



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS EN  
ESPECÍMENES DIAGNOSTICADOS COMO PÉNFIGO,  
PENFIGOIDE, LÍQUEN PLANO Y MUCOSÍTIS ORAL  
INESPECÍFICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

**EDUARDO IVÁN VERA VÉLEZ**

TUTOR: Mtro. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por prestarme la vida y darme las capacidades físicas y psicológicas que me permiten ser una mejor persona día a día, por brindarme la fortaleza que a veces me hace falta y darme el coraje para seguir adelante.

A mis padres María de Lourdes Vélez Vázquez y Donaciano Vera López, por darme la confianza y las herramientas para mi desarrollo personal y profesional, por brindarme su cariño, amor y dedicación; por hacerme saber que siempre podre contar con ellos ya sea en las buenas o en las malas.

A mis hermanos Elizabeth Vera Vélez y Carlos Israel Vera Vélez, por compartir conmigo su tiempo y tener ese lazo fraternal que nos une desde siempre.

A Magaly Velasco Aguilar, la compañera de mi vida, por apoyarme cuando la necesito. - Siempre sabes que decir y con solo escuchar tu voz mi alma sana, te amo.

Al Dr. José Antonio Villavicencio Limón, que fue mi fuente de inspiración para estudiar la maravillosa carrera de Cirujano Dentista, por brindarme la oportunidad de conocer la carrera a una temprana edad y me adentro en lo que ahora es mi vida.

Con admiración al Mtro. Fernando Tenorio Rocha, por darme la oportunidad de realizar este trabajo y compartir conmigo todos sus conocimientos, así como también agradecer la valiosa colaboración y esfuerzo para el desarrollo integro de esta tesis.

A la C.D. Esp. Paola Campos Ibarra, por creer en mí, por darme la confianza, por hacer de mi una mejor persona y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación se puede llegar muy lejos.

A la Dra. Ana María Fernández Presas de la Facultad de Medicina Laboratorio de Microbiología, por compartir conmigo sus conocimientos, ya que sin ella este trabajo no se hubiera concluido.

Al C.D. Esp. Alfredo Tolsa Gómez Tagle, por impulsar mi desarrollo personal y profesional

A mis maestros y a la Facultad de Odontología, por su contribución a mi formación y ayuda desinteresada.

A mis pacientes, ya que sin ellos no hubiera adquirido la habilidad que ahora tengo y por dejarme aprender.

A todas aquellas personas que directa o indirectamente ayudaron a la realización de este trabajo así como a mi formación personal y profesional.

“Un viaje de mil millas empieza con el primer paso, cuando llegues a la cima sigue subiendo ya que si te esfuerzas, hasta el rayo mas brillante se vera disminuido ante la fuerza de tu luz.”

Bodhidharma

<b>INDICE</b>	<b>PÁG.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>MARCO TERÓRICO</b>	
Generalidades del sistema inmune.	2
Inmunidad innata	3
Inmunidad adquirida específica	9
Generalidades de las enfermedades autoinmunes (Pénfigo, penfigoide y liquen plano)	11
Pénfigo	12
Penfigoide	21
Liquen Plano	26
Mucosítis oral inespecífica	30
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	32
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	32
<b>OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICO</b>	32
<b>HIPÓTESIS, CRITERIOS DE EXCLUSIÓN, INCLUSION Y ELIMINACIÓN</b>	33
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b>	34
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	35
<b>METODOLOGÍA</b>	
Técnica histoquímica	
Técnica de inmunohistoquímica/inmunofluorecencia	36
<b>RESULTADOS</b>	37
<b>IMÁGENES DE INMUNOREACCIÓN</b>	43-52
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	54
<b>CONCLUSIONES</b>	56
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	58

## INTRODUCCIÓN

Las células dendríticas, son células accesorias de la respuesta inmune, conocidas también como células presentadoras de antígenos y por lo tanto expresan antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. Los diversos tipos de células dendríticas tienen un origen común en la médula ósea diferenciándose luego bajo la influencia de variados estímulos y distribuyéndose en órganos linfoides y no linfoides. Desde los tejidos periféricos migran a los ganglios linfáticos donde presentan el antígeno a los linfocitos T. Dependiendo del microambiente expresan diversos marcadores de superficie siendo capaces de la secreción de citoquinas como IL-12, IL-1 y TNF $\alpha$ . Como presentador de antígeno cumplen un importante papel en la patogenia de enfermedades autoinmunes y virales destacándose su participación en la infección por VIH. Se les encuentra en el infiltrado de lesiones en enfermedades autoinmunes induciendo una respuesta inmune antitumoral.

Las enfermedades autoinmunes como pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica, tienen un origen idiopático en donde el sistema inmune del paciente se activa y se vuelve contra el mismo huésped.

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para curar este tipo de enfermedades autoinmunes, sin embargo, se pueden controlar mediante el uso de inmunosupresores y corticoesteroides.

El pénfigo no tiene correlación con el origen o cultura de la persona afectada. Sin embargo, algunos grupos étnicos como los judíos del Este de Europa, gente del Mediterráneo e hindúes son más propensos a la enfermedad aun así podemos identificar varios casos en nuestra nación. El número anual de casos nuevos diagnosticados con la enfermedad varía, entre 5 por cada cien mil personas y 1 por cada millón, dependiendo de la etnicidad de la persona y el tipo de pénfigo.

Actualmente, se han descrito alrededor de 80 tipos distintos de enfermedades autoinmunes que afectarían aproximadamente al 20% de la población mundial, de acuerdo al American Autoimmune Related Disease Association (AARDA).<sup>13</sup> Dado que aún se desconocen los mecanismos desencadenantes de las respuestas autoinmunes y a que no existen terapias específicas efectivas, se requieren esfuerzos importantes para comprender a nivel celular y molecular la etiología de estas enfermedades.<sup>14</sup>

En este trabajo se identifican las células dendríticas en diversos especímenes diagnosticados con alguna enfermedad autoinmune (pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica) realizados en la División de Estudios de Posgrado e Investigación; laboratorio de patología de la Facultad de Odontología de la UNAM; con el objetivo de verificar la aparición de macrófagos así como células dendríticas en especímenes encontrados con estas afecciones con el fin de identificar la aparición de los mismos y señalar que estos sean los responsables del inicio de la enfermedad autoinmune.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Generalidades del sistema inmune.**

El sistema inmune es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le protege en contra de enfermedades, identificando y eliminando células patógenas y cancerosas. Es necesario que el sistema inmune reconozca las células y tejidos sanos del propio organismo para que el sistema inmune funcione adecuadamente.

El sistema inmune protege los organismos de las infecciones con varias líneas de defensa de especificidad creciente. Las más simples son las barreras físicas, que evitan que patógenos como bacterias y virus entren en el organismo. Si un patógeno penetra estas barreras, el sistema inmunitario innato ofrece una respuesta inmediata, pero no específica. Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera capa de protección, que es el sistema inmunitario adaptativo. Aquí el sistema inmunitario adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno. La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aún después de que el agente patógeno es eliminado, bajo la forma de memoria inmunológica, y permite que el sistema inmune adaptativo desencadene ataques más rápidos y más fuertes si en el futuro el sistema inmune detecta este tipo de patógeno. <sup>1</sup>

### **Inmunidad Innata**

#### **Barreras externas**

La forma más simple de evitar las infecciones es impedir el acceso de los microorganismos al cuerpo de un individuo. La primera línea de defensa es la piel, que es impermeable a la mayoría de los agentes infecciosos cuando está intacta. Además, la mayoría de las bacterias no sobrevive durante mucho tiempo sobre la piel, debido a los efectos inhibitorios directos del ácido láctico, los ácidos grasos del sudor y las secreciones sebáceas, y el bajo pH que crean.

El moco secretado por las membranas que revisten las superficies internas del organismo actúa como una barrera protectora, que bloquea la adherencia de las bacterias a las células epiteliales. Las partículas microbianas y de otro tipo,

extrañas al organismo y atrapadas en el moco adhesivo son eliminadas por efectos mecánicos, como el movimiento ciliar, la tos y estornudos. Entre otros factores mecánicos que contribuyen a proteger las superficies epiteliales también se debe incluir la acción de lavado de las lágrimas, la saliva y la orina.

Si los microorganismos ingresan en el organismo comienzan a actuar dos operaciones defensivas importantes: el efecto destructor de factores químicos solubles, como las enzimas bactericidas, y el mecanismo de fagocitosis.<sup>1, 2</sup>

### **Células fagocíticas**

La capacitación y digestión de microorganismos son procesos asignados a dos tipos de células principales, designados por Metchnikoff, a fines del siglo XIX, como macrófagos y micrófagos.<sup>1, 2</sup>

#### ***Micrófagos (Neutrófilo poliformonucleado)***

Es la más pequeña de las dos, comparte la célula madre hematopoyética precursora común con los demás elementos figurados de la sangre y es el glóbulo blanco dominante en el torrente sanguíneo. Es una célula de vida corta, que no se divide, con un núcleo multilobulado y numerosos gránulos. Los gránulos neutrófilos pueden ser de dos tipos principales

##### a) Gránulo primario azurófilo

Se forma al inicio del desarrollo, presenta la típica morfología lisosómica y contiene mieloperoxidasa y la mayoría de los efectores antimicrobianos no oxidativos, entre ellos defensinas, proteína bactericida estimuladora de la permeabilidad (BPI) y catepsina G

##### b) Gránulos secundarios específicos

Peroxidasa negativos que contienen lactoferrinas, gran parte de la lisozima, fosfatasa alcalina y citocromo b<sub>558</sub> unido a membrana. Los abundantes depósitos de glucógeno se utilizan en la glucólisis, lo que permite a las células en condiciones de anaerobiosis.

## **Macrófagos**

Derivan de promonocitos de la médula ósea que, tras diferenciarse como monocitos sanguíneos, se asientan en los tejidos como macrófagos maduros, y constituyen el sistema fagocítico mononuclear. Se encuentran en el tejido conjuntivo y alrededor de la membrana basal de los pequeños vasos sanguíneos, aparecen en mayor concentración en los pulmones, el hígado, y el revestimiento de los sinusoides del bazo y los senos medulares de los ganglios linfáticos, donde se ubican en localizaciones estratégicas para filtrar el material extraño. A diferencia de los polimorfonucleados son la principal defensa contra bacterias piógenas, como regla general se puede decidir que los macrófagos están más preparados para combatir las bacterias, los virus y los protozoos capaces de vivir dentro de las células del huésped.<sup>1, 2</sup>

## **Receptores de reconocimiento de patrones (PRR) sobre las células fagocíticas reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y son activados por ellos**

Las células deben contar con mecanismos que les permitan distinguir estos componentes propios inocuos de los agentes microbianos lesivos y potencialmente peligrosos, deben ser capaces de discriminar entre lo propio no infeccioso y lo ajeno infeccioso. No solo se deben reconocer las infecciones, sino también es necesario generar una señal que indique “peligro”.<sup>1</sup>

Las células fagocíticas han desarrollado un sistema de receptores capaces de reconocer patrones moleculares expresados sobre la superficie de los patógenos (PAMP) que se conservan (rara vez presentan mutaciones), son compartidos por un gran grupo de agentes infecciosos (lo que evita la necesidad de demasiados receptores) y se distinguen con claridad de los patrones propios.<sup>1, 2</sup>

## **Células dendríticas**

Las células dendríticas (*Et.* del griego déndron, árbol, por sus abundantes ramificaciones) o DC (por sus siglas en inglés), son un tipo de células

especializadas características del sistema inmunitario de los mamíferos que forman parte de la inmunidad innata.<sup>2</sup>

Su función principal es procesar material antigénico, devolverlo a su superficie y presentarlo a las células especializadas del sistema inmunitario adaptativo.<sup>3</sup>

Las células dendríticas fueron descritas por primera vez por el científico alemán Paul Langerhans a finales del siglo XIX. Utilizó técnicas en las que se empleaba cloruro aurico desarrolladas por Julius Cohnheim para detectar unas células no pigmentarias de la epidermis, que describió como receptores de señales extracutáneas por el sistema nervioso.<sup>4</sup>

Las células dendríticas son fundamentales en la generación de respuestas inmunes mediadas por linfocitos T, presentándoles antígenos y expresando gran cantidad de moléculas coestimuladoras. Cantidades importantes de DC se obtienen de monocitos de sangre periférica estimulados por citoquinas. Las DC se originan en medula ósea a partir de progenitores hematopoyéticos CD34+. Muchas citoquinas contribuyen en el crecimiento y diferenciación de las DC. Las DC activadas sintetizan altos niveles de interleuquina-12, estimulante de la respuesta inmune celular y también pueden secretar otras citoquinas proinflamatorias tales como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . *In vitro*, las DC tanto de origen linfoideo como mieloide sensibilizan linfocitos T CD4+ y CD8+ alogénicos o antígeno- específicos. Las DC, presumiblemente migran a través de receptores de naturaleza innata. Una serie de cambios fenotípicos y características del microambiente local acompañan la maduración de las DC y posibilitan la migración de estas a los órganos linfoides secundarios. Una vez capturado el antígeno se produce la migración a los nódulos linfáticos y el bazo donde las DC completan su maduración u se convierten en células presentadoras de antígenos. Las capacidades inmunomoduladoras de las DC y su relativa facilidad de producción *in vitro*, las hace agentes terapéuticos atractivos, con uso potencial incluso en enfermedades neoplásicas y autoinmunes.<sup>5</sup>

## **Células dendríticas**

Estas células juegan un rol fundamental en la iniciación de la respuesta inmune celular contra los patógenos, tienen forma estrellada. Las células dendríticas se originan a partir de las células progenitoras de la médula ósea, pero emigran a través de la sangre y la linfa hasta alcanzar casi todos los tejidos.<sup>6,7</sup>

Las células dendríticas se encuentran en grandes cantidades en las regiones superficiales del cuerpo o por donde podría filtrarse algún microorganismo, como la piel. Además, también son muy numerosas en las mucosas interiores, como en el aparato respiratorio y digestivo.<sup>8,9</sup>

Una vez capturado el antígeno, las células dendríticas tienen la propiedad única de activar a los linfocitos T (CD4+ y CD8+) necesarios para dar inicio a la inmunidad celular contra el agente patógeno.<sup>10,11</sup>

Se han identificado dos estados de diferenciación de las células dendríticas, los que determinan dos funciones inmunológicas diametralmente distintas. Antes del reconocimiento de un agente microbiano, las células dendríticas se encuentran en un estado inmaduro que les confiere una alta capacidad fagocítica, pero un potencial activador de linfocitos T muy bajo.<sup>12</sup>

Sin embargo, el encuentro con productos microbianos tales como LPS, DNA, CpG, RNA y proteínas acelera el proceso de maduración de la célula dendrítica. El reconocimiento de estos patrones moleculares asociados a patógenos por medio de receptores específicos en la célula dendrítica, produce una serie de cambios metabólicos y de expresión génica que finalmente conducen a la maduración de esta célula.<sup>13</sup>

