



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

**MANIFESTACIONES OCULARES DE ENFERMEDAD
INJERTO CONTRA HUESPED EN PACIENTE CON
TRASPLANTE CORNEAL, CASO CLÍNICO**

TÉSIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (OFTALOMOLGÍA)

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO SILVA MORENO

ASESOR:

DR. ERICK OMAR ENCAMPIRA LUNA
MÉDICO ADSCRITO DE SERVICIO DE SEGMENTO ANTERIOR, CLÍNICA 5
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P. HOSPITAL "DR.
LUIS SÁNCHEZ BULNES"

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P. HOSPITAL "DR.
LUIS SÁNCHEZ BULNES"

MÉXICO DF, NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**MANIFESTACIONES OCULARES DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA
HUESPED EN PACIENTE CON TRASPLANTE CORNEAL, CASO CLÍNICO**

Dr. Alejandro Silva Moreno

Médico residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: alejandrosilva_md@me.com

Este trabajo fue realizado en la Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P., Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, ubicado en la calle Vicente García Torres No. 46, colonia Barrio San Lucas, Coyoacán, CP 04030, México D.F.; número telefónico 1084-1400.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Gloria Moreno y Gonzalo silva, así como a mi padrastro Héctor Martínez, ya que fue su infinito amor y apoyo incondicional lo que me ha llevado a dar cada paso que me trajo hasta aquí.

Agradezco a mis profesores y compañeros ya que de ellos he aprendido infinidad de cosas que me ayudan a ser un mejor médico y mejor ser humano.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	8
MÉTODOS	8
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS	15

MANIFESTACIONES OCULARES DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED EN PACIENTE CON TRASPLANTE CORNEAL, CASO CLÍNICO

RESUMEN

Objetivo: Describir las principales manifestaciones oculares de la Enfermedad Injerto Contra Huésped, así mismo describir el manejo que se encuentra en la literatura actual.

Métodos: Se analiza el caso de un paciente con antecedente de trasplante de médula ósea. Se dio atención oftalmológica y se documentó su evolución.

Se realizó una revisión literaria médica de artículos acerca de las manifestaciones clínicas y tratamiento para EICH. Se analizaron dichos artículos presentándose las manifestaciones más comunes de la enfermedad así como las recomendaciones para su manejo.

Resultados: Una paciente de 48 años de edad, refiriendo como motivo de consulta sensación de cuerpo extraño en ambos ojos, así como dolor y fotofobia en ojo izquierdo de 3 semanas de evolución. Como antecedentes personales patológicos refería diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda con infiltración a sistema nervios central y trasplante de médula ósea alogénico 15 meses previos a la consulta. Tenía además antecedente de una queratoplastia penetrante tectónica 11 meses previos al ingreso, por motivos infecciosos. Se realizó el diagnóstico de probable EIC, y se inició manejo médico.

En la literatura revisada se encontró que las manifestaciones oculares de EICH son comunes y se presentan típicamente como sintomatología de superficie. Se debe principalmente a una inflamación crónica mediada por linfocitos T. Requiere tratamiento con antiinflamatorios e inmunosupresión tópica, lubricación, disminución de la evaporación y drenaje, profilaxis antibiótica, lentes de contacto terapéuticos y en ocasiones cirugía palpebral.

Discusión: La paciente que se estudia en el caso tenía manifestaciones clínicas muy sugerentes de la misma, si bien el antecedente de queratoplastia penetrante podía hacer pensar que la sintomatología se debía a un rechazo corneal, la

bilateralidad de los síntomas orientaba más a EICH. El manejo que se le dio a la paciente fue adecuado en su mayoría, sin embargo hubo otras medidas que pudieron tomarse.

