

Uso de rituximab en una paciente con escleritis anterior difusa necrotizante asociada a vasculitis con c-ANCA refractaria a inmunomoduladores convencionales

Rituximab use in a patient with diffuse necrotizing anterior scleritis associated to c-ancas vasculitis refractory to conventional immunomodulators

Liliana María Zuluaga Gómez¹, Carlos Jaime Velásquez Franco¹, John Camilo Hernández Foronda¹, Carlos Felipe Castaño Alzate¹

Palabras clave:

Escleritis, vasculitis asociada a anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo, rituximab, tratamiento.

Recibido:
13 de mayo de 2012

Aceptado:
29 de agosto de 2012

RESUMEN

La escleritis es una patología poco frecuente caracterizada por inflamación de la esclera de causa autoinmune o infecciosa. Los casos severos amenazan la visión y presentan riesgo de necrosis y perforación. La vasculitis asociada a c-ANCA es una enfermedad sistémica capaz de causar escleritis. El tratamiento tradicional de ésta se ha enfocado en el uso de antiinflamatorios no esteroideos e inmunomoduladores. En casos refractarios en los que estas opciones no han sido efectivas, se propone el uso de los anticuerpos monoclonales. Se reporta el caso de una paciente con escleritis anterior difusa necrotizante asociada a c-ANCA refractaria al tratamiento con inmunosupresores como ciclofosfamida, en quien solo rituximab indujo remisión.

Key words:

Scleritis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, rituximab, therapy.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

SUMMARY

Scleritis is a rare disease characterized by inflammation of sclera and underlying infectious or systemic disease. Severe cases can compromise vision and cause scleral necrosis and eye perforation. c-ANCA associated vasculitis, a systemic syndrome could cause scleritis. Traditional treatment consists of antiinflammatory and immunomodulators administration. Refractory cases could be treated with monoclonal antibodies. We report the case of a woman with diffuse necrotizing anterior scleritis associated to c-ANCA refractory to immunosuppressants, such as cyclophosphamide in which only Rituximab could induce remission.

Introducción:

La escleritis es una patología infrecuente, muchas veces crónica y progresiva, que puede causar morbilidad importante incluyendo pérdida visual. Compromete el tejido escleral y episcleral, manifestándose por disminución de la agudeza visual, dolor e inflamación a dicho nivel. Frecuentemente puede complicarse con otros cuadros como uveítis, queratitis o glaucoma. No es rara su asociación con enfermedades inflamatorias sistémicas, algunas de las cuales pueden llegar a ser fatales. Los casos con compromiso anterior difuso o nodular

1. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia:
Carlos Felipe Castaño Alzate: castanomd@hotmail.com

generalmente se controlan mediante la utilización de esteroides tópicos o sistémicos y, en casos muy leves, con antiinflamatorios no esteroideos.

Sin embargo, cuando estas estrategias no han logrado controlar el proceso, o ante la presencia de un cuadro necrotizante, el clínico debe recurrir a la terapia inmunomoduladora. El uso de ésta suele reservarse como el último escalón de la escalera terapéutica. La experiencia con estas estrategias es más limitada por su reciente aparición. Se presenta el caso de una paciente con escleritis anterior necrotizante y c-ANCA positivos, en quien sólo se logró control de la inflamación tras la aplicación de rituximab. Se pone de manifiesto la efectividad del uso de estos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la inflamación ocular severa asociada a escleritis.

