

CASUÍSTICA

PENFIGOIDE CICATRIZAL DE MUCOSAS

Dres. Gerónimo Alazard¹, Andrés Alza¹, Hernán Cantú¹, Marcelo Guagnini²

INTRODUCCIÓN

El penfigoide cicatrizal de mucosas (PC) es una enfermedad ampollosa crónica autoinmune que afecta predominantemente mucosas con afectación ocasional de la piel¹. Produce vesículas o ampollas que rápidamente se erosionan, curando con cicatriz residual. Puede afectar a cualquier mucosa, siendo las más frecuentes la mucosa oral (85%), donde se manifiesta como una gingivitis descamativa, y conjuntival (64%) donde origina erosiones que dan lugar a sinequias (cicatrices) que producirán ceguera. La afectación conjuntival puede ocurrir hasta 10 años antes que la afección de otras mucosas o la piel, o puede aparecer 20 años mas tarde que cualquier otra lesión. No suele haber ampollas en el resto de la piel aunque pueden presentarse de forma ocasional².

CASO

Un varón de 70 años consultó por ojo rojo, sensación de cuerpo extraño y odinodisfagia (úlceras nasofaríngeas en tratamiento con antimicóticos) de 6 meses de evolución. El paciente refirió haber realizado reiterados tratamientos con colirios combinados de antibióticos y glucocorticoides, pero no solo no respondió favorablemente, sino que se había agravado su signo-sintomatología. Tenía antecedentes patológicos de drogadicción, tabaquismo y alcoholismo.

Al examen presentaba bandas de simblefaron en fondo de saco conjuntival inferior, inyección conjuntival mixta y *break up time* acortado (fig. 1).

RESULTADOS

Una vez efectuada la biopsia incisional de conjuntiva tarsal, se realizaron los estudios histopatológicos y de inmunofluorescencia. El primero mostró una separación del epitelio de la membrana basal.

La inmunofluorescencia directa reportó una banda de IgG entre el epitelio y la membrana basal, patrón que corresponde a enfermedades tales como lupus eritematoso y penfigoide cicatrizal. Con los resultados anteriores se decidió la realización de exámenes inmunológicos

para descartar lupus eritematoso (anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN, células LE). Todos los valores se encontraban en los límites normales junto con la VDRL negativo que se había indicado previo a la toma de la biopsia. De esta manera pudimos pensar en el diagnóstico del paciente como penfigoide cicatrizal ocular.

Una vez definido el diagnóstico se procedió a realizar el tratamiento conjuntamente con el servicio de dermatología, el cual consistió en el uso de ciclosporina 2% en colirio por vía tópica y azatioprina en tratamiento sistémico por vía oral.

