

Uveítis anterior aguda recidivante e hipertensiva por Citomegalovirus: análisis de cuatro casos

Relapsing hypertensive Cytomegalovirus-associated anterior segment uveitis. Revision of four cases

ZANETTI LLISA MR¹, RAMOS FERNÁNDEZ C¹, REYES RODRÍGUEZ MA², FRANCISCO HERNÁNDEZ F³, VIERA PELÁEZ, D²

RESUMEN

Introducción: El citomegalovirus (CMV), como la familia herpesviridae, permanecen latentes en el cuerpo durante largos períodos y rara vez causan enfermedad ocular en inmunocompetentes. Su espectro se ha ampliado a infecciones del segmento anterior con uveítis anterior recurrente y/o crónica e hipertensiva (1), pero sin la típica retinitis (2).

Caso clínico: Presentamos cuatro pacientes con uveítis anterior aguda unilateral recidivante e hipertensiva sin afectación del polo posterior. A todos se le realizó PCR de humor acuoso (HA) durante un episodio agudo resultando positiva únicamente para CMV. En todos se inició tratamiento con Valganciclovir oral (900 mg/12 hs) de choque, Ganciclovir gel e hipotensores tópicos. Los pacientes 1 y 2 fueron tratados durante 1,5 y 3 meses, respectivamente, y ambos sufrieron una recidiva aproximadamente al mes de suspenderlo. Se les repitió la PCR de HA resultando negativas para CMV en dos ocasiones para el paciente 1 y en una para el 2. Los pacientes 3 y 4 fueron tratados con Valganciclovir de choque durante 6 semanas y continúan con el tratamiento de mantenimiento encontrándose asintomáticos hasta la actualidad.

Conclusión: La infección por CMV y su tratamiento específico deben ser considerados en iridociclitis recidivantes o crónicas y glaucoma secundario. El diagnóstico requiere la realización de PCR de HA, aunque su negatividad no la descarta. Los regímenes de mantenimiento de Valganciclovir oral pueden ser necesarios para prevenir recidivas y controlar la infección en pacientes inmunocompetentes, aunque no está bien establecida aún la duración del tratamiento.

Palabras clave: Uveítis anterior hipertensiva, citomegalovirus, valganciclovir.

Servicio de Oftalmología, Unidad de Uveítis. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

¹ Médica residente del Servicio de Oftalmología.

² Adjunto/a del Servicio de Oftalmología.

³ Adjunto del Servicio de Reumatología.

Correspondencia:

María Romina Zanetti Llisa romi_z@hotmail.com

Avenida del Pintor Felo Monzón 34 B, edificio 8, portal 5, 1º A.

CP 35019. Las Palmas de Gran Canaria.

SUMMARY

Introduction: The CMV remains latent in the body for long periods of time and it rarely causes eye disease in immunocompetent patients as the herpesviridae family. Its spectrum has extended to infections of the anterior segment with recurrent anterior uveitis and/or chronic and hypertensive ones, but without the typical retinitis.

Case report: We present four patients with relapsing acute hypertensive anterior uveitis without the involvement of the posterior pole. PCR was performed in aqueous humor (HA) during an acute episode, proving positive only for CMV. Treatment was initiated in all patients with oral valganciclovir (900 mg/12 hs), Ganciclovir gel and topical treatment for hypertension. Patients 1 and 2 were treated for 1.5 and 3 months, respectively, and both suffered a relapse approximately one month after the treatment. We repeated the PCR of HA proving negative for CMV on two occasions for patient 1 and one for patient 2. Patients 3 and 4 were treated with Valganciclovir shock therapy for 6 weeks and they continue with maintenance treatment, they remain asymptomatic until the present time.

Conclusion: CMV infection and its specific treatment should be considered in recurrent or chronic iridocyclitis and in secondary glaucoma. Diagnosis requires performing PCR of HA, although we should not disregard it after a negative result. Maintenance regimes of oral valganciclovir may be needed to prevent recurrence and to control infection in immunocompetent patients, although the duration of the treatment has not been appropriately established yet.

Key words: Hypertensive anterior uveitis, cytomegalovirus, valganciclovir.

