

## Presentación clínica y manejo del penfigoide cicatrizal ocular en México

Dra. Angelina Espino-Barros Palau, Dr. Luis Alonso Gonzalez-Gonzalez, Dr. Alejandro Rodriguez-García

### RESUMEN

**Propósito:** Analizar la presentación, curso clínico y resultados del manejo del penfigoide cicatrizal ocular (PCO) en México. Prover recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico.

**Métodos:** Serie de casos retrospectiva, no comparativa. Se incluyeron 8 pacientes (16 ojos) con diagnóstico de PCO confirmado mediante análisis inmunohistoquímico de biopsia de conjuntiva, tratados con quimioterapia inmunosupresora. Se analizaron síntomas y signos de presentación, la estaficación, las lesiones extraoculares, la respuesta y efectos adversos al tratamiento inmunosupresor.

**Resultados:** Se incluyeron 8 pacientes, 7 mujeres (87.5%) y 1 hombre (12.5%), edad de presentación promedio de 71.5 años. Presentaron manifestaciones extraoculares 50%, la mayoría en mucosa orofaríngea (50%). Más de 90% se presentaron en estadios III y IV (clasificación Foster). Todos presentaron formación de simblefarón con acortamiento del fórnix inferior. Se observó queratitis punctata superficial en 75% y pannus en 43.75%. Se inició manejo inmunosupresor una vez confirmado el diagnóstico. Se utilizó azatioprina a 1-1.5 mg/kg en 5 pacientes, y ciclofosfamida a 1.5 mg/kg en los restantes. No hubo complicaciones.

**Conclusiones:** El objetivo principal de la inmunosupresión es controlar el proceso inflamatorio crónico y evitar la progresión destructiva. El uso correcto, oportuno y suficiente de esta quimioterapia logra estos objetivos en la gran mayoría de los casos.

**Palabras clave:** Penfigoide cicatrizal ocular, penfigoide cicatrizal de membranas mucosas, agentes inmunosupresores, inmunohistoquímica.

### SUMMARY

**Purpose:** To analyze the clinical presentation and features, as well as the outcome of immunosuppressive chemotherapy in patients with ocular cicatricial pemphigoid (OCP) in Mexico, and to provide diagnostic evaluation and management recommendations.

**Methods:** Retrospective, non-comparative, case series. We included 8 patients (16 eyes) diagnosed with OCP, confirmed by conjunctival biopsy immunohistochemical assay. All patients were managed with immunosuppressive drugs. Signs, symptoms, disease stage at diagnosis, extra-ocular manifestations, therapeutic response, and treatment-related adverse effects were analyzed.

**Results:** 8 patients were included, 7 female (87.5%) and 1 male (12.5%), with mean age at presentation of 71.5 years. 50% of patients had extra-ocular lesions, the most frequent being in oropharynx (50%). 90% of patient-eyes presented with stage III/IV of the disease (Foster staging system), and all patient-eyes had symblepharon formation and fornix shortening. Superficial punctate keratitis was the most common corneal finding (75%). After conjunctival biopsy-proven diagnosis, immunosuppressive chemotherapy was applied: 5 patients were managed with azathioprine, and the 3 remaining were managed with cyclophosphamide. No treatment related complications were reported.

**Conclusions:** The main goal of immunosuppressive therapy is to control chronic inflammation and halt its tissue destructive progression. The adequate, opportune and sufficient use of immunosuppressive chemotherapy achieves these objectives in the majority of cases.

**Key words:** Ocular cicatricial pemphigoid, mucus membrane pemphigoid, immunosuppressive agents, immunohistochemistry.

*Servicio de Inmunología y Uveítis. Centro de Oftalmología. Escuela de Biotecnología y Salud, Tecnológico de Monterrey.*

*Correspondencia: Dr. Alejandro Rodríguez García. Instituto de Oftalmología, S.C. Rio San Juan No. 103 (1er piso), Col Miravalle. Monterrey, N.L. México C.P. 64660. Teléfono: (81) 8356-3310 ; Fax: (81)-8356-1799, e-mail: arodri@itesm.mx*

## INTRODUCCIÓN

El penfigoide cicatrizal ocular (PCO) es parte del espectro clínico de un conjunto de desórdenes autoinmunes bulosos mucocutáneos en los que la separación tisular es a nivel intercelular, como ocurre en el pénfigo vulgar, y en los cuales la patología se presenta a nivel subepitelial, como en el penfigoide (1-3). El PCO es una enfermedad inflamatoria y cicatrizante crónica de origen autoinmune, mediada por depósitos de autoanticuerpos con fijación de fracciones del complemento sobre la membrana basal de la unión epitelio-subepitelio (4).

Su prevalencia en México es desconocida, aunque en términos generales se considera como una enfermedad rara. En los Estados Unidos, se estima que afecta de 1:15,000 a 1:46,000 habitantes (5). Se presenta generalmente en la séptima década de la vida, con una ligera preferencia por el sexo femenino, con una relación hombre-mujer de 4:7 (8). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se centran en las membranas mucosas. La conjuntiva se encuentra afectada en un gran porcentaje de los casos (65-80%) (1, 6, 7) y el espectro de hallazgos clínicos abarca desde una fibrosis subepitelial hasta la formación de anquiblofarón y metaplasia escamosa con queratinización conjuntivocorneal (2, 5, 8).

