión inicial es una ampolla subepitelial que resuelve y deja una cicatriz. Por inmunofluorescencia directa (IFD) se observa el depósito lineal de IgG y/o C3 y ocasionalmente IgA, en la zona de la membrana basal (ZMB). Por lo tanto, la clínica y la IFD son necesarias para su diagnóstico.

Los principales antígenos involucrados en el despegamiento subepidérmico del PM son: el antígeno del penfigoide ampollar 2 (BPAg2, colágeno XVII), la laminina 332 (alfa 3, beta 3 y gamma 2), la integrina beta 4 y la integrina alfa 6.

Se hará una revisión de esta entidad tan poco frecuente y de difícil diagnóstico temprano, y una actualización de su etiopatogenia (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 16-23).

Palabras clave:

penfigoide de las mucosas, penfigoide cicatrizal.

ABSTRACT

Mucous membrane pemphigoid belongs to a group of chronic inflammatory autoimmune blistering diseases, involving mucous membranes (buccal, eye, nasal, pharyngeal, laryngeal, esophageal and anogenital) and/or skin.

Mucous membrane pemphigoid is also known as cicatricial pemphigoid, benign mucous membrane pemphigoid, bullous muco-synechial atrophic Lortat-Jacob dermatitis; and formerly it was named after its location: desquamative gingivitis, ocular pemphigus or oral pemphigus.

The inicial lesion is a subepithelial bulla that heals with scarring. By direct immunofluorescence (IFD) it is characteristically observed IgG and/or C3 (and occasionally IgA) lineal deposit at the basement membrane zone. Clinical findings and IFD are both necessary for the diagnosis of this disease.

The main antigens involved in the pathogenesis of the subepithelial bulla of PM are the bullous pemphigoid antigen 2 (BPAg2, collagen XVII), laminin 332 (alfa 3, beta gamma 2 and 3) beta 4 integrin and alpha 6 integrin.

There present a review of this very rare entity and its difficult early diagnosis and an update of its pathogenesis (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(2): 16-23).

Keywords:

mucous membrane pemphigoid, cicatricial pemphigoid.

Fecha de recepción: 07/11/2011 | **Fecha de aprobación:** 19/03/2012

¹ Médica dermatóloga. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Correspondencia: Mariana Tula. marianatula@hotmail.com

Abreviaturas

BPAg2: antígeno del penfigoide ampollar 2

IFD: inmunofluorescencia directa

IFI: inmunofluorescencia indirecta

PA: penfigoide ampollar

PM: penfigoide de las mucosas

ZMB: zona de la membrana basal

Epidemiología

El PM es de incidencia rara, un caso cada 20.000 habitantes por año.¹ Es más frecuente en mujeres (1,5–2: 1), con una edad media de aparición entre los 60 y 80 años,² aunque también se han descrito casos de PM en niños.^{3–6} No hay predilección geográfica ni racial.²

Etiopatogenia

Varios serían los factores patogénicos involucrados en la formación del PM.

Se lo ha asociado con ciertos alotipos inmunogenéticos, específicamente con el alelo HLA-DQB1*0301, así como también con citoquinas y con la inmunidad celular.² El factor autoinmune tendría un rol fundamental, y sería el responsable de desencadenar una serie de eventos que llevarían a la formación del PM. Un factor aún no determinado (virus, drogas), estructuralmente similar a componentes endógenos de la zona de la membrana basal, gatillarían una respuesta inmune con la formación de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos circulantes identificarían antígenos endógenos de la membrana basal y alterarían su integridad.²

Los principales antígenos blancos que interactúan con variados autoanticuerpos circulantes son: el antígeno del penfigoide ampollar 2 (BPAg2, colágeno XVII), la laminina 332 (alfa 3, beta 3 y gamma 2), la integrina beta 4 y la integrina alfa 6. También se relacionan al PM el BPAg1 o de 230 kD, y al colágeno tipo VII (cuadro 1).⁷

El primero de ellos, el BPAg2, antígeno también asociado al penfigoide ampollar (PA), es una glucoproteína de transmembrana de 180 kD con un extremo N-terminal intracelular y un extremo C-terminal extracelular, que se extienden a través de la lámina lúcida hasta la lámina densa. Por lo tanto, el BPAg2 se encuentra entre la unión de la placa de los hemidesmosomas de queratinocitos basales y la lámina densa de la membrana basal.⁸

