

TRABAJOS ORIGINALES

Penfigoide de la mucosa ocular con buena respuesta a la ciclofosfamida

Ocular mucous membrane pemphigoid with good response to cyclophosphamide

Magaly Brenda Torrico Pérez¹, Ana Laura Costa², Mariano Flores³, Lola Kuperman Wilder², Ana Campastri², Luciana Cabral Campana⁴, Mónica Di Milia⁵ y Marcelo Label⁶

RESUMEN

El penfigoide de las mucosas es una enfermedad ampollar autoinmune, infrecuente, de curso crónico, que puede producir secuelas cicatrizales. Se caracteriza por afectar mucosas y, en algunos casos, la piel. El diagnóstico suele ser un desafío y debe ser precoz para evitar las secuelas cicatrizales. Se recomienda iniciar tratamiento temprano. Presentamos dos casos de

penfigoide de las mucosas con afectación ocular, con rápida y satisfactoria respuesta a la ciclofosfamida endovenosa.

Palabras clave: penfigoide de las mucosas, penfigoide cicatrizal, enfermedades ampollares autoinmunes, ciclofosfamida, penfigoide ocular.

Dermatol. Argent. 2025; 31(1): 17-21

ABSTRACT

Mucosal pemphigoid is a rare autoimmune blistering disease with a chronic course that can produce scarring sequelae. It is characterized by affecting the mucous membranes and in some cases the skin. The diagnosis is usually a challenge and it must be early to avoid scarring. Early treatment is reco-

mended. We present two cases of ocular mucosal pemphigoid with rapid and satisfactory response to intravenous cyclophosphamide.

Key words: mucosal pemphigoid, cicatricial pemphigoid, autoimmune blistering diseases, cyclophosphamide.

Dermatol. Argent. 2025; 31 (1): 17-21

¹ Médica Concurrente de Dermatología de segundo año

² Médica Dermatóloga

³ Médico Clínico, Cursista de Dermatología de tercer año

⁴ Médica Dermatóloga, a cargo del Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes y de Estomatología, Docente adscripta, Universidad de Buenos Aires

⁵ Médica Dermatóloga, Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes

⁶ Médico Dermatólogo, Doctor en Medicina, Docente emérito de la Universidad de Buenos Aires
División Dermatología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Magaly Brenda Torrico Pérez

E-mail: dramagalybtorrico@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 14/6/2024

Fecha de trabajo aceptado: 15/10/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El penfigoide de las membranas mucosas es una enfermedad ampollar subepidérmica mediada por autoanticuerpos, de curso crónico y con tendencia a la cicatrización. Cuando compromete la mucosa ocular, puede evolucionar hasta la pérdida visual afectando la calidad de vida de los pacientes. Es fundamental el tra-

tamiento temprano y agresivo ya que el estadio cicatrizal es irreversible. Los principales objetivos del tratamiento son detener la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones a largo plazo¹⁻⁴. Presentamos dos casos de penfigoide de la mucosa ocular grave con óptima respuesta a la ciclofosfamida.

SERIE DE CASOS

Caso clínico 1

Mujer de 81 años, sin antecedentes de relevancia, consultó por xeroftalmia, epífora e inyección conjuntival de 10 años de evolución. Realizó múltiples tratamientos locales, sin respuesta y con progresión de la signo-sintomatología. Al examen físico presentaba triquiasis, lagrimeo, fotofobia, inyección conjuntival y disminución de la apertura palpebral compatible con un estadio Foster 2 (Foto 1 y Tabla)². No presentaba compromiso cutáneo ni de otras mucosas. Se realizó biopsia de conjuntiva con hematoxilina y eosina, y con técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) se confirmó el diagnóstico presuntivo de penfigoide de las mucosas. Se instauró tratamiento con glucocorticoides (GC) 1 mg/kg/día, micofenolato de mofetilo (MMF) 2 g/día y dapsona 100 mg/día. Por buena respuesta clínica se decidió suspender la dapsona, descender pro-

