

Rituximab: alternativa eficaz para la queratopatía ulcerativa periférica

Rituximab: effective alternative for peripheral ulcerative keratopathy

Jorge Sánchez-Monroy^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-5743-1520>

Damian Garcia-Navarro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0985-8663>

Inés Munuera Rufás¹ <https://orcid.org/0000-0002-1502-641X>

¹Hospital Universitario “Miguel Servet”. Zaragoza, España.

²Universidad de Zaragoza, España.

*Autor para la correspondencia: jrgsanchez.cr@gmail.com

RESUMEN

El desarrollo de los fármacos biológicos ha permitido controlar de manera óptima las manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades autoinmunes, el conocimiento de nuevas vías patogénicas y de nuevas dianas terapéuticas lo que está suponiendo una revolución en el tratamiento médico de numerosas entidades y donde la oftalmología no es una excepción. Se presenta el caso clínico de una paciente con artritis reumatoide con mal control y afectación multisistémica que presentó una queratopatía ulcerativa periférica de mal control que respondió con tratamiento biológico diferente al tradicionalmente usado: el rituximab.

Palabras clave: queratopatía ulcerativa periférica; córnea; artritis reumatoide; rituximab; antiCD20.

ABSTRACT

The development of biological drugs has allowed optimal control of the ophthalmologic manifestations of autoimmune diseases, the knowledge of new pathogenic pathways and new therapeutic targets, which is leading to a revolution in the medical treatment in numerous entities and where ophthalmology is no exception. We present the clinical case of a patient with poorly controlled rheumatoid arthritis and multisystemic condition. The patient presented a poorly controlled peripheral ulcerative keratopathy that responded to a different biological treatment than the one traditionally used: rituximab.

Keywords: peripheral ulcerative keratopathy. Cornea. Rheumatoid arthritis. Rituximab. antiCD20.

Recibido: 16/02/2020

Aprobado: 13/04/2020

Introducción

Los nuevos tratamientos biológicos han supuesto una revolución en el manejo terapéutico de numerosas patologías, han permitido controlar mejor las enfermedades, reducir las dosis de corticoides, optimizar tratamientos y, en definitiva, mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

La artritis reumatoide (AR) es una patología autoinmune con afectación multiorgánica. Para el correcto manejo de esta compleja enfermedad es importante conocer las manifestaciones oculares de esta patología. Entre las manifestaciones oculares de la AR encontramos la queratoconjuntivitis sicca, epiescleritis y escleritis y otras, menos frecuentes, como la queratitis ulcerativa periférica, de la que hablaremos a continuación. El tratamiento de las manifestaciones oftalmológicas de estas enfermedades ha supuesto cambios recientemente, objetivándose una excepcional respuesta con los fármacos biológicos no solo con los tradicionales anti-TNF sino también con otro tipo de fármacos, como los antiCD20.⁽¹⁾

Presentación del caso

Se presenta el caso de una mujer de 46 años que acudió a urgencias de oftalmología por sensación de cuerpo extraño en el ojo izquierdo (OI) de 1 día de evolución acompañado de ojo rojo y molestia. Refirió leve disminución de agudeza visual (AV) de unas horas de evolución. No era usuaria de lentes de contacto. Refirió haber tenido algún episodio similar en el ojo derecho tratado en otro hospital y no aportó informes.

Entre sus antecedentes personales destaca: diagnóstico de AR con Factor Reumatoideo positivo y antiCCP positivo, con afectación poliarticular y de más de 11 años de evolución en tratamiento con prednisona (10 mg/día vía oral por la mañana), metrotexato (15 mg/semana v.o.) y sulfasalazina (2 g/día vía oral (v.o)), la paciente tenía mal control sintomático y estaba en actual seguimiento intensivo por reumatología. También sufrió episodios de vasculitis leucocitoclásica y había sido tratada en oftalmología por queratoconjuntivitis sicca en varias ocasiones.

