

Penfigoide ocular cicatricial

R. Quintana

Hospital Clínic
Universitat Barcelona
Oftalmologia
Consulting

Resumen

El Penfigoide Cicatricial Ocular es una enfermedad poco frecuente pero de una gravedad máxima si no se realiza tratamiento adecuado. En la presente comunicación se resalta la importancia de realizar un diagnóstico adecuado y de instaurar la inmunomodulación sistémica apropiada para neutralizar la inflamación y la cicatrización de la conjuntiva.

Resum

El Penfigoide Cicatricial Ocular és una malaltia poc freqüent però molt greu sense fer el tractament adequat. En aquesta comunicació expressem la importància de fer un acurat diagnòstic i d'instaurar la immunomodulació sistèmica per a neutralitzar la inflamació i la cicatrització de la conjuntiva ocular.

Summary

Ocular Cicatricial Pemphigoid is a rare but dangerous and serious disease. It is very important to do a very precise diagnostic and to treat with systemic immunomodulators in order to counteract the conjunctival cicatrization and erythema in patients with OCP.

Introducción

El Penfigoide Ocular Cicatricial (POC) es una enfermedad sistémica de origen desconocido pero presumiblemente autoinmune, caracterizada por cicatrización conjuntival con fibrosis subepitelial y formación de simbléfaron con acortamiento de los fondos de saco conjuntivales.

Históricamente ya Hipócrates hablaba de la fiebre penfigoidea, pero no es hasta 1974, con J.E. Wichmann, que se cita la cicatrización esencial de la conjuntiva, y posteriormente con A. Civatte en 1943 y W.F. Lever en 1953 que se describe el cuadro clínico. Los estudios más exhaustivos se deben a B.J. Mondino y C.S. Foster estas últimas décadas¹.

La incidencia del POC se sitúa entre 1:8000 y 1:20000 habitantes, lo que significa más de 600 casos en Cataluña. Afecta en su mayoría a personas de entre 60 y 70 años de edad, aunque se han descrito casos a los 20 años. Predilección por el sexo femenino 1.8:1, sin diferencias geográficas o raciales, aunque se ha relacionado la presencia del alelo HLA DQB1-0301 en pacientes con penfigoide cicatricial y afectación ocular¹.

El POC es una enfermedad sistémica, pero la descripción de signos y síntomas extraoculares en POC varía dependiendo se consulten trabajos publicados en revistas dermatológicas, otorrinolaringológicas u oftalmológicas. Lesiones en la mucosa bucal en forma de gingivitis descamativa o erupciones vesiculobullosas en el paladar aparecen en el 14, 42 o 91% según las

Correspondencia:

Ramon Quintana i Conte
Rambla Catalunya 85, pral 2
08008 Barcelona
E-mail:
17319rqc@comb.es

series consultadas. La afectación en la piel con ampollas, placas eritematosas,... aparecen en el 9, 16 o 24% de los pacientes con penfigoide cicatricial. Pueden aparecer lesiones en la nariz, faringe, laringe, esófago, uretra, vagina y ano, con unas incidencias de entre 3 y 43%¹⁻³ (Figura 1).

Clínica

Clínicamente observaremos pacientes con afectación bilateral, aunque ésta puede ser asimétrica (Figura 2). Las lesiones presentan generalmente una progresión lenta con aparición de episodios inflamatorios agudos que agravan la progresión de la enfermedad. El cuadro clínico puede acabar con ceguera legal y pérdida del globo ocular^{1,4-5}.

Observaremos al inicio una conjuntivitis unilateral crónica inespecífica que se manifiesta con irritación ocular, escozor, lagrimeo y secreción mucosa acompañada de hiperemia conjuntival y tinción con rosa de bengala al 1% a parches.

Más tarde esta conjuntivitis crónica dará lugar a *fibrosis subepitelial progresiva*, siendo este signo clínico de crucial importancia en el diagnóstico precoz del POC; observaremos unas *estrias blancas finas* perivasculares (Figura 3) debajo del epitelio tarsal de la conjuntiva. Además podremos observar edema conjuntival secundario a la inflamación, con acumulo de células y fluido en la sustancia propia, y la presencia de vesículas y/o nódulos ulcerados por otra parte difíciles de observar debido a la corta duración de su presencia. En este estadio puede aparecer ya afectación leve de la córnea en forma de una epiteliopatía corneal punteada inespecífica.

Todos los signos anteriores conducirán a *cicatrización* con retracción y arrugamiento de la conjuntiva, que dará lugar a los dos signos más característicos de la enfermedad ya establecida, el *acortamiento de los fondos de saco conjuntivales* y la presencia de *simbléfaron* (adherencias fibrosas entre la conjuntiva tarsal y bulbar que reducen aún más el área de conjuntiva de la superficie ocular). Es aquí cuando es ya muy fácil realizar un correcto diagnóstico de presunción tan solo observando el aspecto del fondo de saco conjuntival inferior una vez se ha retraído el párpado inferior hacia abajo con un dedo y se hace mirar al paciente hacia arriba (recordando que el fórnix inferior tiene una profundidad de aproximadamente unos 11mm).

