

27 11234

2ej

Universidad Nacional Autónoma de México



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Hospital Central Sur de Concentración Nacional
Petróleos Mexicanos.

"Utilidad de la Fluorangiografía Retiniana
como prueba diagnóstica en
Vasculitis Sistémica Autoinmune"

FALLA DE ORIGEN

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:

OFTALMOLOGO

Presenta:

Alberto Ramírez Casillas



PEMEX

México, D. F.

Febrero de 1991



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 está 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.

INDICE:

	page
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 ANTECEDENTES	4
1.1 Etiopatogenia	6
1.1 Cuadro clinico	9
1.1 Anormalidades inmunológicas	12
1.1 Diagnóstico	14
1.1 Fluorangiografía retiniana	16
1.1 Tratamiento	20
1.2 OBJETIVOS	21
1.3 DISEÑO	22
2. MATERIAL Y MÉTODOS	23
3. RESULTADOS	25
4. DISCUSIÓN	40
5. CONCLUSIONES	43
6. BIBLIOGRAFIA	44

INTRODUCCION:

No existe en ninguna otra parte del cuerpo un lugar donde se observe con tanta precisión la microcirculación como en la retina. Los vasos son distribuidos en la superficie de la retina donde se puede documentar claramente por medios fotográficos y diferenciarse adecuadamente arterias, capilares y venas, así también puede valorarse la integridad del endotelio vascular con el uso de la fluorangiografía retiniana (FAR) (1).

La FAR es una técnica de visualización clínica al introducir fluoresceína al sistema vascular y que por el fenómeno físico propio de lumenescencia y excitación continua, se evalúa la integridad anatómica de la vasculatura retiniana y la perfusión de los tejidos del ojo.

Los vasos retinianos pueden verse afectados en una gran variedad de enfermedades locales y sistémicas, particularmente en la vasculitis, proceso inflamatorio que involucra directamente a los vasos, con disfunción secundaria de cualquier órgano, y que se asocia con un amplio espectro de enfermedades y síndromes clínicos. El diagnóstico de la misma requiere de una amplia gama de estudios de laboratorio que nos informan de una respuesta inflamatoria inespecífica, siendo necesarios estudios angiográficos del sitio afectado para conocer su extensión y por medio de biopsia para llegar al diag-

nóstico preciso. Este último punto debe ser evaluado adecuadamente, si se trata de una afección localizada o de una enfermedad sistémica.

La retina es un tejido en que pueden existir gran cantidad de células participantes en el fenómeno de la inflamación, lo que explica que frecuentemente se vea involucrada en las vasculitis, más aún si consideramos que en la patogenia de esta entidad se han propuesto precisamente mecanismos autoinmunes.

En el presente estudio se evalúa la utilidad que tiene la FAR como prueba diagnóstica en las vasculitis de origen autoinmune.

ANTECEDENTES:

La vasculitis es un proceso clinico-patológico, caracterizado por inflamación y dano a los vasos sanguíneos, asociada con un amplio espectro de síndromes clínicos y enfermedades. Puede ser la manifestación primaria de una enfermedad, o bien parte de una enfermedad subyacente (2).

Esta inflamación se asocia con trastorno de la luz vascular, lo que produce cambios isquémicos en los tejidos irrigados por el vaso sanguíneo afectado. Los vasos sanguíneos de cualquier calibre, sitio y tipo pueden verse afectados por el proceso vasculítico, incluidas las grandes arterias musculares, arterias de calibre medio y pequeño, arteriolas, capilares, vénulas postcapilares y venas (3).

La Vasculitis retiniana (VR) es un grupo heterogéneo de enfermedades que muestran evidencia histopatológica de inflamación en los vasos sanguíneos; es encontrada en la inflamación uveal como parte de una enfermedad sistémica o como enfermedad primaria de la vasculatura retiniana (4).

