

# Escleritis nodular en paciente con sospecha de granulomatosis con poliangeítis

AGUILAR ZAMORA M<sup>1</sup>, VALLS PASCUAL E<sup>1</sup>, BAALI W<sup>2</sup>, MARTINEZ-COSTA PEREZ L<sup>2</sup>, GUIXERES ESTEVE MC<sup>2</sup>, VERGARA DANGOND C<sup>1</sup>, MARTÍNEZ-FERRER<sup>1</sup>, YBÁÑEZ GARCÍA D<sup>1</sup>, ALEGRE SANCHO JJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

<sup>2</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Marta Aguilar Zamora - Sección de Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset - Av. de Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ ?????????

## INTRODUCCIÓN

La escleritis es una afección ocular grave que se produce por inflamación e ingurgitación del plexo episcleral profundo y cursa con dolor ocular intenso e hipermia. A diferencia de la episcleritis, la hipermia de la escleritis no cede con la aplicación de fenilefrina tópica, pudiendo resultar en los casos más graves en pérdida permanente de la visión. Un 30-40% de las escleritis se asocia a enfermedad sistémica autoinmune como la artritis reumatoide (AR) o las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (vasculitis ANCA)<sup>1</sup>. Por este motivo, todos los pacientes con escleritis requieren una evaluación sistémica ya que puede tratarse de la primera manifestación clínica de alguna de estas enfermedades. El diagnóstico precoz y el inicio de tratamiento de forma temprana son fundamentales para reducir el riesgo de complicaciones oculares (fundamentalmente perforación ocular) y de pérdida de visión.

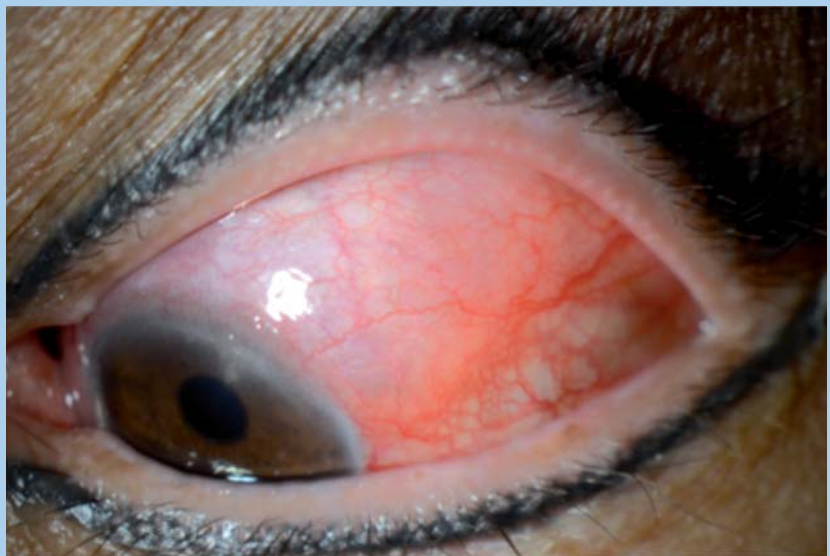
A continuación describimos el caso de una paciente con escleritis asociada a posible granulomatosis con poliangeítis (GPA), portadora crónica de virus de la hepatitis B (VHB), diagnosticada y manejada en la consulta multidisciplinar de inflamación ocular de nuestro hospital.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años natural de Bolivia remitida a la consulta multidisciplinar de inflamación ocular de nuestro hospi-

## FIGURA 1

ESCLERITIS EXTENSA CON ADELGAZAMIENTO CORNEAL PERIFÉRICO



tal en enero de 2016 por escleritis de ojo izquierdo.

Entre sus antecedentes personales destacaba ser portadora crónica de VHB (Ag HBs positivo, Ac HBs negativo, Ac HBc positivo, 349 UIADN-VHB/mL) y varias intervenciones quirúrgicas por pterigion recurrente.

La paciente consultó en Urgencias de oftalmología en diciembre de 2015 por un cuadro de enrojecimiento, dolor y pérdida de visión en ojo izquierdo. Previamente había sido atendida por la misma sintomatología, objetivándose celularidad en cámara anterior (Tyndall 2+), siendo diagnosticada de uveítis

anterior unilateral que evolucionó bien tras tratamiento con corticoides tópicos.

La agudeza visual (AV) se encontraba muy reducida (OD: 0,7, OI: 0,05), objetivándose una escleritis extensa de predominio superior y temporal con nódulo a la palpación en ojo izquierdo, asociada a queratitis periférica (figura 1). Ante estos hallazgos, la paciente fue derivada a la consulta multidisciplinar de inflamación ocular para estudio y se pautaron corticoides tópicos.