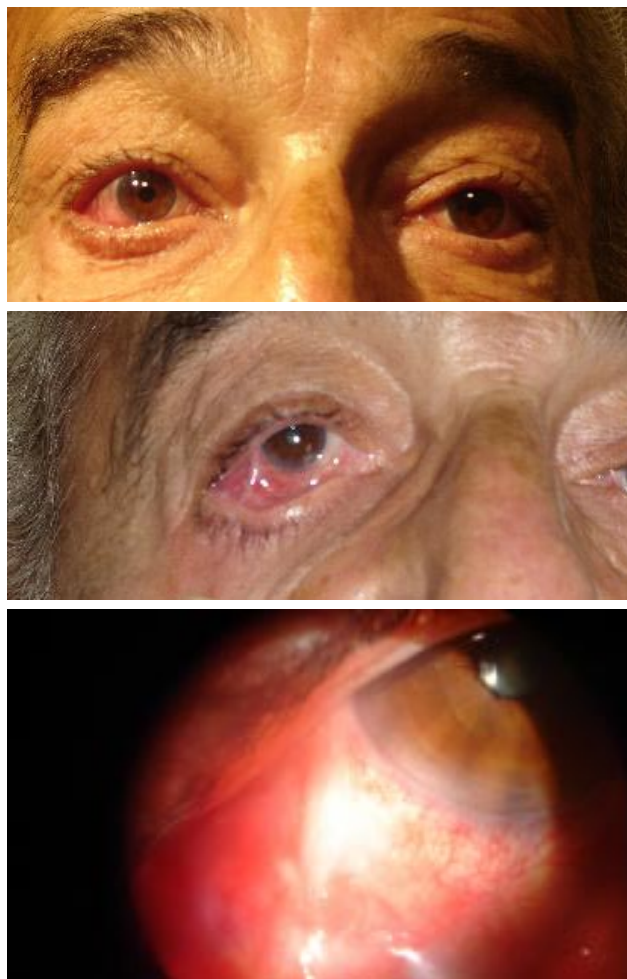


Figura 1. Paciente presentando bandas de simblefaron en fondo de saco conjuntival inferior, inyección conjuntival mixta y *break up time* acortado.

¹ Servicio de Oftalmología del Hospital Privado de Comunidad.

² Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata, Argentina.

E-mail: geronimoalazard@yahoo.com.ar

Al cabo de pocas semanas de tratamiento se logró una notable mejoría clínica, con menos molestias e irritación y disminución de la inyección conjuntival, así como resolución de sus úlceras orales y nasales.

DISCUSIÓN

Es una enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por ampollas recurrentes o bullas de las membranas mucosas y la piel, con tendencia a la formación de cicatriz³. Es más frecuente alrededor de los 65 años. Afecta 2 a 3 veces más a mujeres que a hombres. La cicatrización puede ocurrir en mucosa oral, nasal, esofágica, uretral, vaginal y anal⁴.

Epidemiología

El penfigoide cicatrizal (PC) probablemente no es realmente tan raro como las tablas de incidencia publicadas indican. Estas suponen que la incidencia de PC está entre 1 cada 12.000 y 1 cada 60.000 pacientes oftalmológicos. Pero estas cifras estiman la incidencia de PC relativamente avanzado. El diagnóstico de este desorden en sus fases tempranas es difícil y en la mayoría de los casos no se reconoce como PC hasta que ellos alcanzan lo que nosotros podríamos categorizar como fase III de la enfermedad. Hay, por consiguiente, pacientes en fase I y II aun no diagnosticados como PC¹.

Muchas publicaciones dicen que el PC es una enfermedad de personas ancianas, con una edad media entre 60 y 70 años, pero podemos afirmar que el PC puede empezar en la tercera década de vida.

Histología

La muestra se debe tomar de mucosa no ocular, a fin de no reactivar la enfermedad.

Histológicamente, las lesiones conjuntivales muestran cicatrización, inflamación crónica, perivasculitis y metaplasia pavimentosa epitelial; la participación de mastocitos en la inflamación es sorprendentemente grande.

Patogénesis

Se produce por una interacción antígeno-anticuerpo-complemento a nivel de la membrana basal epitelial. En todos estos pacientes se encuentran ANA en la mem-

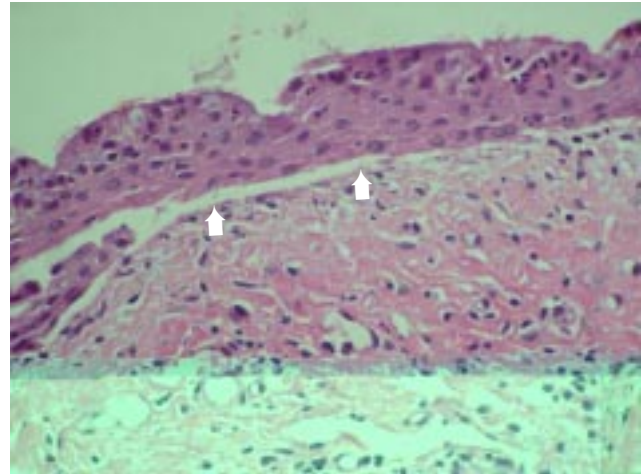


Figura 2. Corte histológico de mucosa conjuntival teñido con hematoxilina-eosina a 16X que muestra separación del epitelio de su membrana basal.

brana basal conjuntival empleando radioinmunoanálisis⁵.

