

# Demoras en el diagnóstico de penfigoide de la membrana mucosa ocular

Alejandro Aguilar<sup>a</sup>, Fernanda Girado<sup>b</sup>, Rafael Iribarren<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Consultorio de Superficie Ocular Dr. Aguilar, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup> Departamento de Superficie Ocular, Hospital Churrucá Vizca, Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Consultorio Doctores Iribarren, Buenos Aires, Argentina.

**Recibido:** 29 de junio de 2022.

**Aprobado:** 7 de agosto de 2022.

## Autor corresponsal

Dr. Alejandro Aguilar

Monseñor Magliano 3041

Lomas de San Isidro, prov. de Buenos Aires, Argentina.

+54 11 7072-1400

dr.aguilar.superficieocular@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSNe 1851-2658)

2022; 15(3): e264-e271.

**Conflictos de interés:** ninguno.

**Soporte financiero:** ninguno.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el tiempo en que se tarda para llegar al diagnóstico definitivo de penfigoide de las membranas mucosas oculares (PMMO) en un entorno clínico de pacientes ambulatorios que consultan por ojo seco.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal basado en encuestas mediante cuestionarios autoadministrados a una serie de pacientes consecutivos en consultas de segunda vez con el diagnóstico de PMMO confirmado por biopsia de conjuntiva. Se preguntó el tiempo que transcurrió desde el comienzo de los síntomas y la cantidad de médicos que había visto cada paciente antes de llegar al diagnóstico. A posteriori se realizó el examen clínico.

**Resultados:** La muestra consistió de 90 sujetos con una edad promedio de  $60,6 \pm 11$  años, donde las mujeres fueron el 84,4%. Los sujetos reportaron un retraso en el diagnóstico de alrededor de  $4,6 \pm 3,5$  años. Además los pacientes refirieron que comenzaron con los síntomas  $5,9 \pm 3,5$  años antes del diagnóstico, llegando a consultar un promedio de 5 distintos oftalmólogos antes del diagnóstico definitivo (promedio  $4,9 \pm 2,8$  oftalmólogos, rango entre 1 y 20). Los diagnósticos oftalmológicos previos más frecuentes con los que se presentaban a nuestra consulta fueron: alergia ocular (96,7%), ojo seco (96,7%) y obstrucción de las vías lagrimales (40%). Es de notar que un 46,7% manifestó haber padecido aftas en la mucosa oral y un 36% presentó rosácea en piel como signos extraoculares que hacen pensar en el diagnóstico de PMMO.

**Conclusión:** Hay muchos años de demora desde el comienzo de los síntomas hasta que se llega al diagnóstico definitivo de PMMO.

**Palabras clave:** demora diagnóstica, penfigoide, ojo seco, alergia ocular, obstrucción de vías lagrimales.

## Delays in the diagnosis of ocular mucous membrane pemphigoid

### Abstract

**Objective:** To evaluate the time it takes to reach a definitive diagnosis of ocular mucous membrane pemphigoid (OMMP) in a clinical setting of outpatients consulting for dry eye.

**Methods:** A cross-sectional survey-based study was conducted using self-administered questionnaires to a series of consecutive patients in second-time visits with a diagnosis of PMMO confirmed by conjunctival biopsy. The time elapsed since the onset of symptoms and the number of physicians each patient had seen before reaching the diagnosis were asked. Subsequent clinical examination was performed.

**Results:** The sample consisted of 90 subjects with a mean age of  $60.6 \pm 11$  years, where females accounted for 84.4%. The subjects reported a delay in diagnosis of about  $4.6 \pm 3.5$  years. In addition, patients reported that they started with symptoms  $5.9 \pm 3.5$  years before diagnosis, consulting an average of 5 different ophthalmologists before definitive diagnosis (average  $4.9 \pm 2.8$  ophthalmologists, range between 1 and 20). The most frequent previous ophthalmologic diagnoses with which they presented to our office were: ocular allergy (96.7%), dry eye (96.7%) and tear duct obstruction (40%). It should be noted that 46.7% reported having had aphthous ulcers in the oral mucosa and 36% presented with skin rosacea as extraocular signs that suggest a diagnosis of PMMO.

**Conclusion:** There are many years of delay from the onset of symptoms until the definitive diagnosis of PMMO is reached.