Al examen oftalmológico se constataron los siguientes datos positivos: agudeza visual mejor corregida (AVMC) 20/25 y 20/32; en la biomicroscopia en lámpara de hendidura, se constató en el ojo derecho (OD) áreas periféricas de adelgazamiento corneal en temporal inferior y en el OI un defecto epitelial de 1x1.5mm con profundidad del 25 % que captó fluoresceína acompañado de un infiltrado leve moderado (figs. 1 y 2), localizado en hora 7, en periferia acompañado de queratitis punteada difusa, se apreció fina línea de córnea respetada hasta limbo adyacente con hiperemia conjuntival e inyección ciliar.

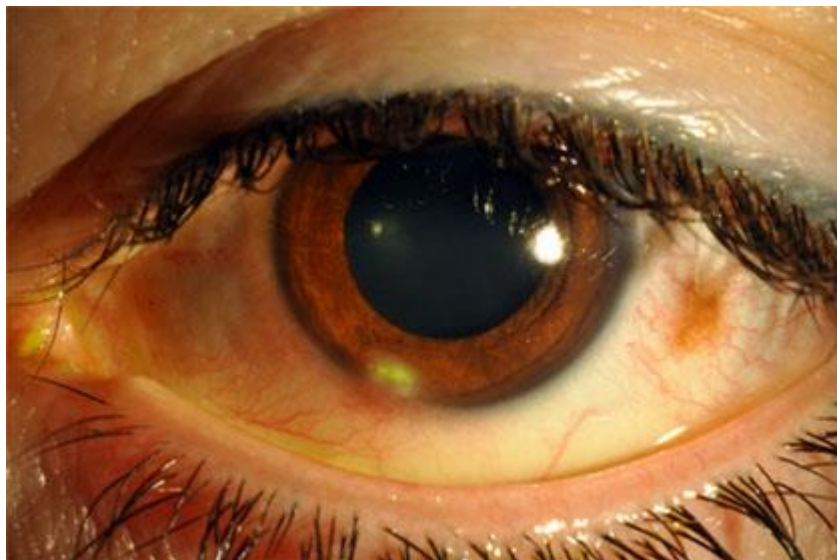


Fig 1 - Queratopatía ulcerativa periférica.

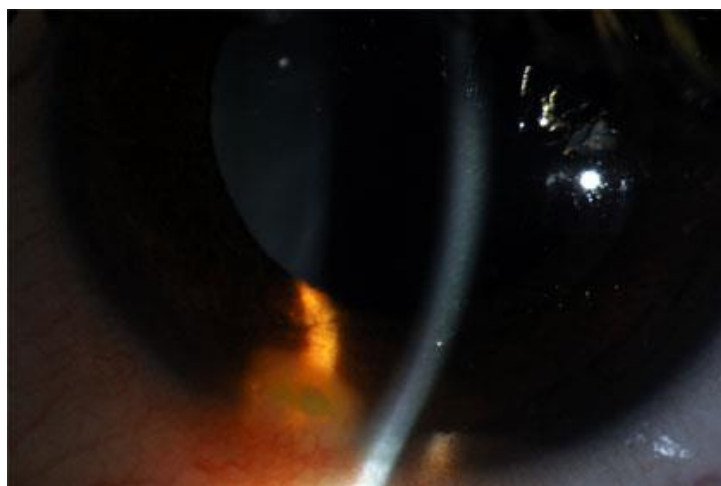


Fig 2 - Detalle Queratopatía ulcerativa periférica (QUP).

El resto de la exploración fue normal. Se tomaron cultivos que descartaron infección de cualquier etiología.

Evolución clínica

Se instauró tratamiento inicial con lágrimas artificiales sin conservantes con elevada frecuencia, se inició tratamiento antibiótico con colirio de tobramicina reforzado cada 2 h y colirio de ciprofloxacino cada 2 h. Además de colirio de ciclopéjico cada 8 h. Se reevaluó a la paciente a los dos días en los que no hubo ningún cambio en la exploración.

En el contexto de poder tratarse de una manifestación extraarticular de la AR orientamos el diagnóstico hacia una queratopatía ulcerativa periférica (QUP). Paralelamente, la paciente

comenzó con un brote de actividad articular leve por lo que aumentamos la dosis de corticoides orales (Prednisona). Se realizó un seguimiento intensivo del cuadro oftalmológico durante 10 días, que no obtuvo una clara mejoría.

