



Efectividad de la ciclofosfamida intravenosa en un caso de Penfigoide Ocular Cicatricial resistente a rituximab

Dr. Alejandro Portero Benito
Unidad de Superficie e Inmunología Ocular.
INCIVI-Hospital La Zarzuela.
Madrid

INTRODUCCIÓN

El Penfigoide de Membranas Mucosas (PMM) es una enfermedad crónica inflamatoria, autoinmune, de rara frecuencia, y caracterizada por la aparición de lesiones ampollosas y cicatriciales subepiteliales que afectan a las mucosas del todo el cuerpo, especialmente las de la boca y los ojos. Por otro lado, la afectación ocular aislada ha sido clásicamente denominada Penfigoide Cicatricial Ocular (PCO). Los síntomas típicos incluyen el ojo rojo, dolor, lagrimeo y fotofobia. Las lesiones inflamatorias oculares provocan la aparición de cicatrices, empeoramiento de la película lagrimal, úlceras corneales, simblefaron y hasta la perforación ocular. Todo ello conlleva a una disminución gradual de la agudeza visual, e irremediamente, a un empeoramiento de la calidad visual y vital del paciente que lo padece.

Tradicionalmente la afectación local con estas características se ha denominado de diferentes formas según su localización. Sin embargo, entidades como la gingivitis descamativa, el Penfigoide Cicatricial Ocular y el Penfigoide benigno de membranas mucosas actualmente se engloban en un término que engloba a todas ellas, en mayor o menor medida, denominado Penfigoide de Membranas Mucosas. El grupo de enfermedades que reúne este término, se caracterizan fundamentalmente por una alteración en la regulación de los Linfocitos T, una aparición de depósitos de autoanticuerpos de fijación de fracciones del complemento sobre la membrana basal de la unión epitelio-subepitelio y por la producción de citoquinas proinflamatorias.

Existen diferentes clasificaciones del PCO, pero la más utilizada es la de C.S.Foster que presenta diferentes estadios según la evolución de la enfermedad:

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN
Estadio I	Presencia de fibrosis subepitelial e inflamación conjuntival
Estadio II	Presencia de retracción de la conjuntiva y acortamiento de fondos de saco
Estadio III	Presencia de simblefarón
Estadio IV	Presencia de anquiblefarón

Efectividad de la ciclofosfamida intravenosa en un caso de Penfigoide Ocular Cicatricial resistente a rituximab

Dr. Alejandro Portero Benito
Unidad de Superficie e Inmunología Ocular.
INCIVI-Hospital La Zarzuela. Madrid



Sociedad Española
de Inflamación Ocular

CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años diagnosticada 5 años atrás de PCO en ambos ojos en otro centro hospitalario. Comenzó a ser tratada con corticoides orales y tópicos durante meses sin conseguir un control inflamatorio satisfactorio. Posteriormente, comenzó un tratamiento con 2gr/día de micofenolato mofetilo (Cellcept®) asociado a dosis de corticoterapia sistémica (prednisona 20mg/día) y tópica (prednisolona colirio 1 gota cada 6 horas) sin conseguir un control de dicha patología. Tras casi cuatro años de continuos cambios terapéuticos según el estado inflamatorio de la Superficie Ocular (SO), acude a nuestro centro para valoración de su situación. La exploración oftalmológica ponía de manifiesto unas agudezas visuales mejor corregidas de 0.1 en ambos ojos, portaba lentillas terapéuticas para evitar el roce traumático de las pestañas debido su anormal posicionamiento que le había provocado el grado tan avanzado de PCO que presentaba. A su vez, había sido diagnosticada de MAE en ambos ojos. Presentaba múltiples simblefarón, acortamiento de fondos de saco, queratitis difusa central e insuficiencia límbica 360 grados en ambos ojos (**Figura 1**). Todos ellos signos que caracterizaban al PCO de grado III-IV según la clasificación de Foster. No presentaba ninguna afectación extraocular que pudiera llamar la atención que existiera realmente un PMM con afectación ocular. Dada la situación, se decide dar un giro sustancial a su tratamiento. Debido a su edad, se decanta por la utilización de rituximab (Mabthera®) durante 1 mes. La dosis utilizada es de 375mg/m² por semana con una dosis total de 550mg semanales a lo largo de un mes. Durante ese mes se suspende el Cellcept® y se disminuye progresivamente a 10mg la prednisona y se retiran los esteroides tópicos. Tras un mes de rituximab I.V., la SO presentaba una mejoría parcial del cuadro inflamatorio por lo que se decide junto con el equipo de Hospital de Día repetir los bolos al mes de haber finalizado la primera tanda terapéutica. La dosis utilizada en este segundo grupo de cuatro dosis de anti-CD 20 es la misma que en la primera. Tras un segundo grupo de bolos intravenosos, y tras 8 dosis de rituximab, la situación de la SO evidencia signos de ausencia de control inflamatorio (**Figura 2**). La paciente logra mantenerse con síntomas de sequedad ocular, dolor y molestias durante aproximadamente 3 meses, tras lo cual, el estado inflamatorio de la SO empeora de forma evidente en ambos ojos. Al no llegar a controlar

