

Granulocitoaféresis en Behçet ocular: 4 años de tratamiento de mantenimiento

O. Garcia-Garcia²
JC. Mesa¹
A. Vidaller¹
J. Muñoz Sánchez¹
D. Maidana²
J. Arruga¹

¹Doctor en Medicina
²Licenciado
en Medicina
Servicio
de Oftalmología
Hospital Universitari
Bellvitge
L'Hospitalet
de Llobregat
Barcelona

Correspondencia:
Olga Garcia Garcia
Hospital Universitari Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08907 Hospitalet de Llobregat,
Barcelona
E-mail: 23221ogg@comb.es

Resumen

Introducción: Evaluación de la respuesta al tratamiento de mantenimiento con granulocitoaféresis (GCAP) en pacientes con enfermedad de Behçet (EB) ocular resistente al tratamiento con inmunosupresores (prednisona, ciclosporina, azatioprina o micofenolato mofetilo); en los cuales el tratamiento de inducción con dicha técnica había sido satisfactorio. **Material y métodos:** Estudio prospectivo de tres pacientes, realizado en un hospital universitario de tercer nivel. Se realizaba una GCAP extracorpórea mediante una columna rellena con gránulos de acetato de celulosa (Adacolumn®, JIMRO, Takasaki, Japón). Tras el tratamiento de inducción se continuó con tratamiento de mantenimiento de una sesión mensual durante 4 años. En cada sesión se controlaba la agudeza visual (AV) mediante la escala logMAR, el grado de inflamación intraocular y las dosis de tratamiento inmunosupresor.

Resultados: La dosis promedio de prednisona se mantuvo estable en un caso y se redujo en los otros dos. El número de recidivas disminuyó en los 3 casos. La agudeza visual se mantuvo estable en dos casos, a pesar de haber tenido alguna recidiva; y mejoró en un caso. No hubo efectos secundarios ni reacciones adversas.

Conclusión: El tratamiento de mantenimiento con GCAP es una buena opción terapéutica en la EB ocular refractaria al tratamiento médico que ha permitido evitar recidivas a pesar de la reducción de las dosis totales de cortisona.

Resum

Introducció: Avaluació de la resposta al tractament de manteniment amb granulocitoaféresi (GCAP) en pacients amb malaltia de Behçet (MB) ocular resistent al tractament amb immunosupressors (prednisona, ciclosporina, azatioprina o micofenolat mofetil); en els quals el tractament d'inducció amb l'esmentada tècnica havia estat satisfactori.

Material i mètodes: Estudi prospectiu de tres pacients, realitzat en un hospital universitari de tercer nivell. El procediment va consistir en realitzar una GCAP extracorpórea mitjançant una columna de grànuls d'acetat de cel·lulosa (Adacolumn®, JIMRO, Takasaki, Japó). Després del tractament d'inducció es va continuar amb tractament de manteniment d'una sessió mensual durant 4 anys. En cada sessió es controlava l'agudeza visual (AV) mitjançant l'escala logMAR, el grau d'inflamació intraocular i les dosis de tractament immunosupressor.

Resultats: La dosi promig de prednisona es va mantenir estable en un cas i es va reduir en els altres dos. El nombre de recidives va disminuir en els 3 casos. L'AV es va mantenir estable en dos casos, a pesar d'haver patit alguna recidiva; i va millorar en un cas. No hi va haver efectes secundaris ni reaccions adverses.

Conclusió: El tractament de manteniment amb GCAP és una bona opció terapèutica en la MB ocular refractaria al tractament mèdic que ha permès evitar recidives a pesar de la reducció de les dosis totals de cortisona.

Summary

Introduction: To assess granulocyte apheresis (GCAP) as maintenance treatment in patients with Ocular Behçet's Disease (BD) resistant to immunosuppressive therapy (prednisone, cyclosporin, azathioprine or mycophenolate mofetil), in those cases where the induction treatment was satisfactory.

