

Queratoconjuntivitis vernal grave controlada con omalizumab subcutáneo

Severe vernal keratoconjunctivitis controlled with subcutaneous omalizumab

B. de Frutos Rodríguez¹, G. Biarge Gallardo², S. Elnayef Elsakan³

¹Consorci Sanitari de Terrassa. ²Departamento de uveítis y retina. Consorci Sanitari de Terrassa. ³Departamento de polo anterior. Consorci Sanitari de Terrassa.

Correspondencia:

Beatriz de Frutos Rodríguez

E-mail: bdefrutos2405@gmail.com

Resumen

Introducción: La queratoconjuntivitis vernal es una enfermedad ocular bilateral, recurrente, inflamatoria y de difícil control.

Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente de 14 años que, tras dos años de tratamiento tópico máximo e inmunoterapia subcutánea, persistía con brotes muy sintomáticos que afectaban a su calidad de vida y niveles de IgE elevados. Se decidió administrar omalizumab (300 mg 2 veces al mes).

Conclusiones: Tras 4 meses de tratamiento la calidad de vida y los síntomas han mejorado. El omalizumab como alternativa terapéutica en la queratoconjuntivitis vernal grave es una buena opción en pacientes que no hayan respondido al tratamiento convencional y que presenten aumento de niveles de IgE.

Palabras clave: Queratoconjuntivitis vernal. Alergia. Tratamiento. IgE. Omalizumab.

Resum

Introducció: La queratoconjuntivitis vernal és una malaltia ocular bilateral, recurrent, inflamatòria i de difícil control.

Cas clínic: Es presenta un cas de un pacient de 14 anys que, després de dos anys de tractament tòpic màxim i immunoteràpia subcutània, persistia amb brots molt simptomàtics que afectaven la qualitat de vida i els nivells d'IgE elevats. Es va decidir administrar omalizumab (300 mg 2 cops al mes).

Conclusions: Després de 4 mesos de tractament, la qualitat de vida i els símptomes han millorat. L'omalizumab com a alternativa terapèutica a la QCV greu és una bona opció en pacients que no han respost al tractament convencional i que presenten augment d'IgE.

Paraules clau: Queratoconjuntivitis vernal. Al·lèrgia. Tractament. IgE. Omalizumab.

Abstract

Introduction: Vernal keratoconjunctivitis is a bilateral, recurrent, inflammatory, and difficult-to-control eye disease.

Clinical case: It is presented the case of a 14-year-old patient who, after two years of maximum topical treatment and subcutaneous immunotherapy, persisted with highly symptomatic flare-ups that affected his quality of life and with high IgE levels. It was decided to administer omalizumab (300 mg 2 times a month).

Conclusions: After 4 months of treatment, quality of life and symptoms have improved. Omalizumab as a therapeutic alternative in severe vernal keratoconjunctivitis is a good option in patients who have not responded to conventional treatment with increased IgE levels.

Key words: Vernal keratoconjunctivitis. Allergy. Treatment. IgE. Omalizumab.

Introducción

La queratoconjuntivitis vernal (QCV) es una enfermedad ocular inflamatoria bilateral que cursa en brotes estacionales. Es más frecuente en primavera y verano y suele afectar a varones mayores de 5 años, remitiendo antes de los 20 en el 95% de los casos¹. Afecta párpados, conjuntiva y córnea, llegando a causar en sus formas más graves pérdida de agudeza visual (AV)².

En la patogenia de la enfermedad intervienen mecanismos inmunitarios independientes de inmunoglobulina E (IgE) tanto de tipo celular (T_H1 y T_H2) como mediados por IgE². Por ello, desde el 2005 se ha empezado a emplear como alternativa terapéutica el omalizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a las IgE reduciendo los niveles en sangre y sus efectos inflamatorios sistémicos³. En este artículo se presenta el caso de un niño con QCV grave que remitió con el uso de este fármaco.