El empeoramiento del cuadro general de la paciente nos obligó a su ingreso para instaurar un pulso de metilprednisonolona 1 g/día durante 3 días vía intravenosa y el aumento de la dosis de metrotexato a 20 mg/ por semana v.o. y de sulfasalazina a 2.5 g/día v.o.

A los 20 días, el cuadro oftalmológico mejora y se reduce la actividad articular por lo que se reduce la dosis de corticoides sistémicos. Cuando se suprimen los corticoides orales y se reducen los FAMES clásicos a dosis habituales, la paciente sufre un nuevo empeoramiento articular y ocular, apareciendo una nueva ulceración periférica de similares características a las descritas en el ojo contralateral. A los que se suma un cuadro de pleuritis aguda; por lo que se decide el cambio terapéutico con la instauración de un ciclo de rituximab a dosis de 1000 mg intravenosa x 2 dosis y se indicó un nuevo bolo de corticoides vía intravenosa con buena respuesta inflamatoria y control de todos síntomas extraarticulares.

Como secuela ocular, se apreció un adelgazamiento corneal en la zona de la ulceración. Actualmente la paciente no ha vuelto a tener más brotes y se ha estabilizado la actividad inflamatoria de la AR.

Discusión

La QUP es una enfermedad inflamatoria de la periferia corneal con una inflamación perilímbica y adelgazamiento del estroma acompañada de un defecto epitelial. La complicación más grave de la QUP es el avance del adelgazamiento corneal con perforación. Su prevalencia en pacientes con AR se cifra en torno al 1-3 % de casos^(2,3) y parece que ha disminuido con la aparición de los nuevos fármacos biológicos.⁽⁴⁾ Se suele producir en pacientes con larga evolución de la enfermedad, aunque en la literatura hay casos donde se ha producido precediendo a las manifestaciones articulares clásicas, lo que es claro es su asociación con la AR erosiva, nodular y con altos títulos de FR y anticuerpos citrulinados antiCCP,⁽⁴⁾ como era el caso de nuestra paciente. Se ha descrito que esta manifestación extraarticular, no siendo necesariamente simultánea a la artritis aguda, puede ser precursora de actividad inflamatoria en otros órganos que implican mayor gravedad y morbilidad sistémica,^(5,6) además de que implica la necesidad de un tratamiento más agresivo.⁽⁶⁾

La periferia corneal tiene características diferentes a la central que explican la patogenia de esta entidad, la cercanía del lecho capilar y linfático explicaría el acceso a esta zona de células inflamatorias y mediadores de la inflamación.⁽⁷⁾ Se ha sugerido el origen inmunológico de esta entidad basándose en que podría deberse a un desequilibrio entre los niveles de colagenasa tipo 1 (MMP-1) y su inhibidor tisular (TIMP-1).⁽⁸⁾ Se han demostrado actividad anormal en respuestas de células T con producción de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes que se depositan en la periferia corneal que activa una cascada inflamatoria con quimiotaxis de macrófagos, neutrófilos y liberación de colagenasas y proteasas que generan un microambiente inflamatorio.

Se clasifica en: QUP leve con adelgazamiento del espesor corneal del 25-50 % y buena respuesta a corticoides y antiinflamatorios no esteroideos sistémicos o tópicos, y en QUP

grave, con adelgazamiento extremo que progresa a pesar del tratamiento corticoideo sistémico.

La instauración de nuevos tratamientos biológicos ha supuesto una nueva manera de concebir estas enfermedades. Han demostrado un mejor control de la enfermedad permitiendo reducir o eliminar la corticoterapia y las recaídas.

