

# Escleritis necrotizante asociada a poliangeítis con granulomatosis (Granulomatosis de Wegener): descripción de 3 casos

Sebastián Andrés Muñoz, Cristian Garmendia, Victoria Bustuoabad, Emilio Dodds

Servicio de Clínica Médica División "A" y Servicio de Oftalmología. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Buenos Aires.

## Resumen

La poliangeítis con granulomatosis (GPA) es una enfermedad inflamatoria sistémica; los hallazgos histopatológicos incluyen necrosis tisular, formación de granulomas y vasculitis predominantemente de vasos de pequeño y mediano calibre. Se caracteriza por la presencia en plasma de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3-ANCA). La GPA comúnmente afecta la vía aérea superior, los pulmones y los riñones. El compromiso oftalmológico es una importante causa de morbilidad, ocurriendo aproximadamente en la mitad de los pacientes. La escleritis necrotizante (EN) es una manifestación infrecuente y grave de la GPA. Las complicaciones de la EN son la perforación ocular y pérdida de la visión. El tratamiento de inducción consiste en esteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida o rituximab). El objetivo de este trabajo es describir 3 casos de GPA con EN como manifestación clínica rara y dominante.

## Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic inflammatory disease; histopathologic features often include necrosis, granuloma formation, and vasculitis of small-to-medium size vessels. It's characterized by the presence of anti-neutrophil cytoplasm directed against proteinase 3 (PR3-ANCA). The GPA commonly affects the upper airways, lungs and kidneys. Ophthalmological involvement is an important cause of morbidity in GPA, occurring in approximately in one-half of patients. Necrotizing scleritis is a rare and severe form of ocular manifestation in GPA. Complications are ocular perforation and loss of vision. Induction therapy involves steroids and immunosuppressants (cyclophosphamide or rituximab). The aim of this study is to describe 3 cases of GPA with necrotizing scleritis as a rare and dominant clinical manifestation.

## Introducción

La GPA es una entidad nosológica caracterizada por una inflamación granulomatosa y necrotizante que compromete usualmente el tracto respiratorio superior e inferior, y vasculitis que afecta predominantemente vasos de pequeño y mediano calibre. Junto a la poliangeítis microscópica y la poliangeítis con granulomatosis eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss) conforman el grupo de las vasculitis asociadas a ANCA<sup>1</sup>.

La GPA se caracteriza por la presencia de PR3-ANCA en el 80-90% de los pacientes; estos anticuerpos tendrían un rol central en su patogénesis aunque no son esenciales para causar la enfermedad<sup>2</sup>.

El compromiso oftalmológico es una importante causa de morbilidad, ocurriendo en el 50-60% de los pacientes con GPA. La afección de la órbita (15%) es la manifestación ocular más frecuente. Sin embargo, la GPA puede afectar cualquier estructura del ojo, entre ellos la esclera<sup>2-5</sup>.

La escleritis en general es la tercera manifestación ocular de la GPA (7%) y la primera al momento del comienzo de la enfermedad (10% de los casos)<sup>2,6</sup>. Sin embargo la forma necrotizante es un hallazgo infrecuente, grave y requiere de un diagnóstico oportuno y de un tratamiento inmunosupresor sistémico urgente por el riesgo de perforación ocular y pérdida de la visión.

A continuación presentamos tres pacientes con EN como manifestación dominante de la GPA atendidos en nuestro hospital.

## Caso 1

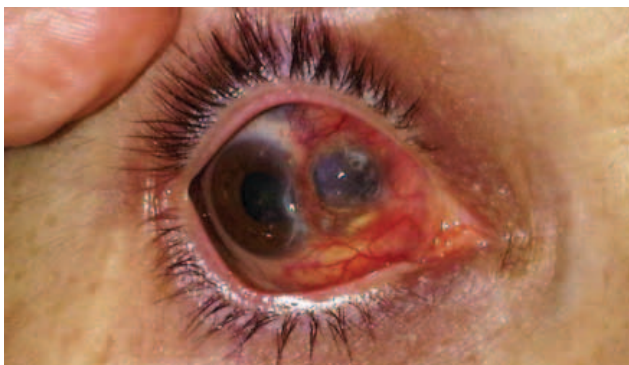
Mujer de 54 años de edad que consultó en julio de 2011 por enrojecimiento y dolor en su ojo derecho de dos meses de evolución. Tenía diagnóstico de GPA desde el año 2007, por lo cual había recibido esteroides y ciclofosfamida por vía endovenosa durante un año.

Al examen oftalmológico, la visión mejor corregida era de 3/10 en el ojo derecho (OD) y 6/10 en el ojo izquierdo.

