

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Gustavo Nasswetter
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 16 – Noviembre 2020

EDITORIAL

100 Llevar a la práctica el porqué

OSTEOINMUNOLOGÍA

101. Comunicación inevitable entre el tejido óseo y el sistema inmune: osteoinmunología
María S. Larroudé, Juan J. Scali.

ESPONDILOARTRITIS

108. El edema óseo en resonancia magnética y las espondiloartritis
Fernanda Caillava, Gabriel Aguilar.

PENFIGOIDE OCULAR CICATRIZAL

114. Penfigoide ocular cicatrizar. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo actual
Ariel Schlaen, Juliana Montoya, Milagros Heredia, Carla Fico seco, Lucia Dominguez.

ENCEFALITIS LÍMBICA EN PEDIATRÍA

121. Encefalitis límbica en pediatría: caso clínico y revisión de la literatura
Pablo García Munitis, Paula Delgado, Ana Graziano, Natalia Arrospide,
Juan Ves Losada, Mariela Bugaltier, Walter Barbosa.

ESPONDILOENCONDRODISPLASIA

127. Espondiloencondrodisplasia, una causa de autoinmunidad monogénica.
Reporte de caso clínico
Ana L. Tolín, Jesica Trigu y, Sonia M. Peña, Celeste Ballester.

COVID-19 PULMONAR Y GRAVE

133. COVID-19 pulmonar y grave: de la inmunopatología a la terapéutica
Rubén D. Paz.

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS

140. Año 2020



<https://autoinmunidad.wixsite.com/website>

COMIENZE TEMPRANO CON EL ABORDAJE COMPLETO DE COSENTYX^{®*‡}

Primer tratamiento biológico completamente humano que bloquea selectivamente la IL-17A para sus pacientes con¹⁻⁷:



PSORIASIS



**ARTRITIS
PSORIÁSICA**



**ESPONDILITIS
ANQUILOSANTE**

Cosentyx[®] cuenta con **AMPLIA EXPERIENCIA CLÍNICA** y del **MUNDO REAL**.⁷⁻⁹



+10 AÑOS
de estudios clínicos
de todo el mundo¹



+100 estudios
clínicos⁸



+340.000
pacientes tratados⁹

* El Abordaje Completo de Cosentyx[®] se define como la eficacia en la piel y sus múltiples manifestaciones (ungueal, cuero cabelludo y psoriasis palmoplantar), cómo así también la eficacia en los 6 dominios de la Artritis Psoriásica (APs), controlando el daño estructural irreversible y mejorando la calidad de vida.^{7,12-14}

‡ Cosentyx[®] funciona temprano como lo demuestran los resultados superiores de primera línea frente a Stelara[®] en la semana 16, y confirmado por evidencia del mundo real a un año.^{10,11}

Referencias: **1.** B1. Miossec P, et al. Nat Rev Drug Discover 2012;11:763-76. **2.** Lories RJ, McInnes IB. Nat Med. 2012;18:1918-9. **3.** Kehl AS, et al. Arthritis Rheumatol. 2016;68:312-22. **4.** Smith JA, Colbert RA. Arthritis Rheumatol 2014;66:231-41. **5.** Beaten D, et al Arthritis Rheumatol 2013;65:12-20. **6.** Beaten D, et al N Engl J Med 2015;373:2534-48. **7.** Último prospecto aprobado por ANMAT. **8.** Clinicaltrials.gov. Los ensayos activos incluyen todos aquellos que se enumeran como reclutamiento, activos pero no reclutados, inscritos por invitación y aún no reclutados y completados. Esta lista excluye todos los ensayos enumerados como suspendidos, finalizados y retirados. **9.** Novartis data on file. Patient numbers since launch of Cosentyx: >340 thousands patients. Mar 2020. **10.** Ho V et. Al. 27th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. 12-16 September 2018. Paris, France. Poster P2083 **11.** Thaçi D et al. J Am Acad Dermatol. 2015;73(3):400-409 **12.** Mease PJ, et al. Arthritis Rheumatol 2018; 70 (suppl10). Abstract 2568. **13.** Baraliakos X, et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). Abstract 2880. **14.** Reich K, et al. Br J Dermatol. 2018 Oct 26. doi: 10.1111/bjd.17351

Material para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.



Múltiples enfermedades inmunomediadas comparten un factor común: el TNF alfa ¹

HUMIRA[®] está aprobado para controlar la inflamación en

16 indicaciones, más que cualquier otro biológico disponible ^{2,3}



* Uveítis no infecciosa no anterior.

Referencias

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244-279.
- Humira Ped DI-2018-1485-APN-ANMAT#MS. Humira AC 20 DI-2018-2043-APN-ANMAT#MSYDS. Humira AC 40 DI-2018-929-APN-ANMAT#MSYDS. Humira AC 80 DI-2018-918-APN-ANMAT#MSYDS **3.** AbbVie Data on File.

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

Doctor en Medicina (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Profesor de Reumatología (UNLP).
Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Juan J. Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo.
Maestro de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. C. G. Durand.
Codirector del Curso Superior
de Especialización de Reumatología.
SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Subjefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnóstico por
Imágenes. Ecografía músculo-esquelética en enfermeda-
des reumáticas. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina
de Reumatología (SAR) y del Comité Científico.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro – Editor

Profesor de Medicina. Universidad de
Buenos Aires (UBA), Argentina.
Chair, Assembly of International Governors,
American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova
Hospital de Clínicas José de San Martín

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria
Becaria adjunta en Psoriasis
Hospital de Infecciosas F. J. Muñoz

Geraldina Rodríguez Rivello

Hospital Prof. Alejandro Posadas.
El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.
Hospital San Juan de Dios.
Ramos Mejía. Pcia. de Buenos Aires.