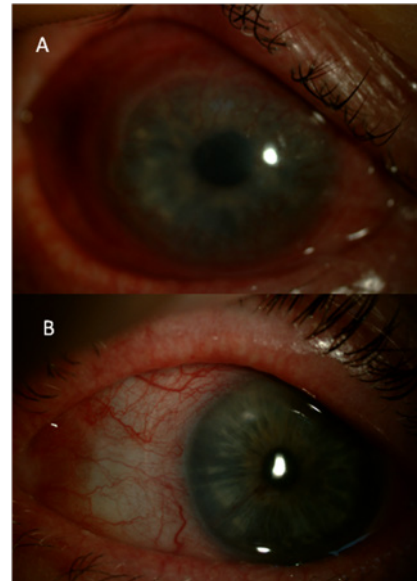


Figura 1. Presentación inicial de la paciente con el Penfigoide Ocular Cicatricial activo. (A ojo derecho. B ojo izquierdo)

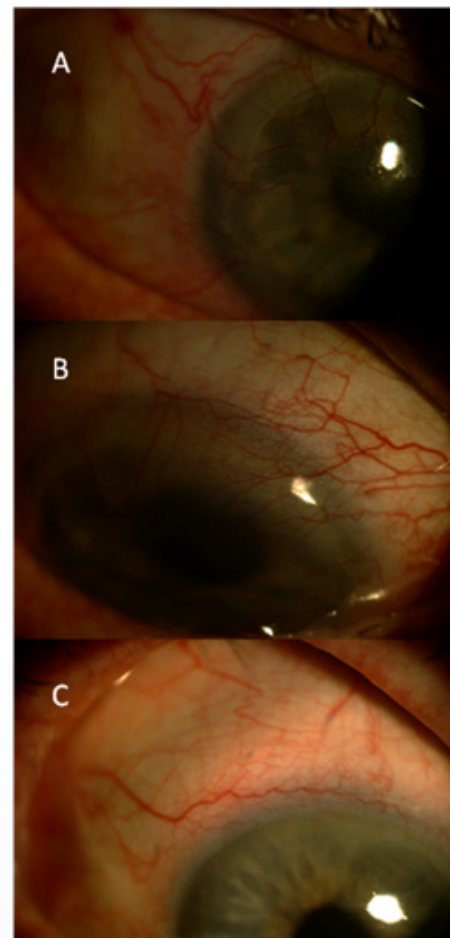


Figura 2. El ojo derecho presenta una mejoría sustancial con respecto al tratamiento inicial, pero el rituximab consiguió una respuesta parcial tras todos los ciclos (A y B). El ojo izquierdo presenta una mejoría teniendo en cuenta que el cuadro inflamatorio que presentaba inicialmente era mucho menor que en el ojo derecho (C).

Efectividad de la ciclofosfamida intravenosa en un caso de Penfigoide Ocular Cicatricial resistente a rituximab



Sociedad Española de Inflamación Ocular

Dr. Alejandro Portero Benito
Unidad de Superficie e Inmunología Ocular.
INCIVI-Hospital La Zarzuela. Madrid

el PCO con todos los fármacos previamente nombrados, se explica detenidamente la delicada situación a la paciente y también la posibilidad de iniciar un tratamiento con Ciclofosfamida como último escalón terapéutico inmunomodulador. La paciente accede a comenzar con bolos intravenosos (1g/m²). Sin embargo, debido a su avanzada edad se decide reducir la dosis inicial e ir incrementándola paulatinamente acorde con el *status* inflamatorio presente en la exploración previa a cada infusión. El calendario hasta la fecha es de:

SEMANA	DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA (mg)
0	500
2	500
4	750
7	750
11	750
15	750
20	750

Actualmente se mantiene con el tratamiento intravenoso de dicho alquilante, lubricantes tópicos y revisiones cada 3 semanas. La paciente presenta una SO apenas inflamada, que incluso, le ha permitido de nuevo realizar sus actividades diarias habituales sin apenas presentar síntomas. La agudeza visual mejor corregida es de 0.1 y 0.3 en el ojo derecho e izquierdo respectivamente (**Figura 3**). El objetivo es ir alargando el tiempo entre infusiones e ir reduciendo la dosis mínima efectiva.