Estudios de microscopía inmunoelectrónica demostraron que los autoanticuerpos de pacientes con PA se depositan a nivel de la porción superior de la lamina lúcida, exactamente en el dominio N16a (en su dominio extracelular), principal epítipo del PA. Los autoanticuerpos de pacientes con PM se depositan a nivel de la porción inferior de la lámina lúcida, cercana a la sublámina densa, sitio del BPAg2

CUADRO 1. Principales antígenos blancos comprometidos en el PM⁷

Antígenos involucrados en el PM
BPAg2 (colágeno XVII)
Laminina 332 (laminina 5)
Integrina beta 4
Integrina alfa 6
BPAg1 (230 kD)
Colágeno VII

en su dominio N16a, pero también en su región C terminal y LAD-1 (proteína de 120 kD ubicada en el dominio extracelular, y principal antígeno de la dermatosis por IgA lineal). Esto podría explicar que, si bien ambos autoanticuerpos (del PM y del PA) impactan en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con técnica de *salt split* del lado epidérmico, actuarían sobre distintas moléculas del BPAg2 y por lo tanto a diferente altura de la lámina lúcida, con la consiguiente formación de cicatrices residuales en el PM, tras la resolución de la ampolla subepidérmica.^{2,9,10}

A nivel de la porción superior de la lámina densa, en su unión a la lámina lúcida, se encuentra otro antígeno involucrado en la patogenia del PM: la laminina 332 (anteriormente llamada laminina 5, epilegrina). Es una molécula de adhesión que a través de su subunidad alfa 3, es responsable de unir los antígenos integrina alfa 6 beta 4 y BPAg2 con el colágeno tipo VII (o fibrillas de anclaje). Por lo que la integrina alfa 6 beta 4 y el colágeno tipo VII también estarían relacionados con el PM. Se demostró que la subunidad alfa 3 de la laminina 5 interactúa con la subunidad beta de la laminina 6, antígeno también comprometido en el desarrollo de PM.⁷

Se sugiere que diferentes autoanticuerpos circulantes reaccionarían ante determinados antígenos de la zona de la membrana basal (ZMB), condicionando la forma de presentación del PM, aunque no por ello con exclusividad. En pacientes con exclusivo compromiso ocular se han implicado anticuerpos IgG antiintegrina beta 4. Cuando clínicamente se observan lesiones orales sin afección de otras mucosas o piel, se lo relaciona a anticuerpos IgG antiintegrina alfa 6. En cambio, ante lesiones ampollares en diferentes mucosas y compromiso de piel, en el suero de los pacientes se observan anticuerpos IgG e IgA anti-BPAg2.^{7,11}

Se ha demostrado por *immunoblot* que aquellos pacientes con PM que muestran reactividad en el suero para

anticuerpos antilaminina 332, presentan una clínica más agresiva (severo compromiso ocular y/o laríngeo/faríngeo, acompañado de lesiones en piel) con pronóstico desfavorable en cuanto a su evolución (cuadro 2).^{12,13} Asimismo, se ha asociado la presencia de estos anticuerpos con tumores sólidos (pulmón, estómago, colon, ovario y próstata), y también a linfomas.^{14,15} Por estas características clínicas, su asociación a anticuerpos antilaminina 332 y el mayor riesgo de malignidad a este subgrupo de pacientes se lo identifica como penfigoide cicatrizal antiepilegria.^{14,15}

Natsuga K. *et al.*¹⁶ analizaron los subtipos de inmunoglobulinas antilaminina 332 y concluyeron que la IgG es el principal anticuerpo antilaminina 332. Algunos pacientes presentaron anticuerpos IgA e IgE positivos por *immunoblot*, aunque su concentración fue menor y no demostrable por IFD. Esto podría ser explicado por la diferente sensibilidad entre IFD e *immunoblot*. Son necesarios mayores estudios para determinar la frecuencia y patogenicidad de estas inmunoglobulinas IgA / IgE antilaminina 332.