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Diagnóstico por Imágenes

Gabriel Aguilar – Editor

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes
Jefe del Área de Imágenes Musculoesqueléticas.
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes.
Subespecialista en Imágenes Musculoesqueléticas.
Médica Staff del Área de
Imágenes Musculoesqueléticas.
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

María M. Katsicas – Editora

Médica Reumatóloga
Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolin

Servicio de Inmunología.
Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan.

Carlos E. Perandones – Editor

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires.
Fellow del American College of Physician (FACP).
Jefe de Reumatología de FLENI
Jefe de Reumatología de la Fundación Favalaro

Secretaría de Redacción

Sabrina Valeria Porta

Médica Especialista en
Clínica Médica y Reumatología
Servicio de Reumatología y Colagenopatías,
H.G.A. Dr. José M. Ramos Mejía
Consultorio Reumatología-Obstetricia
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/Medicina
Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de
Buenos Aires.

María Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología.
Clínica A.M.E.B.P.B.A.

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario en Neumonología
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos
Especialistas en Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.
Presidente de la Sociedad Argentina
de Neumonología - AMA.

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñoz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

Médico Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología.
Subdirector de la carrera de Especialista
en Alergia e Inmunología.
AAIBA Ministerio de Salud de la Nación.
Secretario General de Asociación de Asma Alergia e
Inmunología Buenos Aires (AAIBA).

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

Médico Oftalmólogo
Subjefe de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Jefe de la Sección de Uveítis.
Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga.
Médica de planta de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga.
Hospital Universitario Austral.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Fellowship de Uveítis en el
Hospital de Clínicas José de San Martín.

MÁS ALLÁ DEL TRATAMIENTO HABITUAL¹



DOLOR



Mejoría del dolor estadísticamente significativa vs. adalimumab + MTX desde la 2ª semana (VAS 0-100)¹

FUNCIÓN FÍSICA



Función física mejorada (HAQ-DI) vs. adalimumab + MTX²

FATIGA



Mejoría significativa en fatiga (FACIT-F)³

RIGIDEZ MATUTINA DE LAS ARTICULACIONES



Mejoría significativa en la rigidez matutina (diario del paciente)¹

Referencias: 1. Prospecto resumido Olumiant®. 2. Taylor P, Keystone E, Van Der Heijde D, et al. *N Engl J Med* 2017; 376:652-62 (Supplementary appendix). 3. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Abstract No. THU0609. EULAR 2016. London, England.

OLUMIANT® BARICITINIB comprimidos recubiertos 2 mg y 4 mg. INDICACIONES: OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. OLUMIANT se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. OLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes >75 años de edad, pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis. **Insuficiencia renal:** La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. **Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** No se recomienda el uso de OLUMIANT en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min o con insuficiencia hepática severa. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Infecciones: Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT. No se debe administrar OLUMIANT a pacientes con TBC activa. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN <1 x 10⁶ células/L, un RAL <0,5 x 10⁶ células/L o hemoglobina <8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente. En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes >65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio. Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre con respuesta a la terapia con estatinas. En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) y >10 x límite superior normal (LSN). El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. OLUMIANT está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. OLUMIANT no se debe utilizar durante la lactancia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. **REACCIONES ADVERSAS:** náuseas, infecciones, elevación de los niveles de transaminasas, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, CPK. En los ensayos controlados se observaron casos de trombocitosis y neutropenia. **PRESENTACIONES:** OLUMIANT comprimidos recubiertos de 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 28 comprimidos recubiertos. **Información completa para prescribir incluida en monografía de producto distribuida por nuestros Representantes de Venta.**

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.

Gustavo Citera. Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA

Horacio di Fonzo. Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA

Kumiko Eiguchi. Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

José A. Maldonado Cocco. Doctor en Medicina. Profesor Consulta de Reumatología.

Pablo Mannucci Walter. Especialista en Inmunología y Reumatología. Médico de planta del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología del Hospital Alemán. Director Médico del Centro Médico Aprillus. Vocal titular de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunología.

Marcelo Melero. Doctor en Medicina. Profesor Consulto Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Carlos Mosca. Médico Consulto Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulto de Neumología. UBA.

Gustavo Nasswetter. Director de la carrera de Medicina Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA.

Domingo Palmero. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumología UBA y USAL

Juan E. Perea. Doctor de la UBA. Profesor Consulto Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.

Eduardo A. Rodríguez. Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.

Enrique R. Soriano. Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Comité Asesor Científico Local

Alberto Allievi. Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes. SAR

María T. Apaz. Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.

Cristina Battagliotti. Reumatóloga. Jefa de Reumatología del Hosp. de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe.

Verónica Bellomio. Reumatóloga. Hosp. Ángel C. Padilla. Tucumán.

Eleonora Bresan. División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín

Emilio Buschiazio. Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

Gustavo Casado. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.

Luciana Casalla. Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.

Federico Ceccato Garay. Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.

María A. Cusa. Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.

Diana Dubinky. Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.

Graciela Espada. Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

Mercedes García. Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Rodrigo García Salinas. Coordinador de Reumatología. Hospital Italiano de La Plata.

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

Amelia Granel. Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.

Julio Hofman. Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.

Margarita Landi. Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.

