



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

HALLAZGOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS DE PACIENTES CON
PÉNFIGO VULGAR CON INVOLUCRO OCULAR EN UN CENTRO
OFTALMOLOGICO DE REFERENCIA

TESIS DE POSGRADO
Para obtener el título de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta

Isaac Mauricio Zúñiga González

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Enrique Graue Hernández



México, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Enrique Graue Weichers

Profesor de curso

Dr. Enrique Graue Hernández

Director de tesis

Dr. José Luis Rodríguez Loaiza

Jefe de enseñanza

AGRADECIMIENTOS

Este apartado abre una ventana para dejar por escrito, al menos por una vez en la vida, el valor que representa, el contacto social para alcanzar un nivel de estudios de posgrado, más allá de sólo una tesis.

La madre aparece como primer personaje en importancia, en tiempo y lugar. A pesar de lo trillado, no resulta de sobra, y siempre harán falta más hojas, más tesis, más vida para hacer notar la absoluta colaboración materna en el alcance de mis metas, y mis pobres agradecimientos en respuesta.

La familia y amigos por igual. Familia que es mejor amigo y amigo que es familia, la sangre no establece distinciones, y la amistad no reconoce al gen como límite de aproximación afectiva. Ambos tejen una red de soporte elástica para que cada caída resulte en un ascenso con respecto al peldaño inmediato inferior.

Todo el personal del instituto donde se realizó mi formación como oftalmólogo, con especial mención del director de tesis y comité de investigación, dispuestos a compartir el tiempo de falta que poseen para dar estructura, forma y dirección a este trabajo. Gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
Pénfigo Vulgar	4
Manifestaciones Oculares de las Enfermedades Ampollosas.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	14
DISEÑO	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
Selección de la muestra.....	15
Medición de las variables.....	16
Estrategia de recolección de datos.....	17
Análisis de resultados	17
Análisis estadístico.....	18
ASPECTOS BIOÉTICOS Y DE SEGURIDAD.....	18
RESULTADOS.....	19
Características demográficas de los pacientes.....	20
Severidad de la afectación ocular por pénfigo vulgar	21
Signos clínicos oculares al momento del diagnóstico	22
Síntomas oculares de los pacientes con PV con involucro ocular	26
Agudeza visual al momento del diagnóstico	27
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA:	34

INTRODUCCIÓN

El término pénfigo incluye a un grupo de enfermedades crónicas, autoinmunes que involucran acantolisis (pérdida de cohesión entre células epidérmicas) y formación de ampollas en la epidermis, con cuatro grandes subtipos: vulgar (PV), vegetante, foliáceo (PF) y eritematoso¹. Otros tipos son el inducido por fármacos², pénfigo endémico y paraneoplásico.

Pénfigo Vulgar

Se trata de la forma más común de pénfigo, que afecta a piel y mucosas, con una incidencia que varía de 0.42 a 1.6 casos por cada 100 mil habitantes y es más frecuente entre judíos Ashkenazi³ (HLA-DR4). Suele manifestarse entre la cuarta y quinta décadas de la vida con preferencia por el sexo femenino (66% vs 44%)⁴. Existe la forma juvenil que se presenta entre los 12 y 18 años.

La lesión primaria del PV es una ampolla flácida por pérdida de la adhesión celular en la dermis profunda. Más de la mitad de los pacientes presentan las lesiones orales de inicio. Existen dos subtipos de PV: el mucosa dominante y el mucocutáneo. Dependiendo del grado de afectación a piel⁵. De cualquier manera, todo el epitelio plano estratificado puede estar involucrado. Incluye a las mucosas de laringe, faringe, esófago, conjuntiva, vaginal, anal y de pene⁶. La erupción bulosa generalizada suele aparecer luego de unos meses de las lesiones orales. Las ampollas se rompen, ocasionando erosiones dolorosas con tendencia a extenderse de manera periférica. Estas lesiones sanan sin cicatrizar, pero puede

haber hiperpigmentación. Las zonas que con más frecuencia se encuentran afectadas son la cara, el tronco, los puntos de presión y la axila.

Fisiopatología

Las desmogleínas (Dsg) son proteínas transmembranales y desmosomales pertenecientes a la superfamilia de genes de cadherina, moléculas de adhesión calcio-dependientes, se unen a la superficie celular de los queratinocitos⁷. Los anticuerpos dirigidos contra las Dsg's se han relacionado con la generación de ampollas en los pacientes con PV puesto que son moléculas que unen a los filamentos intermedios del citoesqueleto con las membranas plasmáticas⁸ y desmosomas

Dsg 1 y la Dsg 3 son los autoantígenos reconocidos por los anticuerpos en los pacientes con PV siendo más específico la Dsg 3. La Dsg-1 también puede encontrarse en el pénfigo foliáceo (PF). Aunque no se ha descrito el mecanismo exacto, los títulos de autoanticuerpos circulantes se asocian con la actividad de la enfermedad, provocando la aparición de la ampolla. Provocan la liberación de proteasas provocando la pérdida de adhesión celular⁹ o, pueden bloquear de manera directa la función adhesiva de las Dsg's y así, la diferencia en la expresión de la Dsg 1 (epidermis superficial) y Dsg 3 (epidermis subrabasal). Cuando la enfermedad se localiza principalmente en la mucosa oral suele encontrarse solo el anticuerpo dirigido contra Dsg 3, lesiones de otras mucosas se asocian a la expresión conjunta de Dsg 1 y 3, mientras que las lesiones solo en piel se asocian primordialmente a Dsg 1.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de las enfermedades ampollosas además de los antecedentes y los hallazgos clínicos, la confirmación requiere de un estudio histopatológico e inmunopatológico de piel o mucosas:

Histológicamente existe acantolisis suprabasal. En la zona perilesional la sustancia de cemento intercelular tiñe de manera homogénea para depósitos de IgG y C3 mediante inmunofluorescencia directa (IFD) o indirecta (IFI) dando el aspecto de panal de abeja.

Generalmente se realiza la IFI de inicio, pero un resultado negativo ante la fuerte sospecha clínica, deber reconfirmarse con IFD ya que esta podría ser positiva aún frente a una IFI negativa¹⁰. La IFI demuestra depósitos intercelulares de IgG en la superficie de los queratinocitos en poco más del 50% de los pacientes con PV, porcentaje que se eleva a más del 90% cuando se realiza la IFD en mucosas afectadas y en 70% de mucosas orales de pacientes afectados pero piel o mucosa clínicamente sana.

La actividad inflamatoria de la enfermedad o la presencia de tratamiento con esteroides no se relaciona con la positividad del estudio. Una prueba de IFI indirecta es de gran valor en la confirmación del PV sin que se pueda descartar la enfermedad de resultar negativa. Todos los pacientes con un resultado negativo en la IFI deben confirmarse mediante IFD. Esta última con una sensibilidad cercana al 90%.

