

Eficacia de infliximab en la enfermedad de Behçet: a propósito de dos casos

Effectiveness of infliximab in Behçet's disease: report of 2 cases

GARCÍA OLIVA I¹, RAMOS FERNÁNDEZ C¹, O'SHANAHAN NAVARRO G¹, FRANCISCO HERNÁNDEZ F², MARRERO SAAVEDRA D¹, RAMOS RAMOS JJ¹

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria sistémica con una respuesta inflamatoria hiperactivada en la que la afectación visual no es infrecuente. El pronóstico visual en la EB es malo, aún a pesar del tratamiento agresivo con inmunosupresores por lo que se han introducido otros tratamientos, como el interferón- α y los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α con resultados prometedores y mejoría del pronóstico de la enfermedad.

Casos clínicos: Presentamos dos casos de EB con panuveítis refractaria al tratamiento estándar con corticoides e inmunosupresores (Ciclosporina A y Azatioprina) y buena respuesta al tratamiento con infliximab.

Conclusión: En las uveítis posteriores de la EB resistentes al tratamiento tradicional, el infliximab puede ser de gran utilidad puesto que ha demostrado reducir de forma significativa el número de brotes oculares, prevenir las recurrencias, lo cual a su vez hace posible disminuir la dosis de corticoides orales mejorando la agudeza visual de estos pacientes si lo comparamos al tratamiento tradicional.

Palabras clave: Enfermedad de Behçet, panuveítis refractaria, infliximab.

ABSTRACT

Introduction: Behçet's disease (BD) is a systemic inflammatory disease with a hyperactivated inflammatory response. Despite aggressive immunosuppressive treatment, the visual prog-

Servicio de Oftalmología del Hospital universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

¹ Licenciada en Medicina. Servicio de Oftalmología.

² Licenciado en Medicina. Servicio de Reumatología.

Correspondencia:

Ivanna García Oliva

C/. Manuel de León Falcón, 35

35011 Las Palmas de Gran Canaria

ivannagarcia@hotmail.com

nosis of ocular BD was generally poor so far. Recently, novel biologic drugs including interferon- α and tumour necrosis factor (TNF) - α - antagonists have been introduced in the treatment of ocular BD with quite promising results. For the first time the prognosis of this disease seems to improve.

Case reports: We report two cases with refractory panuveitis despite standard use of corticosteroids (Cyclosporine A and Azathioprine) and immunosuppressive treatment. Notwithstanding there is a good response to infliximab.

Conclusion: In cases of BD posterior uveitis resistant to conventional therapy, infliximab may be useful as it reduces significantly the number of eye outbreaks, preventing relapses, what makes possible to decrease the dose of oral corticosteroids, improving visual acuity in these patients when compared to those under traditional treatment.

Key words: Behçet disease, refractory panuveitis, infliximab.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica, de curso crónico y recidivante con una respuesta inflamatoria hiperactivada caracterizada por una vasculitis oclusiva autoinmune. Su origen sigue siendo desconocido pero se ha visto implicado un papel genético al observar que las personas portadoras del alelo de histocompatibilidad HLA B51 tienen mayor predisposición a expresar la enfermedad. También se han encontrado factores ambientales, geográficos e infecciosos implicados en el desarrollo de la enfermedad por lo que su origen podría ser multifactorial.

Al ser una vasculitis multisistémica cualquier órgano puede verse afectado, sin embargo existe una clara preferencia por el tejido cutáneo, las mucosas y el ojo (1).

Actualmente se siguen utilizando los criterios diagnósticos del International Study Group for Behçet's Disease de 1990 (1). No existe ningún dato clínico ni de laboratorio que sea patognomónico de la EB.

La enfermedad ocular (1) suele aparecer como síntoma inicial en el 10-20% de los pacientes afectando desde un 50 a un 85% de los pacientes con EB siendo más frecuente y severa en los varones.

Tiene un curso natural característico apareciendo con más frecuencia en los dos primeros años de la enfermedad siendo raro que se inicie pasados cinco años de evolución desde el inicio de la misma.

El 50 al 87% de los pacientes suelen debutar con una uveítis anterior aguda unilateral y el 75% de los pacientes con enfermedad ocular en la EB progresan hacia una panuveítis bilateral de curso crónico recurrente que acaba afectando de forma más frecuente y severa al segmento posterior.

La afectación ocular posterior ocurre en el 60-80% de los pacientes con EB y se caracteriza por una vasculitis retiniana oclusiva con panuveítis afectando a las arterias y venas de cualquier tamaño provocando recaídas oculares explosivas, generalmente bilaterales, que pueden llevar a la ceguera.