Daniela Lobianco. Jefa de Residentes de Cardiología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Sebastián Magri. Reumatología y Autoinmunidad. Hospital Italiano de La Plata. Cátedra de Patología B. FCM. UNLP

Marta Mamani. Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

María J. Molina. Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.

Fabiana Montoya. Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Soledad Retamozo. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).

Santiago Ruta. Reumatólogo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Adrián Salas. Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.

Verónica Saurit. Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.

Marina Scolnik. Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Anastasia Secco. Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Fernando Sommerleck. Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.

Oswaldo Castañeda. Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.

Maurizio Cutolo. Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia

Claudio Galarza-Maldonado. Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.

Gladys G. Leon Dorantes. Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICYE) Secretaría de Salud, Guerrero. Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

Iain Mc Innes. Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.

Ricardo Romitii. Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil

Georg Schett. Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

Shoenfeld Yehuda. Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.

Moncef Zouali. Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - 2°. 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.

Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunoofthalmología.

Enfermedad autoinmune: Penfigoide ocular cicatrizal.

Recibido 26/10/2020

Aceptado 16/11/2020

Penfigoide ocular cicatrizal. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo actual

*Ocular Cicatricial Pemphigoid. Clinical Manifestations, Diagnosis and Current Management*Ariel Schlaen^{1,2}, Juliana Montoya^{1,2}, Milagros Heredia^{1,3}, Carla Ficoseco¹, Lucia Dominguez¹.

Resumen

El penfigoide ocular cicatricial es una enfermedad crónica, bilateral, y progresiva, de etiología autoinmune, en la que se observan depósitos de autoanticuerpos en el epitelio de la membrana basal de las mucosas. Se considera un subtipo del penfigoide de las membranas mucosas (PMM), una dermatosis bullosa, caracterizada por ampollas en diferentes tejidos mucosos como nariz, boca, tracto respiratorio, y genitales. El compromiso ocular en estos casos se encuentra en un 70% de los pacientes con PMM. En contrapartida, el compromiso ocular sin manifestación sistémica se observa hasta en un tercio de los pacientes. Las manifestaciones oftalmológicas inician de forma asimétrica con una conjuntivitis que progresa hacia la fibrosis, provocando insuficiencia de la superficie ocular, y complicaciones inflamatorias e infecciosas, así como una pérdida visual potencialmente devastadora. El diagnóstico oportuno, con un abordaje interdisciplinario y un tratamiento sistémico adecuado, son sumamente importantes y requieren un alto nivel de experiencia, ya que esta condición puede ser extremadamente difícil de identificar y tratar.

Palabras claves: : penfigoide ocular cicatrizal, tratamiento inmunosupresor, conjuntivitis crónica, superficie ocular, penfigoide de las membranas mucosas.

Abstract

Ocular cicatricial pemphigoid is a progressive, bilateral, chronic disease, of autoimmune etiology, in which autoantibody deposits are observed in mucosal basement membranes. It is regarded as a mucous membrane pemphigoid subtype, a bullous dermatitis, characterized by blistering in mucosal tissues of nose, mouth, respiratory tract, and genitalia. As a counterpart, ocular involvement without systemic manifestations is observed up to one third of the patients. Ophthalmological presentation is asymmetric, with a conjunctival inflammation which evolves to fibrosis, leading to an ocular surface insufficiency, and infectious and inflammatory complications, as well as a potentially devastating visual loss. A timely diagnosis, with an interdisciplinary approach and a suitable systemic treatment, are pivotal and they require a high level of experience, since this condition may be extremely difficult in identifying and treating.

Keywords: Ocular cicatricial pemphigoid, immunosuppressive treatment, chronic conjunctivitis, ocular surface, mucous membrane pemphigoid.

1. Hospital Universitario Austral, Derqui-Pilar, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina
3. Hospital Alemán, CABA, Argentina

Ariel Schlaen

ariel.schlaen@gmail.com

Juliana Montoya

juliana2094@gmail.com

Milagros Heredia

miliheredia@hotmail.com

Carla Ficoseco

ficosecocarla@gmail.com

Lucia Dominguez

lu_dominguez21@hotmail.com

Conflicto de intereses :
Los autores manifiestan que no existen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:**Dr Ariel Schlaen**

Arenales 981 2do. piso

C1061AAE CABA, Argentina

Correo: ariel.schlaen@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El penfigoide ocular cicatrizal (PCO), se observa como una forma primaria ocular del penfigoide PMM, enfermedad autoinmune que involucra uno o todos los tejidos de membrana mucosa con o sin compromiso de piel (1, 2). Su característica son lesiones ampollas, con depósito de inmunoglobulinas en la membrana basal (3). Por su compromiso sistémico es potencialmente mortal y puede causar ceguera (2). Las primeras descripciones de compromiso ocular se acreditaban como un subtipo más del pénfigo, enfermedad también autoinmune, caracterizada por ser una dermatosis ampollosa epidérmica con diferentes subtipos, sin embargo Lever y col (4), reportaron la diferenciación histológica, con la ausencia de acantólisis y el compromiso subepitelial del penfigoide, separándose de los subtipos del pénfigo (4,5).