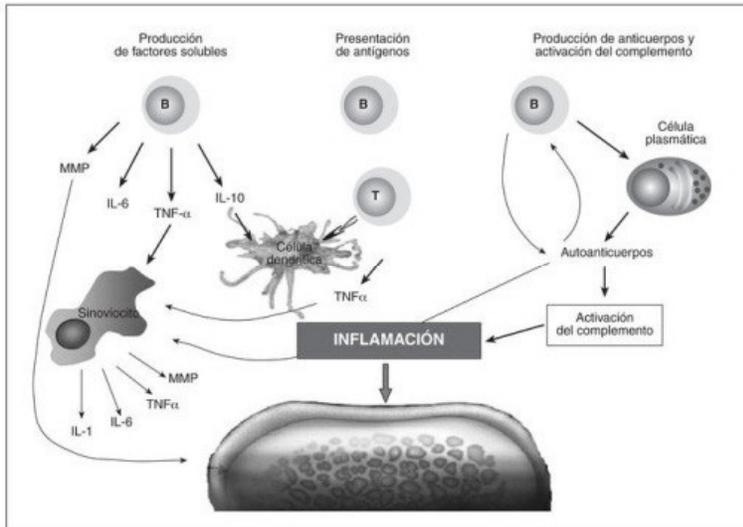
No obstante para que puedan presentar interacción con los linfocitos T correctos (los que tienen la especificidad para el antígeno), las células dendríticas deben migrar de los vasos linfáticos hasta los órganos linfoides secundarios, en donde segregan quimioquinas que atraen a los linfocitos T. Esta migración permite a las

células presentadoras de antígeno la oportunidad de tener un contacto estrecho con los linfocitos T correctos.<sup>14</sup>

### **Interacción entre las células dendríticas y los linfocitos T**

El complejo principal de histocompatibilidad de genes produce dos clases de moléculas MHC denominadas de clase 1 y de clase 2, que se encuentran en la superficie celular. Las moléculas de clase 1 las producen todas las células del cuerpo excepto los glóbulos rojos. Las moléculas MHC de clase 2 son las producidas únicamente por las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Estas células presentan a los linfocitos T colaboradores sus moléculas MHC de clase 2 junto con el antígeno polipeptídico extraño. Así se produce la activación de los linfocitos T colaboradores, de manera que pueden inducir la respuesta inmunitaria de las células B (fig. 1).

Los linfocitos T colaboradores solo pueden activarse por los antígenos que se le presentan asociados a moléculas MHC de clase 2. Por el contrario, los linfocitos T citotóxicos pueden activarse para la destrucción de una célula solo si la célula presenta antígenos contra ellos asociados con moléculas MHC de clase 1. Los requerimientos diferentes de moléculas MHC clase 1 o de clase 2 se debe a la presencia de correceptores, que son proteínas asociadas a los receptores de las células T. El correceptor denominado CD8 se asocia al receptor de los linfocitos T citotóxicos e interacciona únicamente con las moléculas MHC de clase 1; el correceptor denominado CD4 así se asocian al receptor de los linfocitos T colaboradores y solo interacciona con las moléculas MHC de clase 2.<sup>14</sup>



**fig.1** Las células B proceden de las células madre localizadas en la médula ósea, donde, mediante un proceso de maduración y activación, adquieren un único anticuerpo.

Steinman, R.M., et al. Antigen capture, processing, and presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. *Hum Immunol* 1999; 60(7):562-567.

## Inmunidad adquirida específica

Los procesos evolutivos generaron una molécula adaptadora con capacidad para activar el sistema del complemento y estimular las células fagocíticas, además de adherirse al microorganismo agresor. Así, el adaptador contiene tres regiones principales, dos que se comunican con el complemento y los fagocitos (funciones biológicas) y una que se fija al microorganismo en particular (función de reconocimiento externo). Cada adaptador posee una porción de reconocimiento complementaria en su forma con algún microorganismo con el que se puede unir mediante enlaces razonablemente firmes. La parte del adaptador con función biológica es constante, pero para cada uno de los microorganismos diferentes se requiere una porción de reconocimiento especial.

En consecuencia, el cuerpo debe elaborar millones de adaptadores con distintos sitios de reconocimiento; el adaptador es la molécula denominada con efecto anticuerpo.<sup>14</sup>

### **Vía clásica de iniciación anticuerpo-complemento**

Cuando se une al microorganismo, el anticuerpo se fija a la primera molécula de la denominada secuencia clásica del complemento C1q, e inicia la actividad proteolítica latente del complejo C1 que luego desempeña su función cascada de amplificación al actuar sobre los componentes C4 y C2 y generar moléculas de C4b2a, que es una enzima divisora de C3.<sup>14</sup>

La molécula C1q es polivalente respecto de la fijación del anticuerpo y presenta un tallo central similar al colágeno que se ramifica en seis cadenas peptídicas, cada una de las cuales presenta en su extremo una subunidad fijadora de anticuerpo.

C1q se asocia con otras dos subunidades, C1r y C1s, para formar un complejo trimolecular estabilizado por  $\text{Ca}^{2+}$ . Estas dos moléculas contienen repeticiones de una unidad de 60 aminoácidos plegadas como un dominio globular, que se denomina proteína repetidora del control del complemento (CCP), dado que es una propiedad estructural característica de varias proteínas que intervienen en el control del sistema de complemento. Los cambios de C1q producidos tras la fijación del complejo antígeno-anticuerpo inducen la activación en secuencia de la actividad proteolítica en C1r y luego en C1s.<sup>14</sup>

El próximo componente de la cadena C4, ahora se fija a C1 por medio de esas CCP, y es clivado de manera enzimática por acción de C1s. Varias moléculas de C4 sufren clivaje, y cada una de ellas libera un pequeño fragmento C4a y revela un enlace tioéster interno lábil naciente en el C4b residual similar al de C3 que luego se puede unir al complejo anticuerpo C1o a la superficie del microorganismo. En presencia de  $\text{Mg}^{2+}$ , C2 puede formar un complejo con el C4b y transformarse en un nuevo sustrato para el C1s; el producto obtenido C4b2a posee ahora la vital actividad de C3 convertasa requerida para clivar C3.

La vía clásica de C3 convertasa presenta la misma especificidad que el C3bBb generado por la vía alternativa, y produce los mismos fragmento C3a y C3b. La activación de un solo complejo C1 puede inducir la proteólisis de miles de moléculas de C3. A partir de entonces prosigue la secuencia de igual modo que en la vía posterior a C3, donde se agrega una molécula de C3b al C4b2a para

transformarlo en una enzima escindidora de C5 y por último genera el complejo de ataque de membrana. Así como la vía alternativa de la C3 convertasa es controlada por los factores H e I, la degradación de C4b2a es inducida por una proteína fijada de C4 (C4bp) o un receptor C3b de superficie celular (CR1) en presencia de factor 1. El anticuerpo proporciona un beneficio ulterior en este aspecto; la clase denominada inmunoglobulina E puede sensibilizar los mastocitos al fijarse a sus superficies, por lo que la combinación de mediador con independencia de C3a o C5a, lo que agrega mayor flexibilidad a las defensas del organismo.<sup>14</sup>

### **Generalidades de las enfermedades autoinmunes (pénfigo, penfigoide y liquen plano)**

El término “autoinmune” hace referencia a que el organismo ataca a las células propias del huésped, produciendo anticuerpos que actúan sobre, tejidos y órganos en su propio cuerpo y no a los virus o bacterias. Los anticuerpos que se atacan a sí mismos se llaman *auto anticuerpos*.<sup>15</sup>

Las enfermedades autoinmunes de tipo ampollosa y/o vesicular causan levantamientos circunscritos de la piel con contenido seroso que al romperse dejan ulceraciones de mayor o menor tamaño que se cubren con costras.

Actualmente gracias al conocimiento clínico, histológico e inmunológico se ha podido delimitar muy bien el grupo de los pénfigos y el penfigoide de Lever así como otras enfermedades menos frecuentes, también caracterizadas por ampollas. Las ampollas pueden producirse por varios mecanismos:

1. Por espongirosis: Edema inter o intracelular, separa las células espinosas que más tarde sufren una licuefacción de su citoplasma y una verdadera lisis. Estas ampollas son por lo mismo intraepidérmicas y se presentan en todos los procesos eccematosos.
2. Por acantólisis: Ampollas intraepidérmicas producidas por la destrucción de los puentes intracelulares y la separación de las células espinosas que se

degeneran. Este tipo de ampollas se pueden observar en los pénfigos y algunas otras enfermedades vesiculares menos frecuentes.

3. Por presión: Son ampollas subepidérmicas que se forman por la presión de exudados o infiltrados celulares en la cúpula de las papilas dérmicas, estas son las que podemos encontrar en el penfigoide y lupus eritematoso entre otras.
4. Por degeneración de la membrana basal: Esta membrana sirve de unión, como un cemento entre la capa germinativa de la epidermis y las primeras fibras conjuntivas de la dermis. Este tipo de ampolla puede verse en la enfermedad de Lyell.
5. Por degeneración balonzante o reticular de las células epidérmicas: Las células epidérmicas se hinchan y se degeneran por la presencia de partículas virales en su interior. Este tipo de alteración se observa en las vesículas y ampollas virales.<sup>15,16</sup>

La etiología del pénfigo, del penfigoide, del liquen plano y de la mucositis oral inespecíficas es multifactorial y actualmente desconocida. Deben detectarse factores ambientales, sistémicos, el uso de medicamentos y la invasión de virus o bacterias en el huésped.

### **Pénfigo**

El pénfigo es una enfermedad autoinmunitaria con anticuerpos que actúan en contra de las desmogleínas 1 y 3, caracterizada por ampollas intraepidérmicas en piel y mucosas originando la separación de las uniones de una célula a otra por los desmosomas mediante un proceso llamado acantólisis; la evolución es aguda subaguda y crónica y habitualmente fatal en ausencia de tratamiento. La frecuencia varía de 0.5 a 3.2 por 100000 habitantes por año. La mortalidad es de 17.7%; la principal causa de muerte es el choque séptico.<sup>6</sup>

## **Pénfigo**

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria que se producen por alteración de los puentes intercelulares normales de la epidermis. El vocablo se deriva del griego *pemphix*, que quiere decir vesícula o ampolla.<sup>16</sup>

Se caracteriza por la aparición de ampollas y úlceras en el epitelio que afectan las superficies mucocutáneas, se manifiesta con mayor frecuencia en la cuarta y hasta la sexta década de la vida, sin preferencia de género. En este padecimiento los anticuerpos están dirigidos en contra de los desmosomas (estructuras que unen a las células del epitelio escamoso estratificado y que forman una estructura proteica compleja). La lesión patognomónica de este padecimiento es la acantólisis que se identifica al encontrarse células del epitelio escamoso libres dentro de la vesícula.<sup>16</sup>

## **Etiopatogenia**

Si bien se desconoce la causa, hay predisposición genética que se manifiesta por frecuencia alta de antígeno HLA-A10, en judíos de HLA-DR4(90%) y en mexicanos de HLA-DR14 y DR10 en pénfigo vulgar y HLA-DR1 en el seborreico. Algunos casos han sido inducidos por el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, como fenilbutazona y piroxicam y derivados; rifampicina y captopril, además por factores físicos como quemaduras y radioterapia. Aparece pénfigo en 10% de los pacientes que reciben D-penicilamina, en particular si portan HLA-B15. En el pénfigo endémico brasileño se han observado concentraciones altas de timosina  $\alpha 1$ , lo que sugiere un origen viral, probablemente transmitido por el mosquito *Similium nigrimanum*. El pénfigo familiar es raro.

La única teoría que explica la enfermedad es la autoinmunitaria. Hay autoanticuerpos contra la sustancia intercelular de la epidermis que ocasionan disolución de los desmosomas y del cemento intercelular (acantólisis).

## **Clasificación**

### Formas clásicas

1. Superficial
  - Foliáceo (esporádico y endémico)
  - Eritematoso
2. Profundo
  - Vulgar
  - Vegetante

### Formas raras

1. Herpetiforme (pénfigo IgA)
2. Paraneoplásico
3. Neonatal
4. Inducido por fármacos

Todas las formas de la enfermedad tienen características que las distinguen tanto clínicas como microscópicas, pero tienen en común la etiología autoinmunitaria; existen anticuerpos circulantes, tipo IgG, reactivos contra el complejo desmosoma-tonofilamento. Estos causan los fenómenos morfológicos iniciales que consisten en disolución o ruptura de las uniones intercelulares y la pérdida de la adhesión que hay entre célula y célula. Por lo general el tamaño de la lesión es directamente proporcional al título de anticuerpos circundantes; se cree que una vez que las células dendríticas presentan al antígeno y que el anticuerpo se une a este, activa una enzima o un grupo de enzimas proteolíticas epiteliales que actúan sobre el complejo desmosoma-tonofilamento.

El tipo de pénfigo es determinado por el tipo de submembrana que está siendo atacada por los anticuerpos, y la parte del cuerpo donde la epidermis está siendo agredida.<sup>5, 16</sup>

La patogenia de la enfermedad se inicia con la destrucción de los factores adhesivos de las células espinosas suprabasales, denominado acantólisis.

Aunque este proceso no se comprende completamente, se ha establecido que la adhesión intercelular de los queratinocitos orales depende de desmosomas y proteínas extracelulares. En los desmosomas existe un grupo de proteínas intracelulares denominadas desmo-plaquina, mientras las proteínas extracelulares que rodean a la célula, formando el “pegamento” intercelular, se denomina colectivamente cadherinas. En el pénfigo vulgar, se cree que el antígeno diana es una de las cadherinas, la desmogleina I, una proteína de 130kD; en los tipos de pénfigo foliáceo, el antígeno diana es la desmogleina II, una cadherina de 165kD. En el pénfigo paraneoplásico los anticuerpos están dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas, como la desmoplaquina 250kDa, la periplaquina 190 kDa y la envoplaquina 210kDa, además de anticuerpos contra desmogleinas I y III. La concentración de anticuerpos se relaciona con la gravedad de la enfermedad, pero en estudios secuenciales no siempre hay correlación. También se considera una enfermedad ampollar autoinmunitaria relacionada con neoplasia, casi siempre de tipo linfoproliferativo. Se ha señalado que la vesícula acantolítica representa la etapa final de un proceso citopatológico grave. En el pénfigo la respuesta celular es de tipo Th2.<sup>5, 1617, 18,19</sup>

En la cavidad oral el pénfigo se manifiesta clínicamente como ámpulas que tienen una ruptura rápida, lo que resulta en erosión del epitelio provocando dolor. Aunque cualquier área en la cavidad bucal puede ser afectada por el pénfigo, se reporta que el paladar blando y los labios son los lugares de mayor frecuencia de aparición de estas lesiones.<sup>16</sup>

Por su rareza, el poder diagnosticar el pénfigo es en sí una dificultad y su diagnóstico es poco común. Un diagnóstico a tiempo permite un tratamiento satisfactorio y niveles bajos de medicamentos. Este se realiza haciendo una biopsia intraepitelial de la lesión vesicular.<sup>16</sup>

Ya que la mucosa de la cavidad oral es la más afectada en la mayoría de los casos los profesionales de la salud bucal juegan un rol crítico en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad autoinmune.