La heterogeneidad notable en los síndromes vasculíticos ha conducido a dificultades en la clasificación de este grupo de enfermedades desde el primer informe completo de un síndrome vasculítico por Kussmaul y Maier en 1866. Pronto se hizo evidente que existían numerosos síndromes de vasculitis con manifestaciones clínicas y patológicas diversas, pero los

criterios de clasificación fueron objeto de controversia. En fechas recientes se han publicado diversas clasificaciones de las vasculitis en base a características clínicas, histológicas e inmunopatogénicas, además de la respuesta a ciertos regímenes terapéuticos (3) (cuadro 1).

CUADRO 1 ESPECTRO CLINICO DE VASCULITIS

-
1. Vasculitis necrosantes sistémica (grupo de la PAN)
 - Poliarteritis nodosa clásica (PAN)
 - Angeititis y granulomatosis alérgicas (Enf Churg-Strauss)
 - Síndrome de superposición y poliangitis
 2. Vasculitis por hipersensibilidad
 - Púrpura de Henoch-Schöenlein
 - Enfermedad del suero
 - Otras vasculitis asociadas con fármacos
 - Vasculitis asociada con enfermedades infecciosas
 - Vasculitis asociada con neoplasias (linfoides)
 - Vasculitis asociada con enfermedades del tejido conjuntivo
 - Vasculitis asociada con enfermedades subyacentes
 - Deficiencias congénitas del sistema de complemento
 - Eritema elevatum diutinum
 3. Granulomatosis de Wegener
 4. Arteritis de Células gigantes
 - Arteritis temporal o craneal
 - Arteritis de Takayasu
 5. Otros síndromes vasculíticos
 - Síndrome mucocutáneo (Enf de Kawasaki)
 - Enfermedad de Behcet
 - Vasculitis limitada a SNC
 - Tromboangitis obliterante (Enf deBuerger)
 - Vasculitis varias
-

ETIOPATOGENIA:

La mayoría de los síndromes vasculíticos son mediados al menos en parte por mecanismos inmunopatogénicos (5), principalmente complejos inmunes; otra forma de lesión puede dañar el tejido vascular, como la reacción inmune mediada por células (5).

Aunque los complejos inmunes circulantes pueden ser demostrados en gran parte de los síndromes vasculíticos, el rol causal de estos mecanismos en la respuesta inflamatoria que involucra los vasos aún es poco clara. Pueden ser componentes de una enfermedad sistémica como sarcoidosis, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso generalizado (LEG), esclerosis múltiple, o bien enfermedades localizadas al ojo. En algunos casos no hay enfermedad subyacente detectable (1).

Se ha especulado que la VR puede presentar autoanticuerpos contra células endoteliales o constituyentes de su membrana celular, con el depósito de complejos inmunes. También se ha establecido que el endotelio retiniano y del SNC tienen características fisiológicas, anatómicas y antigénicas similares (6).

La inflamación inducida por complejos inmunes es quizá el principal mecanismo patogénico de las vasculitis. Se ha demostrado en la púrpura de Henoch Schönlein, la crioglobulinemia mixta y en las vasculitis asociadas a enfermedades malignas y del tejido conjuntivo. Sin embargo, aunque existen complejos in

munes circulantes en la mayoría de las vasculitis, la demostración de estos en lesiones de PAN, Wegener y Churg-Strauss es más bien poco frecuente.

Estudios inmunohistopatológicos de ojos enucleados de pacientes con enfermedad específica, muestran que los linfocitos son células T del subtipo CD4 y un poco menos CD8 (7,8).

El endotelio vascular parece ser que juega un papel importante en esta fisiopatología, pues expresa una clase aberrante del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (DR, DP y DQ) en la superficie celular, que en ojos normales no se expresa (8).

Los antígenos de la clase II están presentes normalmente en la superficie de las células que intervienen en la respuesta inmune (ej macrófagos, células T). Después de que se fagocitan los antígenos por los macrófagos y son degradados por las enzimas intracelulares, los fragmentos peptídicos resultantes son acoplados a las moléculas de la clase II y son expuestos a la superficie celular, de tal manera que pueden ser reconocidos por los receptores antigénicos de los linfocitos T. La naturaleza del antígeno en el ojo se mantiene desconocida (8). Las células que expresan el antígeno aberrante clase II, pero que normalmente no tienen función inmune, pueden ser capaces de actuar con células presentadoras de antígeno al subtipo CD4 (9).

