



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
FUNDACION CONDE DE VALENCIANA

Caracterización de citocinas séricas implicadas en pénfigo vulgar
con involucro ocular

TESIS POSGRADO

Para obtener el título de especialidad de oftalmólogo general

Presenta

Karla Patricia López Dorantes

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María del Carmen Jiménez Martínez

Asesores de Tesis:

M. en C. Atzín Robles Contreras

Dr. Juan Arturo Ramírez Miranda



México, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

1. Introducción.....	3
2.-Marco teórico.....	3
2.1 Datos epidemiológicos.....	3
2.2 Clasificación dermatológica.....	4
2.3 Cuadro clínico de Pénfigo Vulgar.....	4
2.4 Estadíos clínicos de fibrosis conjuntiva.....	9
2.5 Clasificación de Foster.....	9
2.6 Diagnóstico.....	12
2.7 Diagnóstico diferencial.....	14
2.8 Tratamiento.....	14
2.9 Etiopatogenia.....	18
2.10 Citocinas.....	23
3.-Justificación.....	24
4.-Objetivo general.....	24
5.-Objetivo particular.....	25
6.- Diseño de estudio.....	25
7.- Criterios de inclusión.....	25
8.-Criterios de eliminación.....	25
9.-Materiales y métodos.....	26
10.-Determinación de citocinas por ELISA.....	26
11.-Cronograma de actividades.....	26
12.-Resultados.....	27

12.1 Características demográficas de los pacientes con pénfigo vulgar y manifestaciones oculares.....	27
12.2 Caracterización inmunológica del perfil de citocinas en pacientes con pénfigo vulgar y manifestaciones oculares.....	28
12.3 Características clínicas del grupo de pacientes.....	31
13.- Discusión.....	34
14.-Conclusiones.....	38
15.- Bibliografía.....	39

Introducción

El término pénfigo incluye un grupo de enfermedades autoinmunes que presentan acantolisis y formación de ampollas en epidermis; que se subdivide en cuatro grandes grupos: vulgar, vegetante, foliáceo y eritematoso.¹

Las enfermedades ampollosas autoinmunes resultan de la respuesta inapropiada, de un sistema inmune no regulado. Se encuentran autoanticuerpos directos en contra de inmunorreagentes específicos que inician la respuesta inflamatoria en la piel y/o membranas mucosas. El diagnóstico es determinado en base a los hallazgos histológicos e inmunopatológicos. Las enfermedades ampollosas autoinmunes frecuentemente afectan las membranas mucosas oculares con consecuencias que potencialmente amenazan la visión. 2-3-4

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune de origen desconocido cuyos antígenos son las desmogleina 1 y 3, caracterizada por ampollas intradérmicas en piel y mucosas originada por las separaciones de las uniones célula – célula a través de un proceso llamado acantolisis; su evolución es aguda, subaguda o crónica y habitualmente letal en ausencia de tratamiento. 2-3-4-5

Datos epidemiológicos.

Aunque rara, es la más común de las enfermedades ampollares autoinmunes; se ha observado en todas las edades y predomina entre los 40 y 60 años de edad; afecta a todas las razas, principalmente judíos; ocurre en ambos sexos, con leve predominio en mujeres. La frecuencia varía de 0.5 a 3.2 por 100 000 habitantes por año. La mortalidad es de 17.7%; la principal causa de muerte es el

choque séptico.2-3-5. En pénfigo vulgar la mortalidad disminuyó de un 90% al 10% con el advenimiento de los corticoesteroides.

Clasificación Dermatológica

Formas clásicas:

- I. Superficial
 - a. Foliáceo (esporádico y endémico)
 - b. Eritematoso
- II. Profundo
 - a. Vulgar
 - b. Vegetante

Formas raras:

- I. Herpetiforme (Pénfigo con IgA)
- II. Paraneoplásico
- III. Neonatal
- IV. Inducido por fármacos



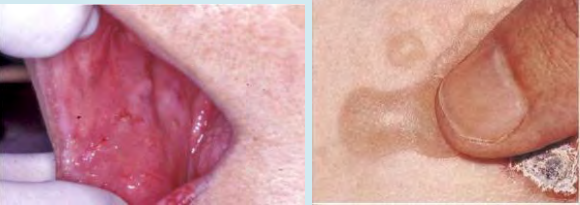
Algunos consideran que el pénfigo eritematoso es una variedad del foliáceo, y que el vegetante una del vulgar.1

Cuadro clínico

El pénfigo vulgar representa 80 a 85% de los casos. La erupción empieza en cualquier parte de piel o mucosas (60%), con predominio en piel cabelluda, pliegues

inguinales y axilares, ombligo y región submamaria. Hay ampollas flácidas de 1 a 2 cm, que aparecen en piel sana o eritematosa, y al romperse dejan zonas denudas, excoriaciones y costras melicéricas. Hay dolor pero no siempre prurito. En general, las lesiones curan sin dejar cicatriz o solo hay hiperpigmentación. Una presión fuerte del pulgar sobre la piel sana ocasiona un desprendimiento (signo de Nikolsky). Si se ejerce presión directa con el dedo sobre una ampolla intacta, se produce extensión lateral (signo de Asboe-Hansen). 1-2

Tabla 1 Manifestaciones de Pénfigo Vulgar

Imágenes de Pénfigo vulgar	Descripción
 <p style="text-align: center;">A B</p>	<p>A) Ampollas flácidas de 1 a 2 cm en piel sana o eritematosa</p> <p>B) Al romperse dejan zonas denudadas excoriaciones y costras melicéricas</p>
 <p style="text-align: center;">C D</p>	<p>C) Erupción en tórax</p> <p>D) Erosiones en borde palpebral en paciente con PV</p>
 <p style="text-align: center;">E F</p>	<p>D) Mucosa más afectada es la bucal</p> <p>E) Signo de Asboe-Hansen</p>

Imágenes obtenidas de Atlas de Dermatología A, B, C, E, F: <http://www.igb.es/dermatologia/atlas/penfigovulgar>. 22 Foto clínica D Review Article Autoimmune Bullous disease, ocular manifestations and management. *Caroline Laforest, et al.* Drugs 2005; 65 (13): 1767-1779.

La mucosa más afectada es la oral (80 a 90%); empieza en este sitio en 50 a 70% de los pacientes, y muchas veces es el único lugar afectado. Las ampollas muestran ruptura temprana, dejando erosiones irregulares y dolorosas que afectan mucosa gingival, paladar, lengua, borde bermellón y, en casos graves, bucofaríngea y laringe. También puede afectar en orden de frecuencia; puede haber fiebre, anorexia, vómito y diarrea, así como complicaciones pulmonares, renales y muerte.²

Enfermedades relacionadas

Timoma, miastenia grave, artritis, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, liquen plano y neoplasias malignas. 2-3-4-5

Manifestaciones oculares

Comúnmente las manifestaciones orales son la presentación inicial en PV, los síntomas oculares pueden marcar el inicio de la enfermedad. En un estudio de 11 pacientes con PV e involucro ocular, 8 (72.2%) tenían síntomas de irritación ocular, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño previo a desarrollar lesiones cutáneas u orales.¹⁷ Los hallazgos típicos del PV son conjuntivitis y blefaritis bilateral. En casos moderados la inflamación se puede manifestar solo con hiperemia conjuntival. En raras ocasiones pueden existir ampollas, erosiones en el margen palpebral. El involucro ocular es usualmente transitorio y responde rápidamente a inmunosupresión sistémica. 5-6-7-8-9-10

Los casos que presentan alteraciones oculares, suele ser bilateral asimétrica con exacerbaciones y remisiones; la manifestación ocular más temprana es una conjuntivitis papilar intermitente generalmente bilateral que progresa a una inflamación crónica. 2-3-4-5-6-7-8

Tabla 2 Hallazgos clínicos de enfermedades oculares ampollas autoinmunes

Síntomas oculares	Signos oftalmológicos
-Irritación	-Enrojecimiento
-Sensación de cuerpo extraño	-Inyección conjuntival
- Ardor	-Secreción
-Dolor	-Cicatrización conjuntival o acortamiento conjuntival
-Secreción	-Entropión
-Disminución de la visión	-Triquiasis
	-Abrasión corneal.

Tomada de Review Article Autoimmune Bullous disease, ocular manifestations and management. *Caroline Laforest, et al. Drugs* 2005; 65 (13): 1767-1779.