El compromiso ocular se considera infrecuente, entre 1 en 12.000 a 1 en 60.000 personas, predominio en mujeres 2:1, mayores de 60 años (2, 6). Sin embargo, las cifras se concentran en pacientes con etapas más avanzadas de la enfermedad, lo que podría subestimar la incidencia real (1). A nivel ocular se presenta una respuesta inflamatoria conjuntival, con diferentes grados de progresión. Puede observarse fibrosis subtarsal, acortamiento de fondos de saco, entropión cicatricial, obstrucción cicatricial de los conductos de las glándulas lagrimales, y finalmente alteración severa de la superficie ocular, vascularización corneal y anquiloblefarón (1,3). La patogénesis de este trastorno no es totalmente conocida. Histopatológicamente se conoce la presencia de una reacción de hipersensibilidad tipo II, con formación de autoanticuerpos contra un componente de la membrana basal epitelial (6). La biopsia y el análisis inmunohistoquímico permiten confirmar el diagnóstico, pero un resultado negativo de la biopsia no debería retrasar el tratamiento en el caso de un cuadro clínico claro (2,7). Los estadios clínicos, la definición de formas leves, moderadas y severas, son esenciales en el tratamiento de los pacientes, lo que permite guiar la selección de agentes terapéuticos sistémicos, con prioridad para aquellos con el mejor perfil de eficacia y seguridad. Su pronóstico estará relacionado directamente con el diagnóstico temprano, el uso de fármacos inmunosupresores adecuados, y una adecuada comunicación interdisciplinaria de las diferentes especialidades (2,7).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de PCO fue estimada en 1 – 15.000 a 46.000 pacientes oftalmológicos, sin embargo, en la población general se observa entre 0.8 a 1.6 personas por 1.000.000 de habitantes/año, mayormente en mujeres en una edad promedio de 65 años (6). Factores medioambientales y genéticos parecen ser determinantes de la susceptibilidad de padecer la enfermedad. Aun no hay evidencia sobre predilección geográfica o étnica (6). La prevalencia en Argentina es desconocida, pero se considera una enfermedad poco frecuente. La edad más común de presentación es alrede-

dor de los 60 años, pero puede verse en pacientes de entre 18 y 90 años, siendo muy rara la presentación en niños (2).

PATOGENIA

La patogenia exacta del PMM es compleja y aun es desconocida. Sin embargo, algunos estudios sugieren una reacción de hipersensibilidad tipo II podría ser la responsable. Esta última sería causada por auto-anticuerpos contra un antígeno de la superficie celular en la membrana basal del epitelio conjuntival, así como también en otros epitelios escamosos similares. Dos auto-anticuerpos (anti-BP230 y anti-BP180) se han estudiado en gran medida en pacientes con penfigoide bulloso (PB), y estos anticuerpos también se han detectado en pacientes con PCO. Sin embargo, investigaciones posteriores han revelado que el autoantígeno más probable es en realidad la subunidad $\beta 4$ de la integrina $\alpha 6\beta 4$ de los hemidesmosomas. Además, se ha observado que los alelos HLA-DR4 y HLA-DQB1 * 0301 están fuertemente asociados con variantes del penfigoide, particularmente para PCO. Se piensa que el HLA-DQB1 * 0301 se une a la subunidad $\beta 4$ de la integrina $\alpha 6\beta 4$ (el antígeno sospechado en PCO) (6).

La respuesta inmune lleva a la activación de la cascada del complemento, cuyos componentes se depositan en la lámina lúcida. Consecuentemente, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos son reclutados hacia la membrana basal (1,6). El compromiso de moléculas inflamatorias es muy diverso, y la prevalencia de células del sistema inmune innato es mayor en comparación con el adaptativo. Los infiltrados inflamatorios asociados del epitelio y la sustancia propia conjuntival, se manifiesta como una conjuntivitis crónica, lo cual es frecuentemente observado en los pacientes con PCO. Las dos células claves en el PCO, los neutrófilos y los eosinófilos, son las que causan inflamación en las fases tempranas y agudas de la enfermedad. En la fase crónica de la enfermedad se halla una infiltración linfocítica amplia, y la activación de los fibroblastos lleva a una fibrosis subepitelial, la cual en los tiempos tempranos de la enfermedad aparece como estrías blancas y finas. Respuestas linfocitarias Th1, Th2 y Th 17 han sido demostradas en el desarrollo de esta enfermedad, con predominio Th2 y Th 17 (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El penfigoide ocular cicatricial como parte del grupo heterogéneo de enfermedades de la membrana mucosa (MMP), puede comprometer la mucosa oral, ocular, genital, y uretral, la cavidad nasal, la faringe, el esófago, la laringe, la tráquea y la piel (1,3,7). A nivel ocular la cicatrización es la característica más distintiva (1). Sin embargo, no toda cicatrización conjuntival es una OCP (1). Se debe indagar por cualquier proceso traumático como quemaduras, cirugías, una respuesta inflamatoria grave a una infección o un medicamento, como el caso de un eritema multiforme o sín-

drome de Steven Johnson (1). La realización de una adecuada anamnesis, más el acompañamiento interdisciplinario de clínica médica, odontología, cirugía oral, ginecología, gastroenterología, otorrinolaringología y dermatología, es fundamental para buscar la presencia de manifestaciones sistémicas extra oculares de PMM (8).

