

Queratoconjuntivitis seca como manifestación ocular de la enfermedad del injerto contra el huésped

P. Verdaguer
AM. Piñero
V. Charoenrook

Licenciados en
Medicina

Resumen

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es la principal complicación de los trasplantes de células hematopoyéticas. La incidencia de afectación a nivel ocular es variable y su presencia se considera un marcador de enfermedad severa y de mal pronóstico. La queratoconjuntivitis seca (QCS) es la complicación más frecuente de la fase crónica, generalmente es grave y su tratamiento es complejo tal y como muestra nuestro caso.

Resum

La malaltia de l'injert contra l'hoste és la principal complicació dels trasplantaments de cèl.lules hematopoètiques. La incidència d'afectació a nivell ocular és variable i la seva presència es considera un marcador de malaltia greu i de mal pronòstic. La queratoconjuntivitis seca és la complicació més freqüent en la fase crònica, generalment és greu i el seu tractament és complex tal i com mostra el cas presentat.

Summary

Graft versus host disease (GVHD) is a major complication of the bone marrow transplantation. The incidence of ocular manifestation is variable and its presence is considered as a marker of poor prognosis and severe disease. Keratoconjunctivitis sicca is the most frequent complication in the chronic phase and is usually severe with a complex treatment as it is shown in the following case.

Caso clínico

Paciente varón de 24 años de edad que consulta en nuestro servicio por un cuadro de sequedad ocular con sensación de arenilla en los dos ojos, epífora, dolor intenso, escozor y blefarospasmo. Entre los antecedentes personales, destaca el de la Enfermedad de Hodgkin diagnosticada en estadio clínico IV B a los 18 años. El tratamiento que se le practicó, tras el acondicionamiento oportuno, fue un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos que presentó actividad durante dos años. Posteriormente, después de recaer en la enfermedad y haber administrado quimioterapia y radioterapia, se le realizó un trasplante de médula ósea alogénico

de una hermana altamente compatible. A los pocos días del mismo se le manifestó con afectación cutánea, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y fue tratado con corticoides y ciclosporina A durante 10 meses. El último fármaco se retiró por desencadenar una insuficiencia renal. Un año después y en su forma crónica, reapareció la misma enfermedad pero con alteraciones a nivel hepático y ocular.

No refiere otros antecedentes personales y familiares de interés.

En la exploración oftalmológica la agudeza visual con corrección es para el ojo derecho (OD) de 0,4 J2 y de 0,2 J3 para el ojo izquierdo (OI).

Correspondencia:
Paula Verdaguer Agustí
Muntaner 314
08021 Barcelona
E-mail: pverdaguer@
barraquer.com

En los anexos oculares se observan secreciones de color blanco amarillentas. En el segmento anterior de ambos ojos destaca una discreta hiperemia conjuntival, una marcada reducción del menisco lagrimal con mucosidad excesiva y una córnea brillante y transparente con epiteliopatía y queratitis puntata superficial difusa que tiñe con fluoresceína. En el OD se objetiva un leucoma paracentral inferonasal y en el OI se observa un pequeño defecto epitelial central (Figura 1). El resto de la exploración del segmento anterior, el segmento posterior y la tensión ocular están dentro de la normalidad.

Como prueba complementaria se realiza un Test de Schirmer que para el OD es de 1mm en 5 minutos y para el OI de 2mm en 5 minutos.

Se diagnostica el caso como de queratoconjuntivitis seca (QCS) en ambos ojos por EICH.

El tratamiento inicial que se le realiza consiste en insertar taponos lagrimales en ambos ojos con el objetivo de retener la poca lágrima que se produce. Se instaura una terapia a base de metilprednisona tópica sin conservantes 3 veces/día, colirio ofloxacino al 0,3% tópico 4 veces/día, suero autólogo tópico al 20% cada hora y pomada tobramicina por la noche.

El OI, se ocluye con un vendaje compresivo durante dos días por el defecto epitelial corneal que presenta y posteriormente, se instaura la terapia mencionada.

La evolución del cuadro es muy lenta y tórpida con episodios de aumento y disminución de la patología que se van tratando con pequeñas variaciones en el tratamiento antes mencionado, suprimiendo o añadiendo fármacos en función del estado de la queratopatía puntata superficial y de los distintos defectos epiteliales que se producen como consecuencia de ella.