Las manifestaciones oculares en pacientes con enfermedad autoinmune bullosa son irritación, ardor, lagrimeo y secreción mucosa. Durante los primeros episodios puede aparecer edema, hiperemia conjuntival, ulceración y vesículas. A medida que progresa la enfermedad se observa cicatrización subepitelial conjuntival en la conjuntiva tarsal superior e inferior. A medida que progresa la fibrosis hay encogimiento gradual del fondo de saco inferior y formación de simbléfaron. Sin tratamiento la cicatrización puede progresar a anquilobléfaron, caracterizada por una obliteración completa de los fondos de saco y fusión de los párpados a la conjuntiva bulbar y restricción de la movilidad ocular.2-4-5-7-8

El involucro de los conductos de las glándulas lagrimales principales y accesorias resulta en ojo seco severo. El número de células caliciformes disminuye a medida que progresa la fibrosis conjuntival, por lo que eventualmente hay deficiencia de mucina. El involucro de los párpados típicamente ocurre de manera tardía en la enfermedad. El encogimiento conjuntival progresivo produce trastornos secundarios en la arquitectura y posición palpebral, como triquiasis, distriquiasis, entropión, obstrucción de los conductos de las glándulas de meibomio y queratinización de los márgenes del párpado.2-4-5-7-8

La córnea se afecta de manera secundaria al ojo seco y a las alteraciones palpebrales. Los hallazgos corneales son resultados del traumatismo mecánico repetido a la superficie corneal. La insuficiencia lagrimal, la disfunción de las glándulas de meibomio y la exposición corneal pueden exacerbar la queratopatía. Los cambios corneales pueden consistir en erosiones superficiales, defectos epiteliales persistentes, queratitis infecciosa, neovascularización corneal y queratinización. 2-4-8 El involucro ocular es un hallazgo característico, y causa ceguera en un 25% de los pacientes.8-9

Deben descartarse otras causas de cicatrización conjuntival como: queratoconjuntivitis atópica, rosácea ocular, escleroderma, conjuntivitis por *Corynebacterium diphtheriae*, quemaduras químicas, carcinomas de células escamosas, necrolisis epidérmica tóxica, epiteloma intraepitelial, síndrome de Stevens-Johnson, sarcoidosis, tracoma, conjuntivitis por adenovirus, radiación, traumatismos o carcinoma de células sebáceas.4-9

Estadios Clínicos de Fibrosis conjuntival

Hay tres sistemas de estadiaje:

Clasificación de Mondino y Brown

Se enfoca en el grado de pérdida de la profundidad del fondo de saco inferior.

Este sistema no reconoce la progresión como la aparición de simbléfaron sin pérdida del fondo de saco. El fondo de saco inferior normal mide 11 mm.

- I. Menos del 25 % de acortamiento del fondo de saco inferior.
- II. 25 a 50 %
- III. 50 a 75 %
- IV. 75 a 100 %

Clasificación de Foster

Se basa en los cambios conjuntivales. No es sensible a la progresión de la pérdida del fondo de saco ni al aumento en la extensión de los simbléfaron. 10

- I. Conjuntivitis crónica y fibrosis subepitelial
- II. Acortamiento de los fondos de sacos
- III. Presencia de simbléfaron
- IV. Anquilobléfaron y queratinización de la superficie ocular

Clasificación actual

Combina ambos sistemas empezando con el de Foster

- I. Cicatrización y fibrosis subconjuntival
- II. Acortamiento del fondo de saco inferior
 - 1. 0 a 25 %
 - 2. 25 a 50 %
 - 3. 50 a 75 %
 - 4. 75 a 100 %
- III. Simbléfaron – involucro horizontal
 - 1. 0 a 25 %
 - 2. 25 a 50 %
 - 3. 50 a 75 %
 - 4. 75 a 100
- IV . Anquilobléfaron
 - 1. 40 a 50%
 - 2. 62 a 75%
 - 3. y 73 a 78%

Tabla 3 Clasificación de Foster

BIOMICROSCOPIA	ESTADIO FOSTER
----------------	----------------

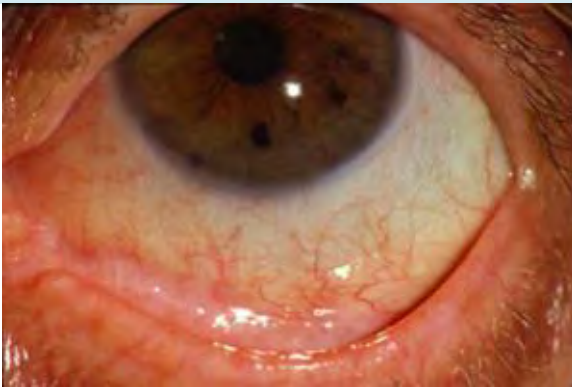


I Inflamación conjuntival con fibrosis subepitelial,

Se observan líneas blanquecinas en la conjuntiva tarsal

Descarga mucosa

Parches de tinción con rosa de bengala en epitelio conjuntival.



II Acortamiento de fondo de saco inferior por adhesiones y fibrosis.

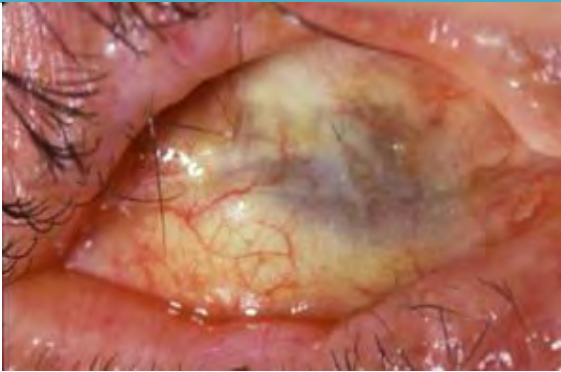
Subdivisiones según el grado de acortamiento.



III Simbléfaron

Por bandas subepiteliales progresivas de tejido conectivo (adhesiones entre conjuntiva bulbar palpebral y bulbar)

Subdivisiones dependiendo del involucro horizontal del simbléfaron.



IV Anquilobléfaron (adhesiones entre la conjuntiva superior e inferior con involucro del canto lateral

Síndrome de ojo seco severo

Queratinización de la superficie ocular

El riesgo de progresión parece ser mayor mientras más avanzada esté la enfermedad. Sin tratamiento, siguiendo la clasificación de Mondino, el riesgo de progresión a 2 años es del estadio. 8

Un factor de riesgo importante para progresión de la enfermedad, además del estadio en el cual se encuentra, es la presencia de inflamación conjuntival aguda, en particular la presencia de limbitis.2-8

Se consideran pacientes de alto riesgo, aquellos con involucro ocular, genital, nasofaríngeo, esofágico y laríngeo.2-4-5-8

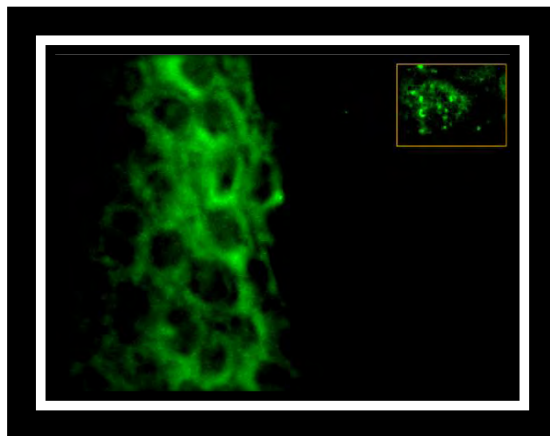
Diagnóstico

La inmunofluorescencia directa e indirecta son la herramienta más útil para confirmar el diagnóstico de pénfigo. Beutner y Jordon (1964) fueron los primeros en demostrar anticuerpos en epitelio estratificado de pacientes con PV con inmunofluorescencia indirecta. La fluorescencia intercelular en epidermis consistía en líneas poligonales. Esto también fue demostrado por inmunofluorescencia

directa.²¹ El diagnóstico, con inmunofluorescencia directa e indirecta, no se modifica con el nivel de actividad de la enfermedad ni el uso de esteroides.²¹

Figura 1

Fotografía de inmunofluorescencia directa de paciente con pénfigo. Corte histológico observado a (400x) con depósitos de IgG autoanticuerpos en uniones intercelulares del epitelio conjuntival. Imagen característica “panal de abejas”. El recuadro muestra tinción positiva en el control en amígdala humana, teniendo en cuenta la presencia de células plasmáticas IgG positivos.



Una biopsia negativa para tinción de la membrana basal no excluye la enfermedad, pero una biopsia positiva confirma la impresión clínica. Si existen múltiples membranas mucosas afectadas, la biopsia inicial debe de ser tomada de membranas mucosas no oculares. En la siguiente tabla se muestra el antígeno, resultado de inmunofluorescencia directa e indirecta para el diagnóstico diferencial de las principales enfermedades ampollosas autoinmunes.