INTRODUCCIÓN

Gracias a los adelantos en las pruebas de diagnóstico molecular, se ha demostrado que los virus son causa cada vez más frecuente de lo que se describió anteriormente como uveítis anterior idiopática. La clínica de la inflamación ocular herpética varía según el estado inmunológico del paciente. Esta situación es particularmente cierta en la infección por citomegalovirus (CMV) en que la manifestación predominante es la retinitis en pacientes inmunodeprimidos en lugar de una enfermedad del segmento anterior en inmunocompetentes (3). Dicha entidad tiene un amplio espectro de presentación clínica. Las características clínicas comúnmente descritas en asociación con la uveítis anterior causada por CMV incluyen precipitados queráticos difusos, finos, estrellados o dendritiformes, hipertensión ocular (4) y atrofia de iris (5), que están presentes en aproximadamente el 50-90% de los casos (6).

En la unidad de Uveítis del Servicio de Oftalmología del Hospital Dr. Negrín, hemos analizando el humor acuoso de varios pacientes con uveítis anterior aguda recidivante e hipertensiva y encontramos que cuatro de

ellos presentaron evidencia de infección por CMV durante la fase inflamatoria aguda. Se presentan los hallazgos clínicos y la evolución en cada caso.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Varón de 62 años de edad que presentó episodios de uveítis anteriores agudas recidivantes (UAAR) en OI desde 1990 y uveítis anteriores hipertensivas en el mismo ojo desde el año 2000, con tensiones intraoculares (PIO) cercanas a los 50 mmHg y gran actividad en cámara anterior en los brotes. Como antecedentes personales presentó amaurosis postraumática en OD en 1997 y como antecedentes quirúrgicos se le realizó en el ojo izquierdo una trabeculectomía perforante con MMC en 2008 y una facoemulsificación en el 2009.

A la exploración se observó una AV de NPL en OD y 0,5 en OI, en la biomicroscopía del segmento anterior se apreció una ampolla conjuntival plana, precipitados queráticos (PK) medianos con infiltrados en forma

anular endoteliales no pigmentados (figs. 1 y 2) y escasos PK medianos pigmentados; con pseudofaquia correcta en OI y cierta opacidad capsular posterior. Presentó en varias revisiones rutinarias tensiones intraoculares cercanas a 14 mmHg en tratamiento con hipotensores tópicos (brimonidina y timolol) y sin inflamación activa en cámara anterior. En la funduscopia presentó una excavación papilar de 0,45 sin tyndall vítreo, coriorretinitis ni vitritis en OI y atrofia óptica postraumática OD. A la gonioscopia se observó un ángulo abierto grado IV con algunas sinequias anteriores periféricas (SAP). Se le realizó el protocolo de uveítis que utilizamos en nuestro centro (que incluye analítica completa, serología, radiografía de tórax y Mantoux) existiendo únicamente positividad para IgG de CMV y Toxoplasma. Se inició tratamiento empírico con Aciclovir oral y en pomada en 2008 por sospecha de uveítis anterior herpética, que fue retirado una vez resuelta la inflamación. Se le realizó PCR de humor acuoso (HA) durante un episodio de UAA en el año 2009 resultando positiva únicamente para CMV por lo cual se inició tratamiento de choque con Valganciclovir oral (900 mg/12 hs) durante 6 semanas, Ganciclovir en gel, corticoides tópicos e hipotensores oculares, pero se suspendió el Valganciclovir por parte de Medicina Interna recidivando la clínica. Se le repitió la PCR de HA en dos ocasiones de UAA (una en 2010 con PIO de 40 mmHg y tyndall acuoso 4+ y otra en 2011 con tensiones oculares e inflamación muy similares a las anteriores) obteniendo resultados negativos para mencionado virus en ambas.