gresivamente la dosis de GC y continuar con MMF. Luego de discontinuar su seguimiento por 2 años, se constató exacerbación de las lesiones asociada a disminución de la agudeza visual. Se realizó interconsulta con el Servicio de Oftalmología que informó que la enfermedad se encontraba activa, en estadio Foster 2, y se decidió iniciar con ciclofosfamida endovenosa (EV). Se realizaron pulsos mensuales de 500 mg de ciclofosfamida por 3 meses. Luego del primer pulso, la paciente evidenció notable mejoría de la inyección conjuntival y apertura ocular (Foto 2). No presentó efectos adversos asociados a la infusión y se realizó control de hemograma a los 10 días luego de cada infusión, sin alteraciones. La paciente continúa en seguimiento, sin reactivación de la patología, con MMF 2 g/día y plasma autólogo en plan de trasplante de córnea.



FOTO 1: Disminución de la apertura ocular, triquiasis e inyección conjuntival.



FOTO 2: Franca mejoría de la inyección conjuntival, de la triquiasis y apertura ocular.

Caso clínico 2

Varón de 56 años, con antecedentes de hipertensión arterial, glaucoma, maculopatía, desprendimiento de la retina izquierda, obstrucción de la vena central de la retina izquierda y cirugía de cataratas, consultó por inyección conjuntival y fotofobia de 8 meses de evolución posterior a dicha cirugía. Realizó múltiples tratamientos locales sin respuesta. Al examen físico presentaba inyección conjuntival bilateral, simbléfaron en ángulos internos bilaterales, arco senil bilateral, discoria derecha, triquiasis bilateral leve, hallazgos compatibles con estadio Foster 3, sin otras lesiones en piel ni mucosas (Foto 3). Se realizó una biopsia conjuntival e IFD que fue positiva para IgG e IgA lineal en la zona

de membrana basal compatible con penfigoide de la mucosa ocular. Se instauró tratamiento con pulsos mensuales durante 3 meses de ciclofosfamida 500 mg y metotrexato (MTX) 15 mg semanal asociado a tratamiento tópico con ciclosporina 0,1% y ácido fólico 5 mg semanal, con buena tolerancia al esquema terapéutico. Se observó mejoría de la inyección conjuntival luego del primer pulso de ciclofosfamida, de la fotofobia asociada a la desaparición de la triquiasis y de la disminución del requerimiento de lágrimas artificiales (Foto 4). El paciente continúa en seguimiento por el Servicio con MTX 15 mg/semanal vía oral sin nuevas recaídas.



FOTO 3: Inyección conjuntival, simbléfaron en ángulo interno y triquiasis.



FOTO 4: Marcada mejoría de la inyección conjuntival y de la triquiasis luego del tercer pulso de ciclofosfamida.

DISCUSIÓN

El penfigoide de las membranas mucosas (PMM) es una enfermedad ampollar subepidérmica mediada por anticuerpos, caracterizada por un curso crónico con tendencia a la cicatrización¹. Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino a partir de la sexta década de la vida^{1,2}.

Si bien en la literatura se describe la mucosa oral como la principal afectada, en nuestra experiencia a lo largo de 10 años de evaluación encontramos 34 pacientes con PMM de los cuales el 85,92% presentó compromiso ocular³⁻⁶. Los blancos antigénicos se encuentran en la membrana basal; el más frecuente es el antígeno menor del penfigoide ampollar (BP180 o colágeno XVII), aunque en algunos casos pueden constatar anticuerpos dirigidos contra el antígeno mayor del penfigoide ampollar (BP230), la integrina $\alpha 6-\beta 4$, la laminina 332 y el colágeno VII³.

El penfigoide de la membrana ocular es una forma de presentación del PMM, y se caracteriza por una conjuntivitis bilateral crónica con períodos de remisión, exacerbación y recaídas^{3,5}. Clínicamente los pacientes consultan por irritación ocular, ardor, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño, y al examen ocular pueden presentar simbléfaron, triquiasis (que se manifiesta como signo temprano), puntos lagrimales fimóticos y acortamiento de los fondos de saco con posterior xeroftalmia y entropión cicatrizal^{2,3}.