El efecto “epitope *spreading*” parecería tener un rol importante en gran parte de las dermatosis autoinmunes, entre ellas en el PM. Esto supone que una reacción inflamatoria o incluso una respuesta autoinmune primaria dañarían la ZMB, dejando en exposición antígenos propios (endógenos) “ocultos”. Así se produciría la reacción de linfocitos T o B, la que generaría una respuesta autoinmune secundaria.¹⁷ En relación con lo anterior, se describieron 5 casos de síndrome de Stevens-Johnson que luego desarrollaron PM, por lo que los autores sugerían este síndrome como posible factor desencadenante del efecto “epitope *spreading*” en el PM.²

Manifestaciones clínicas

El PM es una dermatosis ampollar crónica, inflamatoria, de carácter autoinmune, que alterna períodos de actividad y remisiones.² La lesión primaria es una ampolla subepitelial, que deja una erosión o ulceración, la cual posteriormente cura con cicatriz residual. Afecta primordialmente mucosas, acompañándose o no del compromiso en piel



Foto 2. Conjuntivas eritematoedematosas, disminución de la apertura del ángulo externo de ojo derecho, madarosis de párpado inferior.

CUADRO 2. Clínica del PM en correlación con los anticuerpos involucrados^{7,12}

Manifestación clínica	Anticuerpos implicados
Exclusivo compromiso ocular	IgG antiintegrina beta 4
Exclusivo compromiso oral	IgG antiintegrina alfa 6
Afección de mucosas y/o piel	IgG e IgA anti-BPAg2
Severo compromiso mucoso y en piel	IgG antilaminina 332

(25%). Es importante destacar que a nivel de mucosas, principalmente a nivel ocular, no es común apreciar la ampolla sino la erosión que ésta deja al romperse.¹⁸

La manifestación oral es la más frecuentemente encontrada, y compromete a las encías (gingivitis descamativa), la mucosa yugal y paladar y, en menor medida, el surco alveolar, lengua y labios. La gingivitis descamativa es una manifestación característica de los pacientes con PM. En los cuadros leves se observa eritema y edema; en su forma severa se producen grandes erosiones y ulceraciones, generándole al paciente trastornos en su alimentación. Estas erosiones, en ocasiones se cubren de un reticulado blanquecino muy similar al compromiso mucoso del liquen plano oral. La presencia de erosiones en mucosa oral debe diferenciarse también de otras dermatosis que involucran mucosas. En su evolución natural se generan adherencias, frecuentemente entre la mucosa yugal y las encías, que sugieren el diagnóstico de PM.¹⁹

El compromiso ocular es el segundo en frecuencia. Es habitual que se presente como sitio exclusivo de manifestación de PM. Es rara la presencia de ampollas en esta localización. En sus comienzos se observa una conjuntivitis inusual crónica (fotos 1 y 2), de inicio unilateral con progresión hacia la bilateralidad, y sensación de ardor o cuerpo extraño. Evoluciona con tendencia a la formación de adherencias de la mucosa conjuntival (simbléfaron) (fotos 3 y 4), y produce múltiples complicaciones: entropión, triquiasis con ulceraciones de la córnea, anquiloblefarón (obliteración del saco conjuntival), xerosis secundaria a fibrosis de los conductos lagrimales, hasta fijación del globo ocular y pérdida de la visión.^{20,21}

El PM también puede afectar otras mucosas, por orden de frecuencia: la mucosa faríngea (odinofagia), genital (fimosis), nasal (ulceraciones en el septum), laríngea (disfonía, ronquera, incluso obstrucción de las vías aéreas), anal (estenosis, tenesmo) y esofágica (disfagia).¹⁸ En el 25% de los casos se observa compromiso de piel, manifestándose como pequeñas ampollas tensas con base eritematosa que se limitan al cuero cabelludo, cabeza, cuello y parte superior de tronco y que resuelven con una discreta cicatriz.^{1,2,18}

En 1957, Brunsting y Perry comunicaron siete pacientes con lesiones ampollares exclusivamente en piel, idénticas al PM y de igual localización, pero que en su evolución dejaban una marcada cicatriz residual, que a nivel de cuero cabelludo se manifestaba como alopecia cicatrizal, y predominaba en hombres. A esta rara forma de presentación se denomina penfigoide de Brunsting-Perry.^{22,23} Para algunos autores es considerada una variedad de PM por corresponderse histológicamente y por inmunofluorescencia directa a esta última. Además, mediante técnica de *immunoblot* se demostró la reactividad de anticuerpos

