

Tratamiento de la oftalmía simpática refractaria con infliximab

Treatment of the refractory sympathetic ophthalmia with infliximab

MIRANDA FERNÁNDEZ S¹, RAMOS FERNÁNDEZ C¹,
FRANCISCO HERNÁNDEZ F², RAMOS RAMOS JJ¹, MEJÍA CHAVARRÍA DM³

RESUMEN

Caso clínico: Varón de 43 años con HTA y diabetes mellitus tipo I de larga evolución con complicaciones metadiabéticas, que precisó cirugía vitreoretiniana en OD por desprendimiento de retina traccional. Se realizaron tres cirugías adicionales sin lograr la reaplicación retiniana. Nueve meses más tarde el paciente acude urgente por cuadro de cefalea hemisférica, fotofobia y disminución de AV en el ojo adelfo. A la exploración del OI se observan signos de uveítis anterior asociada con focos de coroiditis perimaculares y desprendimiento exudativo de retina. Se llega al diagnóstico de oftalmía simpática y se decide enucleación del OD y tratamiento inmunosupresor con corticoides sistémicos y azatioprina. Debido al mal estado general del paciente y tras varios cuadros de recidiva de la inflamación ocular, se planifica estrategia terapéutica con terapia biológica (infliximab) y reducción progresiva de la corticoterapia. A los diez meses el paciente permanece estable y libre de sintomatología.

Discusión: A pesar de la falta de estudios específicos publicados, referente al uso de terapia biológica en el tratamiento de la oftalmía simpática, pensamos que puede ser una alternativa terapéutica en aquellos casos rebeldes al tratamiento convencional y en aquellos pacientes que presenten efectos secundarios inaceptables a los inmunosupresores clásicos.

Palabras clave: Oftalmía simpática, terapia biológica, infliximab.

ABSTRACT

Case report: 43-year-old man with high blood pressure and a long history of diabetes mellitus type I with metabolic diabetes complications. This patient needed vitreoretinal surgery

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

¹ Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología.

² Licenciado en Medicina. Servicio de Reumatología.

³ Licenciado en Medicina. Servicio de Anatomía Patológica.

Correspondencia:

Sara Miranda Fernández

C/. Tomas Alba Edison, 4, 2.º f

35007 Las Palmas de Gran Canaria

saramiranda100@gmail.com

in his right eye because of tractional retinal detachment. Three more surgeries were required, but unfortunately the reapplication was unsuccessful. Nine months later, the patient went to the emergency unit, suffering from hemicranial cephalgia, photophobia and decreased visual acuity in his left eye. Examination of that eye showed anterior uveitis signs with associated perimacular choroiditis focus and exudative retinal detachment. With a diagnosis of sympathetic ophthalmia an enucleation of the affected eye along with immunosuppressive therapy with systemic corticosteroids and azathioprine is carried out. Because of the patient's poor health and relapsing ocular inflammation, biological therapy (infliximab) is started as a compassionate treatment as well as progressive corticosteroids decrease. Ten months later, the patient is clinically stabilized without symptomatology.

Discussion: Despite the absence of specific studies in literature about the use of biological therapy in sympathetic ophthalmia, we believe that in cases with resistance to the traditional treatment, the biological therapy could be advantageous. It is also another option for patients with intolerance to the classical immunosuppressive treatments.

Key words: Sympathetic ophthalmia, biological therapy, infliximab.

INTRODUCCIÓN

La oftalmía simpática (OS) es una patología de la úvea, consistente en una panuveítis granulomatosa bilateral, poco frecuente en la actualidad, que se desarrolla a partir de un traumatismo previo en el ojo adelfo. Su incidencia en la actualidad es menor de un 1% tras heridas penetrantes traumáticas y en un 1/10000 tras heridas penetrantes postquirúrgicas. De connotaciones dramáticas en el transcurso de la historia, es actualmente una patología que goza de una prolija variedad de tratamientos (1).

La etiología de la OS sigue siendo incierta, si bien se cree que se desarrolla a partir de una respuesta inmune contra antígenos de la retina, epitelio pigmentario de la retina o coroides (1).