**Key words:** diagnostic delay, pemphigoid, dry eye, ocular allergy, lacrimal duct obstruction.

## Atrasos no diagnóstico de penfigoide da membrana mucosa ocular

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o tempo de diagnóstico definitivo de penfigoide das membranas mucosas oculares (PMMO) em um entorno clínico de pacientes ambulatoriais de olho seco.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal baseado em inquéritos, utilizando questionários autoaplicáveis a uma série de pacientes consecutivos em segundas consultas com diagnóstico de PMMO confirmado por biópsia conjuntival. Questionou-se o tempo decorrido desde o início dos sintomas e o número de médicos que cada paciente consultou antes de chegar ao diagnóstico. Em seguida, foi realizado o exame clínico.

**Resultados:** A amostra foi composta por 90 sujeitos com média de idade de  $60,6 \pm 11$  anos, onde as mulheres eram 84,4%. Os indivíduos relataram um atraso no diagnóstico de cerca de  $4,6 \pm 3,5$  anos. Além disso, os pacientes relataram que iniciaram os sintomas  $5,9 \pm 3,5$  anos antes do diagnóstico, tendo consultado em média 5 oftalmologistas diferentes antes do diagnóstico definitivo (média de  $4,9 \pm 2,8$  oftalmologistas, variação entre 1 e 20). Os diagnósticos oftalmológicos prévios mais frequentes com que se apresentaram à nossa clínica foram: alergia ocular (96,7%), olho seco (96,7%) e obstrução do canal lacrimal (40%). Ressalta-se que 46,7% relataram ter sofrido de aftas na mucosa oral e 36% apresentaram rosácea na pele como sinais extraoculares que sugerem o diagnóstico de PMMO.

**Conclusão:** Há muitos anos de atraso desde o início dos sintomas até o diagnóstico definitivo de PMMO.

**Palavras-chave:** atraso diagnóstico, penfigoide, olho seco, alergia ocular, obstrução de vias lacrimais.

### Introducción

El penfigoide ocular cicatricial o penfigoide ocular de las membranas mucosas (PMMO) es una enfermedad inmunológica, mucosinequante y progresiva que afecta a la totalidad de la super-

ficie ocular provocando conjuntivitis inflamatoria crónica y manifestaciones fibróticas. El diagnóstico se realiza por los aspectos clínicos oftalmológicos propios y característicos, como la presencia de simbléfaron, más la realización indispensable de la biopsia conjuntival con técnica de inmunohistoquímica que permitirá la certeza diagnóstica y su diagnóstico diferencial. La característica inmunológica del PMMO está claramente establecida por la presencia de patrones de inmunocomplejos y anticuerpos serológicos dirigidos a laminina 5<sup>1</sup>,  $\beta$ 4 integrina<sup>2</sup>,  $\alpha$ 4 integrina<sup>3</sup> y anticuerpos IgA e IgG depositados en la membrana basal epitelial conjuntival. Los típicos pliegues del fondo de saco conjuntival se presentan en estadios avanzados de la enfermedad. Salvo la asociación con aftas, los demás hallazgos de rosácea, ojo seco, queratitis, irritación y enrojecimiento no son patognomónicos y solo si el oftalmólogo ante un paciente crónico con falta de respuesta piensa en el diagnóstico presuntivo de PMMO puede pedir la biopsia necesaria y descubrir la enfermedad en etapas precoces.

En nuestra práctica clínica percibimos la tardanza con que llegan al diagnóstico definitivo y de certeza de PMMO los pacientes que se presentan ante la consulta en varios consultorios con síntomas de ojo seco y con otras manifestaciones típicas tanto oculares como generales. Por lo tanto, decidimos realizar esta investigación para evaluar la situación a través de un cuestionario de signos, síntomas (oculares y extraoculares), diagnóstico previo, años de evolución y cantidad de oftalmólogos consultados, a fin de determinar la tardanza y el subdiagnóstico de esta enfermedad, considerando asimismo el tiempo que tomó realizar el diagnóstico definitivo de certeza.

## Material y métodos

Durante los meses de septiembre a noviembre de 2021 realizamos un estudio transversal basado en una encuesta sobre signos y síntomas de ojo seco y otras manifestaciones extraoculares a un grupo de pacientes consecutivos no seleccionados que concurren a la consulta por sintomatología de ojo seco y otras manifestaciones oculares

y extraoculares. Estos sujetos eran pacientes de segunda vez que ya habían sido diagnosticados con la biopsia de conjuntiva y eran portadores de PMMO según criterios de la clasificación de Foster<sup>4-5</sup>. En una publicación anterior habíamos manifestado que representaban hasta un 50% de nuestras consultas habituales<sup>6</sup>. El actual estudio fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética del Consejo Argentino de Oftalmología y los investigadores participantes adhirieron a los principios establecidos en la declaración de Helsinki. También los participantes dieron su consentimiento informado.

