

## CONJUNTIVITIS CICATRIZAL RECALCITRANTE. TRATAMIENTO DE NUEVE PACIENTES CON RITUXIMAB

ALEJANDRO MALBRÁN<sup>1</sup>, MARÍA CECILIA JURI<sup>1</sup>, RICARDO BRUNZINI<sup>2</sup>, MARTÍN DEVOTO<sup>3</sup>, DANIEL GEORGIETT<sup>4</sup>,  
BLAS LARRAURI<sup>1</sup>, MARÍA GABRIELA TORRE<sup>1</sup>, ELOISA MALBRÁN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, <sup>2</sup>Consultorio Oftalmológico Dr. Brunzini, <sup>3</sup>Consultores Oftalmológicos Buenos Aires, <sup>4</sup>Consultorio Oftalmológico Dr. Daniel GeorgiETT, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La conjuntivitis cicatrizal es la consecuencia de distintas enfermedades oculares. Entre ellas, las más graves son el penfigoide cicatrizal y el síndrome de Stevens-Johnson crónico. El tratamiento de estas enfermedades con corticoides e inmunosupresores es habitualmente exitoso, pero unos pocos pacientes siguen un curso recalcitrante. En los últimos años se introdujo el uso de rituximab, asociado o no a gammaglobulina endovenosa, en forma abierta, para el control de la inflamación conjuntival. Describimos aquí el tratamiento de siete pacientes con penfigoide y dos con Stevens-Johnson recalcitrante, con rituximab. Ocho recibieron también gammaglobulina y todos alcanzaron la remisión de la actividad. Tres recayeron y recibieron dos o tres nuevos cursos de la medicación con mejoría sintomática. El rituximab probó ser una droga efectiva para el tratamiento de la conjuntivitis cicatrizal crónica recalcitrante.

**Palabras clave:** conjuntivitis cicatrizal, penfigoide, Stevens-Johnson, rituximab

**Abstract** *Recalcitrant cicatrizing conjunctivitis. Treatment of nine patients with rituximab.* Cicatrizing conjunctivitis is the final consequence of several diseases. The most severe among them are cicatricial pemphigoid and chronic Stevens-Johnson syndrome. Systemic immunosuppressive drugs and steroids are usually an effective approach to these diseases. However, a few patients follow a recalcitrant course unremitting to usual therapy. We describe the treatment with rituximab of seven patients with cicatricial pemphigoid and two with chronic Stevens-Johnson syndrome. Eight of them also received gammaglobulin and all achieved clinical remission. Three relapsed and required two or three new courses of rituximab with good control of disease activity. Rituximab proved to be an efficacious drug for chronic recalcitrant cicatrizing conjunctivitis.

**Key words:** cicatrizing conjunctivitis, pemphigoid, Stevens-Johnson, rituximab

La conjuntivitis cicatrizal (CC) es un síndrome grave que puede llevar a la ceguera. Las enfermedades más comunes que conducen a la CC son el penfigoide cicatrizal (PC), el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), la rosácea, el pseudopenfigoide y las quemaduras<sup>1,2</sup>.

El PC se produce por la acción de autoanticuerpos dirigidos al hemidesmosoma que une el epitelio a la membrana basal conjuntival. Induce la formación de ampollas subepidérmicas que curan dejando cicatrices<sup>3</sup>. Tiene dos formas clínicas: el penfigoide sistémico, que afecta piel y mucosas, y la forma de membranas mucosas pura<sup>4</sup>. La afectación del ojo altera gravemente la anatomía

conjuntival. Produce un acortamiento progresivo de los fondos de los sacos conjuntivales, entropión y triquiasis, bloqueo lacrimal y epifora, ojo seco y disfunción del film lacrimal. Este daño altera la superficie corneal y produce su opacificación por cicatrización. La calidad de vida de los pacientes se resiente, aún después de la pérdida completa de la visión<sup>5</sup>.