El penfigoide cicatrizal ocular (PCO) es claramente una enfermedad autoinmune con predisposición genética y probablemente un desencadenante medioambiental que activa la enfermedad. Se ha informado un aumento en la frecuencia de los HLA-DR4 y HLA-Dqw3 en PCO de pacientes y familiares. Se ha determinado que el gen que proporciona susceptibilidad a desarrollar PCO es el gen HLA-DQw7⁶.

El desencadenante medioambiental que estimula al individuo genéticamente susceptible para desarrollar PCO puede ser microbiano (sospechamos que esto es así para el PCO idiopático) o puede ser químico, como en el caso del llamado droga-inducido o pseudo-PCO que se desarrolla en algunos individuos expuestos a practolol o a una variedad limitada de medicamentos oculares. Los pacientes con pseudo-PCO llevan el mismo gen de susceptibilidad (HLA-DQw7), pero los autoantígenos en estas dos formas de PCO son diferentes. Se ha identificado una proteína de 205-kd en la membrana basal conjuntival y en la epidermis así como el antígeno del PCO idiopático y hemos encontrado pacientes con pseudo-PCO ligados a proteínas de 97 y 290 kd en conjuntiva y epidermis, y proteínas de 150, 290 y 400 kd en dermis.

Pueden encontrarse auto-anticuerpos cuando la enfermedad está activa. El compromiso de la membrana basal epitelial por los autoanticuerpos pone en movimiento un complejo impresionante de caracteres participantes. Los linfocitos T CD4 superan en número a los LTCD8 (supresor) en la población de células inflamatorias que se desarrollan en la sustancia propia de la conjuntiva. Las células plasmáticas, histiocitos, y mastocitos están presentes en gran cantidad, y varias citoquinas se elaboran en estas células⁷.

Tabla 1. Causas de cicatrización conjuntival.

Penfigoide cicatrizal	Esclerosis sistémica progresiva
Síndrome Stevens-Johnson	Síndrome Sjögren
Conjuntivitis atópica	Sarcoidosis
Conjuntivitis rosácea	Quemadura química
Conjuntivitis por adenovirus	Trauma
Conjuntivitis diftérica	Necrólisis epidérmica tóxica
Tracoma	Epidermolisis bullosa actínica
Pénfigo vulgar	Dermatitis herpetiforme
Porfiria cutánea tarda	Eritroderma ictiosiforme congénita

Recientemente ha sido demostrada la combinación del factor de crecimiento del tejido conectivo y el factor transformador del crecimiento⁸.

Sin embargo, el resultado de esto son el daño epitelial de la córnea, la conjuntiva, las glándulas de Meibomio, y el traumatismo por triquiasis que se desarrollan como consecuencia de la fibrosis subepitelial resultante.

DIAGNÓSTICO

Existen tres criterios diagnósticos: clínico, histopatológico e inmunofluorescencia.

El diagnóstico temprano de PCO es sumamente importante, dada la historia natural de la enfermedad y la confusión potencial en la diferenciación de otras causas de conjuntivitis cicatrizal crónicas (tabla 1). El diagnóstico clínico requiere confirmación inmunohistoquímica (inmunoreactantes en la membrana basal epitelial) previa a la institución de la terapéutica.

Manifestaciones oculares

El penfigoide cicatrizal ocular (PCO) es una enfermedad generalmente bilateral. Los síntomas iniciales son similares a aquéllos de cualquier conjuntivitis crónica e incluyen irritación, quemazón y epifora.

Comienza como una conjuntivitis papilar con hiperemia conjuntival difusa. Luego se forman ampollas conjuntivales que al romperse dejan úlceras y forman seudomembranas. Tardíamente, debido a la inflamación crónica, se produce fibrosis subepitelial y retracción conjuntival.