Methods: Prospective observational study of three cases, carried out in a university centre. The intervention procedure consisted of an extracorporeal GCAP using a column filled with cellulose acetate beads (Adacolumn, JIMRO, Takasaki, Japan). After induction treatment the patients underwent a schedule of therapy of a session per month for four years. Visual acuity (logMAR), degree of intraocular inflammation and doses of immunosuppressive therapy were measured and observed every month.

Results: Treatment with prednisone was reduced in all three cases. The Number of relapses reduced in two cases and were avoided in one. Visual acuity was maintained in two cases and improved in one. There were neither side effects nor adverse reactions.

Conclusions: GCAP has shown to be a safe and effective maintenance treatment in cases of ocular Behçet's disease refractory to medical treatment. It has permitted the avoidance of relapses with a reduction of the average dose of cortisone.

Objetivo

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis multisistémica de etiología desconocida que afecta principalmente a los sistemas ocular, mucocutáneo, vascular, articular y nervioso central. En la inmunopatogenia de esta enfermedad, se ha demostrado la existencia de hiperactividad de la función granulocítica, incremento en el número de granulocitos, concentración elevada de células inflamatorias en la pared vascular y los tejidos adyacentes y apoptosis¹.

La afección oftalmológica más característica es una vasculitis retiniana oclusiva, crónica y recidivante, de mal pronóstico visual.

El tratamiento actual se basa en la inmunosupresión. La gravedad de esta vasculitis obliga a utilizar corticosteroides y dos o más fármacos inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, azathioprina o micofenolato mofetilo) para evitar recidivas^{1,2}.

La granulocitoaféresis (GCAP) con acetato de celulosa es una nueva técnica que ha tenido resultados esperanzadores en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, tales como la colitis ulcerosa³, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide⁴ y la EB^{5,6}. El mecanismo de acción implicado es una disminución selectiva del número de granulocitos y monocitos y una inmunomodulación de diversas citocinas (IL-1, IL-8, IL-4, IL-10 y TNF- α); la acción conjunta de estos factores reduce la inflamación en los órganos afectados⁷.

Dada la buena respuesta al tratamiento de inducción de tres pacientes con EB ocular⁸ definida según los criterios internacionales¹, refractaria al tratamiento médico máximo, y puesto que seguían requiriendo tratamiento coadyuvante al tratamiento médico convencional, se decidió iniciar GCAP como tratamiento de mantenimiento. El objetivo era usar el efecto antiinflamatorio de la GCAP, basándonos en la efectividad y seguridad del tratamiento descritas en otras enfermedades autoinmunitarias⁹⁻¹¹, con el fin de reducir los requerimientos de prednisona a dosis más tolerables¹², sin que ello provocara una recidiva de la inflamación intraocular.

Material y métodos

Estudio prospectivo de tres pacientes con buena respuesta al tratamiento de inducción con GACP, a pesar del cual siguen requiriendo tratamiento coadyuvante para conseguir reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día (dosis considerada como

no tolerable como tratamiento de mantenimiento de larga evolución).

Las sesiones de GCAP, técnica de aféresis extracorpórea, fueron realizadas por personal formado y especializado en el procedimiento. El acceso venoso se realizó a través de las venas antecubitales del paciente; la velocidad de flujo del circuito fue de 30 ml/min y el tiempo empleado en cada aféresis fue de 60 minutos. Una vez finalizado el tratamiento de inducción, se siguió con un tratamiento de mantenimiento de una aféresis mensual, controlándose en cada sesión la AV según el logMAR, el grado de inflamación intraocular mediante biomicroscopia y funduscopia y se reguló la dosis de prednisona en función de la respuesta a la GCAP. Esta pauta terapéutica se seleccionó basándonos en experiencias anteriores con otras enfermedades autoinmunitarias¹⁰.

Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student para datos apareados. En todos los casos se solicitó el consentimiento previo al paciente.