Hasta hace unos años los corticoides sistémicos y varios inmunosupresores era lo único que se disponía como tratamiento, los cuales, en determinados pacientes, no lograban controlar las recaídas de la enfermedad, sin embargo, las nuevas terapias biológicas desarrolladas durante los últimos años han revolucionado el tratamiento de la EB mejorando de forma importante el pronóstico visual (1).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Se trata de una paciente de 37 años de edad que fue diagnosticada de EB en diciembre de 1996 en base a la presencia de úlceras urogenitales, foliculitis y artritis. Un año y medio después acudió urgente por visión borrosa bilateral, la agudeza visual era de 0,8 en

ambos ojos, presión intraocular dentro de límites normales y en la biomicroscopía del segmento anterior del ojo derecho destacaba un Tyndall acuoso ++ y Tyndall vítreo +++ y en el ojo izquierdo un Tyndall vítreo +. El examen del fondo de ojo derecho revelaba un envainamiento vascular con vitritis intensa y el fondo de ojo izquierdo era normal. Se inició tratamiento con prednisona oral (1 mg/kg/día), corticoides tópicos y midriáticos.

Tras un periodo de estabilidad de 4 meses, y coincidiendo con la disminución de la prednisona oral, se produjo una recaída siendo en ese momento la agudeza visual de 0,4 en el ojo derecho y de 0,3 en el izquierdo, por lo que se inició tratamiento con ciclosporina A a dosis de 5 mg/kg/día pautándose 300 mg diarios.

Durante otros 3 meses se mantiene estable pudiendo disminuir la dosis de Prednisona hasta 20 mg/día pero vuelve a presentar un nuevo brote con grave pérdida de la agudeza visual, de cuenta dedos en ambos ojos a un metro y signos de vasculitis retiniana bilateral (fig. 1), por lo que se decidió añadir un segundo inmunosupresor, la azatioprina, con una dosis inicial de 50 mg al día precisando aumentos progresivos hasta emplear dosis máxima de 225 mg diarios. La paciente respondió de forma satisfactoria recuperando la agudeza visual, 0,5 en el ojo derecho y 0,7 en el izquierdo.

En los 8 meses siguientes presentó 3 brotes graves por lo que se inició tratamiento con triple terapia, prednisona, azatioprina y cambiando ciclosporina por tacrolimus (7 mg/día)

que se ha de suspender posteriormente por nefrotoxicidad e ineficacia, la agudeza visual en ese momento era de 0,1 en ambos ojos.

En los siguientes 2 años la paciente alterna periodos de remisión parcial con exacerbaciones propias de la EB con 5 brotes de panuveítis tanto en el ojo derecho como en el izquierdo iniciando tratamiento con Interferón- α 2a (3 a 6 millones de UI veces a la semana). Se consigue un control aceptable de la enfermedad durante un periodo de 7 años a pesar de 3 recaídas. Pero posteriormente, una nueva recaída compromete aún más la agudeza visual disminuyendo a cuenta dedos a 1 metro en el ojo derecho y cuenta dedos a 50 cm en el izquierdo.

Todos los brotes de panuveítis fueron tratados con corticoides perioculares más dos inmunosupresores, manteniendo la paciente agudezas visuales entre 0,2 y 0,3 en ambos ojos durante las intercrisis, y persistencia de Tyndall vítreo bilateral + a pesar del tratamiento.

Como complicaciones inherentes a la enfermedad y al tratamiento ha presentado unas cataratas subcapsulares posteriores que fueron intervenidas entre el 2001 y el 2003, un edema macular quístico (EMQ) crónico y bilateral desde el año 2002 refractario a varias dosis de corticoides perioculares (3 inyecciones subtenonianas de acetónido de triamcinolona y 2 intravítreas desde el año 2002 al 2006) y a una inyección intravítrea de anti- VEGF (pegaptanib de sodio) a finales del 2006. También presentó un síndrome de Cushing iatrogénico y nefrotoxicidad.