El tratamiento de las manifestaciones oculares de la AR se basaba tradicionalmente en los corticoides tópicos y/o sistémicos. Actualmente, se ha descrito como eficaz el tratamiento con infliximab-anti TNF α - de la queratoconjuntivitis sicca en AR que no mejora con los tratamientos habituales. Los antiTNF α como el infliximab, adalimumab y etanercept han sido eficaces en la queratitis asociada a la AR y se han descrito casos de QUP que responde con antiTNF como el infliximab⁽⁹⁾ o antiCD20 como el rituximab.^(10,11) Los anti-TNF han sido eficaces en el control de la escleritis en AR y en su forma más agresiva, la escleritis necrotizante.⁽¹¹⁾

En el caso de nuestra paciente, desde el servicio de reumatología, se empleó rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, que se une específicamente al antígeno CD20 expresado en los linfocitos pre-B y B maduros. En lugar de los anti-TNF, más usados habitualmente como fármaco de elección ante la no respuesta al MTX. Según las últimas recomendaciones de la GUIPCAR,⁽¹²⁾ en los pacientes con AR no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato por lo que es importante la individualización clínica del paciente para seleccionar el agente biológico a emplear. Además, el rituximab se ha demostrado como igual de eficaz que otros antiTNF como adalimumab o etanercept.⁽¹³⁾

Centrándonos en el tratamiento de la QUP, son esenciales la instauración de corticoides vía oral a una dosis de 1 mg/kg/ día (máximo 60mg/día), ante empeoramiento o pérdida de visión se deben instaurar bolos de metilprednisolona a una dosis de 1g/día/3 días. Los corticoides tópicos no se incluyen en el arsenal terapéutico.⁽⁷⁾ Otras opciones terapéuticas, dada la morbilidad ocular es el empleo de ciclofosfamida a unas dosis de 2mg/kg/día desde el inicio asociada a los glucocorticoides. Desde la aparición de los fármacos biológicos, contamos con el infliximab (antiTNF) o el rituximab (antiCD20) que han demostrado frenar la actividad inflamatoria en aquellos pacientes que su situación basal lo requiere o no responden a los tratamientos más tradicionales.

Entre las opciones quirúrgicas de la QUP se ha hablado de la resección conjuntival adyacente a la lesión ya que se cree que reduce el flujo de células inflamatorias y moléculas como proteinasas, colagenasas y otras citoquinas proinflamatorias a la periferia corneal, aunque se considera un tratamiento controvertido por la posibilidad de recidiva al crecer la conjuntiva. La terapéutica quirúrgica va dirigida a la solución de la perforación que según su tamaño encontramos diversas opciones: parches con pegamento de cianoacrilato, colgajos conjuntivales, uso de membrana amniótica o queratoplastia lamelar o penetrante.

La QUP es una manifestación extraarticular de la AR grave que requiere un reconocimiento precoz y un tratamiento intensivo ya que de la misma se derivan complicaciones graves a nivel ocular y se ha asociado con un aumento de la morbilidad sistémica.

Referencias bibliográficas

1. Kasper F, Hauser L, Jameson L. Harrison Principios de medicina interna, México DF, McGrawHill 2018, 18Ed, Cap 321: 2738-51.
2. Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(2):108-16.
3. Knox Cartwright NE, Tole DM, Georgoudis P, Cook SD. Peripheral ulcerative keratitis and corneal melt: a 10-year single center review with historical comparison. *Cornea.* 2014;33(1):27-31.
4. Watanabe R, Ishii T, Yoshida M, Takada N, Yokokura S, Shirota Y, Fujii H, Harigae H. Ulcerative keratitis in patients with rheumatoid arthritis in the modern biologic era: a series of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(2):225-230.
5. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):835-54.
6. Stylianides A, Jones MN, Stewart RM, Murphy CC, Goodson NJ, Kaye SB. Rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration: mortality and graft survival. *Ophthalmology.* 2013;120(4):682-6.
7. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):835-54.
8. Singh G, Salvador VB, Bagchi A, Tushabe R, Abrudescu A. Rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with superimposed infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a complicated type of corneal melt. *Am J Case Rep.* 2014;15:523-5.
9. Thomas JW, Pflugfelder SC. Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea.* 2005;24(6):742-4.
10. Albert M, Beltrán E, Martínez-Costa L. Rituximab en queratitis ulcerativa periférica asociada a artritis reumatoide. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011;86(4):118-120.
11. Kraus CL, Culican SM. Use of biologic agents in ocular manifestations of rheumatic disease. *Int J Rheumatol.* 2012. DOI: <https://doi.org/2012203819>
12. Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología, 2018;87-88. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
13. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, *et al.* Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016;388(10041):239-47.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.