

Penfigoide de las mucosas: nuestra experiencia de 14 años

Mucous membrane pemphigoid: our 14 years experience

María del Pilar Beruschi¹, Mónica Bolatti², Sandra Marinescu³, Claudia Ardisson⁴, Laura López⁴, Jorge O. Zárate⁵, Eduardo Zeitlin⁶, Ana Kaminsky⁷, Elina Dancziger⁸

Resumen

Introducción. El penfigoide de las mucosas comprende un grupo de enfermedades inmunoampollares subepiteliales que afectan principalmente las mucosas y ocasionalmente la piel. Su evolución es crónica, progresiva y dejan secuelas cicatrizales que producen morbilidad, discapacidad y en algunos casos puede ser fatal. El objetivo fue describir aspectos epidemiológicos y clínicos, y evolución de las lesiones cutáneas y mucosas de nuestros pacientes.

Materiales y métodos. El estudio, de diseño retrospectivo, observacional y descriptivo incluyó a 41 pacientes con diagnóstico confirmado de penfigoide de las mucosas que concurren al Servicio de Dermatología entre 1994 y 2008. El compromiso ocular fue objetivado siguiendo la estadificación de Foster. Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico y local.

Resultados. Treinta y nueve pacientes tenían compromiso ocular puro y 2 compromiso ocular, cutáneo y oral. La enfermedad predominó en mujeres. La edad promedio fue 60 años. El 46,34% tenía antecedentes de injuria ocular severa y el 17,07%, de aplicación de colirios para tratamiento de glaucoma. En el 80,48% de los pacientes el motivo de consulta fue la conjuntivitis crónica. En el 60,96%, el diagnóstico tuvo lugar en estadios avanzados de la enfermedad ocular. El 62,41% llevaba más de 5 años de evolución de la enfermedad ocular al momento del diagnóstico. Las lesiones cutáneas y orales respondieron al tratamiento en menos de 2 meses. La remisión de las lesiones oculares, según los estadios, fue: E I, 83,33%; E II, 40%; E III, 30,43%. En el E IV solo se realizaron tratamientos paliativos, no inmunosupresores. No se obtuvo mejoría en los pacientes con estadio terminal de la enfermedad ocular.

Conclusiones. El compromiso ocular marcó el pronóstico de la enfermedad. En los estadios avanzados, el diagnóstico fue tardío. La remisión se logró cuando el tratamiento se instaló en forma temprana (Dermatol Argent 2009;15(4):260-266).

Palabras clave: Penfigoide de las mucosas, penfigoide cicatrizal.

Abstract

Introduction. Mucous membrane pemphigoid includes a group of subepithelial immunobullous diseases that affects generally mucous membranes and occasionally the skin. Its evolution is chronic and progressive leading to cicatricial sequelae, which produce morbidity, disability and sometimes death. Objective: to evaluate epidemiological, clinical aspects and evolution of mucous and cutaneous lesions in our patients.

Materials and methods. Forty one patients with mucous membrane pemphigoid assisted at our Dermatology department between 1994 and 2008. Ocular disease was graded using Foster staging system. Systemic and local treatment was given to each patient. Design: Retrospective, observational, and descriptive.

Results. 39 patients had only ocular involvement and 2 patients had ocular, oral and cutaneous disease. There was women predominance. The mean age was 60 years, 46,34% had a history of severe mucosal injury, 17,07% used topical glaucoma medications and 80,48% consulted for the first time for chronic conjunctivitis. In 60,96% of cases, diagnosis was confirmed in advanced stages of ocular disease. 62,41% of patients had more than 5 years of evolution at diagnosis time. Cutaneous and oral lesions responded to therapy in less than 2 months. Ocular remission was achieved in 83,33% in stage I, 40% in stage II, and 30,43% in stage III. In stage IV no immunosuppressive treatment was given. No improvement was observed in patients with terminal ocular disease.

Conclusion. Ocular involvement is prognostic. Diagnosis was made in advanced stages of ocular disease. Remission was achieved only when treatment was initiated in early stages of ocular disease.

(Dermatol Argent 2009;15(4):260-266).

Key words: Mucous membrane pemphigoid, cicatricial pemphigoid.

Fecha de recepción: 20/5/09 | **Fecha de aprobación:** 15/7/09

1. Médica de planta Unidad Dermatología. Hospital General de Agudos "C. Durand".
 2. Médica de planta Servicio de Oculoplástica. Hospital de Oftalmología "P. Lagleyze".
 3. Médica de Guardia. Hospital "P. Lagleyze".
 4. Médica Dermatóloga.
 5. Director del laboratorio de investigaciones oftalmológicas y visuales. Departamento de Patología de la UBA.
 6. Jefe del Servicio de Patología. Hospital "C. Durand".
 7. Profesora titular de Dermatología.
 8. Jefa Unidad Dermatología. Hospital "C. Durand".
- Hospital General de Agudos "C. Durand". CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

María del Pilar Beruschi.

| piliberuschi@yahoo.com.ar

Introducción

El penfigoide de las mucosas comprende un grupo de enfermedades inmunoampollares subepiteliales que afectan principalmente las mucosas y secundariamente la piel. Evoluciona por brotes recurrentes caracterizados por la formación de ampollas, erosiones y una marcada tendencia a la cicatrización.¹

La localización más frecuente es la mucosa oral, siguiendo en orden de frecuencia la conjuntiva, piel, faringe, genitales externos, mucosa nasal, laringe, ano y esófago. Las secuelas cicatrizales son causa importante de morbilidad y discapacidad; cuando afectan la laringe o el esófago pueden llevar a la muerte.²

En este trabajo volcamos la experiencia de 14 años de observación de esta infrecuente patología.