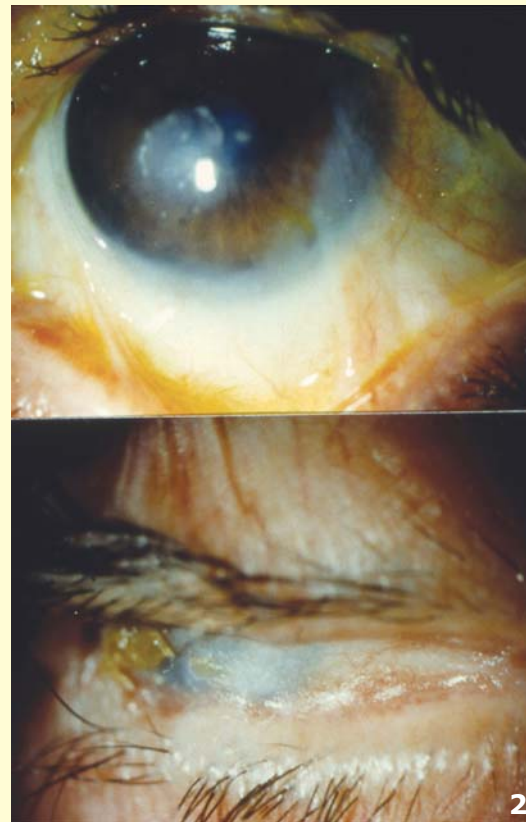
Estas lesiones en la superficie ocular conducen a alteración de la anatomía palpebral, con presencia

de pestañas aberrantes, entropion u otras anomalías de la estática y de la mecánica del parpadeo, con exposición corneal aumentada. Aparecen además alteraciones del metabolismo corneal por sequedad ocular secundaria a disminución importante del número de células caliciformes y oclusión de los conductos de las diversas glándulas implicadas en la



Figura 1.
PCO. Manifestaciones sistémicas

Figura 2.
PCO asimétrico en un mismo paciente



compleja composición de la película lagrimal. Todo ello provoca una disminución e inestabilidad de la película lagrimal por disminución de todas sus capas (mucosa, hídrica y en menor grado lipídica) y por ello aparece alteración del epitelio corneo-conjuntival con sensación de cuerpo extraño, fotofobia y disminución de la visión. Si este entorno hostil permanece nos conducirá a queratinización del epitelio de la superficie ocular, vascularización y opacificación corneal, y en estadios finales a anquiloblefaron u “ojo congelado”, lo que significa el fracaso de los medio terapéuticos de que disponemos en la actualidad tras realizar el diagnóstico clínico correcto^{1,4,5} (Figura 4).

Clasificación

Hemos definido al PCO como una enfermedad sistémica con importante afectación oftalmológica y

con una característica importante, la progresión. Para documentar este último aspecto es muy importante clasificar el estadio clínico en que se encuentra cada paciente en cada visita al oftalmólogo. Para ello seguimos la clasificación descrita por J. Tauber y CS Foster en Boston⁶ (Figura 5), a la que hemos añadido unas pequeñas anotaciones para tener también clasificadas las lesiones palpebrales y corneales, así como el grado de reacción inflamatoria presente en la superficie ocular (grado 0 a 4), lo que nos facilita la observación del efecto de la terapia instaurada y de la presencia de actividad de bajo grado o no.

El estadio I expresaría la presencia de fibrosis y cicatrización conjuntival.

El estadio II indica pérdida de profundidad del fondo de saco conjuntival inferior, subdividiendo en IIa cuando esta pérdida se sitúa entre el 0 y 25% del total, IIb cuando la pérdida es del 25-50%, IIc cuando es del 50-75% y por último IIId cuando la pérdida afecta a más de las ¾ partes de la profundidad del fondo de saco inferior (75-100%) (Figuras 6 a 9).

En el estadio III existe afectación horizontal por simbléfaron. Aquí también es interesante anotar el número de simbléfarones hallados en la exploración. Al igual que en el estadio anterior se subdivide en IIIa cuando la afectación se sitúa entre el 0-25%, IIIb cuando está entre el 25-50%, IIIc cuando lo hace entre el 50-75%, y IIId cuando la alteración horizontal abarca entre el 75 y 100% del total (Figura 10).

El estadio IV correspondería al anquiloblefaron o globo ocular congelado (Figura 11).

Aquí finaliza la clasificación mencionada, pero a nosotros nos gusta incluir la letra K cuando aparecen lesiones corneales, graduando su afectación de 0 a 4, y la letra P que indica lesiones palpebrales acompañada de la primera letra de la lesión palpebral específica (por ejemplo PE indicaría entropion y PT triquiasis).

Diagnóstico diferencial

Deberemos realizar diagnóstico diferencial con las conjuntivitis cicatrizantes⁷ que aparecen tras causticaciones, traumatismos, múltiples cirugías, infecciones como las causadas por el tracoma (u otras clamidias), que suele afectar más al tarso superior, infecciones que provoquen conjuntivitis membranosas como las debidas a *adenovirus 8 y 19*, a *herpesvirus simplex* y *zoster*, *poxvirus*, *estreptococo betahe-molítico*, *corynebacterias* e incluso *neisseria gonorrhoeae*.