Cuando existe la duda entre PV y PF se puede realizar un ELISA para demostrar de manera cuantitativa la positividad para anticuerpos anti-Dsg 1 y Dsg-3, presentes en el 80% de los pacientes con una enfermedad activa¹¹. Además se puede utilizar

para monitorizar la actividad de la enfermedad, y planear el tratamiento incluso antes de que una recaída se haga clínicamente evidente.

En resumen, de encontrar solo anti Dsg1, se tratará de un PF, de encontrar ambos probablemente se trate de un PV con afección a mucosas y piel, y de encontrar solo anti- Dsg 3 debe sospecharse de un PV con afección a mucosas predominantemente.

Tratamiento

Las lesiones en piel del PV, cuando son leves, se pueden tratar con esteroides tópicos o intralesionales y dapsona o tetraciclinas vía oral. Si no se controla la enfermedad o se trata de un caso más grave debe utilizarse el prednisona vía oral (1 mg/kg/día) o incluso un inmunosupresor (azatioprina 4 mg/kg/día o ciclofosfamida 2 a 3 mg/kg/día). La plasmaféresis puede utilizarse acompañada de esteroide a dosis altas con o sin inmunosupresores para evitar un rebote en la síntesis de anticuerpos.

En los casos refractarios se ha reportado el uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti- CD 20) sólo o en combinación con inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Incluso se ha reportado beneficios con la terapia anti-TNF.

En el futuro el tratamiento puede estar relacionado con controlar la expresión diferencial de las Dsg's favoreciendo aquella para la cual no exista el autoanticuerpo.

Pronóstico

El PV tiene un curso crónico insidioso y la tasa de mortalidad reportada es mayor a los otros tipos de pénfigo. Con tratamiento es menor al 10%, y generalmente es secundaria a sepsis.

Manifestaciones Oculares de las Enfermedades Ampollosas

Dependiendo del tipo de enfermedad ampollosa, la afección ocular puede ser común y poner en riesgo la visión. El involucro del ojo se observa principalmente en el penfigoide de membranas mucosas (penfigoide ocular cicatrizal), epidermólisis bulosa adquirida, enfermedad bulosa por IgA lineal, pénfigo vulgar y por último el paraneoplásico¹².

Las manifestaciones oculares de las enfermedades ampollosas, se pueden dividir de acuerdo al sitio afectado, conjuntiva, córnea o párpados.

En general, la lesión ocular comienza con la inflamación conjuntival, resultado del depósito de autoanticuerpos, y complemento en la membrana basal o sustancia intercelular del epitelio conjuntival. El paciente suele presentarse con datos inespecíficos de ardor, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo.

En la exploración se muestra como la inflamación lleva a la fibrosis subepitelial, que al progresar, destruye estructuras involucradas en la producción y estabilidad de la lágrima, manifestándose como ojo seco. La progresión de la fibrosis resulta y cicatrización y acortamiento del fondo de saco, alterando la arquitectura parpebral permitiendo la exposición y daño corneal.

El tratamiento general de todas las enfermedades ampollosas con afección ocular, además del tratamiento específico debe acompañarse de una lubricación intensa, y aseo de pestañas. Manejo antibiótico dirigido inmediato al detectar datos de infección, lentes de contacto en casos de triquiasis y manejo quirúrgico de las complicaciones cicatrizales.

El uso de retinoide tópico, puede ser útil en el manejo de la queratinización superficial, pero debe suspenderse al no encontrar respuesta después de una prueba de uno a dos meses¹.

El manejo quirúrgico de las complicaciones debe realizarse luego de lograr ausencia de la inflamación por un periodo de al menos 6 meses o se podría exacerbar la inflamación y por lo tanto aumentar las consecuencias cicatrizales.

Pénfigo Vulgar y el Ojo

Por su fisiopatología, el PV es una enfermedad de todo el epitelio escamoso estratificado afectando piel y mucosas. Esto incluye la piel de párpado y la conjuntiva tanto bulbar como palpebral.

A pesar de esto, el involucro ocular del pénfigo es poco común, y por lo tanto existe poca información sobre sus manifestaciones clínicas. La frecuencia del involucro ocular del PV podría estar infraestimada debido a un sesgo búsqueda de datos oftalmológicos por parte del dermatólogo o a la posible baja exposición de la mucosa ocular al trauma a diferencia de otras mucosas. Por otra parte podría acompañarse de POC en el mismo paciente¹³, aunque tal evento debe ser muy poco frecuente.

En una cohorte de 167 pacientes reportada por Doaud et al¹⁴, solo 11 pacientes (7%) presentaron lesiones en párpados o conjuntiva. El pénfigo ocular no suele progresar a cicatrización¹⁵ y aún menos el ojo se ve afectado por otros tipos de pénfigo, tal vez por la expresión diferencial de autoantígenos (desmogleína 3 para PV y desmogleína 1 para PF)¹⁶.

Palleschi et al¹⁷, recientemente reportó un grupo de 5 casos de PV con involucro ocular, 4 de ellos presentaron lesiones en párpados y sólo uno en conjuntiva. El grupo de pacientes reportado por Daoud et al¹⁴, muestra una predilección por el sexo femenino (1:2.6) con una edad media de 52.3 años.

Diagnóstico.

De manera similar al PV, además de la sospecha clínica, el diagnóstico se confirma con biopsia de piel de párpados o conjuntiva para demostrar acantolisis suprabasal e intraepidérmica y la presencia de IgG (100%) y/o C3 (50%) por inmunofluorescencia en la sustancia intercelular.

Tratamiento

Al tratarse de una enfermedad sistémica, el tratamiento debe ser el mismo para el PV con lesiones extraoculares. La mayoría de los pacientes mejora tanto en signos como síntomas¹⁷, cuando se trata con prednisona oral a 50 mg/día.

Cuando los esteroides no son suficientes se puede decidir utilizar dapsona o sulfonamidas como terapia única o en combinación con esteroides en casos. Pueden utilizarse inmunosupresores para disminuir la dosis de esteroides a largo plazo y sus efectos adversos, esto incluye a la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, hidroxicloroquina, sales de oro y micofenolato.

Aunque en general las lesiones oculares responden al tratamiento con esteroides, en la serie de Daoud et al¹⁴, la mayor parte de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor concomitante o inmunoglobulina intravenosa (IgIV) para lograr la remisión.

Se ha reportado el uso exitoso de tacrolimus en el control de las manifestaciones oculares del PV en un paciente de 49 años luego de 2 meses de tratamiento¹⁸.