Estudios in vitro, muestran que el interferón gama, una linfocina secretada por células T activadas puede inducir al endotelio vascular a expresar los antígenos de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. Estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra interferón gama, muestran que estas linfocinas están presentes en la retina en áreas infiltradas por células CD4; así, esta expresión aberrante del antígeno HLA II por células del endotelio vascular es el gatillo para que los linfocitos T activados penetren al ojo, el estímulo antigénico puede iniciar a nivel sistémico o bien local (10).

Una vez activados los complejos inmunes, circulan por los vasos sanguíneos, se depositan en los tejidos (piel, riñón, ojo etc) y conducen a su vez a la activación del complemento, produciendo subsecuentemente daño tisular, este mecanismo inmunopatogénico es observado en diversas enfermedades del tejido conjuntivo.

La inmunidad mediada por células, en la que los linfocitos T son los responsables del daño tisular incluyen: Oftalmía simpática, Vogt Koyanagi Harada, síndromes granulomatosos y enfermedad de Behcet (11). Por otra parte, se ha sugerido que la destrucción de la retina inicia una respuesta inmune, con formación de neo-antígenos como se ha observado con la terapia de rayos láser, existiendo elevación de anticuerpos contra antígeno S (12).

En estudios histopatológicos, los vasos retinianos muestran un infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario ya sea en la pared del vaso o más comunmente a su alrededor (perivasculitis) (13).

CUADRO CLINICO:

Evidencias clínicas y experimentales apoyan fuertemente la idea de que la retina es un tejido que cuando es danado, existe gran actividad inflamatoria; puede ocurrir sin otro signo clásico de respuesta inflamatoria en otra parte del cuerpo o asociarse a manifestaciones sistémicas. En LEG y PAN la alteración principal es en las arterias retinianas; en la enfermedad de Behcet, la alteración vascular es usualmente venosa, en tanto, en las enfermedades con respuesta granulomatosa (sarcoidosis y Wegener) se produce característicamente periflebitis (6).

La VR es causa importante de ceguera en personas jóvenes, el diagnóstico clínico depende de la evidencia de inflamación dentro del ojo, junto con afección de los vasos retinianos, las causas de ceguera son: edema macular, oclusión vacular con neovascularización y hemorragia vítrea (12).

Las principales enfermedades sistémicas de origen autoinmune que cursan con VR son: granulomatosis de Wegener, PAN,

angeitis alérgica, enfermedad de Behcet, sarcoidosis y LEG, otras menos frecuentes son: dermatomiositis, arteritis de células gigantes, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) y vasculitis inducida por drogas (4).

La granulomatosis de Wegener se caracteriza por vasculitis necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, acompaña da glomerulonefritis. Existe proceso inflamatorio ocular en un 16% de los casos (14). Se ha informado que la vasculatura retiniana está afectada de un 7 a 18%, produciéndose principalmente perivasculitis en la retina periférica sin afectar las arterias (15); también se han demostrado infartos focales de vasos retinianos pequeños, oclusión vascular mayor, retinitis diseminada y uveitis posterior (16).

La PAN se caracteriza por lesiones de distribución segmentaria, afectando todas las arterias excepto las pulmonares. Las manifestaciones clínicas son muy diversas y polimorfas, y resultan de oclusión parcial o completa de los sistemas orgánicos en los cuales está perturbado el riego sanguíneo. En un 10-20% de los pacientes, el ojo se encuentra afectado, y al parecer, la circulación coroidea es el principal lugar de afección. Se ha observado: dilatación aneurismática, oclusión arterial y capilar múltiple, así como trombosis (17).

