

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i4.10632>

## Penfigoide de las membranas mucosas: una enfermedad de difícil diagnóstico

### *Mucous membrane pemphigoid: An entity difficult to diagnose.*

Paula A Aristizabal,<sup>1</sup> Juan Felipe Soto Restrepo,<sup>2</sup> Miguel Mateo Cuervo,<sup>3,4</sup> Gloria Andrea Vargas Suaza,<sup>3,4</sup> Claudia Patricia Palacios Isaza<sup>3,4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El penfigoide de las membranas mucosas es una enfermedad poco común que causa ampollas, erosiones y cicatrices de las membranas mucosas, como las conjuntivas, la mucosa oral, respiratoria, gastrointestinal y genital.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 52 años que cursó con un cuadro de lesiones ampollosas y cicatriciales en la cavidad oral, las vías respiratorias superiores y el esófago, por lo que requirió múltiples dilataciones endoscópicas y gastrostomía como vía de nutrición enteral. Después de varios estudios se estableció el diagnóstico de penfigoide de las membranas mucosas y se inició tratamiento con corticosteroide sistémico, con lo que se obtuvo respuesta adecuada.

**CONCLUSIONES:** Esta enfermedad fácilmente se confunde con otros padecimientos, lo que conlleva a un diagnóstico e inicio de tratamiento tardíos con morbilidad y mortalidad altas.

**PALABRAS CLAVE:** Penfigoide de las membranas mucosas; autoinmunidad; enfermedades ampollosas; estenosis esofágica.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Mucous membrane pemphigoid is a rare blistering disease that primarily affects ocular conjunctiva, oral, respiratory, gastrointestinal, and genital mucosa leading to scarring, fibrosis, and functional limitations.

**CLINICAL CASE:** A 52-year-old male patient who complained of blisters and scarring lesions in the oral, superior respiratory tract, and esophagus for a period of six months, requiring multiple endoscopic dilations and a gastrostomy for enteral feeding. Correlation of clinical and histological features directed toward the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. The patient was treated with systemic glucocorticoids with a good response.

**CONCLUSIONS:** Mucous membrane pemphigoid is easy to misdiagnose and often confused with other diseases causing a late diagnosis and delay treatment having a negative impact on the outcome of the patients.

**KEYWORDS:** Mucous membrane pemphigoid; Autoimmune; Bullous diseases; Esophageal stricture.

<sup>1</sup> Médica. Residente de dermatología. Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> Médico. Facultad de Medicina.

<sup>3</sup> Médico especialista en dermatología, sección de Dermatología, Facultad de Medicina.

<sup>4</sup> Médico especialista en dermatología. Hospital Alma Máter de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-7817-1024>

**Recibido:** octubre 2023

**Aceptado:** noviembre 2023

#### Correspondencia

Paula A Aristizabal  
paula.aristizabal@udea.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Aristizabal PA, Soto-Restrepo JF, Cuervo MM, Vargas-Suaza GA, Palacios-Isaza CP. Penfigoide de las membranas mucosas: una enfermedad de difícil diagnóstico. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (4): 555-561.

## ANTECEDENTES

El penfigoide de las membranas mucosas es un grupo de enfermedades ampollosas subepidérmicas que afectan, principalmente, las mucosas. Es un padecimiento raro que se manifiesta generalmente en mujeres mayores de 60 años con erosiones y cicatrices recidivantes en las mucosas oral, conjuntival, respiratoria, gastrointestinal y genital. Sin tratamiento las cicatrices producen estenosis significativas que pueden llevar a secuelas funcionales con afectación de la visión, la fonación, la alimentación e, incluso, la permeabilidad de la vía aérea. Representa un reto diagnóstico debido a que múltiples padecimientos pueden tener manifestaciones clínicas similares y su diagnóstico se establece con los hallazgos clínicos, histopatológicos y de inmunofluorescencia directa. Se comunica el caso de un paciente con penfigoide de las membranas mucosas que fue de difícil diagnóstico, retrasando en el inicio de tratamiento inmunomodulador y que derivó en el establecimiento de secuelas que comprometieron la fonación y la alimentación.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años con antecedente de extabaquismo pesado y herida por proyectil de arma de fuego en la zona cervical hacía aproximadamente 15 años, sin otros antecedentes personales. Inicialmente consultó por padecer un cuadro de seis meses de evolución, consistente en sensación de cuerpo extraño en la orofaringe, tos hemoptoica, odinofagia y disfagia, asociado con pérdida de, aproximadamente, 15 kg de peso y erosiones en la cavidad oral. Los estudios endoscópicos evidenciaron un engrosamiento mucoso naso-faríngeo-laríngeo (**Figuras 1 y 2**) sin causa aparente y estenosis esofágica proximal del 90% que requirió dilatación endoscópica. Recibió el alta hospitalaria con diagnóstico de estenosis esofágica benigna relacionada con inflamación por cuerpo extraño y se le indicó



