

Mujer de 55 años que refiere lesiones de 3 meses de evolución, en mucosa oral

Juan Carlos Borrego – Médico Adjunto de M. Interna –

Victoria Muñoz Embuena – R5 M. Interna –

ANTECEDENTES PERSONALES

Sin alergias medicamentosas conocidas

- No hábitos tóxicos
- Diabetes mellitus tipo 2
- Dislipemia
- HTA

Tratamiento habitual

Janumet

Rosuvastatina

Enalapril 2.5

HISTORIA ACTUAL

Mujer de 55 años que refiere **lesiones de tipo ulceroso**, de **3 meses** de evolución, en **mucosa oral y faringe** muy **dolorosas**, no en otras mucosas. Inicialmente su MAP las trató con antifúngicos orales y corticoides orales **sin mejorar**. Posteriormente se asocia **disfagia** principalmente para sólidos.

Su MAP la diagnostica de gingivostomatitis herpética, pautando Aciclovir, Nolotil y colutorios con los que tampoco mejora. Al ir “cada vez peor” la remiten a consulta de M.I. En la consulta refiere gran dolor de las lesiones que la dificultan la ingesta **perdiendo 7-8 kg** en el último mes. Le sangran los labios y la boca.

La serología de herpes pedida por su MAP llega negativa.

Ingresa para estudio.

EXPLORACIÓN FÍSICA



La boca presenta lesiones aftosas sangrantes, con importante edema labial asociado, ampollas y pustulosas de gran tamaño que no se desprenden al raspado con el depresor.

TA 118/90, T^a 36°C, SaO₂ 96%.

Microadenopatías cervicales. No adenopatías axilares ni inguinales. No bocio. No exantemas ni enantemas a otros niveles

- ACP: RsCsRs a 75 lpm sin soplos. MVC conservado, sin ruidos añadidos.
- Abdomen: No visceromegalias ni dolor abdominal.
- EEII: No edemas ni signos de TVP en EEII.

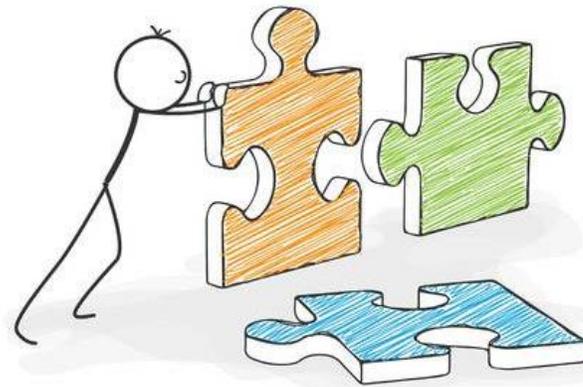
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Analítica:**
 - **Hemograma:** leucocitos 5.4 con fórmula normal, Hb 11.6, plaq 346, **VSG 46**.
 - **Coagulación:** normal.
 - **Bioquímica:** Glucosa, urea, creatinina, FG, pruebas funcionales hepáticas, proteínas totales e iones normales. LDH 144, Ig normales, **PCR 13.7**, Fe 52, **ferritina 289**, fólico y B 12 normales. **Proteinograma “sugere de proceso inflamatorio”**. Inmunidad: ANA, DNAn y ENAS negativos.
- **S. orina:** normal
- **Rx tórax:** normal (no condensaciones pulmonares ni derrame pleural).
- **Microbiología:** PCR Covid-19, serología para herpes virus, zoster, citomegalovirus, VHA, B y C, lúes, VIH negativas. Interferón-TB negativo.