Hallazgos clínicos

La forma más común de presentación ocular reportada, es como una conjuntivitis no cicatrizal¹⁹, y en raras ocasiones se presenta con erosiones del párpado o conjuntivales.

En dos series de 11 pacientes^{14, 20} el 100% de ellos tenían lesiones fuera del ojo en piel y otras mucosas, antes de la enfermedad ocular. En nueve de la primera serie, la manifestación fue solo una conjuntivitis bilateral, dos con ulceración del margen parpebral, y sin encontrar involucro de cornea, esclera, iris, cristalino o retina. Con los pacientes quejándose de dolor, lagrimeo, irritación, fotofobia e inyección conjuntival, sin afectar la agudeza visual o PIO.

De manera muy similar, en la serie reportada por Palleschi et al¹⁷, los 5 pacientes reportados, mostraban lesiones extraoculares, tres sólo en párpados, uno en párpados y conjuntiva, y sólo uno en conjuntiva. Las lesiones palpebrales se presentaron como erosiones del borde, y el involucro conjuntival solo se reporto como hiperemia (conjuntivitis), manifestándose como lagrimeo, sensación de cuerpo extraño e irritación ocular. En ninguno de estos casos la visión se vio afectada.

En estos dos estudios, las lesiones en piel y mucosas precedieron a las oculares, sin embargo ya se han reportado las lesiones oculares como la primera manifestación del PV²⁰.

La serie de 13 casos reportada por Arthur J. Bedell en 1964²¹ menciona la presencia de ampollas conjuntivales o corneales en 3 pacientes, pero carecen de diagnóstico patológico, por lo que no pueden atribuirse a formas oculares del PV.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de las series reportadas de PV con involucro ocular y sus principales características:

Series reportadas de PV con involucro ocular

Autor	Año	n	Cambios cicatrizales oculares	Lesión parpebrales	Lesiones extraoculares	Baja Visual	AVMC promedio (logMAR)	Confirmación patológica
Palleschi et al ¹⁷	2007	5	No	Erosiones	Todos	No	No reportado	Si
Doaud et al ¹⁴	2005	11	No	Erosiones	Todos	No	0.35	Si
Hodak et al ²⁰	1990	11	No	No	Todos	No	No reportado	Si
Bedell ²¹	1964	13	Si	Erosiones	No reportado en todos	Si	De 20/20 a MM, no reportado en todos los pacientes	No

Tabla1. *n: número de pacientes

Existe un escaso número de casos reportados de PV con involucro ocular, siendo la serie más grande, la reportada por Arthur J. Bedell²¹ pero sin confirmación por IFD, por lo que no podemos asegurar que se trate de PV, y le sigue la serie de 11 pacientes reportada por Doaud et al¹⁴, y la de Hodak et al²⁰, ya con confirmación de diagnóstico por IFD, todos en pacientes de origen estadounidense. De modo que no contamos con un número suficiente de pacientes reportados para establecer lo común en manifestaciones oculares del PV y aún menos, se cuenta información sobre las manifestaciones clínicas oculares del PV en población mexicana.

Dada la falta de información sobre las manifestaciones clínicas del PV con involucro ocular vale la pena tomar en cuenta que en el caso de POC las manifestaciones clínicas suelen evaluarse mediante una grado de estadificación según la intensidad de la inflamación conjuntival que se califica independientemente del estadio de la enfermedad en cruces, que va de 0 (inactivo) a grave (4+), y que de acuerdo al grado de cicatrización se puede clasificar en 4 estadios²²:

1. Inflamación conjuntival con secreción mucosa, pequeños parches de tinción con rosa de bengala en el epitelio conjuntival y fibrosis sunconjuntival.
2. Acortamiento de fondo de saco inferior:
 - a. 0 – 25%
 - b. 25 – 50%

- c. 50 – 75%
 - d. 75 – 100%
3. Formación de simblefarón, y según el porcentaje de simblefaron horizontal:
(Además los pacientes muestran distintos grados de afectación corneal como vascularización, queratopatía en banda y triquiasis)
- a. 0 – 25%
 - b. 25 – 50%
 - c. 50 – 75%
 - d. 75 – 100%
4. Síndrome de ojo seco severo con queratinización de la superficie ocular y anquiloblefarón.

Existe una clasificación alterna propuesta por Mondino y Brown²³:

- 0. Sin acortamiento conjuntival.
- 1. Acortamiento del fórnix < al 25%
- 2. Acortamiento del fórnix 25-50%
- 3. Acortamiento conjuntival del 75%
- 4. Síndrome de ojo seco severo con queratinización de la superficie ocular y anquiloblefarón.

Así, el presente estudio irá encaminado a describir las características clínicas oculares de los pacientes que acuden al centro oftalmológico de referencia instituto de oftalmología “Fundación conde de valenciana” con el diagnóstico de PV con involucro ocular confirmado mediante estudio de IFD en conjuntiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las manifestaciones oculares de las enfermedades ampollosas son variadas de leves a muy graves, hasta llegar a la ceguera, y existe poca información sobre la población afectada y el comportamiento clínico de las lesiones oculares asociadas a PV en los pacientes que acuden al instituto de oftalmología fundación conde de valenciana.

JUSTIFICACIÓN

La aplicación práctica del conocimiento generado sobre los hallazgos clínicos oculares del PV permitirá generar datos que ayuden a una mejor precisión diagnóstica, seguimiento de la evolución y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Describir las características clínicas oculares y demográficas de todos los pacientes con diagnóstico patológico de PV con involucro ocular que hayan asistido al instituto de oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” desde enero del año 2000 a la fecha.

Objetivos específicos.

- Describir datos demográficos y en pacientes con PV con involucro ocular.
- Describir hallazgos clínicos oculares al momento del diagnóstico en pacientes con PV con involucro ocular.
- Describir estado visual en pacientes con PV con involucro ocular

DISEÑO

Revisión de casos: Estudió observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se recolectaron los datos de todos los pacientes con el diagnóstico clínico de pénfigo vulgar confirmado por patología de muestra de conjuntiva que hayan asistido al Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana desde enero del año 2000 al 1º de Abril de 2010.

Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres en cualquier rango de edad con el diagnóstico clínico y patológico de PV en biopsia de conjuntiva.
- Pacientes que cuenten con un registro de exploración oftalmológica completa.
- Pacientes con expediente clínico electrónico completo.

Criterios de exclusión:

- Sujetos con diagnóstico de cualquier otra enfermedad ampollosa de piel o mucosas.
- Sujetos con evidencia de conjuntivitis infecciosa cicatrizal.
- Sujetos con historia de conjuntivitis alérgica.
- Sujetos con historia de quemadura ocular química o térmica.
- Sujetos con historia de trauma ocular.
- Sujetos con historia de patología de párpados.
- Pacientes con antecedente lesión neoplásica maligna.