## **Formas clásicas**

### ***Pénfigo foliáceo***

Es una dermatosis que empieza como pénfigo o dermatitis seborreica y se transforma en eritrodermia exfoliativa y rezumante; predomina en judíos. La ampolla es flácida y delgada, y tiene una base eritematosa. Excepcionalmente afecta las mucosas; puede haber alopecia, onixis y perionixis. Casi no hay afección del estado general. Esta variante esporádica cuando se presenta en niños, puede tener un modelo circundado que suele ser de evolución benigna

### ***Pénfigo seborreico o eritematoso (enfermedad Senear-Usher)***

Empieza con lesiones ampollares o placas eritematoescamosas en la parte media del tórax, hombros, región lumbosacra, piel del cuero cabelludo, surcos nasogenianos, zona retro auricular. Las lesiones recuerdan el lupus eritematoso o se acompañan de este. Hay poca afección de mucosas, a menudo avanza hacia pénfigo foliáceo, que algunos consideran una variante restringida a las regiones malares o seborreicas, más que una forma clínica verdadera.

### ***Pénfigo vulgar***

Es el subtipo de pénfigo más común que existe, cuya característica principal es la aparición de ampollas de ruptura rápida sobre la superficie de las mucosas que tienen una tendencia a la ruptura rápida, provocando la ulceración y la erosión del epitelio, lo que determina la separación de células epiteliales denominado esto acantólisis. Si la enfermedad se deja sin tratamiento la enfermedad puede progresar rápidamente a lo largo de 5 años hasta la muerte del individuo, sin embargo la mayor complicación suele ser sepsis. Suele presentarse con mayor frecuencia en mujeres entre la cuarta y quinta década de vida aunque puede presentarse en cualquier edad y género; para el tratamiento de la enfermedad se utilizan frecuentemente inmunosupresores y corticoesteroides que debilitan el sistema inmune y ponen en riesgo la vida del individuo, pero esto depende de la evolución y grado de la enfermedad.

Pruebas como la de ELISA han demostrado efectividad en la detección de auto anticuerpos BP180 que suelen ser los causantes del inicio de esta enfermedad.

### **Cuadro clínico**

Las lesiones de la mucosa bucal son la manifestación inicial en alrededor del 60% de los pacientes con pénfigo vulgar. Estas lesiones pueden preceder el inicio de las lesiones cutáneas en periodos de hasta un año: Al inicio aparecen vesículas llenas de líquido o úlceras superficiales de inmediato las vesículas se rompen y sus paredes se colapsan formando una membrana pardusca que puede eliminarse con facilidad con una gasa; queda una superficie ulcerada, dolorosa eritematosa; las úlceras pueden causar desde una lesión pequeña similar a las de la estomatitis aftosa, hasta una grande que semeja un mapa. La confluencia y ulceración de las vesículas se encuentran en paladar blando, mucosa bucal y piso de la boca producen un dolor intenso; el frotamiento ligero de la mucosa no afecta en ciertos casos, sin embargo en otros produce el desprendimiento del epitelio; esta característica se conoce como signo de Nikolsky.

### **Histopatología**

Las células acantolíticas adquieren forma esférica por la ruptura de las uniones desmosómicas y la retracción de los tonofilamentos. Estas células denominadas Tzanck se caracterizan por poseer núcleos grandes e hipercromáticos. Después de la formación de la hendidura suprabasal, la capa basal intacta permanece unida a la lámina propia. Las vesículas contienen una cantidad de variable de neutrófilos y a veces eosinófilos, además células de Tzanck y líquido.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se puede realizar, haciendo un frotis citológico sobre una vesícula, si esta se rompe y se raspa con suavidad la base de la lesión; esto permite una identificación rápida de las células acantolíticas. El diagnóstico inicial basado en el frotis citológico puede confirmarse mediante procedimientos más específicos, como una prueba inmunohistoquímica.

Además de la biopsia estándar, las pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta son muy útiles para confirmar el diagnóstico de pénfigo vulgar. En los afectados por pénfigo vulgar casi siempre se encuentran anticuerpos intercelulares de tipo IgH, por lo general se observa una fluorescencia de mayor intensidad en la región parabasal que disminuye de manera gradual hacia la superficie, además se pueden encontrar anticuerpos C3 y con menor frecuencia IgA con el mismo patrón de inmunofluorescencia.

### **Diagnóstico diferencial**

Las lesiones de pénfigo vulgar deben distinguirse de otras enfermedades vesiculares como pénfigoide vesicular, y cicatrizal, eritema multiforme, liquen plano y dermatitis herpetiforme; si las lesiones son pequeñas deben diferenciarse de la estomatitis aftosa.

El diagnóstico definitivo se establece con base en las características histológicas y los hallazgos de las pruebas de inmunofluorescencia, ya que las características clínicas de estas enfermedades son muy similares.

### **Tratamiento y pronóstico**

La introducción de corticoesteroides parenterales en el tratamiento de pénfigo vulgar, suele ser la más adecuada, sin embargo el uso crónico de esteroides conlleva un grado de morbilidad yatrógena.

El procedimiento indicado dependerá de la etapa en que se encuentre la enfermedad, inicial, estable o generalizada.

Recientemente se sugirió como alternativa terapéutica el uso de plasmaféresis.

En general, el pronóstico de la enfermedad es aun reservado por los efectos colaterales de los medicamentos empleados en el tratamiento. Una vez que se controla el trastorno, el problema principal es que se requiere una terapia de por vida o deben enfrentarse los efectos colaterales potenciales de los fármacos empleados.

### ***Pénfigo vegetante***

Se clasifica en tipos de Newmann y Hallopeau; el primero es más grave y el segundo remite con el tratamiento. Predomina en pliegues, ingles, alrededor de la boca y en las manos y los pies; comienza con ampollas que dejan erosiones, las cuales originan a su vez vegetaciones húmedas, rojas, cubiertas de costras y que dejan pigmentación residual. La lengua puede tener aspecto cerebriforme.

### **Formas raras**

#### ***Pénfigo herpetiforme***

Pénfigo con IgA o dermatitis herpetiforme, con acantólisis, es raro y de evolución crónica y benigna aunque puede evolucionar hacia pénfigo vulgar. Se caracteriza por lesiones anulares con eritema y edema, vesículas en los bordes, y prurito.

#### ***Pénfigo paraneoplásico***

El pénfigo paraneoplásico es una entidad relativamente nueva que responde a la definición de dermatosis paraneoplásica. Se caracteriza por una erupción mucocutánea polimorfa, relacionada con una neoplasia maligna principalmente hematológica; las lesiones generalmente son más agresivas y se extienden con mayor rapidez.

Estos pacientes presentan lesiones mucosas muy dolorosas y erupciones papulo-escamosas en la piel que se convierten en ampollas. El pénfigo paraneoplásico aparece con relativa frecuencia en pacientes afectados de linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman y algunos tumores de células espinosas. Los pacientes con esta afección pueden presentar una reacción tisular liquenoide.

#### ***Pénfigo neonatal***

Es una enfermedad transitoria que se presenta en hijos de mujeres con pénfigo y títulos altos de anticuerpo de clase IgG1 que cruza la barrera placentaria y se depositan en la piel. En general, la enfermedad se resuelve en algunas semanas,

cuando el recién nacido produce sus propias inmunoglobulinas. También se ha señalado pénfigo inducido por fármacos, en clínica es igual que el foliáceo.

### **Enfermedades relacionadas con pénfigo en general**

Timoma, miastenia gravis, artritis, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, liquen plano y neoplasia maligna

### **Complicaciones de pénfigo**

Las causas de muerte son anomalías bioquímicas y efectos del tratamiento con glucocorticoides como azatioprina, además de que el paciente presente alguna otra afección como diabetes, úlcera gástrica, neumonía y septicemia o, como depresión de médula ósea e infecciones así como embolia pulmonar. En 50% de los embarazos de las afectadas hay mortinatos

### **Datos histopatológicos**

La biopsia debe tomarse de una ampolla reciente; se encuentra una ampolla intraepidérmica acantolíticas. Las células acantolíticas, que adoptan una disposición en "hilera de lápidas", pueden ser redondeadas y recuerdan a las células balonzantes propias de infecciones virales; es posible que haya poliformonucleares y eosinófilos. En los pénfigos vulgar y vegetante la ampolla es suprabasal y en el foliáceo y seborreico, subcorneal; en el vegetante hay hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperqueratosis, papilomatosis y abscesos intraepidérmicos con abundantes eosinófilos. En el Pénfigo herpetiforme, la ampolla es subcorneal con acantólisis leve, y contiene leucocitos y eosinófilos (espongiosis eosinofílica). En el pénfigo paraneoplásico puede haber cambios de interfaz y un infiltrado liquenoide.

### **Datos inmunopatológicos**

#### ***Inmunofluorescencia directa***

Para este estudio el mejor sitio para realizar la biopsia es una zona de piel no expuesta habitualmente a la luz solar, perilesional y de aspecto normal. En todas

las variedades de pénfigo se observan depósitos inmunitarios de clase IgG (100%) con isotipos IgG1 e IgG4 (hasta 40% fija complemento) y en menor proporción se detectan IgM e IgA; presentan una configuración de panal de abeja. En el pénfigo vulgar se observan en toda la epidermis, y en el foliáceo son suprabasales. En el pénfigo eritematoso, además de los depósitos en sustancia intercelular se observan depósitos granulares de IgG, IC3 en la unión dermoepidérmica. Esta prueba es de gran ayuda para distinguir el pénfigo de otras enfermedades ampollares.

### ***Inmunofluorecencia indirecta.***

Los títulos de anticuerpos antiepiteliales circulantes se correlacionan en general con la actividad de la enfermedad y permiten evaluar la respuesta terapéutica.

Es posible detectar anticuerpos en quemados, en dermatosis por medicamentos y padecimientos con extenso daño cutáneo como en la necrolisis epidérmica tóxica.

En el pénfigo paraneoplásico los anticuerpos están dirigidos a la familia de las plaquinas, como la desmoplaquina (250kDa), la periplaquina (190kDa) y la emboplaquina (210 kDa), además de anticuerpos contra desmogleinas 1 y 3.<sup>17</sup>

### **Penfigoide**

El penfigoide es una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria, caracterizada por ampollas grandes y lesiones urticariantes. Predominan en ancianos, afecta el tronco y las extremidades rara vez la cabeza, el cuello y las mucosas; no deja cicatrices atróficas, la evolución es crónica y por brotes. Los anticuerpos se dirigen contra antígenos que están en el hemidesmosomas que une el queratinocito a la membrana basal. Puede haber anticuerpos circulantes contra la membrana basal del epitelio.

No hay predominio por raza o sexo, se estiman 7 a 14 casos por millón de personas, y el penfigoide cicatrizal, un caso por millón.

## **Penfigoide**

Es una enfermedad ampular subepidérmica de naturaleza autoinmune, caracterizada por la circulación de autoanticuerpos dirigidos contra la zona de membrana basal; lo que ocasionara la aparición de lesiones predominantemente versículo -ampulares con una predisposición a personas seniles sin embargo estudios recientes indican que el penfigoide es probablemente causado por el uso de ciertos medicamentos como carbamacepina y fenitoina.<sup>17, 18,19</sup>

Se distinguen dos formas de presentación: el penfigoide bulloso y el cicatricial. El penfigoide bulloso afecta sobre todo a la piel con escasas lesiones orales y el penfigoide cicatricial por el contrario muestra su principal localización en la boca, ojos y otras mucosas siendo en este cuadro escasas las lesiones cutáneas. En muchos casos las lesiones orales son su primer signo clínico, permitiendo un diagnóstico precoz.<sup>21</sup>

## **Etiopatogenia**

La patogenia, como revelan estudios inmunológicos y bioquímicos, muestra que la diana principal de los anticuerpos es el antígeno BP-1 una proteína de 230kD localizada en el aparato hemidesmosómico situado en la base de la célula basal adyacente a la membrana basal. El autoanticuerpo que se combina con el antígeno BP-1 es un anticuerpo de la clase IgG, que desencadena una reacción del complemento (C3) que induce a su vez un proceso patológico capaz de destruir los factores de adhesión que anclan el epitelio a la membrana basal y al tejido conjuntivo, también se puede localizar una gran afección de la desmogleínas tipo 3 en el pénfigo paraneoplásico.<sup>19, 20</sup>

La localización de las ampollas es el elemento clínico determinante en el diagnóstico de las enfermedades ampulares autoinmunitarias. En el penfigoide se presentan ampollas subepiteliales con un curso crónico que dan lugar a cicatriciales y secuelas funcionales. Dependiendo del momento en que vemos al paciente observaremos una ampolla claramente conformada en la mucosa, o tras el desprendimiento de la capa superficial de la ampolla una zona ulcerada. A

diferencia del pénfigo, en que las ampollas son intraepiteliales y es una ampolla bien formada, en el penfigoide es posible observar clínicamente este despegamiento epitelial, sobre todo en el borde de las úlceras.<sup>21</sup>

En el penfigoide de las mucosas, la destrucción afecta a los componentes de los hemidesmosomas, un complejo dérmico y epidérmico formado por moléculas complejas que unen el citoesqueleto de la célula basal epitelial a las estructuras del tejido conjuntivo subyacente.

### **Clasificación**

- Penfigoide ampollar: generalizado, localizado polimorfo, vegetante y nodular
- Penfigoide cicatrizal: mucocutáneo y cutáneo

### **Cuadro clínico**

La lesión fundamental es la ampolla, que aparece sobre una base eritematosa o edematosa; hay placas urticariantes pruriginosas y dolorosas, las ampollas son claras o hemorrágicas, de tamaño variable, a menudo grandes y extendidas, poco frágiles; cuando se rompen quedan cubiertas de costras melicericas o melicericosanguineas. No hay signo de Nikolsky. Es de inicio repentino y su evolución es crónica, por brotes; a veces remite de manera espontánea. La mortalidad es menor de 6% está más relacionada con la edad y las condiciones generales.

Dentro de la cavidad oral, las lesiones de penfigoide aparecen primero en las encías fijas y libres, en forma de áreas irregulares de eritema, asociadas a pérdida de punteado visible. Con menor frecuencia en la lengua, mucosa bucal y labial. Si no se diagnostican y tratan pueden permanecer limitadas a las encías durante largo tiempo, antes de extenderse a tejidos adyacentes. Mientras las lesiones afectan a las encías, pequeñas irritaciones como el cepillado dental, provocan la separación entre el epitelio y el tejido conjuntivo, formándose ampollas llenas de

sangre o quedando expuesto el tejido conjuntivo. Bajo una prótesis dental, el tejido aparecerá como un área generalizada de eritema y erosión.