Figura 3.
PCO. Línea blanca de fibrosis subepitelial

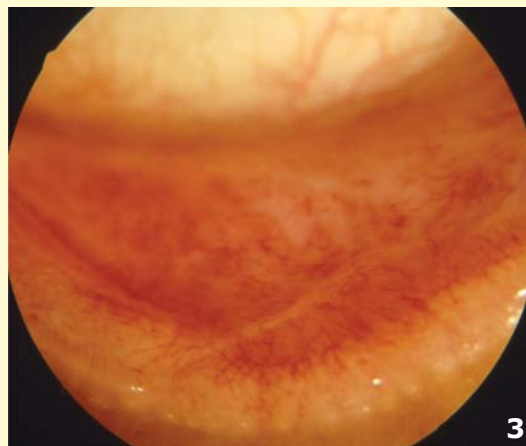
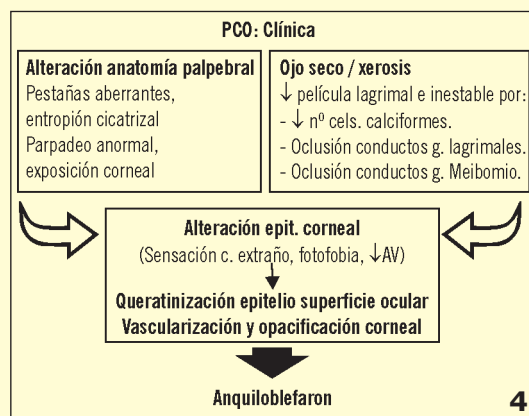


Figura 4.
PCO. Patogénia y clínica



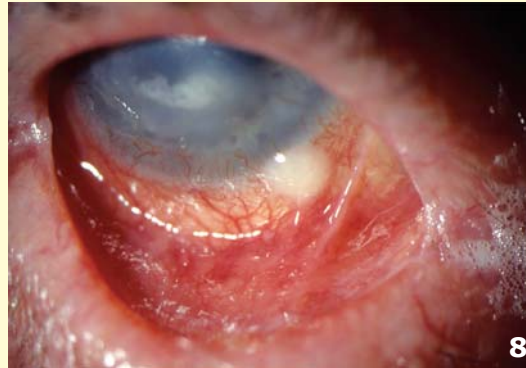
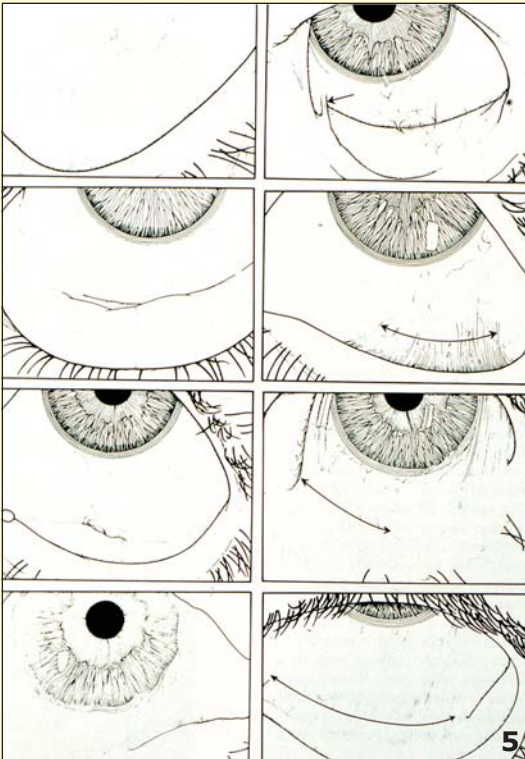


