



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Infliximabe é eficaz em ceratite ulcerada periférica de difícil controle. Um relato de três casos[☆]



Flávia Maria Zandavalli, Glaucio Ricardo Werner de Castro, Maiara Mazzucco, Maria Eduarda Carvalho Wagnes Stöfler e Ivânio Alves Pereira*

Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de maio de 2013

Aceito em 9 de maio de 2014

On-line em 24 de outubro de 2014

Palavras-chave:

Ceratite

Úlcera de córnea

Anticorpo monoclonal

R E S U M O

Ceratite ulcerada periférica é causada por um processo inflamatório e destrutivo da córnea periférica perilimbar. Essa inflamação se deve à deposição de imunocomplexos nessa região da córnea e nos vasos adjacentes a ela. Pode ser idiopática ou uma manifestação de doença sistêmica como artrite reumatoide, vasculites de pequenos vasos associadas ao ANCA, à policondrite recidivante, ao lúpus eritematoso sistêmico e à doença de Crohn. O tratamento inclui o uso de corticoide em dose alta e em alguns casos o uso concomitante de imunossuppressores, como metotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida ou ciclosporina. O uso de agentes imunobiológicos pode ser uma estratégia nos casos de difícil controle. Os autores descrevem o tratamento de três pacientes que após falha ao uso de corticoide ou imunossuppressores apresentaram boa resposta após o uso de infliximabe.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Infliximab is effective in difficult-to-control peripheral ulcerative keratitis. A report of three cases

A B S T R A C T

Peripheral ulcerative keratitis is caused by an inflammatory and destructive process of the perilimbal peripheral cornea. This inflammation is due to immune complex deposition in this region of the cornea and in adjacent vessels. It can be idiopathic, or a manifestation of systemic disease such as rheumatoid arthritis, vasculitis of small vessels associated with ANCA, relapsing polychondritis, systemic lupus erythematosus and Crohn's disease. Its treatment includes the use of high-dose corticosteroids and, in some cases, the concomitant use of immunosuppressants such as methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil,

Keywords:

Keratitis

Corneal ulcer

Monoclonal antibody

[☆] Estudo originado na Universidade do Sul de Santa Catarina.

* Autor para correspondência.

E-mail: ivanioreumato@gmail.com (I.A. Pereira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.05.006>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

cyclophosphamide or cyclosporine. The use of immunobiological agents can be a strategy in cases of difficult control. The authors describe the treatment of three patients who, after failure with the use of corticosteroids or immunosuppressants, showed good response after the use of infliximab.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A córnea periférica se encontra muito próxima da conjuntiva, a qual tem os elementos essenciais para gerar uma resposta imune. Essa região da córnea tem maior quantidade de células inflamatórias, o que possibilita a formação de imunocomplexos, em relação à córnea central.¹

A ceratite ulcerada periférica é um processo destrutivo que envolve a inflamação da córnea perilimbal¹ e defeitos epiteliais sobrejacentes a ela.² As doenças comumente envolvidas nessa região são as úlceras de Mooren, uma autoimunidade contra a própria córnea,¹ ou manifestações de doenças sistêmicas,³ principalmente artrite reumatoide e vasculites.⁴ Quando a úlcera periférica da córnea se acompanha de esclerite necrotizante pode ocorrer perfuração e consequentemente perda de visão, o que confirma a gravidade desse quadro ocular.

O tratamento inclui corticosteroides na fase aguda e imunossupressores na ceratite ulcerada periférica grave, especialmente quando associada com desordens sistêmicas. Recentemente, o uso de agentes biológicos como o anticorpo contra CD20 rituximabe e os anticorpos monoclonais contra a citocina pró-inflamatória TNF alfa (fator de necrose tumoral) tem se mostrado uma opção.⁵⁻⁸

Relatos de caso

Caso 1

Paciente masculino, 20 anos, havia cinco anos com olho vermelho recorrente e dor ocular. A investigação oftalmológica constatou a presença de ceratite ulcerada periférica, na qual iniciou-se corticoide tópico, prednisona 20 mg/dia e AINE, sem melhora. Evoluiu com aumento da ulceração periférica, significativo componente inflamatório conjuntival e aumento da dor. Há dois anos o paciente recebeu pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia durante três dias e iniciou infliximabe 3 mg/kg nas semanas zero; dois; seis e após cada oito semanas, com importante melhora da ulceração, hiperemia e dor ocular. Atualmente, o paciente permanece em uso apenas de infliximabe sem recorrência do quadro inflamatório ocular.