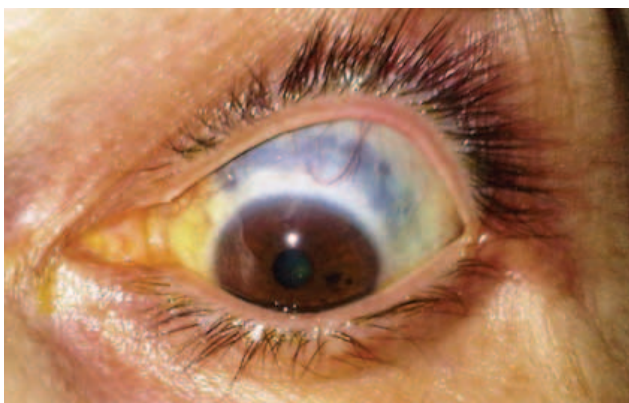
## Correspondencia

E-mail: sebastianamunoz@icloud.com

do (OI), la presión intraocular de 6 mmHg en el OD y 12 mmHg en el OI y mediante la lámpara de hendidura se apreciaba en el OD un sector de adelgazamiento escleral, con esclera azulada en el sector superior mientras que en el sector nasal tenía escleritis necrotizante activa con enrojecimiento y protrusión de tejido uveal (Figura 1). En el OI se observaron zonas de adelgazamiento escleral sin signos de inflamación activa (Figura 2). La córnea era clara con un leucoma en el sector superior y tenía +1 de células en la cámara anterior con sinequias posteriores y catarata nuclear leve. En el fondo de ojo había una vitreítis leve con una membrana prerretinal macular, sin signos de vasculitis. Comenzó tratamiento con esteroides y ciclofosfamida, administrándose esta última inicialmente en pulsos endovenosos y luego, por falta de respuesta, por vía oral. Completó 6 meses de inducción con ciclofosfamida y continuó el tratamiento de mantenimiento con esteroides en bajas dosis y azatioprina. No se observaron signos de reactivación de la escleritis durante el seguimiento (26 meses).



**Figura 1.** (Caso 1). Escleritis necrotizante en actividad en ojo derecho.



**Figura 2.** (Caso 1). Escleritis necrotizante inactiva en ojo izquierdo.

## Caso 2

Mujer de 55 años de edad que consultó en diciembre de 2010 por enrojecimiento y dolor en el OD de un mes de evolución. Tenía diagnóstico de GPA desde el año 1998 y fue tratada con esteroides y ciclofosfamida por dos años.

Al examen oftalmológico, la agudeza visual era de 3/10 en el OD y amaurosis en el OI, la presión intraocular de 12 mmHg en ambos ojos y mediante la lámpara de hendidura se apreciaba en el OD una escleritis necrotizante en el sector inferior, la córnea estaba clara, sin inflamación intraocular y presentaba una catarata nuclear (Figura 3). El OI tenía leucomas periféricos y adelgazamiento escleral sin signos de actividad inflamatoria. En el fondo de ojo se observó palidez del nervio óptico izquierdo, interpretándose como neuritis óptica. Realizó tratamiento de inducción con esteroides y ciclofosfamida en pulsos endovenosos mensuales y luego continuó con esteroides a bajas dosis y azatioprina. El cuadro ocular resolvió rápidamente. No se observaron signos de reactivación de la escleritis durante el seguimiento (20 meses).



**Figura 3.** (Caso 2). Escleritis necrotizante activa.

## Caso 3

Hombre de 39 años de edad que consultó en julio de 2010 por disminución de la visión, enrojecimiento y dolor ocular bilateral.

Al examen oftalmológico, tenía amaurosis en el OD y visión de proyección luminosa en el OI. En la lámpara de hendidura se apreciaba neovascularización corneal, sinequias posteriores en 360 grados bilaterales, y rubeosis, discoria y catarata en el OD. La esclera estaba roja y necrótica en ambos ojos (Figura 4). En el fondo de ojo tenía desprendimiento de retina bilateral. Además presentaba nariz en silla de montar, lesiones granulomatosas en

macizo facial (biopsia con granulomas no caseificantes, ausencia de células neoplásicas y directo y cultivos negativos para bacterias, micobacterias y hongos negativos); los ANCA fueron negativos. Se realizó diagnóstico de GPA y fue tratado con esteroides, ciclofosfamida y múltiples cirugías por sus desprendimientos de retina. Ambos ojos terminaron en ptosis bulbi. El seguimiento se realizó por 14 meses.



**Figura 4.** (Caso 3). Escleritis necrotizante activa bilateral.

## Discusión

Los signos de inflamación ocular puede ocurrir en forma aislada o en el contexto de otras manifestaciones sistémicas de la GPA, sea en las formas localizadas o generalizadas de la enfermedad (Tabla 1)<sup>7</sup>. La morbilidad causada por el compromiso ocular puede llegar a ser grave, y la pérdida de la visión ocurrir hasta en el 8% de los casos<sup>7</sup>.

Conjuntivitis	Vasculitis retiniana
Granuloma retroorbitario	Desprendimiento de retina
Hemorragias subconjuntivales	Oclusiones arteriales retinianas
Epiescleritis	Inflamación orbitaria
Escleritis	Celulitis orbitaria
Queratitis ulcerativa periférica	Obstrucción del sistema lacrimonasal
Uveítis	Neuritis óptica

**Tabla 1.** Manifestaciones oculares de la poliangeítis con granulomatosis.

En el 8-16% de los pacientes, la afección ocular es la primera manifestación de la GPA, pudiendo, en la mayoría de los casos, evolucionar a una enfermedad sistémica<sup>8,9</sup>.