**Se pautó tratamiento dietético a través
de catéter central y precisó mórfico
para los dolores**

EN RESUMEN

**Paciente con úlceras
orales de 3 meses de
evolución**



Síndrome general asociado

**Resistentes a tratamientos pautados
y muy incapacitante**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Procesos infecciosos
Estomatitis herpética
Varicela
Herpes zoster
Enfermedad mano-pie-boca
Herpangina
Mononucleosis infecciosa
Gingivitis necrosante aguda
Tuberculosis
Sífilis
Infecciones fúngicas
Enfermedades cutáneas
Liquen plano
Pénfigo: vulgar y paraneoplásico
Penfigoide: ampoloso y cicatrizal
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad IgA lineal
Epidermólisis ampollosa
Displasia mucoepitelial hereditaria
Neoplasias
Carcinoma espinocelular

Enfermedades gastrointestinales
Enfermedad celíaca
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Alteraciones sanguíneas
Anemia
Leucemia
Neutropenia
Histiocitosis
Estomatitis ulcerativa plasmática monoclonal
Enfermedades reumatológicas
Lupus eritematoso
Síndrome de Behçet
Síndrome de Sweet
Enfermedad de Reiter
Síndrome de Sjögren
Estomatitis ulcerativa con ANA positivos
Vasculitis
Fármacos
Iatrogénicas
Radioterapia
Quimioterapia
Traumatismos
Miscelánea
Estomatitis alérgica
Aftosis oral recidivante

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Procesos infecciosos
Estomatitis herpética
Varicela
Herpes zoster
Enfermedad mano-pie-boca
Herpangina
Mononucleosis infecciosa
Gingivitis necrosante aguda
Tuberculosis
Sífilis
Infecciones fúngicas
Enfermedades cutáneas
Liquen plano
Pénfigo: vulgar y paraneoplásico
Penfigoide: ampolloso y cicatrizal
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad IgA lineal
Epidermólisis ampollosa
Displasia mucoepitelial hereditaria

Neoplasias

Carcinoma espinocelular

Enfermedades gastrointestinales

Enfermedad celíaca
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa

Alteraciones sanguíneas

Anemia
Leucemia
Neutropenia
Histiocitosis
Estomatitis ulcerativa plasmática monoclonal

Enfermedades reumatológicas

Lupus eritematoso
Síndrome de Behçet
Síndrome de Sweet
Enfermedad de Reiter
Síndrome de Sjögren
Estomatitis ulcerativa con ANA positivos

Vasculitis

Quimioterapias

Inducidas

Radioterapia
Quimioterapia

Trasfusiones

Miscelánea

Estomatitis alérgica
Aftosis oral recidivante

PROCESOS INFECCIOSOS

Estomatitis herpética

Varicela

Herpes zóster

Enfermedad mano-pie-boca

Herpangina

Mononucleosis infecciosa

Gingivitis necrosante aguda

Tuberculosis

Sífilis

Infecciones fúngicas

PROCESOS INFECCIOSOS



Es la enfermedad infecciosa más frecuente causante de úlceras orales.

Curan espontáneamente a las 2 semanas (aunque recidivan).

Estomatitis herpética
Varicela
Herpes zóster
Enfermedad mano-pie-boca
Herpangina
Mononucleosis infecciosa
Gingivitis necrosante aguda
Tuberculosis
Sífilis
Infecciones fúngicas



En su patogenia están implicados tanto factores bacterianos como el estrés sistémico o local



Esta enfermedad afecta a la zona interdental

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Liquen plano

Pénfigo: vulgar y paraneoplásico

Penfigoide: ampoloso y cicatrizal

Eritema multiforme

Dermatitis herpetiforme

Enfermedad IgA lineal

Epidermólisis ampollosa

Displasia mucoepitelial hereditaria

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

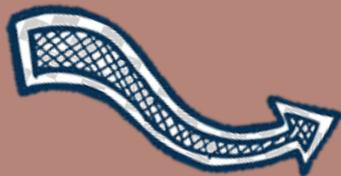
Liquen plano
Pénfigo: vulgar y paraneoplásico
Penfigoide: ampollosa y cicatrizal
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad IgA lineal
Epidermólisis ampollosa
Displasia mucoepitelial hereditaria



Es una enfermedad ampollosa crónica caracterizada por una pérdida en la adhesión intercelular de los queratinocitos (acantólisis), debida a la unión de anticuerpos IgG a las desmogleínas.

Todos los pacientes tienen úlceras orales y en la mayoría es la forma de manifestación de la enfermedad.