Objetivos

Describir aspectos epidemiológicos (edad, distribución por sexo, antecedentes de injuria ocular o utilización de colirios para el tratamiento del glaucoma), aspectos clínicos (motivo de consulta, tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico, estadio de la enfermedad ocular) y evolución de las lesiones cutaneomucosas de nuestros pacientes.

Diseño

Retrospectivo, observacional, descriptivo.

Materiales y métodos

Se incluyeron en el estudio 41 pacientes con diagnóstico confirmado de penfigoide de las mucosas, que concurrieron al Servicio de Dermatología de nuestro Hospital entre junio de 1994 y junio de 2008. En todos los pacientes se realizó examen clínico de piel y mucosas. El compromiso ocular fue evaluado por el oftalmólogo y objetivado siguiendo la estadificación de Foster, que describe cuatro estadios:

- *Estadio I*: fibrosis subconjuntival (**Foto 1**).
- *Estadio II*: acortamiento del fórnix inferior (**Foto 2**).
- *Estadio III*: simbléfaron (**Foto 3**).
- *Estadio IV*: anquilobléfaron (**Foto 4**).³

El diagnóstico se confirmó por biopsia conjuntival (en los pacientes con compromiso ocular puro) o cutánea. Las muestras se estudiaron con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa en todos los casos (**Fotos 7 y 8**).¹

Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico y local. El tratamiento sistémico incluyó: dapsona, metilprednisona, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, colchicina y antibióticos. El tratamiento local fue realizado con sustitutos lagrimales, antibióticos, corticoides y ciclosporina.

Los pacientes en estadio IV no recibieron tratamiento inmunosupresor; solamente lubricantes oculares y antibióticos para tratar las complicaciones infecciosas.

El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes fue de 38 meses, con un rango de 1 a 97 meses. Se consideró remisión de la enfermedad ocular a la ausencia de actividad inflamatoria (ojo blanco). La remisión de lesiones cutáneas correspondió a la epitelización completa de ampollas y a la ausencia de nuevas lesiones.

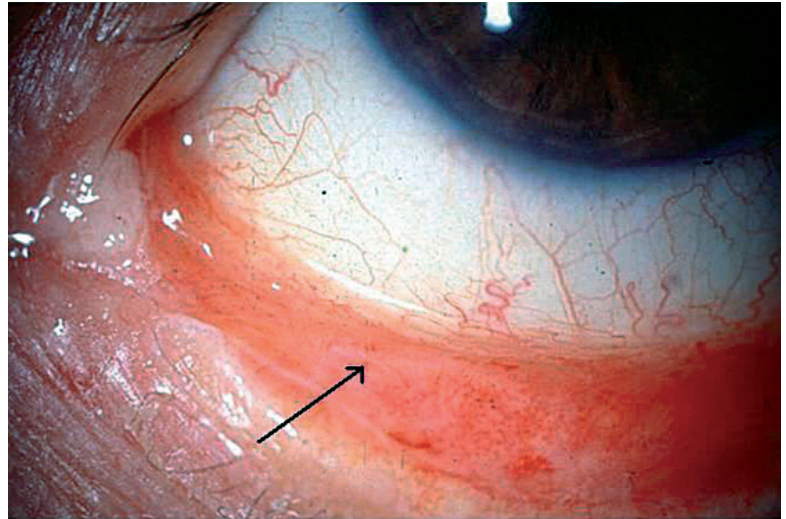


Foto 1. Estadio I. Fibrosis subconjuntival (flecha).

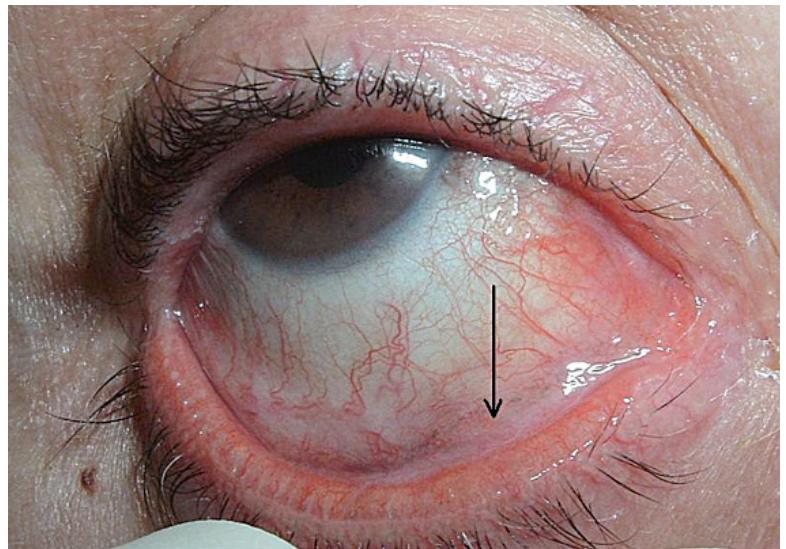


Foto 2. Estadio II. La flecha señala el acortamiento del fórnix inferior.