Una secreción mucopurulenta hace pensar en una blefaroconjuntivitis bacteriana complicada. El daño del epitelio corneal lleva a la sensación de cuerpo extraño, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

El simblefaron, bandas de fibrosis que pasan entre el párpado y la conjuntiva bulbar, compromete inicialmente el fornix inferior y se demuestra tempranamente tirando el párpado inferior hacia abajo y haciendo mirar al paciente hacia arriba¹.

El PCO puede asociarse con ojo seco. La fibrosis bajo el epitelio conjuntival puede causar la oclusión de los conductos lagrimales y glándulas accesorias, llevando a una disminución de la secreción de lágrimas. La disminución de células productoras de mucina puede contribuir a un film lagrimal inestable. Las cicatrices conjuntivales generan lagofthalmos con pestañeo anormal y exposición, entropión, triquiasis y distriquiasis. Todos estos factores pueden causar daño del epitelio de la superficie ocular.

Las bullas de córnea y conjuntiva han sido descritas pero raramente se observan, quizás porque se rompen prontamente debido a la acción de pestañeo de los párpados. El daño del epitelio corneal se produce como resultado del entropión con triquiasis, el lagofthalmos con pestañeo anormal y exposición, y una película lagrimal inestable. Esto puede complicarse con infiltra-



Figura 3. Estadios del penfigoide cicatrizal. **A)** Estadio I, mostrando 25% o menos de encogimiento del fornix conjuntival. **B)** Estadio II, mostrando 25% a 50% de encogimiento conjuntival. **C)** Estadio III que muestra encogimiento conjuntival de aproximadamente 75%. El fornix inferior se halla casi borrado. El fornix superior poco profundo todavía está presente. **D)** Estadio IV, mostrando eliminación fornix conjuntival¹.

dos bacterianos y úlceras. Los factores que favorecen el desarrollo de queratitis microbiana incluyen los corticosteroides tópicos, lentes de contacto blandas, triquiasis, cirugía de córnea, lagofthalmos, y meibomitis. La neovascularización de la cornea puede desarrollar un pannus o pseudopterigión⁹.

Curso de la enfermedad ocular

El penfigoide cicatricial generalmente tiene un curso crónico, caracterizado por encogimiento progresivo de la conjuntiva. En la fase final de esta enfermedad al ojo le faltan las lágrimas y se han borrado los fórnices conjuntivales; se observa anquiloblefaron, y queratinización epitelial de la superficie ocular. Los episodios de actividad de la enfermedad aguda pueden interrumpir este curso progresivo crónico y pueden producir encogimiento rápido de la conjuntiva. La activi-



Figura 4. Penfigoide cicatrizal de mucosas en fase terminal donde observamos disminución de la hendidura palpebral y anquiloblefaron con derrame de la fluoresceína.

dad aguda de la enfermedad puede ser precipitada por procedimientos quirúrgicos, incluso la biopsia conjuntival, la lisis del simblefaron, procedimientos de oculoplástica en los párpados, y extracción de catarata. Las manifestaciones agudas consisten en úlceras conjuntivales localizadas o difusas, hiperemia conjuntival severa y edema.

Estadios de la enfermedad

Al evaluar a un paciente con PCO debemos determinar la magnitud del encogimiento conjuntival que ha tenido lugar. Las posiciones más útiles para el examen y fotografía incluyen mirada ascendente con el párpado inferior retraído y mirar hacia abajo con el párpado superior retraído. Los estadios de Mondino y Brown están basados en el porcentaje de encogimiento conjuntival (fig. 3).

Los estadios de Tauber y Coworkers describen la destrucción conjuntival, como sigue:

Fase 1. Penfigoide cicatrizal con conjuntivitis cicatrizal, y áreas de estrias finas de fibrosis subepitelial, pero sin evidencia de retracción de la conjuntiva.

Fase 2. Penfigoide cicatrizal con borramiento del fornix y fibrosis subepitelial sin la formación de sinalefaron franca.

Fase 3. La retracción conjuntival continúa y desarrolla un sinalefaron franco.

Fase 4. La retracción progresiva de la conjuntiva produce triquiiasis, distriquiiasis y queratopatía, con compromiso de glándulas de Meibomio y conductos lacrimales y la producción de un ojo totalmente seco.