La sintomatología al inicio es similar a la de otras patologías de la superficie ocular externa, incluyendo al síndrome de ojo seco y la conjuntivitis alérgica crónica. Es por ello que el reconocimiento del PCO en etapas tempranas representa un reto diagnóstico para el oftalmólogo general. El pronóstico visual se relaciona directamente con el diagnóstico temprano y tratamiento inmunosupresor sistémico adecuado y oportuno (9, 10). Sin embargo, a pesar del tratamiento, hasta 33% de los pacientes mantendrán un grado leve de inflamación y progresarán a las etapas avanzadas del PCO (11).

El diagnóstico del PCO se basa en los hallazgos clínicos, por lo tanto, es importante el conocimiento de esta patología para poder identificar a los pacientes con probable PCO dentro de aquéllos con patología de la superficie ocular. En etapas avanzadas, el diagnóstico es evidente, el reto yace en las etapas tempranas de la enfermedad, en las cuales el único signo clínico es la presencia de palidez conjuntival debida a fibrosis subepitelial conjuntival.

El tratamiento inmunosupresor temprano puede modificar la evolución de la enfermedad (9, 10). Se ha reportado tratamiento inmunosupresivo con azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida y dapsona (12-15). Asimismo, se ha utilizado inmunoglobulina intravenosa en casos refractarios al tratamiento convencional (16-19). En etapas avanzadas, la respuesta al tratamiento es baja y las opciones quirúrgicas no son del todo alentadoras (20-22).

El objetivo de analizar esta serie de casos, es exponer la presentación clínica y la relevancia del manejo de pacientes diagnosticados con PCO en una Clínica de Tercer Nivel de Atención. Consideramos de vital importancia el conocimiento de la etiopatogenia y las manifestaciones clínicas del PCO, así como la consideración del mismo dentro del diagnóstico

diferencial de patologías de la superficie ocular y conjuntivitis crónica cicatrizante. Además, es importante concientizar al oftalmólogo general de la necesidad del manejo inmunosupresor sistémico por un subespecialista, con el propósito de evitar los efectos secundarios del uso crónico de esteroides y, específicamente, para disminuir y evitar la progresión de la enfermedad (23). En la mayoría de los casos, a falta de un diagnóstico acertado, el paciente es tratado con esteroides y/o antibióticos tópicos por largos periodos de tiempo con una pobre respuesta terapéutica. Este manejo inadecuado permite la progresión de la enfermedad a los estadios avanzados de cicatrización con consecuencias graves sobre la superficie ocular externa y con repercusiones visuales serias.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 8 pacientes (16 ojos) con diagnóstico de penfigoide cicatrizal ocular, pacientes que acudieron al Servicio de Inmunología y Uveítis del Centro de Oftalmología de la Escuela de Biotecnología y Salud del Tecnológico de Monterrey en el periodo de enero de 1999 a febrero de 2009.

Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de penfigoide cicatrizal ocular por hallazgos clínicos y posterior confirmación mediante análisis inmunohistoquímico de biopsia de conjuntiva. Se utilizó la clasificación de Foster (8) para estatificar el grado de progresión de la enfermedad en cada uno de los pacientes (Cuadro 1). En dicha clasificación, el estadio-I se define como la presencia de fibrosis subepitelial e inflamación conjuntival; el estadio-II demuestra retracción de la conjuntiva con acortamiento de los fórnicos; el estadio-III incluye la formación de simblefarón y el estadio-IV, la etapa final, incluye la formación de anquiblofarón (8).

Los criterios de exclusión fueron algún otro tipo de patología cicatrizante de la superficie ocular como queratoconjuntivitis atópica, pénfigo vulgar, rosácea ocular severa, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjögren, liquen plano y pseudopenfigoide, entre otras.

Se analizaron los datos demográficos de los pacientes, incluyendo edad, género y raza. Se registraron los síntomas de presentación, incluyendo síntomas extraoculares asocia-

**Cuadro 1. Descripción de estadios del penfigoide cicatrizal ocular según Foster, CS**

Estadio	Descripción
Estadio I	Presencia de fibrosis subepitelial e inflamación conjuntival.
Estadio II	Presencia de retracción de la conjuntiva con acortamiento de los fórnicos.
Estadio III	Presencia de formación de simblefarón.
Estadio IV	Presencia de formación de anquiblofarón.

Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84:527-663.

dos con penfigoide cicatrizal de membranas mucosas (PCMM). Los síntomas oculares registrados fueron: hiperemia conjuntival, prurito, ardor/dolor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y fotofobia.

Se realizó una exploración física general dirigida a la presencia de lesiones en las mucosas orofaríngea, nasofaríngea, laríngea y genital; así como lesiones cutáneas. Se realizó una exploración oftalmológica completa, enfatizando los siguientes hallazgos biomicroscópicos: fibrosis subepitelial de la conjuntiva, acortamiento de fórnices, presencia de simblefarón, anquiloblefarón, triquiasis/distiquiasis y entropión. Asimismo se registraron hallazgos corneales como queratitis punctata superficial, defecto epitelial, úlcera infecciosa, pannus, vascularización corneal y leucomas cicatrizantes.