El LEG, es una enfermedad multisistémica caracterizada por inflamación de muchos órganos y sistemas distintos, y su diagnóstico requiere evidencia de la enfermedad en más de un órga-

no en asociación con alteraciones del sistema inmune, existiendo en la actualidad criterios bien definidos (18). Las manifestaciones oculares de lupus, incluyen practicamente todas sus estructuras, sin embargo, la afección retiniana ocurre de manera variable desde un 5% a un 29% de los casos (6). Los cambios vasculares generalmente consisten en exudados blandos con o sin hemorragias, estas son las principales manifestaciones oculares de LEG (19), aunque también puede presentarse solo neuritis óptica (20). La expresión histológica de estos cambios vasculares revela areas de necrosis fibrinoide o hialinización con necrosis. Desde el punto de vista patogénico, estos cambios parecen ser debidos a complejos inmunes que danan la pared de los vasos. La obstrucción vascular puede ser consecuencia de enfermedad local de la arteria, embolismo o factores reológicos que producen trombosis in situ. Se han identificado autoanticuerpos que atacan directamente el endotelio vascular (21).

La asociación de lupus en sistema nervioso central con enfermedad vaso-oclusiva severa de la retina, probablemente refleje un mecanismo patogénico similar, encontrandose una frecuencia de un 73% con esta relación (19).

Otra entidad que sin ser propiamente una vasculitis y que se ha asociado a patologia ocular (principalmente trombosis de arterias retinianas) es el síndrome antifosfolípido, conocido también como síndrome anticardiolipina, mismo que se ha descrito recientemente en su forma primaria (22), o en asociación

a LEG y otras enfermedades del tejido conjuntivo (23). Clínicamente existen complicaciones de trombosis multisistémica, abortos espontáneos y a nivel ocular obstrucción venosa y arterial (24).

El mecanismo por el cual se produce trombosis no se ha aclarado totalmente; se ha sugerido que al unirse los anticuerpos a los fosfolípidos en la membrana de las plaquetas, ocurre agregación y trombosis (25), o por inhibición en la producción de prostaciclina en las plaquetas (26). En LEG, el anticoagulante lúpico y anticuerpos relacionados, se presentan con una frecuencia del 21% al 65% de los casos (24).

En Sarcoidosis solo el 6% de los pacientes tiene lesiones en fondo de ojo, y se caracterizan por infiltrados celulares en vítreo, periflebitis, cicatriz corio-retiniana, inflamación del nervio óptico y edema macular (27).

En la enfermedad de Behçet, la afección ocular ocurre hasta en un 80% de los pacientes, desde hemorragias, exudados, oclusiones vasculares etc. que evidencian daño vascular severo hasta afecciones menores como iritis. Es conocida su asociación con el haplotipo HLA B5 y existen evidencias indirectas de involucración viral (28).

ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS:

Aunque una gran variedad de enfermedades sistémicas han sido descritas en pacientes con VR, sólo una pequeña proporción

de estas enfermedades ocurren con frecuencia significativa de asociación a VR, siendo las más comunes: enfermedad de Behcet, LEG y Sarcoidosis (29). Se ha considerado que aproximadamente un 70% de pacientes con VR expresan autoinmunidad retiniana (30). Están descritas tanto en la inmunidad humoral como celular en este grupo de pacientes. La linfopenia es la anomalía inmunológica más común (70%), seguida por disminución en los niveles de IgG y elevación de IgE, con incremento de complejos inmunes (55%) y crioglobulinemia (33%). Otras menos frecuentes son: anticuerpos contra músculo liso, reticulina y células parietales, y en el caso de las VR relacionadas a enfermedades del tejido conjuntivo, anticuerpos antinucleares e inmunoespecificidad (31). Otra anomalía conocida es la elevación de anticuerpos antirretinianos (contra Antígeno S). Estudios recientes han confirmado que las recaídas de VR se correlacionan con el incremento de dicho anticuerpo en relación a la disminución de complejos inmunes circulantes (12).

Los autoanticuerpos séricos en pacientes con uveítis parecen tener poco valor en el estudio diagnóstico. P. Murray (31), en 893 pacientes estudiados, detectó autoanticuerpos solo en un 40.8% de los casos y fueron a: músculo liso en 23%, material nuclear 12.7%, a células parietales 3%, reticulina 1.8% y mitocondriales 0.2%.

La asociación de VR con el HLA DR4, indica una predisposición inmunogenética a la enfermedad. Los hallazgos menciona-

dos, son indicativos de la importancia de los mecanismos de autoinmunidad en la patogénesis de la vasculitis retiniana (32).