Caso clínico

Paciente de 14 años sin antecedentes personales de interés con endotropía acomodativa. Debutó a los 8 años con episodios estacionales de enrojecimiento ocular e intenso picor en ambos ojos (AO). La AV sin corrección era de 1,0 AO y en la biomicroscopía (BMC) presentaba papilas subtarsales y nódulos perilimbares inflamatorios de Horner-Tantras. Se realizó el diagnóstico de QCV y los brotes se fueron controlando con colirio de fluorometolona al 0,1% (1mg/1ml) cada 8 horas en pauta descendente y colirio de ketotifeno 0,25mg/ml cada 12 horas durante un mes. Durante 3 años el paciente se mantuvo estable sin medicación crónica, con tratamiento de rescate de ketotifeno 0,25mg/ml cada 12 horas e hidrocortisona al 0,1% cada 12 horas que utilizaba casi diariamente desde marzo hasta octubre.

A los 11 años, los brotes aumentaron en frecuencia e intensidad. En la BMC aparecieron papilas en empedrado en la conjuntiva tarsal superior (Figuras 1 y 2), numerosos nódulos perilimbares y una epiteliopatía erosiva bilateral. Se intentó controlar con colirio de dexametasona al 0,1% cada 6 horas, antihistamínicos tópicos y gotas lubricantes. A pesar del buen cumplimiento terapéutico no hubo mejoría. Se añadió colirio de ciclosporina al 1% cada 12 horas dos meses sin mejoría. Se cambió por pomada de tacrólimus al 0,02% cada 12 horas y cetirizina 20 mg un comprimido cada 24 horas. Esto controló el brote y mejoró la reacción papilar, la epiteliopatía y los síntomas.

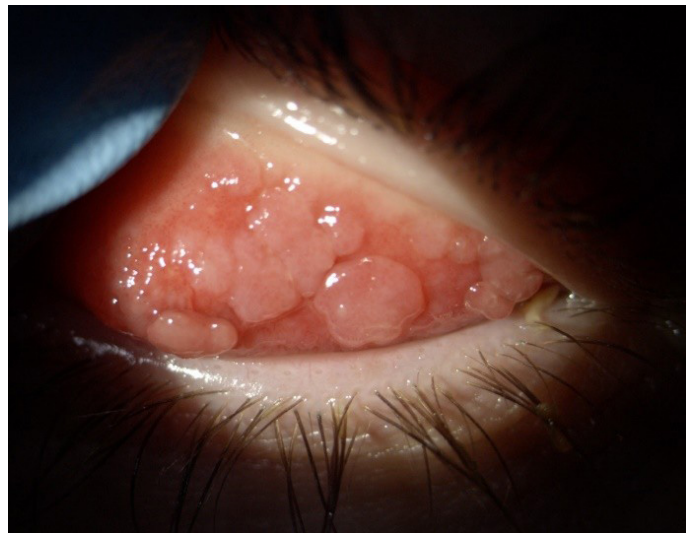


Figura 1. Papilas en empedrado en conjuntiva tarsal superior del ojo derecho.

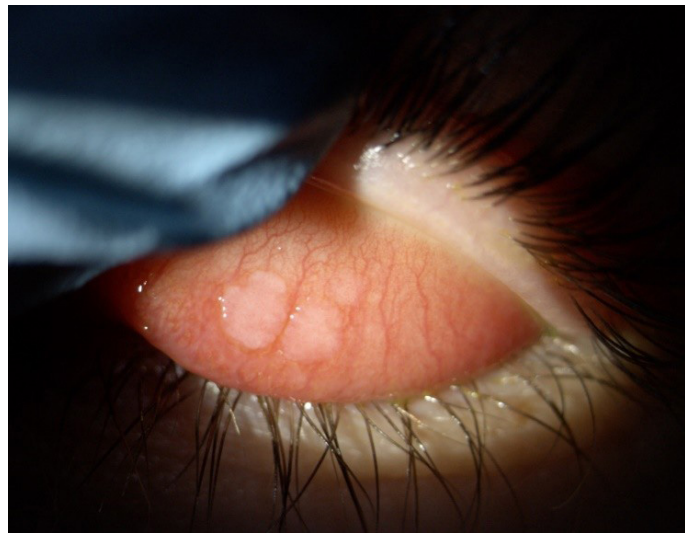


Figura 2. Papilas gigantes subtarsales superiores del ojo izquierdo.