En todos los pacientes con diagnóstico clínico de PCO, se realizó biopsia de conjuntiva para confirmar el diagnóstico, previo consentimiento informado por el paciente. Los criterios para la selección del ojo a biopsiar incluyeron al ojo con peor visión mejor corregida y al ojo más afectado por la enfermedad. La toma de biopsia fue realizada por el mismo oftalmólogo (ARG), realizando el mismo procedimiento en todos los pacientes. Este procedimiento consistió en la administración de anestesia local (tópica con proparacaína al 0.5% e infiltración subconjuntival (aguja 30G) con 0.3 ml de xilocaína al 2% y fenilefrina. Utilizando un fórceps dentado en forma de «colibrí», de 0.1 mm y tijeras de Vannas, se obtuvo una pieza de conjuntiva bulbar del área límbica superior, asegurándose de dejar la cápsula de Tenon detrás. La biopsia fue de forma rectangular, midiendo en promedio 5 x 7 mm, con el lado más largo siguiendo el borde del limbo esclerocorneal. Una vez obtenida la pieza conjuntival, ésta se bisectó en fragmentos iguales, el primero se embebió en un pequeño frasco conteniendo formaldehído al 40% y el otro en un frasco conteniendo solución salina balanceada fría. El tejido fue procesado para microscopía de luz: hematoxilina y eosina (H&E); Giemsa-Wright modificado y ácido periódico (PAS) de Schiff en el caso de la pieza tisular embebida en formaldehído. Por otra parte, la pieza sumergida en solución salina balanceada fría, fue rápidamente embebida y congelada en compuesto OCT para su posterior procesamiento por inmunofluorescencia indirecta (IFA), empleando antianticuerpos fluorinados contra inmunoglobulinas, fracciones del complemento, albumina y fibrinógeno (24).

Se consideró como resultado positivo y confirmatorio para PCO, la presencia de depósitos unilineales de IgG, IgA, C3 o C4 en la membrana basal del epitelio conjuntival a la inmunofluorescencia indirecta (Figura 1).

Previo al inicio de la terapia inmunosupresora, todos los pacientes fueron informados extensa y explícitamente de la enfermedad que padecían (respaldados por los resultados de la biopsia conjuntival), de la condición clínica en que se encontraban (estadio de progresión del PCO) y de la necesidad y justificación de administrar dicha modalidad terapéutica en aras de detener la progresión de la enfermedad. En todos ellos se obtuvo un consentimiento informado de los

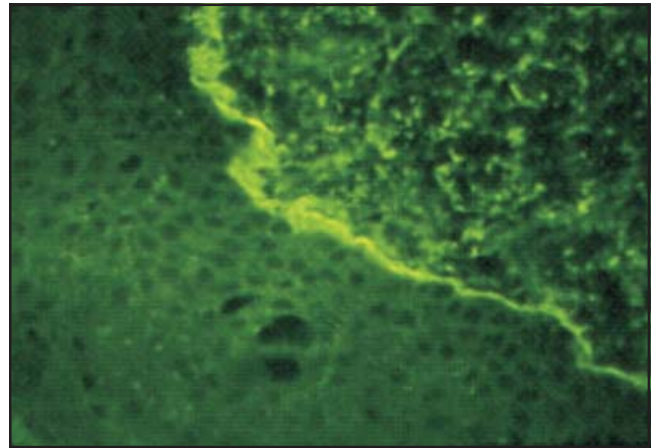


Fig. 1. Inmunofluorescencia indirecta en la conjuntiva de un paciente con PCO que muestra depósitos lineales de IgG sobre la membrana basal del epitelio conjuntival (40X).

beneficios y los potenciales riesgos de la utilización de dicha terapia.

Se analizó el tratamiento médico con: 1) azatioprina (AZA) 1-1.5 mg/kg/día), 2) ciclofosfamida (CYC) (1-1.5 mg/kg/día), 3) prednisona (PRD) (1 mg/kg/día) y 4) dapsona (20-200 mg/día). La filosofía del tratamiento inmunosupresor fue emplear la menor cantidad de agentes inmunosupresores a la menor dosis necesaria para lograr un absoluto control del proceso inflamatorio (25). Los criterios de selección del agente inmunosupresor inicialmente administrado se basaron en el grado de actividad de la enfermedad al momento de la presentación en nuestro Centro y en el estadio de progresión de la misma. En los pacientes con mayor grado de inflamación se utilizó CYC de forma inicial. En aquellos con menor grado de inflamación se manejó AZA, complementando con PRD en los casos que se presentaron con cuadro más agudo. Se utilizó dapsona en el manejo prolongado de aquellos casos con adecuado control inflamatorio.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 8 pacientes de los cuales 7 eran mujeres (87.5%) y 1 hombre (12.5%), con una proporción hombre-mujer de 1:7. La edad promedio de presentación fue de 71.5 años (rango, 45-87 años). Todos los pacientes estudiados fueron hispanos. El tiempo promedio de seguimiento clínico fue de 205 meses (Cuadro 2).

La mitad de los pacientes presentaron manifestaciones extraoculares al momento del diagnóstico. La mucosa extraocular más frecuentemente afectada fue la orofaríngea (50%), seguida por la nasal (37.8%) y la genital (12.5%). El paciente 1 presentó lesiones en mucosa genital y lesiones cutáneas en extremidades inferiores (Figura 2). Estas lesiones cutáneas se describieron como vesículas tensas o bulas características del PCMM (Cuadro 3). El otro 50% de los pacientes no presentó síntomas o signos extraoculares, manifestándose de manera puramente ocular.

