

El título del trabajo en español y después en inglés. Penfigoide ocular cicatricial o penfigoide de mucosa ocular: la importancia de la sospecha para su diagnóstico

Cicatricial ocular pemphigoid or ocular mucosa pemphigoid: the importance of suspicion for its diagnosis

SIGUERO MARTÍN L¹, JEREZ OLIVERA E¹, GUEDES GUEDES II¹, VALLS ALONSO P¹, TRAWALLY FLORES A¹, PÉREZ ÁLVAREZ J¹, CABRERA LÓPEZ F²

RESUMEN

El penfigoide ocular cicatricial o el penfigoide de mucosa ocular, es un subtipo del penfigoide de mucosas. Pertenece al grupo de las enfermedades ampollosas autoinmunes que producen ampollas subepidérmicas. Presentamos una revisión de esta patología y varios casos clínicos en los que la sospecha de la enfermedad ha sido clave para realizar una biopsia y confirmar su diagnóstico. Esto ha permitido, poner tratamiento de forma precoz que ha evitado el empeoramiento y las graves complicaciones y secuelas que puede producir esta enfermedad, tanto a nivel ocular como a nivel sistémico.

Palabras clave: penfigoide, autoinmunes, ampollas, biopsia, secuelas.

ABSTRACT

Ocular cicatricial pemphigoid, or ocular mucosal pemphigoid, is a subtype of mucosal pemphigoid. It belongs to the group of autoimmune blistering diseases that cause subepidermal blisters. We present a review of this pathology and several clinical cases in which the suspicion of the disease has been key to performing a biopsy and confirming its diagnosis. This has allowed early treatment that has prevented worsening and the serious complications and sequelae that this disease can cause, both at an ocular and systemic level.

Keywords: pemphigoid, autoimmune, blisters, biopsy, sequelae.

¹ Licenciado/graduado en Medicina. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

² Doctor en Medicina. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

Correspondencia:

Leticia Siguero Martín

Avda. Marítima del Sur, s/n. 35019. Las Palmas de Gran Canaria

leticiasmofit@gmail.com

CASOS CLÍNICOS

Primer caso

Paciente varón de 38 años, con antecedentes personales (AP) de hipertensión arterial (HTA), trabajador en depuradoras de agua. Refiere picor y sensación de cuerpo extraño de un mes de evolución en ambos ojos (AO), más acusado en ojo derecho (OD). Ha sido tratado previamente con diferentes colirios

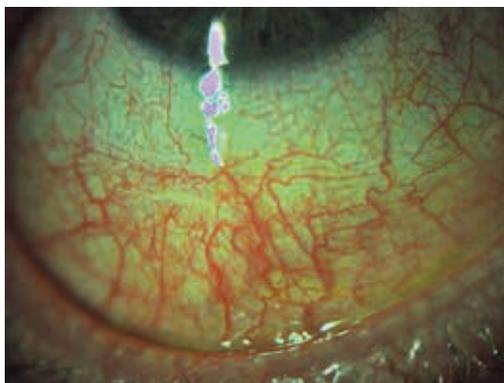


Fig. 1: OD.
Acortamiento del
fondo de saco.
Estadio II de
Foster.



Fig. 2: OD.
Membranas y
cicatrices en tarso
superior.

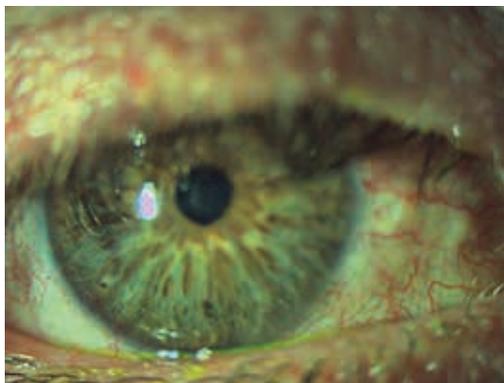


Fig. 3: OD.
Hiperemia.

sin mejoría clínica significativa. No manifiesta clínica sistémica reseñable.

