

## ► Caso clínico

# Manejo de edema macular por enfermedad de Behçet refractaria a terapia convencional: infliximab y terapia antiangiogénica

*Management of macular edema in Behçet's disease refractory to conventional treatment regimens: infliximab and antiangiogenic therapy*

Eduardo Pérez-Salvador García, Vanesa Lacosta-Asín, Verónica Rodríguez-Méndez, José Luis Pérez-Salvador

Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España



### Palabras clave:

Enfermedad de Behçet, infliximab, terapia antiangiogénica, tomografía de coherencia óptica, edema macular, España.

### ► Resumen

Se presenta a una mujer de 36 años con enfermedad de Behçet con vasculitis y edema macular refractario a terapia convencional corticoidea e inmunosupresora con ciclosporina A. Las recaídas son seguidas objetivamente mediante imágenes de OCT y controladas con inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos. Se añade terapia en bolos de infliximab hasta un total de cinco para reducir el número de brotes.

**Discusión:** Las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos son una alternativa en el tratamiento del edema macular refractario a la terapia convencional en la

### ► Abstract

*We present a thirty three years old woman with Behçet's disease, vasculitis and macular edema refractory to conventional treatment regimens (corticosteroids plus cyclosporin A). The recurrent attacks were treated with antiangiogenic intravitreal injections and controlled by OCT images. Infliximab infusion therapy (5 doses) was added to reduce the recurrent attacks.*

**Discussion:** Antiangiogenic intravitreal injections are an alternative for the treatment of macular edema refractory to conventional therapy in Behçet's disease. Anti-TNF $\alpha$ .

### Keywords:

Behçet's disease, infliximab, antiangiogenic treatment, Optical Coherence Tomography, macular oedema, Spain.

enfermedad de Behçet. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$  podrían controlar los brotes como terapia coadyuvante con los antiangiogénicos y permitir disminuir la dosis diaria de corticoides e inmunosupresores.

*monoclonal antibodies associated with antiangiogenic treatment could controlled recurrent attacks and reduces diary doses of corticosteroids and immunosuppressors.*

## ► Introducción

La enfermedad de Behçet es una dolencia inflamatoria crónica, multi-sistémica de etiología desconocida, cuyo diagnóstico es clínico si cumple los criterios del Grupo de Estudio Internacional de esta entidad, revisados posteriormente por el Comité de Investigación Japonés para la Enfermedad de Behçet.<sup>1</sup>

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación ocular en la enfermedad de Behçet no están aún bien establecidos, se sugiere un mecanismo inmune mediado por las células T. Por ello, a la terapia con corticoides frecuentemente deben añadirse inmunosupresores, habitualmente ciclosporina.

Presentamos un caso refractario a terapia convencional con buenos resultados tras la asociación de infliximab a fármacos antiangiogénicos intravítreos.

## ► Presentación del caso

Mujer de 36 años con panuveítis, vasculitis y edema macular (EM) en OI (AVcsc: OI: 0.25). Se instaura tratamiento con deflazacort (Zamene®) a dosis de 1 mg/kg/día y un protector gástrico, con sospecha de enfermedad de Behçet, pero sin cumplir criterios para su diagnóstico con la clínica y resultados de las pruebas complementarias hasta la fecha.

Después de una mejoría inicial en la primera semana (AVcsc: OI: 0.8), presenta nuevo brote al mes con recaída de la AV (OI: 0.4) por vitritis y EM, a la que se añaden poliartalgias (Figura 1). Tras el resultado de las pruebas complementarias realizadas se diagnostica enfermedad de Behçet, asociando a los corticoides terapia inmunosupresora con ciclosporina (Sandimmun®) a dosis de ataque de 5 mg/kg/día y sustitutivos cálcicos con vitamina D.

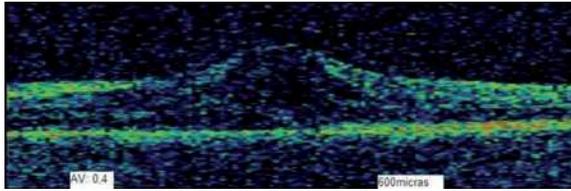
Dada la no mejoría del edema macular en OI en los primeros 15 días con el tratamiento oral administrado, se le inyecta como medicamento compasivo una dosis intravítrea de bevacizumab (Avastin®) mejorando su AV a los cinco días de la misma y alcanzando una AV de 0.8, dos semanas después de su administración intravítrea (Figura 2).