**Cuadro 2. Resumen de pacientes con penfigoide cicatrizal ocular**

Caso	Sexo	Edad	Estadio Foster	Manejo médico	Complicaciones
1	F	69	III/ IV	AZA PRD	Bronco neumonía
2	M	83	III/III	AZA	
3	F	71	III/III	AZA	
4	F	82	II/III	CYC	Intolerancia por úlcera péptica
5	F	80	III/III	CYC PRD	
6	F	45	III/III	AZA	
7	F	87	IV/IV	CYC	
8	F	55	III/IV	CYC PRD	

AZA: azatioprina; PRD: prednisona; CYC: ciclofosfamida.

Dentro de los síntomas oftalmológicos, 87% de los pacientes presentaron hiperemia conjuntival y prurito ocular, siendo esta combinación de síntomas la más frecuentemente encontrada. El resto de los síntomas estudiados se encontraron en 25% de los pacientes. Estos incluyeron ardor/dolor, lagrimeo y fotofobia. Un total de 12.5% de pacientes refirió sensación de cuerpo extraño (Cuadro 4).

A la exploración oftalmológica, más del 90% de los ojos-pacientes se presentaron en estadios-III y IV (clasificación de Foster) al momento del diagnóstico: 11 (68.75%) ojos se presentaron en estadio-III y 4 (25%) ojos en estadio-IV. Sólo 1 (6.25%) ojo se encontraba en estadio-II. Todos los ojos-pacientes presentaron formación de simblefarón con acortamiento del fórnix inferior en algún momento del seguimiento (Figura 3). Se presentó triquiasis en 56.3% de ojos, seguido de fibrosis subconjuntival en 37.5%, entropión en

37.5%, y formación de anquiloblefarón en 25% de ojos (Cuadro 5). Dentro de los hallazgos corneales, el más frecuente fue la queratitis punctata superficial en 75% de los ojos, seguida de la formación de pannus en 43.75% de los ojos (Figura 4). Un total de 4 (25%) ojos desarrollaron defecto epitelial persistente, el cual se resolvió con tratamiento médico y sin complicaciones en todos los casos.

El paciente 7 se presentó al momento del diagnóstico con una úlcera corneal infecciosa la cual se resolvió con tratamiento antibiótico tópico. Posteriormente desarrolló un defecto epitelial persistente que respondió adecuadamente a tratamiento convencional, dejando un leucoma cicatrizal paracentral. El paciente 1 presentó una úlcera por exposición secundaria a cirugía de corrección de entropión, después de una segunda intervención quirúrgica la úlcera se resolvió sin complicaciones (Cuadro 6).

En la totalidad de los casos, se presentó un grado moderado a grave de síndrome de disfunción lagrimal secundario al PCO. El ojo seco se caracterizó por una reducción significativa en la producción lagrimal corroborado por pruebas de Schirmer-II y reducción significativa (<1mm) del



**Fig. 2.** Lesiones dermatobulosas en etapa cicatrizante en la piel de la pierna del caso 1.

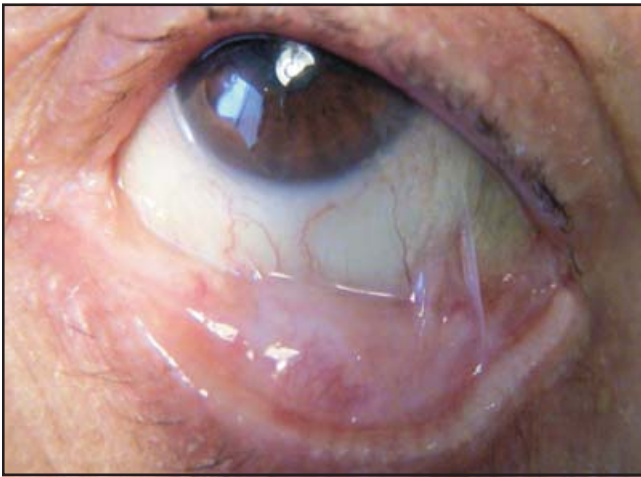
**Cuadro 3. Manifestaciones extra-oculares**

Manifestaciones	% pacientes
Lesiones en mucosa oral	50.0
Lesiones en mucosa nasal	37.5
Lesiones en mucosa genital	12.5
Lesiones cutáneas	12.5

**Cuadro 4. Síntomas oculares de presentación**

Síntomas	% pacientes
Hiperemia	87.5
Prurito	87.5
Ardor/dolor	25.0
Lagrimeo	25.0
Fotofobia	25.0
Sensación de cuerpo extraño	12.5





**Fig. 3.** Fibrosis subepitelial (palidez en conjuntiva palpebral), acortamiento fornix inferior y formación de simblefarón conjuntival de uno de los pacientes con PCO.

menisco lagrimal, así como por una pobre distribución y función de la película lagrimal, hallazgos respaldados por tiempos de ruptura de la película lagrimal acortados (<5 segundos) y tinción vitales (rosa de bengala o verde de lisamina) positivas (Figura 5).

En lo que respecta al tratamiento médico, en todos los casos se inició manejo inmunosupresor una vez confirmado el diagnóstico por inmuno-histoquímica. El manejo inicial fue determinado en base al estadio de presentación, al grado de inflamación, al consenso para el manejo del PCCMM (4) y a la experiencia clínica previa de nuestro Centro.