A la exploración oftalmológica, se objetiva una agudeza visual de 0,8 en AO, con movimientos oculares extrínsecos conservados. En la biomicroscopia se observa en OD una disminución del fondo de saco conjuntival inferior, hiperemia conjuntival bulbar +, membranas en tarso superior, y el resto dentro de la normalidad.

En el ojo izquierdo (OI) se observan párpados con simbléfaron en inferior y superior, hiperemia conjuntival con membranas prácticamente 360° de la superficie tarsal, sinequias conjuntivo-palpebrales a nivel de carúncula y distiquiasis. Córnea brillante y transparente fluoresceín negativo y el resto dentro de la normalidad. La presión intraocular (PIO) es de 17 mmHg en AO.

Como diagnóstico inicial, se plantea el de una conjuntivitis adenovírica membranosa en AO versus una conjuntivitis crónica asociada a simbléfaron y distiquiasis. Se retiran las membranas y se pauta tratamiento inicial con Tobradex[®], lágrimas artificiales sin conservantes y lavados con suero fisiológico. Se toman muestras de exudado conjuntival para cultivo microbiológico.

En la siguiente cita no se aprecian cambios significativos en la exploración, aunque sí, aparición de nuevas membranas. El cultivo arroja como resultado el de flora habitual. Se decide retirar el tratamiento antibiótico para extracción de nuevo exudado conjuntival y PCR para clamidia. Se pauta azitromicina colirio cada 12 horas durante 3 días.

El nuevo cultivo y la PCR para clamidia resultan negativos. Persisten las membranas y aparecen nuevas zonas cicatriciales en tarso, además de un entropión del párpado inferior en OI. Ante estos hallazgos nos replanteamos el diagnóstico, sospechando un penfigoide ocular cicatricial. Se decide pautar colirio de ciclosporina (Ikervis[®]) cada 24 horas y colirio de dexametasona cada 2 horas.

En las siguientes visitas el paciente refiere discreta mejoría sintomática y se plantea biopsia conjuntival para estudio anatomopatológico. La primera muestra se envía diferida en formol y es informada como tejido con signos de inflamación aguda y crónica. La segunda muestra se envía en fresco para inmunofluorescencia directa (IFD) y recibimos el resultado: *depósito lineal a lo largo*

de la membrana basal para IgG e IgA en dos de los fragmentos remitidos, compatible con penfigoide de las mucosas; el complemento no fue valorable.

Se confirma así el diagnóstico de penfigoide ocular cicatricial/penfigoide de mucosa ocular. Posteriormente, se inicia tratamiento con la primera línea de fármacos sistémicos, la dapsona, y se continúa con el tratamiento tópico de Ikervis[®], fluorometolona y lágrimas artificiales sin conservantes.

En las sucesivas visitas el paciente muestra mejoría clínica, por lo que continúa actualmente con el tratamiento tópico y pendiente de suspensión del sistémico.

Segundo caso

Paciente mujer de 77 años con alergia al metamizol (Nolotil[®]) y al yodo. Como AP de interés destacan HTA, diabetes tipo II, dislipemia, hipertensión ocular y cirugía de cataratas hace años. Ha estado en tratamiento para su hipertensión ocular con diversos principios activos con mala tolerancia. Lleva años en seguimiento por erosiones corneales de difícil manejo. Durante una de las visitas a consultas externas se observa un acortamiento de los fondos de saco por lo que se remite a la subespecialidad de segmento anterior con la sospecha de penfigoide ocular cicatricial. Se pauta tratamiento con ciclosporina (Ikervis[®]), suero autólogo a demanda, FML[®] cada 6 horas, dapsona y Dacortin[®] vía oral. Se realiza una biopsia conjuntival para estudio de inmunofluorescencia que resulta negativa. Tras este tratamiento y a pesar de que la biopsia haya sido negativa, la paciente presenta clara mejoría de sus síntomas y signos por lo que se diagnostica de penfigoide ocular cicatricial. En la última exploración la paciente muestra menor hiperemia conjuntival y un pannus corneal 360°. Córneas deslustradas con una queratitis punctata intensa asociada a una nubécula en región central de OD y un pterigion temporal en OD sin signos de inflamación. En este caso, el inicio de esta enfermedad podría relacionarse con sus colirios para la hipertensión ocular, como el Azarga[®], ya que, el betabloqueante (Timolol[®]) es uno de los fármacos que pueden actuar como «trigger» o «disparador» de la misma.