Una de las mejores medidas profilácticas consiste en la enucleación del ojo traumatizado dentro de las dos primeras semanas después de la lesión, puesto que la realización posterior no ha demostrado utilidad preventiva. A pesar de ello en la actualidad la enucleación únicamente suele estar indicada frente a la ausencia potencial de visión en el ojo traumatizado (1). En efecto, dada la escasa prevalencia de esta patología y las posibilidades que ofrece la cirugía reconstructiva, no parece justificado realizar de forma sistemática enucleaciones a ojos traumatizados, si se

considera posible su recuperación anatómico-funcional o incluso cosmética (2).

Actualmente, las uveítis no infecciosas intermedias o posteriores, como la OS, constituyen una causa importante de ceguera. A pesar de los tratamientos de los que se dispone hoy en día (corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, clorambucil, etc.) un alto porcentaje de estas uveítis no se logran controlar y los efectos secundarios graves de estos fármacos, obligan muchas veces a retirarlos o disminuir las dosis, evolucionando el paciente frecuentemente hacia la pérdida de visión al no poder detener o estabilizar la enfermedad (3).

El desarrollo de las nuevas terapias biológicas (infliximab, adalimumab, etanercept, abatacept, rituximab, tocilizumab) podría constituir en un futuro próximo una alternativa terapéutica muy importante en el manejo de las uveítis refractarias a los corticosteroides e inmunosupresores clásicos (4).

CASO CLÍNICO

Varón de 43 años que consulta por disminución de la agudeza visual en ambos ojos de años de evolución, pero con rápido empeoramiento en el OD en los últimos dos meses. Como antecedentes personales de interés destacan HTA, así como diabetes mellitas

insulindependiente de larga evolución con diversas complicaciones metadiabéticas asociadas: retinopatía diabética proliferativa bilateral panfotocoagulada previamente, nefropatía diabética en situación de prediálisis (aclaramiento de creatinina de 15,8 ml/min), vasculopatía y neuropatía diabética.

A la exploración oftalmológica se observaba una agudeza visual corregida de cuenta dedos a 50 cm en el ojo derecho y de 0,7 en el izquierdo. En la biomicroscopía anterior no existen signos de rubeosis. El segmento posterior presentaba desprendimiento de retina traccional con afectación macular en el OD y panfotocoagulación completa en ambos ojos. El paciente es intervenido de vitrectomía en el OD con reaplicación retiniana, desarrollando posteriormente un cuadro de proliferación vitreoretiniana severa que precisó tres cirugías adicionales sin lograr la reaplicación (fig. 1).

Nueve meses más tarde el paciente acude urgente por cuadro de cefalea hemisférica de diez días de evolución acompañada de fotofobia intensa y una disminución importante de la agudeza visual del OI, que ha descendido a 0,1. La presión intraocular es de 16 mm de Hg bilateralmente y en el segmento anterior de ambos ojos observamos fenómeno de Tyndall de 2 cruces con la presencia de precipitados queráticos finos en el OI. El segmento posterior presentaba, como ya esperábamos, un desprendimiento de retina total del OD y en el OI un desprendimiento de retina exudativo temporal e infiltrados blanquecinos perimaculares. No signos de Tyndall vítreo. Se realiza una angiografía fluoresceínica en la que se objetiva hiperfluorescencia perimacular y yuxtapapilar en tiempos tardíos en el OI (figs. 2 y 3).

En este momento nos planteamos el diagnóstico diferencial con varias entidades, siendo la principal el síndrome de Vogt Koyanagi Harada, pero dado los antecedentes quirúrgicos y el cuadro clínico compatible, se diagnostica una oftalmía simpática del OI.

Se decide la enucleación del OD y la administración de prednisona 60 mg/día junto con colirios de prednisolona acetato cada 2 h y ciclopléjico cada 8 h.