Un mes después, al persistir las lesiones corneales y presentarse microfilamentos en los dos ojos se añade al tratamiento anterior ciclosporina A al 0.05% tópica 3 veces/día, N- acetilcisteína al 5% tópica 3 veces/día, pilocarpina clorhidrato (Salagen) (5 mg) 1 comp. vía oral 3 veces/día y se va disminuyendo progresivamente la dosis de metilprednisona tópica para evitar sus efectos secundarios.

A los seis meses del inicio del cuadro, el OI está completamente sano, a diferencia del OD que presenta una queratopatía puntata superficial en el tercio inferior y central y algunos microfilamentos (Figura 2). El tratamiento que se pauta es: suero autólogo cada hora, lágrima artificial gel por la noche, N- acetilcisteína al 5% tópica 4 veces al día en OD, fluorometolona tópica 1 vez al día en OD y pilocarpina clorhidrato 5 mg 3 veces al día vía oral. Se le suspende la N-acetilcisteína tópica por intolerancia.

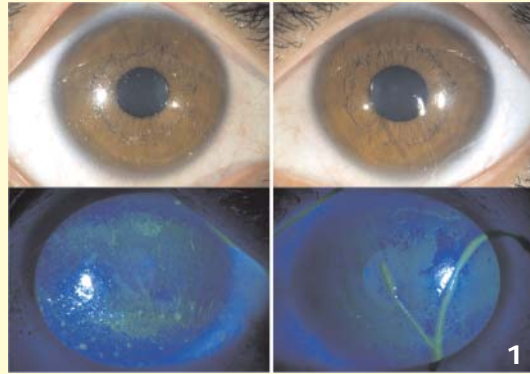


Figura 1. Segmento anterior de ambos ojos con tinción de fluoresceína y sin ella. Se aprecia una discreta hiperemia conjuntival, una córnea con epiteliopatía y queratitis puntata superficial difusa que tiñe con fluoresceína (imagen inferior) y una reducción del menisco lagrimal con mucosidad excesiva

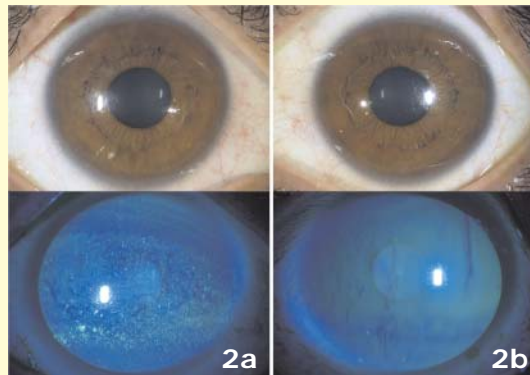


Figura 2a y 2b. A los seis meses: 3a. El OD presenta una queratitis puntata superficial con algunos microfilamentos. 3b. El OI no presenta lesiones corneales aunque si que se observa una rápida rotura de la película lagrimal

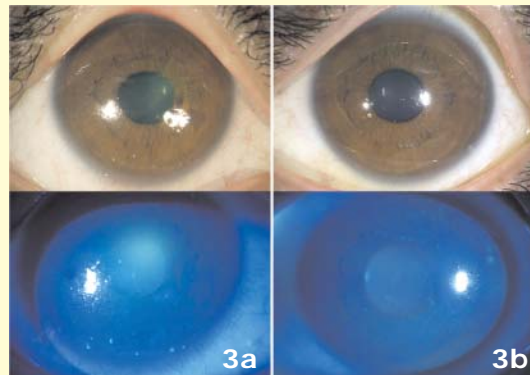


Figura 3a y 3b. Al año de la consulta: 3a. El OD presenta una mínima queratitis puntata superficial en tercio inferior. 3b. El OI presenta una córnea brillante y transparente que no tiñe con fluoresceína

Al año de la consulta la AVCC en OD es de 0.6 J1 y en OI de 0.9 J1. El examen oftalmológico nos muestra un OD con una leve queratitis puntata superficial, sin hiperemia conjuntival y un OI sin lesiones corneales (Figura 3). La tensión ocular es normal en ambos ojos. El paciente sigue con el último tratamiento prescrito.