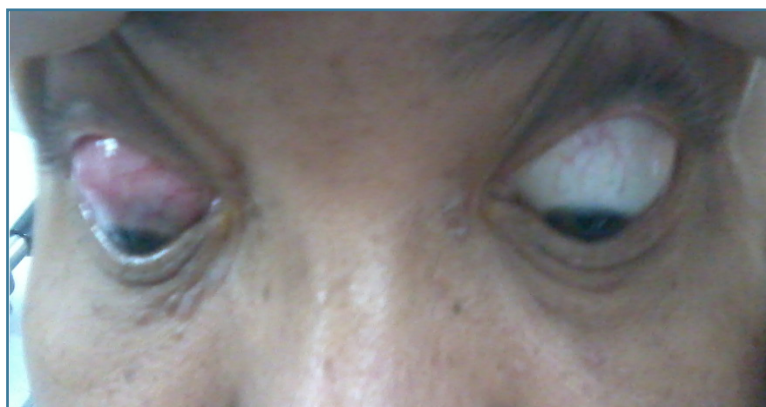
Presentación del caso

Mujer de 49 años. Consulta por cuadro de tres meses consistente en hiperemia y dolor intenso a la palpación en el ojo derecho. No se asocia a otros síntomas oculares o sistémicos. Como antecedentes personales: hipertensión arterial controlada y dislipidemia en tratamiento. No fumadora. Sin antecedente de trauma o cirugía ocular. Evaluada en otra institución por reumatología donde se inició manejo ambulatorio con prednisolona 50 mg/día, metotrexate

12,5 mg/semana y ácido fólico 1 mg/día. Ingresa a nuestra institución dos meses después por persistir sintomatología. Dada la no respuesta, reumatología decide hospitalizar para manejo con ciclofosfamida 750 mg mensuales venosos y bolos de metilprednisona 500 mg/día, por tres días. En la evaluación de ingreso por oftalmología se encuentra la paciente con intenso dolor en el ojo derecho. Agudeza visual (AV): ojo derecho (OD):20/70+, ojo izquierdo (OI): 20/25-. OD: Congestión periquerática, vasos dilatados inferiores, nasales y temporales (Figuras 1 y 2). Tinción en el limbo punteado en 360°. Edema de córnea grado 2. Células en cámara anterior +. Tonometría: 40/16 mmHg. Se solicitan paraclínicos que revelan hemoglobina: 14,1 g/L; leucocitos: 11.640/mm³, con diferencial normal; uroanálisis sin alteraciones; aspartato aminotransferasa 18 UI (normal hasta 40); alanino aminotransaminasa 48 UI (normal hasta 40); proteína C reactiva menor a 6mg/L (normal hasta 6 mg/L); velocidad de sedimentación globular: 6 mm/h (normal hasta 30); albúmina: 4,3 g/L; calcio sérico: 9,3 mg%. Con diagnóstico de: escleritis anterior difusa, uveítis anterior aguda e hipertensión ocular secundaria a inflamación, se inicia manejo con prednisolona 1% c/8h, tropicamida 1% c/8h, timolol 0,5% c/12h, brimonidina 0,15% c/12h. Tras dos días de tratamiento desaparecen los síntomas, mejora la AV y alcanza tonometría normal. Se da de alta con manejo



Figura 1.
Ojo derecho al ingreso. Se observa edema y adelgazamiento escleral que transparenta la úvea. Dilatación venosa.

**Figura 2.**

Ambos ojos al ingreso. Se resaltan los hallazgos al comparar con el ojo sano.

con brimonidina y timolol a las dosis mencionadas y con la aplicación mensual de ciclofosfamida.

La paciente regresa dos meses más tarde con nueve días de sintomatología ocular persistente, pese a la adherencia al tratamiento. Se encuentra: AV: OD: 20/40+, OS: 20/40+. Inyección periquerática, engrosamiento escleral nasal superior. Turbidez y células ++ en cámara anterior. Presión Intraocular (PIO) 20 mmHg. Vitreítis + en OD. Se reingresa con diagnóstico de escleritis nodular anterior necrotizante. Se encuentra en los estudios la presencia de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) con patrón citoplasmático 1:160, confirmados por ELISA (antiproteinasa 3 de 60 UI –normal hasta 20–), además hipergammaglobulinemia policlonal en electroforesis de proteínas (2.3 g/L –normal hasta 1.3–) y crioglobulinas negativas. Se realiza tomografía de senos paranasales que evidencia engrosamiento de senos frontales, etmoidales y maxilares con niveles hidroaéreos y una tomografía del tórax sin hallazgos patológicos. Se inicia de nuevo manejo con bolos de 500 mg de metilprednisolona por tres dosis y ciclofosfamida 1 gramo IV.