Caso 2

Paciente feminina, 59 anos, com diagnóstico de ceratite ulcerada periférica havia 10 anos, mas com sintomas de olho vermelho e dor ocular havia 17 anos. Fez uso de prednisona 40 mg/dia e ciclosporina 3 mg/kg/dia, sem resposta. Na evolução foi associado metotrexate e devido à não melhora trocou-se o metotrexate por azatioprina. Após nova falha

da terapia combinada de azatioprina e ciclosporina foi iniciado infliximabe 3 mg/kg com intervalos de oito semanas há três anos, com excelente resposta. Atualmente, está com cicatrização da lesão corneana e sem evidência de recorrência da inflamação perilesional.

Caso 3

Paciente masculino, 36 anos, iniciara havia sete anos com episódios recorrentes de dor ocular intensa, olho vermelho e fotofobia. Constatou-se uma úlcera na região perilimbar da córnea com recorrência frequente. Fez uso de prednisona 60 mg e ciclosporina, sem resposta. Pela pioria clínica do quadro ocular e pela dificuldade na redução da dose do corticoide iniciou-se infliximabe 3 mg/kg zero; dois; seis sem e após oito em oito semanas, com quase resolução total da lesão da córnea.

Discussão

Ceratite ulcerada periférica é uma condição caracterizada pela inflamação periférica da córnea que acarreta uma ulceração de difícil resolução,² que pode se manifestar de forma isolada ou como parte de uma inflamação sistêmica.^{9,10} Inúmeras infecções podem determinar úlcera de córnea e, assim, o diagnóstico diferencial é fundamental.¹⁰

Aproximadamente 50% dos casos de ceratite ulcerada periférica não infecciosa estão relacionadas a doenças do tecido conectivo,^{5,11} especialmente artrite reumatoide. Outras etiologias incluem poliarterite nodosa, policondrite recidivante, vasculites associadas ao ANCA, como granulomatose com poliangeíte (Wegener) e granulomatose com poliangeíte eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss).^{5,9,12} Um estudo feito em 2012 demonstrou que 211 de 701 pacientes portadores de granulomatose com poliangeíte apresentaram algum envolvimento ocular no diagnóstico e 147 outros desenvolveram no curso da doença. Dentre as manifestações encontradas, estava a ceratite ulcerada periférica.¹³

Os sinais na córnea são similares nas diversas doenças causadoras e incluem olho vermelho, dor, fotofobia e opacidade da córnea.^{5,9} Esse quadro pode ocorrer após vários anos da doença sistêmica ou pode ser a primeira manifestação.^{9,12}

A ceratite ulcerada periférica está associada à alta morbidade visual e sistêmica. Suas complicações são a perfuração da córnea e a diminuição da acuidade visual. A inflamação do olho pode ser uma apresentação inicial de uma doença inflamatória sistêmica com envolvimento subclínico de outros órgãos e sistemas do corpo humano.⁹

O tratamento dessa condição é difícil e se baseia na severidade dos sintomas na córnea e na extensão da doença extraocular.⁹ O tratamento inclui inicialmente corticoide tópico e sistêmico, como prednisona na dose de 1 mg/kg/dia,

os quais podem ser incapazes de promover a remissão do quadro.^{3,4,7} O uso de imunossupressores pode ser tentado pela gravidade da doença e pelo risco de perda da visão.¹⁴ Ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) ou em pulsos mensais intravenosos pode se usada em conjunto com os glicocorticoides em casos com risco de perfuração ou no contexto de vasculites sistêmicas. Alguns pacientes podem responder ao uso de metotrexate, como demonstrado em um relato de caso de uma jovem de 25 anos que obteve melhoria significativa da ceratite ulcerada periférica idiopática com 10 mg por semana de metotrexate e após quatro semanas aumentou-se a dose para 25 mg com excelente resposta.¹⁵ Ciclosporina é uma opção a ser tentada, com relatos de resposta em casos de úlcera de Mooren.¹⁶ Além disso, o uso de imunobiológicos como o rituximabe, um anticorpo monoclonal contra o CD20 expresso pelos linfócitos B, em granulomatose com poliangéite,⁵ e especialmente o infliximabe, um anti-TNF, podem produzir uma resposta rápida na supressão da inflamação corneana e no quadro de dor, o que determina, assim, a melhoria clínica em casos de difícil controle, como nos pacientes por nós relatados.^{5,7,8,13,15,17} A citocina TNF é importante na patogênese da ceratite ulcerada periférica, tanto nos casos idiopáticos como aqueles associados à artrite reumatoide ou à vasculite. O TNF estimula a atividade de metaloproteinases, em particular MMP-9, o que tem sido confirmado de forma dose dependente em culturas de células epiteliais de córnea humana. A expressão e a atividade aumentada da MMP-9 foram demonstradas em amostras de córnea humana com ceratite ulcerada. A inibição da citocina TNF com o uso de anticorpos monoclonais pode, desse modo, reduzir a inflamação e a destruição da matriz extracelular e a degradação do colágeno da córnea decorrente da atividade desregulada das metaloproteinases da matriz.¹⁸⁻²⁰