### ***Penfigoide ampollar generalizado de Lever***

Se manifiesta por una dermatosis que afecta áreas muy extensas de cualquier región: las ampollas son tensas y suelen afectar a las mucosas. Evolucionan con remisiones y exacerbaciones.

### ***Penfigoide ampollar circunscrito***

Es menos frecuente; origina ampollas tensas en la cabeza y las extremidades. La variedad polimorfa causa una erupción generalizada con pápulas, vesículas y ampollas de base eritematosa que predominan en superficies de extensión, el dorso y las nalgas. En la forma vegetante en áreas intertriginosas, la cabeza, el dorso y las extremidades.

### ***Penfigoide nodular***

Es una variedad rara caracterizada por lesiones hiperqueratósicas de aspecto nodular y pruriginosas, que pueden preceder por años a las ampollas.

### ***Penfigoide cicatrizal de tipo mucocutáneo***

Llamado benigno mucoso de Lortat-Jacob u ocular que afecta las mucosas, principalmente la bucal, conjuntival, laríngea, genital, rectal y esofágica. Las ampollas dejan cicatrices retractiles, sinequias y puede haber ceguera, dificultad respiratoria y estenosis esofágica. Las lesiones cutáneas son raras. En el penfigoide cutáneo cicatrizal, o de Brunsting-Perry, hay lesiones cutáneas solo en la cabeza y el cuello, que dejan cicatrices atróficas.

## **Histopatología**

Consiste en un adelgazamiento del epitelio, con atenuación de las crestas. La separación se produce a nivel de la membrana basal, dejando un tejido conjuntivo con un infiltrado difuso de linfocitos, algunas células plasmáticas y escasos eosinófilos. En el tejido conjuntivo subyacente se observa una vasodilatación llamativa. La tinción con inmunofluorescencia muestra un depósito de anticuerpos IgG y C3 sobre la membrana basal, siguiendo un patrón lineal.

## **Datos inmunohistopatológicos**

La inmunofluorescencia directa de piel de aspecto normal o perilesional muestra, en la unión dermoepidérmica, depósitos inmunitarios lineales de IgG (en 70 a 90% de los casos) y de C3 (en 90%); en el pénfigoide estacional se observa el mismo modelo de fluorescencia que en el pénfigoide. Para diferenciarlo se realiza la técnica de separación de la epidermis (Split skin), que pone de manifiesto los depósitos en el techo de la ampolla, característicos de pénfigoide, mientras que su presencia en la base de la ampolla indica epidermólisis ampollar adquirida.

## ***Inmunofluorescencia indirecta***

Los anticuerpos circulantes se detectan en el suero del enfermo. Son fijadores de complemento y los títulos no se correlacionan con la actividad del padecimiento.

## **Diagnóstico diferencial**

Pénfigo, dermatitis herpetiforme, dermatitis ampollar crónica de la niñez, eritema polimorfo, dermatosis medicamentosa, prurigo nodular de Hyde, porfiria cutánea tarda, epidermólisis ampollar y liquen plano.

## **Diagnóstico**

Una prueba clínica que puede realizarse en este caso consiste en frotar o presionar el tejido con un instrumento romo o una gasa y observar si se forma una

ampolla en los siguientes minutos. La producción de una ampolla o vesícula indica signo de Nikolsky positivo, aunque este signo no es exclusivo del penfigoide sin embargo servirá para hacer un diagnóstico diferencial.

Es necesario también realizar un estudio de inmunofluorescencia directa para distinguir entre las diversas enfermedades con signo de Nikolsky positivo. Es importante la localización histológica de la separación tisular y la identificación del perfil de inmunoglobulinas en el lugar de la reacción antígeno-anticuerpo. En el penfigoide la separación se produce a nivel de la membrana basal, ya que el antígeno diana se localiza en la zona de la lámina lúcida de la membrana basal.

### **Tratamiento**

Los pacientes se tratan con una combinación de corticoesteroides sistémicos y tópicos. El tratamiento de las lesiones precoces, sobre todo si se limitan a una zona pequeña de las encías, previene la progresión de la enfermedad y la necesidad de tratar alteraciones oculares, esofágicas o laríngeas graves con tratamiento prolongado con corticoesteroides, ciclofosfamidás o azatioprina.<sup>22,23</sup>

### **Liquen plano**

El liquen plano es una dermatosis de origen desconocido, tal vez relacionada con factores de origen genético e inmunitario, caracterizada por pápulas poligonales de color púrpura y pruriginosas, brillantes y algo umbilicadas, que casi siempre curan solas, y a veces dejan zonas de atrofia. El estudio histopatológico revela una reacción linfocítica de interfaz y daño de queratinocitos basales. Puede afectar mucosa, pelo y uñas.

Tiene una distribución mundial, con una frecuencia de .1% a 1%. Afecta a personas de cualquier raza y sexo predominando entre los 30 y los 60 años, en varones alrededor de los 30 y en mujeres alrededor de los 50 años; 2% a 3% de los casos ocurren en niños. Los casos familiares son excepcionales; la forma cutánea se ha relacionado con HLA-Bw35 y la oral con HLA-B8.

## **Etiopatogenia**

Se desconoce la causa; se ha sugerido una patogenia autoinmunitaria. Puede haber susceptibilidad genética. Al parecer el daño primario empieza con el reconocimiento de un antígeno, seguido por activación linfocítica y apoptosis de queratinocitos; esto se manifiesta por licuefacción de las células basales e infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8; el resto de las alteraciones epidérmicas y dérmicas son secundarias, pero también pueden liberarse citosinas y expresarse moléculas de adherencia intercelular 1 (ICAM-1). El fenómeno de apoptosis (muerte celular programada) actúa como mecanismo de autorregulación. El origen inmunitario se demuestra por la presencia de inmunoglobulinas en la banda lineal de la capa basal y de los cuerpos coloides. Se han observado casos relacionados con D-penicilamina, naproxen, otros fármacos y con enfermedad hepática en particular por virus de la hepatitis, los factores emocionales y de la presencia de *Cándida*. Se ha documentado transformación maligna en el liquen plano bucal y el penfigoide.

## **Liquen plano**

Enfermedad cutánea frecuente en la cavidad oral, en donde se manifiesta en forma de lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas con gran respuesta de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente e inmediato.

Existen dos tipos de liquen plano:

- Liquen plano cutáneo
- Liquen plano mucoso

Aunque no se conoce el agente causal, las investigaciones señalan que el macrófago epitelial procesador de antígenos y su interacción con los abundantes linfocitos T que se acumulan en el tejido conjuntivo inmediato es el causante de la aparición de dicha enfermedad autoinmune.

### ***Liquen plano cutáneo***

Su apariencia característica son pápulas de color violeta o rojizo sobre la piel, existiendo también la descamación sobre estas.

Las pápulas, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, sin embargo se pueden encontrar con mayor frecuencia en la cara interna de las muñecas, brazos y tobillos.

### ***Liquen plano mucoso***

Se pueden encontrar cinco tipos de liquen plano mucoso:

- Reticular
- Erosiva
- En placas
- Atrófica
- Ampular

### ***Liquen plano reticular***

Consiste en líneas blanquecinas elevadas y finas, conectadas formando arcos, que dan lugar a un patrón reticular o en encaje sobre un fondo eritematoso.

Además aparecen líneas blanquecinas denominadas estrías de Wickham. Una de las características de este tipo de alteración es que suele ser bilateral.

### ***Liquen plano erosivo***

Aparece como una mezcla de áreas seudomembranosas eritematosas y blanquecinas. Si se tocan las áreas afectadas se produce dolor y hemorragia, al comer o ingerir sustancias irritantes como el alcohol.

Las lesiones se localizan principalmente en mucosas del vestíbulo oral en un 80% de los casos reportados, y con una menor frecuencia en lengua, encías, paladar y labios.<sup>22, 23, 24</sup>

### ***Liquen plano en placas***

Se manifiestan zonas blanquecinas aplanadas o sobre elevadas en la superficie de la mucosa oral.

Las lesiones se pueden localizar frecuentemente en carrillos y la lengua donde da lugar a áreas blanquecinas e irregulares.

### ***Liquen plano atrófico***

Se presenta en combinación con alteraciones erosivas. En los bordes de las lesiones se pueden observar estrías de Wickham y debido a las lesiones la atrofia produce la pérdida de las papilas de la lengua, lo que trae consigo la pérdida de la sensibilidad de este órgano, las lesiones se pueden localizar con mayor frecuencia en encía mucosas y lengua.

### ***Liquen plano ampular***

Se produce por un aumento inflamatorio de la exudación en el tejido conjuntivo subepitelial que lleva a un desprendimiento de la piel.

Se caracteriza por la aparición de ampollas de 2mm a 4mm de tamaño, que son de corta duración y se rompen casi inmediatamente. Las lesiones afectan principalmente la mucosa oral posterior.

### **Histopatología**

La biopsia confirma el 90% de los enfermos. Hay hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis, acantólisis en dientes de sierra y licuefacción de la basal, que puede generar hendiduras que se denominan espacios de Max Joseph; se

observan queratinocitos disquetatosicos o cuerpos coloides o de Civatte (37 a 100%) Hay infiltrado linfocitico en banda, que se adhiere a la epidermis. En el liquen plano pigmentado hay atrofia epidérmica, vacuolizacion de la basal, escaso infiltrado liquenoide e incontinencia del pigmento. En el liquen plano pilar, licuefacción de la basal e infiltrado perifolicular

## **Tratamiento**

EL liquen plano erosivo, suele tratarse y responde bien a corticoides tópicos como la fluocinonida. En casos más resientes resulta eficaz la metilprednisolona sistémica, sola o en combinación con corticoides tópicos.

Aunque los medicamentos recomendados serán específicos para cada caso en particular.

Tras el diagnóstico, la mayoría de los clínicos no creen necesario tratar las pequeñas áreas de LP de tipo reticular o en placas, a no ser que se hagan sintomáticas, persistentes o diseminadas.<sup>22, 25</sup>

## **Mucositis oral inespecífica**

La etiología de estas lesiones es desconocida y muchas veces por el grado de destrucción que se presenta en estas, no es posible reconocer con claridad de que tipo se trata por lo tanto suelen llamarles inespecíficas.

La capa de células basales del epitelio mucoso presenta normalmente una elevada actividad mitótica. Durante la segunda semana de tratamiento fraccionado la mucosa se hallara atrófica y eritematosa. Esta fase va seguida rápidamente por la formación de una capa de células necróticas. Las áreas de mucosa afectada adquieren un aspecto amarillento pálido y al eliminarlas mecánicamente, dejan expuestas una zona erosiva dolorosa eritematosa. En las semanas siguientes muchos pacientes desarrollaran sobreinfección bacteriana y por levaduras (candidiasis) del tejido necrótico, aumentando las molestias. Al final de la sexta semana de tratamiento, sobre todo si los campos tratados son grandes, la

mucositis se extiende hasta abarcar la mayor parte de la cavidad oral, la nasofaringe y el esófago. La mucositis persiste con la misma intensidad durante 2 semanas después de la última sesión y la regeneración completa del epitelio normal se produce un mes después de finalizar el tratamiento.

Durante estas fases la alimentación se hace cada vez más dolorosa y difícil, al alterarse o perderse el gusto o hacerse más densa y estancarse la saliva. Los síntomas se contrarrestan con enjuagues frecuentes con suero salino templado y bicarbonato. A menudo se aplican algún anestésico local para permitir la alimentación. En caso contrario el paciente solo podrá consumir dieta líquida.<sup>21, 24</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las alteraciones autoinmunes corresponden a un grupo de alteraciones de etiología idiopática en las cuales las células inflamatorias juegan un papel significativo, sin embargo entre este grupo de células se encuentran presentes en algunos casos grupos celulares denominados presentadores de antígenos, macrófagos o células dendríticas teniendo un papel no definido en la fisiopatología de las alteraciones autoinmunes de cavidad bucal.

¿Es posible identificar células dendríticas o presentadores de antígenos en lesiones diagnosticadas como pénfigo y penfigoide de la cavidad bucal?

### **JUSTIFICACIÓN:**

Dada la importante presencia de infiltrado inflamatorio tanto agudo como crónico en las lesiones de tipo autoinmune es de relevancia determinar la presencia de células dendríticas en alteraciones diagnosticadas como pénfigo y penfigoide de la cavidad bucal.

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar la presencia de células dendríticas por medio de inmunoreacción en pénfigo y penfigoide de la cavidad bucal, diagnosticados en el Laboratorio de Patología Bucal Experimental y Clínica de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM en el periodo comprendido de 1963 a 2010.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar la presencia de células dendríticas en las diferentes lesiones del estudio.
- Determinar en las lesiones la localización de las células dendríticas.
- Asociar la presencia y/o ausencia de células dendríticas con la edad y género de los pacientes

## **HIPÓTESIS**

ALTERNA: Por medio de la inmunorreacción se podrán identificar células dendríticas en pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica diagnosticados en el Laboratorio de Patología Bucal Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación en el periodo comprendido de 1963 a 2008

NULA: Por medio de la inmunorreacción no se podrán identificar células dendríticas en pénfigo y penfigoide diagnosticados en el Laboratorio de Patología Bucal Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación en el periodo comprendido de 1963 a 2008

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Especímenes diagnosticados como pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica del Laboratorio de Patología Bucal Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación en el periodo comprendido de 1963 a 2008.

- Especímenes que cuenten con tejido remanente en bloque de parafina.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Ausencia de tejido remanente en el bloque de parafina.
- Imposibilidad para realizar la inmunorreacción.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Todas aquellas lesiones que al confirmar el diagnóstico histopatológico no sean pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### Tipo de estudio.

Retrospectivo, Observacional, Descriptivo.

### Población objetivo

Bloques de parafina de especímenes diagnosticados como pénfigo y penfigoide del Laboratorio de Patología Bucal Clínica y Experimental y Clínica de la División de Estudios de Posgrado e Investigación en el periodo comprendido de 1963 a 2008.

### Selección y tamaño de muestra

Es una muestra por conveniencia a partir de la base de datos correspondiente a los especímenes de estudios histopatológicos del Laboratorio de Patología Bucal de la División de Estudios Posgrado e Investigación, en el periodo comprendido del año 1963 al año 2008, fueron seleccionados todos los especímenes diagnosticados como pénfigo y penfigoide.