En forma enmascarada los sujetos recibieron una encuesta sobre el tiempo que habían presentado síntomas previos, cuántos oftalmólogos habían consultado antes del diagnóstico y si habían obtenido satisfacción con los tratamientos indicados. Hubo preguntas acerca de si había sido tratado por alergia, por ojo seco o por obstrucción lagrimal y si había presentado aftas (*preguntas en anexo 1*). A su vez, evaluamos la frecuencia y severidad con que los pacientes incluidos en este grupo presentaban los síntomas mediante una escala visual análoga ya previamente validada en la que 1 corresponde a síntomas leves/muy poco frecuentes y 10, muy severos/muy frecuentes. Asimismo, evaluamos parámetros de diagnóstico clínico, como el menisco lagrimal, el *break up time* no invasivo (Tearscope, Keeker), las tinciones conjuntivales con lisamina verde y la presencia clínica de rosácea, blefaritis o reacción folicular para evaluar la presentación clínica de la muestra. Los resultados de la biopsia conjuntival con técnica de inmunohistoquímica se registraron en el protocolo y también se consideró el tiempo de retraso desde la aparición de síntomas hasta que se realizó el diagnóstico de certeza. Para evaluar si existieron diferencias estadísticas se emplearon los tests de Chi cuadrado para las proporciones y "t" de Student para las variables numéricas, considerando  $p < 0,05$ .

## Resultados

La muestra consistió en 90 sujetos con una edad promedio de  $60,6 \pm 11$  años, donde las muje-

res alcanzaron el 84,4% (79 pacientes) con una minoría de varones (15,6%). Los sujetos reportaron un retraso en el diagnóstico de alrededor de  $4,6 \pm 3,5$  años (rango entre 1 y 9 años). Además, los encuestados refirieron que comenzaron con los síntomas  $5,9 \pm 3,5$  años antes del diagnóstico, llegando a consultar alrededor de 5 distintos oftalmólogos antes del diagnóstico definitivo (promedio  $4,9 \pm 2,8$  oftalmólogos, rango entre 1 y 20). Los diagnósticos oftalmológicos previos más frecuentes con los que se presentaban a nuestra consulta fueron: alergia ocular (96,7%), ojo seco (96,7%) y obstrucción de las vías lagrimales (40%). Es de notar que un 46,7% manifestó haber padecido aftas en la mucosa oral y un 36% presentó rosácea en piel como signos extraoculares que hacen pensar en el diagnóstico. A la hora de responder sobre el éxito terapéutico de tratamientos previos instaurados, el 95,6% contestó que no tuvo buena respuesta.

La frecuencia y la severidad de los síntomas tuvieron un promedio alto cercano a 8/10 ( $7,9 \pm$

$1,6$  para frecuencia y  $8,1 \pm 1,9$  para severidad). La disminución de la altura del menisco lagrimal se presentó en 86,5% de los casos, la blefaritis en 48,8% y la reacción folicular de la conjuntiva palpebral solo en el 9%. La severidad de los síntomas se asoció a un menisco lagrimal disminuido.

El test de ruptura lagrimal sin fluoresceína con el Tearscope tuvo un promedio similar en ambos ojos de  $4,1 \pm 1,1$  segundos con un rango de 2 a 8 segundos, y la tinción con verde de lisamina tuvo un promedio de  $2,2 \pm 1,1$  cruces.

Cuando las variables se estudiaron por género (tabla 1) se observó que el diagnóstico fue más tardío en los varones aunque la diferencia no fuera significativa. También los varones habían visto más oftalmólogos que las mujeres antes del diagnóstico, siendo que la frecuencia de síntomas fue más alta en ellos y su BUT fue significativamente menor. La presencia previa de aftas, ojo seco, rosácea u obstrucción lagrimal como diagnóstico previo no presentaron diferencias entre ambos géneros.