**Figura 1.** Placas cicatriciales localizadas en la mucosa nasofaríngea.



**Figura 2.** Engrosamiento mucoso faríngeo y laríngeo.

beclometasona inhalada. Sin embargo, por exacerbación de los síntomas, asociados con intolerancia oral incluso a líquidos y hematemesis, reingresó a nuestra institución. En ese momento fue evaluado por el dermatólogo, que documentó el antecedente de úlceras orales recurrentes, sin hematemesis, fiebre, artralgias, cefalea, melenas, lesiones cutáneas o lesiones oculares.

Al examen físico se evidenciaron en la orofaringe posterior, el paladar blando y el paladar duro algunas placas eritematosas de bordes bien definidos en configuración reticular y de aspecto cicatricial (**Figura 3**). Cerca de la úvula tenía dos ampollas tensas con contenido claro seroso (**Figura 4**). No tenía lesiones en otras mucosas ni en la piel. Durante su estancia hospitalaria requirió tres dilataciones esofágicas, tuvo perforación esofágica y requerimiento de nutrición parenteral y, finalmente, se decidió practicar gastrostomía para establecer vía de alimentación enteral.

Los estudios paraclínicos evidenciaron: hemograma con anemia leve (hemoglobina 11.9 g/dL), sin leucocitosis (5540/mm<sup>3</sup>) ni trombocitopenia (553,000/mm<sup>3</sup>), proteína C reactiva elevada (16.5 mg/dL). Desde el punto de vista inmunológico, los anticuerpos anticelulares y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo fueron negativos y las concentraciones de complemento eran normales (C3: 152 mg/dL y C4: 54 mg/dL). En el perfil infeccioso mostró anticuerpos contra VIH 1 y 2. Los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, la prueba no treponémica, la



**Figura 3.** Placas eritematosas y cicatriciales en configuración reticular en el paladar duro y blando.

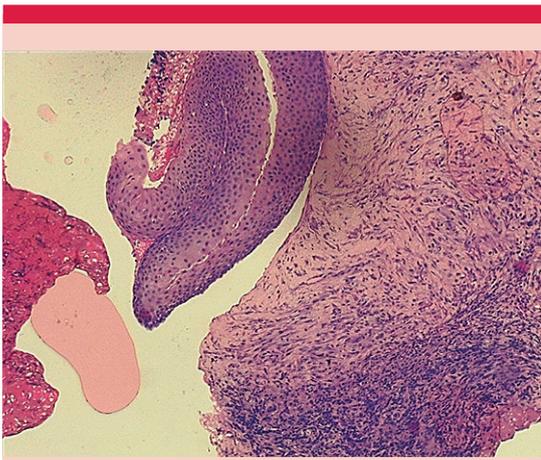


**Figura 4.** Ampollas tensas con contenido claro en el paladar blando.

antigenuria para histoplasma y el antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B fueron negativos.

Se tomaron biopsias de lesiones en la orofaringe, el paladar y la mucosa yugal y se practicaron estudios microbiológicos, PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, panfungal y cultivos para bacterias, micobacterias y micosis profundas, que fueron negativos. Los estudios histoquímicos (tinciones de hematoxilina-eosina, PAS, Ziehl Neelsen, Ziehl-Neelsen modificado y plata metenamina) descartaron infecciones y causas neoplásicas. La tinción de hematoxilina eosina mostró en la dermis un infiltrado inflamatorio mixto, polimorfonuclear neutrófilo y linfocitario sin formación de granulomas, con una zona de clivaje respecto a la lámina propia (**Figura 5**). La inmunofluorescencia directa fue negativa para IgG, IgA, IgM, C1q y C3.