DIAGNÓSTICO:

La sospecha clínica de vasculitis nos obliga a efectuar una serie de estudios ordenados para excluir la posible existencia de alguna enfermedad subyacente.

Los vasos sanguíneos pueden estar afectados en cualquier órgano de la economía, lo que se traducirá en disfunción del mismo. La piel es el lugar donde se facilita más el diagnóstico clínico y la forma más común de vasculitis a este nivel es la vasculitis por hipersensibilidad. El aspecto característico de este trastorno es una vasculitis leucocitoclástica que afecta primordialmente las vénulas postcapilares; la lesión más común es la púrpura palpable (34). Puede iniciar con eritema macular, pápulas de urticaria; pueden desarrollar bulas, pústulas o livedo reticularis, ocurriendo con más frecuencia en artritis reumatoide, Sjogren y LEG (34).

El diagnóstico de VR usualmente se realiza con el examen oftalmoscópico y el uso de la FAR. En primer término, los cambios oftalmoscópicos consisten en la presencia de células en vítreo, acompañándose por alteraciones de los vasos retinianos: envainamiento venoso, periflebitis, oclusión arteriolar y veno-

sa, infiltrados retinianos (hemorragias y exudados), edema macular y neovascularización (38). Otros cambios oftalmoscópicos incluyen: estrechez arteriolar local o generalizada, hemorragias en flama o prerretinianas, estrechez arterio-venosa, ingurgitación venosa y desprendimiento de retina (39).

El diagnóstico de cualquier síndrome vasculítico depende de una constelación de datos, tanto clínicos como de laboratorio. Los exámenes de laboratorio ofrecen apoyo, pero en general no son diagnósticos de un síndrome de vasculitis específico. Es común la leucocitosis, y con frecuencia está acelerada la velocidad de sedimentación globular, la que suele ser de utilidad para vigilar los resultados del tratamiento de ciertas vasculitis generalizadas. Puede observarse aumento de las inmunoglobulinas séricas y el factor reumatoide puede ser positivo en diversas enfermedades del tejido conjuntivo con o sin vasculitis (33). Aunque se ha demostrado en varios casos una relación entre complejos inmunes circulantes y vasculitis activa, estos no son específicos de vasculitis, y se pueden encontrar en gran variedad de enfermedades (35).

La incidencia de anticuerpos antinucleares (AAN), factor reumatoide o disminución de las concentraciones de complemento, varían según la clase de pacientes estudiados. En publicaciones recientes se ha informado de proporciones de positividad de AAN de 1-20%, y de factor reumatoide en casi un 30%, y de depresión

de CH50 en 19% al 25% de los casos (34). Se han encontrado asimismo, complejos inmunes circulantes hasta en un 76% de los pacientes con vasculitis cutaneas necrosantes. La crioglobulinemia puede también presentarse en diversos síndromes vasculíticos (33).

En el Diagnóstico de vasculitis, los estudios angiográficos han sido de ayuda para documentar algunas causas como PAN. Los característicos aneurismas en las ramas arteriales pueden observarse en riñón, vasos mesentéricos, hígado y páncreas entre otros, durante la fase aguda de la enfermedad (36,37).

El diagnóstico preciso de vasculitis se efectúa por medio histopatológico, mostrando una inflamación de la pared de los vasos, más comunmente una perivasculitis (13). Necrosis e infiltrados fibrinoides están presentes en la pared de los vasos sanguíneos: el infiltrado celular está compuesto de polimorfonucleares en la fase aguda, con la progresión de la lesión, aparecen monocitos, linfocitos y células plasmáticas. Las células gigantes son encontradas en algunos tipos de vasculitis. Edema endotelial y proliferación, junto con hemorragias, contribuyen a la oclusión de la luz vascular, y subsecuentemente signos y síntomas de isquemia (36).

FLUORANGIOGRAFIA RETINIANA (FAR):

La FAR es una técnica de visualización clínica secuencial de los vasos retinianos, y de la perfusión de los tejidos que son irrigados (40). Los pioneros de esta significativa innova-

ción fueron A. Edward Maunemees, Milton Flocks y col's. La primera vez que se utilizó como diagnóstico oftalmológico fué en 1954 por el Dr. Maunemees, y fué descrita como una técnica fotográfica hasta principios de los 60's (41). En 1967, J.M.Gass demostró que el uso de la FAR es un medio definitivo para el diagnóstico clinico-histopatológico en las enfermedades de la vasculatura retiniana y macular.