### Definición de Variables

#### Independientes.

Variable	Def. operacional	Escala de medición
Edad	Número de años cumplidos.	Nominal
Género	Condición que divide masculino y femenino	Femenino, masculino

#### Dependientes.

Variable	Def. operacional	Escala de medición
Pénfigo	Alteración vesiculo-ulcerativa de tipo autoinmune que afecta piel y mucosas	Positivo - Negativo

Penfigoide	Alteración vesiculo-ulcertiva de tipo autoinmune que afecta piel y mucosas	Positivo - Negativo
Liquen plano	Alteración erosiva de tipo autoinmune que afecta piel y mucosa	Positivo- Negativo
Mucositis oral inespecifica	Alteración vesiculo-ulcerativa	Positivo-Negativo

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Material**

#### **Reactivos y soluciones**

- Xileno al 2%
- Acetona
- Alcohol al 100%
- Alcohol al 90%
- Alcohol al 70%
- Xilol
- Alcohol-xileno
- Buffer de fosfatos salinos pH7.4 (PBS)
- Buffer de citrato de sodio 10mM (6.0)
- Agua destilada
- Agua desionizada
- Anticuerpo primario como marcador de CD68
- 3,3 diaminobencidina (DAB)
- Hematoxilina y Eosina

#### **Equipo**

- Potenciómetro
- Micromotor
- Agitador magnético
- Laminillas

- Cubreobjetos
- Horno
- Tren de Tinción
- Cámara húmeda
- Micropipetas 2-20 $\mu$ L, 20-200  $\mu$ L, 100-100  $\mu$ L
- Vaso de Coplin
- Anticuerpo específico para cd68
- Anticuerpo secundario con fluoresceína
- Microscopio de campo claro
- Microscopio de campo oscuro

## **METODOLOGÍA**

1. Se reviso la base de datos del archivo del Servicio de Diagnóstico Histopatológico del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental del año 1963 a 2010 seleccionando todos los casos diagnosticados histopatológicamente como pénfigo y penfigoide.
2. Se revisaron las solicitudes clínicas para estudio histopatológico y se vaciaron los datos referentes a edad, genero, en el formato de recolección de información (Anexo 1).
3. Se seleccionaron las laminillas y los bloques de parafina correspondientes.
4. Se prepararon y procesaron los tejidos para la histoquímica e inmunohistoquímica.
5. Se revisaron al microscopio de luz las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina por un experto en patología bucal para corroborar el diagnóstico o en su caso rediagnosticar el caso.

A los casos seleccionados con diagnóstico de pénfigo y penfigoide se les realizaron cortes adicionales para llevar a cabo la técnica de inmunohistoquímica utilizando anticuerpo monoclonal CD68.

Se describen a continuación las técnicas empleadas en el estudio:

## **TECNICA HISTOQUÍMICA**

### **Hematoxilina y Eosina.**

#### ***Procedimiento.***

1. Desparafinar e hidratar con agua
2. Impregnar en solución de hematoxilina por 15 minutos.
3. Lavar en agua corriente por 15 minutos
4. Lavar en agua destilada
5. Lavar en alcohol etílico al 80% por 1 o 2 minutos.
6. Contrastar en solución de eosina-phloxine por 2 minutos
7. Deshidratar y limpiar exhaustivamente en 2 cambios en alcohol etílico al 95%, alcohol etílico absoluto, y xileno, 2 minutos cada uno.
8. Montaje.

#### ***Resultados***

- Núcleo azul
- Citoplasma rosa-rojo

## **TECNICA INMUNOHISTOQUIMICA ANTICUERPO CD68**

### **Procedimiento**

Para llevar a cabo este procedimiento se realizaron cortes histológicos de 5.0µm y se colocaron en laminillas previamente silanizadas.

Las laminillas utilizadas para la inmunohistoquímica se desparafinaron en horno a 70°C durante 24 horas y se hidrataron de la siguiente manera.

- Xilol durante 2 minutos
- Xilol/alcohol 96% durante 5 minutos
- Alcohol 100% durante 10 minutos
- Alcohol 96% durante 10 minutos
- Alcohol 70% durante 10 minutos
- Agua destilada 10 minutos
- Los cortes se conservaron a -20°C

Se bloqueo con PBS+1%BSA+1.5% de tween 20, 15 minutos a temperatura ambiente

Se incubo anticuerpo primario en cámara húmeda a 4°C 24 horas

Se enjuagaron 2 veces con PBS durante 5 minutos y se secaron las laminillas especialmente alrededor del corte, para bloquear la actividad de peroxidasa se colocó la solución de bloqueo tween 20 por cada corte cubriendo la muestra hasta los bordes internos durante 1 hora en la cámara de humedad cerrada. Se colocó el anticuerpo secundario y se colocaron las laminillas en la cámara húmeda cerrada durante 30 minutos. Se enjuagaron 2 veces con PBS durante 5 minutos y la reacción se revelo con DAB, como paso final se realizó la contaminación con hematoxilina.

Se colocaron las laminillas en hematoxilina de Gills 7 minutos, posteriormente se lavaron en agua corriente por 10 segundos y se sumergieron en solución de Scott por 1 minuto. Se lavaron en agua corriente por 10 segundos, se deshidrataron y aclararon en alcohol y xilol para después ser montadas.

El análisis microscópico se realizó a doble ciego por un patólogo y por el tesista los resultados del estudio inmunohistoquímico se evaluaron cualitativamente en, nulo, leve +, moderado ++ y severo +++

Se capturaron los datos obtenidos de las solicitudes de estudio histopatológico los cuales fueron edad, género y localización de la lesión. Los resultados de la observación histológica que fueron pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucocitis inespecífico además de los resultados inmunohistoquímicos en una base de datos para su análisis estadístico, el cual fue descriptivo.

### **Resultados**

- Células positivas al marcador cd68      verde fluorescente
- Células negativas al marcador cd68      no obtienen coloración alguna

## RESULTADOS

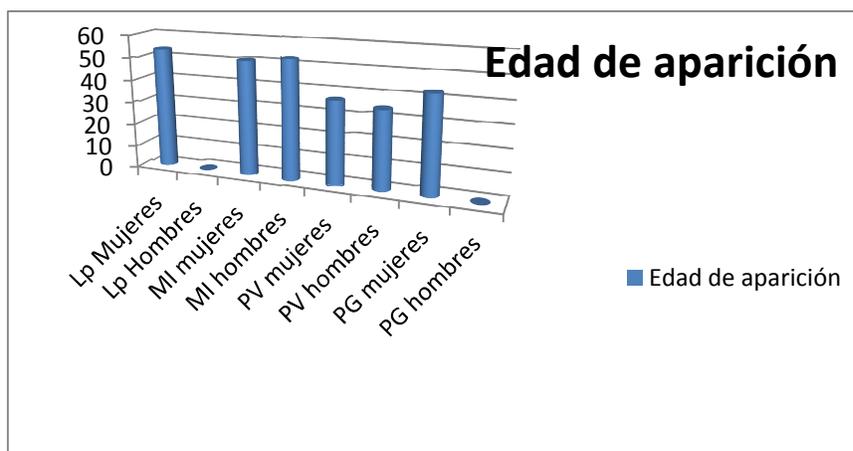
Se obtuvieron medidas de dispersión central para los datos cuantitativos y de distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Con fines de establecer asociación estadística se utilizó la prueba de chi cuadrada y nivel de significancia.

El total de los casos estudiados fueron 4610 sin embargo solo 19 cumplieron con los requisitos para los fines de este estudio representando así .455% del total de los casos (grafica 1), de los cuales se obtuvieron 4 casos de liquen plano, 12 de mucositis inespecífica 2 de pénfigo y 1 de penfigoide, presentándose como indica la tabla 1 de los cuales 17(80%) del sexo femenino y 4(20%) del sexo masculino la relación se muestra en la grafica 2.El rango de edad fue de 35 a 72 años, el promedio de edad en aparición de una lesión autoinmune en el sexo masculino fue 48.5 y en el sexo femenino fue de 50.47.(grafica 3)

**Tabla 1, comparación de género y edad conforme a las lesiones autoinmunes**

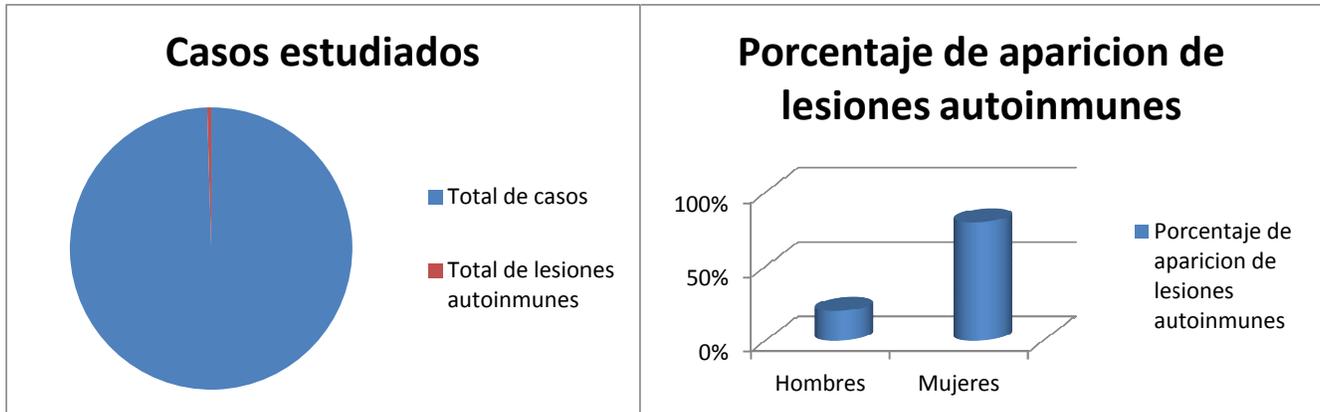
Lesión autoinmune	Cantidad	Promedio de edades
Liquen plano en mujeres	4	53.5 años
Liquen plano en hombres	0	-
Mucositis inespecífica en mujeres	9	50.7 años
Mucositis inespecífica en hombres	3	53 años
Pénfigo en mujeres	1	37 años
Pénfigo en hombres	1	35 años
Penfigoide en mujeres	1	43 años
Penfigoide en hombres	0	-

**GRAFICA 1** Fuente directa



**GRAFICA 2** Fuente directa

**GRAFICA 3** Fuente directa



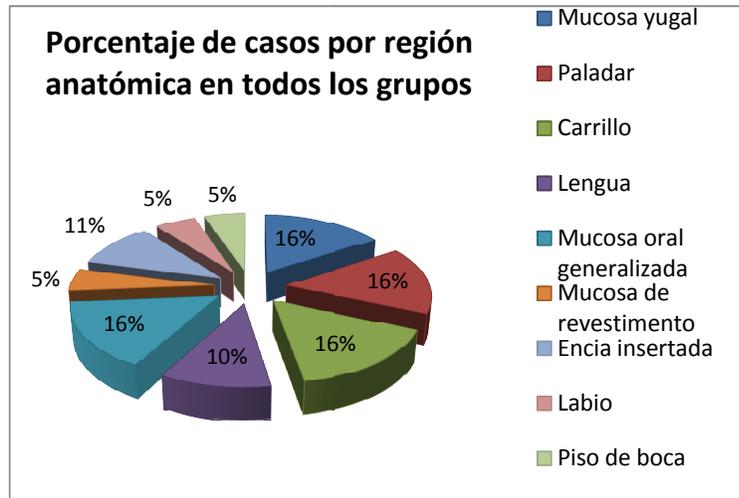
La región anatómica donde se localizaron con más frecuencia lesiones autoinmunes en nuestra población de estudio fue mucosa yugal reportando tres casos (15.7%) y los sitios de menor frecuencia de aparición fueron labio, encía insertada y mucosa de revestimiento con un caso cada uno (5.2%) En la tabla 2 y grafica 4 de muestra la distribución de las lesiones de acuerdo a la región anatómica.

**Tabla 2. Sitios de localización de los 21 casos del estudio** Fuente directa

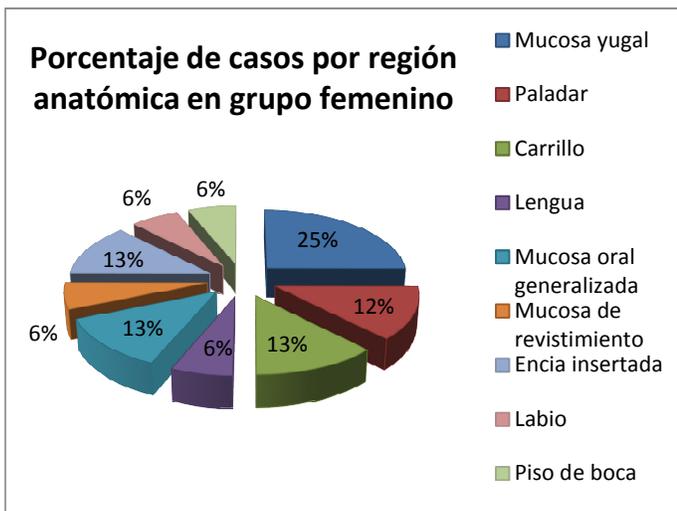
Región anatómica	No. De casos	Porcentaje
Mucosa yugal	3	15.7%
Paladar	3	15.7%
Carrillo	3	15.7%
Lengua	2	10.5%
Mucosa oral generalizada	3	15.7%
Mucosa de revestimiento	1	5.2%
Encía insertada	2	10.5%
Labio	1	5.2%
Piso de boca	1	5.2%
<b>Total de casos</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>

En las mujeres la región anatómica más afectada fue la mucosa yugal reportando 4 casos y en los hombres fueron la mucosa yugal, paladar, carrillos, lengua y mucosa oral generalizada reportando 1 caso cada uno, como se muestran en las gráficas 5 y 6.

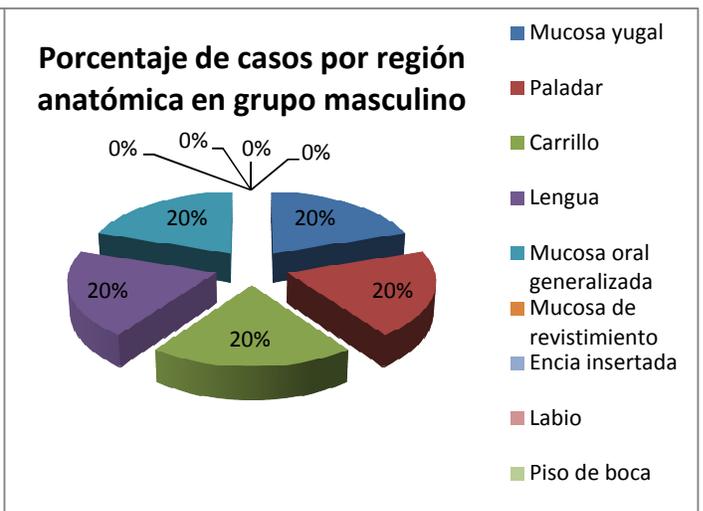
**GRAFICA4** Fuente directa



**GRAFICA5** Fuente directa



**GRAFICA6** Fuente directa



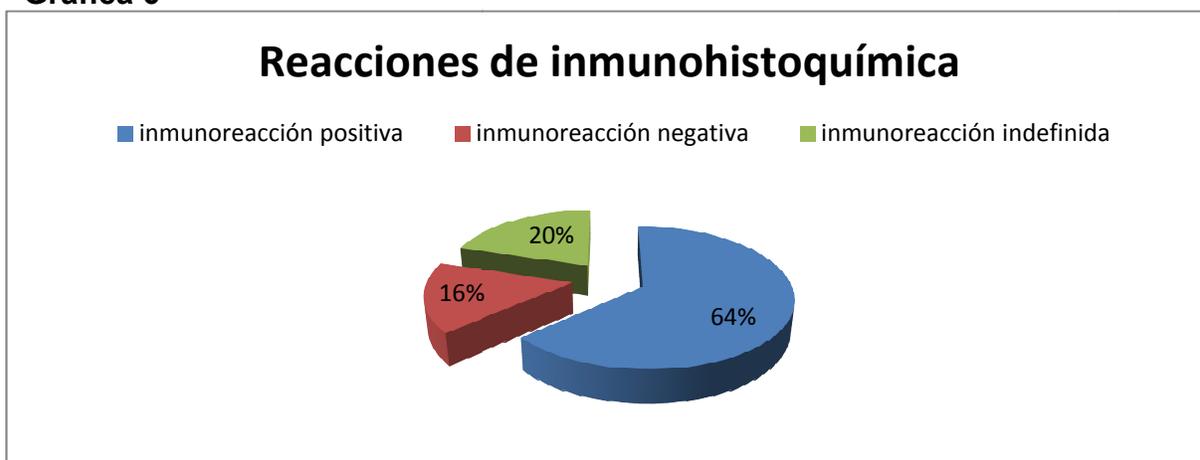
## Resultados de inmunoreacción

La técnica de inmunohistoquímica indirecta se aplicó a 21 especímenes que cumplieron con las características antes mencionadas, se obtuvieron 13 reacciones positivas que representan el 62% de los especímenes estudiados, también se encontraron 3 inmunoreacciones negativas y 4 inmunoreacciones inespecíficas q representan el 19% respectivamente (tabla 3- grafica 6).