Reaparecen síntomas 20 días después y se evalúa en conjunto por reumatología y oftalmología. AV: OD: 20/40 OS: 20/30+. Inyección periquerática marcada en OD. Edema y dilatación venosa en cuadrante superoexterno de esclera. Cámara anterior sin células o Tyndall. PIO: 24 mmHg. Se reinicia manejo con esteroides y nuevo bolo de ciclofosfamida de 1.000 mg.

Reingresa trece días después de ser dada de alta con igual sintomatología. Se encuentra AV: OD: 20/200, OS: 20/40. En OD: escleritis anterior difusa en 180° superiores con aspecto necrotizante. Córnea

clara. Pupila dilatada reactiva. Cámara sin células. PIO 14/14 mmHg. Polo posterior sin hallazgos patológicos. Sin desprendimiento de retina. Estudios adicionales revelan: factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra antígenos extra-ctables del núcleo (ENAS), hepatitis C y B, VDRL y VIH: negativos. IgM para toxoplasma: negativo. En conjunto con reumatología, se concluye que la visión está en peligro y que no ha tenido mejoría a pesar de inmunosupresión. Se propone manejo con rituximab 500mg IV semanales (por cuatro dosis) utilizando premedicación para cada dosis con acetaminofén 1 gr VO, difenhidramina 50 mg VO y metilprednisolona 200 mg IV. Se adiciona tratamiento tópico con prednisona 1% c/4 horas, tropicamida 1% c/8 horas. Brimonidina+ timolol + dorzolamida c/12 horas. Dada de alta ocho días después con menos sintomatología y manejo ambulatorio.

Reevaluada dos meses después: se ha logrado reducir la dosis de esteroides hasta 25 mg VO de prednisolona sin la presencia de recaídas. Se encuentra asintomática, con gran mejoría del dolor ocular. Con AV: OD: 20/70. En región escleral superior 180° de adelgazamiento con estafiloma, sin edema de esclera, gran mejoría de la inflamación (Figuras 3 y 4). Córnea clara sin tinción. Células y turbidez +. Cristalino claro, sin vitreítis. PIO 15 mmHg.

Discusión

La escleritis es una patología poco frecuente, caracterizada por inflamación de la esclera. Pueden presentarse cuadros leves o incluso severos, los cuales amenazan la visión. Ocurre generalmente en el con-

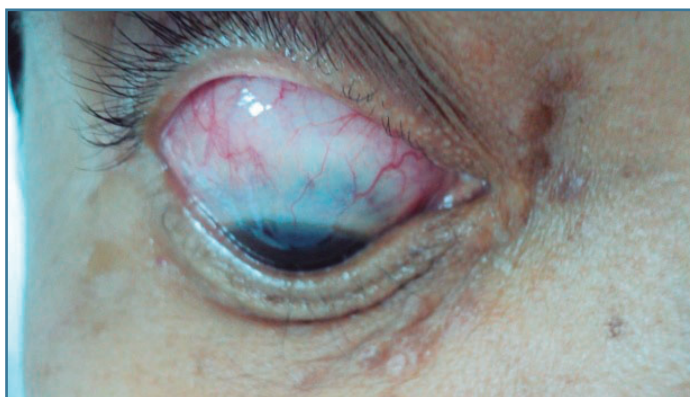


Figura 3.

Ojo derecho. Dos meses luego de la primera dosis de rituximab. Disminución marcada del edema y dilatación venosa. Como secuela se observa estafiloma superior.