Como ocurre con las enfermedades de muy baja frecuencia, no hay estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo para guiar la conducta terapéutica. El tratamiento habitual incluye corticoides e inmunosupresores locales y sistémicos, pero la evidencia para sostener su uso es escasa<sup>6</sup>. El objetivo del tratamiento es controlar la inflamación y la subsecuente fibrosis. El grueso de los pacientes responde a una buena estrategia terapéutica. Sin embargo, algunos siguen una evolución recalcitrante, con respuesta parcial o fracaso a diferentes esquemas terapéuticos. Para esos casos, en descripciones individuales y en series de casos, ha sido efectivo el

Recibido: 5-III-2019

Aceptado: 11-VI-2019

**Dirección postal:** Alejandro Malbrán, Av. Roque Sáenz Peña 1160  
Piso 1 "B", 1035 Buenos Aires, Argentina

e-mail: amalbran31@hotmail.com

uso de gammaglobulina endovenosa en dosis inmunosupresoras (IVIG), pero su efecto suele ser transitorio y requerir de múltiples ciclos<sup>7</sup>. Más recientemente, se ha postulado el uso de tratamientos combinados de IVIG con rituximab para obtener remisiones más perdurables<sup>8-10</sup>.

El SSJ es una reacción rara y grave, que afecta la piel y las mucosas<sup>11</sup>. Es habitualmente secundaria a una reacción idiosincrática a una droga. Se postula un mecanismo de daño de inmunidad celular, mediado por linfocitos T citotóxicos, que inducen la apoptosis de las células basales epidérmicas y la formación de vesículas intraepiteliales<sup>12</sup>. Un porcentaje de pacientes con SSJ sigue un curso crónico luego del daño inicial y el retiro de la droga involucrada<sup>13</sup>. En casos crónicos el ojo es el blanco más frecuente, produciendo una cicatrización conjuntival progresiva difícil de diferenciar clínicamente del PC. No hay mayor información acerca del mecanismo de daño de esta complicación ocular crónica, aunque responde al tratamiento inmunosupresor.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 expresado en los linfocitos B. Cuando se une al mismo genera lisis y apoptosis de dichas células, incluidos los clones autos reactivos. Es un tratamiento utilizado para enfermedades linfoproliferativas y distintas enfermedades autoinmunes, entre ellas, las ampollares<sup>14</sup>.

Nuestro objetivo es describir nuestra experiencia con el uso de rituximab en forma abierta, en el tratamiento de casos de CC recalcitrantes. Todos los pacientes recibieron 2 g de la droga por ciclo. Los enfermos fueron evaluados y diagnosticados por su médico oftalmólogo. El mismo determinó el nivel de actividad y el momento de remisión parcial o total de la enfermedad. La comunicación entre el oculista tratante y el grupo de inmunólogos se realizó por nota escrita; las fechas utilizadas para los cálculos estadísticos corresponden a la de las consultas. Nos interesó particularmente establecer el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento, el tiempo al inicio de la mejoría parcial o total, el tiempo a la recidiva, si la hubiera, y la respuesta al re-tratamiento.

### Caso clínico 1

Varón de 70 años de edad, consultó en el año 2011 por PC de 17 años de evolución. Había tenido una perforación de córnea del ojo izquierdo con recubrimiento conjuntival y posterior enucleación. Fue tratado con corticoides, dapsona, plasmaféresis, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato y combinación de los mismos, con mala respuesta. Utilizó rescates repetidos con dosis altas de corticoides para mantener una visión residual funcional. Realizó dos ciclos de gammaglobulina IV (2012 y 2013), con clara mejoría transitoria. Persistía sintomático del ojo derecho, con triquiasis grave, simblefaron y vascularización y opacidad corneal parcial. En 2013 recibió rituximab con estabilización de la actividad del penfigoide, mejoría de la visión del ojo derecho y suspensión gradual del resto de la medicación. En octubre de 2015 tuvo una recaída

del PC con pérdida de visión y recibió una segunda infusión de rituximab, con remisión del cuadro. Recayó en agosto de 2016 y se indicó un tercer ciclo de rituximab. Se mantuvo estable sin otro tratamiento por 9 meses, pero presentó una exacerbación en junio de 2017 con pérdida completa de la visión y abandonó nuevos intentos terapéuticos.

### Caso clínico 2

Mujer de 70 años con diagnóstico de PC desde 1991, consultó en el año 2000. Recibió dapsona, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina y combinación de drogas, con regular respuesta. En 2005 sufrió perforación de córnea y pérdida del ojo izquierdo. Por actividad del PC su visión del ojo derecho cayó a 1/10. En 2007 tuvo cáncer de mama y fue tratada con quimioterapia. Recibió ciclos de gammaglobulina endovenosa (en 2006, 2008, 2009, 2011 y 2013) con mejorías transitorias. Por actividad persistente recibió rituximab en 2014, con estabilización del PC. Recayó en 2017, recibió IVIG y rituximab, con remisión que mantuvo hasta 2018 en que recibió el último ciclo de rituximab con nueva mejoría. Tuvo una úlcera corneal con pérdida de visión de la cual se recuperó y se mantiene con visión bulto hasta la actualidad.