La angiografía fluorescente, es una aplicación del fenómeno físico de lumenescencia, y la fosforescencia es una luminescencia que persiste por algún tiempo después que la excitación es retirada (42). La fluoresceína de sodio es un polvo de hidrocarburo rojo-anaranjado, que cuando está en solución (en concentración y pH apropiado) y es excitado por energía luminosa en la longitud de onda entre 465 y 490 nm (espectro del azul), fluoresce en un pico de longitud de onda entre 520 a 530 nm en el espectro visible de la porción del verde-amarillo. Una vez que se inyecta de manera intravenosa, la fluoresceína rápidamente difunde a los compartimiento intra y extravascular. La distribución de la fluoresceína en las estructuras del fondo ocular está determinada por su permeabilidad relativa. Los vasos retinianos no tienen fuga de fluoresceína, lo que está dado por la firme unión de las células endoteliales. Los grandes vasos coroideos no parecen ser permables a la fluoresceína, en tanto que pasa libremente a través del endotelio de la red coriocapilar. El epitelio pigmentario sirve como una barrera

de difusión del colorante, probablemente por el tipo de unión celular (zonula ocluden) (42).

Los patrones angiográficos del fondo son dados por la sobreposición de dos separados y distintos sistemas vasculares: la circulación retiniana, mas superficial y fácil de estudiar, y la coroidea.

Los patrones de fluorescencia son secundarios a la alteración de la relación histológica normal de las capas oculares bajo estudio. Los terminos "hiperfluorescencia" e "hipofluorescencia", describen cualquier patrón patológico.

La hiperfluorescencia puede resultar de: a) la presencia anormal de fluoresceína en una localización, b) una mayor concentración del colorante en cualquier localización donde la fluoresceína es usualmente vista y c) de la difusión incrementada de fluoresceína en un área de concentración y distribución normal del colorante por un condición patológica subyacente.

La hipofluorescencia ocurre debido a: a) ausencia completa de fluoresceína en un área donde el colorante es encontrado normalmente, b) disminución relativa de la concentración normal de fluoresceína en algún área en particular y c) al bloqueo de difusión de la fluoresceína normal, secundario a una condición patológica subyacente (40).

En este marco, el aspecto de los vasos retinianos puede ser conocido fotográficamente de manera segura, y diferenciarse claramente las arterias, capilares y venas. Además se puede

también evaluar la integridad del endotelio vascular con el uso de la FAR (40).

Con la FAR se han encontrado cambios vasculares en pacientes con vasculitis asociada a enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune: fuga capilar difusa (Behcet 100%), focal (Sarcoidosis 65% y LEG 33%)(38,43), oclusión arteriolar y venosa, edema macular y cierre capilar (38).

Diferentes patrones en la FAR ocurren en enfermedades inflamatorias sistémicas; en LEG se han informado de 4 principales: a) exudados blandos que reflejan isquemia retiniana, b) vasculitis de papila, c) fuga focal de fluoresceína y d) enfermedad vascular oclusiva arteriolar y venosa (43). En la enfermedad de Behcet se aprecian oclusión de rama venosa e infiltrados retinianos y en sarcoidosis periflebitis (38). La PAN afecta típicamente los vasos coroideos, pero puede cursar con exudados blandos, microaneurismas y afección segmentaria de las arteriolas (44).

En las vasculitis sistémicas, la reacción inflamatoria afecta predominantemente las arteriolas (45). En estudios con FAR, se han encontrado anomalías (fuga focal en un 33%) en pacientes con enfermedad autoinmune y con fondo de ojo de apariencia normal (43).

La FAR es un medio de ayuda para demostrar las anomalías en la microvasculatura retiniana, y se ha propuesto como un método Diagnóstico (46).