Fig. 4: OI. Simblefaron. Estadio III de Foster.

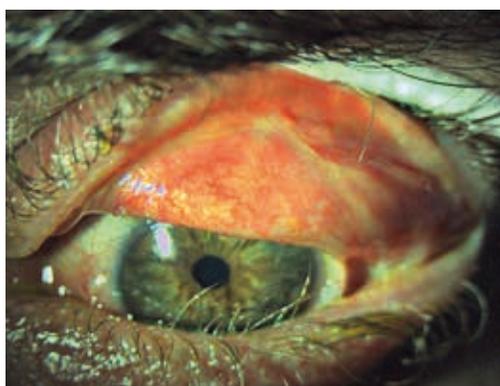


Fig. 5: OI. Membranas y cicatrices en tarso superior. Entropion párpado inferior.

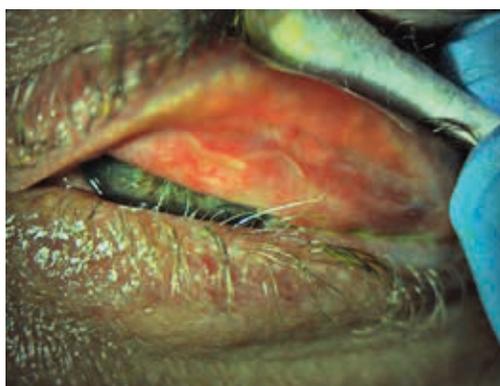


Fig. 6: OI. Membranas y cicatrices en tarso superior. Entropion párpado inferior.

Tercer caso

Mujer de 84 años, con AP de HTA y dislipemia. Acude urgente por perforación corneal de OD, en relación con úlcera secundaria a entropión del párpado inferior. Se realiza un trasplante corneal tectónico de urgencia. En los controles, la queratoplastia desarrolla una úlcera neurotrófica en zona inferior con apenas respuesta al tratamiento tópico, a pesar del uso de suero autólogo y colirio de insuli-

na. Se realiza una inyección de Botox® 3 UI para el entropión en párpado inferior. Durante el seguimiento la paciente desarrolla un acortamiento de fondos de saco, simbléfaron leve en canto externo de párpado superior (PS) OD y región medial de párpado inferior (PI) OI y se produce un rechazo corneal que se trata con corticoides tópicos y orales. Ante la sospecha de penfigoide ocular cicatricial, se inicia tratamiento con Dapsona y Dacortin® vía oral, acompañados del tratamiento tópico con Tobradex®, Oftalmolosa Cusí de Icol®, suero autólogo e Ikervis®. La paciente presenta una mejoría clínica, logrando controlar el avance del penfigoide hasta el momento actual, a pesar de no haber una biopsia que confirme el diagnóstico.

REVISIÓN

Introducción

El penfigoide ocular cicatricial o penfigoide de mucosa ocular, es un subtipo de penfigoide de membranas mucosas (1). Pertenece al grupo de las enfermedades ampollosas autoinmunes, mediadas por autoanticuerpos dirigidos a diferentes zonas de la epidermis. En función de dónde se unan estos anticuerpos, darán lugar a la formación de ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas (2). El penfigoide ocular cicatricial pertenece al segundo grupo al dirigirse sus autoanticuerpos contra los hemidesmosomas entre epidermis y membrana basal (1,3).

Esta patología ha recibido diferentes nombres a lo largo de la historia. En 2021, la Academia Europea de Dermatología y Venereología distingue entre los siguientes términos: penfigoide de mucosas (afectación simultánea de diferentes mucosas), penfigoide de mucosa ocular y penfigoide de mucosa oral.