**Tabla 3 número de espécimen y resultado de la inmunoreacción** Fuente directa

Enfermedad Autoinmune	# de registro	Inmunoreacción +	Inmunoreacción -	Inmunoreacción +/-
1 Liquen Plano	43206	X		
2	12208	X		
3	13808		X	
4	53208	X		
5	59108	X		
6	58608	X		
7 Mucositis Inespecífica	10408	X		
8	15508			X
9	52808	X		
10	49709	X		
11	58608	X		
12	20 10	X		
13	83 10		X	
14	43208			X
15	572 10	X		
16	616 10		X	
17 Péufigo	372 10	X		
18	55006			X
19 Penfigoide	466 10			X

**Grafica 6** Fuente directa



Espécimen 43206-20x

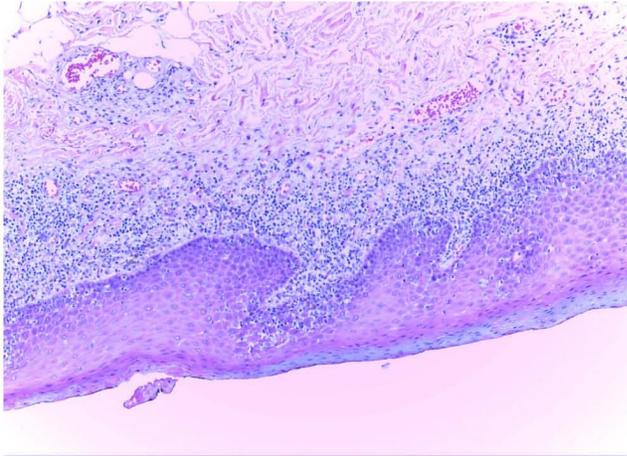


Imagen HyE liquen plano

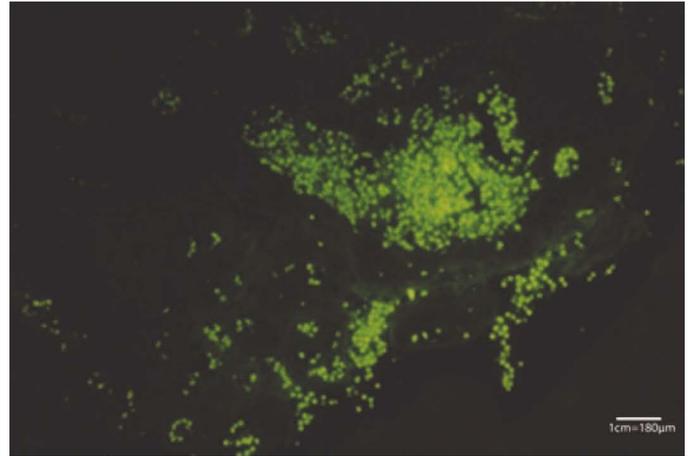


Imagen de inmunoreacción positiva liquen plano

Espécimen 12208-40x

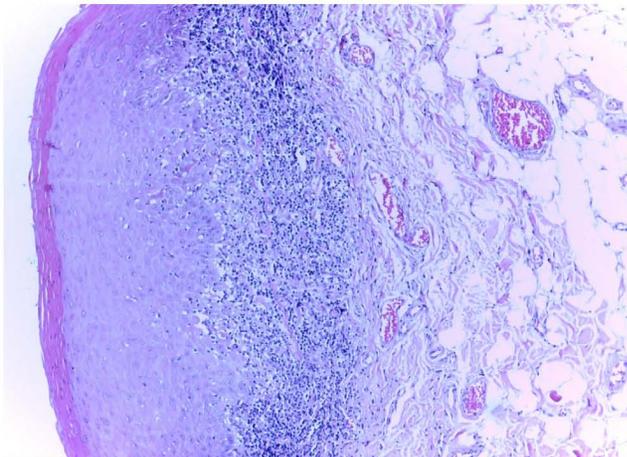


Imagen HyE liquen plano

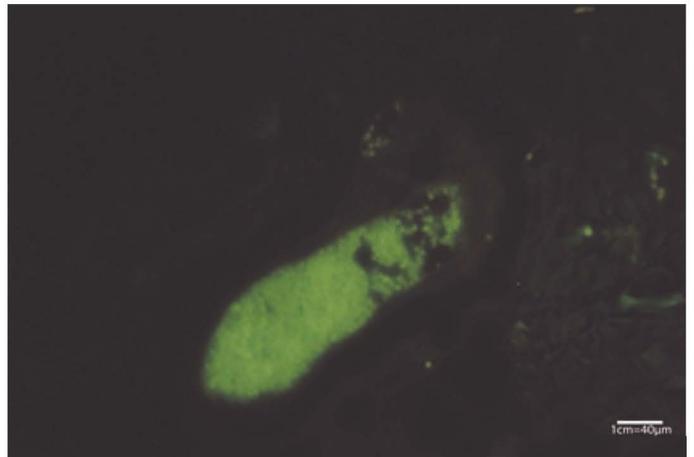


Imagen de inmunoreacción positiva liquen plano

Espécimen 13808- 40x

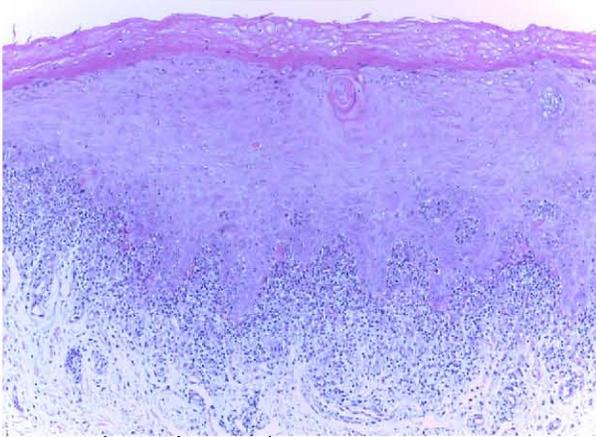


Imagen de HyE liquen plano

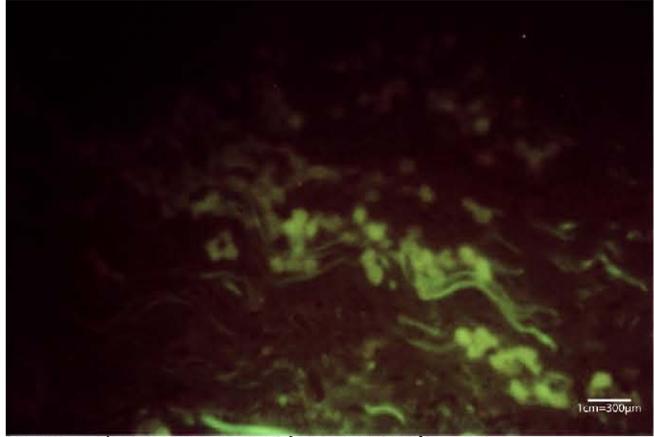


Imagen de inmunoreacción negativa liquen

Espécimen 53208-20X

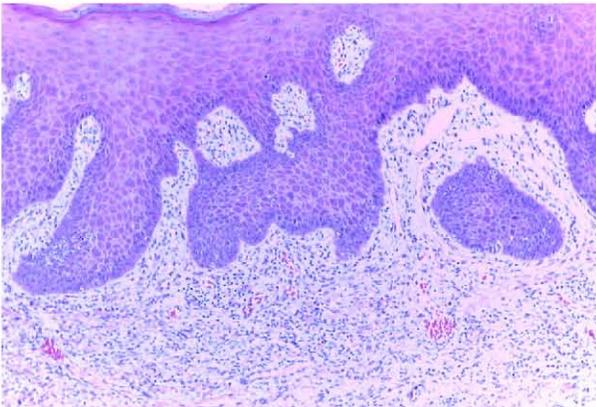


Imagen de HyE liquen plano

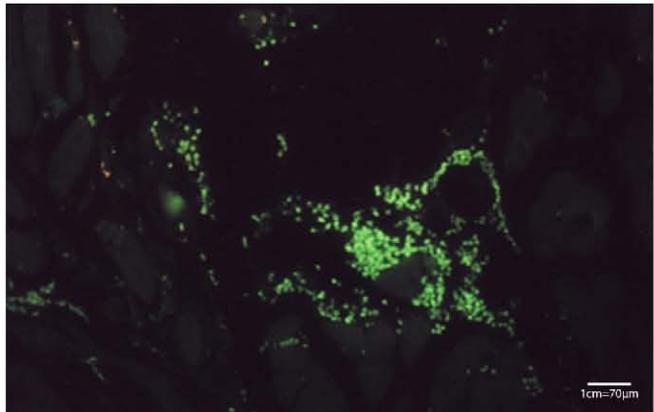


Imagen de inmunoreacción positiva liquen plano

Espécimen 59108-10X

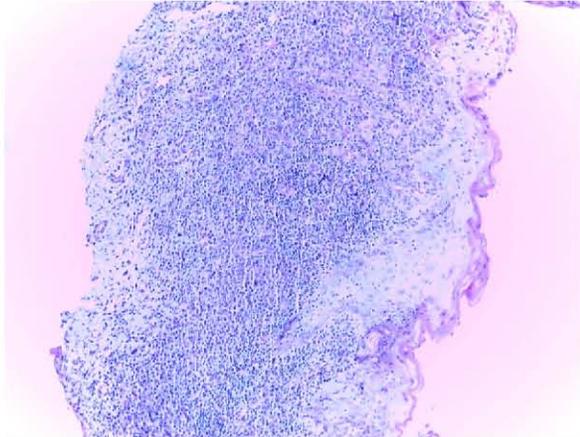


Imagen de HyE liquen plano

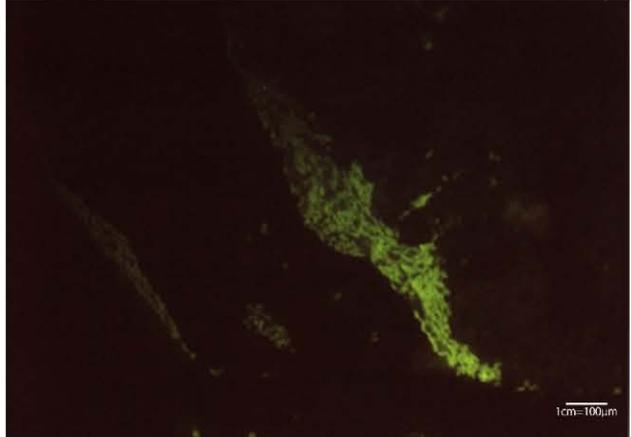


Imagen de inmunoreacción positiva liquen plano

Espécimen 58608-20X

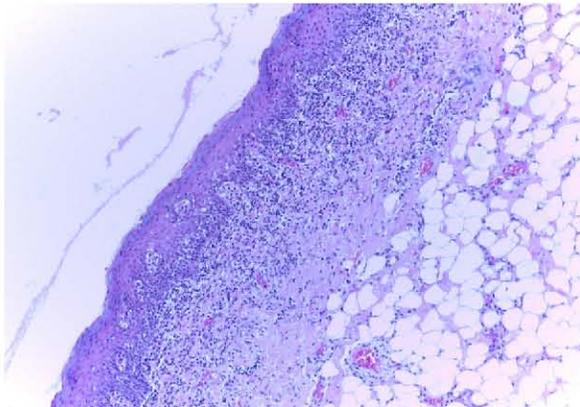


Imagen de HyE liquen plano

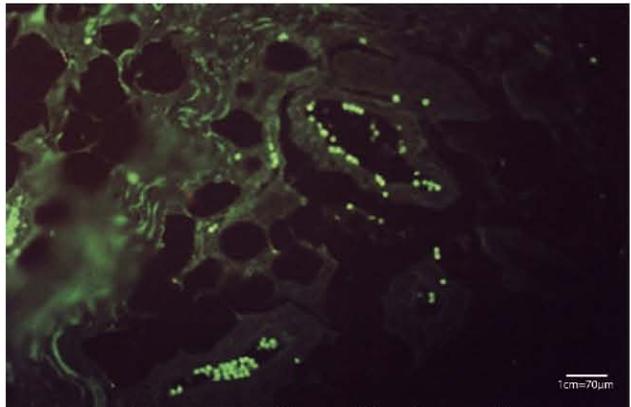


Imagen de inmunoreacción positiva liquen plano

Espécimen 10408-40X