Caso clínico 2

Mujer de 68 años de edad con diagnóstico de glaucoma crónico unilateral desde 2007 y con UAAR e hipertensivas por OD desde 2010, con tensiones intraoculares de 45 mmHg obtenidas con tonometría de Goldman y tyndall acuoso 2+ en episodios agudos. A la exploración oftalmológica presentó una AV de 0,1 en OD y 0,6 en OI. En la lámpara de hendidura se apreció una córnea opacificada con PK endoteliales gruesos, anisocoria y PIO de 10 mmHg con brinzolamida, brimonidina y timolol. En el fondo de ojo se observó una E/P de 0,8 con palidez de papila y sin sig-

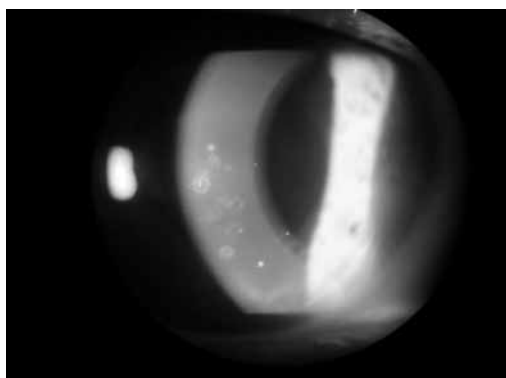


Fig. 1: Caso clínico 1: se observan PK medianos blanquecinos sobre endotelio corneal rodeados de un halo traslúcido durante en episodio de UAA.

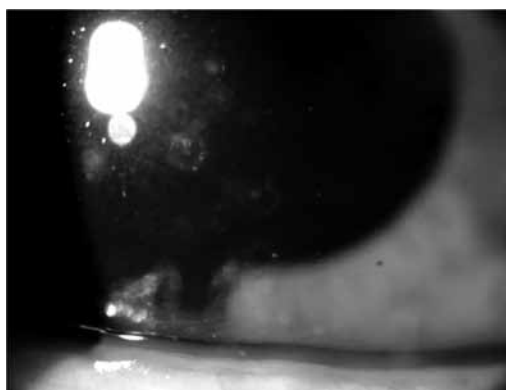


Fig. 2: Imagen ampliada de la Figura 1 en la que se aprecian con claridad los PK en forma de moneda.

no alguno de inflamación en el polo posterior. A la gonioscopia exhibía un ángulo abierto grado II con SAP superiores y temporales. Se realizó el protocolo de uveítis con serología completa que fue positiva únicamente para IgG de Toxoplasma.

Comenzó con un episodio UAA e hipertensiva en 2010 y se le realizó una PCR de HA que resultó positiva para CMV. Se introdujo tratamiento con Valganciclovir oral (900 mg/12 hs) de choque, Ganciclovir en gel, corticoides tópicos e hipotensores oculares durante 3 meses en los cuales el cuadro remitió y se mantuvo asintomática, pero recidivó al mes de suspender la medicación oral.

Se le practicó una nueva PCR durante otro brote a finales de 2010 pero en esta oportunidad no se halló el virus en el acuoso.

Caso clínico 3

Varón de 72 años con que comenzó con UAAR e hipertensivas en OD en 2003 con tensiones oculares de 30 mmHg durante los episodios agudos y tyndall acuoso 3+. A la exploración presentó una AV de 0,15 en OD y

0,4 en OI. A la biomicroscopía se observaron PK no pigmentados finos y difusos sobre todo en hemicórnea inferior con atrofia sectorial de iris y anisocoria (figs. 3 y 4). Tratado con brimonidina, dorzolamida y timolol con tensiones oculares cercanas a los 19 mmHg en controles de rutina. Presentó una E/P de 0,9 y a la gonioscopia un ángulo abierto grado IV con alguna SAP. Se le realizó el protocolo de uveítis resultando positivas la IgG para Toxoplasma y Rubeola.

Durante un episodio agudo de UAA en 2010 se practicó paracentesis de cámara anterior y se realizó análisis de HA encontrando ARN viral del CMV por lo que se introdujo

terapia de choque con Valganciclovir oral, Ganciclovir en gel, corticoides tópicos e hipotensores oculares para luego continuar con terapia de mantenimiento (Valganciclovir oral 900 mg/día) hasta la actualidad sin recidivas.