El penfigoide de mucosas puede afectar a diferentes tipos de mucosas, como la oral, que es la más frecuente, presente en el 85-100% de pacientes. La afectación ocular es la segunda en frecuencia (1), dándose en el 80% de los casos (4) y se asocia con un peor pronóstico. También se puede dañar la mucosa de tráquea, esófago, faringe, laringe, uretra y la genital. Además, un 25% de los pacientes tienen clínica cutánea (1).

El daño ocular del penfigoide de mucosas cursa con una conjuntivitis crónica que producirá con el tiempo fibrosis subepitelial, acortamiento del fórnix, simbléfaron, anquilo-bléfaron y queratinización de la superficie ocular. Todo ello puede conducir a la ceguera sin no se realiza un tratamiento adecuado (4).

Los fármacos inmunosupresores como la dapsona, azatioprina, metotrexato y ciclofosfamida son eficaces para prevenir la progresión e inducir la remisión. Sin embargo, a pesar de su uso, un 33% de los pacientes continúan con un bajo grado de inflamación que conducen gradualmente a estadios avanzados de la enfermedad (4).

Epidemiología

La tasa de incidencia de esta enfermedad varía ampliamente entre 1 persona de entre 10.000 y 60.000 (1); otros autores la estiman entre 1 de cada 8.000 hasta 46.000 pacientes. No se ha observado predilección racial ni geográfica (5).

La edad más frecuente del diagnóstico se encuentra entre los 60 y los 70 años, siendo rara su presencia en niños. No obstante, debido a que la clínica es bastante inespecífica al inicio, la enfermedad podría estar presente en algunos pacientes más jóvenes durante años sin ser diagnosticada (1,5).

La prevalencia es más frecuente en mujeres que en hombres. El ratio de afectación mujer:hombre se estima entre 1.5:1 y 3:1.

Patogenia

En esta enfermedad se produce una reacción de hipersensibilidad tipo II en la que se produce una respuesta inmunitaria contra elementos que no deberían ser considerados extraños o patógenos. Se generan anticuerpos citotóxicos que se unen a las subunidades de integrina y laminina localizados en los hemidesmosomas entre la membrana basal y las células escamosas, más en concreto a la integrina del hemidesmosoma $\alpha 6\beta 4$ (subunidad $\beta 4$).

La unión de los anticuerpos a los hemidesmosomas activa mediadores inflamatorios IL1, IL13, TNF α , factor inhibitorio de la migración, estimulante de colonia de macrófagos, que causa la migración de linfocitos,

eosinófilos, neutrófilos y mastocitos a la sustancia propia, causando síntomas de conjuntivitis crónica. Además, cuando este estado se cronifica, la infiltración linfocítica, activa los fibroblastos y la producción de colágeno que causa cicatrices (1,5). La IL 13, el TNF α y el factor de crecimiento β 1 tienen también un efecto profibrótico y proinflamatorio que perpetúa la supervivencia de los fibroblastos, aumentando asimismo el depósito de colágeno.

En la fase aguda, se observan eosinófilos y neutrófilos, mientras que en la crónica, predominan los linfocitos y fibroblastos a nivel subepitelial. También se han encontrado niveles altos de citoquinas en conjuntiva como IL1, IL2, IL4, IL5, IL6, IL13, IL17, TNF α , TNF γ y factores de crecimiento de colonias. En las muestras de lágrimas se han detectado niveles elevados de IL8, metaloproteasas y mieloperoxidasas (6).

Existe una predisposición genética de esta enfermedad relacionada con ciertos antígenos leucocitarios humanos como el DR2 (HLA-DR2), DR4 (HLA-DR4 [HLA-DR*0401]), and DQw7 (HLA-DQw7 [DQB1*0301]) genotipo (12). [1]

Clínica

En el penfigoide de membranas mucosas, la afectación ocular es la segunda más frecuente (61%) tras la de la mucosa oral (90%). La afectación ocular implica un peor pronóstico de la enfermedad que sólo afecta a piel o a mucosas.