Fue valorado por el Servicio de Alergia del hospital ante el aumento de intensidad, frecuencia y dificultad de manejo de los brotes. Se realizaron análisis sanguíneos (Tabla 1) que mostraron niveles de IgE superiores al rango de la normalidad contra el pino común (*Dermatophagoides pteronnyssinus*) y ácaros del polvo (*D. farinae*) (Figura 3). Se inició inmunoterapia específica subcutánea (sc) mensual, mejorando los síntomas y el número de brotes.

Tabla 1. Valores analíticos de esonofilia y niveles de IgE pre y postratamiento con omalizumab.

Valores normales	Octubre 2011	Junio 2020	Marzo 2023	Septiembre 2024
Eosinófilos [0,2 – 8,4%] [0,15 – 0,6x10 ⁹ /L]	0,2% 0,03 x 10 ⁹ /L	19,2% 1,39 x 10 ⁹ /L	12,7% 1,16 x 10 ⁹ /L	3,5 0,32 x 10 ⁹ /L
Niveles de IgE [0 – 200 IU/mL]	-	> 2500 IU/mL	1486 IU/mL	193 IU/mL

JUNIO 2020 Valores analíticos preinmunoterapia				MARZO 2023 Valores analíticos postinmunoterapia				
Magnitud	Resultat	Unitats	Interval de Referència	Magnitud	Resultat	Unitats	Interval referència	Pat.
Srm-Immunoglobulina E; g Mètode: Electroquimioluminiscència	>2500	U/mL	(0 - 200)	Srm-Immunoglobulina E; g	1486	IU/mL	0 - 200	**
IGE ESPECÍFICA EN SÉRUM Mètode: Fluoroimmunoanàlisi				IGE ESPECÍFICA EN SÉRUM				
Dermatophagoides pteronny sinus IgE; c arb	>100	kU/L		Dermatophagoides pteronny sinus IgE; c arb	>100	kU/L		
Dermatophagoides farinae IgE; c arb	>100	kU/L		Dermatophagoides farinae IgE; c arb	>100	kU/L		
nDer p 1 Àcar (recombinant) IgE; c arb	76.7	kU/L		nDer p 1 Àcar (recombinant) IgE; c arb	92.8	kU/L		
rDer p 2 Àcar (recombinant) IgE; c arb	67.5	kU/L		rDer p 2 Àcar (recombinant) IgE; c arb	50.4	kU/L		
rDer p23, Àcar (recombinant) IgE; c arb	10.7	kU/L		* rDer p23, Àcar (recombinant) IgE; c arb Fluoroimmunoanàlisi	10.4	kU/L		
Valor de Referència IgE Específica :				Valor de Referència IgE Específica :				
< 0.10 kU/L	No es detecta			< 0.10 kU/L	No es detecta			
0.10 - 0.50 kU/L	Molt baix			0.10 - 0.50 kU/L	Molt baix			
0.50 - 2.00 kU/L	Baix			0.50 - 2.00 kU/L	Baix			
2.00 - 15.0 kU/L	Moderat			2.00 - 15.0 kU/L	Moderat			
15.0 - 50.0 kU/L	Alt			15.0 - 50.0 kU/L	Alt			
> 50.0 kU/L	Molt alt			> 50.0 kU/L	Molt alt			

Figura 3. Resultados de laboratorio de análisis clínicos sobre valores de Inmunoglobulina E contra el pino común y los ácaros del polvo antes y después de la inmunoterapia subcutánea.