La dosis oral de corticoides se baja paulatinamente hasta los 30 mg/día al comenzar a padecer la paciente un síndrome de Cushing iatrogénico, manteniéndose la misma dosis de ciclosporina de 5 mg/kg/día con los controles analíticos correspondientes. Al mes de evolución, dada la disminución de la AV del OI a 0.5 (Figura 3), se inyecta como medicamento compasivo ranibizumab intraocular (Lucentis®), observando a los 15 días la mejoría de la AV a 0.8 (Figura 4).

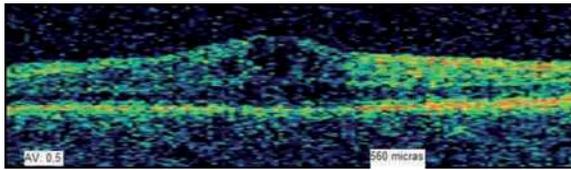
Debido a las frecuentes recidivas, se pautan bolos de infliximab por vía intravenosa (Remicade®), agregándose a la terapia corticoidea e inmunosupresora que fue reducida hasta 7.5 mg/día de deflazacort y dosis de mantenimiento de ciclosporina (2 mg/kg/día). Las inyecciones de infliximab se administran al inicio, dos semanas, seis semanas y cada ocho semanas hasta un total de cinco inyecciones. Tras el inicio de la terapia con infliximab, hubo una recaída en la AV:0.5 (Figura 5) entre la primera y la segunda dosis, siendo administrado por vía intravítrea como medicamento compasivo por segunda vez ranibizumab (Lucentis®) alcanzando a las semana una AV 0.9 (Figura 6).

Actualmente, seis meses después de la instauración de terapia con infliximab, con dosis de 7.5 mg/día de corticoides y de mantenimiento de ciclosporina, la paciente mantiene una AV de 0.95 en OI sin nuevas recaídas y sin efectos secundarios conocidos hasta la fecha asociados al uso de infliximab.

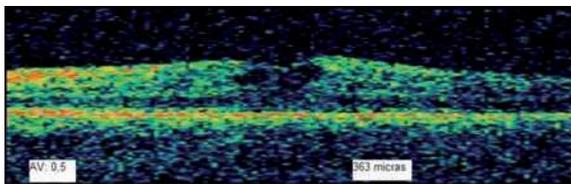
► **Figura 1.** OCT. Edema macular 600 micras. AV: 0.4.



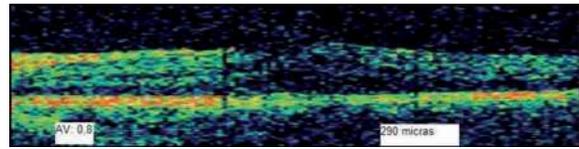
► **Figura 3.** OCT. Edema macular 560 micras. AV: 0.5.



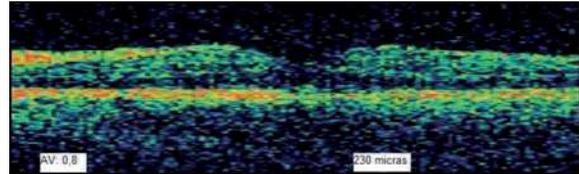
► **Figura 5.** OCT. Edema macular 363 micras. AV: 0.5.



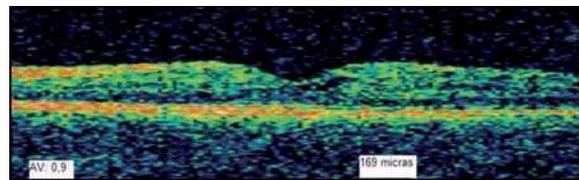
► **Figura 2.** OCT. Edema macular 290 micras. AV: 0.8. Post-bevacizumab.



► **Figura 4.** OCT. Edema macular 230 micras. AV: 0.8. Post-ranibizumab 1ª dosis.



► **Figura 6.** Edema macular 169 micras. AV: 0.9 Infiximab y post-ranibizumab 2ª dosis.