Enfermedad	Antígeno	Inmunofluorescencia	
		Directa	Indirecta
Epidermolisis bullosa adquirida	Colágeno tipo IV	Depósitos lineares de IgG y/o C3 debajo de lamina densa de membrana basal	IgG anti-Membrana basal (50%)
Enfermedad linear por IgA	Varios Antígenos	Depósito linear de IgA en lamina lucida o lamina densa de membrana basal	IgA anti-Membrana basal (20%)
Pénfigo Vulgar	Desmogleina 3	Tinción intercelular con IgG (100%) y C3 (50%)	IgG anti-Sustancia intercelular(90%)
Pénfigo Paraneoplásico	Desmoplaquina I Antígeno I Penfigoide Bulloso Periplaquina Evoplaquina/ Desmoplaquina II Molécula 170 kDa	Depósito intercelular o en membrana basal de IgG y C3	IgG anti-Sustancia intercelular (100%)

Tabla 4: Tomada de Review Article Autoimmune Bullous disease, ocular manifestations and management. *Caroline Laforest, et al.* Drugs 2005; 65 (13): 1767-1779.

Tratamiento Actual

El manejo médico requiere la colaboración entre el dermatólogo y el oftalmólogo.

Las manifestaciones oculares son más resistentes al tratamiento que las de piel. 7-8

En estos pacientes, si la enfermedad es severa o rápidamente progresiva, el tratamiento inicial debe ser prednisona (1 a 1,5 mg/Kg x día) y ciclofosfamida (1 a 2 mg/Kg x día). De manera alternativa, se puede sustituir azatioprina por la ciclofosfamida a dosis de 1 a 2 mg/Kg x día, al controlar la enfermedad, puede disminuirse gradualmente la prednisona y mantener el inmunosupresor por un período más largo de tiempo.²⁷

Para pacientes con enfermedad leve debe iniciarse tratamiento con diaminodifenilsulfona (50 a 200 mg/día) por 12 semanas. Si no se logran resultados satisfactorios, iniciar prednisona y ciclofosfamida. 26-28

El PV comparte muchas características clínicas con otras enfermedades bullosas cutáneas como pénfigo paraneoplásico, pénfigo bulloso, dermatitis herpetiforme, epidermólisis bullosa, etc. Todas estas enfermedades se caracterizan por la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos a componentes de la membrana basal de piel y mucosas. Cada enfermedad difiere de las otras por el antígeno blanco en el complejo de la membrana basal. Todas las enfermedades bullosas de la piel pueden asociarse a cambios conjuntivales cicatrizales, La enfermedad con las consecuencias oculares más severas es el penfigoide de membranas mucosas (PMM). 2-3-4-5-6-7

Es común que se inicie la inmunosupresión con dapsona en PMM. Los pacientes con inflamación leve a moderada inicialmente se tratan con dapsona, si no hay respuesta, hay efectos adversos o intolerancia, se cambia por azatioprina o metotrexate o mofetil micofenolato. Si la inflamación no es controlada, se usa la

ciclofosfamida con prednisona sistémica (<3 meses). Una vez que se logra el control de la inflamación, la terapia se continúa por un año adicional. Dado que una tercera parte de los pacientes recidiva, las revisiones deben de ser de por vida.28-29-30

El objetivo del tratamiento ocular es suprimir la inflamación y prevenir la cicatrización. El tratamiento tópico incluye esteroides, antibacterianos y retinoide.26

Se ha reportado el uso de tacrolimus al 0.03% tópico para pacientes con PV con involucro ocular con resolución de la inflamación a los 2 meses de tratamiento. 28-34

El síndrome de ojo seco se trata agresivamente con lubricantes en ungüento sin preservativos aplicados con una frecuencia adecuada para lubricar y proteger la superficie. Lágrimas artificiales sin preservativos, entre las aplicaciones del ungüento. La oclusión de puntos lagrimales, se realiza si los valores de Schirmer son menores de 5 mm/5 min.13-14-16

La blefaritis crónica y meibomitis, son tratadas con compresas tibias e higiene de los párpados (con masajes) y doxiciclina oral 100 mg dos veces diariamente. La colonización microbiana de los párpados y glándulas de meibomio por organismos como el estafilococo son tratados con antibióticos sistémicos y tópicos.13-14-15-16

Es frecuente que se use más de un agente para controlar la inflamación, requiriendo un tratamiento a largo plazo; a pesar de la quimioterapia sistémica, algunos pacientes progresan a la ceguera. Se debe recalcar que sólo se ofrece terapia a los pacientes con enfermedad activa y progresiva. A los pacientes con estadio final sin actividad no se indica la inmunosupresión.14-15-16

Cirugía de párpados

Para la triquiasis y problemas del margen de los párpados. Destrucción de los folículos es esencial para prevenir daño de la superficie ocular. Ya sea con electrolisis (30% crecen otra vez) o con crioterapia es más traumática, pero ofrece una solución más permanente (10% recidiva). Pacientes con valores de Schirmer 2 mm o menos se le ofrece oclusión de puntos lagrimales superiores e inferiores.4-6-10-15

El simbléfaron se puede tratar con reconstrucción de los fondos de saco con cirugía.

Los lentes esclerales pueden jugar un papel importante en la rehabilitación visual y protección de la superficie ocular en pacientes bien seleccionados. Constituyen una estrategia adicional efectiva para el manejo de la superficie y la rehabilitación visual en estos pacientes, sin embargo, algunos problemas importantes pueden ocurrir como infecciones relacionadas al uso del lentes de contacto, además del alto costo que sería un obstáculo en países en vías de desarrollo.10

Transplante de membrana mucosa

El transplante de membrana mucosa ha sido usado para tratar entropión marginal severo, queratinización, reconstrucción de fondo de saco y triquiasis. La técnica involucra colocación de un epitelio liso entre el margen del párpado y la córnea para prevenir la abrasión mecánica de córnea. 35-36

Se recomienda control completo de la inflamación antes de la cirugía, con tratamiento suplementario con prednisona sistémica preoperatoria en pacientes con terapia inmunosupresora.4-15

Transplante de membrana amniótica

La conjuntiva puede ser parcialmente reconstruida con membrana amniótica, la cual tiene factores de crecimiento, proteínas antiinflamatorias y anti-angiogénicas, que disminuyen la apoptosis corneal estromal. 36-37

Transplante de células madre liméricas

Su uso varía en transplante autólogo en pacientes con deficiencia de células liméricas secundaria a desórdenes inmunológicos, epitelización, simbléfaron, defectos epiteliales persistentes y formación de úlceras. 37

Queratoprótesis

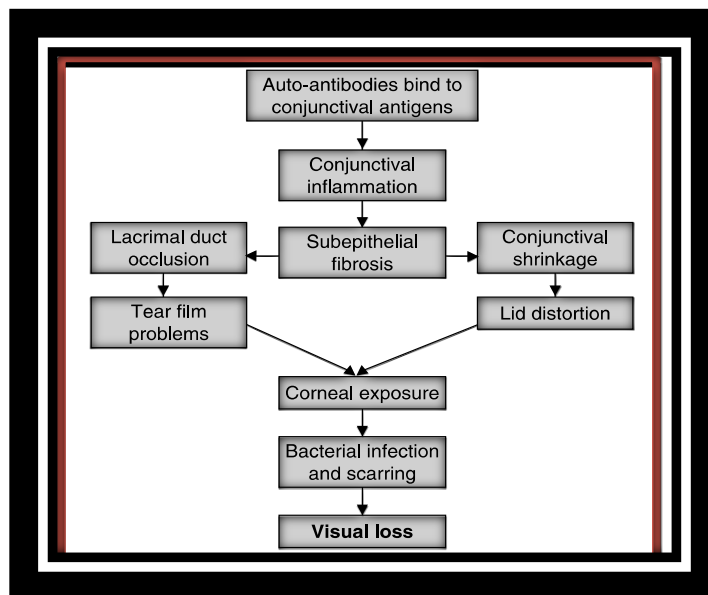
Podría ser la única opción en pacientes con procesos oculares cicatrizales severos, ya que hay pocas posibilidades de éxito con una queratoplastia penetrante. 36 El éxito depende de la actividad de la enfermedad. Complicaciones comunes incluyen necrosis del tejido que rodea la queratoprótesis, fuga de humor acuoso, desprendimiento de retina, y extracción de la prótesis.40

Etiopatogenia

La etiología es desconocida, se describe cierta predisposición genética, que se manifiesta por una frecuencia alta de antígeno HLA-A 10, en judíos de HLA-DR4

(90%) y en mexicanos con HLA.DR14 y DR10 en pénfigo vulgar y HLA-DR1 en el pénfigo seborreico. Algunos casos han sido inducidos por antiinflamatorios no esteroideos como fenilbutazona, piroxicam y derivados, rifampicina y captopril, y por factores físicos como quemadura y radioterapia. Aparece pénfigo en 10% de los pacientes que reciben penicilamina en particular si portan HLA-B15. En el pénfigo endémico se han observado concentraciones altas de timosina α , lo que sugiere origen viral.¹