Caso 1

Mujer de 26 años con diagnóstico de EB en 1996 tras un brote de vasculitis retiniana bilateral, eritema nodoso en extremidades inferiores y antecedentes de aftas orales recidivantes. Se inició el tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día y ciclosporina a 5 mg/kg/día, con buena respuesta inicial. Tras varias recidivas de vasculitis retiniana se añadió azathioprina y se realizó una fotocoagulación panretiniana en ambos ojos debido a una importante isquemia retiniana periférica.

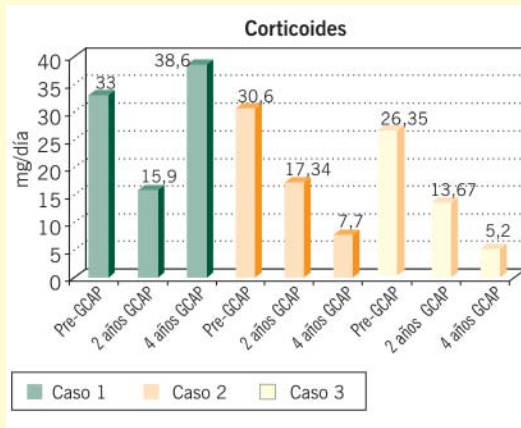
Antes de iniciar el tratamiento con GCAP requería tratamiento de mantenimiento de 22,5 mg/día de prednisona oral, 300 mg/día de ciclosporina y 2000 mg/día de micofenolato mofetilo. Los cuatro últimos años previos al inicio de GCAP presentaba una media de 11 brotes anuales de uveítis posterior. En el momento de iniciar el tratamiento con GCAP, la AV era de 0,9 en el ojo derecho (OD) y >1 en el ojo izquierdo (OI) (AV máxima que se consiguió en cada ojo desde la aparición de la enfermedad, la paciente estaba sin brote).

Caso 2

Mujer de 30 años con diagnóstico de EB en marzo de 2002 por vasculitis retiniana en ambos ojos, aftas orales, eritema nodoso en extremidades inferiores y tromboflebitis superficial en la pierna izquierda. Se inició el tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona.

A pesar del tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona, no fue posible reducir la dosis de prednisona a menos de 25 mg/día. La paciente rechazó el tratamiento con ciclosporina y azatioprina y presentó ocho recidivas de uveítis posterior en ambos ojos durante el 2002 (una recidiva mensual).

Figura 1.
Promedio de cortisona necesaria 4 años antes y 4 años durante GCAP de mantenimiento



Ante la falta de control del cuadro clínico, se decidió iniciar el tratamiento con GCAP con una AV de 0,3 en el OD y 0,1 en el OI, y 50 mg/día de prednisona. Al iniciarse la GCAP presentaba un brote de uveítis posterior en OD con edema macular y vasculitis.

Caso 3

Hombre de 24 años diagnosticado de EB en 1997 tras padecer panuveítis en ambos ojos y aftas genitales y orales recidivantes. Se inicia el tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona y 5 mg/kg/día de ciclosporina. Un edema macular en el ojo izquierdo requirió triamcinolona subtenoniana que produjo un glaucoma, el cual sólo se controló con una trabeculectomía. En 1999 tuvo que añadirse azatioprina al tratamiento, pero las recidivas continuaron a pesar del tratamiento con 35 mg/día de prednisona, 200 mg/día de ciclosporina y 150 mg/día de azatioprina.

En el momento de iniciarse el tratamiento con GCAP, la AV era de 0,1 en el OD y >1 en el OI y presentaba Tyndall vítreo (1+) en OD.

Resultados

Al finalizar los 4 años de tratamiento de mantenimiento con GCAP, la dosis promedio de prednisona recibida se había reducido en los casos 2 y 3 y había aumentado ligeramente en el caso 1.

En el primer caso, 2 años antes de iniciarse el tratamiento recibía 33 mg/día de prednisona oral como promedio, mientras que durante los 2 primeros años de tratamiento de mantenimiento, la dosis promedio fue de 15,9 mg/día; y los 2 años siguientes la dosis promedio fue de 38,60 mg/día (Figura 1).