A los 14 años, en contexto de un nuevo brote de QCV, el paciente presentó una úlcera en escudo en el ojo derecho (OD), de evolución tórpida con tratamiento antibiótico y antiinflamatorio tópico. Se realizaron raspados corneales y conjuntivales sin resultados concluyentes. Se reajustó el tratamiento, consiguiéndose un control parcial con lente de contacto terapéutica, colirio de Tobramicina-Dexametasona 3 mg/ml +1 mg/ml cada 8 horas, Ciclopléjico 10 mg/ml cada 8 horas y Ketotifeno 0,25 mg/ml cada 12 horas, asociando Prednisona 30mg vía oral cada 24 horas en pauta descendente. Tras un mes de tratamiento, el nuevo brote se controló y la úlcera remitió con leucoma residual (Figura 4). De mantenimiento, se mantuvo tratamiento con 5 mg de prednisona oral.

Se repitieron los análisis sanguíneos con persistencia de niveles elevados de IgE (1486 IU/ml) y esonofilia (12,7%) a pesar de la inmunoterapia específica (Tabla 1). Se planteó junto al Servicio de Alergia y Pediatría iniciar tratamiento con omalizumab sc fuera de

**Figura 4.** Leucoma residual tras úlcera en escudo de evolución tórpida en ojo derecho.

guía. Se inició omalizumab 300 mg sc (150 mg en cada brazo), con pauta crónica cada 2 semanas. Se suspendió la prednisona oral y se mantuvo tratamiento tópico con colirio de ketotifeno cada 12

horas, pomada de Oxitetraciclina + hidrocortisona 30 mg/10 mg cada 12 horas, y lágrimas artificiales.

Actualmente, 8 meses después del inicio del omalizumab sc, el paciente se mantiene estable con colirio de ketotifeno cada 12 horas, hidrocortisona al 0,01% cada 12 horas y lágrimas artificiales. Presenta resolución casi completa de los síntomas, una AV de 1,0 AO y en la BMC resolución de los nódulos perilimbares, quedando una reacción papilar leve en conjuntiva tarsal superior de AO (Figuras 5, 6, 7 y 8).



Figura 5. Leve reacción papilar subtarsal superior residual del ojo derecho tras 4 meses de tratamiento con omalizumab subcutáneo.

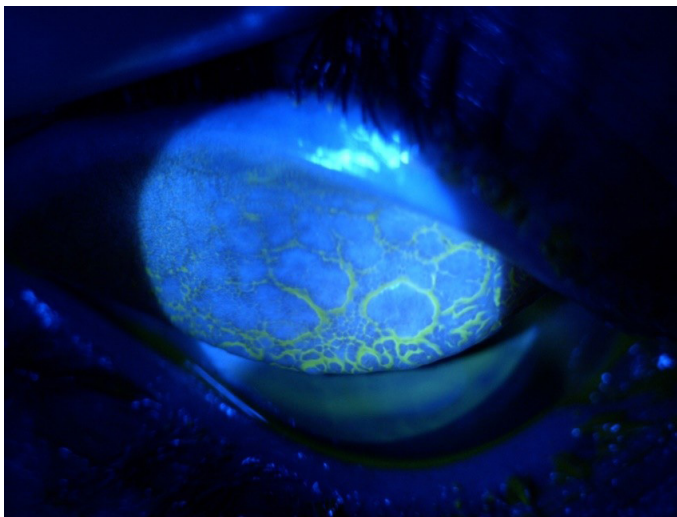


Figura 6. Remanso de fluoresceína en los bordes de las papilas gigantes residuales del ojo derecho tras 4 meses de tratamiento con omalizumab subcutáneo.



Figura 7. Reacción folicular residual leve en conjuntiva tarsal superior del ojo izquierdo tras 4 meses de tratamiento con omalizumab subcutáneo.