El diagnóstico suele ser tardío por la presentación clínica inespecífica, el curso intermitente de la enfermedad y la pobre sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Sin tratamiento, el 75% de los casos puede desarrollar pérdida visual debido a complicaciones oculares importantes (ojo seco grave, erosiones corneales, queratinización corneal, entropión, simbléfaron)^{5,6}.

La sospecha clínica es fundamental en el diagnóstico, y la confirmación se realiza a través de la biopsia conjuntival y la IFD. La histopatología muestra ampollas subepiteliales con infiltrado inflamatorio, con linfocitos, eosinófilos y neutrófilos similar a otros penfigoides³. La IFD evidencia depósito lineal de inmunoglobulina G, M y/o A, y fracción 3 del complemento en la membrana basal. En estudios recientes se demostró que solo el 50% de los pacientes tiene IFD positiva y un 26% requiere múltiples biopsias para un resultado positivo^{6,7,8}. Es importante tener en cuenta que en el 42% de los casos, sin evidencia clínica de inflamación ocular, evoluciona con complicaciones cicatrizales, observándose en la histopatología células inflamatorias en una conjuntiva blanca (inflamación blanca)^{5,6}. Ante estos hallazgos, algunos autores recomiendan iniciar tratamiento aún sin tener la confirmación por la IFD, solo con la sospecha clínica, evitando así el deterioro irreversible provocado por el PMM⁹.

Con respecto al tratamiento, los principales objetivos apuntan a detener la progresión de la enfermedad, aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones a largo plazo con terapia sistémica⁵. El tratamiento del PMM se clasifica según el riesgo de cicatrización siendo la afección ocular de alto riesgo². La clasificación clínica de la gravedad se basa en la escala de Foster (Tabla), fundamental a la hora de iniciar el tratamiento⁴.

La ciclofosfamida se emplea en pacientes con Foster 1-4 asociado a otras terapias sistémicas cuando no es posible otra medicación. Con el inicio temprano de la ciclofosfamida en pulsos se obtiene una rápida respuesta y se prolongan las remisiones, y se indica también en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y en aquellos que son refractarios a inmunosupresores^{2,7,10}.

Si no se obtiene respuesta, se sugiere tratamiento con rituximab, luego inmunoglobulina EV y por último biológicos (anti-TNF α)^{6,7}. El tratamiento tópico se ha utilizado solo en el manejo sintomático ya que no controla la actividad de la enfermedad, ni previene su progresión¹¹. En los casos presentados, los pacientes obtuvieron una rápida y sostenida respuesta a la ciclofosfamida EV. Es un agente alquilante que interfiere con la replicación del ADN al fijar un grupo alquilo a la base de la guanina, lo que provoca la muerte celular. No se observaron diferencias en la eficacia entre la administración oral y EV; esta última demostró mayor seguridad y una menor dosis acumulativa con menor riesgo de desarrollar cistitis hemorrágica e inducir neutropenia transitoria y menor riesgo de infecciones en comparación con su administración oral^{10,12,13}. Los pulsos EV a dosis bajas (desde 500 mg/mensual) son eficaces y se prefieren en pacientes adultos debido a las comorbilidades asociadas y por la posibilidad de presentar efectos adversos^{7,12,14}.

Respecto de los efectos adversos, las náuseas son más habituales en los pulsos intravenosos, por lo cual se recomienda la profilaxis antiemética. La mielosupresión es un efecto secundario agudo frecuente y dependiente de la dosis. Es necesario un control de laboratorio (hemograma inmediatamente después del tratamiento y a los 10-14 días de cada pulso) para ajustar la dosis,

la fórmula leucocitaria debe mantenerse por encima de 3500-4000/ml^{10,12}. Si el valor de neutrófilos es bajo, pueden utilizarse factores estimulantes de colonias. Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg trisemanal.