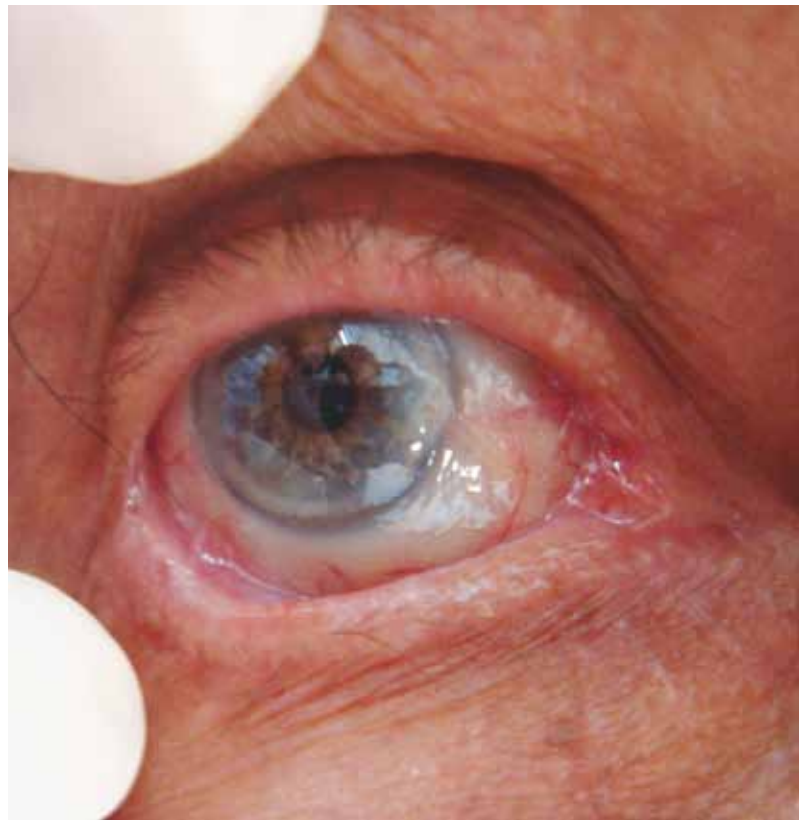


Foto 3. Disminución de la apertura del ojo derecho a nivel del ángulo externo, madarosis de párpado derecho.

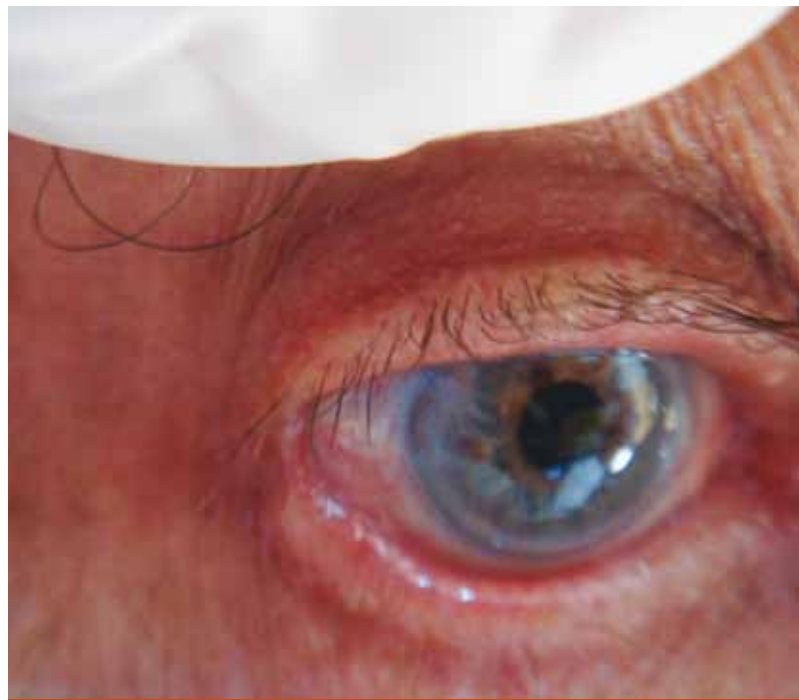


Foto 4. Disminución de la apertura del ojo izquierdo a nivel del ángulo externo, madarosis de párpado inferior.

circulantes de los pacientes con una proteína recombinante del antígeno BP180 en su dominio C-terminal, antígeno fuertemente asociado también al PM.⁷ Aunque otros autores sugieren que sería una variedad localizada de epidermólisis ampollar adquirida, demostrándose por microscopia inmunoelectrónica el depósito granular de IgG y C3 a nivel de la lámina densa.¹⁸

