



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Penfigoide ocular cicatricial: ¿metotrexato como tratamiento de inicio?



Andrea María Smichowski*, Victor Daniel Caputo, Cecilia Romeo, Estela Rivero, Natalia Soledad Morales y Gustavo Casado

Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central 601 Cirujano Mayor Doctor Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2020

Aceptado el 15 de octubre de 2020

On-line el 14 de enero de 2021

Palabras clave:

Penfigoide ocular cicatricial

Metotrexato

Tratamiento

R E S U M E N

Objetivo: Analizar los datos clínicos/epidemiológicos, el manejo y los tratamientos instaurados a pacientes con penfigoide ocular cicatricial en un Servicio de Reumatología.

Material y métodos: Revisión de historias clínicas de pacientes con penfigoide ocular cicatricial derivados por oftalmología entre 2008 y 2019.

Resultados: En nuestra serie de 27 pacientes, el 67% fue diagnosticado y derivado en los últimos 2 años. La mayoría en estadio 1 de Foster. El 18,5% presentó síndrome de Sjogren asociado, conllevando una evolución desfavorable. El 88,8% recibió metotrexato, el 74% lo utilizó en monoterapia y el 66% continuó el tratamiento hasta el final. El 18,5% debió combinar/rotar terapias, los fármacos utilizados fueron micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, sirolimus, rituximab. El 29% utilizó esteroides. Solo en 2 ojos progresó el estadio. No se registraron eventos adversos serios y el 37% presentó eventos adversos leves.

Conclusión: El inicio temprano de la terapia inmunosupresora es fundamental, siendo el metotrexato una buena alternativa como tratamiento de inicio según nuestra experiencia, debiendo escalar el tratamiento de acuerdo a la evolución.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Ocular Cicatricial Pemphigoid: Methotrexate as an Initial Treatment?

A B S T R A C T

Objective: To analyse the clinical / epidemiological data, the management and the treatments established in patients with ocular cicatricial pemphigoid in a Rheumatology Service.

Material and methods: Review of clinical histories of patients with ocular cicatricial pemphigoid referred by ophthalmology between 2008 and 2019.

Results: In our series of 27 patients, 67% were diagnosed and referred in the last 2 years. Most in Foster stage 1. Of the patients, 18.5% presented associated Sjogren's syndrome, with poor progression: 88.8% received Methotrexate, 74% used it as monotherapy and 66% continued with said treatment up to the end. Eighteen point five percent had to combine or rotate therapies, the drugs used were mycophenolate, azathioprine, cyclophosphamide, sirolimus, etanercept, rituximab: 29% used steroids. Only in 2 eyes was stage progression observed. There were no serious adverse events, and 37% had mild adverse events.

Conclusion: Starting immunosuppressive therapy early is essential, methotrexate being a good initial alternative in our experience, and treatment must be escalated in line with disease progression.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Ocular cicatricial pemphigoid

Methotrexate

Treatment

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: andreamichowski@hotmail.com (A.M. Smichowski).

Introducción

El penfigoide de membranas mucosas es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, cicatricial de etiología autoinmune de baja incidencia, caracterizada por la aparición de lesiones ampollares y cicatriciales subepiteliales que afectan a las mucosas de todo el cuerpo. La afectación ocular aislada ha sido denominada clásicamente penfigoide ocular cicatricial (POC) y puede, en algunos casos, conducir a la ceguera irreversible si no se trata tempranamente¹⁻³. Por esto, es fundamental el inicio del tratamiento inmunosupresor inmediato al diagnóstico, con el objeto de suprimir la inflamación y evitar secuelas⁴.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha por parte del oftalmólogo, principalmente en casos de conjuntivitis crónicas o recidivantes que no responden al tratamiento. Sin embargo, su confirmación requiere una biopsia conjuntival^{2,3,5}.

La enfermedad se clasifica según Foster en 4 estadios según la severidad del compromiso ocular, lo que permite evaluar progresión y monitorizar su tratamiento^{6,7}.

La elección del agente a utilizar depende de la severidad de la enfermedad y el compromiso sistémico. El éxito del tratamiento se define como la inducción de un ojo blanco, sin actividad y sin progresión de cicatrización⁷.

Objetivo

Analizar los datos clínicos/epidemiológicos, el manejo y los tratamientos instaurados según estadio de Foster a los pacientes con POC en un Servicio de Reumatología.

Materiales y métodos

Revisamos las historias clínicas reumatológicas de los pacientes con diagnóstico de POC, seguidos en nuestros servicios, entre noviembre de 2008 y julio de 2019. Todos fueron diagnosticados y derivados a nuestra consulta por médicos oftalmólogos, con diagnóstico de POC por biopsia. Se registraron variables de sexo, edad, edad al diagnóstico, tiempo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico, antecedentes de cáncer y la presencia de compromiso extraocular por interrogatorio y examen físico.

