

Informe de caso

Uso de rituximab en queratopatía ulcerativa periférica y uveítis secundaria a granulomatosis con poliangeítis



José David Paulo Trujillo^a y Juan Carlos Mejía Turizo^{b,*}

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Oftalmología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de junio de 2016

Aceptado el 26 de agosto de 2016

On-line el 5 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Granulomatosis con poliangeítis

Granulomatosis de Wegener

Córnea

Queratitis ulcerativa periférica

Rituximab

Uveítis

R E S U M E N

Mujer de 31 años con cuadro de poliartralgias, poliartritis asimétrica, fiebre, lesiones vasculíticas en piel, asociado a disminución de agudeza visual en ojo derecho, el cual presentaba compromiso corneal con adelgazamiento periférico severo, queratitis ulcerativa periférica, hipopión de fibrina y sinequias posteriores. Ante el cuadro clínico y paraclínicos con C-ANCA positivos, se realiza el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis con compromiso ocular (adelgazamiento corneal, queratitis ulcerativa periférica, uveítis) y sistémico. Se inicia tratamiento con metilprednisolona y ciclofosfamida con poco control, por lo que se inicia rituximab sistémico, evolucionando hacia la mejoría.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Use of rituximab for granulomatosis with polyangiitis-associated peripheral ulcerative keratitis

A B S T R A C T

A 31-year-old female, presented with polyarthralgia, asymmetrical polyarthritits, fever, vasculitis skin lesions, together with decreased visual acuity in the right eye with severe peripheral corneal melting, peripheral ulcerative keratitis, fibrin hypopyon and posterior synechiae. Given the clinical and paraclinical findings with positive C-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), the patient was diagnosed with granulomatosis with polyangiitis with ocular (corneal melting, peripheral ulcerative keratitis and uveitis), and systemic

Keywords:

Granulomatosis with polyangiitis

Wegener granulomatosis

Cornea

Peripheral ulcerative keratitis

Rituximab

Uveitis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcmturizo@hotmail.com (J.C. Mejía Turizo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.08.003>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

involvement. Treatment was started with methylprednisolone and cyclophosphamide, but due to poor control, Rituximab was subsequently administered, with medical improvement.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Propósito

Describir el uso de rituximab en queratitis ulcerativa periférica, adelgazamiento corneal periférico y uveítis en un paciente con granulomatosis con poliangeítis.

Métodos

Reporte de caso. Paciente evaluado en los servicios de oftalmología y reumatología en un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia.

Resultados

Paciente femenina de 31 años, con antecedentes personales de tuberculosis pulmonar hace 8 años con tratamiento completo, bronquiectasias difusas idiopáticas, tumor de células gigantes en fémur proximal izquierdo hace 9 años, colecistectomía, sin antecedentes personales oculares de importancia. Consulta por cuadro clínico de 10 días de evolución, inicio súbito, consistente en poliartralgias, poliartritis sumatoria asimétrica en muñecas, codo izquierdo, tobillos y rodilla derecha, fiebre, lesiones vasculíticas tipo petequias y placas con bordes eritematosos, irregulares, necróticas infiltradas a nivel maleolar del miembro inferior derecho, 4 días después con dolor ocular derecho, fotofobia, disminución de agudeza visual. Al examen físico oftalmológico presentaba agudeza visual mejor corregida ojo derecho (OD) percepción de luz, ojo izquierdo (OI) 20/20, a la biomicroscopia, OD: conjuntiva con inyección ciliar y mixta, esclera sin nódulos ni adelgazamientos, vascularización superficial limbar en 360°, córnea con adelgazamiento periférico del 80% en 360°, úlcera epitelial del 80%, edema severo generalizado, ampolla inferotemporal, hipopión de fibrina del 50%, sinequias posteriores, sin más detalles por opacidad anterior (fig. 1), OI: dentro de límites normales.