Conclusiones: Afectación ocular ocurre en 25-80% de los pacientes, los datos principales son de superficie ocular, principalmente keratoconjuntivitis sicca. El manejo debe ser con antiinflamatorios tópicos, inmunosupresión tópica y sistémica, profilaxis de infecciones, protección del tejido corneal, mejora de la película lagrimal y en ocasiones con cirugía palpebral.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas se utiliza en el tratamiento de enfermedades hematológicas neoplásicas, anemia aplásica, enfermedades metabólicas y desórdenes inmunológicos². Existen, dependiendo del origen del donador, tres tipos de trasplante, autólogo, singenético y alogénico. La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) se presente en los trasplantes alogénicos.

La EICH se debe a una reacción inmune de las células del tejido donado contra las células del receptor. Se cree que las células inmunocompetentes del donador son activadas por antígenos del receptor, produciéndose una activación de células T CD4 y células B³. Existen dos formas de esta enfermedad, aguda y crónica. La forma aguda se presenta en los primeros 3 a 4 meses postrasplante y la forma crónica en el tiempo subsecuente. Se ha reportado que 25-50% de los casos se presentan de forma aguda siendo responsable de hasta 60% de la mortalidad relacionada con los trasplantes alogénicos de parientes con concordancia HLA².

La inflamación crónica produce activación de fibroblastos y depósitos de colágeno subsecuentemente. El daño sistémico se presenta como fibrosis, estenosis vascular y cambios atróficos en distintos órganos. La expresión clínica e histopatológica por tanto es semejante a las vasculopatías y colagenopatías³.

Se presenta con una incidencia del 10-90%, y de estos casos un 60-90% tienen afección ocular¹. El pronóstico de EICH es malo, siendo la sobrevivida a 10 años de 4-91% dependiendo de la severidad². La principal línea de tratamiento es con esteroides sistémicos y ciclosporina, requiriendo de un manejo interdisciplinario, de ahí la importancia del reconocimiento oftalmológico de su presentación.

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo describir las principales manifestaciones oculares de la EICH en un paciente con queratotomía penetrante atendido en un centro de referencia oftalmológica. Pretende así mismo describir el manejo que se encuentra en la literatura actual.

MÉTODOS

Se presenta y analiza el caso de un paciente que acudió al centro de referencia oftalmológico, Asociación Para Evitar la Ceguera I.A.P. Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” con antecedente de trasplante de médula ósea. Se dio atención oftalmológica a la paciente y se documentó su evolución en el expediente clínico.

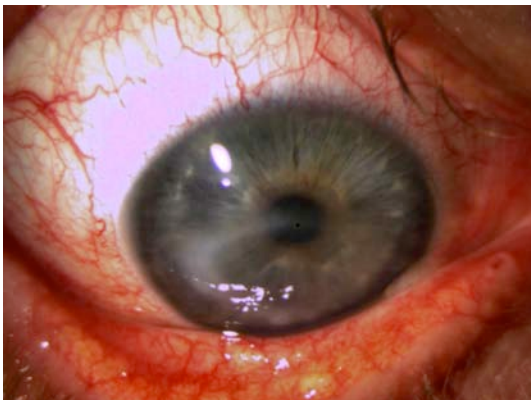
Se realizó una revisión literaria de artículos acerca de las manifestaciones clínicas y tratamiento para EICH. Para esto se realizó una búsqueda utilizando como palabras clave: graft vs host disease, penetrating keratoplasty, allograft, complications, management, clinical manifestations. Se realizó un análisis de dichos artículos presentándose las manifestaciones más comunes de la enfermedad así como las recomendaciones para su manejo.

RESULTADOS

Acudió al hospital una paciente de 48 años de edad, refiriendo como motivo de consulta sensación de cuerpo extraño en ambos ojos, así como dolor y fotofobia en ojo izquierdo de 3 semanas de evolución. Como antecedentes personales patológicos refería diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda con infiltración a sistema nervios central y una paraplejía consecuente, había recibido trasplante de médula ósea alogénico 15 meses previos a la consulta. Tenía además como antecedente oftalmológico una queratoplastia penetrante tectónica 11 meses previos al ingreso, por motivos infecciosos. Se encontraba en tratamiento

sistémico con prednisona 25 mg/día, aciclovir 400 mg/bid, itraconazol 100 mg/bid, trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg/bid y micofenolato mofetil 500 mg/bid. Tópicamente tenía tratamiento con fosfato de dexametasona c/4hrs y ciclosporina 0.1% c/12hrs en ojo derecho y acetato de fluorometolona 1 c/12hrs en ojo izquierdo.