Suele presentarse en forma de ampollas frágiles que dan lugar a úlceras dolorosas e irregulares en la mucosa bucal y la palatina.



La forma paraneoplásica, se asocia a una neoplasia conocida u oculta, generalmente linfoproliferativa.

Cursa con una estomatitis grave, muy resistente al tratamiento.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Liquen plano
Pénfigo: vulgar y paraneoplásico
Penfigoide: ampoloso y cicatrizal
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad IgA lineal
Epidermólisis ampollosa
Displasia mucoepitelial hereditaria



Es una enfermedad mucocutánea inflamatoria secundaria a una hipersensibilidad a ciertos antígenos (infecciones, fármacos, alimentos...)



INFECCIONES VIRALES: SIDA Adenovirus Virus Cocksackie Virus de Epstein-Barr Hepatitis A, B, y C Herpes simple 1 y 2 Herpes Zoster Influenza, tipo A Linfogranuloma inguinal Linfogranuloma venéreo Parotiditis Poliomielitis	Psitacosis Rickettsia Vaccinia Viruela INFECCIONES BACTERIANAS: Estreptococo beta-hemolítico Brucelosis Difteria Micobacteria <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Tularemia Fiebre tifoidea INFECCIONES FÚNGICAS: Coccidioidomicosis Dermatofitosis Histoplasmosis INFECCIONES POR PROTOZOOS: Malaria Tricomoniasis
---	--	---

Alopurinol	Clorpropamida	Yoduros	Fenitoína
Amino penicilinas	Ciclofosfamida	Ketoprofeno	Rifampicina
Antipirina	Diclofenaco	Mercuriales	Salicilatos
Arsénico	Digitalicos	Naproxeno	Sulindac
Barbitúricos	Etambutol	Mostaza nitrogenada	Sulfadiazina
Bromuros	Fenbufen	Oxicam	Sulfadoxina
Busulfán	Fluoroquinolon	Penicilina	Sulfasalacina
Butazona	Furadantoina	Piroxicam	Tenoxicam
Carbamacepina	Sales de oro	Fenobarbital	Tiabendazol
Cefalosporinas	Hidralacina	Fenofaleína	Trimetadiona
Co-trimazol	Hidantoínas	Fenilbutazona	Tolbutamida
	Ibuprofeno		Vancomycina



Lesiones agudas recurrentes o no, autolimitadas

Eritema multiforme menor

Eritema multiforme mayor



Afectación mínima o inexistente de las mucosas



Afectación de una o más mucosas (generalmente cavidad oral), que puede ser la manifestación más importante del cuadro clínico

Lesiones agudas no autolimitadas

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólisis epidérmica tóxica



Muy graves, incluyen manifestaciones viscerales además de las de la piel y las mucosas

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sweet
Síndrome de Reiter
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Sjögren
Estomatitis ulcerativa con ANA positivos
Vasculitis

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Sweet

Síndrome de Reiter

Enfermedad de Behçet

Síndrome de Sjögren

Estomatitis ulcerativa con ANA positiva

Vasculitis

Enfermedad multisistémica, crónica y recidivante que cursa prácticamente siempre con úlceras orales y, en una frecuencia variable, con úlceras genitales, lesiones oculares, lesiones cutáneas, manifestaciones neurológicas, articulares, vasculares y gastrointestinales

Cursa con la aparición de aftas orales dolorosas recidivantes en casi el 100% de los pacientes, de tamaño y aspecto variables, Suelen ser más extensas y dolorosas que las aftas comunes.



Se curan en 1-3 semanas, normalmente sin dejar cicatriz.

MISCELÁNEA

Estomatitis de contacto

Aftosis oral recidivante

Alteración ulcerativa crónica de la mucosa oral muy común de etiología desconocida



La ulceración y el eritema son una de las muchas formas de presentación, aunque lo más frecuente es que lo hagan adoptando un aspecto liquenoide o leucoplásico.