Diagnóstico

La clínica y la IFD son los dos criterios más importantes para arribar al diagnóstico de PM, ayudados por la IFI e histopatología.¹⁹ Ante una clínica sugestiva de PM, se debe realizar IFD de piel perilesional, en la que es característico (80-100%) el depósito lineal de IgG y/o C3 y, ocasionalmente, IgA en la ZMB. Este patrón por sí solo nos impide diferenciar el PM de otras dermatosis como penfigoide ampollar, dermatosis por IgA lineal y epidermólisis ampollar adquirida, por lo que la clínica será entonces influyente para diferenciarlos. También es importante recordar que ante una IFD negativa se debe pensar en la posibilidad de pseudopenfigoide ocular.⁷

La IFI mediante técnica de *split* (solución NaCl 1 molar) resulta un método sensible para acercarse al diagnóstico de PM. De esta manera, se logra separar el lado epidérmico del dérmico del sustrato de piel normal, dejando en evidencia antígenos de la ZMB para que impacten con posibles anticuerpos circulantes del suero a estudiar. En general, las inmunoglobulinas circulantes se fijan al lado epidérmico de la piel (también se lo observa en el penfigoide ampollar), aunque en ocasiones pueden dar impacto a nivel dérmico o en ambos lados. El anticuerpo involucrado con el lado epidérmico es el anti-BPAg2 (principal antígeno involucrado en la patogenia del PM), mientras que a nivel de dermis y/o epidermis se asocia a la antilaminina 332. Esto pone en evidencia la heterogeneidad de anticuerpos contra antígenos de la ZMB que se involucran en el PM.⁸

La histopatología es inespecífica e indistinguible del penfigoide ampollar, pero acerca al diagnóstico la presencia de una ampolla subepidérmica con un infiltrado de linfocitos e histiocitos y, en menor medida, de neutrófilos y eosinófilos. A nivel de mucosas también pueden observarse plasmocitos y, específicamente en mucosa ocular, mastocitos. En lesiones de cierto tiempo de evolución es esperable encontrar un escaso infiltrado inflamatorio con proliferación de fibroblastos.^{1,2,7}

Llegar al diagnóstico de PM puede resultar un camino difícil, por lo que es importante la correlación clínica con la IFD. En ocasiones, sólo con la IFD y/o IFI con técnica de *salt split* no se puede realizar con certeza el diagnóstico. Por ello, es interesante el alcance de ciertas técnicas

CUADRO 3. Dermatitis ampollares subepidérmicas autoinmunes y principales antígenos implicados⁸

Dermatitis ampollar	Principales antígenos implicados	Impacto en IFI con técnica de <i>salt split</i>
Penfigoide ampollar	BPAg230 BPAg180	Epidérmico
Penfigoide de las mucosas	BPAg180 Integrina beta 4 Integrina alfa 6	Epidérmico
Penfigoide antiepilegrina	Laminina 332	Dérmico
Epidermólisis ampollar adquirida	Colágeno VII	Dérmico
Dermatitis IgA lineal	BPAg180 LAD-1 Colágeno VII	Epidérmico

como el *immunoblot*, que permite diferenciar los antígenos involucrados de la ZMB (cuadro 3).⁸

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del PM depende de la severidad y progresión de las lesiones. En los casos leves de PM son efectivas las aplicaciones tópicas de corticoides de alta potencia (dexametasona 0,025%, clobetasol 0,05%) dos veces al día a nivel de la mucosa oral (gel/orabase) u ocular (gotas),^{1,2,7} o tacrolimus al 0,1% en ungüento, principalmente cuando el compromiso es oral.^{7,24,25}

El uso de ciclosporina tópica demostró ser una buena opción tanto para el compromiso oral como para el ocular.^{1,25} De todos modos se sugiere que cuando hay afección de la conjuntiva se debe realizar un esquema sistémico juntamente con el tratamiento tópico para suprimir la respuesta inmune y evitar posteriores secuelas. La misma recomendación es válida cuando se trata de lesiones a nivel de laringe o esófago. En el caso de PM leve con lesiones en piel se podrá tratar en forma tópica, y de ser necesario, juntamente con corticoides orales.^{1,2}

En pacientes con PM moderado o severo, se impone la instalación rápida de agentes antiinflamatorios como los glucocorticoides por vía sistémica, solos o asociados a inmunosupresores: ciclofosfamida a dosis de 1-2 mg/kg/día o azatioprina 2-3 mg/

kg/día, para evitar el uso prolongado de corticoesteroides y, por lo tanto, sus efectos adversos (DBT tipo II, osteoporosis, cataratas, hipertensión, necrosis avascular, infecciones).^{1,2,7,19,24}