Caso clínico 4

Varón de 31 años procedente de Cuba que comenzó en el año 2010 con UAAR e hipertensiva en OD con PIO de 25 mmHg, moderada actividad en cámara anterior y PK en grasa de carnero en dichos episodios. Como AP refirió haber recibido tratamiento por una sífilis a los 14 años de edad. A la exploración se objetivó una AV de 1,2 en AO, y en la lámpara de hendidura se exhibían PK finos y gruesos no pigmentados aislados (fig. 5). Tensiones oculares de 8 mmHg con brimonidina y E/P fisiológicas sin actividad del segmento posterior. Del protocolo de uveítis realizado resultó positiva la IgG para Lúes con RPR negativa.

Al igual que en los casos previos, se le realizó PCR de una muestra HA durante un brote el cual fue positivo únicamente para CMV comenzando inmediatamente con terapia de choque con Valganciclovir oral durante 6 semanas, Ganciclovir gel, corticoides tópicos e hipotensores oculares para posteriormente continuar con el tratamiento de mantenimiento hasta la actualidad sin recidivas ni clínica alguna.

DISCUSIÓN

La UAAR asociada con CMV generalmente se presenta bruscamente con visión borrosa unilateral que puede estar asociada con visión de halos, dolor ocular moderado y fotofobia (7).

Las características clínicas de una uveítis anterior por CMV incluyen presión intraocular elevada, atrofia del iris y/o precipitados queráticos estrellados de forma difusa. La atrofia del iris suele ser irregular o difusa, es raro encontrar sinequias posteriores o cambios patológicos en el segmento posterior (8). Pueden desarrollar endotelitis (9) presentando lesiones nodulares endoteliales de color blanquecino, de mediano tamaño, rodeadas por un halo traslúcido, que se asocian signifi-

Fig. 3: Caso clínico 3: se aprecia un ojo pseudofáquico con atrofia sectorial del iris con deformidad de pupila.

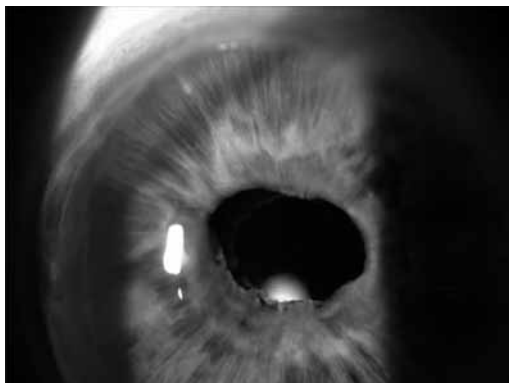


Fig. 4: Fotografía en lámpara de hendidura que exhibe PK no pigmentados finos en hemicórnea inferior.

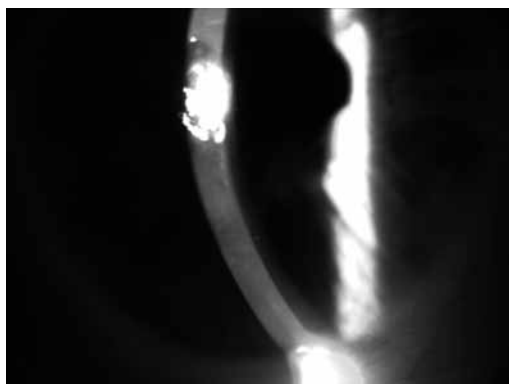


Fig. 5: Caso clínico 4: Se muestran sobre endotelio corneal PK no pigmentados pequeños y medianos.



cativamente con la infección por CMV en casos con cierta cronicidad. El CMV en los últimos años ha sido reconocido como causa de uveítis anterior en pacientes VIH negativos en un 22,8% de los casos de uveítis anterior asociada con hipertensión ocular elevada (3).

Puede existir hiperemia conjuntival y edema leve en el epitelio corneal con algunos precipitados queráticos finos y baja actividad en cámara anterior. La presión intraocular puede ser superior a 50 mmHg de media durante el ataque y el 8% de los ojos puede desarrollar una neuropatía óptica glaucomatosa (10).