Grupos de estudio

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión se les recolectó la siguiente información:

1. Edad de diagnóstico del PV.
2. Sexo.
3. Distribución coroporal de las lesiones extraoculares.
4. Síntomas oculares al momento de la presentación
5. Signos oculares momento de la presentación
6. Agudeza visual al momento del diagnóstico
7. Agudeza visual mejor corregida al momento del diagnóstico.
8. TIO al momento del diagnóstico

MEDICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	ESCALA DE MEDICIÓN.	CALIFICACIÓN	FUENTE
SEXO	INDEP.	Características fenotípicas del individuo	NOMINAL	MASCULINO FEMENINO	EXPEDIENTE
EDAD	INDEP.	Numero de años vividos al momento de la evaluación	CUANTITATIVA, DISCRETA	AÑOS	EXPEDIENTE
AGUDEZA VISUAL AV	DEP.	Ángulo mínimo de resolución obtenido por cartilla de Snellen medida en décimos.	CUANTITATIVA CONTINUA	logMAR	EXPEDIENTE
AV mejor corregida (AVMC)	DEP.	Ángulo mínimo de resolución con refracción del paciente obtenida por cartilla de Snellen medida en décimos	CUANTITATIVA CONTINUA	logMAR	EXPEDIENTE
Inflamación conjuntival	INDEP.	Presencia de eritema, equimosos o congestión de vasos en conjuntiva tarsal o bulbar.	NOMINAL	PRESENTE AUSENTE	EXPEDIENTE
Cicatrización conjuntival	INDEP.	Presencia de fibrosis subconjuntival en conjuntiva tarsal o bulbar	NOMINAL	PRESENTE AUSENTE	EXPEDIENTE
Acortamiento de fondo de saco	INDEP.	Ausencia de pliegue en fondo de saco superior o inferior	NOMINAL	PRESENTE AUSENTE	EXPEDIENTE
Simblefaron	INDEP.	Presencia de bandas de epitelio entre conjuntiva tarsal y bulbar	NOMINAL	PRESENTE AUSENTE	EXPEDIENTE
Cambios palpebrales	INDEP.	Presencia de alteraciones cicatrizales en párpados.	NOMINAL	TRIQUEIASIS, ENTROPIÓN.	EXPEDIENTE
Afección corneal	INDEP.	Presencia de opacidad corneal : a) central: involucra eje visual. b) no central: respeta eje visual	NOMINAL	AUSENTE, PRESENTE CENTRAL, PRESENTE NO CENTRAL	EXPEDIENTE
Lesiones extraoculares	INDEP.	Presencia de lesiones típicas de PV en piel o mucosas distintas a la conjuntiva.	NOMINAL	PARTE DEL CUERPO AFECTADA	EXPEDIENTE
Severidad	INDEP.	Grado de afección ocular: Leve: Solo fibrosis subconjuntival o acortamiento de fondo de saco; Moderada: Simblefaron, alteraciones palpebrales o corneales sin afección de la agudeza visual Grave: cualquiera de las anteriores con afección de la AV atribuible a PV	CUALITATIVA	LEVE, MODERADA O GRAVE	

ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La fuente de obtención de datos demográficos y clínicos fue de manera retrolectiva a partir del expediente clínico electrónico. Y los datos paraclínicos correspondientes a los resultados del estudio de patológico se obtuvieron del archivo del laboratorio de inmunología.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para la evaluación de la AV y la AVMC se tomó el valor obtenido mediante cartilla de Snellen y se transformó a LogMAR para su análisis estadístico. Tomando como un valor de 3 aquellos con agudeza visual de percepción de luz (discriminara o no colores), de 2 aquellos ojos con visión en cuenta dedos y en 4 aquellos con visión en no percepción de luz.

Para la evaluación de los signos y síntomas se tomaron encuentra aquellos descritos en el expediente en el motivo de consulta de primer contacto en el instituto.

Para la valoración de los signos se recolectó los datos de la exploración biomicroscópica del expediente electrónico, pero debido a que en el expediente electrónico no se contó con la información lo suficientemente detallada para aplicar los grados de estadificación clínica descritos para POC, se tomó como presencia de actividad ocular del PV inflamación conjuntival. Se clasificó de manera arbitraria el grado de afección ocular como: leve cuando el paciente presentó solo fibrosis subconjuntival y acortamiento de fondo de saco sin baja visual atribuible al PV; moderada cuando presentaba algún grado de simblefaron, alteraciones palpebrales o corneales sin afección de la agudeza visual; grave cualquiera de las anteriores

con afección de la AV atribuible a PV (principalmente opacidad corneal que involucra eje visual.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS Versión 17 para Windows.

Para valorar la relación que existía entre la severidad de afección de cada ojo con la edad, sexo y la AVMC se utilizó la prueba de ANOVA. Para analizar si existe relación entre la severidad de ojo derecho con ojo izquierdo se realizó el coeficiente de correlación de Pearson.

En todas las pruebas se consideró un error alfa de 0.05.

ASPECTOS BIOÉTICOS Y DE SEGURIDAD

El actual protocolo plantea un estudio que presenta un riesgo mínimo o nulo, donde la posibilidad de causar una alteración física o psicológica es muy remota ya que se trata de un estudio retrospectivo sin carácter intervencional. Los datos de los pacientes fueron manejados de manera confidencial solo con fines de establecer los objetivos mencionados anteriormente.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de los expedientes de todos los pacientes que acudieron a consulta oftalmológica desde el periodo en el que existe el expediente electrónico hasta el 1º de Junio de 2010 con los diagnósticos de “penfigoide cicatrizal ocular” ó “penfigoide de membranas mucosas con involucro ocular” (Tabla 2). Se identificaron un total de 57 pacientes, de los cuales solo 13 (22.8%) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De los 44 restantes, cinco correspondían a secuelas de Stevens Johnson, 13 pacientes mostraron un estudio de IFI e IFD negativa para enfermedad de piel mediada por inmunocomplejos, dos mostraron una muestra no valorable que no fue repetida, a 17 pacientes no se les realizó biopsia de los cuales 4 se diagnosticaron como pseudopénfigo relacionado a fármacos (principalmente antigluacomatosos), en 4 pacientes la biopsia presentó hallazgos compatibles con POC, otro más con secuelas de tracoma (tabla 1) y uno con quemadura por álcali .