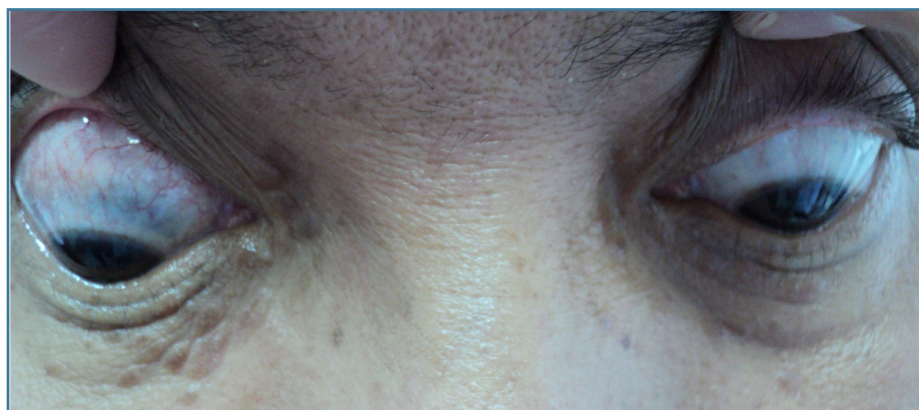


Figura 4.

Ambos ojos. Dos meses luego de la primera dosis de rituximab. Manifiesta mejoría de los hallazgos. Mínima diferencia respecto al ojo no afectado.

texto de una enfermedad sistémica, muchas veces de tipo autoinmune, la cual puede identificarse en el 50% de los casos^{1,2,3}. Se cree que el porcentaje restante se debe a enfermedad inmune no identificada o disparada por estímulo viral, medicamentoso o quirúrgico⁴.

La granulomatosis con poliangéitis (previamente granulomatosis de Wegener) es la vasculitis más frecuentemente asociada a escleritis⁴ y un 50% de los pacientes con la primera desarrollará la segunda en algún punto durante la historia natural de su enfermedad⁵. Se ha propuesto la inflamación ocular como la primera manifestación de esta vasculitis en muchos de los pacientes⁶. El diagnóstico de escleritis es clínico y no debe confundirse con la episcleritis, de la cual difiere en manejo y pronóstico⁴. Estudios anatomopatológicos han demostrado que el compromiso escleral en las vasculitis se debe a inmunodepositos vasculares, necrosis fibrinoide e infiltración por células inflamatorias del tipo macrófagos y linfocitos T^{4,7}. Tradicionalmente se ha dividido la escleritis en ante-

rior y posterior, según el compromiso se presente por delante o por detrás de la inserción de los músculos rectos, respectivamente⁸.

Según la inflamación puede clasificarse en: nodular, difusa y necrotizante. Clínicamente se caracteriza por el inicio subagudo de dolor moderado a severo, localizado, que mejora poco con los analgésicos de tipo no esteroideo⁴. Puede acompañarse de eritema y dolor a la palpación o movimiento del globo ocular⁴. El examen físico revela típicamente edema escleral y cierre o dilatación de los vasos del plexo episcleral profundo. En el tipo nodular se pueden identificar zonas de inflamación bien delimitadas, al contrario de la difusa. La forma más severa o necrotizante se caracteriza por dolor intenso y áreas de esclera y tejido suprayacente isquémicos. El compromiso de la agudeza visual es variable en todos los casos. Es de anotar que el 40% de los casos de escleritis anterior se acompaña de uveítis⁹. La meta del tratamiento consiste en identificar la causa y tratarla; sin embargo,

cuando esto no es posible, lo cual sucede a menudo, el objetivo es controlar la inflamación para prevenir el daño ocular⁴.

Tradicionalmente se han utilizado distintos tipos de terapia antiinflamatoria para el control de los casos moderados a severos. En los casos anteriores no necrotizantes puede bastar con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Casos severos, necrotizantes o posteriores requieren el uso de corticosteroides o medicamentos de segunda línea como ciclofosfamida, metotrexate y ciclosporina¹⁰. El advenimiento de los nuevos tipos de terapia inmunomoduladora como los anticuerpos monoclonales abre una nueva puerta en el manejo de los casos severos que no responden a la terapia convencional^{11,12,13}.