Figura 5.
PCO. Esquema de los estadios clínicos según Tauber J y Foster CS

Figura 6.
PCO. Acortamiento vertical fondo de saco conjuntival inferior 0-25%

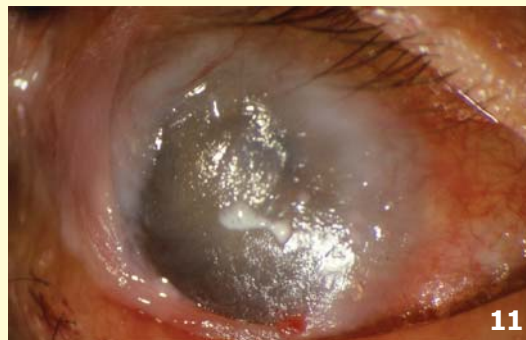
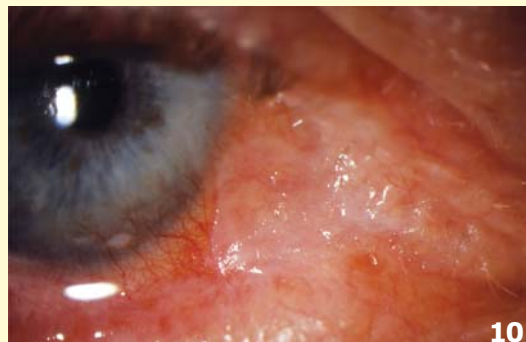
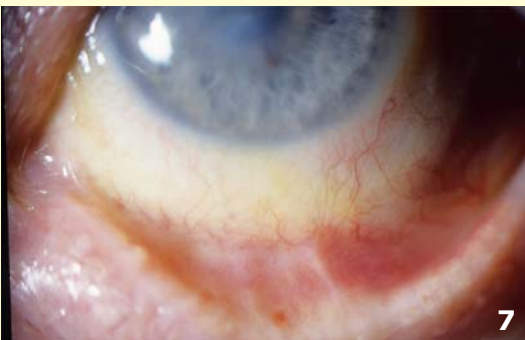
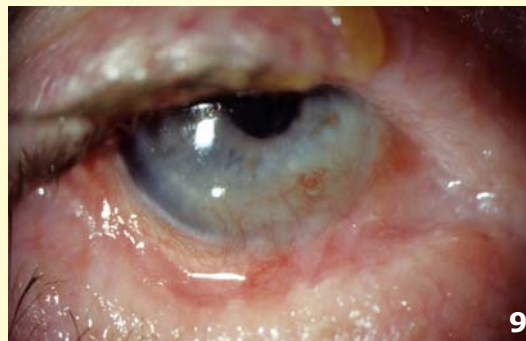
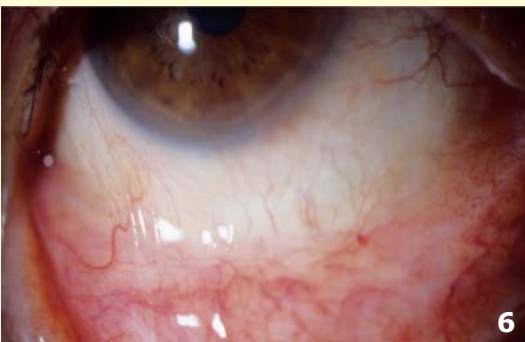
Figura 7.
PCO. Acortamiento vertical 25-50%

Figura 8.
PCO. Acortamiento vertical 50-75%

Figura 9.
PCO. Acortamiento vertical fondo de saco conjuntival inferior 75-100%

Figura 10.
PCO. Acortamiento vertical y horizontal fondo de saco. Presencia importante de inflamación y disqueratosis

Figura 11.
PCO. Anquiblefaron



Otras enfermedades oculocutáneas pueden provocar cuadros clínicos similares al PCO; el eritema multiforme⁸ en sus dos formas de presentación se caracteriza por afectación dérmica, afectación de al menos 2 mucosas y presencia de afectación general (fiebre, cefalea, malestar general...). Es una alteración aguda y generalmente autolimitada en que las lesiones se presentan en la fase aguda y no hay progresión. Es importante conocer que hay factores desencadenantes como infecciones por herpes o micoplasma, o sobre todo que el uso de fármacos como las sulfamidas, los barbitúricos, la fenilbutazona y algunos antibióticos pueden desencadenar eritema multiforme mayor o síndrome de Stevens-Johnson y la forma más grave, la necrolisis epidérmica tóxica (Lyell). La lesión conjuntival aparece, como hemos comentado, en la fase aguda, dura unas 2-6 semanas con párpados hinchados y eritematosos y una conjuntivitis que puede ser simple o pseudo o membranosa y que evoluciona a cicatricial de forma similar a la que provoca el PCO.

Otras entidades menos frecuentes son la enfermedad de la IgA lineal⁹ y otras formas más leves como el pénfigo vulgar, la dermatitis herpetiforme o la epidermolisis bullosa. En este apartado nos parece importante incidir en que la blefarconjuntivitis atópica¹⁰ puede presentar signos comunes al PCO, y en algunos casos pueden llevar a afectación severa de la superficie ocular, por lo que conviene diagnosticarla y tratarla de forma adecuada.

Otras enfermedades sistémicas como la rosácea, el síndrome de Sjögren, enfermedad intestinal inflamatoria, la enfermedad de huésped versus injerto, la sarcoidosis, esclerodermia, porfirias y otras enfermedades inmunitarias y paraneoplásicas^{11,12}, pueden ocasionar clínica parecida a la que hemos mencionado con anterioridad.

A nivel ocular es importante tener en cuenta que el infrecuente carcinoma epitelial cicatrizante difuso de la conjuntiva podría dar cuadros cicatrizantes progresivos parecidos al del PCO, pero su naturaleza unilateral y aguda, y sobre todo los estudios anatomopatológicos, nos llevarían a la diferenciación de los dos cuadros clínicos.

El pseudopenfigoide inducido por fármacos¹³⁻¹⁴, es una entidad clínicamente idéntica al PCO, secundaria a uso de medicamentos tópicos o sistémicos, y que provoca cicatrización de la conjuntiva. Fue descrito por Kristensen y Norn en 1974 aportando 29 casos aunque ya Cooper en 1858 había notado acortamiento de fondo de saco con algunos fármacos. El diagnóstico es de presunción una vez hemos excluido otras causas de cicatrización conjuntival y tras

obtener una historia detallada de haber sido tratado con medicación durante largo tiempo. No aparecerán los signos extraoculares del PCO y los estudios de laboratorio pueden no mostrar signos concluyentes como en PCO.