Ante el cuadro clínico de lesiones ampollosas y cicatriciales recidivantes en las mucosas con daño en la cavidad nasal y oral, la vía aérea



**Figura 5.** Estudio histopatológico con hematoxilina eosina de la mucosa nasofaríngea que muestra zona de clivaje del epitelio respecto a la lámina propia y abundante infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia.

superior y el esófago, y después de descartar infecciones, malignidad, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y liquen plano mucoso, y con la histopatología básica sugerente se estableció el diagnóstico de penfigoide de las membranas mucosas y se inició tratamiento con prednisona oral con respuesta adecuada. Sin embargo, varias semanas después del inicio de tratamiento, el paciente comenzó a mostrar pérdida de peso involuntaria, sudoración nocturna y tos persistente, por lo que se repitieron las pruebas de tuberculosis pulmonar. La baciloscopia y la prueba molecular en lavado broncoalveolar fueron positivas para *M. tuberculosis* multisensible, con lo que se inició tratamiento antituberculoso, se redujo el esteroide y se inició sulfasalazina como tratamiento contra el penfigoide de las membranas mucosas. En los controles posteriores el paciente manifestó apego y respuesta al tratamiento antituberculoso y continuó con adecuado control del penfigoide de las membranas mucosas, sin evidenciarse nuevas lesiones.

## DISCUSIÓN

El penfigoide de las membranas mucosas es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollas subepidérmicas y autoinmunitarias que, predominantemente, afecta las membranas mucosas y, con menor frecuencia, la piel. Su incidencia real se desconoce. En Francia y Alemania se ha estimado una incidencia de 1.3 a 2 casos por cada millón de habitantes al año.<sup>1,2</sup> No hay reportes de incidencia en países latinoamericanos. Afecta con más frecuencia a mujeres, entre 60 y 80 años; hay pocos casos reportados en niños; no se conoce predilección racial ni geográfica.<sup>3</sup> Se ha reportado asociación con neoplasias sólidas y hematológicas.<sup>4,5</sup> El paciente del caso no cumplió con las características epidemiológicas mencionadas al tratarse de un hombre de edad media, en el que se descartó malignidad subyacente; sin embargo, se han reportado varios casos como éste en la bibliografía.<sup>6-9</sup>

La patogénesis es compleja, hay formación de autoanticuerpos, principalmente, tipo IgG y, en menor proporción, tipo IgA contra componentes estructurales de la membrana basal, lo que induce activación del complemento mediada por anticuerpos y lleva a la separación del epitelio del tejido subepitelial subyacente con la formación de lesiones mucosas características. En la mayoría de los casos se producen anticuerpos contra la proteína PB 180 (80%) y la laminina 332 (10-20%). También pueden formarse anticuerpos contra la proteína PB 230, la integrina  $\alpha 6$ - $\beta 4$  y el colágeno tipo VII (menos del 5%).<sup>10,11</sup>

En términos clínicos, se distingue por úlceras y cicatrices, dolorosas, recidivantes y remitentes, localizadas en las mucosas; es raro ver las vesículas o ampollas intactas.<sup>12</sup> La principal localización es la mucosa oral en más del 80% de los casos, los sitios más afectados son las encías y la mucosa yugal, pero también afecta la lengua y el paladar. Otros sitios afectados en orden de-

creciente de frecuencia son la mucosa ocular, la piel, la mucosa genital, faríngea y laríngea.<sup>11</sup>