En el segundo caso, 2 años antes de iniciarse el tratamiento recibía 30,6 mg/día de prednisona oral; durante los 2 primeros años la dosis promedio fue de 17,34 mg/día; mientras que en los 2 años siguientes fue de 7,70 mg/día (Figura 1).

En el tercer paciente, la dosis previa era de 26,35 mg/día; durante los 2 primeros años de 13,67 mg/día, y durante los 2 años siguientes de 5,20 mg/día (Figura 1).

En cuanto a las recidivas, hubo una reducción en el número de las mismas en los casos 2 y 3. El primer caso, pasó de un promedio de 5 a 2 en el segundo año de mantenimiento de la GCAP, en el tercer año aumentó el número de recidivas, equiparándose a las que tuvo antes del inicio de la aféresis; sin embargo,

Figura 2.
Número de recidivas 4 años antes y 4 años durante GCAP de mantenimiento

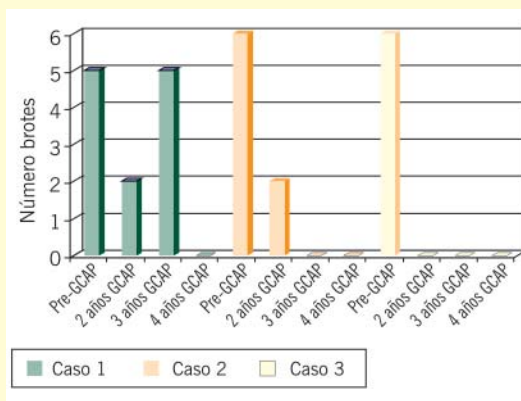
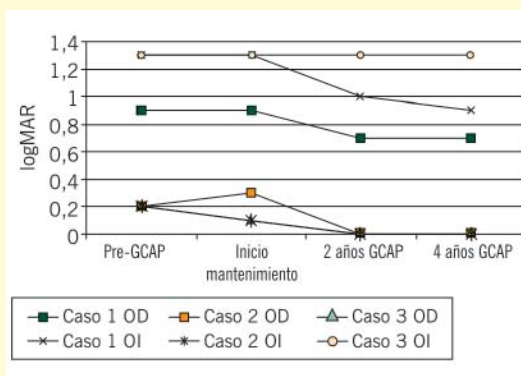


Figura 3.
Evolución AV antes y después del tratamiento de mantenimiento con GCAP



en el último año de mantenimiento no presentó ningún brote; el caso 2 pasó de 6 brotes sin aféresis a 2 brotes los dos primeros años mantenimiento y no presentó brotes los dos últimos años. El caso 3, pasó de tener un total de 6 brotes en los 2 años anteriores al tratamiento con GCAP a ningún brote desde que se inició dicho tratamiento (Figura 2).

La agudeza visual mejoró en todos los pacientes tras 4 años de tratamiento de mantenimiento y se mantuvo estable en 1 ojo a pesar de los brotes que se produjeron (Figura 3).

No se observaron efectos secundarios y el proceso de aféresis fue bien tolerado en todos los casos.

Discusión

Los neutrófilos de pacientes diagnosticados de EB tienen incrementada la producción de superóxidos y reactivada la quimiotaxis, lo cual da lugar a lesiones tisulares¹.

Además, unos niveles elevados de citocinas inflamatorias pueden estar relacionados con la activación de neutrófilos así como de otras moléculas de adhesión en la EB¹³. Algunos autores han descrito un descenso en las citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) y las moléculas de adhesión (L-Selectina) y la generación de antagonistas de los receptores de la interleucina 1 y receptores solubles I y II del TNF α tras la GCAP^{14,15}. Se ha presentado esta deplección de citocinas como el mecanismo de acción de la GCAP en otras enfermedades autoinmunitarias como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, en las cuales se ha administrado este tratamiento y se ha demostrado su eficacia clínica¹⁶.