**Tabla 1.** Hallazgos en las diferentes variables por género.

VARIABLE	MUJER	VARÓN	p=
Edad (años)	60,	61,2	0,85
Tiempo en años para el diagnóstico (años)	4,1	7,6	<b>0,01</b>
Oftalmólogos visitados antes del diagnóstico	4,6	6,1	0,06
Presencia de aftas previas	46,1%	50,0%	0,51
Frecuencia de síntomas (escala de 1 a 10)	7,8	8,5	<b>0,04</b>
Severidad de síntomas (escala de 1 a 10)	7,9	8,6	0,20
Diagnóstico previo de ojo seco	97,4%	92,9%	0,41
Diagnóstico previo de alergia	96,1%	100,0%	0,59
Diagnóstico previo de obstrucción lagrimal	38,2%	50,0%	0,29
Tiempo de ruptura del menisco lagrimal (segundos)	4,2	3,3	0,01*
Menisco lagrimal disminuido	85,3%	92,9%	0,39
Verde de lisamina (0 a 4 cruces)	2,2	2,3	0,87
Presencia de blefaritis	48,6%	50,0%	0,57
Presencia de rosácea	37,5%	28,6%	0,37

## Discusión

El PMMO es una enfermedad subdiagnosticada. De la tardanza en realizar el diagnóstico de certeza definitivo dependerá el mejor control de esta enfermedad, evitar sus peligrosas y potenciales complicaciones, poder realizar su adecuado tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren esta patología. En esta muestra de pacientes no seleccionados con PMMO confirmado por biopsia de conjuntiva se aprecia una demora de 5 años entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico definitivo. Es de notar que casi el 50% de los sujetos referían aftas al comienzo y un tercio tenía rosácea asociada, lo que hubiera llevado a un diagnóstico más temprano si los profesionales actuantes hubieran sospechado el PMMO pidiendo la biopsia. En cambio, se diagnosticó ojo seco y alergia en el 95% de los casos, y obstrucción lagrimal en el 40% demorándose el diagnóstico definitivo. Cuando el análisis de estas variables se estudió por género, se vio que los varones vieron más especialistas antes del diagnóstico y que se demoró más años alcanzarlo a pesar de que las diferencias no fueron significativas. Es de notar que los varones tenían mayor frecuencia de síntomas que sus pares mujeres y su BUT fue menor. Sin duda la menor prevalencia de penfigoide en varones hace que se piense menos en este diagnóstico cuando se ven pacientes de sexo masculino.

Una búsqueda bibliográfica no mostró antecedentes de esta pregunta acerca de la demora en el diagnóstico en este siglo, lo que nos lleva a pensar en la importancia que tiene la difusión de los conocimientos acerca de esta enfermedad tan peligrosa para la visión que se presenta según estadísticas actuales en 1 de cada 10 mil sujetos mayores de 70 años de edad<sup>7</sup>. Esta baja frecuencia posiblemente hace que no se tenga en cuenta a la hora de la consulta habitual. Recientemente se publicó un trabajo muy interesante, de Lee y colaboradores, también basado en un cuestionario de preguntas autogestionadas, para pacientes con diagnóstico confirmado de penfigoide bulloso o de penfigoide mucoso-membranoso (donde incluyen a los pacientes con PMMO)<sup>8</sup>. En este estudio incluyeron los pacientes que encontra-

ron registrados en una base de datos electrónica nacional (de Estados Unidos) con diagnósticos obtenidos entre el año 2010 y el año 2016, y evaluaron diferentes aspectos mediante 38 preguntas. Los pacientes respondieron de manera digital (en un sitio web directamente o enviándolo por correo electrónico) y encontraron 165 pacientes con penfigoide mucoso membranoso, con un 81% de prevalencia en mujeres. El diagnóstico se estableció a una edad media cercana a los 60 años, resaltando que también se detectó un retraso en el tiempo de realizar el diagnóstico, generalmente mayor a 1 año.

Otro trabajo muy interesante es el de Cifuentes-González y colaboradores, donde también utilizaron una base de datos electrónica, pero para describir lo hallado sin indagar en los pacientes mediante una encuesta<sup>9</sup>. El estudio se orientó a evaluar específicamente las características de la población con PMMO en Colombia, donde también encontraron una prevalencia en mujeres: 62,5% de un total de 112 casos con diagnóstico confirmado de PMMO, registrados en la base de datos electrónica del Ministerio de Salud Pública de Colombia entre 2009 y 2019<sup>9</sup>. En nuestro caso, la muestra poblacional evaluada fue de un solo centro —que a su vez es de referencia en patologías de superficie ocular—, lo que se podría considerar como limitación o un sesgo parcial. Igualmente, ante la ausencia de estudios similares, la originalidad planteada representa una fortaleza que se sustenta también en el gran tamaño de la muestra evaluada, al considerar que se analizaron 90 casos en tres meses contra, por ejemplo, los 165 casos de Lee y colaboradores en un estudio nacional de 6 años, o los 112 casos del estudio nacional de Colombia a lo largo de 10 años. Esperamos que futuros estudios de otros centros y regiones geográficas puedan contrastar los datos de todas estas investigaciones.