Figura 2: Tomada de Review Article Autoimmune Bullous disease, ocular manifestations and management. *Caroline Laforest, et al. Drugs 2005; 65 (13): 1767-1779.*



El mecanismo patológico no es claro; se trata de una enfermedad autoinmune iniciada por anticuerpos circulantes que se unen a antígenos de la membrana basal de mucosas y piel, con lo cual se inicia una reacción de inmunidad celular en el

tejido subepitelial y se activan y proliferan fibroblastos con la subsecuente formación de tejido cicatrizal.¹²⁻¹⁶⁻¹⁷

Los anticuerpos contra desmogleína y su distribución determinan el sitio de formación de vesículas. Estos anticuerpos inhiben la función de adhesión de las proteínas de desmogleína.⁸

La única teoría que explica la enfermedad es la autoinmune. Hay autoanticuerpos contra la sustancia intercelular de la epidermis que ocasiona la disolución de los desmosomas y el cemento intercelular (acantolisis). Existe la colaboración de linfocitos T y B para la producción de autoanticuerpos de clase IgG dirigidos contra el antígeno del pénfigo (desmogleína), que es una glicoproteína componente del desmosoma, estructura de unión célula-célula de los epitelios y que se encuentra altamente conservada en la escala filogenética. En el pénfigo vulgar los anticuerpos reconocen una proteína de 140 kD que corresponde a la desmogleína 3, y en el pénfigo foliáceo reconocen a la desmogleína 1, que es una proteína de 165 kD. En el pénfigo paraneoplásico los anticuerpos están dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas, como Desmoplaquina (250 kD), la periplaquina (190 kD) y la envoplaquina (210 kD), además de anticuerpos contra las desmogleína 1 y 3.¹¹

La concentración de anticuerpos se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad, pero en estudios secuenciales no siempre hay correlación.¹¹⁻¹⁴⁻¹⁷⁻¹⁸

La subpoblación de células T CD4 incluyen diferentes tipos de linfocitos T cooperadores (Th) caracterizados por perfiles de citocinas específicos: Th1 secreta

IFN γ e IL-2; Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13; Th17 secretan IL-17. Recientemente los linfocitos Th17 se han caracterizado como potentes inductores de inflamación en tejidos de enfermedades autoinmunes graves como enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoide y enfermedad de Behcet, a través de la activación de un amplio rango de mediadores inflamatorios (IL-6, IL-8), angiogénesis e inducción de actividad celular principalmente neutrófilos y células NK. 3

Se piensa que el papel de Th17 es regular la respuesta inmune en mucosas promoviendo la migración celular al órgano blanco, al ser un fuerte inductor de citocinas proinflamatorias. En el pénfigo la respuesta celular es de tipo Th 2. 13-16-20

Existen diferentes tipos celulares potenciales que modulan la respuesta autoinmune como células T reguladoras, NK y células T NK. Varios estudios han demostrado que las NK son fuente de citocinas de Th1 y Th2, con lo que controlan la respuesta inmune adquirida.20-21

Las células NK han sido analizadas cuantitativamente en varias enfermedades autoinmunes y en enfermedades inflamatorias. La mayoría de estas enfermedades, incluyen esclerosis múltiple, Enfermedad de Graves y psoriasis, se han asociado con disminución de la proporción de células NK; pero pacientes con PV muestran un incremento en la proporción. La activación de células NK aparenta ser única en pacientes con PV, en un análisis comparativo incluyendo pacientes con

PV, miastenia Gravis y púrpura trombocitopénica idiopática se encontró que los dos últimos carecen de esta característica. 20-21

Las citocinas son una familia de proteínas que regulan muchas respuestas de la inmunidad innata y adaptativa. Las mismas citocinas pueden ser producidas por muchos tipos celulares, y una citocina a menudo actúa sobre distintos tipos celulares. Las citocinas se sintetizan como respuesta a estímulos inflamatorios o antigénicos y suelen actuar localmente, de forma autócrina o parácrina uniéndose a receptores de alta afinidad presentes en células diana. Ciertas citocinas pueden producirse en cantidad suficiente para que circulen y ejerzan acciones endócrinas. 20-21

Por tanto, las citocinas realizan muchas funciones que son críticas para la defensa del huésped frente a patógenos y proporcionan un nexo de unión entre la inmunidad innata y adaptativa. Las citocinas también regulan la magnitud y naturaleza de respuestas inmunes influyendo en el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos. 20

Finalmente, las citocinas proporcionan importantes mecanismos de amplificación que permite que un pequeño número de linfocitos específicos para un antígeno cualquiera active diversos mecanismos efectores para eliminar el antígeno. Un exceso en la producción o acción de las citocinas puede tener consecuencias patológicas. 20-21

La administración de citocinas o sus inhibidores han dado un enfoque para modificar las respuestas biológicas asociadas a las enfermedades inmunes e inflamatorias. 20

Citocina	Fuente	Actividad biológica	Uso clínico
INFχ	Linfocitos T y NK activadas por mitógenos, antígenos, o aloantígenos CD4 y CD8	Antivirales y antiparasitarios Inhibe la proliferación de celular Modulación de las actividades de los macrófagos	Tratamiento de la poliartritis crónica mediante, reduce significativamente dolores articulares y permite la reducción de las dosis de corticoesteroide. Quimioterapia con moderada eficacia. Se ha demostrado que reduce la inflamación, los síntomas clínicos, y eosinofilia en la dermatitis atópica severa.
IL 2	Linfocitos T CD4 después de la activación celular antígenos	Factor de crecimiento para todas las subpoblaciones de linfocitos T Permite la expansión clonal de linfocitos T activados	Tratamiento de cánceres refractarios al tratamiento convencional. La terapia combinada con la administración sistémica de IL-2 ha dado lugar a remisiones a largo plazo en el 30% de los pacientes con carcinoma metastásico de células renales, melanoma o leucemia mieloide aguda
IL10	Macrófagos activados	Regula a la baja la función de Th1 y Th2 En los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos inhibe la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF-alfa	Se ha detectado en el suero de un subgrupo de pacientes con linfoma de activos no-Hodgkin. Sus niveles parecen correlacionarse con una pobre supervivencia en pacientes con intermedia o de alto grado no-Hodgkin.
IL4	Subpoblación de células T activadas (Th2), que son las células auxiliares biológicamente más activos de las células B y que también secretan IL-5 y la IL-6	Promueve la proliferación y diferenciación de las células B activadas, la expresión de antígenos MHC de clase 2, y de baja afinidad receptores de IgE en células B en reposo. Probablemente sea modulador de crecimiento autócrino de linfoma de Hodgkin	Tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, ya que inhibe la producción de citocinas inflamatorias tales como IL1, IL6 y TNF-alfa por los monocitos y de TNF por las células T Puede ser útil también en el tratamiento de tumores sólidos, de enfermedades sistémicas hematopoyéticas Inhibe el crecimiento de carcinomas de colon y de mama
IL6	Monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Los macrófagos, células T y linfocitos B.	Diferenciación de células B Activación de células T En presencia de IL2 induce la diferenciación de maduras e inmaduras de las células T en células T citotóxicas.	Útil para monitorizar la actividad de los mielomas y para calcular las masas de células tumorales. Bajos niveles séricos se observan en gammapatías monoclonales y en mielomas Niveles séricos altos en pacientes con enfermedad progresiva y también en pacientes con leucemia de células plasmáticas.
TNFα	Macrófagos, monocitos, neutrófilos, linfocitos T, NK después de su estimulación por lipopolisacáridos bacterianos CD4, astrocitos, microglia, músculo liso y fibroblastos	Aumenta la fagocitosis y la citotoxicidad de los granulocitos neutrófilos Modula la expresión de IL1 e IL6	Ataca específicamente las células malignas Se ha documentado un efecto directo citostático y citotóxico contra xenoinjertos subcutáneos Efectos inmunomoduladores en diversas células inmunes efectoras, incluyendo neutrófilos, los macrófagos y las células T.
IL17	Linfocitos T CD4	Aumenta la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1 (CD54)) en fibroblastos Estimula a las células epiteliales, endoteliales o fibroblastos que secretan IL-6, IL8, y factor estimulador de colonia de granulocitos (G-CSF) y prostaglandina E2	Funciona como un mediador de la angiogénesis que estimula la migración de células endoteliales vasculares Regula la producción de una variedad de factores de crecimiento promover la angiogénesis

Tabla 5: Resumen de Citocinas

En este estudio caracterizaremos las citocinas (IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, TNF α , IFN γ e IL17A) en PV con involucro ocular, enfermedad caracterizada por inflamación crónica de mucosas y piel con alteración en células T e infiltración celular conjuntival.