Los síntomas tempranos más comunes de la OCP son ojo rojo, prurito, e inicia de forma unilateral, progresa de forma crónica y recurrente como una conjuntivitis papilar, con lagrimeo excesivo y secreción mucosa, y puede ser diagnosticado erróneamente como conjuntivitis alérgica en los estadios iniciales (1,6). La progresión bilateral puede demorarse incluso 2 años (1). En la evaluación oftalmológica se puede observar dilatación vascular, aumento del menisco lagrimal, y acumulación de secreción mucosa en el fondo de saco inferior. Con tinción de fluoresceína y rosa de bengala al 1 %, se puede observar erosión punteada epitelial en la superficie de la córnea y la conjuntiva. Signos más sutiles, incluyen fibrosis subepitelial con formación de estrías perivasculares finas y blancas (más fácilmente observadas debajo del epitelio conjuntival tarsal inferior y superior) (5). Puede haber remisión de la conjuntivitis crónica, a veces por largos periodos de tiempo, con eventuales exacerbaciones. La progresión de la fibrosis subepitelial puede generar retracción conjuntival, hasta observarse acortamiento de los fondos de saco (Figura 1). Este último proceso lleva al desarrollo de simblefaron, alterando también la anatomía de los párpados (Figura 2). Esta alteración puede originar un entropión cicatricial, y la fibrosis subepitelial puede alterar las pestañas, generando triquiasis, y distiquiasis, obstrucción cicatricial de los conductos de las glándulas lagrimales y de meibomio, fibrosis conjuntival con pérdida de células mucosecretantes y finalmente alteración severa de la superficie ocular, vascularización corneal y anquiloblefaron (3,5,6,8) (Figura 3). La queratinización y la alteración de la superficie ocular aumenta la susceptibilidad de cuadros infecciosos, con algunos casos de perforación corneal y endoftalmitis (1,5). Para el diagnóstico oportuno y el inicio temprano del tratamiento, se realizaron diferentes escalas de progresión conjuntival. El sistema de estadificación de Foster es el más conocido, clasifica la progresión de la enfermedad de 1 a 4. Estadio I corresponde a ojos con conjuntivitis crónica, y cicatrización subepitelial y fibrosis. Estadio II se presenta con acortamiento de fondos de saco de cualquier grado, pero sin simblefaron. Estadio III simblefaron de cualquier grado. Y estadio IV se presenta con anquiloblefaron y globo ocular congelado (9). Posteriormente, Tauber y col, rea-



Figura 1.

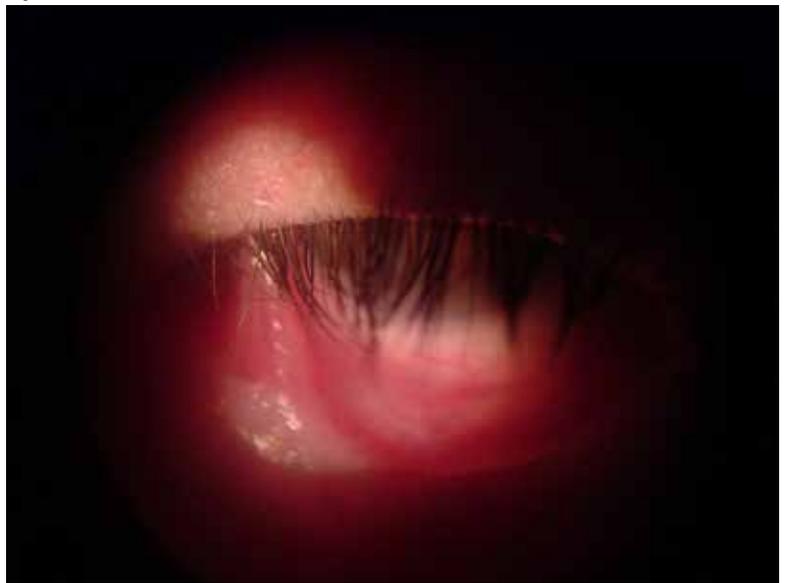


Figura 2.



Figura 3.

lizan una modificación a la escala inicial, demostrando una mejor detección de la evolución y actividad de la enfermedad, mediante la segmentación de la fibrosis conjuntival, ya que en la mayoría de los diagnósticos de OCP se realizan cuando la fibrosis conjuntival está presente o ya está avanzada (9) (Tabla 1). En esta modificación permanecen los mismos estadios de Foster I a IV con subdivisión de los estadios II y III. En estadio II mide el grado de pérdida de la profundidad de los fondos de saco inferiores, se mide de a – d. (a. 0-25 % , b. 25 % -50 % , c. 50-75 % , d. >75 %). En el estadio III mide el compromiso horizontal del simblefaron con la misma gradación, a la cual se adiciona el número de adherencias individuales entre paréntesis (ej: Estadio IIIc (3), indica la presencia de 3 simblefaron individuales con más del 75 % de la superficie comprometida) (9).

Tabla 1. Escala de progresión modificada Tauber y Col (9)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
ESTADIO I	Conjuntivitis crónica, cicatrización y fibrosis sin acortamiento Acortamiento de fondos de saco, con pérdida de profundidad de fondo de saco
ESTADIO II	a. 0 - 25 % b. 25 % - 50 % c. 50 - 75 % d. >75 % con Simblefaron Simblefaron con compromiso horizontal y el número de simblefaron observados.
ESTADIO III	a. 0 - 25% con 1 o más simblefaron b. 25 % - 50% más # de simblefaron. c. 50 % - 75% más # simblefaron d. >75% más # de simblefaron
ESTADIO IV	Anquiblefaron y globo ocular congelado.

Entre las manifestaciones sistémicas, la cicatrización de la mucosa nasal y oral generalmente no es debilitante, se manifiesta como parches eritematosos, ampollas, erosiones y erosiones cubiertas de pseudomembranas, localizadas con mayor frecuencia en la mucosa gingival y palatina adheridas y con menos frecuencia en la mucosa labial y la lengua. La presencia de gingivitis descamativa está presente hasta en el 65 % de los pacientes, y puede llevar a una pérdida ósea y a la extracción dental. Las únicas consecuencias fatales conocidas del penfigoide cicatricial son la asfixia secundaria al acumulo de un bolo alimenticio en una estenosis esofágica, y la asfixia debido a la cicatrización traqueal y a la acumulación de moco (1,8). Las lesiones en genitales pueden manifestarse como ampollas, erosiones y cicatrices, con o sin fusión de los tejidos. Las lesiones cutáneas, si están presentes, ocurren como lesiones vesículo-bullosas pequeñas o placas eritematosas en las áreas superiores del tronco, cuero cabelludo, y la cabeza (1,8).