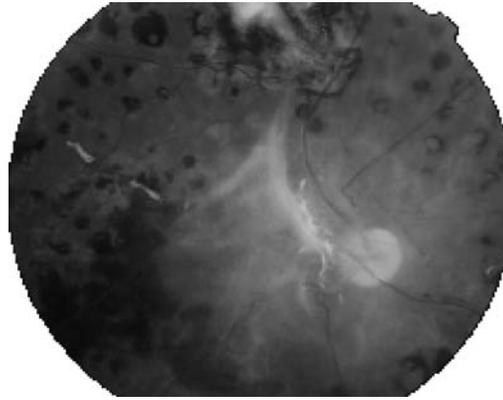


Fig. 1: OD: Desprendimiento de retina traccional macular con proliferación vitreoretiniana severa.

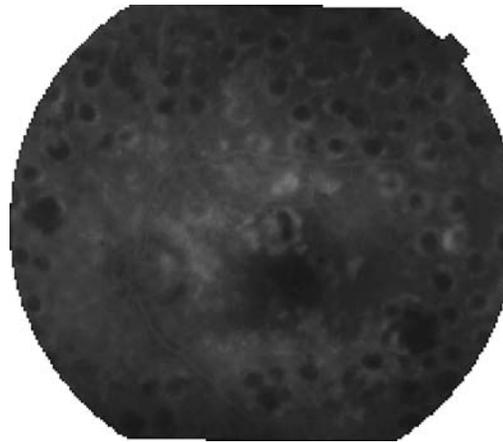


Fig. 2: AGF del OI: Hiperfluorescencia perimacular y yuxtapapilar en tiempos tardíos.

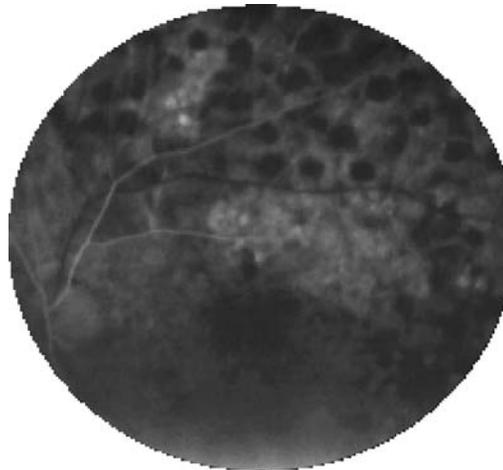


Fig. 3: AGF del OI: Focos de exudación en arcada temporal superior.

Los resultados de la anatomía patológica confirman el diagnóstico de OS al observar en las muestras inflamación crónica linfocitaria y granulomatosa uveal con extensión escleral (figs. 4 y 5).

Fig. 4: AP macroscópica del ojo enucleado: Superficie anfractuosa y ocupación de la cavidad con abundante material fibrohemático de aspecto coagulado.

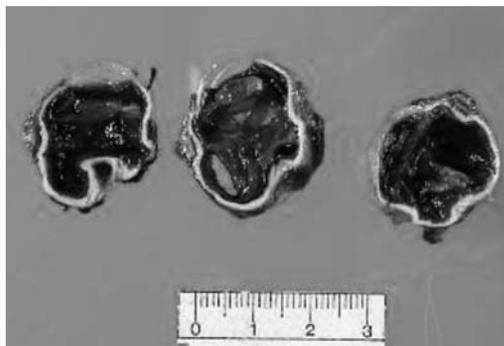
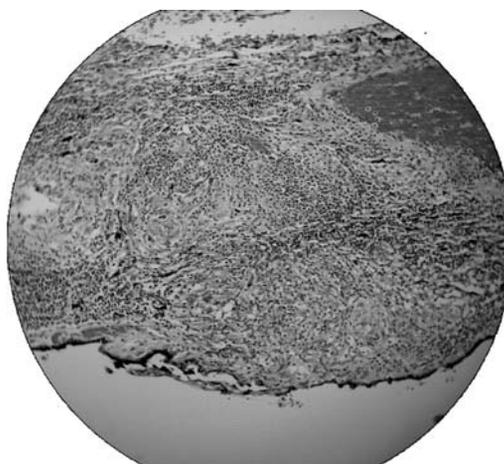


Fig. 5: Anatomía patológica microscópica del ojo enucleado: inflamación crónica linfocitaria y granulomatosa uveal con extensión escleral a través de tractos nerviosos.