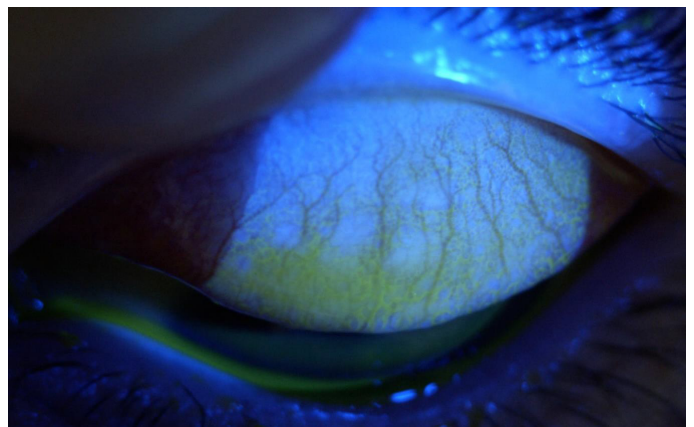


Figura 8. Reacción folicular residual leve en conjuntiva tarsal superior del ojo izquierdo vista con luz azul tras instilación de fluoresceína.

Discusión

La QCV es una enfermedad ocular inflamatoria recurrente y bilateral. La población pediátrica es la más afectada y la gran mayoría de los pacientes asocian otras enfermedades atópicas como asma o dermatitis¹. Afecta a los párpados, sobre todo conjuntiva tarsal superior, a la conjuntiva bulbar y a la córnea. Los síntomas son prurito intenso, lagrimeo, enrojecimiento, escozor y aumento de secreciones. En las formas más severas puede haber disminución de AV⁴.

La base del tratamiento son antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos y corticoesteroides tópicos. En ocasiones es necesario un tratamiento más agresivo con inmunosupresores tópicos como

ciclosporina o tacrólimus, e incluso corticoesteroides orales en los casos más severos^{1,5}.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que disminuye los niveles de IgE circulante. Esto impide su unión a los mastocitos y la liberación de histamina y citoquinas proinflamatorias. Su uso está aprobado para el asma alérgica grave y la urticaria idiopática crónica grave, entre otras^{3,5}. Dada la participación de la IgE en las reacciones alérgicas, desde hace algo más de una década se ha venido planteado su uso en el tratamiento de las QCV refractarias al tratamiento convencional^{3,6}.

Existen series de casos publicadas sobre el uso de omalizumab en pacientes con QCV de mal control junto a otras enfermedades concomitantes. Existen pocas revisiones sobre su uso en pacientes que presenten afectación ocular aislada. La mayoría de los estudios concluyen que el tratamiento con omalizumab reduce eficazmente los síntomas oculares y permite disminuir el tratamiento con corticoesteroides⁷.

Conclusiones

El uso de omalizumab es una buena alternativa terapéutica en pacientes con QCV refractaria a tratamientos convencionales, con perfiles elevados de IgE en la analítica y sin otras manifestaciones sistémicas concomitantes. Se necesitan más estudios comparativos en el futuro que permitan incluir la QCV como indicación terapéutica en la ficha técnica del fármaco, además de determinar el régimen terapéutico más adecuado y los posibles efectos adversos.

Conflictos de interés

Los autores de este trabajo declaramos no tener ningún conflicto de interés comercial ni haber recibido apoyo financiero para la realización del mismo.

Bibliografía

1. Salmon JF, Kanski. Oftalmología Clínica: Un Enfoque Sistemático. 9th ed. Elsevier; 2021.
2. Occasi F, Duse M, Nebbiosio M, De Castro G, Di Fraia M, Capata G, et al. Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: A case series. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2017;28(5):503–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12737>.
3. Williams PB, Sheppard JD Jr. Omalizumab: a future innovation for treatment of severe ocular allergy? *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2005;5(12):1603–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.5.12.1603>.
4. Taille C, Doan S, Neukirch C, Aubier M. Omalizumab for severe atopic keratoconjunctivitis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2010;2010(oct27 1):bcr0420102919–bcr0420102919. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.04.2010.2919>.
5. Heffler E, Picardi G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Crimi N. Omalizumab treatment of vernal keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2016;134(4):461. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5679>.
6. Casale TB, Stokes J. Anti-IgE therapy: clinical utility beyond asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;123(4):770–1.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.016>.
7. Fukuda K, Kishimoto T, Sumi T, Yamashiro K, Ebihara N. Biologics for allergy: therapeutic potential for ocular allergic diseases and adverse effects on the eye. *Allergol Int* [Internet]. 2023;72(2):234–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2022.09.005>.