Se trata pues de una paciente con panuveítis con abundantes recaídas que ocasionan una pérdida importante de su agudeza visual a pesar de tratamiento agresivo inmunosupresor a dosis óptimas, por lo que ante esta tórpida evolución, pobre agudeza visual (0,05 en ambos ojos), persistencia del EMQ crónico y de la actividad inflamatoria, se solicitó tratamiento compasivo con infliximab (5 mg/kg las 0, 2, 4 semanas y luego cada 8 semanas). Previo al inicio del tratamiento se descartó tuberculosis mediante radiografía de tórax, mantoux y booster. A los dos meses de tratamiento se observó un empeoramiento del EMQ, por lo cual se acortó el periodo de

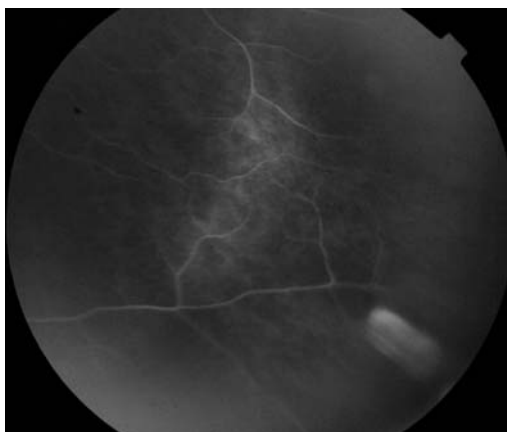


Fig. 1: AFG con signos de vasculitis, fuga de contraste en la angiografía de una paciente con vasculitis retiniana en la enfermedad de Behçet.

administración del infliximab a cada 6 semanas con resolución total del mismo.

En la actualidad y tras 9 meses del inicio de infliximab la paciente se mantiene con bajas dosis de prednisona (5 mg/día), ausencia de actividad inflamatoria y del EMQ en la OCT (fig. 2), y agudeza visual con su mejor corrección de 0,2 en ambos ojos.

Caso 2

Se trata de una mujer de 30 años de edad con diagnóstico de EB en el 2002 en base a aftas orogenitales.

Su primera manifestación ocular tuvo lugar 2 años después manifestándose como una panuveítis bilateral con vasculitis retiniana manteniendo agudezas visuales de 0,9 en el ojo derecho y 0,5 en el izquierdo. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día asociándose azatioprina hasta alcanzar dosis de 100 mg/día por mal control inflamatorio, suspendiéndose por intolerancia digestiva.

Posteriormente y ante la persistencia de vasculitis tanto en la exploración fundoscópica como en la angiográfica y la nueva disminución de la agudeza visual, 0,5 en ambos ojos, se comenzó con ciclosporina A a dosis de 5 mg/kg/día pero no se logró el control de los brotes presentando efectos secundarios adversos indeseables, elevación de creatinina y crisis hipertensiva, por lo que se decidió iniciar tratamiento compasivo con infliximab descartándose previamente la tuberculosis tanto con radiografía de tórax como con mantoux y booster. Actualmente la paciente se mantiene sin signos de actividad y agudeza visual de 0,8 en ambos ojos.

DISCUSIÓN

La BD se distribuye mundialmente, con una alta incidencia en países como Japón y Turquía en los que representa la uveítis endógena más frecuente, constituyendo una de las principales causas de ceguera (3).

Su diagnóstico clínico se basa en la tríada clásica de uveítis (50-87%), úlceras orales

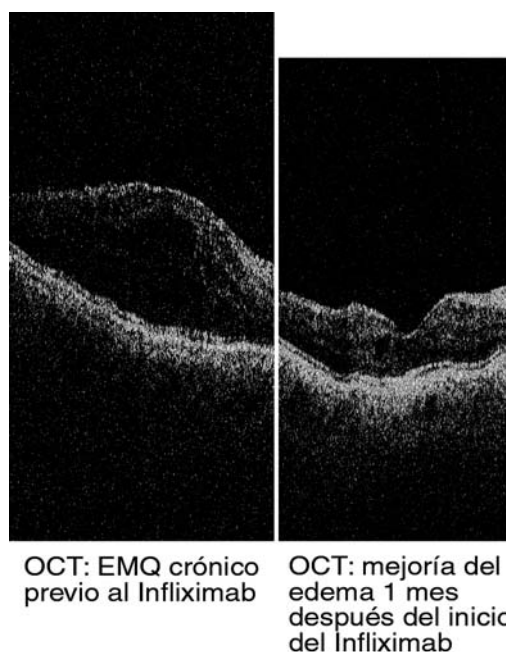


Fig. 2: OCT: EMQ crónico previo al infliximab. OCT: Mejoría del edema 1 mes después del inicio del infliximab.

(90-100%) y genitales (60-80%) y lesiones dermatológicas acneiformes (41-94%) (3).

Dentro de las manifestaciones oculares puede haber afectación tanto del segmento anterior como del posterior. Cuando se presenta en forma de uveítis anterior ésta suele cursar en brotes recurrentes que característicamente pueden presentar un nivel de hipopion. En su forma posterior el cuadro se presenta en forma de vasculitis acompañada de áreas de retinitis, vitritis y hemorragias retinianas en polo posterior.