La ciclofosfamida, como efecto adverso frecuente, produce cistitis hemorrágica, con una incidencia variable según las dosis empleadas. Se debe a la irritación que ocasiona la acroleína en el epitelio urotelial. Este efecto adverso se presenta en forma más frecuente cuando se administra en forma oral. Se recomienda aumentar la ingesta líquida vía oral, evitar la medicación por la noche y vaciar la vejiga antes de acostarse. En los pulsos EV se deben administrar fluidos para forzar la diuresis¹². El uso de mesna como profilaxis de la cistitis hemorrágica se emplea en pacientes que reciben altas dosis de ciclofosfamida (50 mg/kg o 2 mg/m²) con divergencias en su uso en la literatura, de esta forma los pacientes no requirieron su uso^{12,15}. El otro efecto secundario característico es la toxicidad gonadal, especialmente con el tratamiento oral. Puede producirse fallo ovárico prematuro, azoospermia, alteraciones menstruales e infertilidad potencialmente irreversibles. La recomendación es evitar la ciclofosfamida en personas en edad reproductiva. Cada paciente es evaluado de forma individual; en algunos casos es necesario considerar la ovopreservación¹².

Estadio de Foster	Características
I	Fibrosis subepitelial e inflamación conjuntival
II	Retracción de la conjuntiva y acortamiento de los fórnices
III	Formación de simbléfaron
IV	Formación de anquilobléfaron

Modificada de referencia 2.

TABLA: Estadios de Foster.

CONCLUSIONES

La calidad de vida del paciente con PMM depende del diagnóstico y del tratamiento temprano pese a ser una enfermedad crónica y evolutiva. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades por lo cual el trabajo interdisciplinario es fundamental, al igual que el seguimiento periódico que asegure un adecuado control de las lesiones, ajustando las dosis y las pautas

del tratamiento. Presentamos dos pacientes con buena respuesta a la ciclofosfamida, una opción terapéutica económica y útil cuando otras medicaciones no se encuentran disponibles. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados iniciales, la enfermedad puede evolucionar y ser refractaria a rituximab. En estos casos se plantea el uso de otros biológicos como el bortezumib o pequeñas moléculas como los inhibidores JAK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1750-1764.
2. Candiz ME, Forero O, Label M, Di Milia M, et al. Guía intersocietaria de manejo del penfigoide de las mucosas. SAD 2023. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2023/04/GUIA-INTERSOC.-DE-MANEJO-DE-PENFIGOIDE-DE-LAS-MUCOSAS-corregidas-por-ECOF-28032023-final.pdf>.
3. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, Santana Mello D, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol*. 2019;94:33-47.
4. Kuperman-Wilder L, Bordon MP, Cilio MA, Cabral-Campana L, et al. Penfigoide de las mucosas a lo largo de los años en nuestro Servicio. *Dermatol Argent*. 2021;27:155-160.
5. Branisteanu DC, Stoleriu G, Branisteanu DE, Boda D, et al. Ocular cicatricial pemphigoid (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20:3379-3382.
6. Taurone S, Spoletini M, Ralli M, Gobbi P, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunol Res*. 2019;67:280-289.
7. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1926-1948.
8. 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;125:496-504.
9. Margolis T. Evidence-based insights into the utility of conjunctival biopsy in mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology*. 2018;125:474-475.
10. Durrani K, Papaliodis GN, Foster CS. Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. *Ophthalmology*. 2004;111:960-965.
11. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, Palioura S, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid: current state of pathophysiology, diagnostics and treatment. *Ophthalmol Therapy*. 2019;8:5-17.
12. Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I. Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:24-34.
13. Munyangango EM, Le Roux-Villet C, Doan S, Pascal F, et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2013;168:381-390.
14. Friedman J, Marcovich A, Kleinmann G, Schattner A. Low-dose pulse intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients. *Cornea*. 2014;33:1066-1070.
15. Monach PA, Arnold LM, Merckel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases. A data-driven review. *Arthritis Rheumatism*. 2010;62:9-21.