## Conclusión

En la presente serie se detectó que existió un retraso de al menos 4 años para arribar al diagnóstico de certeza de PMMO. Creemos pues que ante pacientes de superficie ocular que se presen-

ten con alergias y ojos secos con mala respuesta al tratamiento por más de 3-6 meses, y con estenosis o cierre del punto lagrimal, se debe sospechar la presencia de PMMO e indicar la biopsia de conjuntiva antes de tomar actitudes intervencionistas. Finalmente, a modo de reflexión, creemos que la currícula de formación en pregrado debería realzar la importancia de esta patología para alertar a los futuros especialistas en su diagnóstico. También, remarcar en la formación de posgrado y para la práctica clínica de la oftalmología general, que estos pacientes generalmente consultan por molestias en superficie ocular y que pasan de 4 a 6 médicos hasta que se investiga y se llega al diagnóstico de certeza. Recién allí se afronta la terapéutica correcta y los cuidados adecuados para estos casos.

## Referencias

1. Fujimoto W, Toi Y, Okazaki F *et al.* Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid with IgG autoantibodies to the beta and gamma subunits of laminin 5. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 637-639.
2. Tyagi S, Bhol K, Natarajan K *et al.* Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14714-14719.
3. Kanitakis J, Zambruno G, Vassileva S *et al.* Alpha-6 (CD49f) integrin expression in genetic and acquired bullous skin diseases: a comparison of its distribution with bullous pemphigoid antigen. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 376-384.
4. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527-663.
5. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ *et al.* The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370-379.
6. Aguilar A, Girado F, Tau J, Berra A, Iribarren R. Ojo seco y depresión en un consultorio de superficie ocular. *Oftalmol Clin Exp* 2022; 15: e168-e177.
7. Wertenteil S, Garg A, Strunk A, Alloo A. Prevalence estimates for pemphigoid in the United States: a sex-adjusted and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 655-659.
8. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, Sinha AA. A retrospective study of patient-reported data of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid from a US-based registry. *Front Immunol* 2019; 10: 2219.
9. Cifuentes-González C, Amaris-Martínez S, Reyes-Guanes J *et al.* Incidence, prevalence, and demographic characteristics of ocular cicatricial pemphigoid in Colombia: data from the National Health Registry 2009-2019. *Int J Ophthalmol* 2021; 14: 1765-1770.

## Apéndice

### Cuestionario

Realice esta encuesta sinceramente. Los datos que Ud. vierta serán publicados promediados con los de muchas otras personas. Su identidad no será revelada. Marque con una X donde corresponda. Deje libre el espacio en caso de duda.

Edad: ..... años  M  F

1. ¿Cuánto tiempo hace que tiene síntomas en los ojos?
2. Desde el inicio de sus síntomas hasta que obtuvo el diagnóstico definitivo, ¿cuánto tiempo aproximadamente pasó?
3. ¿Cuántos oftalmólogos visitó antes del diagnóstico?

4. Por favor, conteste las siguientes preguntas:

- ¿Fue tratado por alergia? .....  SI  NO
- ¿Fue tratado por ojo seco? .....  SI  NO
- ¿Tuvo diagnóstico de obstrucción de lagrimales? .....  SI  NO
- ¿Tuvo buena respuesta a los tratamientos anteriores? .....  SI  NO
- ¿Ha tenido aftas en la boca también? .....  SI  NO

5. FRECUENCIA DE SINTOMAS. Por favor, marque la línea con una X para indicar con qué frecuencia siente los ojos secos o irritados, en promedio.

Poco \_\_\_\_\_ Mucho  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. SEVERIDAD DE SINTOMAS. Por favor, marque la línea con una X para indicar cuan graves son sus molestias de ojos secos o irritación.

Pocas \_\_\_\_\_ Muchas  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

*Gracias por la colaboración.*

.....

Menisco lagrimal      (normal)      (disminuido)      Break up time ..... seg.

Verde de lisamina.....      Blefaritis      (SI)      (NO)

Reacción folicular alérgica      (SI)      (NO)      Rosácea      (SI)      (NO)

Clasificación Foster .....

Biopsia de conjuntiva .....

.....

.....