La importancia de este estudio se debe a que mediante estos experimentos podremos demostrar el valor de varios tipos celulares y sus productos en la patogenia del PV con involucro ocular. PV es una enfermedad con tendencia a la cronicidad, se caracteriza por reactivaciones y remisiones. Los tratamientos actuales tienden a producir remisiones temporales sin revertir el proceso fisiopatológico. En el futuro, identificar células, moléculas y procesos moleculares que preceden la producción de autoanticuerpos patogénicas podría ayudar a diseñar tratamientos que prevengan o eviten este proceso.

Justificación

El conocimiento de las citocinas implicadas en el pénfigo vulgar con involucro ocular, permitirá conocer un poco más de la inmunofisiopatología de esta asociación en la enfermedad.

Objetivo General

Caracterizar las citocinas involucradas en la respuesta inmunológica de pacientes con pénfigo vulgar e involucro ocular.

Objetivos particulares

1 Determinar la concentración de las citocinas (IFN γ - IL-2) (IL-4) así como TNF- α , IL-6 e IL-10 IL-17A suero de pacientes con Pénfigo vulgar con involucro ocular y en grupo control por ELISA.

2 Analizar las diferencias en las concentraciones de las citocinas entre estos dos grupos.

Diseño del estudio

Descriptivo, transversal, comparativo.

Criterios inclusión

- Suero de pacientes de cualquier edad con diagnóstico clínico y por inmunofluorescencia de PV con involucro ocular provenientes de la base del sistema hospitalario del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana, IAP.

Criterios de exclusión

- Pacientes fuera de la base de datos del sistema hospitalario.
- Pacientes sin diagnóstico de PV por inmunofluorescencia directa e indirecta.

Criterios eliminación

- Muestra insuficiente.

Material y Métodos

Se tomo muestra de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de PV con involucro ocular por inmunohistoquímica directa e indirecta de biopsia conjuntival, provenientes de la base de datos del sistema hospitalario.

Se tomo muestra de sangre periférica de pacientes sanos y sin alteraciones oftalmológicas de la misma edad que pacientes con PV (con rango +- 2 años).

Ambas muestras se centrifugaron a 12 000 revoluciones por minuto (rpm) y se separó el suero. Se almacenaron a -80° C.

Determinación de citocinas por ELISA

Se descongeló el suero obtenido de las muestras sanguíneas de los pacientes a temperatura ambiente, se centrifugó a 12 000 rpm por 5 minutos. Se realizó el ensayo de ELISA según la metodología propuesta por el fabricante (R&D Systems, Minneapolis USA).

Cronograma de actividades

1. Recolección de datos de pacientes con diagnóstico de PV con involucro ocular de sistema Hospitalario.
2. Toma de muestra de sangre periférica pacientes y controles que cubrieron criterios de inclusión.

3. Determinación de IL2, IL4, IL6, IL10, TNF α , IFN χ , IL17A por ELISA en los 2 grupos.

5. Análisis e interpretación de resultados .

6. Presentación en congreso

7. Redacción artículo.

RESULTADOS.

Distribución por edad

De los 14 pacientes incluidos para el análisis de citocinas, 13 pacientes contaron con diagnóstico de PV, 1 paciente incluido con el diagnóstico de Penfigoide. Solo 13 pacientes contaron con expediente electrónico completo. Tuvieron una edad promedio de 69.14 ± 28.5 años (rango de edad: 37-98 años) (Tabla 6).

Distribución por Sexo

De los 14 pacientes, 3 son pacientes masculinos de una edad promedio 75.66 ± 2.5 años (rango de edad: 73-79 años) y 13 pacientes son femeninos de edad promedio 69.14 ± 28.5 años (rango de edad: 37-98 años) (Tabla6).

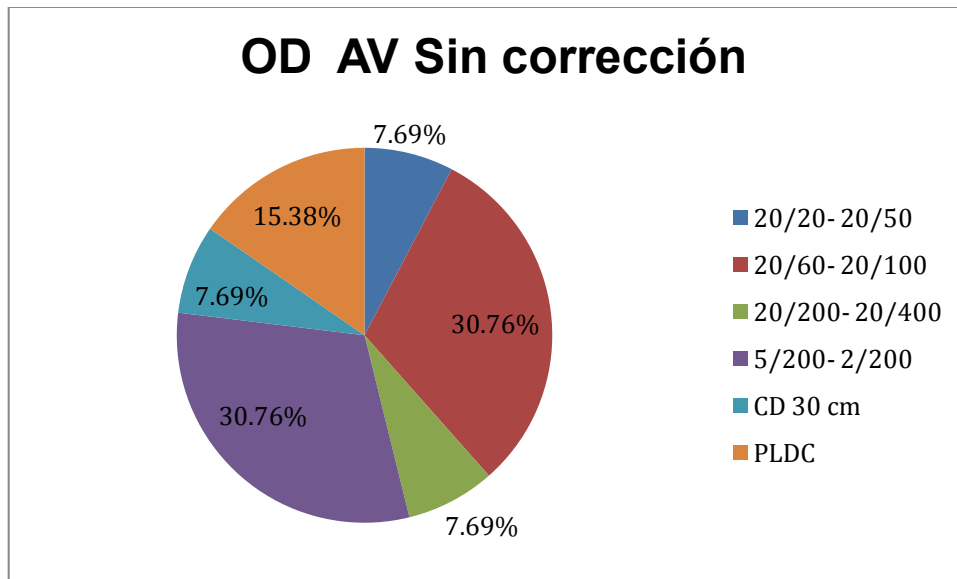
Tabla 6: Características demográficas de los pacientes.

PACIENTE	SEXO	EDAD	Clasificación Foster				TINCIÓN						DIAGNÓSTICO
							IGA		IGG		IGM		
			I	II	III	IV	DIR	IND	DIR	IND	DIR	IND	
1	M	73				AO	X	X	X	-	X	-	PENFIGO
2	F	62		OI	OD		X	-	-	-	-	-	PENFIGO
3	F	37		AO			X	X	-	-	-	-	PENFIGO
4	F	67			AO		X	X	-	-	-	-	PENFIGO
5	F	84	OD	OI			-	-	X	-	-	-	PENFIGO

6	F	60	OD	OI			X	X	X	X	-	-	PENFIGO
7	M	79	AO				-	-	X	-	-	-	PENFIGO
8	F	62	AO				-	-	-	-	X	X	PENFIGO
9	F	72					-	-	X	-	-	-	PENFIGO
10	F	55			OD	OI	X	-	X	-	-	-	PENFIGO
11	F	68	OI	OD			-	-	X	-	-	-	PENFIGO
12	F	76			AO		X	X	X	X	X	X	PENFIGO
13	M	75	AO				X	X	X	X	-	-	PENFIGO
14	F	98		AO			X	-	-	-	-	-	PENFIGOIDE

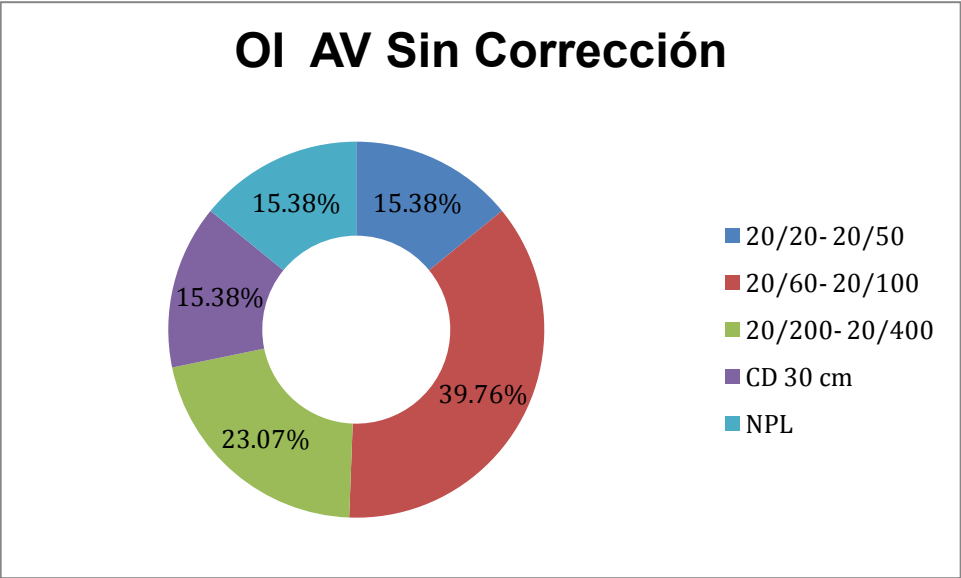
Características clínicas de los pacientes con PV e involucro ocular.