Si el riesgo del paciente es moderado, también se puede recurrir a dapsona como monoterapia,^{1,20,25} o asociada a corticoesteroides.^{2,7,19,24} Otros agentes inmunosupresores que han demostrado eficacia asociados a corticoides sistémicos son la ciclosporina (5 mg/kg/día)²⁶ y el micofenolato mofetil (2 gr/día).^{27,28} Se ha descrito el uso de altas dosis de inmunoglobulina endovenosa,²⁹ talidomida,³⁰ rituximab,^{31,32} etarcept³³ e infliximab.³⁴

El tratamiento tiene como objetivos limitar la progresión de la enfermedad, evitar la formación de cicatrices y obtener un período prolongado sin rebotes. Se debe instaurar una terapia agresiva de inicio, principalmente cuando se trata del compromiso ocular, laríngeo o esofágico, para evitar la formación de adherencias o incluso alteración de las funciones, además de realizar controles en conjunto con oftalmología, otorrinolaringología y gastroenterología, respectivamente. Es importante controlar todos los posibles efectos adversos del tratamiento a seguir.^{1,7}

En caso de ser necesaria alguna intervención quirúrgica por las serias complicaciones que genera esta enfermedad, debe realizarse una vez que la dermatosis sea controlada y preferentemente haya remitido. Una mayor inflamación a la ya producida por ésta le ocasionará al paciente mayores perjuicios que beneficios.¹

Conclusión

El PM es una dermatosis de rara incidencia que pertenece al grupo de enfermedades ampollares autoinmunes crónicas, que se presenta en adultos entre los 60 y 80 años. Afecta primordialmente mucosas, acompañándose o no del compromiso en piel. La lesión primaria es una ampolla subepitelial, que deja una erosión o ulceración, la cual posteriormente cura con cicatriz residual.

Aún no están totalmente establecidos los diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados. Diferentes autoanticuerpos circulantes se vincularían con determinados antígenos de la zona de membrana basal (ZMB), condicionando la forma de presentación del PM, para lo cual es fundamental el *immunoblot*.

Es conveniente tener presente esta dermatosis, cuyo diagnóstico es difícil en sus comienzos, por su clínica indefinida y su baja incidencia de presentación. Es importante iniciar el tratamiento y/o procedimientos necesarios en forma temprana para evitar las secuelas irreversibles propias de esta dermatosis. Se deben plantear diagnósticos diferenciales con otras entidades como el penfigoide ampollar, la epidermolisis ampollar adquirida, la dermatosis por IgA lineal y el pseudopenfigoide ocular.

Bibliografía

1. Fleming T.E., Korman N.J. Cicatricial pemphigoid, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43: 571-591.
2. Yancey K.B. Penfigoide cicatricial, en Fitzpatrick T., Freedberg I., Eisen A., Wolf K. *et ál. Dermatología en Medicina General*, Buenos Aires, Argentina, Ed Panamericana, 2005, 660-666.
3. Schoeffler A., Roth B., Causeret A., Kanitakis J. *et ál.* Vulvar cicatricial pemphigoid of childhood, *Pediatr. Dermatol.*, 2004, 21: 51-53.
4. Hoque S.R., Patel M., Farrell AM. Childhood cicatricial pemphigoid confined to the vulva, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005, 31: 63-64.
5. Lourenco S.V., Boggio P., Agner Machado Martins L.E., Santi C.G. *et ál.* Childhood oral mucous membrane pemphigoid presenting as desquamative gingivitis in a 4-year-old girl, *Acta Derm. Venereol.*, 2006, 86: 351-354.
6. Kharfi M., Khaled A., Anane R., Fazaa B. *et ál.* Early Onset Childhood Cicatricial Pemphigoid: A case report and review of the literature, *Pediatr. Dermatol.*, 2010, 27: 119-124.
7. Bruch-Gerharz D., Hertl M., Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy, *Eur. J. Dermatol.*, 2007, 17: 191-200.
8. Campos Domínguez M., Suárez Fernández R., Ochaita P.L. Métodos diagnósticos en las enfermedades subepidérmicas autoinmunes, *Actas Dermosifiliogr.*, 2006, 97: 485-502.
9. Choi Y., Lee S.F., Fukuda S., Hashimoto T. *et ál.* Mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G autoantibodies against full-length and 120-kDa ectodomain of BP180, *J. Dermatol.*, 2011, 38: 169-172.
10. España A., Del Olmo J., Marquina M., Sitaru C. Penfigoide de las mucosas: anticuerpos IgG e IgA contra el antígeno BP180, *Actas Dermosifiliogr.*, 2005, 96: 365-370.
11. Rashid K.A., Gürçan H.M., Ahmed A.R. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126: 2631-2636.
12. Dainichi T., Takeshita H., Moroi Y., Urabe K. *et ál.* Cicatricial pemphigoid with autoantibodies against the laminin 5 gamma 2 subunit, *Eur. J. Dermatol.*, 2005, 15: 189-193.
13. Bekou V., Thoma-Uszynski S., Wendler O., Wolfgang U. *et ál.* Detection of laminin 5-specific auto-antibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by ELISA, *J. Invest. Dermatol.*, 2005, 124: 732-740.
14. Fukushima S., Egawa K., Nishi H., Wakasugi S. *et ál.* Two cases of anti-epiligrin cicatricial pemphigoid with and without associated malignancy, *Acta Derm. Venereol.*, 2008, 88: 484-487.
15. Lazarova Z., Salato V.K., Lanschuetzer C.M., Janson M. *et ál.* IgG anti-laminin-332 autoantibodies are present a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 951-958.
16. Natsuga K., Nishie W., Shinkuma S., Moriuchi R. *et ál.* Circulating IgA and IgE autoantibodies in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162: 513-517.