Resultados

De los 41 pacientes incluidos en el estudio, 26 correspondieron a mujeres y 15 a varones.

La relación mujer:varón fue 1,7:1.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 60 años, con un rango de 32 a 82 años.

Diecinueve pacientes (46,34%) tenían antecedentes de injuria ocular severa. El antecedente traumático más frecuentemente registrado fue la cirugía (10 pacientes); le siguieron en orden de frecuencia los traumatismos (6 pacientes), el síndrome de Stevens Johnson (3 pacientes), conjuntivitis severa (2 pacientes), zoster oftálmico (1 paciente), contacto con polvillo metálico (1 paciente).

En 3 pacientes hubo asociación de diferentes eventos traumáticos.

Siete de los cuarenta y un pacientes (17,07%) referían el uso de colirios para tratamiento de glaucoma. La totalidad de los 41 pacientes tenía afectación de la mucosa conjuntival; 39 pacientes presentaban

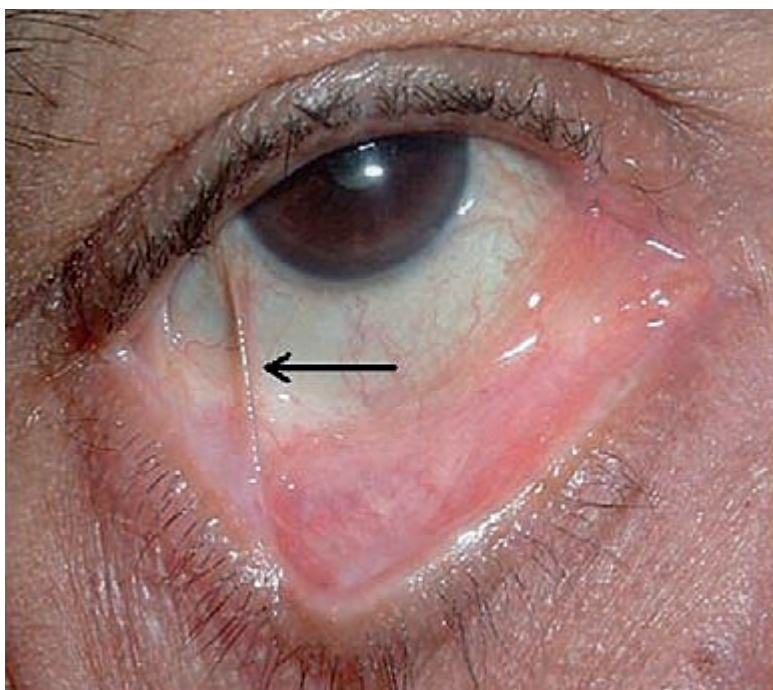


Foto 3. Estadio III. Simbléfaron (flecha).

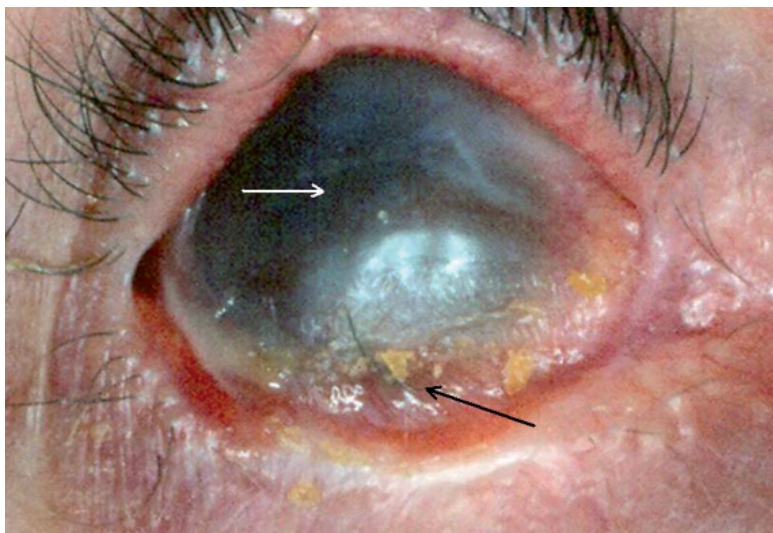


Foto 4: Estadio IV. Anquilobléfaron. Las flechas marcan la fusión de la conjuntiva tarsal con la conjuntiva bulbar y la opacificación de la córnea.

compromiso ocular puro, y 2 pacientes, compromiso conjuntival, oral y cutáneo (Fotos 5 y 6) (Cuadro 1).