La paciente no refirió clínica de dolor lumbar, alteraciones deposicionales, lesiones dérmicas, úlceras orales o genitales, clínica respiratoria ni síndrome seco.

## FIGURA 2

DEFORMIDAD DEL DORSO NASAL EN SILLA DE MONTAR



Sí explicaba dolor articular en articulaciones de manos y pies de distribución simétrica y ritmo inflamatorio de 6 meses de evolución.

Además, había sido valorada en diciembre de 2014 por el servicio de otorrinolaringología por desviación septal que precisó cirugía (septoplastia), presentando complicación infecciosa (rinorrea purulenta y tumefacción sobre pirámide nasal) que en un principio se relacionó con la intervención. Se solicitaron TAC de senos, cara y cráneo, no objetivándose alteraciones significativas, pero en la exploración física de sucesivas visitas se describe hundimiento del dorso nasal en su porción cartilaginosa.

A la exploración física, no se objetivó artritis y se apreció deformidad nasal en silla de montar (figura 2).

La exploración oftalmológica coincidía con la descrita en Urgencias, no

habiendo habido mejoría tras el tratamiento tópico con corticoides.

Se solicitó analítica para despistaje de enfermedad inflamatoria sistémica con los siguientes resultados: reactivos de fase aguda en rango normal, sedimento urinario sin alteraciones, factor reumatoide (FR) y anticuerpo anti-péptido citrulinado (ACCP) negativos, HLA B27 negativo, anticuerpos antinucleares (ANA) negativos por inmunofluorescencia y ANCA positivos con un patrón de inmunofluorescencia citoplasmático (c-ANCA), siendo la IgG anti-PR3-ANCA positiva por técnica de enzimoanálisis (EIA).

La serología de enfermedad de Chagas fue negativa.

Ante estos hallazgos y la gravedad de la afección ocular, la paciente fue diagnosticada de escleritis asociada a posible GPA y se decidió iniciar tratamiento inmunosu-

presor sistémico, por lo que se solicitó valoración por digestología que inició tratamiento con entecavir 0,5 mg al día.

Además, se solicitó despistaje de tuberculosis mediante medición de quantiferón que resultó positivo. No se encontraron hallazgos patológicos en la radiografía de tórax, por lo que se inició tratamiento profiláctico con isoniacida.

Debido a la gravedad de la afección ocular en marzo de 2016 se pautaron tres bolos de metilprednisolona endovenosa con posterior paso de la corticoterapia a vía oral en dosis descendentes.

Dados los buenos resultados en escleritis, su indicación en vasculitis ANCA y el antecedente de infección por VHB (no siendo aconsejable utilizar otros inmunosupresores con potencial hepatotoxicidad) se decidió iniciar rituximab (RTX) como tratamiento ahorrador de corticoides (1.000 mg cada 15 días en ciclos).

En la última revisión en la consulta multidisciplinar de inflamación ocular la paciente presentaba mejoría muy significativa de la clínica ocular (ojo izquierdo sin cambios inflamatorios, ausencia de dolor y recuperación de la agudeza visual) y de la clínica articular, pero refería dolor y limitación funcional en extremidades. Se solicitó una electromiografía y una analítica que incluyó creatinina sérica y TSH sin encontrarse hallazgos patológicos por lo que, ante la sospecha de miopatía corticoidea, se inició un descenso más rápido de prednisona con mejoría de la clínica.

El resto de medicaciones fueron bien toleradas y, a día de hoy, la paciente se mantiene estable con dosis bajas de corticoides. No ha sido necesario repetir la infusión de RTX hasta el momento ni añadir otros inmunosupresores. Como secuela de la afección ocular, la paciente presenta una escleromalacia.

La función hepática permanece inalterada, no habiéndose detectado elevación de transaminasas ni aumento de la carga viral de VHB (<15 UI ADN-VHB/mL). Se prevé mantener el tratamiento con entecavir al menos 12 meses tras finalizar los fármacos inmunosupresores.

**DISCUSIÓN**

La clasificación clínica de la escleritis es especialmente importante ya que la gravedad y el tipo se correlacionan con la aparición de complicaciones oculares así como de asociación más frecuente con enfermedades sistémicas autoinmunes. La escleritis se clasifica según afecta la parte visible o no visible de la esclera en escleritis anterior o posterior respectivamente. La escleritis anterior se diferencia entre la no necrotizante que puede afectar a la esclera de forma difusa o de forma nodular y la escleritis necrotizante. Esta última es la que se relaciona más frecuentemente con enfermedades sistémicas y consiste en una forma más grave y destructiva con mayor afectación vasculítica pudiendo existir extensión a córnea e incluso perforación<sup>2,3</sup>.