Se recogieron los siguientes datos de laboratorio: eritrosedimentación (mayor a 20 mm en 1.^a hora), proteína c reactiva (mayor a 0,5 mg/dl), gammaglobulina (mayor a 1,4 g/dl), anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpo anti-Ro y anti-La.

Los pacientes eran derivados con informe de estadio de Foster y presencia/ausencia de inflamación conjuntival. Además se evaluaron síntomas de actividad como presencia de fotofobia, dolor ocular, hiperemia conjuntival y quemosis. Se utilizó el estadio de Foster para evaluar progresión.

Todos los pacientes realizaron controles periódicos variables en nuestros consultorios y con su oftalmólogo, cuya opinión acerca de la actividad de la enfermedad fue fundamental para las decisiones terapéuticas.

Se registraron la cantidad de ojos afectados por estadio de Foster.

Los pacientes iniciaban tratamiento con metotrexato semanal 10 mg, siempre asociado a ácido fólico semanal 5 mg y el tratamiento se modificaba si luego de 3 meses persistía evidencia de actividad/inflamación, aumentando progresivamente hasta 20 mg y luego rotando a otro fármaco o combinando los mismos, consensuado con Oftalmología. Cabe destacar que algunos pacientes fueron derivados ya con tratamientos previos, manteniendo los mismos en caso de buena evolución. Los fármacos de segunda línea utilizados fueron micofenolato, ciclofosfamida y rituximab. Los esteroides sistémicos se utilizaron por cortos períodos en dosis medias/bajas por vía oral, para control rápido de los síntomas y solo

Tabla 1

Datos demográficos, clínicos y de laboratorio de pacientes con penfigoide ocular cicatricial

N = 27	
Sexo (mujeres) (%)	63%
Edad en años, mediana (RIC)	71 (66-76)
Edad al diagnóstico, mediana (RIC)	68 (60-73)
Tratamiento de la enfermedad (años), mediana (RIC)	2 (1-2)
Tratamiento desde inicio de síntomas al diagnóstico (años), mediana (RIC)	1 (1-5)
Seguimiento en nuestro servicio (meses), mediana (RIC)	10 (4-32)
Síndrome de Sjogren, n (%)	5 (18,5)
ANA, n (%)	4 (14,8)
FR, n (%)	5 (18,5)
Ro, n (%)	2 (7,4)
La, n (%)	1 (3,7)
VSG > 20 mm, n (%)	11 (45,8)
PCR+, n (%)	7 (29,2)
Gammaglobulinas > 1,4; n (%)	9 (37,5)
Cáncer, n (%)	8 (29,6)

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; La: anti-La; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; Ro: anti-Ro; VSG: velocidad de sedimentación globular.

en algunos pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento tópico con ciclosporina.

Se registraron también los eventos adversos de los medicamentos.

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro Hospital y no requirió consentimiento informado debido a la naturaleza anónima del estudio.

Se realizó la estadística descriptiva de las variables estudiadas para resumir las características demográficas y clínicas de los pacientes. Las variables continuas se expresaron por la mediana y los rangos intercuartílicos, y las variables categóricas por frecuencias y porcentajes (tabla 1).

Resultados

Fueron revisadas las historias clínicas de 27 pacientes; 18 (67%) fueron diagnosticados y derivados en los últimos 2 años.

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se resumen en la tabla 1. Predominó en mujeres, la edad promedio al diagnóstico fue de 65 años, el retraso en el diagnóstico fue de un año¹⁻⁵. No se objetivaron manifestaciones extraoculares. Se registraron antecedentes de cáncer en 8 pacientes (29,6%) (3 de piel, 2 de próstata, 2 hematológicos y un cáncer de recto).

Los estadios de Foster a la derivación fueron Foster 0 = 15 ojos; 1 = 21 ojos; 2 = 5 ojos; 3 = 0 ojos; 4 = 5 ojos. Cuatro pacientes no presentaban informe de estadio. Solo en 2 ojos de diferentes pacientes se objetivó progresión de estadio 1 a 2 y de 2 a 3.

En 5 pacientes (18,5%) se diagnosticó síndrome de Sjogren asociado, y cabe destacar que 4 de estos debieron combinar o rotar el tratamiento.

En los exámenes de laboratorio menos de la mitad de los pacientes presentaron eritrosedimentación acelerada, proteína C reactiva positiva e hipergammaglobulinemia policlonal (tabla 1).

En la tabla 2 se representa el tratamiento que recibieron los pacientes.

Veinticuatro pacientes (88%) recibieron metotrexato, de los cuales, 20 (74%) fue en monoterapia y 18 de estos (66%) continuaron con dicho tratamiento hasta el final de la observación por buena evolución. Un paciente estaba en tratamiento con leflunomida y continuó con el mismo, y otro paciente solo realizó terapia tópica con ciclosporina sin tratamiento sistémico.