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico se debe considerar inicialmente que aproximadamente el 70 % de los pacientes con PMM tienen compromiso ocular, pero cuando solo está limitado al

ojo, representa entre un 19 a 36 % de acuerdo a diferentes series (2). En los casos de conjuntivitis crónica, recurrente e inexplicable, especialmente cuando hay evidencia de cicatrices subepiteliales en la conjuntiva, se debe realizar una búsqueda clínica para prevenir las secuelas cegadoras inevitables de OCP. La biopsia de cualquier mucosa afectada (no necesariamente ocular), con la presencia de depósitos lineares de inmunoglobulinas G o A y complemento en la membrana basal utilizando una técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) es la prueba gold estándar para el diagnóstico de MMP (2,7). Sin embargo, la sensibilidad es variable en diferentes reportes, con una alta tasa de falsos negativos (2,7). Otras inspecciones que se deben realizar para descartar otros procesos inflamatorios asociados, incluyen, vasculitis asociadas a ANCA, sarcoidosis y procesos paraneoplásicos (7,10,11). Los hallazgos de IFD no siempre se relacionan con el fenotipo clínico. Es por ello que el profesional debe respladarse sobre el criterio clínico para el inicio de tratamiento en los casos de progresión cicatrizal con IFD negativo. Además, la realización de inmunofluorescencia en pequeñas muestras de mucosa puede depender del operador, y la interpretación de los resultados de inmunofluorescencia puede ser subjetiva. Por lo tanto, los factores técnicos y de interpretación pueden contribuir a los resultados IFD falsos negativos y falsos positivos (2,7).

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Las conjuntivitis cicatriciales, pueden ser de progresión lenta o entrar en remisión luego de controlar la enfermedad subyacente o medicamentos que inducen la enfermedad. Y de forma progresiva con un potencial que amenaza la agudeza visual y su estado general. Entre las posibles causas se encuentran las generadas por medicamentos como el Eritema multiforme/síndrome Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, epidermólisis ampollosa predominante de la mucosa, enfermedad de IgA lineal, dermatitis herpética, neoplasias escamosas de la superficie, carcinoma de células sebáceas, queratoconjuntivitis atópica, rosácea ocular, infecciones, tracoma, lesión quirúrgica, enfermedad injerto contra huésped, y pénfigo vulgar (12). Un examen cuidadoso del paciente y una adecuada historia clínica pueden ayudar a hacer el diagnóstico correcto; es necesario indagar, si el compromiso es unilateral o bilateral, si compromete otras mucosas o la piel, si el paciente padece dificultad para respirar o sibilancias, o si hay dificultad para deglutir (compromiso esofágico). La afectación de la piel y otras mucosas puede preceder a cualquier signo y síntoma ocular. Se debe recordar, como señalamos más arriba, que el compromiso ocular aislado se observa en una fracción significativa de pacientes (7,12).

COMPLICACIONES

La queratinización ocular y la deficiencia de células madre limbares, se origina como consecuencia de la asociación

de fibrosis subepitelial progresiva, con la alteración del estado de lubricación de la superficie ocular externa. Esta alteración de la lubricación es secundaria a la pérdida de células caliciformes y la obstrucción de los conductos de las glándulas lagrimales (6). La severa cicatrización de los fondos de sacos palpebrales, lleva al desarrollo de entropión cicatrizal caracterizado por la inversión del borde palpebral hacia el globo ocular, asociado a triquiasis. Esta agresión a la superficie conduce a la epidermidización epitelial, caracterizada por una pérdida de células caliciformes, conversión de células estratificadas columnares a escamosas estratificadas y queratinización de las células de la superficie (6,7). La epiteliopatía corneal, el defecto epitelial persistente, la ulceración del estroma corneal, y la neovascularización pueden desarrollarse con una rapidez asombrosa. La queratitis infecciosa secundaria es bastante común, y pueden observarse perforaciones de la córnea, y desarrollo de endoftalmitis. En un estadio final, la córnea está completamente cicatrizada, vascularizada, y queratinizada (5). En ojos aparentemente quiescentes pueden desarrollarse complicaciones, posteriormente a un trauma o cirugía. Un caso de queratitis ulcerativa periférica ha sido descrito luego de una cirugía de catarata por cornea clara (13). El glaucoma constituye otra complicación frecuente (26-43 %). La intensa cicatrización generada por la enfermedad puede afectar el flujo venoso episcleral, lo cual ocasiona hipertensión ocular y glaucoma. Los corticoides tópicos utilizados por periodos indefinidos pueden también generarlo (14). La queratoprótesis, empleada como tratamiento en estadios avanzados, también ocasionan glaucoma al generar alteraciones en la cámara anterior y en la malla trabecular (13).