La clínica ocular inicial se asemeja a la que encontramos en una conjuntivitis crónica, con ojo rojo, blefarospasmo, epífora, fotofobia, sensación de quemazón y cuerpo extraño, picor, pesadez de párpados y disminución de visión. Pudiendo encontrar signos como la disfunción de las glándulas de Meibomio y la blefaritis (1).

A medida que avanza la enfermedad, se produce queratinización conjuntival y fibrosis subepitelial, lo que provoca una contracción de la conjuntiva y sinequias que pueden dar lugar al acortamiento de los fondos de saco y al simbléfaron, que normalmente comienzan por el inferior. Como consecuencia de la cicatrización, algunos pacientes también pueden desarrollar lagofthalmos y anquilobléfaron. Asimismo, esto también puede afectar a la orientación de los folículos de las pesta-

ñas dando lugar a la triquiasis (crecimiento hacia dentro de las pestañas) y a la distiquiasis (salida de pestañas en un lugar que no corresponde). Todo ello afectará a la córnea por el roce, causando insuficiencia de células madre limbares, queratinización y neovascularización (5).

Existen diferentes clasificaciones para estadificar los grados de esta enfermedad. Una de ellas es la de Mondino y Brown, que se basa en la disminución de los fondos de saco conjuntivales, siendo el fondo de saco conjuntival normal de unos 11 mm.

Tabla 1. Clasificación de Mondino y Brown

Estadio I	Pérdida del 25% del fondo de saco inferior.
Estadio II	Pérdida del 25-50% del fondo de saco inferior.
Estadio III	Pérdida del 50-75% del fondo de saco inferior.
Estadio IV	Pérdida del >75% del fondo de saco inferior.

Otra de las clasificaciones que se utilizan, es la clasificación de Foster, que se basa en los hallazgos clínicos y la progresión de la enfermedad (6).

Tabla 2. Clasificación de Foster

Estadio I	Síntomas poco específicos, signos de conjuntivitis crónica, disfunción de la lágrima y fibrosis subconjuntival.
Estadio II	Cicatrización con contracción conjuntival, disminución de fondo de saco.
Estadio III	Simbléfaron, cicatrices subepiteliales y entropion.
Estadio IV	Ojos seco, anquilobléfaron, adhesiones entre el globo y la conjuntiva, restricción de la movilidad ocular extrínseca, queratinización conjuntival y corneal, defectos epiteliales corneales persistentes y neovascularización corneal.

Existe otro método de medida de la progresión del penfigoide ocular cicatricial propuesto por Rowsey et al., que consiste en medir los milímetros de distancia entre el limbo inferior y el borde posterior del párpado inferior en 3 posiciones diferentes: mirando arriba, abajo y a la derecha y a la izquierda. El resultado de la suma de las tres medidas se apunta en un diagrama de líneas simple. El método ofrece un objetivo variable que puede ser usado en visitas consecutivas para detectar la progresión (4).

En cuanto a la afectación sistémica del penfigoide de membranas mucosas produce afectación de:

- Mucosa oral (85-90%): es la mucosa más frecuentemente afectada y causa daño en

la encía y la mucosa móvil, lengua y paladar en forma de gingivitis descamativa, escozor, descamación y sangrado gingival.

- Mucosas nasofaríngea (35%): produce rinitis atrófica, lesiones erosivo-costrosas y sinequias que cursan con epistaxis, rinorrea, obstrucción nasal, disfagia u odinofagia.

- Mucosa laríngea (12,2%): la supraglotis es la más afectada causando disnea y disfonía que puede conllevar un riesgo vital.

- Mucosa esofágica (5%): el primer síntoma es la disfagia y también puede aparecer dificultad respiratoria por sangrado o edema.

- Mucosa genital y urológica (28-38%).