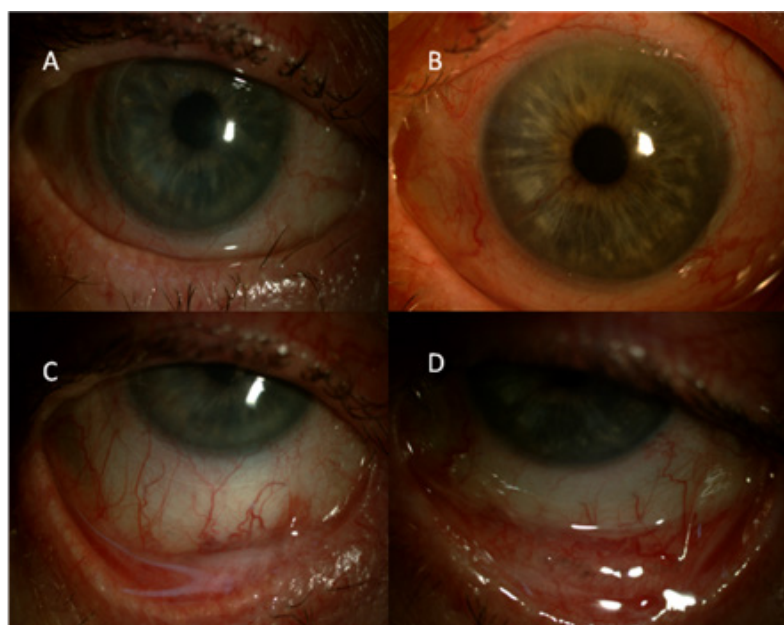


Figura 3. Ambos ojos presentan una mejoría subjetiva y sintomática al igual que a la exploración. La ciclofosfamida por ahora ha conseguido controlar el estado inflamatorio inicial no alcanzado con otros inmunomoduladores convencionales por vía oral ni el rituximab (A y C ojo derecho, B y D ojo izquierdo).

Efectividad de la ciclofosfamida intravenosa en un caso de Penfigoide Ocular Cicatricial resistente a rituximab

Dr. Alejandro Portero Benito
Unidad de Superficie e Inmunología Ocular.
INCIVI-Hospital La Zarzuela. Madrid



Sociedad Española
de Inflamación Ocular

DISCUSIÓN

El Penfigoide Ocular Cicatricial (PCO), como parte del amplio espectro del Penfigoide de Membranas Mucosas (PMM), es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune cuya progresión, si no se pone el tratamiento adecuado, puede ocasionar ceguera irreversible secundaria a la metaplasia escamosa y queratinización de la SO que produce. El diagnóstico precoz es crucial para modificar el curso clínico de la enfermedad. Generalmente, la edad de presentación es en adultos mayores (60-70 años) pero hay casos desde los 20 hasta los 80 años. La prevalencia según el género es ligeramente mayor en mujeres que en hombres (relación 6:4). Es fundamental una anamnesis y exploración sistémica porque el hallazgo más habitual dentro del PMM es la afectación orofaríngea (hasta el 90% de los casos) y no la ocular. Por el contrario, hasta el 50% de los pacientes con PCO abrirán el cuadro inflamatorio con alguna manifestación extraocular.

Es importante el diagnóstico precoz para evitar que el PCO progrese ya que, en etapas iniciales, entre el 50%-75% progresan sin un tratamiento adecuado, e incluso, se sabe que la respuesta en etapas avanzadas es peor que las iniciales aún utilizando tratamientos más agresivos. De ahí que la detección e instauración de las medidas terapéuticas oportunas se hagan con prontitud.

La consecuencia más frecuente e importante del PCO es la aparición de un síndrome de ojo seco a consecuencia del daño ocasionado en las glándulas accesorias de Wolfring y Krause por la extensa fibrosis conjuntival en los fornices, que incluso llega a producirse en los conductos excretores de la glándula lagrimal principal. La fibrosis produce progresivamente una extensa alteración de la SO traduciéndose en la queratinización de los epitelios queratoconjuntivales. Ello es debido a la existencia de un defecto de inmunoregulación que desencadena la producción de autoanticuerpos contra determinadas subunidades de integrina y laminina de la membrana basal conjuntival (Reacción de hipersensibilidad tipo II de Gel y Coombs). Los anticuerpos de IgG, IgA y/o IgM se unen al antígeno e inician la activación del Complemento. Tras varios procesos, la activación de fibroblastos secundariamente a la acción de citoquinas inflamatorias producen colágeno y consecuentemente la cicatrización y queratinización características de esta entidad.