TRATAMIENTO

El tratamiento oportuno y sistémico del penfigoide ocular cicatrizal es indispensable para prevenir tanto el daño anatómico y funcional de la superficie ocular, como el compromiso de la función visual. El tratamiento tópico alivia los síntomas pero no controla la actividad de la enfermedad ni previene la progresión de la misma (12). Entre ellos, el uso regular de lubricantes (lágrimas o gel sin conservantes), suero autólogo y antiinflamatorios como corticoides, ciclosporina o tacrolimus para el tratamiento del ojo seco asociado (12, 15, 16). Otra herramienta es el uso de lentes de contacto terapéuticas para el alivio de los síntomas o el tratamiento de defectos epiteliales extensos (12,14).

El consenso actual es iniciar tratamiento sistémico frente a un paciente de alto riesgo, es decir, aquellos con compromiso mucoso ocular, nasofaríngeo, esofágico, y laríngeo(8). No obstante, Sobolewska y col, consideran que el tratamiento debe indicarse en aquellos pacientes con diagnóstico de penfigoide ocular activo en estadio 2 de Foster, con evidencia de acortamiento de los fondos de saco. Se debe comenzar con drogas seguras, rotando a drogas más potentes con más efectos adversos, en función de la severidad de

la enfermedad (leve, moderada, severa) y de la respuesta al tratamiento (17). Como primera línea de tratamiento para las formas leves-moderadas de la enfermedad se solía utilizar dapsona, sulfapiridina o sulfasalazina. Las mismas son derivados de las sulfas, tienen actividad antimicrobiana y antiinflamatoria y están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfas o aquellos con déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) por el riesgo de desarrollar anemia hemolítica. Actualmente se recurre a fármacos inmunosupresores como primera opción de tratamiento, en particular, a mofetil micofenolato (1-2 g/d), azatioprina (1-2,5 mg/kg/d) o metotrexate (10-25 mg/semana) (1,12,17).

El mofetil micofenolato ha demostrado mejor control de la enfermedad que la dapsona y menor incidencia de efectos adversos que el metotrexato y la azatioprina, y en consecuencia, menor porcentaje de discontinuación del tratamiento que esta última. En cuanto a las reacciones adversas del mofetil micofenolato, el aumento de las enzimas hepáticas, malestar gastrointestinal y linfopenia, son los más frecuentemente reportados (12,17,18).

El metotrexato es un análogo de ácido fólico de acción antiinflamatoria y citostático. Algunos autores lo proponen como primera línea de tratamiento para las formas moderadas de la enfermedad dado que es bien tolerado y logra controlar la inflamación. Este agente inmunosupresor logra un control total y o supresión de la inflamación de la inflamación conjuntival en 72.7-83 % de los pacientes (19,20).

La ciclofosfamida, es un agente alquilante que se utiliza como quimioterápico y para el tratamiento de múltiples enfermedades autoinmunes, incluyendo al penfigoide ocular refractario al tratamiento con las drogas de primera línea o para cuadros recalcitrantes (7,12,17). Se puede administrar en forma oral (1-2 mg/kg/día) o preferentemente en pulsos endovenosos en dosis de 1g/m² cada 3-4 semanas dependiendo de la respuesta clínica y de los controles de laboratorio. Dado que presenta efectos adversos graves como infecciones, neoplasias, cistitis hemorrágica y leucopenia severa, debe ser administrada por profesionales con experiencia y con controles hematológicos y de orina cada 2 semanas y usado por un tiempo máximo de 12 a 18 meses (12,17,21). Dependiendo de la serie de casos, bajo tratamiento con ciclofosfamida, se ha registrado un porcentaje de respuesta terapéutica de un 68 % a un 90.9 % de los casos (17,21,22). La tasa de interrupción de tratamiento por efectos adversos es alta. Saw y col, reportaron un 31 % de casos en los que se discontinuó el tratamiento, mientras que Thorne y col describieron un porcentaje similar (27 de 78 pacientes, 34 %) (22,23).

La Inmunoglobulina endovenosa se utiliza en casos refractarios al tratamiento convencional (meprednisona 60 mg/d por seis semanas en combinación con agentes inmunosupresores por 10-12 semanas) o en aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos o tienen contraindicación de

recibirlo. Se utiliza en dosis de 2-3 g/kg/ciclo administrado en 4-5 horas durante 3 días consecutivos, luego cada 2-4 semanas dependiendo de la severidad del cuadro. La tasa de efectos adversos es menor al 1 % (17,24).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 (proteína presente en la superficie de los linfocitos B). Se ha utilizado como monoterapia o en combinación con otro inmunosupresor o con inmunoglobulina. Rüksam y col han reportado el uso de un esquema de infusión endovenosa de 1 gramo al día 0 y 14, repitiendo el ciclo al menos a las 16 semanas de seguimiento (25). El esquema de Foster consiste en la administración de rituximab en forma endovenosa en dosis de 375 mg semanales por 8 semanas consecutivas, luego mensualmente por 4 meses (26). En casos de extrema gravedad, Foster y col han realizado tratamiento combinando el uso de inmunoglobulina endovenosa con rituximab (27).

Como tratamiento de las complicaciones, debe considerarse la cirugía reconstructiva, preferiblemente bajo cobertura con esteroides sistémicos, cuando esté controlada la fase activa. Pueden tratarse las pestañas aberrantes por depilación cada 4 a 6 semanas, o más permanentemente por electrolisis o trepanación del folículo de la pestaña y cauterización. La oclusión del punto lagrimal es de ayuda para el manejo de la intensa sequedad ocular, en caso de que no haya sucedido por la fibrosis conjuntival (12). En ocasiones, es posible tratar la queratinización conjuntival por autoin-

jerto de mucosa oral o autoinjerto de membrana amniótica, ayudando a la restauración de los fondos de saco (12,13,28). Se puede intentar una transferencia de células madres limáticas en el caso de fallo de la epitelización corneal. Dado que el déficit es generalmente bilateral, requiere material donante con HLA compatible e inmunosupresión sistémica y permanente. La queratoplastia penetrante presenta un riesgo elevado de fracaso debido a la morbilidad de la superficie. En las perforaciones se pueden realizar injertos laminares (14). la queratoprótesis puede ser la única opción en el estadio terminal de la inflamación (13).