Remiten en 1-2 semanas sin dejar cicatriz

Se caracteriza por pequeñas úlceras dolorosas (< 5 mm), superficiales, cubiertas por una pseudomembrana blanco-cremosa y rodeadas por un halo eritematoso

MIS APUESTAS

PÉNFIGO: vulgar vs paraneoplásico

ERITEMA MULTIFORME: mayor vs SSJ

AFTOSIS ORAL RECIDIVANTE

DIAGNÓSTICO

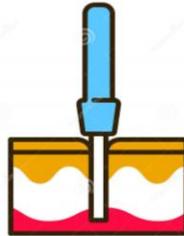


**Anticuerpos antigliadina,
antiendomiso, antirreticulina y
antitransglutaminasa**

Marcadores tumorales



**Cultivos bacteriológicos, virológicos
y micológicos (del tejido)**



**El diagnóstico definitivo se lleva a
cabo por la demostración de la
presencia de anticuerpos IgG contra la
superficie de los queratinocitos
mediante inmunofluorescencia directa
o indirecta.**



**TC toraco-abdomino-
pélvico**

TRATAMIENTO

Tabla 2 – Opciones terapéuticas en el pénfigo y su posología

<i>Tratamiento inicial</i>	
Prednisona	1 mg/kg-día
<i>Terapia sistémica coadyuvante/alternativas</i>	
Azatioprina	Dosis ajustada según la concentración de la TPMT
Ciclofosfamida	1-3 mg/kg-día
Micofenolato mofetil	2-3 g/día en 2 dosis
Ciclosporina	5 mg/kg día
Pulsos de metilprednisolona	1 g/día a pasar en 2-3 h de 3 a 5 días seguidos
Metotrexate	7,5-20 mg/semana
Pulsos de ciclofosfamida	50 mg/kg-día durante 4 días
Plasmaféresis	1-2 veces por semana
IgIV a altas dosis	200-2.000 mg/kg-día 3-5 días consecutivos cada 4 semanas
Rituximab	375 mg/m ² 1vez/semana durante 4 semanas
<i>Tratamiento tópico</i>	
Corticoides, inmunomoduladores, EGF tópico	

EGF: epidermal growth factor (factor de crecimiento epidérmico); IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; TPMT: tiopurina metiltransferasa.

En la forma paraneoplásica, la afectación mucosa suele persistir a pesar del tratamiento o de la extirpación de las neoplasias, y su tratamiento resulta muy difícil. Se ha descrito una buena respuesta al tratamiento tópico con tacrolimus.

BIBLIOGRAFÍA

- Alba Álvarez-Abella et al, *Tratamiento de los pénfigos*, Piel (Barc) 2012;27(2):90–97.
- Carmen Gavaldá-Esteve et al, *Eritema multiforme. Revisión y puesta al día*, RCOE, 2004, Vol 9, N°4, 415-423
- José Manuel Mascaró Galy, Pilar Iranzo Fernández y Carmen Herrero Mateu, *Pénfigo paraneoplásico*, Piel 2007;22(2):63-71.
- Julio del Olmo-López, Maider Pretel-Irazabal y Agustín España-Alonso, *Úlceras orales*, Piel 2006;21(2):92-100.



¡Gracias!

Caso clínico 10-mayo-2023

IC a Dermatología:

- **Ac dérmicos específicos:** anti-unión dermo-epidérmica, anti S desmosoma P1, Dsg 1, BP, endoplaquina y colágeno VII siendo negativos.
- **Biopsia de la mucosa oral:** compatible con **PÉNFIGO VULGAR**. Aunque la inmunofluorescencia no sugiere p. vulgar.