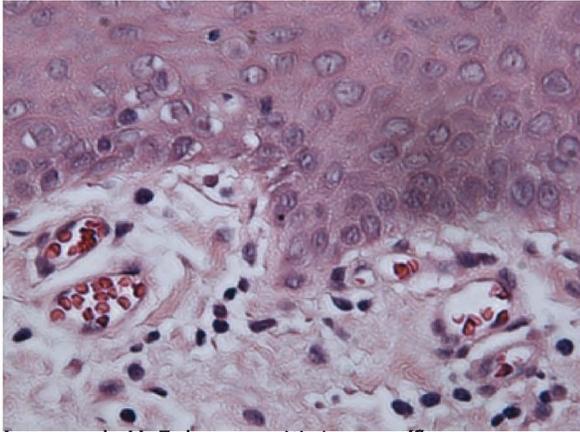


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

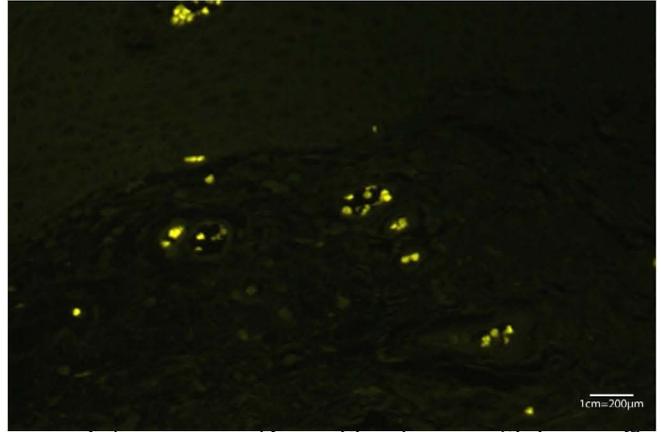


Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecífica

Espécimen 15508-20X

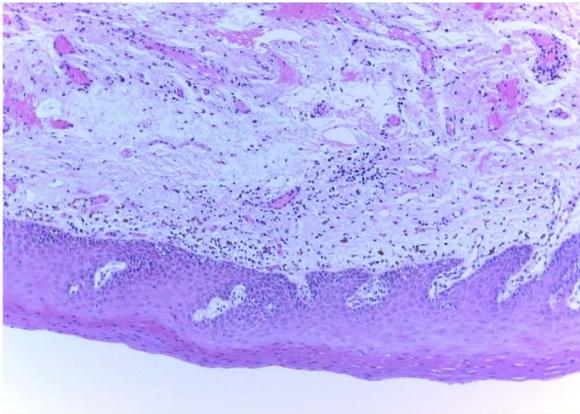


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

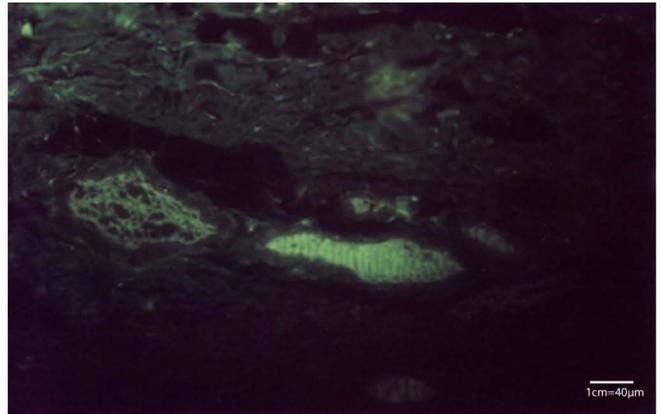


Imagen de inmunoreacción no específica mucositis inespecífica

Espécimen 53208-20X

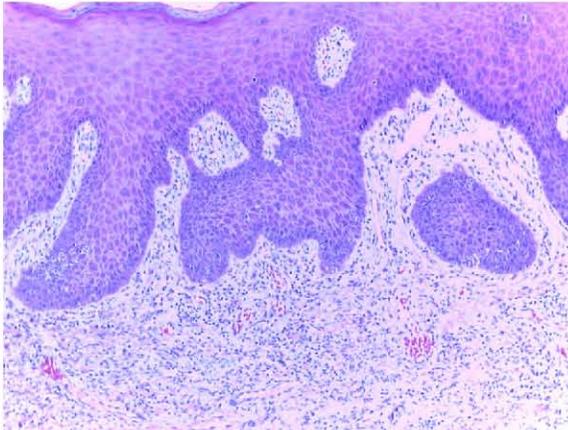


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

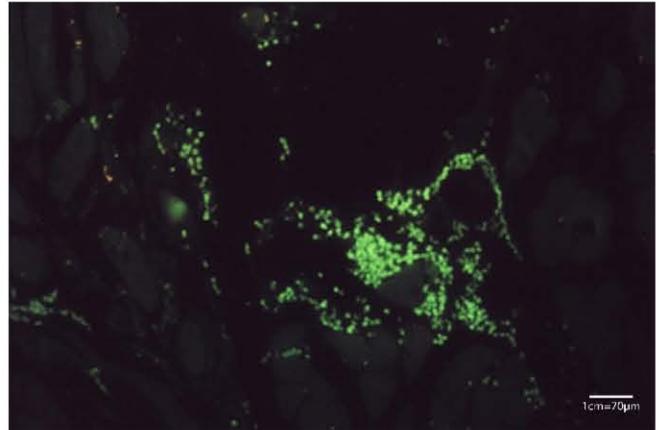


Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecífica

Espécimen 49709-20X

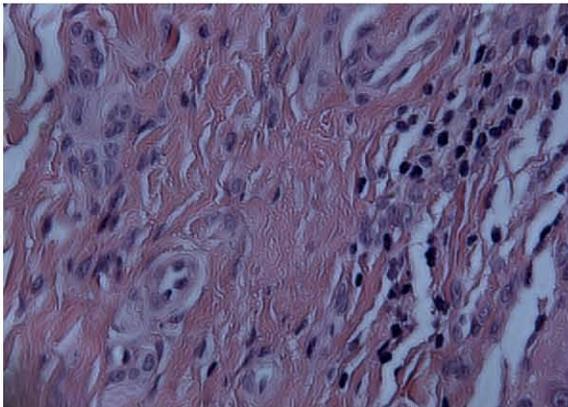


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

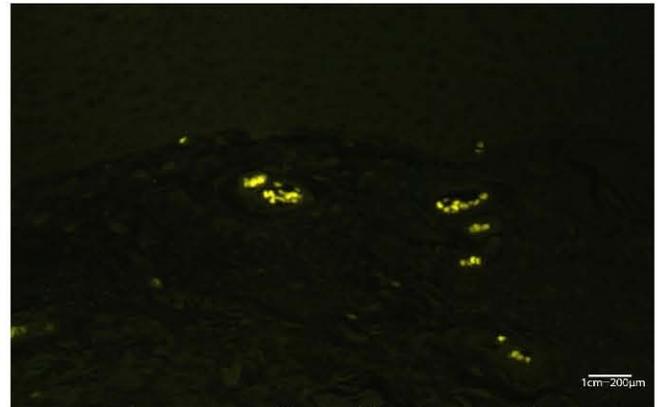
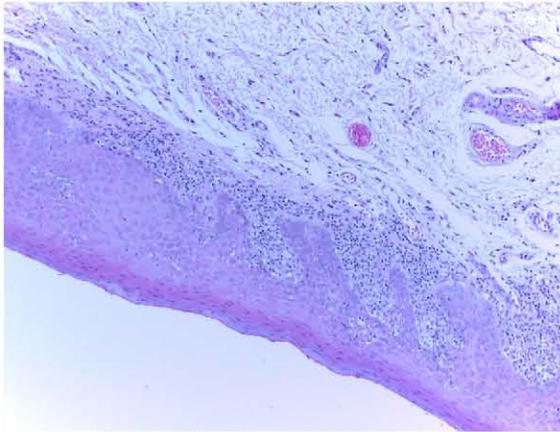
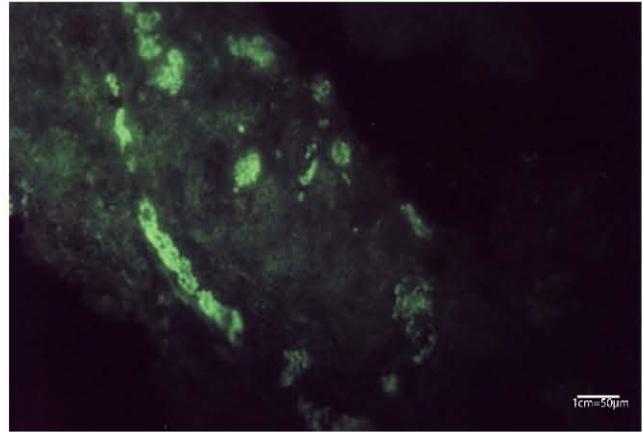


Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecífica

Espécimen 68608 -10X

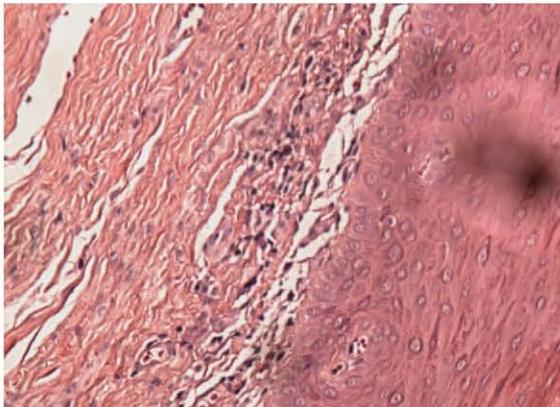


**Imagen de HyE de mucositis inespecífica**



**Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecífica**

Espécimen 2010-20X



**Imagen de HyE de mucositis inespecífica**



**Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecífica**

Espécimen 8310-20X

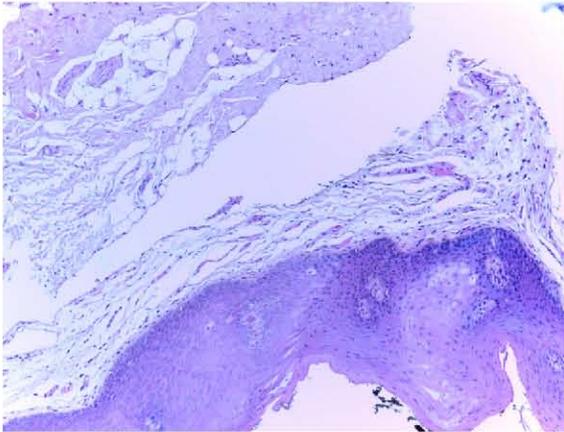


Imagen de HyE de mucositis inespecífica



Imagen de inmunoreacción negativa de mucositis inespecífica

Espécimen 43208-20X

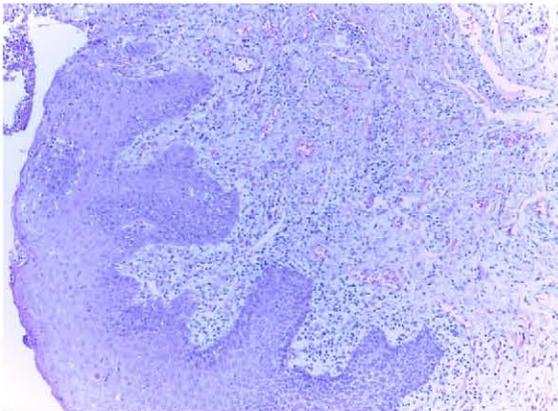


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

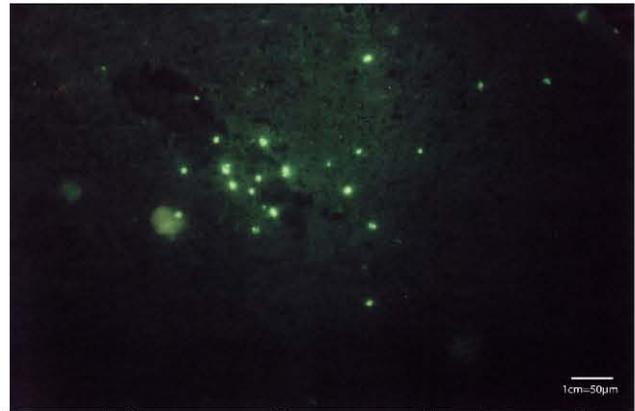
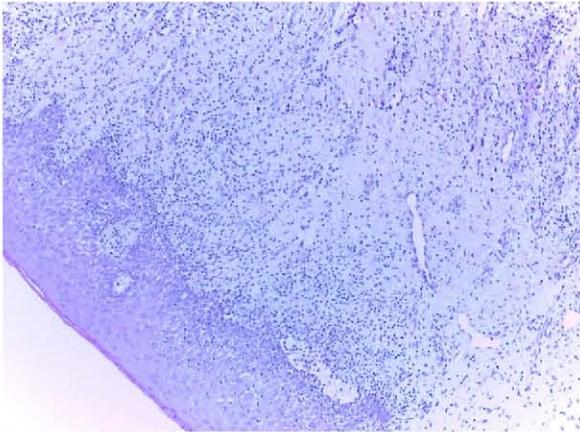