Los episodios recurrentes de inflamación en el segmento posterior pueden llevar a la formación de edema macular y a atrofia retiniana con vasculitis oclusiva siendo estas las causas de la pérdida de visión en los pacientes con EB. Además la vasculitis oclusiva causa hipoxia tisular la cual puede inducir a su vez la neovascularización del disco óptico aparición de hemorragia vítrea y neovascularización retiniana (3,4). Otras manifestaciones oculares menos frecuentes son la neuritis óptica o la uveítis intermedia.

La EB se caracteriza por una alternancia de periodos de exacerbación y fases de quiescencia y se caracteriza por una severa vasculitis oclusiva no granulomatosa que puede afectar a las arterias y venas de cualquier

tamaño provocando, en ocasiones, ataques oculares severos, generalmente bilaterales, que pueden llevar a la ceguera.

En los pacientes más jóvenes la afectación ocular suele ser de curso más severo y evolución más agresiva, y son más frecuentes las lesiones como vasculitis, infiltrados retinianos y vitritis severa, que pueden desarrollar secuelas irreversibles sobre la función visual.

El objetivo de cualquier terapia para la EB es prevenir las recurrencias de brotes agresivos de inflamación intraocular, para preservar la función visual y también controlar las manifestaciones extraoculares; no existe un único fármaco, debiéndose en general utilizar tratamientos combinados de dos o más inmunosupresores (5).

El tratamiento de la EB es complicado por el hecho de que no disponemos de un régimen de tratamiento estandarizado. Hasta ahora el tratamiento de primer escalón en la EB con afectación del segmento intermedio y posterior es la combinación de corticoides, prednisona oral (1-2 mg/kg/día) y ciclosporina A (de 3-5 mg/kg/día) para posteriormente reducir la dosis de corticoides hasta la mínima eficaz y continuar con ciclosporina como tratamiento de mantenimiento.

En casos refractarios que desarrollan efectos adversos inaceptables o que recidivan al reducir la dosis de corticoide con una pauta adecuada, se asocia un segundo inmunosupresor como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

La azatioprina en asociación a ciclosporina A y corticoides muestra tasas de remisión considerables, por esta razón está siendo la fórmula terapéutica aconsejada.

Existen diversos estudios que demuestran la eficacia del tacrolimus (FK506) en pacientes con uveítis refractaria al tratamiento con ciclosporina (5). Los inmunosupresores (como las ciclosporina A y la azatioprina) son agentes efectivos en el control de los ataques de uveítis retiniana en la mayoría de los pacientes portadores de la EB. Sin embargo, en algunos pacientes los inmunosupresores son ineficaces o la aparición de efectos colaterales impide su utilización en dosis adecuadas.

Se estima que el 10% de los pacientes con EB son refractarios a los esteroides e inmunosupresores.

Si a pesar del tratamiento indicado no se alcanza un control adecuado de la actividad inflamatoria, se emplean las terapias biológicas, como el infliximab, adalimumab o interferón- α (6,7).

Varios estudios han demostrado que los niveles elevados de citoquinas (IL-1 β , IL-2, IL-6... y TNF- α) encontrados tanto en sangre periférica como en el humor acuoso de los pacientes con BD podrían estar implicados en el desarrollo de la uveítis posterior en los pacientes con EB (1,8). Los linfocitos T juegan un papel importante en el desarrollo de las uveítis debido a la liberación de citoquinas que estimulan la cascada inflamatoria resultando en un daño dirigido a los tejidos. El TNF- α es una citoquina inflamatoria que participa en la patogénesis de varias formas de uveítis de ahí que se hayan publicado numerosos estudios realizados con terapias biológicas concretamente con infliximab en estos últimos 7 años.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF- α altamente efectivo para los brotes de EB, el fármaco ha demostrado en muchos estudios su eficacia en el control de nuevos brotes oculares, así como en el tratamiento del EMQ resistente a tratamiento (9,10) y en la neovascularización retiniana causada por la panuveítis de la propia enfermedad (4).

En nuestros dos casos la terapia con infliximab fue rápida, segura y efectiva reduciendo significativamente el número de recaídas posibilitando la disminución de corticoides y la retirada de los inmunosupresores. Además es esencial un efecto terapéutico rápido en estos pacientes con el fin de prevenir el desarrollo de lesiones en la retina que causen una pérdida de visión irreversible.

Los resultados obtenidos en nuestros casos clínicos se asemejan a los publicados hasta ahora cuando se comparan los efectos del infliximab frente al tratamiento tradicional (9-12).