Ante la posibilidad de pénfigo paraneoplásico se realizan estudios para detectar probable neoplasia:

- Gammagrafía ósea
- Tc toraco-abdominal
- Tc craneal
- IC a Ginecología

Diagnóstico: **PÉNFIGO VULGAR**

Tratamiento: **Prednisona 60 mg /día**

En dermatología: asocian **Micofenolato**

Pénfigo

TABLA 2. CORRELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA, HISTOPATOLOGÍA, ANTÍGENO Y AUTOANTICUERPOS DE LAS DIFERENTES FORMAS DE PÉNFIGO

<i>Clasificación clínica</i>	<i>Histopatología</i>	<i>Antígenos</i>	<i>Anticuerpos</i>
Pénfigo vulgar			
Mucoso	Hendidura suprabasal	Desmogleína 3	IgG
Cutaneomucoso	Hendidura suprabasal-granulosa	Desmogleína 3 Desmogleína 1	IgG
Pénfigo vegetante	Hendidura suprabasal, acantosis Infiltración neutrófilos/eosinófilos	Desmogleína 3	IgG
Pénfigo foliáceo	Hendidura granulosa	Desmogleína 1	IgG
Pénfigo herpetiforme	Espongiosis eosinofílica	Desmogleína 1, desmogleína 3	IgG
Pénfigo paraneoplásico	Necrosis de queratinocitos, acantolisis suprabasal y dermatitis de interfase	Desmogleína 3, 1, plectina, BPAG1, desmoplaquina 1, 2; envoplaquina, periplaquina, péptido 170 kDa	IgG
Pénfigo IgA tipo dermatosis pustulosa subcórnea	Pústulas subcórneas, infiltración neutrofílica y acantolisis	Desmocolina 1	IgA
Pénfigo IgA tipo dermatosis intraepidérmica neutrofílica	Pústulas intraepidérmicas, infiltración neutrofílica y acantolisis		IgA

Pénfigo paraneoplásico

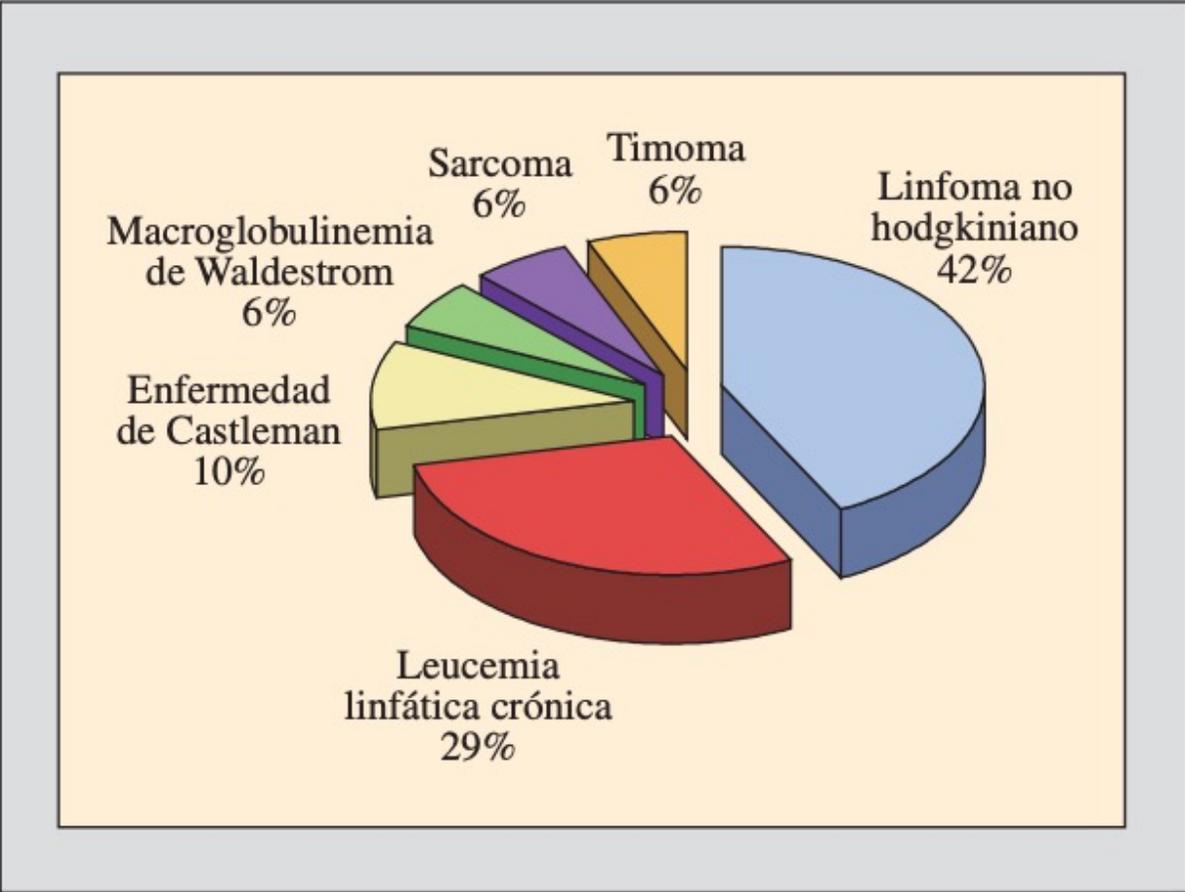
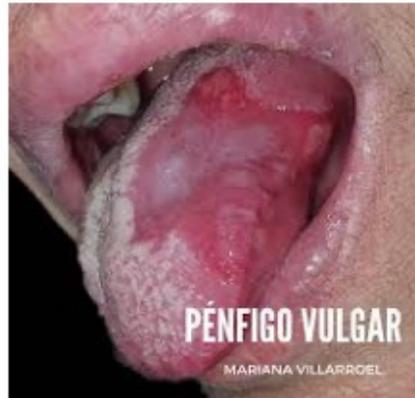