Imagen de inmunoreacción no específica de mucositis inespecífica

Espécimen 46610-10X

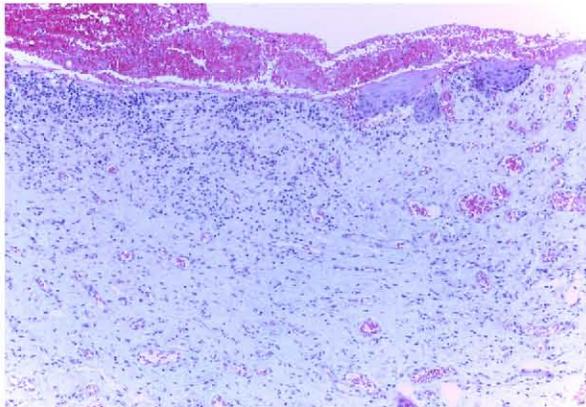


**Imagen de HyE de mucositis inespecifica**

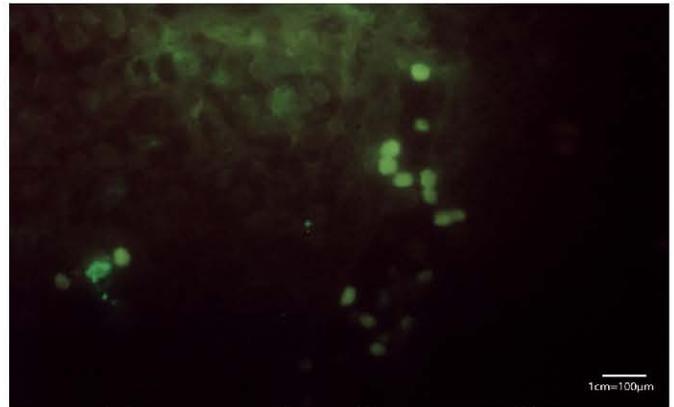


**Imagen de inmunoreacción no especifica de mucositis inespecifica**

Espécimen 57210-40X



**Imagen de HyE de mucositis inespecifica**



**Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecifica**

Espécimen 61610-20X

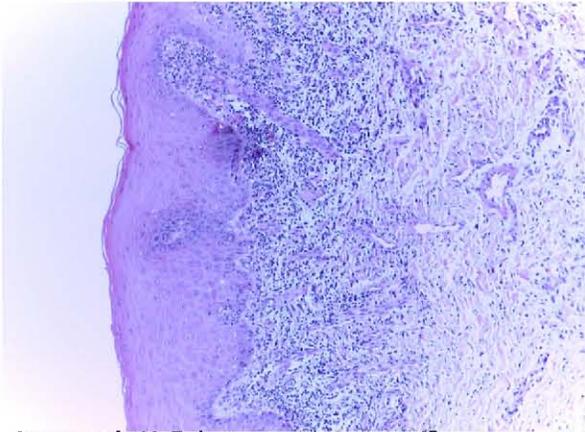


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

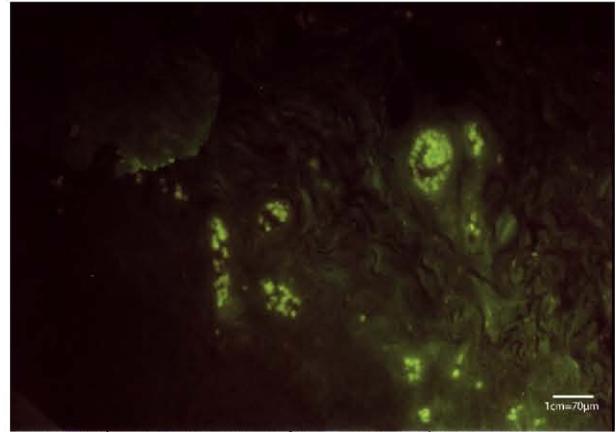


Imagen de inmunoreacción negativa de mucositis inespecífica

Espécimen 37210-40X

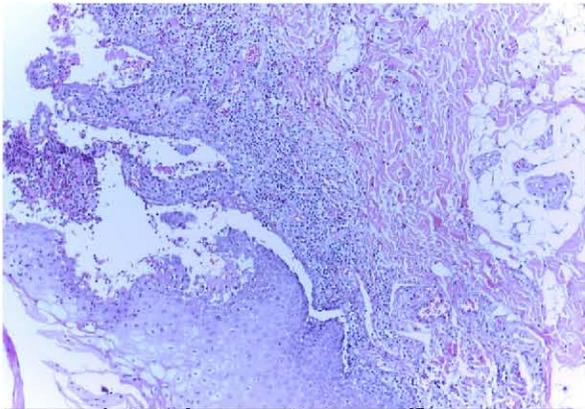


Imagen de HyE de mucositis inespecífica

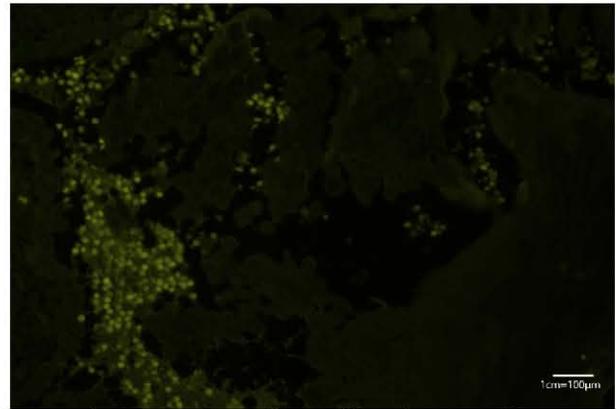


Imagen de inmunoreacción positiva de mucositis inespecífica

Espécimen 55006-40X

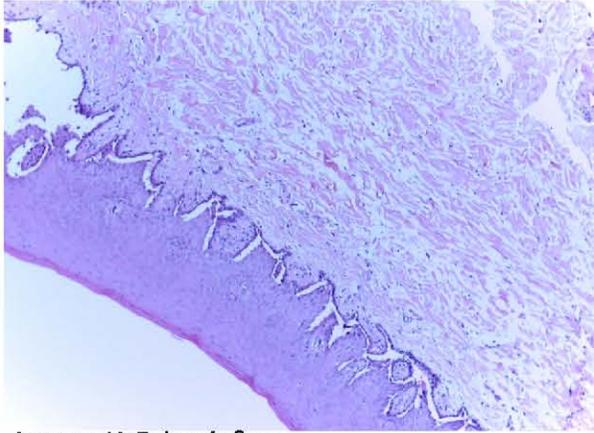


Imagen HyE de pénfigo

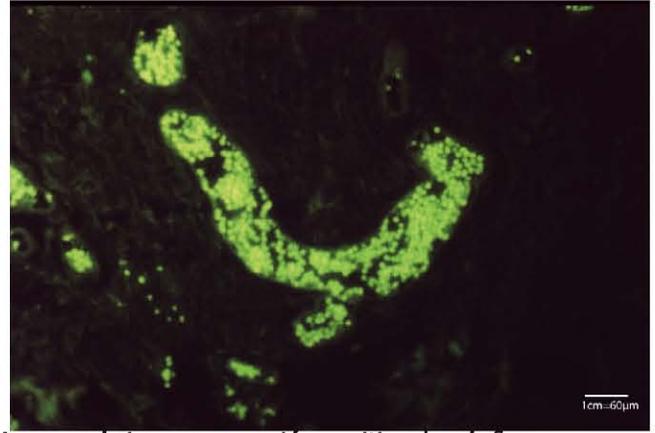


Imagen de inmunorreacción positiva de pénfigo

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En base a los resultados, se puede establecer que las enfermedades autoinmunes tienen una mayor frecuencia en pacientes que rebasan la quinta década de la vida. Estos resultados son consistentes con los reportes previos de Iamaroon et al<sup>30</sup> y Camacho- Alonso<sup>31</sup>.

También se pudo concluir que las enfermedades autoinmunes tienen una mayor aparición en mujeres que en hombres a razón de 2:1. Estos resultados son equiparables a los encontrados anteriormente en la literatura <sup>30,32</sup>. Sin embargo Neville et al <sup>33</sup> encontró una aparición similar tanto en hombres como en mujeres. Esta diferencia puede ser debida, a la etnicidad o ambiente en el que se desenvuelve la población objetivo del estudio, antes mencionado, ya que las enfermedades autoinmunes tienen origen idiopático y multifactorial.

En el presente estudio, se encontró que las lesiones fueron mayormente encontradas en la mucosa yugal representando así el 24% del total de las lesiones, seguido por paladar blando, carrillos y mucosa oral generalizada con 14% respectivamente, la lengua con 9.5% y la mucosa de revestimiento, labio y piso de boca con una aparición de 4.7% respectivamente. Esto coincide con los resultados publicados de varios autores. A pesar de lo anterior Robinson et al. <sup>34</sup> encontró que la aparición de lesiones de enfermedades autoinmunes es mayormente en la encía. Por su parte que Laskaris et al <sup>35</sup> encontró la mayoría de las lesiones en el paladar.

Ya que las características clínicas del pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica son similares, el diagnóstico debe ser confirmado con un estudio histológico e inmunohistoquímico. El diagnóstico definitivo se debe basar en tres aspectos importantes:

- características clínicas
- histológicas
- inmunohistoquímicas.<sup>36</sup>

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes suele ser tardío cuando las lesiones se hacen presentes en la cavidad oral y es confirmado usando una observación histológica e inmunofluorescencia directa.<sup>37</sup>

Laskaris <sup>35</sup> y Daniels et al <sup>38</sup> reportaron resultados positivos en la inmunofluorescencia realizada para IgG en 100% de los casos, así como la identificación de marcadores CD21 para células dendríticas foliculares. En el presente estudio se utilizó un marcador CD68 específico para células dendríticas este es una glicoproteína expresada en la membrana plasmática de los macrófagos, obteniendo así un 62% de casos positivos 19% de casos negativos y 19% de fluorescencia inespecífica.

Las células dendríticas fueron descritas por primera vez por el científico alemán Paul Langerhans a finales del siglo XIX. Utilizó técnicas en las que se empleaba cloruro aurico desarrolladas por Julius Cohnheim para detectar unas células no pigmentarias de la epidermis, que describió como receptores de señales extra cutáneas por el sistema nervioso.<sup>4</sup> A pesar de lo anterior no se describió que estas presentaran o no antígenos equivocados.

Una de las teorías más aceptadas para el comienzo de las enfermedades autoinmunes es la del mimetismo molecular, ya que esta se debe a estructuras similares ya sea cadena de aminoácidos o la estructura terciaria. Puede durar varios meses o tal vez años en desarrollarse la respuesta autoinmune. El complejo fármaco no es necesario para la presentación autoantígeno- autoanticuerpo. Además, para que esto suceda debe:

- Estimular la respuesta inmune innata.
- El epítipo debe ser presentado de su forma nativa a células MHC.
- Debe crearse una respuesta auto reactiva sostenible.
- La infección debe ser persistente y con continua presentación de epítipo para mantener la activación de las células T autoreactivas. <sup>27,28,29</sup>

## Conclusiones

- Por medio de la técnica de inmunohistoquímica/inmunofluorescencia es posible identificar células dendríticas en especímenes diagnosticados como pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica.
- Aunque compartan características clínicas, las enfermedades autoinmunes tienen diferentes etiopatogenias así también se pueden diferenciar a nivel histológico.
- La inmunoreacción puede ser utilizado como medio diagnóstico específico para las diferentes enfermedades autoinmunes, ya que al inicio de las mismas el diagnóstico se convierte en un problema debido a que comparten características similares. Un tratamiento en etapas tempranas puede brindar una calidad de vida mejor para el paciente.
- Aunque se conocen las células que son atacadas en las diferentes enfermedades autoinmunes, todavía no es posible establecer un tratamiento específico para salvaguardar la integridad de cada una de ellas y es así como tampoco se puede controlar la destrucción ocasionada.
- El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes debe realizarse con la mayor rapidez posible para darle una mejor calidad de vida del paciente, ya que actualmente los tratamientos a base de corticoesteroides suelen ser a la larga contraproducentes para el mismo.
- Según la literatura, en el pénfigo paraneoplásico no se encuentra relación entre el fenotipo y el anticuerpo de la desmogleína-DSG, como se puede observar en el pénfigo vulgar.
- Se deben analizar otros métodos de diagnóstico que permitan la fácil identificación de las enfermedades autoinmunes, ya que actualmente es

difícil determinar que se trate de una enfermedad autoinmune del tipo pénfigo, penfigoide, liquen plano y mucositis oral inespecífica.

- Aun sabiendo la existencia de células dendríticas dentro de los especímenes, todavía no es posible establecer una causa del inicio de la enfermedad autoinmune por lo que la etiopatogenia sigue siendo idiopática, con o sin predisposición genética.
- Es necesario continuar con estudios y otros análisis de las células dendríticas para comprender porque hay un error en la presentación de un antígeno equivocado.

## Bibliografía

- 1 Abbas A.K. Lichtman A. H. y Pober J. S. 5º Ed. "Inmunología celular y molecular". Sanunders-Elsevier. (2004).
2. Mayer, Gene (2006). «Cells of the Immune System and Antigen Recognition». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine. Consultado el 22-05-2009.
3. Satthaporn, S. & Eremin, O. (2001). «Dendritic cells (I) : biological functions». *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 46: pp. 9-20.
4. Langerhans, P. (1868). «Uber die nerven der menschlichen haut». *Archives of Pathological Anatomy* 1868 (44): pp. 325-337.
- 5 Melief CJ. Mini review: regulation of cytotoxic T lymphocytes responses by dendritic cells: Peaceful coexistence of cross-priming and direct priming? *Eur J immunol* 2003; 33:2645
- 6 International Pemphigus Foundation. All Rights Reserved. Medical Advisory Board 2003, 2011
- 7 Marshall Eliot. Lupus: Mysterious disease holds its secrets tight. *Science* 2002; 296:689.
- 8 Kalergis, A.M. Modulation of T cells immunity by TCR/pMHC dwelltime and activating /inhibitory receptors pairs on the antigen –presenting cell. *Curr Pharm Des* 2003; 9(3):233-44
- 9 Tobar, J.A., P.A., Gonzales, and A.M.Kalergis Salmonella escape from antigen presentation can be overcome by targeting bacteria to Fc gamma receptors dendritic cells. *J Immunology* 2004; 173 (6): 4058-4065
- 10 Niess, J. H. et al. (2005). «CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance». *Science* **307** (5707): pp. 254-258.
- 11 Randolph, G. J. et al. (2005). «Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels». *Nat Rev Immunol.* **5** (8): pp. 617-628.
- 12 Kalergis, A.M. Modulation of T cell immunity by TCR/pMHC dwell time and activating/inhibitory receptor pairs on the antigen-presenting cell. *Curr Pharm Des* 2003; 9(3):233-44.

- 13, J., et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:767-811.
- 14 Steinman, R.M., et al. Antigen capture, processing, and presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. *Hum Immunol* 1999; 60(7):562-567.
15. *JEADV*2008, **22**, 1478–1496 Journal compilation © 2008 European Academy of Dermatology and Venereology
16. Takeda, K., T. Kaisho, and S. Akira. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76.
- 17 Amagai M. Towards a better understanding of pemphigous autoimmunity. *Br J Dermatol* 2000;143: 237-238
18. Korman NJ. Bullous pemphigoid *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:907-924
- 19 [Int J Dermatol](#). 2012 Feb 9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04706.x
- 20 [J Invest Dermatol](#). 2012 Feb 9. doi: 10.1038/jid.2012.1.
- 21 Borradori L, Bernard P, Penfigoides en Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología Vol 1* 2004 Madrid 1ra ed. Elsevier España: 463-470
- 22 Williams DM. Vesiculo bullous mucocutaneous disease: benign mucous membrane and bullous pemphigoid. *J Oral Pathol Med* 1990;19:16-23.
- 23 Bagan JV, Peñarrocha M, Milian MA. Penfigo vulgar y penfigoide benigno de la mucosa: estudio de sus manifestaciones orales en 24 casos. *Av Odontoesestomatol* 1993;9:387-92.
- 24 Regezzi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal*. 3ª ed. México: Editorial Interamericana; 2000.
- 25 Arenas R. *Atlas de dermatología diagnóstico y tratamiento* 4ªed. México: Editorial Mc Graw Hill, 2010
- 26 Sapp P. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Madrid: Editorial Mosby; 2005
- 27 Descamps FJ, vanden Steen PE, Nelissen I, et al. Remnant epitopes generated autoimmunity from rheumatoid arthritis and multiple sclerosis to diabetes. *Adv Exp Med Biol* 2003; 535:69-77

- 28 Parijs LV, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998; 280:243-249
- 29 Massa M, Mazzoli F, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*
- 30 Iamaroon A, Boonyawong P, Klanrit P, Prasongtunskul S, Thongprasom K. Characterization of oral pemphigus vulgaris in Thai patients. *J Oral Sci.* 2006 Mar;48(1):43-6.
- 31 Camacho-Alonso F, López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Aug-Oct;10(4):282-8.
- 32 Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, Sudha S. Oral pemphigus vulgaris: clinicopathologic study of 20 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007 Jul;50(3):498-501.
- 33 Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. New Delhi: Elsevier; 2002. p. 664-7.
- 34 Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997 Oct;84(4):349-55.
- 35 Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos J. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris. A comparative clinical survey of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982 Dec;54(6):656-62.
- 36 Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005 Jul 2-8;366(9479):61-73.
- 37 Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alantar A, Maman L. Pemphigus vulgaris: a case-based update. *J Can Dent Assoc.* 2005 Oct;71(9):667-72.
- 38 Daniels TE, Quadra-White C. Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: a diagnostic analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981 Jan;51(1):38-47.