Figura 5. Foto anterior bajo Biomicroscopía donde se visualiza un pénfigoide cicatrizal de mucosas en fase terminal con queratinización y sequedad de la superficie ocular asociada a anquilobléfaron y abundantes secreciones mucosas, producto de la destrucción de las células caliciformes y obliteración del fórnix. En un intento reconstructivo de la córnea se observa una queratoplastia penetrante limitada por un halo blanquecino de cicatrización.

TRATAMIENTO

La queratocojuntivitis *sicca* se debe tratar agresivamente. Son necesarios lubricantes en ungüento sin preservantes aplicados a una frecuencia suficiente para mantener una adecuada lubricación de la superficie y protección (cada 2 a 4 horas y a la hora de acostarse). Lágrimas artificiales sin conservantes empleadas entre el ungüento. Retinoide en ungüento aplicado de forma tópica (0,01% tretinoína) una o dos veces al día.

La blefaritis crónica y meibomitis se tratan con higiene vigorosa y doxiciclina 100 mg una o dos veces por día por vía oral¹⁰. La expresión manual de glándulas de meibomio tapadas debe realizarse en el momento de cada evaluación. La colonización microbiana de las glándulas de meibomio por cualquier organismo, incluso *Staphylococcus*, se trata con agentes antimicrobianos tópicos o sistémicos apropiados. El tratamiento inmunosupresor tópico se realiza con ciclosporina al 2% en combinación con glucocorticoides tópicos.

La quimioterapia para casos que son sumamente activos y rápidamente progresivos se empieza con prednisona 1 mg/kg y ciclofosfamida 2 mg/kg/día². La dosis de ciclofosfamida se ajusta según la respuesta terapéutica, la respuesta de la médula ósea, y la tolerancia a la droga. La prednisona se reduce gradualmente, con una interrupción a días alternos que se dosifica por 8 a 12 semanas y reducción subsiguiente e interrupción por 4 a 6 meses. Recomendamos mantener a los pacientes en quimioterapia por un mínimo de 1 año.

Se usan dapsona y prednisona para casos que son menos activos y lentamente progresivos. La dosis diaria inicial de dapsona que debe emplearse es 1 mg/kg; la dosis máxima es 200 mg/día. Debemos seguir a nues-

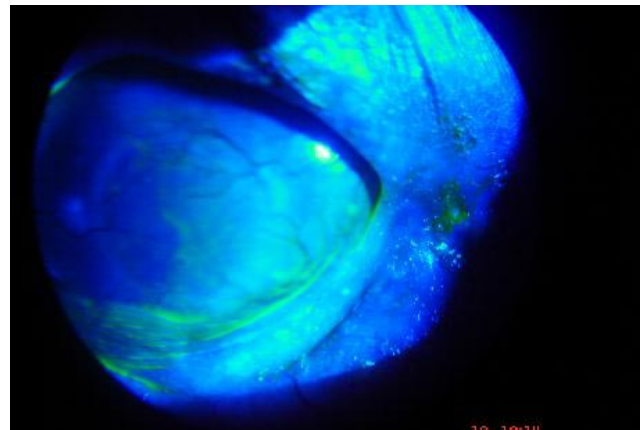


Figura 6. Observamos la misma foto anterior pero bajo la luz azul de la lámpara de hendidura.

Tabla 2. Clasificación, manifestaciones, histología y tratamiento del penfigoide cicatrizal.