Figura 1. Proporción de neoplasias asociadas al pénfigo paraneoplásico en pacientes adultos.

Pénfigo vulgar

- **Clínica**: aparición progresiva de **ampollas** de tamaño variable entre guisante y nuez, de color transparente, amarillento o hemorrágico, en cualquier parte del tegumento, asientan sobre una piel aparentemente sana o con un ligero eritema. Suelen confluir. Son frágiles (se rompen fácilmente) causando erosiones que confluyen para formar amplias zonas de piel denudada, exudativa, hemorrágica y dolorosas.
- En un 50% de los casos se inicia en la mucosa bucal son muy evocadoras en forma de erosiones irregulares, grandes y extensas, que dejan al descubierto una mucosa hiperémica, o a veces cubiertas de lesiones blanquecinas.
- Es característico el **signo de Nikolsky** (despegamiento de la epidermis al presionarla lateralmente con un dedo).

Pénfigo vulgar



Pénfigo vulgar

- **Diagnóstico:**

- **Clínico:**

- Signo de Nikolsky:* las capas superiores de la epidermis se desplazan lateralmente con una ligera presión o el roce de la piel adyacente a una ampolla.

- Signo de Asboe-Hansen:* la presión suave sobre las ampollas intactas esparce el líquido que contienen hacia afuera y por debajo de la piel adyacente.