Los fármacos¹⁵ con mayor frecuencia implicados en procesos de cicatrización conjuntival son los siguientes; por vía sistémica destacan los betabloqueantes (practolol, metipranolol) y la D-Penicilamina¹⁶, aunque también los ioduros y bromuros por vía oral asociados a cloruro mercúrico (calomel) por vía tópica han causado casos de cicatrización. Por vía tópica destacan la epinefrina¹⁷, la pilocarpina y otros colinérgicos e inhibidores de la colinesterasa, atropina, guanetidina. Pueden asimismo presentar grados moderados de cicatrización los antiherpéticos IDU¹⁸, trifluorotimidina, y se ha postulado que quizás la administración durante largos periodos de conservantes tópicos conduciría a una inflamación inespecífica crónica que incluiría inducción de los fibroblastos creando un proceso fibrótico de bajo grado pero persistente y que podría causar cuadros similares a los iniciales en el PCO¹⁹⁻²⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio nos confirmará otro de los aspectos principales de la enfermedad²¹, su origen autoinmune. Basaremos el diagnóstico en la inmunofluorescencia directa, test realizado con tejido humano (conjuntiva) que utiliza anticuerpos antiinmunoglobulina humana conjugada con fluoresceína (Figura 12). Al observar con un microscopio de fluorescencia una muestra procedente de PCO encontraremos depósitos *lineales* de inmunoglobulinas (A,G) o complemento en la membrana basal del epitelio conjuntival. La positividad de esta prueba es del 54-67%. Se cree que el antígeno sería una proteína epidérmica con peso molecular entre 180-240 kd situada en la parte inferior de la lamina lucida.

Pueden utilizarse pruebas de inmunofluorescencia indirecta, que detectaría las inmunoglobulinas G en suero anti-membrana basal en un sustrato de conjuntiva humana, si bien en nuestra experiencia los positivos son inferiores al 40%, aunque sí es una prueba muy extendida entre los dermatólogos.

La prueba más sensible de que disponemos en nuestro medio es la Inmunoperoxidasa Biotina-Estreptavidina amplificada (Figura 13), técnica muy sensible pero también más laboriosa, aunque tiene la ventaja de no requerir de microscopio de fluorescencia para

su interpretación, y la de poder re-explorar los cortes histológicos con mayor facilidad. El proceso consta de dos pasos; en el primero se unen los anticuerpos a las inmunoglobulinas o complemento, y seguidamente pasamos a la detección y visualización del anticuerpo que tenía adherido un sistema enzimático cromogénico²²⁻²³.

Para obtener el máximo rendimiento de las pruebas de laboratorio es menester tomar la muestra de la conjuntiva bulbar o del fórnix durante inflamación activa, y luego poner atención escrupulosa al procesado y corte para mantener la anatomía normal del tejido examinado. Asimismo es importante tener en cuenta que esta pequeña actuación diagnóstica podría ocasionar una reactivación de la enfermedad, por lo que conviene tomar las medidas oportunas.

La citología de impresión²⁴, si bien no aporta datos para el diagnóstico, sí que puede ser útil para determinar la densidad de células caliciformes, que suele ser inferior a 350 células/mm² en la conjuntiva bulbar interpalpebral, e inferior a 500 células en la conjuntiva palpebral inferior²⁵. Tampoco tiene excesivo interés diagnóstico la anatomía patológica ya que es inespecífica; aparece separación de la capa basal intacta de la membrana basal (hendiduras subepiteliales) sin acantosis. Pueden aparecer células inflamatorias y fibrosis en la sustancia propia, metaplasia escamosa con paraqueratosis, y queratinización. Con microscopía electrónica encontraremos aumento de desmosomas, tonofilamentos y tonofibrillas, separación entre lámina lucida y densa, fragmentación y duplicaciones en la membrana basal, y engrosamiento de la lámina propia con células inflamatorias²⁶.

Tratamiento

El tratamiento del PCO debe dirigirse hacia 4 puntos esenciales; aliviar los síntomas oculares, reducir o eliminar la inflamación conjuntival, conservar la transparencia corneal y prevenir nueva cicatrización.

El tratamiento fundamental es la inmunosupresión/inmunomodulación sistémica, ya que así además de la enfermedad ocular en sí podremos mejorar las anomalías inmunológicas asociadas, para lo que otras terapias han mostrado ser ineficaces; además, estos fármacos han mostrado ser útiles en enfermedades dermatológicas y oculares afines²⁷⁻²⁸.