Discusión

La EICH es la complicación más frecuente y temible del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Las citoquinas (IL, IFN, TNF, entre otras), al reconocer como extraños antígenos de histocompatibilidad del receptor, son responsables junto con los linfocitos T citotóxicos de la agresión de los diversos órganos diana de esta enfermedad.

Se reconocen dos formas clínicas de EICH, aguda y crónica (>6 meses TPH alogénico).

La incidencia de afectación ocular en la EICH es variable según las distintas series estudiadas, llegando a alcanzar hasta el 81,8% de los casos. La presencia de signos oculares se considera un marcador de enfermedad severa y de mal pronóstico.

Las complicaciones oculares pueden dividirse según aparezcan en la fase aguda (preoces) o en la fase crónica (tardías). En la fase crónica la principal complicación ocular es la QCS tal y como muestra nuestro caso. El mecanismo patogénico implicaría a los linfocitos CD4+ donantes que activarían los fibroblastos, los cuales sintetizarían un exceso de matriz extracelular resultando en una excesiva fibrosis intersticial con una pérdida progresiva de funcionalidad de la glándula lagrimal. La disfunción de las glándulas de Meibomio, la conjuntivitis estéril, el lagofthalmos cicatricial, la ulceración corneal prolongada, la degeneración corneal calcárea, la iritis, el edema del nervio óptico, las cataratas y la retinopatía isquémica multifocal son algunas de las múltiples complicaciones que se pueden producir en esta situación¹.

En el tratamiento de la QCS por EICH, dependiendo de la gravedad de los hallazgos, inicialmente se prescriben soluciones de lágrimas artificiales de distintas viscosidades que ayudan a hidratar y lubricar la superficie ocular. Si reemplazando la lágrima no es suficiente, hay que tratar de mantenerla en la superficie del ojo, ocluyendo los puntos lagrimales.

Otra opción terapéutica es el suero autólogo tópico, ya que tiene el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de transformación beta (TGF beta) y la vitamina A que potencian la proliferación, la migración y la diferenciación de las células epiteliales de la superficie ocular. Es eficaz y necesario en afección severa^{2,3}. Así lo mostramos en nuestro caso.

El tratamiento con antiinflamatorios para controlar esta enfermedad es muy importante. Actualmente hay 2 grupos de fármacos que utilizamos para lograr este objetivo. El primer grupo son los corticoides, la

finalidad de los cuales es bloquear la inflamación. El segundo grupo son los inmunomoduladores, tales como el tacrolimus y la ciclosporina A tópica al 0,05. Está claramente indicada en el control de cuadros de ojo seco severo con componente inflamatorio de base⁴.

La N-Acetilcisteína al 5-10% tópica evita la formación de las placas de mucina y de los filamentos. Los antibióticos tópicos, el ácido retinoico, los recubrimientos conjuntivales y/o autotrasplantes conjuntivales, las lentes de contacto terapéuticas, la oclusión del ojo afecto, los trasplantes de membrana amniótica y las queratoplastias son tratamientos que se pueden utilizar en función del caso tratado⁵.

Los comprimidos orales de Pilocarpina clorhidrato, un parasimpaticomimético, se utilizan también para el tratamiento de sequedad ocular, ya que a dosis adecuadas aumentan la secreción de las glándulas exocrinas lagrimales.

En el momento actual hay otras opciones terapéuticas en estudio. Algunas de ellas son el Rebamipide (OPC 12759) y los suplementos nutricionales con ácidos grasos poliinsaturados, entre muchas otras.

En conclusión, la afectación ocular que produce la EICH es crónica, generalmente severa y requiere más de un tratamiento. Con conocimiento y buen criterio se pueden conseguir resultados muy óptimos tal y como hemos observado en el caso presentado.

Bibliografía

1. David Díaz-Valle, José M. Benítez del Castillo. Enfermedad injerto contra huésped. Superficie Ocular. *Sociedad Española de Oftalmología* 2004;264-7.
2. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watarabe Ret al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(7):579-83.
3. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogenic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007; 26:861-3.
4. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea* 2006;25(6):635-8.
5. Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(6):503-7.