Se puede presentar como una uveítis anterior aguda recurrente y/o crónica. La diversidad de las manifestaciones clínicas de la misma infección por el virus en los ojos de diferentes pacientes pueden ser un reflejo del estado inmune del mismo, así como de la carga viral.

La uveítis anterior con hipertensión ocular resistente a la terapia con esteroides tópicos y no clínicamente sugestivas de HSV ni VZV debe hacer que el médico sospeche una infección por CMV. Hwang et al. encontraron que el uso de este criterio tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 94,7% para el CMV (11).

En algunos casos, pueden desarrollar endotelitis (7), en las cuales la presencia de precipitados queráticos en forma de moneda tienen un 90,9% de VPP para el CMV y la combinación de estos dos perfiles clínicos lo mejoran a 93,3% (12).

El diagnóstico de una infección viral en todos estos casos se basa principalmente en la clínica, complementada por un procedimiento diagnóstico invasivo, como es la detección del ácido nucleico viral en el HA por PCR (13).

Todos nuestros pacientes respondieron, en términos de control de la inflamación y de la PIO, al tratamiento antiviral inicial (14,15), y con el uso concomitante de esteroides tópicos (7) más hipotensores oculares. Sin embargo, en los casos 1 y 2 se produjeron recidivas al interrumpir el tratamiento antiviral específico, por lo tanto, esto indica que la uveítis anterior por CMV requiere un período más largo de tratamiento.

CONCLUSIÓN

Podemos decir que la infección por CMV y su tratamiento antiviral específico deben ser considerados en aquellos casos de iridociclitis

recidivantes y/o crónicas y glaucoma secundario. En nuestros pacientes la hipertensión ocular fue una complicación constante que se volvió resistente a la terapia médica antiglaucomatosa en la ausencia de terapia anti-CMV. El diagnóstico requiere la realización de PCR de HA (16) en busca del ARN viral, aunque su negatividad no la descarta.

Los regímenes de mantenimiento de Valganciclovir oral pueden ser necesarios para prevenir recidivas y controlar la infección en pacientes inmunocompetentes, aunque aún no está bien establecida la duración del tratamiento. Además de la terapia antivirica, son útiles en la reducción de la inflamación los inmunosupresores como los corticoides tópicos, y los medicamentos tópicos para el glaucoma y/o la cirugía son otros aspectos terapéuticos que pueden ser requeridos en la gestión de la uveítis anterior por CMV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Boxtel LA, Van Der Lelij A, Van Der Meer J et al. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 2007; 114: 1358-62.
2. De Schryver, Rozenberg F, Cassoux N. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 852-5.
3. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 834-40.
4. Yamauchi Y, Suzuki J, Sakai J, Sakamoto S et al. A case of hypertensive keratouveitis with endophthalmitis associated with cytomegalovirus. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 399-401.
5. Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P et al. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology* 2002; 109: 879-82.
6. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac IS et al. Incidence and prognosis of ocular hypertension secondary to viral uveitis. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 191-4.
7. Kanski JJ. *Oftalmología clínica*. Editorial Elsevier. 6.ª Edición. 2009; 319-27.
8. Jap A, Chee S. Emerging forms of viral uveitis in the developing world. *Int Ophthalmol Clinics* 2010; 50: 155-17.
9. Chee SP, Bacsal K, Jap A et al. Corneal endophthalmitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology* 2007; 114: 798-803.

10. Chee SP, Jap A. Presumed Fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 883-9.
11. Hwang YS, Shen CR, Chang SH et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 103-10.
12. Koizumi N, Suzuki T, Uno T et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008; 115: 292-7.
13. Westeng AC, Rothova A, De Boer JH. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 781-5.
14. Lusthaus J A, Kim P, Franzco S. Successful corneal autograft after clearance of anterior chamber cytomegalovirus with oral valganciclovir in a patient with multiple failed corneal allografts. *Cornea* 2011; 30: 1054-7.
15. Mietz H, Aisenbrey S, Ulrich Bartz-Schmidt K, et al. Ganciclovir for the treatment of anterior uveitis. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 905-9.
16. Suzuki T, Hara Y, Uno T, et al. DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007; 26: 370-2.