Odorcic et al. em seu estudo relataram que ainda não há uma dose preconizada de infliximabe para os casos de ceratite ulcerada periférica e que a redução do intervalo das infusões para a cada quatro semanas pode ser necessário.⁴ Galor et al. mostraram em um estudo a estabilidade na acuidade visual em 68% dos 12 pacientes com artrite reumatoide associada a ceratite ulcerada periférica após tratamento com ciclofosfamida ou metotrexate.⁹

Nos três casos aqui apresentados houve respostas favoráveis ao infliximabe no tratamento de ceratite ulcerada, prescrito após falha de corticoides e/ou imunossupressores, à semelhança de outras publicações. Além disso, não houve recorrência de ceratite ulcerada periférica em nenhum dos três pacientes relatados por nós. Todos os três casos não apresentavam associação com doenças do tecido conectivo. Estudos randomizados, controlados e com maior número de casos darão maior suporte para o uso de terapia biológica, em particular anti-TNF, nessa condição.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Mondino BJ. Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology*. 1988;95:463-72.
2. Leung AK, Mireskandari K, Ali A. Peripheral ulcerative keratitis in a child. *J AAPOS*. 2011;15:486-8.
3. Atchia II, Kidd CE, Bell RW. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:291-3.
4. Odorcic S, Keystone EC, Ma JJ. Infliximab for the treatment of refractory progressive sterile peripheral ulcerative keratitis associated with late corneal perforation. *Cornea*. 2009;28:89-92.
5. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2012;747-54.
6. Thomas JW, Pflugfelder SC. Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea*. 2005;24(6):742-4.
7. Albert M, Beltrán E, Martínez-Costa L. Rituximab in rheumatoid arthritis-associated peripheral ulcerative keratitis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86:118-20.
8. Oh JY, Kim MK, Wee WR. Infliximab for progressive peripheral ulcerative keratitis in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;5:70-1.
9. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:835-54.
10. Santos NC, Sousa LB, Trevisani VF, Freitas D, Vieira LA. Manifestações destrutivas da córnea e esclera associadas a doenças do tecido conectivo -Relato de nove casos. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67.
11. Tauber J, Sainz de la Maza M, Hoang-Xuan T, Foster CS. An analysis of therapeutic decision making regarding immunosuppressive chemotherapy for peripheral ulcerative keratitis. *Cornea*. 1990;9:66-73.
12. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11:468-71.
13. Garrity JA. Ocular manifestations of small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*. 2012;73.
14. Bachmann B, Jacobi C, Cursiefen C. Inflammation of the eye in systemic inflammatory disorders: keratitis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;228:413-8.
15. Faillace C, Araújo FA, De Carvalho JF. Idiopathic peripheral ulcerative keratitis with good response to methotrexate. *Acta Reumatol Port*. 2012;37:102-3.
16. Hill JC, Potter P. Treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A: report of three cases. *Brit J Ophthalmol*. 1987;71:11-5.
17. Pham M, Chow CC, Badawi D, Tu EY. Use of infliximab in the treatment of peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:183-8.
18. Fontana L, Parente G, Neri P, Reta M, Tassinari G. Favourable response to infliximab in a case of bilateral refractory Mooren's ulcer. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007;35(9):871-3.
19. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Experimental Eye Research*. 2001;73(4):449-59.
20. Smith VA, Hoh HB, Easty DL. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(12):1376-83.