A la exploración oftalmológica se encontró lo siguiente, capacidad visual 20/80 ojo derecho, cuenta dedos a 5 metros en ojo izquierdo, presión intraocular de 7 mmHg en ambos ojos, hiperemia conjuntival 360° en ambos ojos, córnea ojo derecho con desepitelización de aspecto neurotrófica que tenía con fluoresceína, ojo izquierdo con lisis central con bordes desepitelizados también con tinción positiva, cámara anterior sin celularidad y amplia, iris reactivo, cristalino transparente y polo posterior de características normales en ambos ojos (figura 1).



Se realizó el diagnóstico de probable EIC, y se inició manejo médico. Se aplicó lente de contacto terapéutico en ambos ojos. Se indicó tratamiento tópico con gatifloxacino 0.3 % c/hr, hialuronato de sodio c/hr, carbómero en gel 2 mg c/12hrs, acetato de prednisolona 10 mg c/8hrs. Se tomó además cultivo de secreción conjuntival y raspado corneal del ojo izquierdo y se envió al servicio de microbiología.

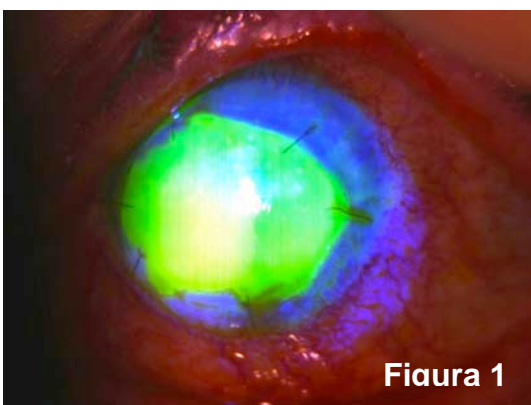
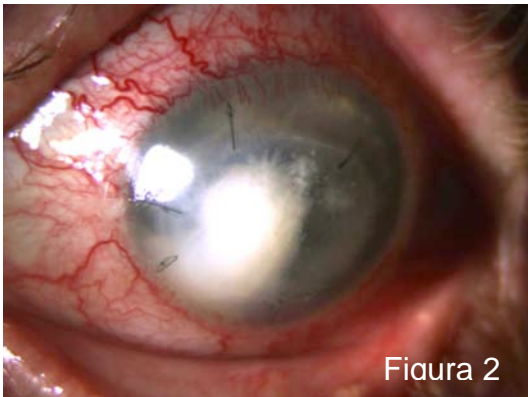


Figura 1

El estudio microbiológico reportó cocos Gram positivos aislados, leucocitos polimorfonucleares, células epiteliales de córnea y abundante moco. La tinción de

PAS resultó negativa para hongos y levaduras. En el cultivo se aislaron colonias de *Staphylococcus epidermidis* sensible a gatifloxacino y netilmicina.

La paciente se mantuvo con ese manejo durante tres meses, período tras el cual presento una segunda infiltración y adelgazamiento corneal en el ojo izquierdo, de bordes irregulares que comprometía los 6 mm centrales (figura 2). Dado esto se agregó netilmicina tópica 3 mg c/hr.



Se continuó con ese manejo por 3 semanas más, hasta la última consulta de la paciente. Consulta en la cuál los hallazgos oftalmológicos eran los siguientes: capacidad visual 20/150 ojo derecho, 20/400 ojo izquierdo, hiperemia conjuntival 360° ambos ojos, córnea derecha con leucoma paracentral y ligero edema

estromal, córnea izquierda con infiltrado estromal bien delimitado de menor tamaño, resto sin alteraciones en ambos ojos. Se perdió el seguimiento de la paciente debido a que falleció por las complicaciones sistémicas de la enfermedad.