- La afectación de la piel es limitado y se da entre un 16% de los casos, localizándose las lesiones ampollosas en cabeza, cuello y parte superior del tronco. [5]

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con entidades como la atopia, conjuntivitis alérgica, quemaduras químicas, radiación y neoplasia. También deben incluirse algunas etiologías infecciosas, como el tracoma, inflamatorias como la rosácea y autoinmunes como la enfermedad IgA y la enfermedad injerto contra el huésped.

Además, hay ciertos medicamentos que pueden producir el pseudopenfigoide medicamentoso, simulando al penfigoide ocular cicatricial. El pseudopenfigoide medicamentoso, se ha asociado al uso durante largos periodos de tiempo de medicamentos tópicos como la pilocarpina, la epinefrina, el timolol, la idoxuridina, el yoduro de ecotiofato y el bromuro de demecario (1).

Diagnóstico

La sospecha clínica de esta enfermedad se realiza con la clínica, pero el Gold Estándar que confirma el diagnóstico es la biopsia con inmunofluorescencia directa (IFD). Un resultado positivo revelará un depósito lineal de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y de proteínas del complemento (C3) en la membrana basal epitelial. La muestra debe medir al menos unos 3-4 mm y deben sacarse varias. El medio de transporte en el que se debe enviar la muestra es el de Michel o en suero salino

fisiológico si la muestra va a ser analizada en menos de 24 horas (1).

En pacientes que tienen lesiones extraoculares como piel o mucosas de otras zonas, la biopsia debe intentarse primero en sitios de más fácil acceso. Las biopsias conjuntivales generalmente se realizan en pacientes con enfermedad activa limitada a la mucosa ocular o en pacientes en los que se sospecha fuertemente la enfermedad a pesar de resultados negativos o no concluyentes de biopsias extraoculares.

Las biopsias conjuntivales siempre deben realizarse en tejido conjuntival inflamado (5). Entre el 20 y el 40% de las biopsias son negativas, no obstante, esto no descartaría el diagnóstico (1).

Existen otros métodos para ayudar a confirmar el diagnóstico, como: la inmunofluorescencia indirecta, la detección de autoanticuerpos contra antígenos específicos en el suero del paciente y la histopatología. Sin embargo estos métodos son en general menos sensibles (5).

Criterios diagnósticos del penfigoide de mucosa ocular

El penfigoide de mucosa ocular, tiene más probabilidad de biopsias negativas de IFD en comparación con extraocular. Por ello, se han creado los siguientes criterios para su diagnóstico:

- IFD positiva de conjuntiva u otro sitio.
- IFD negativa de piel y mucosa, pero inmunofluorescencia indirecta (IFI) positiva.
- IFD e IFI negativas en pacientes con signos clínicos típicos y cicatrización conjuntival progresiva, siempre y cuando se hayan descartado otras causas de conjuntivitis cicatricial mediante estudio histopatológico, historia clínica y examen físico detallado.

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son evitar la progresión y prevenir las complicaciones. Con terapia sistémica se controlan el 90% de los pacientes y sólo progresa un 10%. Sin tratamiento, el 75% de los pacientes muestran avance de su enfermedad.

En la enfermedad leve, la dapsona es la primera línea de tratamiento. La dapsona es

un antibiótico bacteriostático, perteneciente a las sulfonas, que se utiliza en otras enfermedades como la lepra, la malaria u otras patologías inflamatorias crónicas. Se usa una dosis inicial de 50 mg/día y se aumenta hasta 25 mg cada 7 días hasta la dosis efectiva que se encuentra entre 100 y 200 mg/día. Es imprescindible descartar un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ya que, en un paciente que lo padezca, el uso de dapsona podría producir hemólisis y metahemoglobinemia. En caso de que la dapsona no pueda usarse, otras opciones son la sulfasalazina oral (1.000-4.000 mg/día) o la sulfapiridina (500-1.000 mg/día). Si los síntomas no se controlan en 3 meses, es preciso considerar el inicio de dosis bajas de azatioprina sistémica o metotrexato. En caso de usar estos fármacos, es preciso controles analíticos por las complicaciones sistémicas que pueden dar como hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y pancitopenia (1).