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de “penfigoide cicatrizal ocular” ó “penfigoide de membranas mucosas con involucro ocular”

<i>Padecimiento ocular cicatrizal</i>	<i>No. De pacientes</i>
No biopsia	17 (4 pseudopénfigo por fármacos)
Pénfigo Vulgar	13
IFI e IFD negativas	13
Stevens Johnson	5
POC	4
Biopsia no valorable	2
Tracoma	1
Quemadura álcali	1

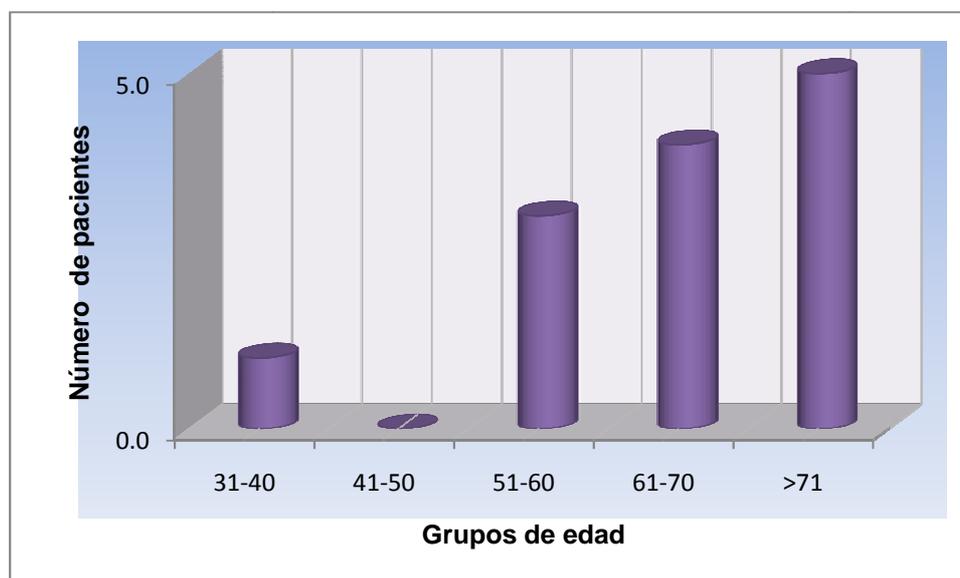
Características demográficas de los pacientes

El PV es una edad de inicio en la edad adulta. Los 13 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión mostraron un promedio de edad de presentación de 65.4 años con un rango de entre 36- 82 años (DE \pm 12.2 años).

Se observó predominio de la enfermedad en pacientes del sexo femenino, ya que de los 13 pacientes evaluados, 10 (76.9%) fueron mujeres y 3 (23.1%) fueron hombres y, con una relación de M:H de 3.3: 1.

Cuando estratifica a los pacientes por grupos etarios con intervalo de 10 años (Gráfico1) se nota cómo a mayor edad, se presenta un mayor número de casos pero sin poder atribuir la edad como factor de riesgo para tener más casos ya que no hay relación por r^2 de Pearson.

Gráfico 1. Número de pacientes por grupo de edad en décadas



Severidad de la afectación ocular por pénfigo vulgar

Seis ojos (23.1%) presentaron una afectación severa, 7 presentaron afectación moderada (26.9%) y 12 (46.2%) presentaron afectación leve. Se encontró que solo un ojo (3.8%) no presentó afectación. Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Severidad de afectación ocular del PV

Severidad	No. De Ojos	%
Ausente	1	3.8
Leve	12	46.2
Moderado	7	26.9
Severo	6	23.1

Cuando se comparó el grado de severidad entre cada ojo del mismo paciente se observó una concordancia bilateral estadísticamente significativa (Tabla 4).

Tabla 4. Severidad de afectación ocular por paciente

<i>Paciente</i>	<i>Grado de severidad</i>	
	<i>OD</i>	<i>OI</i>
1	Moderado	Leve
2	Severo	Severo
3	Leve	Leve
4	Leve	Leve
5	Leve	Leve
6	Moderado	Sin afección
7	Moderado	Moderado
8	Leve	Leve
9	Moderado	Moderado
10	Severo	Severo
11	Leve	Leve
12	Leve	Moderado
13	Severo	Severo

* $r^2 = 0.71$ con una $p=0.006$

No existen diferencias significativas de la severidad de la afección ocular del PV entre sexos o edad.

Se observó una relación estadísticamente significativa entre la AVMC y la severidad de afectación ocular con una $p = 0.035$ (tabla 5). A pesar de que se tomó en cuenta un ojo que no presentó afectación presentó una AVMC de logMAR 4 (NPL).

Tabla 5. Relación entre la severidad de la afectación ocular y la AVMC

Severidad	AVMC Promedio	DE	n
Ausente	4.00	.	1
Leve	.70	1.21	12
Moderado	.98	1.09	7
Severo	1.80	.99	6

* $P = 0.035$

DE= Desviación Estándar; n: número de ojos.

SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES DE LOS PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR

Signos clínicos oculares al momento del diagnóstico

Se evaluaron un total de 13 pacientes (26 ojos) con diagnóstico de PV con involucro ocular. De los cuales sólo uno acudió con el diagnóstico de PV establecido previamente por dermatólogo. En el resto de los pacientes, el diagnóstico se estableció en el instituto.

La frecuencia de signos en los pacientes se muestra en la tabla 6 por orden de frecuencia.

Tabla6. Frecuencia de los signos

Signo	No. Ojos	No. de pacientes	% de ojos afectados
Eritema conjuntival	24	13	92.3
Cicatrización subconjuntival	22	12	84.6
Acortamiento de fondo de saco	16	9	61.5
Párpados	7	5	29.9
Simblefaron	6	4	23.1
Opacidad central	6	3	23.1
Opacidad periferica	3	3	11.5
Anquiloblefaron	2	1	7.7

En la foto clínica 1 se ejemplifica la afectación corneal con opacidad central.

Foto clínica 1. Opacidad corneal central



En la tabla 7 se muestran los signos clínicos oculares por paciente. El 100% de los pacientes mostraron al menos un dato de cicatrización patológica conjuntival y un ojo no mostró datos de afectación ocular por PV.