Recientemente se ha generado gran interés en la literatura sobre el uso de rituximab en vasculitis sistémicas graves. Este mismo se ha extendido a su aplicación en escleritis severas o refractarias^{14,15}. La evidencia para el uso de estos medicamentos biológicos provino inicialmente de reportes de casos. Actualmente, se dispone de información de estudios aleatorizados que muestran eficacia, seguridad y tolerabilidad de su uso¹³.

En 2010, el grupo RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) publicó, en el *New England Journal of Medicine*, el resultado de su ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad, que comparó rituximab (375 mg por metro cuadrado de área corporal en dosis semanales, durante cuatro semanas) contra ciclofosfamida (2 mg/kg/día)¹². El desenlace primario medido fue la remisión de la enfermedad sin el uso de prednisona a seis meses. El régimen de rituximab no fue inferior en cuanto a inducción de remisión y fue más eficaz que el de ciclofosfamida en la enfermedad recurrente. No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos. Un reporte similar del *European Vasculitis Study Group*¹⁶, en este caso en pacientes con compromiso renal y vasculitis asociada a c-ANCA, comparó el uso de rituximab con ciclofosfamida. Los dos tratamientos fueron equivalentes en términos de remisión y efectos adversos. Hasta ahora estos son los dos únicos estudios de tipo analítico sobre el tema en mención.

Aunque todavía la evidencia es limitada, todo parece indicar que rituximab será una de las piedras angulares para el tratamiento de las vasculitis asociadas a c-ANCA refractarias o incluso como medicamento

de primera elección en los casos severos. Su perfil de efectividad y seguridad lo hace ideal para el manejo de estos cuadros, como lo ponen de manifiesto recientes publicaciones^{17,18,19,20}. La información respecto a su uso en la enfermedad ocular específicamente es aún más limitada y se hacen necesarios estudios de tipo analítico para afianzar su eficacia.

El presente caso es un ejemplo de una escleritis difusa anterior necrotizante en una paciente mujer sin comorbilidades de importancia. No se logra identificar la causa de base, pero los hallazgos clínicos y paraclínicos orientan a un posible diagnóstico de vasculitis asociada a c-ANCA¹⁰. En este escenario es posible que nos encontremos frente a una forma inicial generalizada de granulomatosis con poliangéitis. Se espera que, independiente de la causa, la escleritis de origen no infeccioso responda a medicamentos antiinflamatorios. En esta ocasión la única terapia capaz de inducir remisión fue rituximab.

Dada la eficacia clínica y experiencia adquirida con rituximab para el tratamiento de vasculitis asociada a ANCA, se propone como una opción en pacientes con cuadros severos de inflamación ocular. Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20, fosfoproteína expresada por los linfocitos B. Su unión conlleva la muerte celular vía apoptosis o por amplificación inmune. Su uso suele reservarse para los casos severos de enfermedades de tipo inflamatorio autoinmune cuando se han agotado otros tratamientos. Ha sido usado en el tratamiento de la granulomatosis con poliangéitis, entre otras entidades^{18,19,20}. La escleritis, cuando es severa, como en el caso presentado, puede amenazar la visión. Estos casos también suelen resultar difíciles de tratar con los medicamentos convencionales; ante este hecho, se justifica el uso de este tipo de tratamientos para controlar la enfermedad²¹. La revisión de la literatura reciente pone de manifiesto la tendencia mundial al uso cada vez más frecuente de éstos, con una buena efectividad^{11,12,13,14,15,16,17,18,19}. En la tabla 1 se resumen los artículos publicados con respecto al uso de rituximab en escleritis severas y refractarias.