### Caso clínico 3

Varón de 39 años, diagnosticado con PC sistémico en 2011, con compromiso cutáneo, ocular, nasal y de la mucosa oral. Recibió tratamiento con corticoides orales, metotrexato y azatioprina. Con actividad persistente, se administró rituximab en 2013. La enfermedad entró en remisión, y hasta julio de 2018 continuaba asintomático.

### Caso clínico 4

Mujer de 56 años con diagnóstico de PC ocular en noviembre de 2014, había iniciado sus síntomas 10 años antes. Recibió corticoides orales, metotrexato y azatioprina. Por persistencia de la enfermedad, en 2015 realizó dos ciclos de gammaglobulina endovenosa, con escasa respuesta. Ese año utilizó rituximab, con mejoría de su cuadro que continuaba en remisión en diciembre de 2018.

### Caso 5

Varón de 74 años con diagnóstico de PC, tratado con corticoides orales, azatioprina y metotrexato. Tuvo una perforación del ojo derecho, resuelto con un parche de esclera, con ceguera producida por la consecuente pérdida de transparencia corneal. Consultó en 2015 y recibió ciclos de gammaglobulina EV, con buen control de la inflamación. Recidivó meses más tarde y recibió rituximab, con mejoría de los síntomas y estabilización del cuadro. En diciembre de 2015 fue perdido del seguimiento.

### Caso clínico 6

Mujer de 31 años que en 2006 presentó SSJ asociado al tratamiento con fenitoína. En 2015 consultó por conjuntivitis cicatrizal (CC) grave, que había empeorado en los últimos meses. Se encontraba sin tratamiento. Recibió metotrexato y ciclos de gammaglobulina endovenosa con mejoría de los síntomas. En 2016 presentó recaída de la enfermedad y

realizó tratamiento con rituximab, con mejoría de su cuadro hasta octubre del 2018.

### Caso clínico 7

Mujer de 35 años, tuvo un SSJ a los 4 años secundario a sulfas y dipirona. Presentó reactivación de CC a los 12 años, recibió corticoides orales, azatioprina y ciclosporina local. Nos consultó en agosto de 2015 por actividad de su enfermedad. Recibió gammaglobulina endovenosa con mejoría del cuadro. En recaída en julio de 2016, recibió gammaglobulina endovenosa más rituximab con poca respuesta inicial, pero asociado a metotrexato remitió. En mayo del 2018 presentó disnea, estudiada con tomografía de tórax, espirometría, test de la marcha, difusión de monóxido de carbono y un extenso examen cardiológico sin diagnóstico, se suspendió el metotrexato mejorando su disnea. La paciente mantenía la remisión ocular en la última consulta de enero del 2019.

### Caso clínico 8

Varón de 62 años que consultó por lesiones ampollares de encías, medicado con clobetazol tópico, meprednisona y dapsona. Rechazó otros tratamientos. Siguió un curso tórpido con lesiones permanentes. Durante finales del 2017 y principios del 2018 desarrolló compromiso conjuntival y de piel con lesiones de penfigoide sistémico típicas. En agosto del 2018 recibió tratamiento con IVIG y rituximab, con inicio de la mejoría a fin de septiembre. Prácticamente en remisión a fin de octubre de 2018.

### Caso clínico 9

Mujer de 65 años con inicio de PC ocular en 2013. Utilizó metotrexato y corticoides orales sin una remisión sostenida. Sufrió la pérdida traumática del ojo derecho y desarrolló opacidad corneal del ojo izquierdo. La paciente rechazó toda terapéutica hasta el año 2015 en que tuvo clara mejoría con IVIG. Recayó en 2016 y en 2018 aceptó utilizar rituximab, en remisión completa en diciembre de 2018.

## Discusión

Los nueve pacientes descritos, cuatro con un solo ojo evaluable, recibieron un total de 14 infusiones de rituximab. En uno como único medicamento y, en el resto, luego o simultáneamente a gammaglobulina endovenosa. Todos tuvieron una buena respuesta al rituximab. Seis se encuentran en remisión después de un único ciclo de medicación, aunque dos fueron tratados muy recientemente como para predecir su evolución futura. Una paciente con SSJ recidivó y luego de un nuevo ciclo de rituximab, se encuentra en remisión. Dos con PC recibieron tres ciclos, los dos con enfermedad más avanzada, ambos perdieron un ojo por traumatismos de córnea, uno quedó ciego y el otro conserva visión residual.