Algunos estudios, avalan también el uso de metotrexato como una buena alternativa al inicio de la enfermedad, que combinada con el micofenolato tiene una mejor respuesta y tolerancia en los estadios iniciales (7).

En la enfermedad moderada, es preciso iniciar terapia inmunosupresora acompañada de corticoides. Estos últimos permiten una respuesta más rápido y mejor de las fases agudas de la enfermedad y habrá que ir disminuyendo progresivamente su dosis a medida que se vaya consiguiendo el control de la enfermedad. Los principales inmunosupresores que se usan son la azatioprina, el micofenolato mofetilo y el metotrexato.

En la enfermedad grave, la primera línea de tratamiento es la ciclofosfamida oral o intravenosa en una dosis de 1-2 mg/kg/día. En este caso, al igual que en la moderada, también se añaden corticoides al inicio con descenso progresivo una vez controlada la enfermedad. La ciclofosfamida tiene efectos secundarios como la mielosupresión, la disminución de las barreras que controlan la carcinogénesis y la teratogenicidad.

Además, en casos refractarios de enfermedad grave, existen otros tratamientos que se pueden administrar, como son: los fármacos anti-TNF (etanercept e infliximab), los anti-CD20 (rituximab), los antagonistas de IL-2 (daclizumab) y las inmunoglobulinas intravenosas. Las inmunoglobulinas intraveno-

sas se dan en una dosis de 1 a 2 g/kg de peso corporal administrados durante dos o tres días cada dos a seis semanas durante cuatro a seis meses. Entre sus efectos secundarios se encuentran: las reacciones anafilácticas y la coagulación intravascular diseminada (1,5).

En algunos estudios se ha observado que añadir el rituximab en fases más tempranas de la enfermedad, adyuvante a otros tratamientos inmunomoduladores, podría resultar en una detención más temprana de la progresión de la enfermedad, lo que resultaría en la preservación de la visión de los pacientes y permitiría disminuir gradualmente el tratamiento inmunomodulador adyuvante (8).

En cuanto a la terapia tópica es importante, pero no puede sustituir a la sistémica. Se realiza con lágrimas artificiales y pomadas lubricantes sin conservantes, ciclosporina A tópica (0,05-2% gotas y 0,2 % ungüento), tacrolimus tópico (ungüento 0,02-0,1%), corticoides tópicos (periodos cortos) y colirio de suero autólogo.

Otra opción para proteger la córnea del trauma mecánico de la fibrosis del tarso y de las pestañas son las lentes esclerales.

También se puede usar la doxiciclina oral, que ayuda a controlar la inflamación local. Otra opción, son los esteroides y mitomicina C subconjuntivales (1,5).

Se recomienda diferir la cirugía de las complicaciones hasta que la enfermedad esté inactiva, ya que, el trauma en la conjuntiva puede empeorar la enfermedad. Concretamente, la cirugía del entropión, simbléfaron y anquiblefaron conllevan un mayor riesgo de exacerbación. El trasplante de membrana amniótica y mucosa se utiliza para reconstruir los fondos de saco. También se pueden hacer recubrimientos corneales con membrana amniótica que proporciona factores de crecimiento y citoquinas antiinflamatorias similares a las gotas de suero autólogo que favorecen la cicatrización epitelial. Como tratamiento para la triquiasis se realiza crioterapia.

Por último, las queratoprótesis u osteo-odonto-queratoprótesis son las cirugías que se realizan en casos más extremos para intentar mantener la visión cuando hay una queratinización corneal masiva.

Si el tratamiento sistémico es adecuado, se puede controlar la enfermedad durante años, lo que permite una interrupción exitosa. No obstante, el tratamiento local normalmen-

te es de por vida, especialmente las lágrimas artificiales.

La recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento sistémico se ha observado en un tercio de los pacientes (1,5).