Tabla 7. Signos clínicos oculares por paciente del pénfigo vulgar

	Ojo	Eritema conjuntival	Cicatrización subconjuntival	Acortamiento de fondo de saco	Simblefaron	Anquiblefaron	Opacidad	Párpados
1	OD	+	+	+	-	-	-	triquiasis
	OI	+	+	+	-	-	-	-
2	OD	+	+	+	+	+	OC	triquiasis
	OI	+	+	+	+	+	OC	triquiasis
3	OD	+	+	+	-	-	-	-
	OI	+	+	+	-	-	-	-
4	OD	+	+	-	-	-	-	-
	OI	+	+	-	-	-	-	-
5	OD	+	-	-	-	-	-	-
	OI	+	-	-	-	-	-	-
6	OD	+	+	+	+	-	OP	-
	OI	-	-	-	-	-	-	-
7	OD	+	+	+	+	-	OP	madarosis
	OI	+	+	+	-	-	-	madarosis
8	OD	-	+	-	-	-	-	-
	OI	+	-	-	-	-	-	-
9	OD	+	+	+	+	-	-	-
	OI	+	+	+	+	-	-	-
10	OD	+	+	+	-	-	OC	-
	OI	+	+	+	-	-	OC	-
11	OD	+	+	-	-	-	-	-
	OI	+	+	-	-	-	-	-
12	OD	+	+	+	-	-	-	-
	OI	+	+	-	-	-	OP	triquiasis
13	OD	+	+	+	-	-	OC	entropion
	OI	+	+	+	-	-	OC	entropion

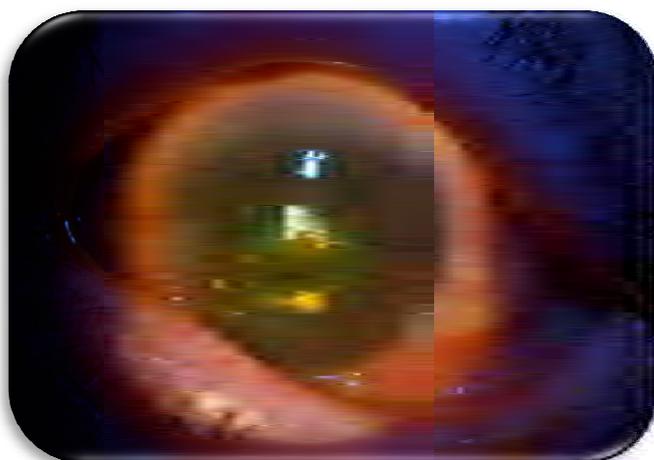
*OC: Opacidad central (con involucro de eje visual). OP: Opacidad periférica (sin involucro de eje visual)

En la foto clínica 2 y 3 se muestran los ojos con afectación severa por PV, en donde encontramos el eritema conjuntival intenso, acortamiento de fondo de saco de predominio en el sector ínfero nasal y opacidad corneal con involucro del eje visual. El ojo izquierdo muestra además pérdida de epitelio corneal.

Foto clínica 2. Ojo derecho de paciente 13 con afectación severa



Foto clínica 3. Ojo izquierdo de paciente 13 con afectación severa



En la tabla 8 se muestra la AVMC promedio en relación al estado de transparencia corneal, sin observar una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.

Tabla 8. Relación de la transparencia corneal y la AVMC

<i>Opacidad</i>	<i>Promedio de AVMC (logMAR)</i>	<i>DE</i>	<i>n</i>
Clara	.84	1.30	17
Periférica	1.70	1.47	3
Central	1.80	.99	6

*P = 0.3

DE: Desviación estándar; n: número de ojos.

Sólo en un paciente se consignó en el expediente datos de afectación extraocular, con úlceras y cicatrización en mucosa oral y costras en cuero cabelludo.

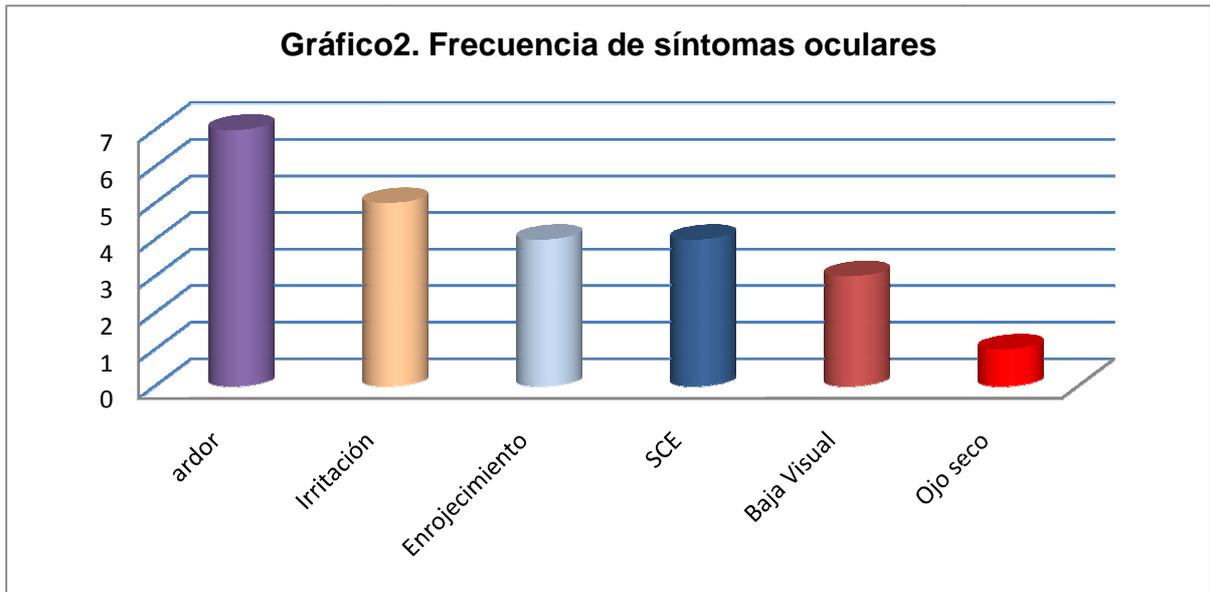
Síntomas oculares de los pacientes con PV con involucro ocular

El 100% de los pacientes acudieron a la consulta quejándose de irritación, ardor, enrojecimiento o lagrimeo en algún ojo. No fue posible determinar la bilateralidad o unilateralidad de la sintomatología en los pacientes dado que no se encontraba descrito en el expediente de la mayoría de los pacientes. Tres (23%) de los pacientes refirieron baja de la AV que relacionaron con su padecimiento actual además de los síntomas de superficie.

Como se muestra en la tabla 9 y gráfico 2, la mayor parte de los pacientes refirió ardor e irritación y/o enrojecimiento como motivos de consulta, además de sensación de cuerpo extraño (SCE), baja visual u ojo seco, sin referir lesiones en otra parte del cuerpo.

Tabla 9. Motivo de consulta por paciente

Paciente	Síntomas
1	Ardor, irritación.
2	Irritación, ardor, baja visual.
3	Enrojecimiento, sensación de ojo seco
4	Ardor
5	Enrojecimiento
6	Irritación
7	Ardor y sensación de cuerpo extraño
8	Irritación
9	Sensación de cuerpo extraño
10	Sensación de cuerpo extraño, ardor, enrojecimiento y baja visual
11	Irritación y ardor
12	Sensación de cuerpo extraño
13	Enrojecimiento, ardor y baja visual.



El paciente con diagnóstico previo de PV con lesiones orales y en cuero cabelludo fue el único en referir alteraciones extraoculares. Refirió prurito y ardor en cuero cabelludo, además de halitosis y odinofagia.