## ► Discusión

El Factor de Necrosis Tumoral TNF- $\alpha$  es una citoquina producida por una gran variedad de células, que aumenta la adhesión celular al endotelio vascular, favorece la migración y maduración de las células dendríticas y activa los macrófagos, neutrófilos y células *Natural Killer* (NK). El infliximab (Remicade®), anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF- $\alpha$ , aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la enfermedad de Crohn y para la artritis reumatoide, ha sido empleado con éxito por varios autores<sup>2-5</sup> en panuveítis severas en pacientes con enfermedad de Behçet, encontrando no sólo una mejoría en la actividad inflamatoria de la enfermedad, sino también una reducción significativa en el tratamiento inmunosupresor concomitante, dado su mecanismo de acción sinérgico con la ciclosporina y el micofenolato de mofetilo.

Las desventajas incluirían su efecto relativamente corto, la necesidad de ser administrado por vía intravenosa y su elevado precio. Antes de iniciar el tratamiento con infliximab se realizó una radiografía de tórax y una prueba de Mantoux para descartar signos de infección tuberculosa activa o pasada, además se mantuvo la ciclosporina (Sandimmun®) asociada con el fin de evitar la aparición de un síndrome *lupus-like* por aparición de anticuerpos frente a la fracción murina del infliximab. Afortunadamente, en nuestra paciente no aconteció ningún efecto secundario asociado al uso de infliximab tras seis meses de seguimiento después de la instauración de la medicación, habiéndose encontrado en la literatura, entre los posibles efectos secundarios graves, el fallo cardíaco congestivo y la exacerbación o inicio de una enfermedad desmielinizante.<sup>3</sup>

Tras la bibliografía consultada<sup>2-5</sup> se optó por una pauta de infliximab 5 mg/kg peso por día en

bolos intravenosos al inicio, a los 15 días, a las seis y cada ocho semanas, lo que permitió disminuir la dosis de corticoides manteniéndolos en 7.5 mg/día tras una dosis inicial de 60 mg/día y de ciclosporina a 100 mg/día tras una de ataque de 350 mg/día. Gracias a la reducción de la dosis corticoesteroides remitió el síndrome de Cushing iatrogénico. Se añadió protección gástrica así como suplementos cálcicos y vitamina D diarios. La administración de infliximab intravenoso y las inyecciones de antiangiogénicos intravítreos (bevacizumab y ranibizumab) fueron realizados como medicación de uso compasivo.

Actualmente se están utilizando otros anticuerpos monoclonales cuya administración es subcutánea en vez de intravenosa, tales como el adalimumab (Humira®) y el etanercept (Enbrel®), con las ventajas que ello conlleva.

La paciente padeció brotes de vasculitis asociados a edema macular en el ojo izquierdo hasta el control mediante infliximab, que fueron resueltos mediante inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. El primer brote fue tratado con bevacizumab (Avastin®), mejorando en el plazo de unos días el edema macular y posteriormente las recaídas fueron resueltas mediante sendas inyecciones de ranibizumab (Lucentis®), con una reducción similar del edema macular a los cuatro o cinco días, demostrada en las imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), en las cuales se evidencia que el grosor retiniano en micras en cada recaída es cada vez menor. Tras seis meses de instauración de la terapia con infliximab y mantenimiento

a dosis de corticoides orales de 7.5 mg/día y de ciclosporina en dosis de mantenimiento, la paciente mantiene una agudeza visual prácticamente de la unidad en ambos ojos, sin nuevas recaídas. No obstante, la dosis óptima, frecuencia y duración del tratamiento con bolos de infliximab en la enfermedad de Behçet ocular refractaria a la terapia convencional aún no se conoce.

## ► Conclusión

Dado que en la enfermedad de Behçet es frecuente la aparición de episodios recurrentes de oclusiones vasculares en retina que afectan la visión de forma seria e irreversible, siendo en ocasiones refractarios a la terapia convencional con corticoides y ciclosporina, los anticuerpos anti-TNF $\alpha$  asociados a inyecciones antiangiogénicas intravítreas podrían ser eficaces tanto en controlar los brotes como en permitir disminuir la dosis diaria de inmunosupresores, teniendo en cuenta que hasta el momento carecemos de un tratamiento curativo que sea completamente efectivo y seguro.

## Referencias

1. Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;3:10-20.
2. Benítez del Castillo JM, Martínez de la Casa JM, Pato-Cour E, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF $\alpha$  (infliximab). *Eye* 2005;8:831-833.
3. Díaz Llopis M, Salom Alonso D, García Delpech S, et al. Enfermedad de Behçet. En: Actualización en el tratamiento de las uveítis. Madrid, Sociedad Española Oftalmología 2007;13:113-122.
4. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004;4:648-650.
5. Wechsler B, Sablé-Fourtassou R, Bodaghi B, et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;4:14-16.