La conjuntivitis crónica fue el motivo de consulta más frecuente en 33 pacientes (80,48%); 5 (12,19%) consultaron por ojo seco. Los 2 pacientes que presentaban lesiones cutáneas (4,87%) realizaron la primera consulta en el Servicio de Dermatología, donde se confirmó el diagnóstico. Un paciente (2,43%) consultó por epífora.

El 41,46% de los pacientes tuvo el diagnóstico de la enfermedad 10 años después de iniciados los síntomas (Cuadro 2).

Veinticinco pacientes (60,96%) confirmaron su diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad ocular (Gráfico 1).

Analizadas por separado las poblaciones femenina y masculina, consta-

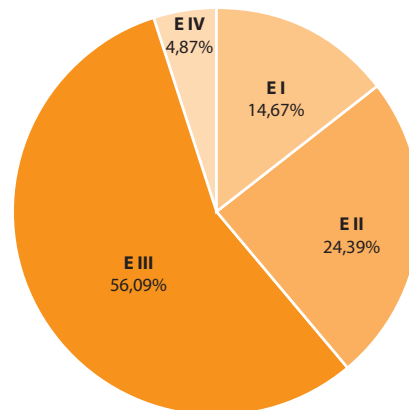


Gráfico 1. Estadio de la enfermedad ocular (E) al momento del diagnóstico (n = 41).

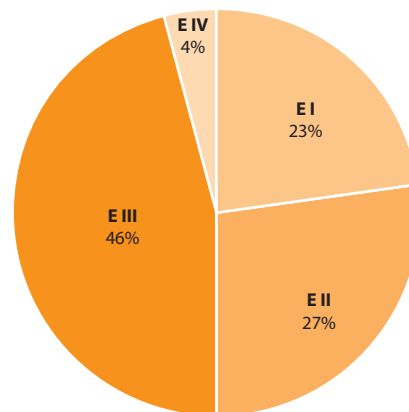


Gráfico 2. Estadio de la enfermedad ocular (E) en mujeres (n = 26).

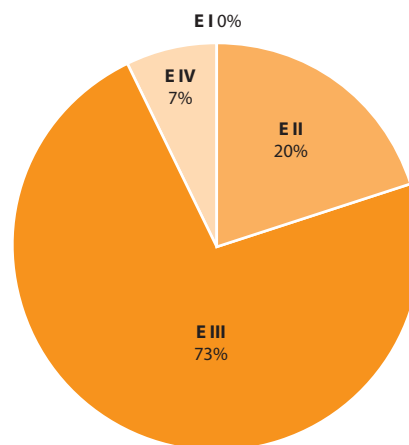


Gráfico 3. Estadio de la enfermedad ocular (E) en hombres (n = 15).

CUADRO 1. CASUÍSTICA.

Caso	Sexo	Edad	Localización	IO	TE	EO	Sto	Evolución
1	F	69	Ocular	—	29a	III	38m	R
2	F	57	Ocular	—	40a	III	60m	M
3	F	58	Ocular	—	10a	III	64m	R
4	F	59	Ocular	—	6m	II	97m	R
5	F	56	Ocular	—	8a	I	92m	R
6	F	56	Ocular	C	30a	III	60m	R
7	F	58	Ocular	T+Cx	35a	II	67m	R
8	F	45	Ocular	—	2a	I	48m	R
9	F	73	Ocular	Cx	2a	I	48m	R
10	F	72	Ocular	T	18a	III	72m	R
11	F	63	Ocular	Cx	10a	II	2m	R
12	F	67	Ocular	T+Cx	15a	III	55m	NE
13	F	34	Ocular	SSJ	30a	III	90m	R
14	F	72	Ocular	Cx	6a	III	22m	M
15	F	68	Ocular	—	2a	I	19m	R
16	F	55	Ocular	—	15a	IV	16m	—
17	F	89	Ocular	—	5a	III	60m	NE
18	F	51	Ocular	—	2a	I	77m	R
19	F	82	Ocular	Cx	2a	II	3m	M
20	F	83	Ocular	—	2a	II	1m	NE
21	F	77	Ocular	—	12a	III	2m	R
22	F	64	Ocular	—	10a	II	43m	P
23	F	60	Ocular	T+Cx+C	7a	II	16m	NE
24	F	32	Ocular	—	9a	III	1m	NE
25	F	32	Ocular	Cx	3m	I	3m	NE
26	F	56	Ocular	HZ	5a	III	12m	NE
27	M	45	Ocular	—	4a	III	6m	NE
28	M	55	Ocular	PM	1a	II	39m	M
29	M	55	Ocular	T	4a	III	89m	P
30	M	70	Ocular	—	20a	II	36m	P
31	M	67	Ocular	—	5a	III	39m	M
32	M	54	Ocular	—	10a	III	42m	M
33	M	74	Ocular	—	4a	III	33m	M
34	M	64	Ocular-cutáneo-oral	—	2a	III	16m	R
35	M	79	Ocular	Cx	3a	II	81m	R
36	M	34	Ocular	SSJ	22a	IV	18m	—
37	M	64	Ocular	T	30a	III	6m	M
38	M	45	Ocular-cutáneo-oral	—	6a	III	72m	—
39	M	41	Ocular	SSJ	30a	III	5m	NE
40	M	80	Ocular	Cx	4a	III	7m	M
41	M	76	Ocular	—	6a	III	27m	M