La cicatrización es la principal característica que lo diferencia del penfigoide ampolloso, cuyas lesiones curan sin dejar cicatriz; las cicatrices son blancas y reticuladas y pueden generar limitaciones funcionales secundarias, por ejemplo, la afección de la mucosa ocular puede provocar simbléfaron, anquilobléfaron y, en última instancia, ceguera, y la afectación progresiva de la laringe y la tráquea puede provocar obstrucción de la vía aérea y asfixia. En ausencia de tratamiento, es una enfermedad crónica y progresiva que resulta en limitación funcional o, en algunos casos, especialmente en sujetos con afectación de las vías respiratorias, una enfermedad potencialmente mortal.<sup>3</sup> Este reporte de caso muestra la cronicidad y recurrencia de lesiones mucosas que llevan a daño laríngeo y estenosis esofágica significativa, que afectan la fonación y la deglución.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, los hallazgos histopatológicos y la inmunofluorescencia directa compatibles.<sup>12,13</sup> La detección de anticuerpos circulantes tiene menos relevancia en esta enfermedad porque sólo permite detectar anticuerpos contra algunos antígenos implicados en la patogénesis, pero no contra todos; por ejemplo, anticuerpos contra las proteínas PB 180 y PB 230. La biopsia debe tomarse de una ampolla intacta o del borde de una úlcera; su estudio histopatológico evidencia una ampolla subepidérmica con infiltrado variable en la base, inicialmente se forman microabscesos de neutrófilos, posteriormente aumenta la cantidad de eosinófilos y, finalmente, los neutrófilos son reemplazados por linfocitos. En comparación con el penfigoide ampolloso, la cantidad de eosinófilos es escasa. El hallazgo de glándulas sebáceas dentro de la ampolla es una clave diagnóstica del penfigoide de las membranas mucosas, al igual que la fibrosis subepitelial.<sup>14</sup>

La biopsia para la inmunofluorescencia directa debe tomarse de tejido perilesional y muestra un depósito lineal de IgG, IgA o C3 en la membrana basal en el 70 al 100% de los casos. Se recomienda repetir la prueba en más de una muestra de biopsia en pacientes con sospecha clínica e inmunofluorescencia directa negativa debido a que las biopsias múltiples o repetidas aumentan la sensibilidad de la prueba.<sup>15,16</sup> En el paciente del caso se tomó la decisión de establecer el diagnóstico con base en hallazgos clínicos e histopatológicos, debido a que la primera inmunofluorescencia fue negativa y había dificultades administrativas para repetirla, como se recomienda en la actualidad.

Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse incluyen: otras enfermedades ampollas subepidérmicas, como la dermatosis lineal IgA y la epidermólisis ampollosa adquirida con afectación mucosa, intraepidérmicas como el pénfigo vulgar, enfermedades inflamatorias como el liquen plano de la mucosa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson, las lesiones de la mucosa asociadas con el VIH, el síndrome de Behcet y úlceras aftosas.<sup>17</sup>

Los objetivos del tratamiento son detener el avance de la enfermedad, aliviar los síntomas y prevenir las secuelas. Se indica tratamiento tópico en caso de enfermedad leve y limitada a la mucosa oral y tratamiento sistémico en pacientes con alto riesgo de morbilidad importante, como el daño extraoral o la enfermedad grave o rápidamente progresiva. Siempre debe darse una atención multidisciplinaria de acuerdo con las mucosas afectadas. Una vez que esté controlada la enfermedad, el cese del tratamiento debe ser lento para prevenir recaídas y, si no es posible interrumpir toda la terapia debido a las recaídas, los pacientes deben mantenerse con el tratamiento tópico o sistémico efectivo más bajo.<sup>13,18</sup>

Los tratamientos tópicos de primera línea incluyen los corticosteroides de alta potencia; como

alternativas disponibles están el clobetasol en emulsión o gel al 0.05% para aplicar dos a cuatro veces al día, o la dexametasona en solución de 0.1 mg/mL para hacer enjuagues con 5 mL dos a tres veces al día. Los principales efectos adversos son atrofia mucosa, candidiasis orofaríngea y dispepsia.<sup>19</sup> Como alternativas están el tacrolimus en ungüento al 0.1% para aplicar dos a tres veces al día y la aplicación intralesional de triamcinolona. Deben inyectarse 0.1 a 0.5 mL de triamcinolona, 10 mg/mL cada dos a cuatro semanas en la submucosa superficial debajo de las erosiones. Se recomienda una dosis máxima de 20 mg por aplicación.<sup>13</sup>

En cuanto al tratamiento sistémico, se recomienda inicio de glucocorticoide oral junto con ahorrador de esteroide. La dosis de prednisona recomendada es de 0.25 a 0.5 mg/kg/día; el ahorrador de elección es la dapsona, 50-200 mg/día. Debe iniciarse con 50 mg al día y aumentar según la tolerancia, con control paraclínico estrecho. Los principales efectos adversos son cefalea, náuseas, debilidad, mareos, fatiga, hemólisis, metahemoglobinemia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, hipersensibilidad y neuropatía. En la segunda línea de terapia sistémica se describe azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida. El tratamiento de tercera línea en casos resistentes consiste en gammaglobulina intravenosa y rituximab.<sup>12,19</sup> En el paciente del caso, debido a la gravedad, la extensión y la aparición de secuelas funcionales, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, con lo que se obtuvo respuesta adecuada.