Agudeza visual al momento del diagnóstico

La agudeza visual promedio de los 26 ojos fue de logMAR 1.36 (DE \pm 1.17) AVMC promedio de logMAR 1.15 (DE \pm 1.29) con un rango muy amplio que va desde logMAR 4 (NPL) a logMAR 0 (20/20).

Se trata de pacientes adultos mayores. No todos los pacientes que presentaron una AVMC menor de logMAR 0.48 (20/60) presentaron una baja visual relacionada a lesiones oculares relacionadas con cambios inflamatorios o cicatrizales del ojo.

Otros datos que pudieran afectar la AV se detallan en la tabla 10:

Tabla 10. Agudeza visual al momento del diagnóstico.

	AVOD	AVMC OD	AV OI	AVMC OI	Datos asociados
1	20/60	20/50	20/80	20/60	
2	PLDC	PLDC	1/200	1/200	Opacidad corneal central AO
3	20/30	20/20	20/25	20/20	
4	1/200	1/200	20/200	20/50	DMRE AO
5	20/60	20/40	20/50	20/40	
6	CD	CD	NPL	NPL	Glaucoma absoluto OI, afaca de OD, y opacidad corneal AO.
7	PLDC	PLDC	20/40	20/40	Complicación de EECC en OD y opacidad corneal AO
8	20/60	20/25	20/60	20/20	
9	20/400	20/80	20/100	20/60	Catarata AO (LOCS III No2c2 P1)
10	20/100	20/100	4/200	20/60	Opacidad corneal central AO
11	20/60	20/60	NPL	NPL	Glaucoma absoluto OI
12	20/60	20/25	20/100	20/25	
13	2/200	2/200	1/200	1/200	Opacidad corneal central AO

*DMRE: Degeneración macular relacionado a la edad. PLDC: Percibe luz y discrimina colores. CD: cuanta dedos a 30 centímetros. AO: ambos ojos. OD: ojo derecho. OI: ojo izquierdo. EECC: Extracción extracapsular de catarata.

Al analizar exclusivamente a los pacientes con lesiones atribuibles a PV y que no presentaban otra patología asociada se observó que en 18 ojos (10 pacientes) la AV promedio fue de logMAR 0.95 (DE 0.88), con una AVMC promedio de logMAR 0.74 (DE 0.93). Sin embargo de los 8 ojos no considerados en este análisis por estar asociados a otra patología ocular, en 3 de ellos se observó opacidad corneal que pudiera estar relacionada a PV.

Cuando se analizan los pacientes por grupos de AVMC según la clasificación de la OMS para debilidad visual (logMAR 0.5 a < logMAR 1) y ceguera legal (logMAR 1 o peor) (Tabla 11), encontramos que 15 ojos (57.7%) presentan una AVMC de 0.5 logMAR, 2 (7.7%) presentan entre 0.5 logMAR y < 1 logMAR, y 9 ojos (34.6%) menor de 1 logMAR.

Tabla 11. Distribución de los ojos según la clasificación de la OMS para debilidad visual y ceguera legal

AVMC logMAR	Ojos	%
< 0.5	15	57.7
0.5 a < 1	2	7.7
1 o peor	9	34.6

Al analizar exclusivamente a 18 ojos con lesiones atribuibles a PV y que no presentaban otra patología asociada según la clasificación de la OMS para debilidad visual y ceguera legal, se encontró una AVMC mejor de 0.5 logMAR en 13 ojos (72.2%), de 0.1 a 1 logMAR en 1 ojo (5%) y peor de 1 logMAR en 4 ojos (22.2%).

AV en ojos con lesiones atribuibles a PV y que no presentaban otra patología asociadas (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de los ojos con lesiones atribuibles a PV y que no presentaban otra patología asociada según la clasificación de la OMS para debilidad visual y ceguera legal.

AVMC logMAR	Ojos	%
< 0.5	13	72.2
0.5 a < 1	1	5.6
1 o peor	4	22.2

DISCUSIÓN

El PV es la enfermedad ampollosa autoinmune más común¹¹, y a pesar de su carácter sistémico, la afección ocular, ya sea de párpados o conjuntiva, es poco frecuente, con una incidencia reportada del 7%¹⁴. La serie más grande de PV con involucro ocular es de 13 pacientes, reportada por Arthur J. Bedell en 1964²¹, aunque con la limitación de no contar con confirmación del diagnóstico por patología. Doaud et al¹⁴ y Hodak et al²⁰, reportan 11 pacientes, esta vez con confirmación diagnóstica por patología. Por lo que la serie presentada en este estudio representa al grupo más grande reportada de pacientes con PV con involucro ocular con confirmación del diagnóstico mediante patología y la única con pacientes de origen mexicano.

Al igual que lo reportado⁴, la edad de presentación de los casos en nuestra serie, fue de entre la 4ª y 5ª década de la vida y predominantemente en mujeres.

Esta es la primera serie de pacientes con PV con involucro ocular y confirmación diagnóstica patológica que presenta una afectación severa con cambios cicatrizales que se asociaron a una mala AVMC, mostrando un cuadro clínico agresivo similar al de un penfigoide de membranas mucosas. La relación de la severidad con la AVMC fue clara y estadísticamente significativa, por lo que en la población estudiada resulta en un padecimiento que pone en riesgo la visión útil del paciente.

Es el primer estudio en compara el grado de afectación bilateral ocular en PV. Se analizó el grado de afectación en cada ojo por separado, y se demostró que la severidad de la afectación es simétrica, lo que apoya el diagnóstico de una

enfermedad autoinmune de carácter sistémico que afecta ambas mucosas oculares por igual.

Ni el sexo ni la edad se relacionaron de manera significativa con el grado de severidad de la afectación, pero vale la pena mencionar que el único paciente menor de 40 años de edad presentó un grado severo de la enfermedad.

Se trata del primer estudio de pacientes con PV con involucro ocular en el que los pacientes solo refieren síntomas oftalmológicos como motivo de consulta y en donde sólo se reportan hallazgos oculares al momento del diagnóstico sin el antecedente de lesiones extraoculares. Hodak et al²⁰ reportó que ocho pacientes, con lesiones extraoculares al momento del diagnóstico, refirieron síntomas oculares previos a las lesiones en piel y mucosas. El involucro ocular podría preceder al involucro de piel y mucosas o representar un espectro distinto de la enfermedad en estos casos.

Interesantemente 3 de nuestros pacientes acudieron a consulta por baja visual, no reportado en series previas con confirmación diagnóstica por patología. Además de irritación, eritema, ardor y sensación de cuerpo extraño coincidiendo con lo reportado por Doaud¹⁴ y Hodak²⁰.