Un mes más tarde se añade azatioprina 50 mg/día al tratamiento como ahorrador del corticosteroide, ante la necesidad de controlar precozmente la inflamación y el mal control de la diabetes mellitus. Se descarta sumar al tratamiento la ciclosporina para preservar la poca función renal del paciente, ya que la nefrotoxicidad es uno de sus efectos indeseables más frecuentes. Sin embargo, hay que suspender toda la medicación ya que el paciente precisa ingreso en UMI debido al desarrollo de una neumonía bilateral adquirida en la comunidad. Al restablecerse el paciente, se reinicia azatioprina 50 mg/día y prednisona 30 mg/día, ya que persiste tyndall anterior de dos cruces y en el fondo de ojo se aprecia turbidez vítrea y persistencia de focos amarillentos en el polo posterior.

Al cabo de dos meses el paciente acude nuevamente con carácter urgente por disminución de la agudeza visual del OI, que es de 0,2 en este momento. Ante la gravedad del

cuadro se ingresa al paciente para la administración de pulsos de metilprednisolona iv (1 gr diario durante 3 días) y el control de la descompensación diabética, insuficiencia renal e HTA.

Debido a la imposibilidad de controlar el proceso inflamatorio panuveítico persistente se solicita infliximab como tratamiento pasivo para administrarlo según el esquema habitual, 5 mg/kg a las 0,2 y 4 semanas y luego cada 8 semanas. Se consigue controlar la inflamación intraocular tras 2 meses de tratamiento. Al año de tratamiento con el paciente permanece estable, sin recaídas y libre de sintomatología ocular, manteniendo una agudeza visual de 0,4.

DISCUSIÓN

La OS consiste en la inflamación bilateral del tracto uveal de etiología desconocida, caracterizada por un comienzo insidioso y curso progresivo con exacerbaciones, como ocurrió en el caso que presentamos, cuya anatomía patológica revela una infiltración nodular o difusa de todo el tracto uveal, con linfocitos y células epitelioides.

En la OS el aspecto clínico de las lesiones y el sustrato anatomopatológico son idénticos en los dos ojos afectados, es decir, el ojo traumatizado, simpatizante o excitante y en el ojo contralateral, simpatizado o segundo ojo. Sus primeros signos pueden ser: la presencia de precipitados queráticos en el endotelio corneal, fotofobia, enturbiamientos pasajeros de la visión por fatiga de la acomodación y posterior deterioro de la visión, sinequias posteriores, opacidades en el vítreo, edema de la papila y nódulos de Dalen-Fuchs, que se corresponden con acúmulos de epitelio pigmentario degenerado, pliegues coroides y focos de coroiditis, neovascularización subretiniana en el ojo simpatizado y desprendimiento de retina exudativo (5). La mayoría de estos síntomas y signos clínicos estaban presentes en nuestro paciente.

El diagnóstico de esta patología es fundamentalmente clínico, basado en los antecedentes médico quirúrgicos del paciente y modo de presentación del cuadro, siendo

posible la confirmación histológica en aquellos casos en los que se lleve a cabo la enucleación del ojo traumatizado, como ocurrió en nuestro paciente. Antes de diagnosticar una oftalmía simpática es necesario descartar otras causas de uveítis granulomatosas, como por ejemplo el síndrome de efusión uveal, infecciones como la sífilis, tuberculosis y endoftalmitis, enfermedades autoinmunes como el síndrome de Vogt Koyanagi Harada, la sarcoidosis y la coroiditis multifocal, así como la reacción facoanafiláctica bilateral, ya que todas ellas pueden tener una forma de presentación similar a la de la OS (6).