17. Chan L.S., Vanderlugt C.J., Hashimoto T., Nishikawa T. *et ál.* Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases, *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 110: 103-109.
18. Ahmed A.R., Hombal S.M. Cicatricial Pemphigoid, *Int. J. Dermatol.*, 1986, 90-96.
19. Chan L.S., Ahmed A.R., Anhalt G.J., Bernauer W. *et ál.* The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators, *Arch. Dermatol.*, 2002, 138: 370-379.
20. Marini M.A., Remorino L., Ubaldini G., Magariños G. *et ál.* Penfigoide de las mucosas. Presentación de dos casos clínicos y actualización del tema, *Dermatol. Argent.*, 2004, 10: 117-122.
21. Beruschi M.P., Bolatti M., Marinescu S., Ardisson C. *et ál.* Penfigoide de las mucosas: nuestra experiencia en 14 años, *Dermatol. Argent.*, 2009, 15: 260-266.
22. Daito J., Katoh N., Asai J., Ueda E. *et ál.* Burnsting-Perry cicatricial pemphigoid associated with autoantibodies to the C-terminal domain of BP180, *Br. J. Dermatol.*, 2008, 18: 198-200.
23. Martín J.M., Pinazo I., Molina I., Monteagudo C. *et ál.* Cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type, *Int. J. Dermatol.*, 2009, 48: 293-294.
24. Sacher C., Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (Mucous membrane pemphigoid). Current and emerging therapeutic approaches, *Am. J. Dermatol.*, 2005, 6: 93-103.
25. Lee H.Y., Blazek C., Beltraminelli H., Borradori L. Oral mucous pemphigoid: complete response to topical tacrolimus, *Acta Derm. Venereol.*, 2011, 91: 604-605.
26. Fanzca D.Y.W., Oziemski M., Varigos G. Cyclosporine therapy of life-threatening cicatricial pemphigoid affecting the respiratory tract, *Int. J. Dermatol.*, 1995, 34: 639-641.
27. Megahed M., Schmiedeberg S., Becker J., Ruzicka T. *et ál.* Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent, *J. Acad. Dermatol.*, 2001, 45: 256-259.
28. Ingen-Housz-Oro S., Proust-Squarcioni C., Pascal F., Doan S. *et ál.* Pemphigoide cicatricielle: traitement par mycophénolate mofétíl, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2005, 132: 13-16.
29. Jolles S. A review of high-dose of intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2001, 26: 127-131.
30. Doung D.J., Moxley R.T., Kellman R.M., Pincus S.H. *et ál.* Thalidomide therapy for cicatricial pemphigoid, *J. Acad. Dermatol.*, 2002, 47: 193-195.
31. Le Roux-Villet C., Prost-Squarcioni C., Alexandre M., Caux F. *et ál.* Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid, *Arch. Dermatol.*, 2011, 147: 843-849.
32. Schumann T., Schmidt E., Booken N., Goerdts S. *et ál.* Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with the anti-CD-20 Antibody rituximab, *Acta. Derm. Venereol.*, 2009, 1: 101-102.
33. Canizares M.J., Smith D.J., Conners M.S., Maverick K.J. *et ál.* Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etarcept in 3 patients, *Arch. Dermatol.*, 2006, 142: 1457-1461.
34. Hefferman M.P., Bentley D.D. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab, *Arch. Dermatol.*, 2006, 142: 1268-1270.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