La enfermedad sistémica más relacionada con escleritis es la AR y ocurre en el 10-33% de los pacientes. Habitualmente presentan una historia larga de enfermedad articular erosiva y grave, y su aparición suele coincidir con la reducción del tratamiento inmunosupresor por estabilidad articular. En algunos casos puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

Las siguientes causas más comunes son las vasculitis ANCA y la policondritis recidivante.

El diagnóstico diferencial debe incluir no solo enfermedades autoinmunes sino también infecciones, neoplasias oculares, causticaciones, fármacos y yatrogenia tras cirugía (tabla 1).

La GPA es una enfermedad sistémica caracterizada por vasculitis necrotizante y granulomatosa de pequeño y mediano vaso que se manifiesta clásicamente por afectación del aparato respiratorio y renal. La afectación ocular en esta enfermedad se ha descrito entre un 30 y un 50% de los casos e incluye múltiples manifestaciones como la afectación orbitaria (proptosis), la alteración en el sistema lacrimal (dacriocistitis), la escleritis y la queratitis ulcerativa periférica (PUK). Los anticuerpos cANCA anti-PR3 facilitan el diagnóstico pero deben ser considerados en el contexto

clínico por sus limitaciones en sensibilidad y especificidad, y en el valor predictivo positivo<sup>4,7</sup>.

El tratamiento de la escleritis se basa en suprimir la inflamación local para mejorar los síntomas y detener la destrucción tisular, en controlar la enfermedad de base y en corregir los posibles problemas tectónicos.

El tratamiento con inmunosupresores en la escleritis está indicado cuando esta afección está asociada a enfermedad sistémica, en escleritis necrotizantes o en no necrotizantes extensas, o si se trata de un caso corticodependiente o refractario a corticoides. Dentro de los fármacos más usados se encuentran metotrexato, azatioprina, micofenolato y ciclofosfamida.

Se ha estudiado la utilidad de RTX en pacientes con vasculitis ANCA y afectación ocular viéndose que es efectivo tanto para la inducción de la remisión como para mantenimiento<sup>8-15</sup>. En una revisión, se observó que un 60% los pacientes con escleritis necrotizante en tratamiento con RTX pudieron suspender el resto del tratamiento ante la mejoría clínica<sup>8</sup>. En general, RTX es una opción a considerar en pacientes con vasculitis ANCA<sup>16-22</sup>, siendo tan eficaz como ciclosporina o azatioprina<sup>19</sup> o incluso demostrando diferencias respecto a estos fármacos<sup>17</sup>.

Se optó por RTX en este caso teniendo en cuenta el perfil de la paciente, el antecedente conocido de hepatopatía, y la eficacia de RTX en escleritis asociada o no a vasculitis ANCA positivo<sup>23</sup>.

Al tratarse de una paciente portadora crónica de VHB, fue necesaria la colaboración de su digestóloga antes de iniciar el tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con fármacos inmunosupresores pueden causar la reactivación de una infección viral subyacente. Por esta razón, en los pacientes que vayan a recibir estos tratamientos se debe investigar el estado de serología para VHB dado que la infección por dicho virus tiene una elevada prevalencia en nuestro medio y muy frecuentemente los pacientes desconocen su estado serológico.

**TABLA 1**

ASOCIACIONES Y POSIBLES ETIOLOGÍAS DE LA ESCLERITIS. \*VASCULITIS: GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS, GRANULOMATOSIS CON EOSINOFILIA, POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA, POLIARTERITIS NODOSA, POLICONDRITIS RECIDIVANTE, ENFERMEDAD DE BEHÇET

**Enfermedades autoinmunes**

- Artritis reumatoide
- Vasculitis\*
- Espondiloartropatías
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Policondritis recidivante
- Artritis reactiva
- Sarcoidosis

**Infección local o sistémica**

- Herpes
- Varicela
- Tuberculosis
- Sífilis
- Acantamoeba
- Borrelia
- Rickettsias
- Aspergilosis

**Neoplasias oculares**

- Carcinoma epidermoide

**Causticaciones**

**Enfermedades metabólicas**

**Fármacos**

**Iatrogenia tras cirugía**

gico. Aquellos pacientes con HBsAg positivos deben ser derivados a un hepatólogo e iniciar tratamiento para prevenir la reactivación del virus<sup>24</sup>. Ya que la lamivudina presenta alta tasa de resistencias y estos pacientes suelen precisar tratamiento inmunosupresor durante periodos prolongados y hasta 6-12 meses después de haber suspendido el inmunosupresor, los antivirales recomendados son tenofovir o entecavir<sup>25</sup>.