Todos recibieron distintas combinaciones de corticoides, metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida antes de la gammaglobulina y del rituximab. Recibieron el rituximab a los 2570 días promedio (rango: 162-11 415) de iniciada

la CC. En el primer tratamiento administrado (n=9), la mejoría comenzó a una mediana de 36 días (rango: 10-153). Tres tuvieron una o dos infusiones adicionales por recaída de la actividad de la CC, a una mediana de 259 días (162-760) luego del anterior tratamiento y se detectó una nueva mejoría con una mediana de 70 días (28-168). Todos presentaron 0% de linfocitos CD20+ después de la infusión. En siete tratamientos evaluados, los pacientes recuperaron más de 1% de linfocitos CD20+ periféricos a los 287 días posteriores a la infusión (176-760) y el nivel de linfocitos B en el momento de la recaída fue de 4% (1-23).

El tratamiento de las CC recalcitrantes es difícil y frustrante. La demostrada utilidad del rituximab en el penfigo vulgar<sup>15</sup> hace a esta terapéutica una alternativa muy atractiva para el tratamiento de otras enfermedades ampollares autoinmunes. Dado la similitud de las alteraciones anatómicas del ojo entre el penfigoide y el SSJ crónico, su ocasional aparición años después del SSJ agudo, y el infiltrado linfocitario que se describe en las pocas biopsias obtenidas, nos pareció razonable ofrecerles esta alternativa a nuestros dos pacientes. Es importante destacar que ambos tenían una enfermedad progresiva y una pésima calidad de vida.

No registramos efectos adversos durante la administración de la droga ni durante el seguimiento. Sin embargo, en otras indicaciones, hubo reacciones inmediatas a la infusión como fiebre, cefalea y *shock* anafiláctico; y tardías, como infecciones respiratorias e hipogammaglobulinemia grave persistente.

En síntesis, el rituximab fue efectivo en el tratamiento de CC graves y refractarias a los tratamientos convencionales, mejorando la inflamación y previniendo mayor cicatrización. Es necesaria la realización de estudios prospectivos, aleatorizados, dobles ciegos y controlados con placebo que demuestren inequívocamente la utilidad de este tratamiento. Sin embargo, dado la baja frecuencia de la enfermedad recalcitrante, es improbable que los mismos puedan realizarse en el corto plazo. Mientras tanto la suma de múltiples pacientes descritos de distintos centros, fortalecen estadísticamente al mismo y justifican su uso para intentar preservar la visión de estos pacientes.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VPJ, Dart JKG. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye Lond Engl* 2012; 26: 1199-208.
2. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival cures: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye Lond Engl* 2017; 31: 301-32.
3. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 513-28.

4. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 987-1001.
5. Malbrán A, Devoto MH. Penfigoide cicatrizal ocular. *Medicina (B Aires)* 2006; 66:154.
6. Juri MC, Fernández Romero DS, Devoto MH, Georgiott D, Zárate JO, Malbrán A. Systemic treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 103-8.
7. Tavakolpour S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 2016; 21:37.
8. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology* 2010; 117: 861-9.
9. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 700-8.
10. You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Diaz MH, Foster CS. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 1221-8.
11. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 131-8.
12. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
13. De Rojas MV, Dart JKG, Saw VPJ. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1048-53.
14. Abulayha A, Bredan A, El Enshasy H, Daniels I. Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective. *Future Oncol Lond Engl* 2014; 10: 2481-92.
15. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-9.

-----

*Platón pone el asombro como fuente de la filosofía, es decir del conocimiento. Y debería ser por tanto la base de toda educación. Parecería que el asombro no debe ser suscitado, pues surge ante lo desconocido. ¿Y qué más desconocido que el universo, que la realidad, para alguien que comienza? Por paradójico que parezca, no es así, y casi podría afirmarse que es más fácil que se asombre un espíritu desarrollado o superior que uno precario. La persona común va perdiendo esa cualidad primigenia que tiene el niño, porque es embotado por los lugares comunes, hasta que llega a no advertir que un hombre con dos cabezas no es más fantástico que un hombre con una sola. Volver a admirarse de la monocefalia, o sorprenderse de que los hombres no tengan cuatro patas, exige una suerte de reaprendizaje del asombro.*

Ernesto Sábato (1911-2011)

Sobre algunos males de la educación. En: Apologías y rechazos.  
Buenos Aires: Sudamericana/Planeta, 1984; p 91