Debido a que la mayoría de nuestros pacientes se presentaron en etapa activa y en estadio-III de Foster, se inició tratamiento con AZA y CYC como monoterapia. Se utilizó AZA a dosis de 1-1.5 mg/kg en 5 pacientes, y CYC a 1.5mg/kg en los tres pacientes restantes. Asimismo, se agregó PRD en 2 pacientes 1 mg/kg/día como control inicial inflamatorio por espacio de 3 meses.



**Figura 4.** Vascularización estromal profunda y leucoma cicatrizante en PCO estadio-IV.

#### Cuadro 5. Manifestaciones oculares

Manifestaciones	% ojos
Simblefarón	100.0
Acortamiento de fórnices	100.0
Triquiiasis/distiquiasis	56.3
Fibrosis subconjuntival	37.5
Entropión	37.5
Anquiloblefarón	25.0

#### Cuadro 6. Manifestaciones corneales

Manifestaciones	% ojos
Queratitis punctata	75.0
Pannus	43.8
Defecto epitelial persistente	2.5
Úlcera corneal	1.3

Dentro de las complicaciones presentadas durante el tratamiento inmunosupresor, se presentó un cuadro de bronconeumonía no asociado al tratamiento en un paciente, y una intolerancia a la CYC secundaria a úlcera péptica previamente diagnosticada.

Es importante mencionar que ninguno de los pacientes tratados con AZA presentó supresión de médula ósea, hepatotoxicidad o intolerancia gastrointestinal al medicamento. Un solo paciente presentó un cuadro de bronconeumonía durante el tratamiento de AZA, el cual no fue atribuido al uso del inmunosupresor. Sin embargo, se suspendió la terapia inmunosupresora durante el cuadro para reinstaurarse una vez resuelto el mismo. Por otra parte, ninguno de los pacientes tratados con CYC presentó supresión de médula ósea o cistitis hemorrágica con infecciones secundarias, u otras.

Finalmente, de los 8 pacientes estudiados en esta serie de casos, sólo 2 (25%) fueron sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico. El paciente 1 se presentó en la consul-



**Fig. 5.** Ojo seco grave con metaplasia escamosa extensa e hiperqueratosis de la superficie ocular externa en un paciente con PCO estadio-IV (Foster).

ta inicial con entropión de párpado superior e inferior y triquiasis secundaria. Se inició manejo inmunosupresor con AZA 1.5 mg/kg y PRD 1 mg/kg obteniendo adecuado control inflamatorio a los tres meses del inicio del tratamiento. Una vez logrado el control de la actividad inflamatoria, se realizó corrección quirúrgica del entropión de los párpados inferiores. En el manejo postoperatorio, se aumentó la dosis de azatriopina a 2 mg/kg, manteniendo la misma dosis de PRD. No se presentaron complicaciones. Al año de tratamiento, se realizó corrección quirúrgica del entropión de párpado superior manteniendo la misma dosis inmunosupresora (CYC 1.5 mg/kg). En el manejo postoperatorio se presentó úlcera corneal por exposición y fue necesario reintervenir al paciente para disminuir la apertura palpebral. Se manejó la úlcera con tratamiento antibiótico tópico obteniendo resolución de la misma. El paciente 6 se presentó con triquiasis por lo que se realizó blefaroplastia a los tres meses del inicio de tratamiento inmunosupresor con AZA 1.5 mg/kg. No se aumentó la dosis inmunosupresora en el postoperatorio, y no se presentaron complicaciones.

### DISCUSIÓN

El penfigoide cicatrizal ocular (PCO) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune cuya progresión puede ocasionar ceguera irreversible secundaria a la metaplasia escamosa y queratinización de la superficie ocular, así como a la cicatrización extrema de la misma (8, 9, 23, 26).

La identificación y el diagnóstico temprano son imprescindibles para modificar el curso clínico de esta enfermedad. El oftalmólogo general debe conocer los síntomas de la presentación, así como los hallazgos clínicos típicos del PCO. EL PCO se diagnostica generalmente en adultos mayores (60-70 años); sin embargo, se reporta un amplio rango de presentación desde los 20 hasta los 80 años de edad, con ligera prevalencia por el sexo femenino (5, 8). En el presente estudio la edad promedio de presentación fue de 71 años (rango, 47-85 años) similar a lo descrito en la literatura. De nuestros 8 casos, 7 fueron mujeres, similar a lo reportado por Foster en 1986, con 64% de sus casos siendo mujeres (relación hombre:mujer = 7:4) (8).

El PCO se puede presentar clínicamente sólo en los ojos, o como parte del espectro clínico del penfigoide de membranas mucosas (PCMM). En este último caso, su presentación está acompañada de manifestaciones extraoculares como afectación de la mucosa orofaríngea, nasofaríngea y genital, o bien, como afectación cutánea. En la presente serie, las manifestaciones conjuntivales fueron la afectación mucosa de presentación en todos los casos. El 50% de los pacientes presentó algún tipo de manifestación extraocular, siendo la más frecuentes las lesiones en la mucosa orofaríngea (50%), seguidas por lesiones en la mucosa nasal (37.8%) y finalmente, lesiones cutáneas (12.5%). Todas las manifestaciones extraoculares del PCMM estaban presentes al momento del diagnóstico en nuestros pacientes.