TE: tiempo de evolución previo al diagnóstico. **EO:** estadio de la enfermedad ocular. **a:** años. **m:** meses. **Sto:** seguimiento. **IO:** injuria ocular. **C:** conjuntivitis. **T:** traumatismo. **Cx:** cirugía. **SSJ:** S. de Stevens Johnson. **HZ:** herpes zoster. **PM:** polvillo metálico. **R:** remisión. **M:** mejoría. **P:** progresión. **NE:** no evaluable

tamos que la mitad de las mujeres tuvieron el diagnóstico en estadio I y II, mientras que el 79,99% de los hombres llegó al diagnóstico en estadios III y IV (**Gráficos 2 y 3**).

En los 2 pacientes con lesiones cutáneas y orales, éstas remitieron con el tratamiento a los 2 meses de su inicio. La remisión de la enfermedad ocular solamente se alcanzó en 16 pacientes (39,02%).

De aquellos que presentaban estadio I, la remisión se logró en el 83,33%, este porcentaje disminuyó cuando la terapéutica se inició en estadios más avanzados (**Cuadro 3**).

CUADRO 2. TIEMPO DE EVOLUCIÓN HASTA EL DIAGNÓSTICO

< 6 meses	1 (2,43%)
6 meses – 2 años	2 (4,87%)
2 años a 5 años	12 (29,96%)
5 años – 10 años	9 (21,95%)
> 10 años	17 (41,46%)

CUADRO 3. EVOLUCIÓN DEL COMPROMISO OCULAR

	E I (n=6)	E II (n=10)	E III (n=23)	E IV (n=2)
Remisión	5	4	7	0
Actividad inflamatoria	0	2	8	0
Progresión	0	2	2	2
No evaluable	1	2	6	0
% Remisión	83.33%	40%	30.43%	0%

De los 9 pacientes que remitieron en estadios I y II, 7 mantuvieron este estado entre 3 meses y 2 años luego de suspendido el tratamiento.

Todos los pacientes del estadio III que lograron remisión debieron continuar medicados para sostenerla.

Dos pacientes progresaron de estadio II a III por abandono temprano de la medicación.

Dos pacientes progresaron de estadio III a IV, uno por cumplimiento irregular del tratamiento y otro por falta de respuesta.

Nueve del total de los pacientes no fueron evaluables por falta de control o abandono del tratamiento (**Cuadro 3**).

Discusión

El penfigoide de las mucosas es una enfermedad poco frecuente, cuya incidencia y prevalencia no se conocen con exactitud. Se estima una incidencia entre 1:12.000 a 1: 40.000, aunque se cree que existiría subdiagnóstico, especialmente en etapas tempranas de la afección.^{4,5} Si bien se han descrito casos en la infancia, la edad habitual del diagnóstico es entre los 60 y 80 años.^{6,9} Se observa un predominio en el sexo femenino con un relación de 1,5-2,2:1, lo que coincide con los hallazgos de nuestra casuística.^{9,10}

La etiopatogenia no está plenamente aclarada, pero es probable que, como en toda enfermedad autoinmune, intervengan factores genéticos y ambientales.¹¹

La presencia del alelo HLA DR4 aumentaría el riesgo de enfermedad ocular.^{12,13} La prevalencia del alelo HLA DQB1 0301 fue descrita en pacientes con enfermedad ocular pura, pero posteriormente se lo encontró asociado con todas las localizaciones de la enfermedad.^{14,15} Este alelo estaría vinculado a la producción de IgG contra antígenos de la membrana basal. También se sugiere una relación entre este alelo y la severidad de la enfermedad.¹⁵



Foto 5. Compromiso cutáneo: erupción ampollar generalizada.



Foto 6. Erosiones en mucosa oral.

La afección se caracteriza por la producción de autoanticuerpos inmunoglobulina G (IgG) dirigidos contra distintas moléculas presentes en zona de membrana basal antígeno del penfigoide ampollar 180 kDa (BP Ag 180, β 4 integrina, laminina V).¹⁶⁻²³

Si bien el rol de los factores ambientales no está totalmente aclarado, se cree que los anticuerpos producidos contra agentes infecciosos o drogas

podrían reaccionar en forma cruzada contra antígenos de la membrana basal (mimetismo molecular).