De todas formas no debemos pasar por alto las medidas tópicas y físico-quirúrgicas que mejorarán la sintomatología local y ayudarán a mantener la su-

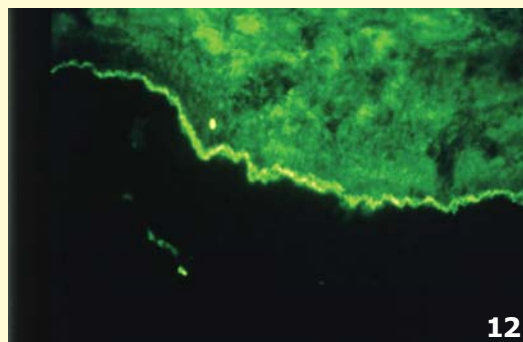


Figura 12.
PCO.
Inmunofluorescencia directa. Depósitos lineales en membrana basal

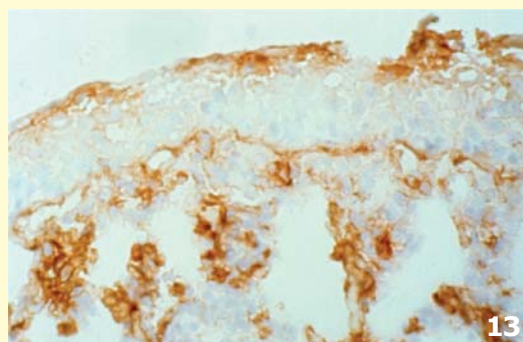


Figura 13.
PCO.
Inmunoperoxidasa. Tinción lineal en membrana basal

perficie ocular libre de inflamación. Entre las primeras citaremos el uso de lubricantes oftálmicos sin conservantes, en especial los que simulen de mejor forma las características de la capa mucosa de la lágrima. Los corticoides tópicos pueden ser de utilidad en fases agudas o de reactivación. La pomada de tretinoina (ácido trans retinoico) al 0.01% es útil para tratar placas de disqueratosis²⁹. Cuando la patología inflamatoria del margen palpebral se asocia a la entidad disponemos de medidas higiénicas, antibióticos y antiinflamatorios en pomada, así como el uso de tetraciclinas como la doxiciclina a dosis de 100 mg al día por vía oral.

La extracción, la crioblación o el uso del láser de argón para la ablación de las pestañas son unas maniobras que con frecuencia tenemos que utilizar en estos pacientes. La oclusión del punto lagrimal, las lentes de contacto en estadios tempranos de la enfermedad, el cianoacrilato o los anillos de simblefaron, son utensilios que podemos utilizar en el manejo de estos pacientes. Así como la cirugía palpebral (triquiasis³⁰, entropion³¹) o la cirugía conjuntival (injertos de mucosa, zetaplastias, trasplantes de limbo³² y reformación de fondos de saco utilizando

mucosa o membrana amniótica³³). Con mucha menor frecuencia utilizaremos cirugía de la córnea en casos de perforaciones, o menos aún las queratoplastias lamelares o penetrantes, que en estos pacientes tienen muy mal pronóstico debido a la patología inmune y sobre todo al mal estado de todo el entorno de la superficie ocular. Por ello cobran renovado interés las nuevas técnicas de queratoprótesis³⁴, siempre con la enfermedad controlada y con un pronóstico relativamente malo debido a la presencia de reactivaciones inflamatorias de la enfermedad que provocan la aparición de múltiples complicaciones en el seguimiento de estos pacientes.

Protocolo terapéutico

Presentamos nuestro protocolo terapéutico de inmunomodulación, que sigue la mayoría de publicaciones sobre el tema.

Ante casos diagnosticados de PCO que presentan una reacción conjuntival leve o moderada, y progresión lenta (Figura 14), utilizamos DAPSONA (*Sulfona 100 mg*) a dosis de 2 mg/kg/día³⁵; asociamos Prednisona a dosis inmunosupresoras como inducción durante unas 2-4 semanas, que es lo que calculamos que tardará en hacer efecto la dapsona. Es importante realizar, previo a la instauración del tratamiento, la determinación de la actividad de la Glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa, ya que su déficit podría ocasionar crisis graves de anemia hemolítica. De todos modos conviene monitorizar al paciente con hemogramas y de vez en cuando exámenes de orina. También deberemos descartar alergia a las sulfamidas. Si existiera toxicidad a la dapsona, podemos usar SULFASALACINA (*Salazopyrina 500mg*) a dosis de 500-1000 mg/6 horas³⁶.

Si la respuesta es negativa o insuficiente para controlar la inflamación y/o la progresión de la enferme-

dad podemos asociar Azatioprina o Micofenolato Mofetilo, y añadir o sustituir por Ciclofosfamida³⁷.

Ante casos diagnosticados de PCO con una reacción conjuntival inflamatoria intensa y progresión rápida de la enfermedad (Figura 15), utilizaremos CICLOFOSFAMIDA (*Genoxal grageas 50 mg*) a dosis de 2 mg/kg/día. Para monitorizar la acción del fármaco y sus conocidos efectos secundarios deberemos realizar estudios analíticos que comprendan al menos hemograma, bioquímica sangre y orina y radiografía de tórax. Nos interesa obtener resultados de recuento de leucocitos de entre 2.5-4 x 10⁹/l., y el de neutrófilos alrededor de 1.5 x 10⁹/l.; así nos aseguramos de forma indirecta de que el fármaco ejerce su acción y prevenimos la reacción adversa grave más común, la leuco-plaquetopenia, que junto a la fibrosis intersticial pulmonar y a la cistitis hemorrágica son las principales complicaciones que debemos prevenir. Para evitar al máximo esta última es importante beber gran cantidad de agua para así disolver los metabolitos del fármaco que se acumularán en la vejiga urinaria³⁸⁻³⁹.