Las siguientes graficas (1 a 4) muestran la agudeza visual (AV) reportada en los expedientes electrónicos con cartilla de Snellen al momento de la toma de biopsia. En el ojo derecho sin corrección el 30.76% pertenecían al rango de 20/60- 20/100 y 20/200 – 20/400.

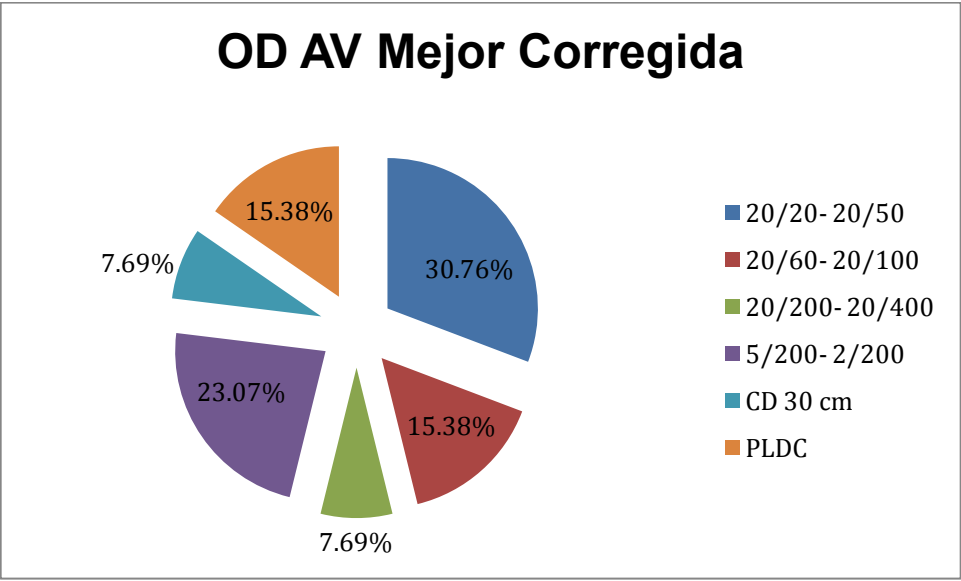


Grafica 1. AV SC ojo derecho.

En el ojo izquierdo la AV sin corrección al momento de la toma de biopsia fue de 39.76% en el rango de 20/60 -20/ 100.

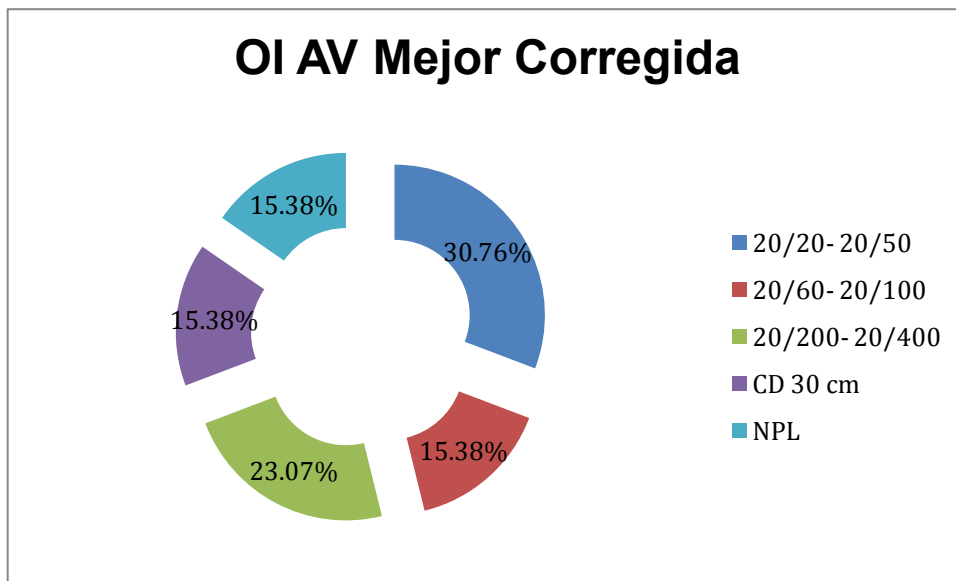


Grafica 2. AV SC ojo izquierdo.



Gráfica 3. AV mejor corregida ojo derecho.

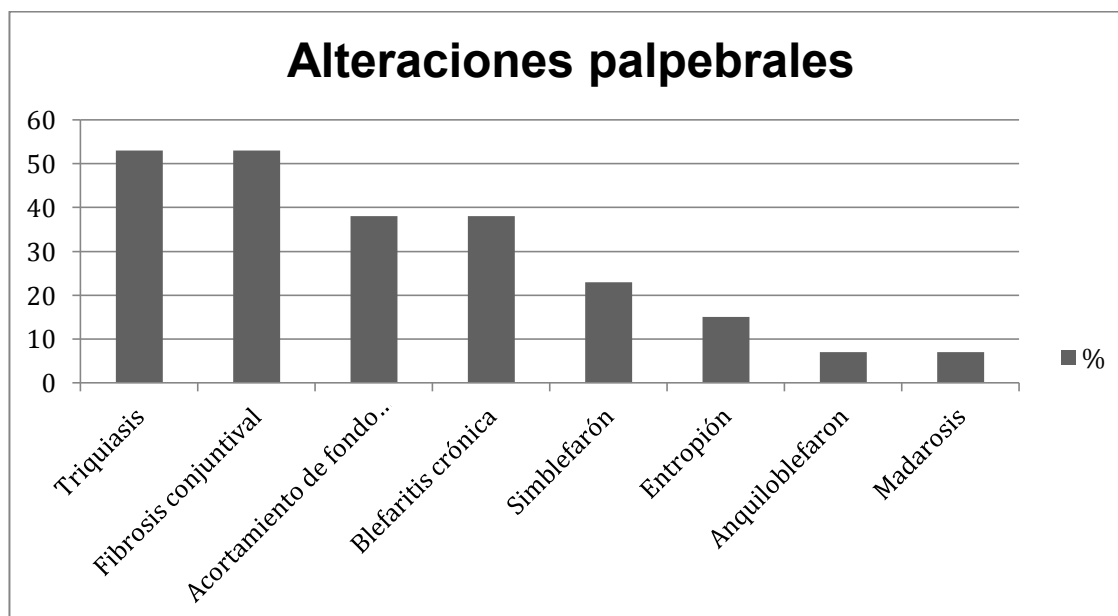
La agudeza visual mejor corregida en ojo derecho va de 20/-20- 20/50 en 30.76% (Gráfica3) y la agudeza visual mejor corregida en ojo izquierdo en el mismo rango y el mismo porcentaje (Gráfica 4).



Gráfica 5. AV Mejor corregida Ojo izquierdo.

Alteraciones palpebrales

De las alteraciones palpebrales en forma decreciente las más frecuentes fueron: triquiasis y fibrosis conjuntival 53.84%, acortamiento de fondos de saco y blefaritis crónica en 38.46%, simblefaron en 23.07%, entropión en 15.38, por último anquiloblefaron y madarosis en 7.69% (Gráfica 5).



Gráfica 5: Alteraciones palpebrales

Opacidad corneal

En cuanto a la opacidad corneal se encontró severa en 30.66% y leve en 15,38%.

Tratamiento tópico

El tratamiento tópico usado al momento de la toma de biopsia fue: lubricante, ya sea gel o colirio en 92.30% , Ciprofloxacino, Timolol, dorzolamida, brimonidina, en 15.38% respectivamente y latanoprost en 7.69%.

Tratamiento sistémico

El 69.23% consumían al momento de la toma de biopsia antihipertensivos, esteroide Vía oral o vía intravenosa 30.76%, inmunosupresores (cilofosfamida, azatioprina o metotrexate) 23.07%, hipoglucemiantes orales 23.07%, levotiroxina e insulina 7.69% cada una.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de las características clínicas descritas previamente, son datos obtenidos de los expedientes electrónicos.

Tabla 7: Características clínicas de los pacientes con PV e involucro ocular.