A todos los pacientes se les deben recomendar medidas complementarias de higiene con cepillo de cerdas suaves, pasta dental sin lauril sulfato de sodio y colutorios sin alcohol; estas medidas facilitan el cumplimiento de la higiene bucal por parte del paciente al minimizar el dolor. También pueden aplicarse anestésicos tópicos, como la lidocaína en gel para reducir el dolor

antes de las comidas, el cepillado de dientes, o los procedimientos dentales.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

El penfigoide de las membranas mucosas es un padecimiento poco frecuente, que debe sospecharse en pacientes mayores con erosiones y cicatrices recidivantes en las mucosas, especialmente la oral y la conjuntival. Durante el proceso diagnóstico deben tomarse biopsias repetidas para estudio histopatológico básico y para inmunofluorescencia directa con el fin de establecer el diagnóstico y descartar otras afecciones similares. En todos los casos, independientemente de la gravedad, debe iniciarse el tratamiento de forma temprana con el objetivo de frenar la evolución de la enfermedad y prevenir secuelas funcionales como en el paciente del caso.

## REFERENCIAS

1. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol 1995;131(1):48-52.
2. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG 2009; 7 (5): 434-40. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x>
3. Xu HH, Werth VP, Parisi E, et al. Mucous membrane pemphigoid. Dent Clin North Am 2013; 57 (4): 611-30. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.003>
4. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, et al. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. Lancet Lond Engl 2001; 357 (9271): 1850-1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04971-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04971-0)
5. Li X, Qian H, Natsuaki Y, et al. Clinical and immunological findings in 55 patients with anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. Br J Dermatol 2021; 185 (2): 449-51. <https://doi.org/10.1111/bjd.20099>
6. Syring FM, Zillikens D, Schmidt E, Kasperkiewicz M. [Anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid with irreversible ocular and tracheobronchial involvement : Delayed diagnosis of a severe autoimmune bullous disease]. Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb 2019; 70 (5): 367-70. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4402-z>
7. Finn DJ, Graham C, Holt DJ, et al. Management of mucous membrane pemphigoid in a joint oral medicine-dermatol-

- ogy clinic. Clin Exp Dermatol 2020; 45 (6): 685-90. <https://doi.org/10.1111/ced.14188>
8. Sambhara D, Lee JH, Pantanelli SM. Atypical case of mucous membrane pemphigoid in a 26-year-old man. BMJ Case Rep 2018; 2018: bcr2018225872, bcr-2018-225872. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225872>
  9. Watkinson AF, Vretenar DF, Morrison MD, Burhenne HJ. Benign mucous membrane pemphigoid: treatment of esophageal stricture. Can Assoc Radiol J 1994; 45 (2): 140-2.
  10. Rashid KA, Gürcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. J Invest Dermatol 2006; 126 (12): 2631-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700465>
  11. Heymann WR. Multifaceted mucous membrane pemphigoid. J Am Acad Dermatol 2022; 87 (1): 46-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.051>
  12. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. Clin Exp Dermatol 2019; 44 (7): 732-9. <https://doi.org/10.1111/ced.13996>
  13. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol 2019; 94 (2 Suppl 1): 33-47. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201994020>
  14. Patterson JW. The vesiculobullous reaction pattern. En: Weedon's Skin Pathology. Fifth ed. Elsevier; 2021: 156-209.
  15. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, et al. Direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid. Front Med 2018; 5: 20. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.0002>
  16. Alrashdan MS, Kamaguchi M. Management of mucous membrane pemphigoid: a literature review and update. Eur J Dermatol EJD 2022; 32 (3): 312-21. <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.413>
  17. Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. Autoimmun Rev 2022; 21 (4): 103036. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103036>
  18. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV 2021; 35 (10): 1926-48. <https://doi.org/10.1111/jdv.17395>
  19. Di Zeno G, Carrozzo M, Chan LS. Urban legend series: mucous membrane pemphigoid. Oral Dis 2014; 20 (1): 35-54. <https://doi.org/10.1111/odi.12193>

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