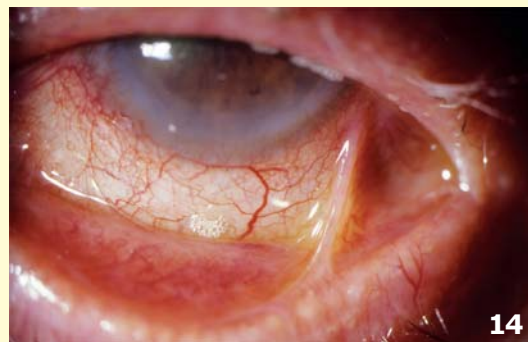
Utilizamos también, debido a lo expuesto con anterioridad, los bolus endovenosos de 600 mg a 1 gr de ciclofosfamida cada mes en régimen ambulatorio, que si bien requieren ingreso unas horas, son mucho mejor tolerados y controlados por los pacientes⁴⁰.

Si no obtenemos la respuesta adecuada añadimos Dapsona, Azatioprina o Micofenolato Mofetilo o Metotrexate³⁷.

Se acepta que una vez instaurado el tratamiento convencional, un 6-10% de estos pacientes no responden de forma adecuada, y por ello se han ensayado nuevas alternativas terapéuticas que pasamos a describir a continuación.

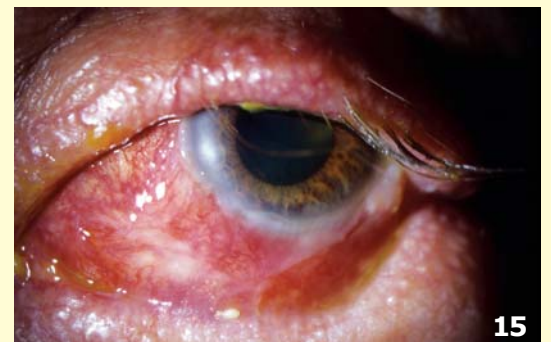
La inmunoglobulina humana inespecífica (*Flebo-gamma 10 g en vial de 200 ml*) provoca inmunomodulación mediada por el fragmento cristalizante (Fc) de la IgG y otros, que actúan inhibiendo la

Figura 14.
PCO. Simblefaron y acortamiento vertical del 25% en paciente con poca inflamación y progresión lenta



14

Figura 15.
PCO. Inflamación conjuntival intensa y progresión rápida



15



Figura 16.
PCO. Paciente en tratamiento con Inmunoglobulina inespecífica. No progresión de la enfermedad

Figura 17.
PCO. Paciente en tratamiento con Inmunoglobulina inespecífica. Respuesta negativa. Anquiblefaron

respuesta de los linfocitos T y B. Nosotros la utilizamos a dosis de 1 gr/kg/día durante 3 días, en bomba de infusión endovenosa durante 7 a 10 horas en que el paciente debe permanecer en hospital de día. Se le asocia un antihistamínico y si aparece reacción febril se asocia también paracetamol y se reinicia la infusión endovenosa una vez superada la crisis. Este es un tratamiento que debe repetirse cada 2-6 semanas, que requiere ingreso en hospital de día y cuyo coste económico es elevado, pero en la literatura y en nuestra experiencia se ha mostrado eficaz para reducir el número de casos de PCO rebeldes a terapéutica sistémica⁴¹ (Figuras 16 y 17).

Otros fármacos empleados en muy pocos casos pero que han permitido controlar esta temible enfermedad son el Daclizumab (*Zenepax 5mg/ml*) a dosis de 1 mg/kg en 50 cc. de suero salino, durante 30 minutos, cada 2 semanas y como mínimo durante 7 ciclos, para seguir con dosis más espaciadas en el tiempo. Se trata de un anticuerpo anti fracción Tac de la IgG1, humanizado y de origen recombinante. Su acción la ejerce al ser un antagonista de los receptores de la interleucina 2 y por la tanto actúa inhibiendo la activación de los linfocitos. Otro fármaco es el Etanercept (*Enbrel 25 mg 4 viales*) a dosis de 25 mg subcutáneo 2 veces por semana. Es un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (citoquina pro-inflamatoria) que por ende queda inhibida por este medicamento y ayuda a controlar la progresión del PCO⁴².