Paciente	AV OD	OI	AVMC OD	OI	Alteraciones palpebrales	Opacidad corneal	Tratamiento tópico	Tratamiento sistémico	Datos asociados	Manifestaciones cutáneas
1	PLDC	1/200	PLDC	1/200	Triquiasis Anquilobléfaron	Opacidad severa QPS	Gel Lubricante	Esteroide VO Ciclofosfamida Bolo IV	Anemia normocítica hipocrómica Leucocitosis DM tipo II	Úlcera orales y en cuero cabelludo

2	20/80	20/80	20/40	20/40	Secreción oleosa abundante de meibomio	Acortamiento de fondos de saco Opacidad corneal OI leve	Lubricante gel y colirio	Rosiglitazona, Metoprolol, clortalidona, levotiroxina	DM tipo II, HAS, Hipotiroidismo. RDNP	
3	2/200	20/300	2/200	20/300	Engrosamiento Triquiasis	Simbléfaro Opacidad corneal leve	Ciprofloxacino Lubricante colirio	Metotrexate VO Esteroides VO	ASMA	Pápulas en tronco
4	PLDC	20/40	PLDC	20/40	Triquiasis	Acortamiento Opacidad corneal severa	Timolol Lubricante gel y colirio	Metoprolol Esteroides VO	HAS Pseudofaqui a OD	Úlceras en párpado
5	CD 30cm	NPL	CD 30 cm	NPL	Madarosis	Acortamiento Opacidad corneal severa	Lubricante	Verapamil	HAS Pseudofaqui a AO	Placas eritematosas en párpado
6	2/200	1/200	2/200	1/200	Placa eritematosa Entropión Triquiasis Blefaritis crónica	Leucoma severo Acortamiento	Lubricante	Metotrexate Insulina	DM HAS RDFC AO	Úlceras orales y palpebrales
7	20/60	20/60	20/40	20/50		Fibrosis conjuntival	Lubricante		Oclusión intestinal	Úlceras orales
8	20/40	20/30	20/40	20/25	Blefaritis crónica	Fibrosis conjuntival	Lubricante	Ibuprofeno VO Telmisartán	HAS AR Anticuerpos Ro y La	Úlcera oral

									positivos	
9	NO CUENTA	CON	EXPE DIENTE							
10	20/60	20/100	20/25	20/100	Triquiasis Entropión	Fibrosis y acortamiento conjuntival	Ciprofloxacino Lubricante	Esteroide VO Captopril	HAS	
11	20/60	NPL	20/60	NPL	Triquiasis Blefaritis crónica	Fibrosis conjuntival	Timolol Dorzolamida Brimonidina	Captopril	HAS GPAA Glaucoma absoluto OI	Pápulas palpebrales
12	4/200	20/80	20/80	20/60	Blefaritis crónica Triquiasis	Fibrosis conjuntival simbléfaron	Lubricante		HAS	
13	5/200	20/300	5/200	20/400	Blefaritis crónica	Fibrosis conjuntival	Lubricante	Verapamilo Captopril	DM HAS DISLIPIDEMIA IAM DMRE Húmeda	
14	20/400	20/400	20/400	20/200	Laxitud palpebral	Fibrosis conjuntival acortamiento Simbléfaron	Lubricante Dorzolamida Timolol Latanoprost		GPAA DMRE Pseudofaqui a	

DM: diabetes Mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa, RDFC: Retinopatía diabética fotocoagulada.

Caracterización inmunológica del perfil de citocinas en pacientes con pénfigo vulgar y manifestaciones oculares.

No hubo diferencia estadística en citocinas de respuesta TH1. En la concentración de IFN γ de pacientes con PV y manifestaciones oculares (1.8 ± 5.9) contra pacientes sanos (0.29 ± 0.75), con $p= 0.45$. Ni en la concentración de IL- 2 de pacientes con PV y manifestaciones oculares (169.0 ± 270.2) contra pacientes sanos (154.1 ± 294.8), $p= 0.0962$.

No hubo diferencia estadística en citocinas de respuesta TH2. La concentración de IL- 4 de pacientes con PV y manifestaciones oculares (0.45 ± 0.40) contra pacientes sanos (0.6 ± 0.24), $p= 0.07$. La concentración de IL- 10 de pacientes con PV y manifestaciones oculares (3.6 ± 5.3) contra pacientes sanos (4.3 ± 8.8), $p= 0.4414$.

No hubo diferencia estadística en citocinas de respuesta TNF α . La concentración de TNF α de pacientes con PV y manifestaciones oculares (43.96 ± 49.9) contra pacientes sanos (24.6 ± 32.3), $p= 0.0945$.

Se encontro diferencia estadística en citocinas de respuesta TH17. La concentración de IL-6 de pacientes con PV y manifestaciones oculares (0.049 ± 0.18) contra pacientes sanos (3.3 ± 7.1), $p= 0.02$. Los pacientes presentan 1.8 veces disminuida la IL-6 en comparación con los controles. La concentración de IL- 17 de pacientes con PV y manifestaciones oculares (29.69 ± 2.9) contra pacientes sanos (6.2 ± 15), $p= 0.016$. Los pacientes tienen 4.8 veces incrementada en suero la IL17 en comparación con pacientes sanos (Figura 3).

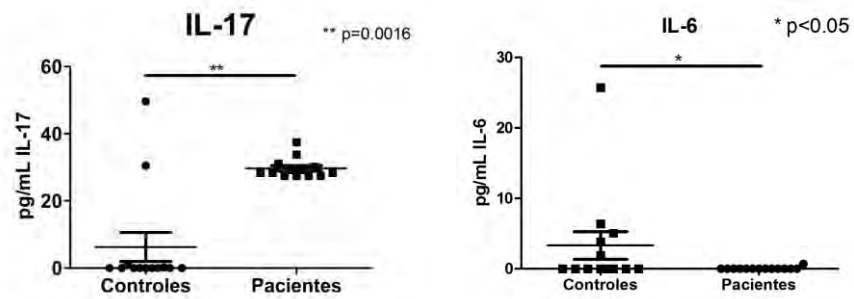


Figura 3. Resultados de ELISA de citocinas en sangre periférica de pacientes con PV con manifestaciones oculares y pacientes sanos.

Discusión

Las manifestaciones oculares de las enfermedades autoinmunes ampollosas son potencialmente dañinas, condicionan pérdida visual significativa. Se han reportado en los últimos años mayores manifestaciones oculares en PV que han variado en severidad con los diferentes autores; de hecho suele ser confundido con otras enfermedades, por la similitud de manifestaciones clínicas. (1-4,13)

Los síntomas oculares en enfermedades ampollosas autoinmunes van desde irritación, sensación de cuerpo extraño, malestar, dolor, lagrimeo, disminución de agudeza visual. Los signos como hiperemia, inyección conjuntival, secreción, fibrosis conjuntival, acortamiento de fondos de saco, simbléfaron, triquiasis, mal posiciones palpebrales, entre otras; no son patognomónicas, por lo que son indispensables para el diagnóstico los estudios inmunohistoquímicos. (1-4)

El PV es resultado de la alteración en la regulación del sistema inmune, en donde se generan autoanticuerpos contra los componentes de las membranas

mucosas, afectando mucosa oral, ocular, gastrointestinal etc. Lo que puede culminar en pérdida visual permanente. (13,14)

Los linfocitos T cooperadores 17 (Th 17), son un subtipo de linfocitos T que producen IL-17, IL-22 y IL-21. Las células Th17 promueven inflamación, infiltrado y destrucción tisular con la expresión de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF), quimiocinas y reclutamiento de neutrófilos. La IL-17 aumenta la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1 (CD54)) en fibroblastos. Estimula a las células epiteliales, endoteliales o fibroblastos que secretan IL-6, IL8, y factor estimulador de colonia de granulocitos (G-CSF) y prostaglandina E2. (13, 20-22) La IL-17 funciona como un mediador de la angiogénesis que estimula la migración de células endoteliales vasculares. (20-22) Los neutrófilos y fibroblastos son las células específicas involucradas en la patogénesis de las enfermedades cutáneas autoinmunes bullosas, tales como PV, pénfigo foliáceo y POC. (27)

En este estudio encontramos incremento de IL-17 en suero de pacientes con PV y manifestaciones oculares que es significativamente mayor que en pacientes controles. Estos resultados son similares a los encontrados en enfermedades autoinmunes, en donde se han planteado que el aumento de Th17/ IL17 juega un papel crucial en la autoinmunidad de mucosas. Se ha descrito el aumento de CD4 Th17 en mucosa como marcador de inflamación crónica conjuntival. (13)

En estudios previos que describen el papel de la respuesta Th17 en penfigoide ocular cicatrizal (POC), se sugiere como posible responsable de alteración en la respuesta inmune local, en la inflamación conjuntival crónica,

promoviendo daño órgano específico severo en enfermedades autoinmunes. Se encontró “homing” de Th17 en conjuntiva de POC. Otro hallazgo fue incremento de INF_{χ} en circulación periférica, asociada con niveles normales de IL17, lo que se puede explicar ya que el INF_{χ} antagoniza la respuesta Th 17, suponiendo que la sobreexpresión de INF_{χ} en sangre periférica de POC, provoca un mecanismo compensador en el daño autoinmune tisular local con incremento de Th17. (41, 42)

Otros estudios han mencionado “homing” de Th17, en intestino en enfermedad inflamatoria intestinal y en líquido sinovial en artritis reumatoide (AR). (43,44)