Se revisó literatura médica oftalmológica y se encontraron varios artículos indexados en revistas oftalmológicas que reportaban los hallazgos clínicos más característicos que se encontraban en la EICH y que describían también su tratamiento.

Krachmer reporta que la mayoría de casos aparecen 40 días postrasplante, con un involucro ocular de 60-90%, siendo una entidad con afectación principalmente de la superficie. Menciona que en pacientes con antecedente de trasplante la presencia de hiperemia debe hacer pensar en afectación ocular, especialmente si se acompaña de fotofobia, sensación de cuerpo extraño y datos de ojo seco. La keratoconjuntivitis sicca es la complicación más temprana y tiende a no resolver una vez que se presenta. Existe una deficiencia acuosa lacrimal, con éstasis de las glándulas lacrimales y acinos con luz obliterada, así como fibrosis del intersticio glandular, aumento de fibroblastos e infiltración por células T. Se

produce también disfunción de las glándulas de Meibomio, junto con una hiperqueratosis del borde palpebral que contribuye a obstruirlas.

Jabs et al clasifican la afectación conjuntival de la siguiente manera:

- Grado 1: Hiperemia
- Grado 2: Hiperemia con quemosis o exudados serosanguinolentos
- Grado 3: Conjuntivitis pseudomembranosa, que pueden eventualmente convertirse en membranas.
- Grado 4: Queratolisis

Mencionan que una tercera parte de las que se encuentran en el grado 3 evolucionan a grado 4, representando un pronóstico visual peor. En el grado 4 al examen microscópico, histológicamente se observa exocitosis linfocítica, satelitosis y necrosis de células epiteliales.

Dietrich et al realizaron una revisión de evidencia publicada y encuestas a médicos oftalmólogos en diferentes países acerca de sus prácticas de tratamiento, en total se encuestaron 58 centros. Encontraron un involucro ocular en 50-80% de los paciente con EICH, ya sea con datos de afectación sistémica o como única manifestación. Encontraron principalmente afectación lacrimal, conjuntival y keratoconjuntivitis sicca, aunque refieren puede afectar todas las capas oculares. Enuncian como síntomas principales sensación de ojo seco, irritación prurito, sensación de cuerpo extraño, ardor, dolor, hiperemia, fotofobia y visión borrosa, por lo que consideran puede simular muchas otras enfermedades inflamatorias de la superficie ocular. Encontraron un seguimiento cada 3-12 meses durante los primeros 5 años postrasplante, y en algunos casos la necesidad de biopsia conjuntival. Dentro de los hallazgos histopatológicos de las biopsias refieren infiltrado linfocitario, exocitosis necrosis de células epiteliales, vacuolización de epitelio basal, disminución en la densidad de células calciformes, atenuación epitelial y metaplasia escamosa.

Así mismo encontraron en su revisión literaria un estadiaje realizado por Robinson en 2004 que toma en cuenta la severidad de cambios en los tejidos oculares involucrados. Siendo esta así:

- Grado 1. Hiperemia conjuntival bulbar o tarsal en al menos un ojo.
- Grado 2. Cambios fibrovasculares en la conjuntiva a nivel del borde palpebral, con o sin necrosis, de un área <25% en al menos un ojo.
- Grado 3. Igual que el grado 2 pero con un área 25-75%.
- Grado 4. Involucro >75% con o sin entropión cicatrizal.

Dentro de las recomendaciones terapéuticas que dan se encuentran las siguientes:

- Antiinflamatorios: esteroides tópicos, ciclosporina tópica, inmunosupresión sistémica.
- Lubricación: lágrimas artificiales libres de conservadores en gotas o gel, ungüentos por la noche, lágrimas artificiales viscosas durante el día.
- Suero atológico.
- Control de la evaporación: tratamiento para blefaritis, compresas tibias, tratamiento tópico con inhibidores de la calcineurina, tratamiento sistémico con tetracilinas, tarsorrafia parcial.
- Control del drenaje: tapones para puntos lagrimales u oclusión de puntos.
- Lentes de contacto terapéuticos.
- Prevención de infecciones: profilaxis con antibióticos tópicos en caso de erosiones epiteliales o úlceras.
- Manejo de complicaciones: debridamiento epitelial, recubrimientos de membrana amniótica, cirugía de párpados, trasplante de células de limbo.