Fig. 6. Placa ulcerosa activa en la mucosa nasal de la paciente1 con PCO.

Sin embargo, no hay que olvidar que la principal manifestación clínica del PCMM es la afectación orofaríngea en aproximadamente 85-90.2% de los casos (1, 6, 7). Es por ello que el examen físico del paciente con sospecha de PCO debe incluir una adecuada valoración de otras mucosas, especialmente la mucosa orofaríngea, nasal y genital, e inclusive la valoración de lesiones cutáneas asociadas, así como un cuestionario exhaustivo por aparatos y sistemas (Figura 6).

Thorne y colaboradores realizaron una revisión comparando la presentación del penfigoide cicatrizal de membranas mucosas y el pseudopenfigoide (7). En su análisis de 123 pacientes con PCMM, 88.6% presentaban manifestaciones extraoculares en el estudio inicial, siendo la más frecuente la orofaríngea (90.2%), seguida de la conjuntiva (60.2%). En 39.8% de los casos no se encontró afectación conjuntival inicial, siendo la tasa de incidencia de enfermedad ocular 0.05 por persona-año en los primeros 5 años. A pesar de que reportes previos sugieren que los pacientes con PCMM extraocular generalmente no desarrollaban patología ocular (27, 28), la literatura reciente demuestra que la mitad de los pacientes con PCO abren el cuadro inflamatorio con alguna manifestación extraocular (7). Esto corresponde con lo encontrado en nuestra serie, en la cual la mitad de los pacientes ya presentaban manifestaciones extraoculares al momento del diagnóstico del PCO.

Los hallazgos clínicos del PCO, en cualquiera de sus formas, varían de acuerdo con el grado de afectación de la superficie ocular, éstos son la presencia de fibrosis conjuntival subepitelial en las etapas tempranas y la formación de anquiblefarón en las etapas avanzadas (1-3, 5-7). En este estudio, todos los pacientes presentaban cierto grado de formación de simblefarón con acortamiento de los fórnices. Inclusive, tres de ellos presentaban anquiblefarón en la pre-



**Fig. 7.** Ojo con PCO estadio-IV (Foster) con acortamiento fornix al extremo y formación de anquiloblefarón.

sentación inicial, correspondiendo ya al estadio-IV de Foster (Figura 7). La importancia de esto radica en que el diagnóstico del PCO en etapas avanzadas implica menor respuesta al tratamiento inmunosupresivo y un peor pronóstico visual. Lo que pudimos observar en esta serie de casos, es que previo al diagnóstico de PCO realizado en nuestro Centro, los pacientes recibieron un manejo inadecuado bajo diagnósticos erróneos, lo cual permitió la progresión de la enfermedad a los estadios avanzados. Es alarmante el hecho que en ninguno de los casos se sospechó siquiera el PCO como diagnóstico primario, lo cual habla del desconocimiento de la enfermedad por parte del oftalmólogo general.

Bartley Mondino reportó, en 1990, una tasa de progresión del PCO de 40-50% en estadio-I, 62-75% en estadio-II y 73-78% en estadio-III de su propia clasificación (29). Los pacientes en tratamiento con CYC presentaban menor progresión, 25%, 10% y 75% respectivamente; sin embargo, esto demostró que las etapas tardías no responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor (29). En el presente estudio, más de 90% de los ojos-paciente se presentaron en estadio-III y IV de Foster: 11 (68.75%) ojos se presentaron en estadio-III y 4 (25%) ojos se encontraban en estadio-IV. Sólo un (6.25%) ojo se encontraba en estadio-II y ninguno en etapa inicial (estadio-I). Esto implica la necesidad de concientizar al oftalmólogo de la existencia de esta enfermedad y de la urgencia de instaurar un tratamiento inmunosupresor oportuno y correcto. El diagnóstico y tratamiento temprano conllevarían a una mayor eficacia del tratamiento, una menor progresión de la enfermedad y una menor tasa de complicaciones oculares.

Otra manifestación clínica tardía asociada al PCO que se reflejó en esta casuística, fue la presencia de síndrome de ojo seco en grado moderado a grave. El problema de sequedad ocular es ocasionado principalmente por la destrucción de las glándulas lagrimales accesorias de Wolfring y Krause secundaria a la cicatrización extensa en los fondos de saco conjuntivales, así como por la obstrucción generada por la fibrosis conjuntival presente en el área donde se ubican los conductos excretores de la glándula lagrimal principal (8). La alteración del estado de lubricación y humectación

de la superficie ocular externa deriva en complicaciones tales como infecciones recurrentes y la metaplasia escamosa con queratinización de los epitelios conjuntivocorneales con la subsecuente pérdida de su función, traduciéndose todo ello en un pobre pronóstico visual y funcional de cualquier procedimiento quirúrgico realizado a estos pacientes con fines de rehabilitación visual (ej. trasplante de córnea).