En conclusión, la escleritis es una afección inflamatoria ocular grave que puede comprometer seriamente la agudeza visual y generar complicaciones como la perforación ocular. Está frecuentemente asociada a enfermedades

sistémicas, requiriéndose por tanto realizar un adecuado despistaje de las mismas. La AR es la enfermedad autoinmune que con mayor frecuencia se asocia con la aparición de escleritis pero también puede ocurrir en otras enfermedades sistémicas como en la GPA. El tratamiento se basa en el control de la inflamación local para evitar el dolor y la destrucción tisular, el tratamiento de la enfermedad de base cuando se asocia a enfermedad sistémica, y en la corrección de defectos tectónicos. En cuanto al tratamiento sistémico con inmunosupresores, son varios los fármacos empleados, siendo necesario en todos los casos hacer un despistaje de infección por VHB, VHC y tuberculosis previo al inicio del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sims J. Scleritis: presentations, disease associations and management. *Postgrad Med J*. diciembre de 2012;88(1046):713-8.
- 2.- Diaz JD, Sobol EK, Gritz DC. Treatment and Management of Scleral Disorders. *Surv Ophthalmol*. 15 de junio de 2016;
- 3.- Rothschild P-R, Pagnoux C, Seror R, Brézin AP, Delair E, Guillevin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. abril de 2013;42(5):507-14.
- 4.- Barbosa-Cobos RE, Recillas-Gispert C, Arellanes-García L. [Ocular manifestations of primary systemic vasculitis]. *Reumatol Clin*. diciembre de 2011;7 Suppl 3:S12-17.
- 5.- Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res*. mayo de 2016;5(2):61-9.
- 6.- Pakroun N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum*. abril de 2006;35(5):284-92.
- 7.- Cocho L, Gonzalez-Gonzalez LA, Molina-Prat N, Doctor P, Sainz-de-la-Maza M, Foster CS. Scleritis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener). *Br J Ophthalmol*. agosto de 2016;100(8):1062-5.
- 8.- de Fidelix TS de A, Vieira LA, de Freitas D, Trevisani VFM. Biologic therapy for refractory scleritis: a new treatment perspective. *Int Ophthalmol*. diciembre de 2015;35(6):903-12.
- 9.- Cao JH, Oray M, Cocho L, Foster CS. Rituximab in the Treatment of Refractory Noninfectious Scleritis. *Am J Ophthalmol*. abril de 2016;164:22-8.
- 10.- Bogdanic-Werner K, Fernandez-Sanz G, Alejandro Alba N, Ferrer Soldevila P, Romero-Bueno FI, Sanchez-Pernaute O. Rituximab therapy for refractory idiopathic scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. agosto de 2013;21(4):329-32.
- 11.- Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, Giles TR, Pasadhika S, Lee ST, et al. Rituximab therapy for refractory scleritis: results of a phase I/II dose-ranging, randomized, clinical trial. *Ophthalmology*. octubre de 2014;121(10):1885-91.
- 12.- Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SRJ, Sandhu G, et al. Long-term Outcomes of Rituximab Therapy in Ocular Granulomatosis with Polyangiitis: Impact on Localized and Nonlocalized Disease. *Ophthalmology*. junio de 2015;122(6):1262-8.
- 13.- Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. mayo de 2009;60(5):1540-7.
- 14.- 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*. octubre de 2008;16(5):230-2.
- 15.- Cheung CMG, Murray PI, Savage COS. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. *Br J Ophthalmol*. noviembre de 2005;89(11):1542.
- 16.- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 23 de junio de 2016; annrheumdis-2016-209133.
- 17.- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. junio de 2016;75(6):1166-9.
- 18.- Rain C, Yáñez T, Rada G. Is rituximab effective for induction of remission in ANCA-associated vasculitis? *Medwave*. 2015;15 Suppl 2:e6209.
- 19.- Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical and Cost-effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 [citado 8 de septiembre de 2016]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349753/>
- 20.- Niles J. Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. *Clin Exp Immunol*. mayo de 2011;164 Suppl 1:27-30.
- 21.- Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol*. enero de 2012;24(1):15-23.
- 22.- Roccatello D, Vangelista A, Pani A. [The role of rituximab in the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol*. octubre de 2011;28(5):474-88.
- 23.- Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 5 de julio de 2016.
- 24.- Castellano G, Manzano ML. Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35 (Espec Congr 1):1-19.
- 25.- Felis-Giemza A, Olesińska M, Świerkocka K, Więsik-Szewczyk E, Haładaj E. Treatment of rheumatic diseases and hepatitis B virus coinfection. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):385-92.