Anderson et Regilo realizaron también una revisión literaria, reportado ellos una incidencia de EICH en 25-70% de los pacientes con trasplante, existiendo una mayor probabilidad si los precursores hematopoyéticos son provenientes de médula ósea en lugar de sangre periférica. Encontraron que las manifestaciones oculares ocurrían más comúnmente y con mayor severidad en las formas crónicas

de la enfermedad (después de 3-4 meses tras el trasplante), presentándose en un 60-90% de los pacientes. Dentro de estas manifestaciones encontraron ojo seco en 40-76% de los pacientes por disfunción de las glándulas lagrimales, conjuntivitis pseudomembranosa en 11-12% y queratolisis en 27%. Encontraron también catarata en 83% de los pacientes, atribuible al uso crónico de esteroides y a la irradiación corporal. Encontraron en segmento posterior reportes de retinopatía microvascular con exudados algodonosos, hemorragia vítrea, hemorragias intrarretinianas, coroidopatía serosa central y escleritis posterior.

DISCUSIÓN

La EICH es común en los pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos, siendo común el involucro ocular. La paciente que se estudia en el caso tenía manifestaciones clínicas muy sugerentes de la misma, si bien el antecedente de queratoplastía penetrante podía hacer pensar que la sintomatología se debía a un rechazo corneal, la bilateralidad de los síntomas orientaba más a EICH.

El manejo que se le dio a la paciente fue adecuado en su mayoría, se tomaron medias para modular la respuesta inmune ocular con esteroides y ciclosporina. Se aplicó manejo antibiótico en ambos ojos, en ojo derecho como profilaxis y en el ojo izquierdo debido a un proceso infeccioso. Se aplicaron además lentes de contacto terapéuticos y se aplicaron lubricantes en gotas y en gel.

Sin embargo probablemente la paciente se hubiese beneficiado además de tapones lagrimales y el uso de tetraciclinas sistémicas para mejorar aún la inflamación.

CONCLUSIONES

- La enfermedad del injerto contra el huésped requiere un manejo multidisciplinario, ya que requiere inmunosupresión sistémica y manejo de complicaciones no oftalmológicas.
- Afectación ocular ocurre en 25-80% de los pacientes
- Las manifestaciones oculares pueden ser la primera manifestación

- Los datos principales son de superficie ocular, principalmente keratoconjuntivitis sicca, aunque puede afectar cualquier tejido.
- El manejo debe ser con antiinflamatorios tópicos, inmunosupresión tópica y sistémica, profilaxis de infecciones, protección del tejido corneal, mejora de la película lagrimal y en ocasiones con cirugía palpebral.

REFERENCIAS

1. **Krachmer, Mannis et al.** Cornea, Chapter 73 Ocular Graft-versus-Host Disease; Elsevier Mosby 2005, pp 879-885.
2. **Anderson et Regilio.** Ocular manifestations of graft versus host disease; Current Opinion in Ophthalmology 2004, 15:503–507.
3. **Koch, Jousen et alter.** Ocular Involvement in Chronic Graft-Versus-Host Disease: Therapeutic Approaches to Complicated Courses; Cornea Volume 30, Number 1, January 2011.
4. **Dietrich-Ntoukas et alter.** Diagnosis and Treatment of Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease: Report From the German–Austrian–Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD; Cornea Volume 31, Number 3, March 2012.
5. **Allan, Flowers et alter.** Visual Acuity and Anterior Segment Findings in Chronic Graft-Versus-Host Disease; Cornea Volume 30, number 12, December 2011.