La exposición de antígenos del epitelio conjuntival motivada por injuria ocular severa (cirugías, traumatismos, quemaduras, síndrome de Stevens Johnson y otras) favorecería su procesamiento por células del sistema inmune.²⁴⁻²⁶

También se describen diversas drogas, especialmente colirios indicados para tratamiento del glaucoma, como desencadenantes de penfigoide de las mucosas.²⁷⁻³² En nuestra casuística constatamos ambos tipos de antecedentes.

La enfermedad afecta principalmente las mucosas. Las localizaciones en orden de frecuencia son: mucosa oral (85%), conjuntiva (64%), piel (24%), faringe (19%), genitales externos (17%), mucosa nasal (15%), laringe (8%), ano (4%) y esófago (4%).^{2,9}

El compromiso oral se manifiesta habitualmente como gingivitis descamativa y erosiones mucosas.¹⁰

La respuesta al tratamiento habitualmente es favorable y puede responder a la terapéutica local.¹

La conjuntiva puede ser la única localización de la enfermedad, como ocurrió en la mayoría de nuestros pacientes.^{3,33,34} Se inicia como una conjuntivitis crónica que evoluciona en brotes.^{35,36} Con el tiempo, ocurre fibrosis conjuntival con acortamiento de fórnix y producción de simbléfaron. En etapas tardías se fusionan párpados y se oblitera el saco conjuntival (anquilobléfaron).^{3,33,36} La fibrosis también oblitera conductos, glándulas lagrimales y de Meibomio, alterándose la película lagrimal. La cicatrización de la conjuntiva tarsal lleva a la triquiasis y entropión. Tanto éstos como la sequedad ocular producen daño corneal con formación de pannus, ulceración, opacificación posterior de la córnea y ceguera.^{33,35,36}

Todas estas alteraciones fueron constatadas en nuestra casuística.

Las lesiones cutáneas rara vez dominan el cuadro. Se describen 2 tipos de lesiones en piel. El primero corresponde a una erupción ampollar generalizada, similar al penfigoide ampollar.^{2,3,37,38} El segundo, forma localizada en cabeza y cuello (Brunsting-Perry), consiste en ampollas sobre base eritematosa, ocasionalmente pruriginosas, que curan con atrofia y pueden dejar alopecia cicatrizal cuando afectan el cuero cabelludo.³⁹⁻⁴¹

Se describe también una forma vegetante.⁴²

Existe marcada variabilidad clínica e inmunológica entre los pacientes. Se describen 4 grupos principales que se correlacionarían con distintos antígenos blanco. Un grupo corresponde a enfermedad ocular pura con anticuerpos IgG dirigidos contra β 4 integrina o

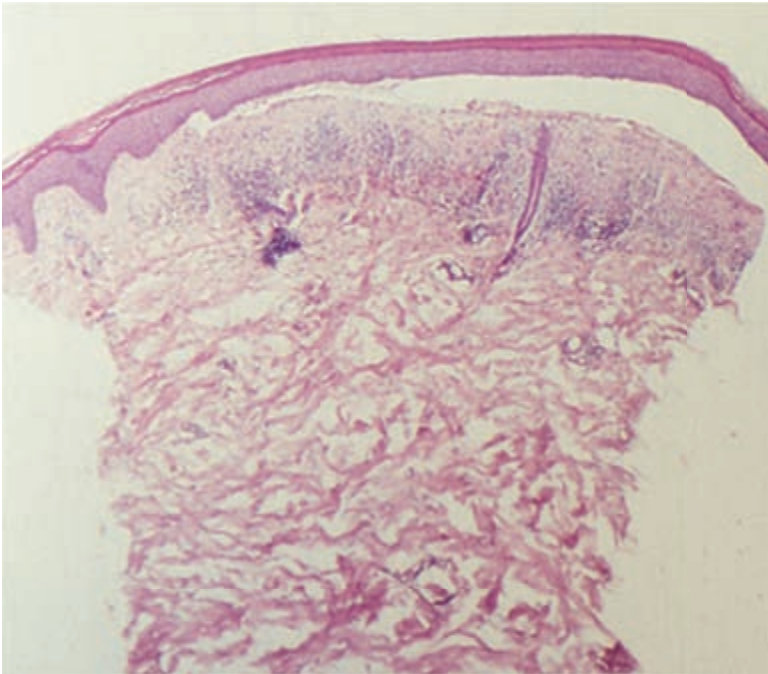


Foto 7. Ampolla subepidérmica (H-E).

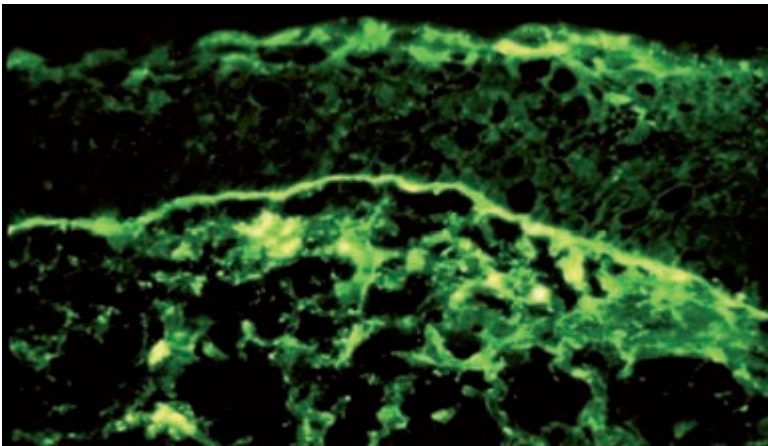


Foto 8. IFD conjuntiva. Depósito lineal IgG en membrana basal.