Bibliografía

1. Foster CS. Cicatricial Pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527-663.
2. Anhalt GJ. Pemphigoid. Bullous and Cicatricial. *Dermatologic Clinics* 1990;8(4):701-16.
3. Camisa Ch, Meisler DM. Immunobullous Diseases with Ocular Involvement. *Dermatologic Clinics* 1992; 10(3):555-70.
4. Barsot C, Rigal D. Pemphigus Oculaire Cicatriciel. *J Fr Ophthalmol* 1987;10(5):397-400.
5. Mondino BJ, Brown SI. Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1981;88:95-100.
6. Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved Detection of Disease Progression in Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Cornea* 1992;11(5):446-51.
7. Wright P. Cicatrizing Conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986;105:1-17.
8. Mondino BJ. Cicatricial Pemphigoid and Erythema Multiforme. *Ophthalmology* 1990;97:939-52.
9. Aultbrinker EA, Starr MB, Donnenfeld ED. Linear IgA Disease. The Ocular Manifestations. *Ophthalmology* 1988;95:340-3.
10. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart RJ, et al. Clinical Features of Atopic Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991; 98:150-8.
11. Lam S, Stone MS, Goeken JA, et al. Parameoplastic Pemphigus, Cicatricial Conjunctivitis, and Acanthosis Nigricans with Pachydermatoglyphy in a Patient with Mronchogenic Squamous Cell Carcinoma. *Ophthalmology* 1992;99:108-13.
12. Meyers SJ, Varley GA, Meisler DM, et al. Conjunctival Involvement in Paraneoplastic Pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1992;114:621-4.
13. Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced Ocular Pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1976;82: 272-6.
14. Pouliquen Y, Patey A, Foster CS, et al. Drug-Induced Cicatricial Pemphigoid Affecting the Conjunctiva. Light and Electron Microscopic Features. *Ophthalmology* 1986;93:775-83.

15. Fiore PM. Drug-Induced Ocular Cicatrization. *International Ophthalmology Clinics* 1989;29(3):147-50.
16. Marti-Huguet T, Quintana M, Cabiró I. Cicatricial Pemphigoid Associated with D-Penicillamine Treatment. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1115.
17. Vadot E, Etienne R. Pemphigoide Cicatricielle Consecutive a des Instillations d'Adrenaline au long cours. *Bull Soc Opht France* 1981;81:693-5.
18. Lass JH, Thoft RA, Dohlman CH. Idoxuridine-Induced Conjunctival Cicatrization. *Arch Ophthalmol* 1983;101:747-50.
19. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, et al. Foreshortening of the Inferior Conjunctival Fornix associated with Chronic Glaucoma Medications. *Ophthalmology* 1992;99:197-202.
20. Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1993;77:590-6.
21. Bernauer W, Elder MJ, Leonard JN, et al. The value of biopsies in the evaluation of chronic progressive conjunctival cicatrization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:533-7.
22. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, et al. Increasing the Diagnostic Yield of Conjunctival Biopsy in Patients with Suspected Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1995;102:1158-63.
23. Rice BA, Foster CS. Immunopathology of Cicatricial Pemphigoid affecting the Conjunctiva. *Ophthalmology* 1990;97:1476-83.
24. Nelson JD. Impression Cytology. *Cornea* 1988;7(1):71-81.
25. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival Globet Cell Densities in Ocular Surface Disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1049-51.
26. Foster CS, Shaw CD, Wells PA. Scanning Electron Microscopy of Conjunctival Surfaces in Patients with Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1986;102:584-91.
27. Foster CS. Immunosuppressive Therapy for External Ocular Inflammatory Disease. *Ophthalmology* 1980;87:140-50.
28. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive Therapy for Progressive Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1982;89(4):340-53.
29. Soong HK, Martin NF, Wagoner MD, et al. Topical Retinoid Therapy for Squamous Metaplasia of Various Ocular surface Disorders. *Ophthalmology* 1988;95:1442-6.
30. Elder MJ, Bernauer W. Cryotherapy for trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1994;78:769-71.
31. Elder MJ, Dart JK, Collin R. Inferior retractor plication surgery for lower lid entropion with trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1003-6.
32. Kramer S, Hwang D. Management of Conjunctival Cicatrizing Diseases and severe Ocular Surface Dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1998;43:19-46.
33. Shore JW, Foster CS, Westfall CT, Rubin PA. Results of Buccal Mucosal Grafting for Patients with Medically Controlled Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1992;99:383-95.
34. Kozarsky AM, Knight SH, Waring GO. Clinical Results with a Ceramic Keratoprosthesis Placed Through the Eyelid. *Ophthalmology* 1987;94:904-11.
35. Fern AI, Jay JL, Young H, MacKie R. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992;76:332-5.
36. Doan S, Lerouic JF, Robin H, et al. Treatment of Ocular Cicatricial Pemphigoid with Sulfasalazine. *Ophthalmology* 2001;108:1565-8.
37. Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and Recurrence after Withdrawal of Therapy for Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1991;98:858-62.
38. Elder MJ, Lightman S, Dart JK. Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1995;79:264-6.
39. Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic Chemotherapy for Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Cornea* 1991;10(3):185-95.
40. Pandya AG. Cicatricial Pemphigoid Successfully Treated with Pulse Intravenous Cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1997;133:245-7.
41. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous Immunoglobulin Therapy for ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology* 1999;106:2136-2143.
42. Sacher Ch, Rubbert A, König C, et al. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:113-5.