Se ordenan paraclínicos para esclarecer causas de su sintomatología: ecografía ocular con vitreítis leve, proteína C reactiva negativa, hemograma con leucocitosis, sin neutrofilia, trombocitosis, eritrosedimentación elevada, proteinuria 24 h de 110 mg, HIV negativo, VDRL negativo, hemocultivos negativos, Gram y cultivo de secreción ocular negativo, baciloscopias negativas, PCR tuberculosis negativa, cultivo de esputo: crece *Pseudomonas aeruginosa* como colonización de bronquiectasias. Perfil autoinmune: factor reumatoide, ANA y ENA negativos, C-ANCA 1:20, hipocomplementemia C4 y C3. TAC de senos paranasales: pansinusitis, TACAR de tórax: micronódulos centroacinares de distribución dispersa bilateral, bronquiectasias saculares cilíndricas de predominio basal, tapón de moco en su interior, TAC de abdomen normal, ecocardiografía normal. Ante el cuadro clínico y la alta especificidad

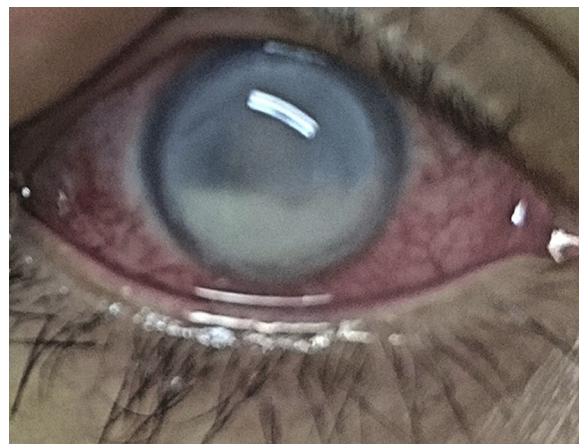


Figura 1 – Manifestaciones iniciales: vascularización superficial limbar en 360°, córnea con adelgazamiento periférico en 360°, úlcera epitelial, edema severo generalizado, hipopión de fibrina.

de los C-ANCA positivos se establece, conjuntamente con reumatología, el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis, con compromiso ocular (adelgazamiento corneal, queratitis ulcerativa periférica, uveítis), cutáneo (vasculitis), senos paranasales (pansinusitis recurrente), poliartritis sumatoria de articulaciones grandes; el compromiso pulmonar no era característico al tratarse de bronquiectasias. Se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, tratamiento tópico con suero autólogo al 20%, hialuronato de sodio, loteprednol y atropina sin mejoría del proceso inflamatorio, por lo que se decide posteriormente iniciar rituximab 500 mg semanales, por 4 dosis, sin presentar efectos adversos. El cuadro a nivel ocular evolucionó hacia la mejoría de manera lenta (fig. 2), con recuperación del adelgazamiento corneal en un 40% (fig. 3) y cierre de úlcera epitelial corneal (fig. 4) en su última evaluación, 4 meses después, con agudeza visual mejor corregida de movimiento de manos, explicada por leucoma denso como secuela. Actualmente continúa en seguimiento y rehabilitación visual.

Discusión

La granulomatosis con poliangeítis es una enfermedad sistémica de causa desconocida, caracterizada por inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis y nefritis necrosante; hace parte del grupo de las vasculitis asociadas a ANCA, presenta 2 formas clínicas (localizada y sistémica)¹, tiene una prevalencia de 3 casos por 100.000 personas en Estados Unidos, más frecuente en la quinta a sexta década de la vida². Su diagnóstico se apoya

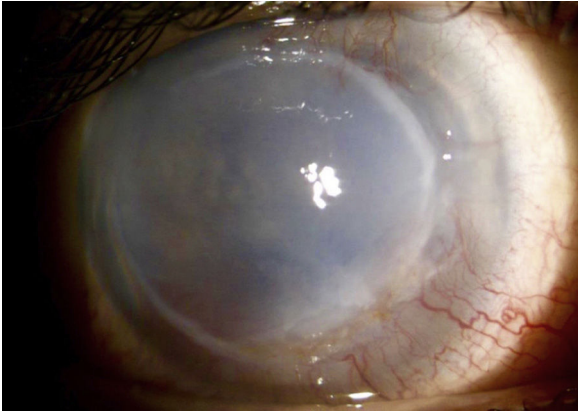


Figura 2 – Manifestaciones posteriores al tratamiento: resolución del hipopión.