El infliximab es administrado en dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 a 10 semanas en infusión intravenosa por un período de 2 y 3 h. La vida media del infliximab es de unos 10 días y sus efectos biológicos persisten más de 2 meses. Previo a la

administración del tratamiento hay que excluir infección sistémica particularmente la tuberculosis (13). Los casos que empeoren puede adelantarse la infusión y aplicarla cada 6 semanas tal y como se hizo en nuestro primer caso encontrando una actuación similar en un estudio donde se comprobó la seguridad y eficacia del infliximab en 10 pacientes y la disminución del intervalo de infusión a 6 semanas en los que tenían recaídas más severas (9).

Nuestros resultados son concordantes con los de otros autores, que reportan un óptimo efecto del infliximab en el control del compromiso ocular en la EB (10,12) sobre todo en relación al EMQ crónico refractario a cinco inyecciones perioculares de corticoides y a una de pegaganib sódico intravítreo. La resolución del EMQ en nuestro primer caso se produjo tras dos infusiones de infliximab al acortar el periodo de administración, manteniéndose en la actualidad. Estos datos sugieren que el TNF puede jugar un papel importante en la patogenia y perpetuación del EMQ crónico asociado a uveítis (15).

Las terapias biológicas han demostrado una excelente eficacia terapéutica antiinflamatoria en los casos en los que el patrón de afectación ocular predominante es la vitritis, vasculitis y/o el edema macular (15).

El tratamiento con infliximab en las uveítis posteriores resistentes al tratamiento tradicional en la EB puede ser de gran utilidad, logrando disminuir de forma significativa el número de brotes oculares, prevenir las recurrencias lo que permite disminuir la dosis de corticoides orales y otros inmunosupresores, mejorando la agudeza visual de estos pacientes si lo comparamos al tratamiento tradicional (3,14).

En conclusión, el tratamiento anti-TNF- α parece ser una alternativa eficaz en el manejo de la EB severa y/o refractaria a terapia corticoidea e inmunosupresora. El efecto benéfico de este tratamiento apoya la hipótesis que el TNF- α es un mediador importante en la patogenia de la EB.

Nuestros resultados así como los de otros autores enfatizan la necesidad de diseñar estudios prospectivos aleatorizados con mayor número de pacientes y tiempo de evo-

lución para confirmar los datos tan prometedores así como para evaluar: 1) la eficacia anti-TNF- α en los pacientes con EB, 2) la dosis óptima y la frecuencia de infusiones que se tienen que pautar para mantener la remisión, 3) cuantificación de riesgos secundarios potenciales, 4) determinar la adecuada duración del tratamiento y 5) definir qué pacientes con uveítis posterior son los que podrían beneficiarse del tratamiento con infliximab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Theodossiasis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonist: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 2007 Apr- May; 27(4): 399-413.
2. Sfikakis PP. Anti-TNF therapy in the Management of Behçet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007; 46: 736-741.
3. Christoph M. E. Deuter, Ina Kotter, Graham R. Wallace, Philip I. Murray Nicole Stubiger, Manfred Zierhut. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Progress in Retinal and Eye Research* 27 (2008); 111-136.
4. Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, Pieri B, Emmi L, Menchini U. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Sep-Oct; 14(5): 445-8.
5. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999; 106: 723-8.
6. Ohno S, Nakamura S. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1362-1368.
7. Sfinakis PP, Kaklamanis PH. Infliximab for recurrent, sightthreatening ocular inflammation in Adamantiades - Behçet's disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 404-406.
8. Ozdamar Y, Berker N, Bahar G, Soykan E, Bicer T, Ozkan SS, Karakaya J. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behçet disease. *Eur J Ophthalmol* 2009 Nov-Dec; 19(6): 998-1003.
9. Al-Rayes H, Al-Swailem R. Safety and efficacy of infliximab therapy in active Behçet's uveitis: an open label trial. *Rheumatol Int*. 2008 Nov; 29(1): 53-7.
10. Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, et al. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with

- retinal neovascularization in Behçet's disease. *Eur Ophthalmol* 2004; 4: 445-448.
11. Tabbara KF, Al-Hemidan AL. Infliximab effects compared to conventional therapy in the Management of retinal vasculitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec; 146(6): 845-850.
 12. Tugal-Tutkun J, Mudum A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gul A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-2484.
 13. Acornti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2007 May-Jun; 51(3): 191-6.
 14. Petropoulos IK, Vaudaux JD, Guex-Croisier Y. Anti-TNF alpha therapy in patients with chronic non-infectious uveitis: the experience of Jules Gonin Eye Hospital. *Klin Monatsber Augenheilkd* 2008 May; 225(5): 457-461.
 15. Nikos N, Markomichelakis, MD, Panagiotis G, Theodossias, MD. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *American Journal of Ophthalmology*.