Nuestros resultados muestran la eficacia clínica de la GCAP como tratamiento de mantenimiento en la EB en un grupo de pacientes especialmente difícil de tratar. Se ha medido dicha eficacia en cuanto a la disminución de la dosis total de fármacos inmunosupresores, sin un aumento del número de recaídas; manteniéndose además la agudeza visual o incluso mejorando hasta situarse en niveles que no se habían alcanzado desde el comienzo de la enfermedad, lo cual podría ser consecuencia de una reducción en la infiltración del tejido de células inflamatorias debido al efecto inmunomodulador de la GCAP.

Es muy conocida la toxicidad relacionada con el uso de corticosteroides o de inmunosupresores. La GCAP es un proceso de filtración sanguínea extracorpóreo caracterizado por su alto nivel de seguridad¹⁷. No hay

constancia de efectos adversos graves ni de muerte alguna en las publicaciones que hacen referencia a la utilización de la GCAP¹⁸.

La GCAP puede constituir una alternativa terapéutica válida que facilite la reducción del tratamiento con inmunosupresores, así como la disminución del número de recaídas, y por lo tanto puede convertirse en un nuevo tratamiento alternativo eficaz para las manifestaciones oculares de EB resistente a corticosteroides e inmunosupresores.

No obstante, para definir la pauta terapéutica adecuada de la GCAP como alternativa para el tratamiento de la EB grave, se requieren más casos, un seguimiento más prolongado y ensayos clínicos controlados.

Bibliografía

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1284-91.
2. Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(12):1107-12.
3. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):28-35.
4. Sanmarti R, Marsal S, Valverde J, Casado E, Lafuente R, Kashiwagi N, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot multicentre trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(9):1140-4.
5. Namba K, Sonoda KH, Kitamei H, Shiratori K, Ariyama A, Iwabuchi K, et al. Granulocytapheresis in patients with refractory ocular Behçet's disease. *J Clin Apher*. 2006;21(2):121-8.
6. Sonoda KH, Inaba S, Ariyama A, Kawano YI, Saniabadi A, Ishibashi T. Therapeutic neutrophil apheresis in patients with ocular Behçet disease. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(2):267-9.
7. Hanai H, Iida T, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Tanaka T, et al. Effects of adacolumn selective leukocytapheresis on plasma cytokines during active disease in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3393-9.
8. Garcia Garcia O, Vidaller Palacin A, Muñoz Sanchez J, Roca Linares G. Granulocito-aféresis en Behçet ocular refractario al tratamiento médico. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004;79(7):335-40.
9. Saniabadi AR, Hanai H, Suzuki Y, Ohmori T, Sawada K, Yoshimura N, et al. Adacolumn for selective leu-

- kocytapheresis as a non-pharmacological treatment for patients with disorders of the immune system: an adjunct or an alternative to drug therapy?. *J Clin Apher*. 2005;20(3):171-84.
10. Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, *et al*. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(2):221-7.
 11. Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Nakashima M, Adachi T, *et al*. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial*. 2003;7(1):48-59.
 12. Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, *et al*.; Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETEC-CU). Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1347-52.
 13. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol*. 2001;46(3):209-33.
 14. Kashiwagi N, Sugimura K, Koizumi H, Yamamoto H, Yoshikawa T, Saniabadi AR, *et al*. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(6):1334-41.
 15. Yamamoto T, Saniabadi AR, Umegae S, Matsumoto K. Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: cytokine profiles and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 (8):719-26.
 16. Andoh A, Tsujikawa T, Inatomi O, Deguchi Y, Hata K, Kitoh K, *et al*. Suppression of inflammatory cytokine secretion by granulocyte/monocyte adsorptive apheresis in active ulcerative colitis. *Ther Apher Dial*. 2005;9(2):123-7.
 17. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, *et al*. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion*. 2004;70(1):36-44.
 18. Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, *et al*. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher*. 2001;16(1):1-9.