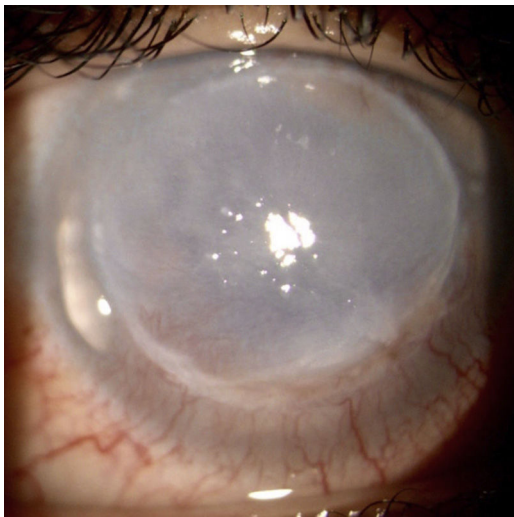


Figura 3 – Manifestaciones posteriores al tratamiento: recuperación del adelgazamiento periférico.

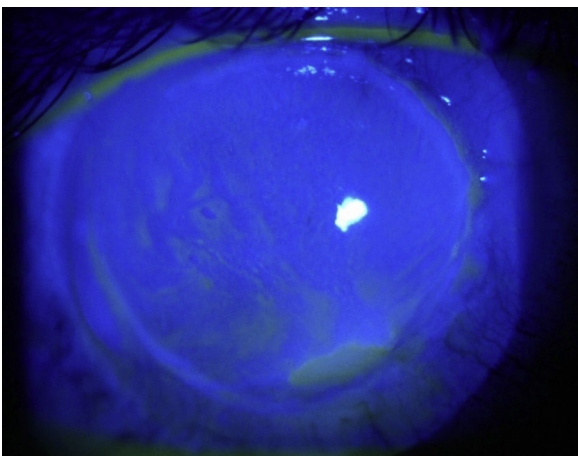


Figura 4 – Manifestaciones posteriores al tratamiento: recuperación de la úlcera corneal epitelial.

en los C-ANCA, con una especificidad hasta del 98%^{1,3,4}. El compromiso ocular es reportado entre el 28 y el 60% de los casos en cualquiera de sus formas clínicas. Las manifestaciones más comunes son la enfermedad inflamatoria de la órbita, la escleritis necrosante y la queratitis ulcerativa periférica². Se ha postulado que la etiología de esta última sea por una vasculitis oclusiva con compromiso de la vasculatura perilimbar y acumulación de complejos de anticuerpos en el epitelio, causando actividad inflamatoria local que lleva al adelgazamiento periférico, el cual generalmente se asocia a escleritis necrosante^{5,6}, diferente al caso descrito. El manejo clásico consiste en el uso de esteroides sistémicos en conjunto con agentes citotóxicos como ciclofosfamida y metotrexato^{1,7,8}. Recientemente se ha usado el anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, para el uso de casos refractarios⁹⁻¹¹. Se han publicado pocos reportes de casos internacionalmente con el uso de rituximab para queratitis ulcerativa periférica refractaria al tratamiento, con buenos resultados^{12,13}. El caso descrito corrobora la utilidad del uso de rituximab para queratitis ulcerativa periférica, adelgazamiento periférico y uveítis secundaria a granulomatosis con poliangéitís, con resultados positivos en cuanto a la agudeza visual y control de la progresión.

Conclusiones

La granulomatosis con poliangéitís puede presentar compromiso ocular, dentro del cual se incluyen la queratitis ulcerativa periférica y la uveítis. Dentro del tratamiento se incluye la inmunosupresión con esteroides, metotrexato y ciclofosfamida. En casos refractarios se utilizan los biológicos como el rituximab, el cual en este caso fue efectivo en el manejo de queratitis ulcerativa periférica y de uveítis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se obtuvo financiación por ninguna entidad.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses por parte de los autores.

Agradecimientos

Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:429-44.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488-98.
3. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337:1512-23.
4. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:611-9.
5. Reynolds I, Tullo AB, John SL, Holt PJ, Hillarby MC. Corneal epithelial-specific cytokeratin 3 is an autoantigen in Wegener's granulomatosis-associated peripheral ulcerative keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2147-51.
6. Reddy SC, Tajunisah I, Rohana T. Bilateral scleromalacia perforans and peripheral corneal thinning in Wegener's granulomatosis. *Int J Ophthalmol.* 2011;4:439-42.
7. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9.
8. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
9. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:262-8.
10. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: Report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:180-7.
11. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16:230-2.
12. Huerva V, Sánchez MC, Traveset A, Jurjo C, Ruiz A. Rituximab for peripheral ulcerative keratitis with Wegener granulomatosis. *Cornea.* 2010;29:708-10.
13. Freidlin J, Wong IG, Acharya N. Rituximab treatment for peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1414.