Conclusiones

El uso de los inmunomoduladores tipo rituximab parece ser una opción para inducir remisión en pacientes con escleritis nodular anterior necrotizante,

Artículos relevantes	Importancia	Referencia
Okhravi, <i>et al.</i>	Revisión sobre generalidades y tratamiento de escleritis.	Surv Ophthalm 2005; 50: 351-363.
Sainz de la Maza, <i>et al.</i>	Asociación de la escleritis con vasculitis sistémicas.	Ophthalmology 1995; 102:687-92.
Taylor, <i>et al.</i>	Mejoría de 10 pacientes con Wegener oftálmico refractario tras el tratamiento con rituximab.	Arthritis Rheum. 2009; 60:1540-7.
Stone, <i>et al.</i>	Estudio aleatorizado, doble ciego, que demuestra que rituximab no es inferior a ciclofosfamida para inducir remisión en pacientes con Wegener o poliangeítis recidivante.	N Engl J Med 2010; 363:221-32.
Alba, <i>et al.</i>	Revisión sobre el uso y evidencia de rituximab en las vasculitis de pequeños vasos.	Reumatol Clin 2011; 7 Suppl 3:S41-6
Cheung, <i>et al.</i>	Tratamiento de escleritis asociada a Wegener con rituximab.	Br J Ophthalmol 2005; 89:1542.
Onal, <i>et al.</i>	Uso exitoso de rituximab en escleritis asociada a Wegener recidivante.	Ocul Immunol Inflamm. 2008; 16: 230-2.
Kurz, <i>et al.</i>	Serie de cuatro casos de uso exitoso de rituximab en escleritis.	Br J Ophthalmol. 2009; 93:546-8.
Iacheri, <i>et al.</i>	Uso de rituximab en escleritis asociada a artritis reumatoidea.	Ocul Immunol Inflamm. 2010 Jun; 18(3):223-5.
Chauan, <i>et al.</i>	Uso exitoso de rituximab en 3 casos de escleritis en artritis reumatoidea refractarios a ciclofosfamida e inhibidores del factor de necrosis tumoral.	Br J Ophthalmol. 2009 Jul; 93(7): 984-5.

Tabla 1.
Artículos publicados
de rituximab y
escleritis refractarias.

refractarios al manejo convencional en el contexto de una vasculitis asociada a c-ANCA positivos. El resultado es consistente con los últimos reportes concernientes al tema en la literatura mundial. En

la actualidad, la mayoría de la evidencia proviene de reportes de casos. Es necesario el desarrollo de estudios con mayor peso epidemiológico de tipo analítico para evaluar la utilidad de este tratamiento.

Referencias

- McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, Haybittle J, Restori M, Branley M: Posterior scleritis: clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology* 1999; 106:2380-6.
- Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ: Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:469-76.
- Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS: Scleritis associated with rheumatoid arthritis and with other systemic immune mediated diseases. *Ophthalmology* 1994; 101:1281-6.
- Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S: Scleritis. *Surv Ophthalm* 2005; 50: 351-363.
- Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS: Scleritis associa-

- ted with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology* 1995; 102:687-92.
6. Tarabishy A, Schulte M, Papalioids G, Hoffman G. Wegener's Granulomatosis: Clinical Manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 429-44.
7. Fong LP, Sainz de la Maza M, Rice BA, Kupferman AE, Foster CS: Immunopathology of scleritis. *Ophthalmology* 1991; 98:472-9.
8. Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS: Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994; 101:389-96.
9. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS: Scleritis-associated uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104:58-63.
10. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-317.
11. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:1540-7.
12. Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman GS *et al.* Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-32.
13. Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006 May-Jun; 34(4):365-74. Review.
14. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, Gerli R, Cagini C, Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Jun; 18(3):223-5.
15. Chauhan S, Kamal A, Thompson RN, Estrach C, Moots RJ. Rituximab for treatment of scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jul; 93(7):984-5.
16. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211-20.
17. Alba MA, Flores-Suárez LF. Rituximab for the treatment of ANCA associated vasculitis: the future today? *Reumatol Clin* 2011; 7Suppl 3:S41-6.
18. 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.
19. Cheung, CM, Murray PI, Savage, CO. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1542.
20. Kurz PA, Suhler EB, Choi D, Rosenbaum JT. Rituximab for treatment of ocular inflammatory disease: a series of four cases. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93:546-8.
21. Sainz de la Maza M, Molina N, González-González LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Scleritis therapy. *Ophthalmology.* 2012 Jan; 119(1):51-8.