Los inmunosupresores que se utilizan actualmente han demostrado ser seguros y eficaces para controlar la inflamación y prevenir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en un 33 % de los pacientes el proceso inflamatorio y cicatrizal persiste, progresando en los diferentes estadios de la enfermedad lentamente (29). En conclusión, un diagnóstico temprano mediante una biopsia y un análisis inmunohistoquímico que pueda confirmar el diagnóstico, sumado al apoyo de un grupo interdisciplinario de clínicos, reumatólogos y dermatólogos, son fundamentales para un manejo óptimo de esta dolencia. Sin embargo, se debe recordar que un resultado negativo no excluye la enfermedad, y en caso de alta sospecha no se debería retrasar el tratamiento. El uso escalonado de agentes terapéuticos de acuerdo a la estadificación clínica, con el mejor perfil de biodisponibilidad y seguridad, son esenciales para mantener el control de la enfermedad en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Seminars in ophthalmology*. 2011;26(4-5):270-7. Epub 2011/10/01.
2. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, Dart JK. Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement: The Clinical Phenotype and Its Relationship to Direct Immunofluorescence Findings. *Ophthalmology*. 2018;125(4):496-504. Epub 2017/12/09.
3. Fremont F, Pelissier-Suarez C, Fournie P, Porterie M, Thevenin A, Astudillo L, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Cohort Study and Literature Review. *Cornea*. 2019;38(11):1406-11. Epub 2019/07/30.
4. Lever WF. Pemphigus. *Medicine*. 1953;32(1):1-123. Epub 1953/02/01.
5. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1986;84:527-663. Epub 1986/01/01.
6. Bose T. Role of immune cells in the ocular manifestations of pemphigoid diseases. *Therapeutic advances in ophthalmology*. 2019;11:2515841419868128. Epub 2019/08/27.
7. Wang K, Seitzman G, Gonzales JA. Ocular cicatricial pemphigoid. Current opinion in ophthalmology. 2018;29(6):543-51. Epub 2018/09/18.
8. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Archives of dermatology*. 2002;138(3):370-9. Epub 2002/03/21.
9. Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea*. 1992;11(5):446-51. Epub 1992/09/01.
10. Miserocchi E, Waheed NK, Baltatzis S, Foster CS. Chronic cicatrizing conjunctivitis in a patient with ocular cicatricial pemphigoid and fatal Wegener granulomatosis. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(6):923-4. Epub 2001/12/04.
11. O'Donnell JJ, Jr., Karakus S, Doroslovacki P, Akpek EK. Sarcoidosis Presenting with Cicatrizing Conjunctivitis. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2015;92(8):e173-5. Epub 2015/06/23.
12. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, Palioura S, Fodor E, Hamada S, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmology and therapy*. 2019;8(1):5-17. Epub 2019/01/30.
13. Srikumaran D, Akpek EK. Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Current opinion in ophthalmology*. 2012;23(6):523-7. Epub 2012/10/11.
14. Meyer-ter-Vehn T, Schmidt E, Zillikens D, Geerling G. [Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement. Part II: therapy]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2008;105(4):405-19. Epub 2008/04/09. Schleimhautpemphigoid mit okularer Beteiligung. Teil II: Therapie.
15. Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(5):804-13. Epub 2013/02/12.
16. Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *American journal of clinical dermatology*. 2005;6(2):93-103. Epub 2005/04/01.
17. Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *The ocular surface*. 2013;11(4):259-66. Epub 2013/10/12.
18. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, Stuebiger N, Zierhut M. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocular immunology and inflammation*. 2011;19(6):431-8. Epub 2011/11/24.
19. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(4):796-801. Epub 2004/03/31.
20. Shi Y, Xie C, He Y, Liu H, Zhu B, Zhu J. Efficacy and adverse reactions of methotrexate in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: A case series study. *Medicine*. 2018;97(38):e12338. Epub 2018/09/22.
21. Durrani K, Palapalodi GN, Foster CS. Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. *Ophthalmology*. 2004;111(5):960-5. Epub 2004/05/04.
22. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2146-52 e1. Epub 2008/10/22.
23. Saw VP, Dart JK, Rauz S, Ramsay A, Bunce C, Xing W, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology*. 2008;115(2):253-61 e1. Epub 2007/07/28.
24. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1380-2. Epub 2004/07/06.
25. Rubsam A, Stefaniak R, Worm M, Pleyer U. Rituximab preserves vision in ocular mucous membrane pemphigoid. *Expert opinion on biological therapy*. 2015;15(7):927-33. Epub 2015/05/15.
26. You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Diaz MH, Foster CS. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2017;255(6):1221-8. Epub 2017/02/06.
27. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology*. 2010;117(5):861-9. Epub 2010/01/05.
28. Gopakumar V, Agarwal S, Srinivasan B, Krishnakumar S, Krishnan UM, Iyer G. Clinical Outcome of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in Ocular Surface Reconstruction. *Cornea*. 2019;38(10):1273-9. Epub 2019/07/30.
29. Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2004;4(5):435-9. Epub 2004/09/07.