Recientemente se han caracterizado linfocitos Th17 como potentes inductores de inflamación tisular severa de enfermedades autoinmunes como uveítis, Síndrome de Sjögren, Artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico; a través de la activación de mediadores como IL- 6 e IL-8, angiogénesis y la activación de la respuesta inmune celular, principalmente de neutrófilos.(13, 45)

La IL-17 fue asociada con incremento de la severidad y actividad de estas enfermedades. (45)

La IL-6 tiene acciones tanto en la inmunidad innata, como en la adaptativa; es producida por macrófagos, células endoteliales vasculares, fibroblastos y linfocitos T activados. Su producción se inicia por la presencia de microorganismos y se incrementa por la producción previa de citocinas, como IL-1 y TNF- α . Su función dentro de la inmunidad innata es la de sintetizar proteínas de fase aguda en los hepatocitos, teniendo como respuesta final un efecto sistémico de la inflamación. En el caso de la inmunidad adaptativa, funciona como factor de crecimiento en linfocitos B

activados (45). En los pacientes se encontró disminuida 1.8 veces esto puede deberse a que ésta citocina proinflamatoria, se encuentra en una regulación negativa en respuesta al incremento de IL-17, 4.8 veces más que en controles. La IL-6 promueve la diferenciación hacia respuesta Th17, una vez activada la respuesta inflamatoria se activan fibroblastos, linfocitos T y B los cuales mantienen incrementada la secreción de IL-17 promoviendo aumento de la inflamación, como mecanismo de regulación la IL-6 disminuye a nivel sistémico para evitar mayor diferenciación hacia respuesta Th-17; lo que encontramos en nuestro estudio, incremento de IL-17 con disminución de IL-6; lo que nos explica que el proceso inflamatorio crónico a nivel de conjuntiva ocular.

Se ha demostrado en pacientes con síndrome de Sjögren primario que los niveles de IL-17 en lágrima se relaciona fuertemente con la severidad del cuadro clínico. 47 La respuesta Th17 debe ser investigada en pacientes con enfermedades autoinmunes para establecer el papel fisiopatológico de estas enfermedades

Conclusiones

La respuesta Th 17 se encuentra incrementada en pacientes con pénfigo vulgar con involucro ocular.

La IL-17 esta incrementada en suero de pacientes con pénfigo vulgar con involucro ocular como resultado del proceso inflamatorio crónico a nivel de mucosas y conjuntiva ocular.

La IL-6 se encuentra disminuida en pacientes con pénfigo vulgar con involucro ocular como mecanismo de regulación a la respuesta incrementada Th 17.

Bibliografía

- 1 Jordan E, BS and A. Razzaque Ahmed. The Blistering Diseases. Med Clin Of Nisth Am 1998; 82: (6) 1239-1283.
- 2 Arenas Roberto. Atlas Dermatología Diagnóstico y tratamiento. Mc Graw Hill, México, 3Ed, 2004; 169-179.
- 3 Rivera Sempertegui Jorge. Revisión de Penfigoide. Sociedad mexicana de oftalmología 2011; 14: 145-155.
- 4 Caroline Laforest, Shyamala C. Huilgol, Robert Casson, Dinesh Selva¹ and Igal Leibovitch. Review Article Autoimmune Bullous disease, ocular manifestations and management. Drugs 2005; 65 (13): 1767-1779.
- 5 Krachmer, Jay H; Mannis, Mark J; Hollad, Edward J. Cornea. Surgery of the Cornea and Conjuntiva. Volume One. Tercera edición. Elsevier. MOSBY. 2011
- 6 Axt M, Wever S, Baier G, et al: Cicatricial pemphigoid a therapeutic problem. Review. German Hautarzt 46:620-627, 1995.
- 7 Muna Ahmeda, Ghassan Zeinb, Faizullah Khawajab, C. Stephen Fostera. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. 1350-9462-2004. Elsevier.
- 8 Jordan E. Scott, BS, and A. Razzaque Ahmed, MD. The Blistering Diseases. Office Dermatology, Part II. Medical clinics of north america volume 82 number 6 November 1998.

9 Joseph Tauber, M.D., Nada Jabbur, B. A., And Stephen Foster, M. D. Improved Detection of disease Progression in ocular Cicatricial Pemphigoid.. Cornea 11(5): 446-451, 1992.

10 Schornack MM, Baratz KH. Ocular cicatricial pemphigoid: the role of scleral lenses in disease management. Cornea. 2009;28:1170–1172.

11 Kim B. Yancey. The Pathophysiology of Autoimmune Blistering Diseases. Journal of Clinical investigation. Volume 115 Number 4 April 2005.

12 Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. Dermatol Clin 1993; 11: 429-52

13 Hodak E, Kremer I, David M, Hazaz B, Rothem A, Feuerman P, et al. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. Br J Dermatol 1990; 123: 615-620.

14 Baykal HE, Pleyer U, Sonnichsen K, Thiel HJ, Zierhut M. Severe eye involvement in pemphigus vulgaris. Ophthalmologe 1995; 92: 854-857.

13 Alessandro L et al, T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid, Moleculas Vision 2009; 15:1449-1455.

14 Smith RJ, et al. Ocular cicatricial pemphigoid and ocular manifestations of pemphigus vulgaris. Int Ophthalmol Clin. 2004; 13: 54- 60.

15 Nguyen QD, Foster CS. Cicatricial pemphigoid: Diagnosis and treatment. Int Ophthalmol Clin. 1999; 6: 117- 124.

16 Elder MJ, Lightman S. The immunological features and pathophysiology of Ocular cicatricial pemphigoid. Eye 8:196-199.

17 Olsen KE, Holland EJ. The association between Ocular Cicatricial Pemphigoid and Rheumatoid Arthritis. Cornea 17(5):504-507.

18 Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigo foliaceus and vulgaris. My G. Mahoney. et al. J. Clin. Invest. 103:461-468 (1999).

19 Elder MJ, et al. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. Br J Ophthalmol 1996;80:292-296.

20 Hayato Takahashi, Masayuki Amagai, Akiko Tanikawa, Shigeaki Suzuki, Yasuo Ikeda. T Helper Type 2- Biased Natutral Killer Cell Phenotype in patients with Pemphigus Vulgaris. Journal of investigative Dermatology (2007) 127, 324-330.

21 Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordas S. Pober. Inmunología celular y molecular. Mc Graw Hill, 4 Ed.Madrid 2002. 11; 243-279.

22 Roitt. Brostoff. Male Inmunología. Harcourt ELSEVIER 5 Ed. Madrid.2003. 402- 403.

23 Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid. A preliminary study. Ophthalmology 1999;106:2136-2143.

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

25 Atlas de Dermatología: <http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/penfigovulgar>

26 Merchant S, Weinstein M. Pemphigus vulgaris: the eyes have it. Pediatrics 2003; 112: 183-5

27 Foster CS, Sainz de la Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 435-9

28 Megahed M, Schmiedberg S, Becker J, et al. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid sparing agent. J Am Acad Dermatol 2001; 45:256-9

29 Jolles S. High dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 385-9

30 Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2002; 109: 111-8

31 Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999; 106: 72-8

32 Secchi AAG, Tognon MS. Intraoperative mitomycin C in the treatment of cicatricial obliterations of conjunctival fornices. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 728-30

33 Celis J, Lopez N, Garcia M, et al. Subconjunctival mitomycin for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2002; 77: 501-6

34 Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1083-4

35 Papaliodis GN, Chu D, Foster CS. Treatment of ocular inflammatory disorders with daclizumab. *Ophthalmology* 2004; 111: 45-52

36 Barabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation elicits goblet cell repopulation after conjunctival reconstruction in the case of severe ocular cicatricial pemphigoid. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 68-71

37 Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, et al. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000; 107: 975-9

38 Tugal-Tutkin I, Akova YA, Foster CS. Penetrating keratoplasty in cicatrizing conjunctival diseases. *Ophthalmology* 1995; 102: 576-85

39 Enk AH, Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 350: 494

40 Grundmann-Kollmann M, Kaskel P, Leiter U, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy. Arch Dermatol 1999 Jun; 135 (6): 724-5.

41 Ma HL., Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, Senices M, Gill D, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Nickerson –Nutter C, Fouser LA, Young DA. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology. J Clin Invest 2008; 118: 597-607.

42 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity 2008; 28: 454-67.

43 Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and the Th 17 lineage in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2008; 128: 1064-7.

44 Furuzawa –Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Carbral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. Autoimmune inflammation from Th17 perspective. Autoimmune Rev 2007; 6:169-75.

45 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th 17 cells. Annu Rev Immunol 2009; 27: 485-517.

46 Lee F et al Interleukin-6: a multifunctional regulator of growth and differentiation. Annals of the New York Academy of Sciences 557: 215-229 (1989)

47 Jin Kwon Chung, Mee Kum Kim, Won Ryang Wee. Prognostic factors for the clinical severity of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol (2011); 1-6.