Discusión

El penfigoide ocular cicatricial o penfigoide de mucosa ocular es una entidad poco frecuente y cuya clínica inicial inespecífica, que se asemeja a otras patologías de la superficie ocular, puede llevar a su infradiagnóstico. Es importante considerar esta entidad ante un paciente con síntomas similares a los de una conjuntivitis de larga evolución que no mejora a pesar del tratamiento habitual. Además, debemos fijarnos si presenta ciertos signos clínicos que pueden aparecer en los primeros estadios de la enfermedad como pueden ser la fibrosis subconjuntival y el acortamiento de los fondos de saco, así como interrogar sobre otra clínica sistémica en mucosas o zonas de la piel relacionada. Todo ello es importante para sospechar la enfermedad y plantear la biopsia con inmunofluorescencia directa que nos permitirá confirmar el diagnóstico. En caso de que el resultado sea positivo o de que la sospecha diagnóstica sea muy elevada, es importante poner tratamiento sistémico acompañando al tratamiento tópico para tratar de evitar el avance de la enfermedad.

Es importante tener en cuenta que hasta un 40% de las biopsias en esta entidad son negativas. A pesar de no estar confirmado el diagnóstico, si la sospecha clínica es muy elevada, generalmente, se debe instaurar tratamiento y los pacientes suelen presentar mejoría. Haciendo referencia al segundo caso presentado, a pesar de tener una biopsia negativa, se diagnosticó de penfigoide ocular cicatricial, ya que, la paciente presentaba signos de cicatrización conjuntival con acortamiento de los fondos de saco, y se habían descartado otras causas de conjuntivitis cicatricial. Esto constituye uno de los criterios diagnósticos de enfermedad. Algo similar ocurre con la paciente presentada en tercer lugar, que también presentaba una biopsia negativa pero con presencia de clínica compatible con la del penfigoide ocular cicatricial, diagnosticándose del mismo. Además en ambos casos se obtuvo mejoría tras el tratamiento.

Por otro lado, también hay que sospechar el diagnóstico en pacientes como el de nuestro primer caso que, tratándose de un varón joven, presenta clínica típica compatible con esta patología.

Conclusiones

Ante pacientes con los síntomas y signos que aparecen en fases iniciales de esta entidad, es de gran importancia sospechar este diagnóstico frente al fracaso de tratamientos tópicos iniciales. De lo contrario, y debido a la falta de una terapia adecuada, en la mayoría de los casos se producirá un avance de la enfermedad que puede tener graves consecuencias tanto para la visión del paciente, llegando a la ceguera, como para su supervivencia, pudiendo comprometer gravemente otros órganos y aparatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Constantine Branisteanu D., et al «Ocular cicatricial pemphigoid (Review),» *Experimental and Therapeutic Medicine* 20, pp. 2020. 3379-3382.
2. Hingorani M, et al, «Ocular cicatricial pemphigoid,» *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2006, vol. 6, pp. 373-378.
3. Hernán Chiganer E., et. al., «Penfigoide ocular cicatricial: hallazgos de biopsia conjuntival y su relación con la inflamación y cicatrización ocular,» *Rev Mex Oftalmol.*, 2017, vol. 91, n.º 3, pp. 134-141.
4. Stephen Foster C., et al. «Ocular cicatricial pemphigoid review,» *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, vol. 4, pp. 435-439.
5. Foster S. «Ocular cicatricial pemphigoid,» 20 Septiembre 2022. [En línea]. Available: https://www.uptodate-com.scs.a17.csinet.es/contents/ocular-cicatricial-pemphigoid?search=penfigoide%20ocular&source=search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=default&display_rank=1. [Último acceso: 23 Enero 2023].
6. Ringer A., et al. «Penfigoide ocular cicatrizal, enfoque diagnóstico y terapéutico integral entre oftalmólogo y reumatólogo,» Elsevier, pp. 1-23.
7. Smichowski A. M., et al. «Ocular cicatricial pemphigoid: methotrexate as an initial treatment?,» 2020. *Reumatol Clin*.
8. Bevans S., et al. «Rituximab as an Adjuvant Rescue Treatment for Ocular Cicatricial Pemphigoid,» *The journal of cornea and external disease*, 2021, vol. 40, pp. 1440-1444.