Por otra parte, las pruebas de imagen ayudan a orientar el diagnóstico y evaluar la extensión de la OS. La angiografía fluorescénica muestra múltiples puntos hiperfluorescentes en el epitelio pigmentario durante la fase venosa del estudio. Si existen nódulos de Dalen Fuchs y áreas de vasculitis retiniana, también se manifiestan como escapes hiperfluorescentes, siendo posible observar hiperfluorescencia papilar. En el caso que referimos se evidenciaba una hiperfluorescencia perimacular y yuxtapapilar más evidente en tiempos tardíos. En la angiografía con verde de indocianina, las lesiones coroideas se observan como áreas de hipofluorescencia durante la fase intermedia. La ecografía en modo B es útil para evaluar el engrosamiento coroidal y la tomografía de coherencia óptica sirve para cuantificar los posibles desprendimientos serosos de la retina (6).

Hasta la introducción de la terapia corticoidea en 1950, la OS era considerada una enfermedad intratable con un pobre pronóstico visual. La aparición de las múltiples formas de terapia corticoidea, sumada a una instauración rápida de dicho tratamiento, ha mejorado de manera considerable el pronóstico de esta patología. La recuperación total o parcial de la visión es posible, sin embargo, las recurrencias representan una complicación (7).

Actualmente los corticoides constituyen el principal tratamiento para el manejo de la OS, con dosis iniciales recomendadas de prednisona entre 0,5 y 2 mg/kg/día por kilo y día vía oral, en combinación con corticosteroides tópicos. En nuestro caso administra-

mos una dosis inicial de 60 mg/día junto con colirio de prednisolona acetato cada 2 h. Por otro lado, las inyecciones intravítreas de acetónido de triamcinolona facilitan altas concentraciones de corticoides a nivel ocular, disminuyendo así los efectos secundarios de los mismos a nivel sistémico, al precisar dosis menores (7,8). En los casos severos, los pulsos intravenosos de metilprednisolona (1 gr/día por 3 días) pueden ser de gran utilidad. Sin embargo, en ocasiones no es posible controlar la inflamación con esta terapia, o su multitud de efectos secundarios sistémicos (diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, obesidad, hipertensión arterial, susceptibilidad para padecer infecciones, necrosis de la cabeza del fémur, osteoporosis...) hacen difícil mantenerlos durante periodos prolongados de tiempo (6,7). En nuestro paciente dichos pulsos propiciaron una descompensación glucémica y arterial de difícil control.

Los inmunosupresores clásicos han demostrado su importancia en el control de los casos refractarios a corticoterapia y en aquellos pacientes en los que están contraindicados. También es posible combinar ambos tratamientos para controlar la actividad al actuar sobre vías patogénicas distintas y, además, poder reducir la dosis de los corticoides, pudiendo sumar varios inmunosupresores si fuera necesario para tratar de resolver los casos más rebeldes. Han sido utilizados con éxito la ciclosporina, azatioprina, clorambucilo, tacrolimus y la ciclofosfamida, precisando una estricta monitorización, ya que sus formas de toxicidad son múltiples (4,6). En nuestro caso, utilizamos la combinación de prednisona a dosis altas con azatioprina, no pudiéndole añadir ciclosporina por la insuficiencia renal severa del paciente, a pesar de ello, y como consecuencia de la inmunosupresión ingresó en UMI por una neumonía bilateral adquirida en la comunidad.

Cuando los inmunosupresores clásicos no son efectivos o sus efectos adversos resultan intolerables, las nuevas terapias biológicas podrían representar un tercer escalón terapéutico para el manejo de esta patología. Entre los agentes biológicos se incluyen los anticuerpos monoclonales (infiximab y adalimumab) desarrollados contra los mediado-

res de la inflamación o sus receptores, pero también frente a algunas citoquinas, como es el caso del TNF- α .

A pesar de que la patogenia de la OS no está claramente establecida, se piensa que sea inducida por el paso de ciertos materiales fuertemente antigénicos a través de la malla linfática conjuntival, abierta por el traumatismo, y la consiguiente respuesta inmunológica humoral y celular a la introducción de antígenos uveales y retinianos del ojo traumatizado en el torrente circulatorio. Los segmentos externos de la capa de fotorreceptores de la retina han sido señalados como posibles autoantígenos. El tipo de célula predominante en los ojos estudiados, es el linfocito T CD4+ con producción de citoquinas como manifestaciones iniciales y la posterior acumulación de células epitelioides y multinucleadas gigantes, como reacción de hipersensibilidad retardada (5,6).