El diagnóstico del PCO es clínico, aunque el análisis anatomopatológico ayuda de forma considerable al diagnóstico definitivo. La hematoxilina-eosina de una muestra biopsiada de conjuntiva demuestra una infiltración de neutrófilos, macrófagos y células de Langerhans. Con la técnica de PAS se observa un descenso, e incluso una ausencia de células mucosas si el OCP es avanzado. Otras técnicas como la inmunofluorescencia llegan a una sensibilidad del 50%. Si se obtienen resultados negativos se recomienda utilizar la técnica de inmunoperoxidasa que logra una sensibilidad de hasta el 82%. Aún así, si clínicamente sospechamos un OCP y las técnicas de laboratorio siguen siendo negativas, se recomienda tratar al paciente, ya que aún realizando todas ellas, en el 20% al menos de los casos, existe un OCP de fondo.

El tratamiento del PCO es siempre sistémico. Inyecciones subconjuntivales de corticoides o de mitomicina-C pueden ser utilizados temporalmente para enlentecer la progresión de la enfermedad y hasta que el tratamiento sistémico comience a hacer efecto. El uso de lubricantes oculares es importante cuando el síndrome de ojo seco está asociado, incluso ciclosporina o tacrolimus tópico podrían ayudar, aunque no existe mucha bibliografía al respecto. Por tanto, las medidas terapéuticas sistémicas a instaurar son las siguientes:

- Los corticoides sistémicos logran controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad a corto plazo pero requieren dosis altas por lo que se debe asociar, siempre que el estado general del paciente lo permita, un inmunomodulador (IMT del término en anglosajón Immunomodulatory therapy) como tratamiento base.
- Los IMT conforman la base del tratamiento a largo plazo:
 1. Para inflamaciones leves-moderadas, la dapsona (diaminodifenilsulfona) es el agente de primera línea, pero debemos asegurarnos que el paciente no tiene déficit de la enzima Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El Metotrexate también puede considerarse de primera línea. En caso de no poder utilizar ninguno de estos dos fármacos, o el control inflamatorio

Efectividad de la ciclofosfamida intravenosa en un caso de Penfigoide Ocular Cicatricial resistente a rituximab

Dr. Alejandro Portero Benito
Unidad de Superficie e Inmunología Ocular.
INCIVI-Hospital La Zarzuela. Madrid



Sociedad Española
de Inflamación Ocular

sea incompleto, la azatioprina (Imurel®) o el micofenolato mofetilo (Cellcept®) pueden sustituirlos. Si aún así el control es insuficiente, la ciclofosfamida es el próximo tratamiento a implantar.

2. Para inflamaciones severas, la ciclofosfamida en bolos intravenosos conforma el tratamiento inmunomodulador a seguir. Un seguimiento y control con pruebas de laboratorio es, aún si cabe, más esencial durante el tiempo que dure el tratamiento a diferencia de otros IMT. Pero constituye un fármaco muy efectivo y relativamente seguro en manos de expertos.
- En los pacientes que presenten una inflamación conjuntival resistente a los agentes IMT o aquellos que no toleren ninguno de ellos, es posible utilizar inmunoglobulinas intravenosas ó la combinación de éstas con rituximab (anti-CD20). La utilización de este último anticuerpo monoclonal de forma aislada puede producir una respuesta parcial (como fue el caso presentado) necesitando terapias adyuvantes para conseguir un control total inflamatorio. De hecho, es posible que la combinación de ambos fármacos sea la mejor opción para permitir una mayor duración de remisión sin tratamientos asociados. Sin embargo, el coste que supone este tratamiento sigue siendo sustancialmente mayor que con los IMT convencionales, fármacos que han demostrado ser eficaces en muchos cuadros de OCP y por tanto, continúan siendo tratamientos de primera línea en esta enfermedad.

Hay que tener presente que todo paciente con un diagnóstico de PCO se consideran de “alto riesgo” de que exista en realidad una afectación ocular del PMM, por lo que el tratamiento inicial, al ser una enfermedad progresiva y crónica, debe ser con IMT sistémicos. El estadio de la enfermedad, el estado general del paciente y la edad son algunos de los factores que se deben tener en cuenta para elegir el fármaco a utilizar.

REFERENCIAS

1. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:527-663.
2. Chan RY, Bhol K, Tesavibul N, et al. The role of antibody to human β 4-integrin in conjunctival basement membrane separation: possible in vitro model for ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Sep 1999;40(10):2283-90.
3. Nguyen QD, Foster CS. Cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin.* Winter 1996;36(1):41-60.
4. Power WJ, Neves RA, Rodríguez A, et al. Increasing the diagnostic yield of conjunctival biopsy in patients with suspected ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* Aug 1995;102(8):1158-63.
5. Espino-Barros Palau A, González-González LA, Rodríguez-García A. Presentación clínica y manejo del Penfigoide Cicatricial Ocular en México. *Rev Mex Oftalmol.* 2010;84(1):10-18.
6. Eschle-Meniconi E, Ahmad S, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16(5):303-307.
7. Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:435-439.
8. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23:579-592.
9. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ y cols. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138:370-379