La escleritis es la inflamación que involucra todo el espesor de la pared escleral. Es una afección ocular grave y puede, en su evolución, llevar a la ceguera. La clínica se caracteriza por disminución de la visión, ojo rojo y dolor

ocular severo que característicamente suele empeorar a la noche y despertar al paciente<sup>10</sup>.

El sistema de clasificación propuesto por Watson y Heyreh divide a las escleritis en anterior y posterior dependiendo de la localización anatómica de la lesión (anterior o posterior a la inserción de los músculos rectos oculares respectivamente). A su vez, la escleritis anterior se divide en difusa, nodular y necrotizante. Esta última típicamente se manifiesta con inflamación y dolor ocular (ojo rojo), pero en raros casos puede presentarse con progresivo afinamiento de la esclera sin inflamación, cuadro conocido como *escleromalacia perforans*<sup>11</sup>.

En la escleritis necrotizante se observan áreas de vasculitis severa que involucran los plexos vasculares superficiales y profundos epiesclerales que conducen al cierre de los capilares y a la isquemia tisular y posterior necrosis escleral exponiendo el tejido uveal. A pesar del adelgazamiento de la esclera, las perforaciones son infrecuentes. La intensa inflamación vascular puede comprometer a los tejidos circundantes llevando a complicaciones como queratitis, úlcera de córnea, uveítis y glaucoma<sup>8,9</sup>.

El tratamiento de la escleritis necrotizante, independientemente del resto de las manifestaciones sistémicas, por su gravedad y elevada morbilidad ocular sigue los mismos principios que la GPA generalizada o severa<sup>12</sup>. La fase de inducción (3-6 meses) consiste en la combinación de esteroides (endovenosos y orales) y ciclofosfamida preferentemente en pulsos endovenosos hasta alcanzar la remisión clínica. Como alternativa, el rituximab demostró ser no inferior a la ciclofosfamida en el tratamiento de inducción con menor toxicidad<sup>13,14</sup>. Ante casos refractarios, la ciclofosfamida por vía oral y el rituximab son alternativas eficaces y seguras<sup>15-17</sup>. Una vez lograda la remisión clínica, la fase de mantenimiento puede realizarse con azatioprina, metotrexato, leflunomida o rituximab<sup>12,15,18</sup>.

Es importante remarcar que el tratamiento tópico con esteroides no resuelve los casos de escleritis, y en la variante necrotizante la inyección subconjuntival de esteroides (triamcinolona) está contraindicada por el incremento del riesgo de perforación ocular<sup>19,20</sup>.

El tratamiento quirúrgico de las complicaciones inflamatorias puede ser necesario durante el proceso agudo para reparar la ruptura de la integridad del globo ocular cuando la perforación de la esclera ya ocurrió o eventualmente para prevenirla (injerto de esclera o córnea)<sup>10,21</sup>.

## Conclusiones

La escleritis necrotizante es una manifestación infrecuente y grave de la GPA, que puede evolucionar a la pérdida

visual de los pacientes si no son diagnosticados y tratados adecuadamente.

El tratamiento debe incluir esteroides y ciclofosfamida o rituximab durante la fase de inducción de la remisión.

El tratamiento con esteroides tópicos o en inyección subconjuntival no suelen ser eficaces, siendo este último potencialmente peligroso por el riesgo de perforación ocular.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses al momento de la redacción del artículo científico.

## Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1-11.
2. 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.
3. Isa H, Lightman S, Pusey CD, Taylor SR. Ocular Manifestations of Wegener's Granulomatosis. *Expert Rev Ophthalmol* 2011; 6:541-555.
4. Joshi L, Hamour S, Salama AD, Pusey CD, Lightman S, Taylor SR. Renal & ocular targets for therapy in Wegener's granulomatosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8:70-79.
5. Orden AO, Muñoz SA, Basta MC, Allievi A. Clinical features and outcomes of 37 argentinian patients with severe granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis). *J Clin Rheumatol* 2013; 19(2):62-66.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-498.
7. Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28(5):1025-1032.
8. Pakrou N, Selva D, Leibovich I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestation and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35(5):284-292.
9. Fortney AC, Chodosh J. Conjunctival ulceration in recurrent Wegener granulomatosis. *Cornea* 2002; 21(6):623-624.
10. Sims J. Scleritis: presentations, disease associations and management. *Postgrad Med J* 2012; 88:713-718.
11. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(3):163-191.
12. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-317.
13. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3):211-220.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3):221-232.
15. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3770-3778.
16. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1540-1547.
17. Onal S, Kazocoglu 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; 16:230-232.
18. Charles P, Néel A, Tieulié N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology* 2014; 53(3):532-539.
19. Sohn EH, Wang R, Read R, et al. Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for non-necrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology* 2011; 118(10):1932-1937.
20. Fraunfelder FT, Watson PG. Evaluation of eyes enucleated for scleritis. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:227-230.
21. Soong HK, Farjo AA, Katz D, Meyer RH, Sugar A. Lamellar corneal pach grafts in the management of corneal melting. *Cornea* 2000; 19:126-134.