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), es una citoquina proinflamatoria involucrada en la patogénesis de las uveítis no infecciosas como es el caso de la OS (6). Las evidencias de su participación en el desarrollo de estas uveítis, se basan en las elevadas concentraciones de TNF- α en el humor acuoso de los pacientes con uveítis no infecciosas y en estudios experimentales de uveorretinitis autoinmunes. Este es uno de los principales motivos por los que el infliximab se recomienda en este tipo de uveítis, ya que actúa interfiriendo con la acción del TNF- α pautado en este caso, bloqueando a esta citoquina.

Hay cada vez más evidencias de que estos agentes biológicos poseen una mayor potencia antiinflamatoria que los inmunosupresores clásicos, aunque su precio es mayor y su disponibilidad no está tan extendida (9).

El infliximab es un anticuerpo monoclonal de IgG₁ quimérico humano-murínico producido mediante tecnología de ADN recombinante, que inhibe la actividad funcional del factor de necrosis tumoral- α , bloqueando de manera potente y temporal la respuesta inmunológica (10). Numerosos estudios presentan múltiples evidencias de su efectividad en el manejo de series de uveítis posteriores de diversas etiologías (9-12), pero no hemos encontrado bibliografía específica que avale su eficacia para la OS.

CONCLUSIONES

El infliximab debe ser considerado como una alternativa terapéutica en el manejo de la OS rebelde al tratamiento convencional. También debe contemplarse su uso en aquellos pacientes que por su patología de base, presenten efectos secundarios intolerables a los inmunosupresores clásicos (4,10,11).

Destacar la necesidad de realizar ensayos clínicos multicéntricos randomizados que avalen la utilidad de la terapia biológica en el manejo de la OS, ya que dada la infrecuencia de la enfermedad y la heterogeneidad del seguimiento y de los tratamientos, no se dispone sino de series de casos, generalmente retrospectivas y mezcladas con otros tipos de uveítis (10,12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Colomé J. Oftalmía Simpática: A propósito de un caso. *Annals d'Oftalmologia* 2002; 10: 219-220.
2. Calatayud MC, Caballero A, Bañón A, Belmonte J. Actitud terapéutica en oftalmía simpática tras herida penetrante en ojo funcionalmente recuperable. *Stodium*. 2006, 24. Disponible en: www.oftalmo.com/stodium/stodium2006/.../06a-indice.htm
3. Hernández Garfella ML, Díaz Llopis M, Salom Alonso D, Cervera Taulat E. Uveítis recurrentes y tratamiento con anticuerpos monoclonales (Daclizumab). *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2004; 79: 593-598.
4. Song J. Systemic Management of Posterior Uveitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2003; 19: 325-343.
5. Sigler Villanueva A, Román González C, Díaz Luis J. Oftalmía simpática: A propósito de un caso. *Rev Cubana Oftalmol* 1999; 12: 15-9.
6. Castiblanco CP, Adelmam RA. Sympathetic Ophthalmia. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 289-302.
7. Rv Paul Chan, Bryan D Seiff, Harvey A Lincoff, D Jackson Coleman. Rapid recovery of sympathetic ophthalmia with treatment augmented by intravitreal steroids. *Retina* 2006; 26: 243-7.
8. Mahajan V, Gehrs K, Goldstein D, Fischer D, Lopez J, Folk J. Management of Sympathetic Ophthalmia with the Fluocinolone Acetonide Implant. *Ophthalmology*. 2009; 116: 552-7.
9. Christoph M.E. Deuter, Ina Kötter, Graham R. Wallace, Philip I. Murray, Nicole Stübiger and

- Manfred Zierhut. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008; 27: 111-136.
10. Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 481-6.
 11. M.D. de Smet and RESCU Participants. Infliximab for Uveitis: Fourty six week efficacy and safety results from de Remicade European Study for Chronic Uveitis (RESCU). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47.
 12. C. Eglá Rabinovich. Use of tumor necrosis factor inhibitors in uveitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 482-6.