En 5 pacientes (18,5%) se debió combinar o rotar terapias, los fármacos utilizados fueron azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, sirolimus y rituximab, este último fue usado luego de, por lo menos,

Tabla 2
Tratamientos realizados

Fármaco	Dosis	Pacientes con terapia única n (total)	Porcentajes
Ciclosporina tópica		1 (27)	3,7
Metotrexato	10-20 mg/semana	20 (24)	74
Leflunomida	20 mg/día	1 (1)	3,7
Micofenolato	1.000-2.000 mg/día	0 (4)	
Azatioprina	50-150 mg/día	0 (2)	
Sirolimus	1 mg/día	0 (1)	
Ciclofosfamida	1.000 mg/mes intravenosa × 6	0 (2)	
Rituximab	1.000 mg/quincenal × 2	0 (3)	

2 esquemas de tratamientos previos fallidos, logrando controlar los síntomas de la enfermedad y la progresión con buenos resultados en los 3 pacientes tratados. Además, un paciente recibía etanercept asociado a metotrexato por artritis reumatoide, sin progresión de estadio de Foster.

En 8 pacientes (29%) se utilizaron esteroides sistémicos en algún momento, en bajas dosis y por cortos períodos. Se registró en la evolución 4 pacientes que pudieron interrumpir tratamiento sistémico por ausencia de inflamación sostenida.

No se registraron eventos adversos serios, 10 pacientes (37%) presentaron eventos adversos leves siendo los más frecuentes los gastrointestinales y ninguno llevó a la suspensión del tratamiento.

Discusión

Los datos epidemiológicos coinciden con publicaciones previas. Un hallazgo a destacar es la presencia de 5 pacientes con síndrome de Sjogren asociado, lo que condicionó un peor pronóstico en la evolución, ya que debieron rotar o combinar tratamientos para lograr el control de la enfermedad.

La mayoría de nuestros pacientes fueron derivados en los últimos 2 años y, a diferencia de otras publicaciones, en estadios de Foster 0 y 1, lo que pone en evidencia el mayor conocimiento de esta patología, la sospecha temprana y la rápida confirmación diagnóstica por Oftalmología, llevando al rápido inicio del tratamiento, condicionando la evolución de forma positiva, ya que solamente se objetivó progresión de estadio en 2 pacientes⁸. Este hecho resalta, además, la importancia del trabajo interdisciplinario en esta patología.

El metotrexato fue el tratamiento más utilizado con buena tolerancia y control de la inflamación, especialmente en estadios tempranos; y basados en nuestra experiencia podríamos considerarlo una buena opción de inicio, que junto con el micofenolato parecen tener mejor respuesta y tolerancia que otros fármacos en estadios iniciales^{7,9,10}, debiendo combinar o rotar tratamientos según evolución, y en nuestra experiencia el rituximab logró controlar los síntomas de la enfermedad y la progresión luego de múltiples tratamiento previos en los 3 pacientes tratados^{7,11}.

La bibliografía existente hasta la fecha es escasa y heterogénea, por lo cual hacen falta estudios controlados con mayor cantidad de

pacientes para poder dar recomendaciones de tratamiento en esta patología.

Conclusión

Por la naturaleza inflamatoria, autoinmune, progresiva y cicatricial del POC es fundamental el inicio temprano de la terapia inmunosupresora, con el objeto de suprimir la inflamación y evitar secuelas, siendo el metotrexato una buena alternativa como tratamiento de inicio según nuestra experiencia, debiendo escalar el tratamiento de acuerdo a la evolución. El manejo interdisciplinario es de vital importancia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- American Academy of Ophthalmology. Abordaje clínico de los trastornos inmunitarios del exterior del ojo. Enfermedades de la superficie ocular y cornea. Cap 7. 2012.
- Quintana Conte R. Penfigoide ocular cicatricial. *Superf Ocul Córnea*. 2013;11:4–14.
- López Gamboa VR, Castaño MB, Videla I, Rossello VE, Van Caester LR, Sambuelli G, et al. Penfigoide cicatricial ocular. *Dermatología Argentina*. 2018;24:128–32.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2002;138. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.138.3.370>.
- Grau Diez A, González Salazar R. Penfigoide de membranas mucosas ocular: a propósito de un caso clínico. *Revista de Ciencias Médicas*. 2015;40:1.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:527–663.
- Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf*. 2013;11:259–66.
- Szabó E, Palos M, Skalická P. Ocular cicatricial pemphigoid – retrospective study. *Czech and Slovak Ophthalmology*. 2016;1:281–90.
- Mccluskey P. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid*1. *Ophthalmology*. 2004;111:796–801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.010>.
- 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. *Medicine*. 2018;97:e12338. <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012338>.
- You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Hernandez Diaz M, Foster CS. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: A retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1221–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-017-3603-3>.