La confirmación del diagnóstico de PCO se realiza mediante el análisis inmunohistológico del tejido afectado. Se ha descrito que hasta 60-80% de las biopsias conjuntivales son positivas, demostrando depósitos lineares de inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento en la membrana basal del epitelio (30). En todos nuestros pacientes, la confirmación del diagnóstico de PCO se realizó mediante una biopsia con análisis de inmunofluorescencia indirecta (IFA), la cual fue confirmatoria en todos los pacientes y sirvió además como justificante para el inicio de la quimioterapia inmunosupresiva. Para aquellos casos de PCO diagnosticado clínicamente, y en quienes la IFA resulta negativa, Power y cols. reportaron que el análisis inmunohistoquímico de la conjuntiva por medio de una técnica de inmunoperoxidasa (complejo avidin-biotina), aumenta la sensibilidad diagnóstica de PCO hasta en 83%, comparado con sólo el 52% con el uso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (31).

Por otra parte, existen pruebas serológicas para la detección de autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal del epitelio conjuntival de pacientes con PCO. Bekou y cols. desarrollaron un análisis inmunoenzimático (ELISA) para la detección de dichos anticuerpos, y al compararlo con otras pruebas establecidas, la sensibilidad de esta prueba fue superior a la inmuno-histoquímica "dot-blot" e inmunofluorescencia indirecta. Además se correlaciona con la severidad de la enfermedad y ofrece un factor pronóstico para el clínico (32).

En el presente estudio, no se realizaron pruebas serológicas dado a que hoy por hoy, el diagnóstico definitivo tanto del PCO como del PCMM se realiza con base en el análisis inmuno-histoquímico. Asimismo, las pruebas serológicas previamente mencionadas no están disponibles en nuestro medio y sólo se encuentran disponibles en unos cuantos laboratorios a nivel mundial.

El control de la inflamación es prioritario en el manejo de los pacientes con PCO. El manejo tópico con esteroides y otros antiinflamatorios no es suficiente para lograr este objetivo (8, 33, 34). Hasta 75% de los pacientes requiere tratamiento inmunosupresor sistémico. La justificación del uso de inmunosupresores sistémicos recae en la probable patogénesis autoinmune de esta enfermedad. Se han sugerido mecanismos celulares y humorales como elementos claves en el desarrollo del PCO (35-37).

Debido al riesgo de ceguera atribuible al PCO, se llevó a cabo un consenso internacional de PCMM el cual definió como "alto riesgo" a aquellos pacientes con afectación ocular. Se recomendó el manejo con prednisona (PRD) (1-1.5 mg/kg) y ciclofosfamida CYC sistémica (1-2 mg/kg), o alternativamente el uso de azatioprina AZA (1-2 mg/kg) o dapsona



(200 mg/día) (4). Debido a su efecto terapéutico inmediato, los corticosteroides continúan siendo el estándar de oro en el manejo inflamatorio agudo del PCO (4, 32, 38). El uso de esteroides a dosis inmunosupresoras debe ser cauteloso y limitado debido a la amplia gama de efectos adversos, locales y sistémicos atribuidos a su uso crónico. Los esteroides pueden ser empleados inicialmente a dosis 1 mg/kg/día y posteriormente disminuidos cada 1-2 semanas. Sin embargo, si su uso prolongado es requerido para mantener la remisión de la enfermedad, especialmente a dosis mayores a las fisiológicas (>10mg/día), se recomienda la adición de otro agente inmunosupresor (23). La función principal de los inmunosupresores como la CYC y la AZA, es actuar como sustitutos y ahorradores de los esteroides en el manejo a largo plazo del PCO. Existe un número limitado de estudios aleatorios, controlados, dobleciego, comparando el uso de los diferentes agentes terapéuticos. Por lo tanto, no existen niveles de medicina basada en evidencia establecidos para el uso de inmunosupresores para esta enfermedad. Es por ello que gran parte de las decisiones en el manejo del PCO y PCMM se basa en consensos de expertos (nivel de evidencia 5) (12).

El manejo de los pacientes en el presente estudio se determinó de acuerdo con la actividad inflamatoria, la etapa de presentación del PCO, las recomendaciones establecidas en el consenso de PCMM, y nuestra experiencia clínica. La mayoría de nuestros pacientes (93.75%) se presentó en estadios-III/IV de Foster, iniciando manejo inmunosupresor sistémico con AZA o CYC. No se utilizaron esteroides de entrada debido a la cronicidad del cuadro y al no presentar cuadro inflamatorio agudo que justificara su uso como primera opción. Se agregaron corticosteroides sistémicos en dos pacientes que no respondieron a la quimioterapia inmunosupresora inicial.

Todos los pacientes lograron control inflamatorio en el periodo de seguimiento clínico. En la presente serie de casos, no se registraron complicaciones relacionadas con el uso de los medicamentos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que tanto la AZA como la CYC se relacionan con efectos secundarios serios como lo son la supresión de médula ósea, hepatotoxicidad y cistitis hemorrágica, entre otras. Es necesario un estricto control serológico con biometrías hemáticas cada 4-6 semanas y pruebas de función hepática cada 12 semanas para el tratamiento con AZA, y creatinina sérica cada 2-4 semanas para el tratamiento con CYC, así como examen general de orina (23).