* PIENSE EN... PIODERMA GANGRENOSO y elija una opción

Cecilia L. Lamas y Yamina M. Julian



» 1



» 2



» 3



La solución, en la pág. 41

Cuestionario de autoevaluación

1. Edad media de aparición:

- a. Entre los 20 y 40 años
- b. Entre los 40 y 60 años
- c. Entre los 60 y 80 años
- d. No hay predominio etario

2. Respecto de los factores fisiopatológicos que lo desencadenan:

- a. Está involucrado con alelo HLA-DQB1*0301, así como también con citoquinas y con la inmunidad celular
- b. El factor autoinmune tendría un papel fundamental
- c. El efecto "epítotope *spreading*" parecería tener un rol importante en gran parte de las dermatosis autoinmunes, como es el PM
- d. Todas son correctas

3. ¿Cuáles son los principales antígenos involucrados?

- a. Antígeno del penfigoide ampollar 2 (BPAg2), laminina 5 y la integrina alfa 6 beta 4
- b. Integrina beta 4 y el colágeno tipo VII
- c. Antígeno de 180 kD y antígeno de 230 kD
- d. Ninguna es correcta

4. Señale cuál es la lesión primaria:

- a. Ampolla subepidérmica, que deja una erosión o ulceración, la cual posteriormente cura con cicatriz residual
- b. Ampolla subepidérmica, que cura sin dejar cicatriz
- c. Ampolla subepidérmica, que deja una cicatriz residual y quistes de millium
- d. Ampolla subepidérmica de disposición herpetiforme

5. Indique el compromiso clínico característico:

- a. Compromiso en piel y raramente en mucosas
- b. Afecta primordialmente mucosas, acompañándose o no del compromiso en piel
- c. Afección exclusiva en mucosas
- d. Compromiso único en mucosa ocular

6. ¿Cuáles son los dos criterios más importantes para realizar su diagnóstico?

- a. La clínica y la inmunofluorescencia directa (IFD), ayudados por la inmunofluorescencia indirecta (IFI) e histopatología

- b. La clínica e IFI mediante técnica de *split* acerca al diagnóstico
- c. La histopatología realiza el diagnóstico de PM
- d. A y b son correctas

7. Respecto de la laminina 332:

- a. Se ha demostrado por *immunoblot* que se presenta en el suero de pacientes con severo compromiso mucoso y en piel
- b. Se relaciona su presencia ante una IFI con técnica de *salt split* con impacto de Igs a nivel epidérmico
- c. Su presencia en suero de pacientes con PM se la asocia a tumores sólidos y linfomas
- d. A y C son correctas

8. Señale las respuestas correctas para el tratamiento de PM:

- a. El tratamiento con ciclosporina tópica demostró ser una buena opción para el compromiso ocular u oral
- b. Se sugiere que cuando hay afección de la conjuntiva, laringe o esófago se utilice un esquema sistémico, juntamente con el tratamiento tópico, para suprimir la respuesta inmune y evitar posteriores secuelas
- c. Respecto del tratamiento sistémico, son indicación los agentes antiinflamatorios como los glucocorticoides por vía sistémica, solos o asociados a inmunosupresores
- d. Todas son correctas

9. Indique los objetivos de instaurar un rápido tratamiento:

- a. Limitar la progresión de la enfermedad
- b. Evitar la formación de cicatrices
- c. Obtener un período prolongado sin rebrotes
- d. Todas son correctas

10. ¿Cuáles son las complicaciones más graves que trae aparejado el despegamiento ampollar?

- a. La evolución del PM es de buen pronóstico
- b. Trastornos en la alimentación
- c. Obstrucción de las vías aéreas y pérdida de la visión
- d. Odinofagia

Respuestas correctas vol. XVIII - N° 1 2012

1. b | 2. c | 3. c | 4. a | 5. d | 6. b | 7. d | 8. a | 9. c | 10. d