- **Biopsia**

- **Inmunofluorescencia:** muestra los AutoAc

Pénfigo vulgar

- Diagnóstico diferencial

ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOINMUNES

Enfermedad	Clínica	Patología	Laboratorios	Tratamiento
Penfigoide ampolloso *Enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente. *Afecta personas >70 años. Asociado a enfermedades neurológicas (1/3-1/2) (Parkinson, ACV, EM) *Relacionado a medicamentos (espironolactona, dopaminérgicos y psicodépticos)	- Placas y pápulas eritematosas o urticariales que evolucionan a formar, que evolucionan a formar ampollas TENSAS y grandes (en semanas o meses). - Localización preferida: parte inferior del abdomen, ingle, axilas y las superficies flexoras de los brazos y piernas. - Nikolsky negativo - Compromiso de mucosas en 30% leve, nunca es lo primero. * Suele afectar pliegues	-HE: ampollas subepidérmicas con eosinófilos -IFD: depósito lineal en membrana basal de IgG y C3	IFI: antígeno IgG anti-BP 180 y 230	CE a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona. Segunda línea: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate.
Penfigoide de membranas mucosas Afecta principalmente mujeres entre 50-60 años	-Lesiones TENSAS. <u>COMPROMISO MUCOSAS</u> -Vesículas, erosiones, gingivitis descamativa, puede haber compromiso ocular. - Menos compromiso cutáneo. *Comienza por mucosa oral * Las lesiones tienden a curar con cicatrización	-HE: ampollas subepidérmicas , infiltrado inflamatorio -IFD: varía según el subtipo	IFI: varía según el subtipo	*Evitar la formación de sinequias y cicatrices que pueden desembocar en la ceguera. *En casos severos o de instauración rápida dar prednisona (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día)
Pénfigo vulgar Puede presentarse a cualquier edad, más en 4-5 década de la vida.	-Ampollas FLACIDAS, que se rompen fácilmente, dejando erosiones en piel y mucosas <u>COMPROMISO MUCOSAS. >25% comienza con manifestaciones orales. 100% las desarrolla</u> -Gingivitis descamativa -Compromiso de cuero cabelludo común. * Nikolsky positivo * Asboe-Hansen (+): presión en ampolla intacta desplaza líquido en la piel. -----Pénfigo vegetante: variante rara caracterizada por desarrollo de lesiones erosivas y pustulosas que principalmente en pliegues.	-HE: formación de ampollas intraepidérmicas , acantólisis -IFD: depósito epidérmico de IgG comprometiendo <u>epidermis inferior</u>	IFI: Tinción de IgG intercelular del sustrato cutáneo, anti desmogleina 3 IgG	Dosis altas del CE (1-2 mg/kg/día) si no se consigue remisión o hay RAMS, se indican inmunosupresores (MFM, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil)
Pénfigo foliáceo Afecta más a ancianos, suele ser de curso lento.	-Ampollas FLACIDAS, se rompen con facilidad, dejando áreas de la piel denudadas. Se localizan con mayor frecuencia en cara, cuello y tronco (distribución seborreica). -Sin compromiso de membranas mucosas	-HE: formación de ampollas intraepidérmicas (ampolla es subcornea) -IFD: depósito de IgG intracelular en <u>epidermis</u>	IFI: Tinción de IgG intercelular del sustrato cutáneo, anti desmogleina 1 IgG	Cuando el pénfigo foliáceo es activo y generalizado, el tratamiento suele ser similar al del pénfigo vulgar. En ciertos pacientes, el pénfigo foliáceo es localizado durante años, por lo



Pénfigo vulgar

- **Evolución/pronóstico:**

- Sin tto → brotes repetidos con empeoramiento progresivo que pueden llevar a la muerte en un 75% de los casos en menos de 1 año.
- Con tto → la mortalidad baja a menos del 10%.

- **Tratamiento:**

- *De elección:* **Prednisona** 1-2 mg/día según gravedad. La mayoría requieren un tto de mantenimiento a dosis mínimas durante años o indefinido.

- Si respuesta insuficiente, ahorrador de CC o para paliar sus efectos adversos: **Inmunosupresores:** (Micofenolato de Mofetilo, Azatioprina, Ciclofosfamida, ...) o **inmunoglobulinas iv.** Si no respuesta: **Rituximab.**

Pénfigo vulgar

Tabla 2 – Opciones terapéuticas en el pénfigo y su posología

Tratamiento inicial

Prednisona 1 mg/kg·día

Terapia sistémica coadyuvante/alternativas

Azatioprina Dosis ajustada según la concentración de la TPMT

Ciclofosfamida 1-3 mg/kg·día

Micofenolato mofetil 2-3 g/día en 2 dosis

Ciclosporina 5 mg/kg día

Pulsos de metilprednisolona 1 g/día a pasar en 2-3 h de 3 a 5 días seguidos

Metotrexate 7,5-20 mg/semana

Pulsos de ciclofosfamida 50 mg/kg·día durante 4 días

Plasmaféresis 1-2 veces por semana

IgIV a altas dosis 200-2.000 mg/kg·día 3-5 días consecutivos cada 4 semanas

Rituximab 375 mg/m² 1vez/semana durante 4 semanas

Tratamiento tópico

Corticoides, inmunomoduladores, EGF tópico

EGF: epidermal growth factor (factor de crecimiento epidérmico); IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; TPMT: tiopurina metiltransferasa.