En conclusión, el PCO es una enfermedad inflamatoria rara, crónica, de origen autoinmune, cuya evolución natural puede traducirse en ceguera irreversible en las etapas avanzadas; por lo tanto, es importante el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno para la obtención de un adecuado control inflamatorio y para modificar el curso clínico de la enfermedad. La quimioterapia con dapsona, CYC y AZA es efectiva en la detención de la actividad inflamatoria si el tratamiento es iniciado oportunamente (9, 10). Foster y cols. reportaron que la CYC detuvo el proceso infla-

matorio y la progresión de la cicatrización en 91% de sus pacientes e inclusive se logró suspensión del tratamiento en 45% de ellos (8). Por lo tanto, el PCO es una enfermedad cuyo curso clínico puede ser modificado y cuya actividad inflamatoria puede ser controlada por periodos prolongados, estableciendo un estado de remisión de la enfermedad.

El diagnóstico es clínico y el oftalmólogo general debe considerar el PCO en el diferencial del paciente que se presenta con hiperemia conjuntival y prurito en forma crónica, sobretodo aquel paciente con enfermedad asimétrica que no responde adecuadamente al uso de esteroides tópicos. Es importante una adecuada revisión de la conjuntiva para detectar la presencia de fibrosis subconjuntival en las etapas tempranas, y acortamiento de fórnices y formación de simblefarón en las etapas más avanzadas.

Todos los pacientes con diagnóstico de PCO se consideran como parte de los PCMM de "alto riesgo"; por lo tanto, el manejo inicial debe incluir inmunosupresores sistémicos. Los medicamentos más utilizados son la PRD junto con un inmunosupresor como la CYC o AZA. La decisión final del manejo aún recae en la experiencia clínica del médico subespecialista. Desafortunadamente, en nuestra serie la gran mayoría de los pacientes se presentaron en etapas avanzadas, estadios-III/IV de Foster. Esto nos plantea el reto de la concientización de la existencia de la enfermedad en nuestra sociedad oftalmológica y el reconocimiento temprano de la misma.

## REFERENCIAS

1. Eschle-Meniconi E, Ahmad S, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16(5):303-307.
2. Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:435-439.
3. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23:579-592.
4. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ y cols. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138:370-379.
5. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981; 88:95-100
6. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:373-378.
7. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111(1):45-52.
8. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84:527-663.
9. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982; 89:340-353.
10. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:292-296.



11. Neumann J, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1991; 98:858-862.
12. Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid). Current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:93-103.
13. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA y cols. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2005; 112:1472-1477.
14. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of Ocular Membrane Pemphigoid with Immunosuppressive Drug Therapy. 2008; 115(12):2146-2152.e1. Epub 2008 Oct 18.
15. Saw VP, Dart JK, Rauz S y cols. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid: strategies and outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115:253-261.
16. Tellier Z. Intravenous immunoglobulin in eye involvement. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29:295-306.
17. Sami N, Letko E, Androudi S y cols. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular cicatricial pemphigoid. A long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111:1380-1382.
18. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003; 139:1051-1059.
19. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111:796-801.
20. Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT y cols. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology* 2005; 112:896-903.
21. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y y cols. Corneal reconstruction with tissue engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 2004; 351:1187-1196.
22. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N y cols. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:267-275.
23. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster SC. Consensus Panel on Immunosuppression for ocular disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 (4):492-513.
24. Rodríguez A, Foster CS. Valor Diagnóstico y Terapéutico de la Biopsia Conjuntival en las Enfermedades Inflammatorias Oculares Externas. *Rev Mex Oftalmol* 1995; 69(6):221-228.
25. Rodríguez, A. Experiencia del Tratamiento Inmunosupresivo e Inmunomodulador en Pacientes con Diversas Formas de Uveitis." *Enfermedades Inflammatorias Oculares. Contacto de Primera Vez.* Lopez Star EM, Martinez Castro F, Valdez Gonzalez T. (eds). Informed, SA, CV. México, D.F. 2006. Sección 3. Recursos Terapéuticos. pp. 215-241.
26. *Current Therapy in Dermatology.* Provost TT, Farmer ER eds. 2nd ed. Philadelphia, B.C. Decker; 1988:56-57.
27. Mobini N, Nagarawalla N, Ahmed AR. Oral pemphigoid. Subset of cicatricial pemphigoid? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:37-43.
28. Daya S, Simmons RK, Ahmed AR. Contemporary issues in the diagnosis of oral pemphigoid: a selective review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:424-430.
29. Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiforme. *Ophthalmology* 1990; 97:939-952.
30. Bernauer W, Wright P, Dart JK y cols. The conjunctiva in acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. *Ophthalmology* 1993; 100:339-346.
31. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Dutt JE, Foster CS. Increasing the Diagnostic Yield of Conjunctival Biopsy in Patients with Suspected Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1995; 102(8):1158-1163.
32. Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, Uter W, Schwietzke S, Hunziker T, Zouboulis CC, Schuler G, Sorokin L, Hertl M. Detection of laminin 5-specific auto-antibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by ELISA. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(4):732-740.
33. Axt M, Wever S, Baier G y cols. Cicatricial pemphigoid: a therapeutic problem. *Hautarzt* 1995; 46:620-627.
34. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers III Rs. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:987-1001.
35. Liu Z, Diaz LA, Troy JL y cols. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen BP 180. *J Clin Invest* 1993; 92:2480-2488.
36. Lazaroa Z, Yee C, Darling T y cols. Passive transfer of laminin 5 antibodies autoreactive T-cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1996; 98:1509-1518.
37. Budinger L, Borradori L, Yee C y cols. Identification and characterization of autoreactive T-cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998; 102:2082-2089.
38. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial Pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:571-591.