IgA contra un Ag de 45 kDa.^{18,43} El segundo grupo comprende pacientes con lesiones cutaneomucosas, IgG e IgA contra BP Ag 180.²⁰ El fenotipo cicatrizal, diferente del penfigoide ampollar, se debería a que los anticuerpos reconocen distintos epítopes en la molécula del antígeno localizados más profundamente en la membrana basal.

La variedad oral pura corresponde a un grupo con IgG contra BP Ag 180.⁴⁴ El cuarto grupo incluye pacientes con compromiso en múltiples mucosas, sin compromiso cutáneo.¹¹

Se describe un último grupo correspondiente a pacientes con anticuerpos anti-laminina V, que se asociaría a neoplasias.^{21,22,45,46}

En la actualidad se considera al penfigoide de las mucosas como un conjunto de síndromes caracterizados por autoanticuerpos con distintas especificidades y no como una única entidad.^{1,2,11}

Entre los diagnósticos diferenciales clínicos se incluyen: penfigoide ampollar, epidermolisis ampollar adquirida, enfermedad IgA lineal, lupus ampollar y pénfigo paraneoplásico.^{2,11}

También se deberá descartar pseudopenfigoide ocular inducido por medicamentos, así como otras causas de conjuntivitis cicatrizal de causa no inmunológica.^{47,48}

En nuestra casuística predominó la enfermedad ocular porque nuestros pacientes provenían en su mayoría de un hospital de oftalmología.

Los aspectos epidemiológicos, clínicos y evolutivos coincidieron con los datos publicados en la bibliografía a nuestro alcance.

El compromiso ocular marcó en todos los casos el pronóstico de la enfermedad. La intervención terapéutica en estadios tempranos permitió lograr remisiones en mayor porcentaje de casos.

En estadios avanzados, las complicaciones inherentes a la enfermedad (ojo seco, infecciones agregadas, abrasión de la córnea por pestañas) generan un permanente estímulo inflamatorio que contribuye a perpetuar la actividad de la enfermedad y dificulta la remisión.^{49,50}

Dado que se trata de una enfermedad invalidante y en algunos casos fatal, queremos llamar la atención sobre la necesidad de efectuar un diagnóstico temprano para lograr la intervención terapéutica oportuna y el abordaje multidisciplinario que permitirá prevenir o demorar la aparición de secuelas irreversibles.

Referencias

1. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, et al. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138:370-379.
2. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:571-591.
3. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol* 1986; 84:527-663.
4. Mondino BJ, Stuart IB. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981;88:95-100.
5. Nguyen QD, Foster CS. Cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment. *Int J Ophthalmol Clin* 1996;36:41-60.
6. Jolliffe DS, Sim-Davis D. Cicatricial pemphigoid in a young girl. *Clin Exp Dermatol* 1977;2:281-284.
7. Rogers M, Painter D. Cicatricial pemphigoid in a 4-year-old child. *Aust J Dermatol* 1981;22:21-23.
8. Rosenbaum MM, Esterly NB, Greenwald MJ, Gerson CR. Cicatricial pemphigoid in a 6-year-old child: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1984; 2:13-22.
9. Ahmed AR, Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986;25:90-96.
10. Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos J. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid and pemphigus vulgaris: a comparative clinical survey of 278 casos. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:656-662.

11. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol* 2007;17:191-200.
12. Zaltas MM, Ahmed R, Foster CS. Association of HLA DR4 with ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res* 1989; 8:189-193.
13. Nayar M, Wojnarowska F, Venning V, Taylor CJ. Association of autoimmunity and cicatricial pemphigoid: is there an immunogenetic basis? *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1011-1015.
14. Chan LS, Hommerberg C, Cooper KD. Significantly increased occurrence of HLA DQB, * 0301 allele in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:129-132.
15. Setterfield J, Theron J, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Mucous membrane pemphigoid HLA DQ B1* 0301 is associated with all clinical sites of involvement and may be linked to antibasement membrane IgG production. *Br J Dermatol* 2001;145:406-414.
16. Bédane C, Mc Millan JR, Balding SD, Bernard P, et al. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: Evidence that BP 180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997;108:901-907.
17. Murakami H, Nishioka S, Setterfield J, Bhogal, et al. Analysis of antigens targeted by circulating Ig G and Ig A autoantibodies in 50 patients with cicatricial pemphigoid. *J Dermatol Sci* 1998;17:39-44.
18. Tyagi S, Bhol K, Natarajan D, Livir-Rallatos C, et al. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1471-1479.
19. Chan RY, Bhol K, Tesavikul N, Letko E, et al. The role of antibody to human $\beta 4$ integrin in conjunctival basement membrane separation: possible in vitro model for ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2283-2290.
20. Ogama N, Setterfield JF, Powell AM, Sakuma-Oyama Y, et al. Bullous pemphigoid Antigen II (BP 180) and its soluble extracellular domains are the major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol* 2006;154:90-98.
21. Lazarova Z, Hsu R, Yee C, Yancey KB. Antiepilegic cicatricial pemphigoid represents an autoimmune response to subunits present in laminin 5 (alpha3beta3gamma2). *Br J Dermatol* 1998;139:791-797.
22. Nousari HC, Rencic A, Hsu R, Yancey KB, et al. Antiepilegic cicatricial pemphigoid with antibodies against the $\gamma 2$ subunit of laminin 5. *Arch Dermatol* 1999;135:173-176.
23. Leverkus M, Schmidt E, Lazarova Z, Bröcker EB, et al. Antiepilegic cicatricial pemphigoid. *Arch Dermatol* 1999;135:1091-1098.
24. Chan LS, Vanderlugt C, Hashimoto T, Nishikawa T, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998;110:103-109.
25. Nayar H, Wojnarowska F, Venning V, Taylor CJ. Association of autoimmunity and cicatricial pemphigoid: is there an immunogenetic basis? *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1011-1015.
26. Chan LS, Soong HK, Foster CS, Hammerberg C, et al. Ocular cicatricial pemphigoid occurring as a sequela of Stevens-Johnson syndrome. *JAMA* 1991;266:1543-1546.
27. Vassileva S. Drug induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998;16:379-387.
28. Pouliquen Y, Patey A, Foster CS, Goichot L, et al. Drug induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva: light and electron microscopic features. *Ophthalmology* 1986;93:775-783.
29. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug-induced pemphigoid: a spectrum of diseases. *Arch ophthalmol* 1987;105:1660-1663.
30. Butt Z, Kaufman D, Mc Nab A, Mc Kelvie P. Drug induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinic pathological reports. *Eye* 1998;12:285-290.
31. Van Joost T, Crone RA, Overdijk AD. Ocular cicatricial pemphigoid associated with practolol therapy. *Br J Dermatol* 1976;94:447-450.
32. Van Joost T, Faber WR, Manuel HR. Drug induced anogenital cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1980;102:715-718.
33. Mondino BJ, Linstone FA. Ocular pemphigoid. *Clin Dermatol* 1987;5:28-35.
34. Marini MA, Remorino L, Ubaldini G, Magariños y cols. Penfigoide de las mucosas. Presentación de dos casos clínicos y actualización del tema. *Dermatol Arg* 2004;2:117-122.
35. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:987-1001.
36. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Cicatricial Pemphigoid. *Dermatol Clin* 1993;11:499-510.
37. Spillman DH, Antognoli SA, Gimenez MF, Tausk FA. Dermatitis ampollar mucosinequante y atrofiante. Hallazgos clínicos, hitopatológicos e inmunológicos. *Rev Arg Dermatol* 1982;63:197-205.
38. Kurzhals G, Stolz W, Maciejewski W, Karpati S, et al. Localized cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type with transition into disseminated cicatricial pemphigoid. *Arch Dermatol* 1995;131:580-585.
39. Michel B, Bean SF, Chorzeliski T, Fedele C. Cicatricial pemphigoid of Brunsting-Perry. *Arch Dermatol* 1997;113:1403-1405.
40. Honeyman J, Navarrete W, De la Parra MA, Pinto A. Penfigoide cicatricial cutáneo localizado en cabeza y cuello (Brunsting-Perry). *Arch Argent Dermatol* 1980;XXX:135-138.
41. Vitale A, Valdez RP. Penfigoide cicatricial localizado (variedad Brunsting-Perry). *Arch Argent Dermatol* 1993;XLIII:253-257.
42. Wolff K, Rappersberger K, Steiner A, Konrad K. Vegetating cicatricial pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 1987;279:s30-s37.
43. Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ. Identification of a basement membrane zone antigen reactive with circulating Ig A antibody in ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993;101:619-623.
44. Rashid KA, Stern JNH, Ahmed AR. Identification of an epitope within human integrin alpha 6 subunit for the binding of autoantibody and its role in basement membrane separation in oral pemphigoid. *J Immunol* 2006;176:1968-1977.
45. Domloge Hultsch N, Anhalt GJ, Gammon WR, Lazarova Z, et al. Antiepilegic cicatricial pemphigoid: a subepithelial bullous disorder. *Arch Dermatol* 1994; 130:1521-1529.
46. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, et al. Antiepilegic cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001;357:1850-1851.
47. Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1976;82:272-276.
48. Hirst LW, Werblin T, Novak M, Green WR, et al. Drug induces cicatrizing conjunctivitis simulating ocular pemphigoid. *Cornea* 1982;1:121-128.
49. Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1991;98:858-862.
50. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JKG. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996;80:292-296.