Clasificación	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
1. Pénfigo vulgar vegetante foliáceo eritematoso paraneoplásico	Afecta piel Mortal sin tratamiento	Inmunocomplejos entre el cemento intercelular del estrato epidérmico (desmosomas). AP: acantólisis IF: patrón reticular	Lubricación Inmunosupresión tópica y sistémica (GCC, ciclosporina y dapsona) Monitoreo por toxicidad por drogas
2. Penfigoide	Afecta mucosas No compromete la vida	Inmunocomplejos y complemento a nivel de la membrana basal subepitelial AP: ampollas subepiteliales IF: patrón lineal	Idem pénfigo
3. Pseudopenfigoide	Afección ocular exclusiva Autolimitada al suspender la droga	Anatomopatológico indistinguible del penfigoide. IF: negativa o inespecífica desencadenante	Suspender droga desencadenante

AP: anatomopatología, IF: inmunofluorescencia

tros pacientes que están en tratamiento con dapsona tan cuidadosamente como aquéllos que están con ciclofosfamida. La hemoglobina, hematocrito, y recuento de reticulocitos, así como el recuento de blancos, son parámetros importantes a supervisar en estos pacientes. Normalmente aceptamos un grado bajo de hemólisis si la dapsona está logrando una respuesta terapéutica adecuada. Sin embargo, la reticulocitosis debe compensar adecuadamente tal hemólisis. Un hematocrito bajo es inaceptable¹.

Aproximadamente 70% de pacientes responderá bien a la dapsona. Una proporción grande de éstos recaerá dentro de 6 meses de la suspensión de dapsona. Debemos tratar a estos pacientes con metotrexato o azatioprina a 2 mg/kg como dosis inicial, como agente de segunda elección para 30% de pacientes que no responden adecuadamente a la dapsona¹.

Algunos autores han defendido el tratamiento quirúrgico en el estadio temprano o "húmedo" (*moist*) de la enfermedad: la tarsectomía para la corrección del entropión, peritomía para proporcionar una barrera avascular contra la vascularización de la córnea, queratectomía superficial para remover la córnea vascular y la cicatriz, e incisión del fornix para liberar el sinalefaron. Todos estos acercamientos no sólo fallarán sino que de hecho harán empeorar la enfermedad si el paciente no es adecuadamente inmunosuprimido antes de la cirugía. La membrana mucosa puede ser beneficiosa en los casos de entropión cicatricial y la queratinización marginal asociadas con esta enfermedad. Los lentes de contacto y cáscaras con uso concomitante de lubricantes pueden ayudar en la fase crónica, seca, de la enfermedad con compromiso corneal¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Mondino BJ, Hovanessian JA, BullousUP. *Diseases of the skin and mucous membranes. Cicatricial pemphigoid. Duane's clinical ophthalmology on Cd-Rom.* 2003. 4: 12.
- Vincent S, Lilly G, Baker K. *Clinical, historic, and therapeutic features of cicatricial pemphigoid. A literature review and open therapeutic trial with corticosteroids. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:453-9.
- Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. *Mucous membrana pemphigoid and pseudopenphigoid. Ophthalmology* 2004;111:45-52.
- Kanski JJ. *Conjunctivitis en las enfermedades mucocutáneas. Oftalmología Clínica. 4ª edición. Editorial Harcourt* 2000; 3: 64-6.
- Siegel M, Anhalt G. *Direct immunofluorencence of detached gingival epithelium for diagnosis of cicatricial pemphigoid. Report of five cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 296-302.
- Yunis J, Mobini N, Good R et al. *Common major histocompatibility complex class II markers in clinical variants of cicatricial pemphigoid. Proc Natl Acad Sci USA* 1994. 91:7747-51.9.
- Razzaque MS, Foster CS, Razzaque A. *Effects of IL-4 on conjunctival fibroblasts: possible role in ocular cicatricial pemphigoid. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3417-23.
- Razzaque MS, Foster CS, Razzaque A. *Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1998-2003.
- Krachmer JH, Mannis MJ, Holland D, Palay D. *Cornea text & color atlas on CD-ROM. Editorial Mosby. 2001 (71: cicatricial pemphigoid).*
- Mallon E, Wojnarowska F. *Cicatricial pemphigoid presenting with unusual palmar involment successfully treated with a combination of nicotinamide and tetracycline. Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 526-30.
- Barabino S, Rolando M. *Amniotic membrana transplantation elicits goblet cell repopulation alter conjunctival reconstruction in a case of severe ocular cicatricial pemphigoid. Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 68-71.