En todos los estudios previos de PV con involucro ocular y confirmación del diagnóstico por patología se menciona que la AVMC no se ve afectada por el padecimiento. Se ha reportado una AVMC que va de 20/20 a MM, pero solo Doaud et al expone en una tabla la AVMC de sus pacientes con un promedio de logMAR 0.35 (20/44) (DE de logMAR 0.51). Interesantemente, nuestros pacientes presentaron una AVMC promedio mucho pero de logMAR 1.15 (20/286) reflejando la severidad de la enfermedad y la presencia de afectación de la AVMC en los pacientes con PV. Lo que también se demostró aún cuando sólo se analizaron los

ojos con lesiones atribuibles a PV y que no presentaban otra patología asociada, llegando hasta una visión de PLDC, por lo que el tratamiento temprano puede llegar a ser indispensable en la interrupción del curso progresivo que pueda tener la enfermedad, sobre todo en el grupo de pacientes que acuden al instituto.

Bedell et al²¹ es el único en presentar pacientes, sin confirmación diagnóstica por patología, con cambios cicatrizales en conjuntiva. En contraste, en nuestro estudio identificamos estos cambios en el 100% de los pacientes contradiciendo lo reportado por las series con confirmación diagnóstica por patología. Los cambios conjuntivales variaron desde sólo cicatrización subconjuntival hasta el anquiblefaron.

También se trata de la primera serie de pacientes con PV en reportar pacientes con cambios cicatrizales palpebrales como triquiasis y entropión que pudieran relacionarse con cambios de la transparencia corneal. El resto de las series reportan ulceración del margen palpebral como única afectación palpebral relacionada.

Interesantemente en nuestra serie uno de los pacientes con afectación unilateral se encontraba en tratamiento antiglucomatoso sólo en el ojo afectado. El tratamiento antiglucomatoso tópico ya se ha relacionado con conjuntivitis cicatrizales²⁴, por lo que podría tratarse de un PV inducido por fármacos.

Cabe mencionar que en nuestro medio, posiblemente la sospecha diagnóstica, y luego entonces, el estudio paraclínico de la enfermedad sólo se suele establecer al encontrar cambios cicatrizales conjuntivales en pacientes sin datos extraoculares de PV, presentando un sesgo diagnóstico. Por lo que el PV con involucro ocular debe sospecharse desde la presencia de eritema conjuntival.

Este estudio presenta todas las limitaciones de un estudio retrospectivo y transversal proveniente de un grupo de pacientes que asiste a un centro de

referencia oftalmológica por lo que sus resultados no pueden generalizarse, y hace falta un estudio longitudinal para establecer el curso natural de la enfermedad y evolución.

Aún falta un estudio prospectivo y aleatorizado para determinar el tratamiento adecuado, la respuesta al manejo médico sistémico, médico tópico y quirúrgico de las complicaciones cicatrizales. Y más aún un seguimiento a largo plazo para establecer el pronóstico de los distintos manejos en estos pacientes

CONCLUSIONES

Presentamos el grupo más grande de pacientes con PV con involucro ocular con confirmación diagnóstica por patología, y el primero en pacientes mexicanos.

El rango de manifestaciones clínicas oculares de los pacientes con PV es amplia, presentando eritema conjuntival, cicatrización subconjuntival, acortamiento de fondo de saco, simblefaron y anquiloblefaron. La transparencia corneal se puede ver afectada ya sea en la periferia o afectando el eje visual. Y los párpados pueden presentar cambios cicatrizales como triquiasis y entropión.

Los pacientes con PV con involucro ocular pueden buscar atención médica debido a síntomas oculares de superficie, además de baja visual, por lo que debe considerarse como diagnóstico diferencial en un paciente con estos síntomas, aún en ausencia de lesiones dermatológicas.

El PV es una enfermedad bilateral que puede llegar a ser severa y afecta a los ojos de manera simétrica.

La severidad de la afectación ocular del PV se relaciona con una AVMC peor por lo que cualquier paciente con PV con sintomatología ocular debe ser revisado por un

oftalmólogo ya que se trata de un padecimiento que puede comprometer la visión del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

¹ Jordan E. Scott, BS, and A. Razzaque Ahmed. The Blistering Diseases. Med Clin Of North Am. 1998; 82: (6)1239- 1283

² Brenner S et al. Drug-induced pemphigus: a survey. Clin Dermatol. 1993;11:41-44

³ Simon DG et al. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. Arch Dermatol 1980; 116: 1035-1037

⁴ Beth G Goldstein and Adam O Goldstein. Pemphigus. UpToDate, online 18.1. last updated: June 17, 2009

⁵ John R. Stanley, et al. Pemphigus, Bullous Impetigo, and the Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome. N Engl J Med 2006;355:1800-10.

⁶ Becker BA and Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans: Bullous diseases. Dermatol Clin 1993; 11: 429-52.

⁷ Stanley, J.R. Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. Adv. Immunol 1993; 53:291–325

⁸ Kim B. Yancey. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. J. Clin. Invest. 2005, 115:825–828

⁹ My G. Mahoney, et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. J. Clin. Invest. 1999, 103:461-468

¹⁰ Thomas K. Burnham. Indirect cutaneous immunofluorescence. J. clin. Path., 1973, 26, 268-272

¹¹ Jean-Claude Bystryn and Jennifer L Rudolph. Pemphigus, Lancet 2005; 366: 61–73.

-
- ¹² Caroline Laforest, et al. Autoimmune Bullous Diseases: Ocular Manifestations and Management. *Drugs* 2005; 65 (13): 1767-1779.
- ¹³ Jean Buhac. Coexistence of pemphigus vulgaris and ocular cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:884-6
- ¹⁴ Yassine J. Daoud et al. Ocular pemphigus. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2005; 53: 585-90.
- ¹⁵ Yeh SW et al. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003; 16: 214–223
- ¹⁶ Shirakata Y et al. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 76–78
- ¹⁷ Palleschi Giovanni M et al. Ocular Involvement in Pemphigus. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 149–152
- ¹⁸ Hall VC et al. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1083-4.
- ¹⁹ Smith RJ et al. Ocular cicatricial pemphigoid and ocular manifestations of pemphigus vulgaris. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37: 63-75.
- ²⁰ Hodak E et al. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol* 1990; 123: 615-620
- ²¹ Arthur J. Bedell. Ocular pemphigus: a clinical presentation of kodachromes. *Tr. Am. Ophth. Soc.*, vol. 62, 1964.
- ²² Foster, C. S. et al. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982 (89),340–353.
- ²³ Mondino BJ and Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981 Feb; 88 (2): 95-100.

²⁴ Butt Z et al. Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinicopathological reports. *Eye (Lond)*. 1998;12: 285-90.