TRATAMIENTO:

Utilizando criterios clínicos, patológicos e inmunológicos, los síndromes vasculíticos deber ser claramente reconocidos y clasificados en entidades clínicas distintas. Es importante categorizar a un paciente dado, y particularmente si hay alguna enfermedad subyacente, ya que puede evolucionar a una disfunción orgánica irreversible si no es tratado adecuadamente; algunos pacientes requieren de un rápido y agresivo tratamiento con esteroides, y en algunos casos, agentes citotóxicos (37).

El tratamiento tradicional en VR han sido los esteroides sistémicos. Agentes citotóxicos como ciclofosfamida, clorambucil y azatioprina han sido usados en enfermedades específicas como enfermedad de Behcet, granulomatosis de Wegener y PAN. La ciclofosfamida es un agente inmunosupresor que ha causado mejoría en pacientes con uveítis resistente a esteroides y otros citotóxicos (4).

En algún momento de la enfermedad retiniana, otros procedimientos terapéuticos deber ser utilizados. La fotocoagulación con laser ha sido efectiva en el tratamiento de la neovascularización retiniana. Vitrectomía y cerclaje escleral son efectuados para hemorragia vítrea persistente y desprendimiento de retina causada por la inflamación vascular retiniana (4).

Una amplia apreciación de la gamma de síndromes vasculíticos es esencial para un adecuado tratamiento.

OBJETIVOS:**1. GENERALES:**

- 1.1 Valorar la utilidad de la FAR en la evaluación de pacientes con enfermedad de origen autoinmune que cursen con vasculitis.
- 1.2 Determinar la frecuencia y tipo de alteraciones vasculares retinianas en este tipo de enfermedades.

2. ESPECIFICOS:

- 2.1 Conocer si existe correlación entre la actividad de la enfermedad autoinmune y afección vascular retiniana.
- 2.2 Determinar si la FAR es de ayuda diagnóstica en pacientes que no tienen sintomatología ocular y que existe afección vascular sistémica dada ppor la enfermedad autoinmune.

DISEÑO:

El estudio fué prospectivo, transversal, observacional y analítico.

Se incluyó a pacientes con diagnóstico de vasculitis (clínico y/o histopatológico) de causa autoinmune, reunidos de febrero a Noviembre de 1990, evaluados previamente por el Servicio de Reumatología.

Se les efectuó un resumen clínico, exploración oftalmoscópica y fluorangiográfica. Se analizaron los hallazgos de fondo de ojo y las alteraciones observadas en la FAR, tomando como variables: patrón vascular, hiperfluorescencia, hipofluorescencia, edema macular y neovascularización.

Un grupo control fué tomado con fines comparativos, destacando que dichos pacientes cursaron con alguna enfermedad de origen autoinmune inactiva y sin evidencia de vasculitis.

Se analizaron las variables en ambos grupos para determinar diferencias estadísticas, por medio de la prueba de Chi-cuadrada y Mantel-Haenzel; se valoró la sensibilidad y especificidad de la FAR para determinar su utilidad como prueba diagnóstica en este tipo de enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Fueron examinados 10 pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad de origen autoinmune activa que cursaban con vasculitis sistémica, y 10 pacientes con enfermedad autoinmune inactiva sin vasculitis, en el lapso de Febrero a Noviembre de 1990 en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Pemex.

todos los pacientes fueron evaluados inicialmente por el Servicio de Reumatología, y ahí se efectuó el diagnóstico de la enfermedad subyacente por los criterios clínicos e inmunológicos existentes., así como el diagnóstico de vasculitis en forma clínica, por histopatología o por ambas formas.

Al ser remitidos al Servicio de Oftamología, se incluyeron aquellos pacientes en quienes se tenía la certeza clínica y/o histopatológica de vasculitis y sin datos clínicos aparentes de manifestaciones oculares. Se excluyeron aquellos sin un diagnóstico definido de enfermedad autoinmune o que cursaran con hipertensión arterial, diabetes mellitus o antecedente previo de alguna retinopatía.

El examen inicial incluyó un resumen clínico de los pacientes, y una exploración oftalmológica general, incluyendo agudeza visual, revisión oftalmoscópica directa e indirecta del fondo de ojo bajo midriasis.

A los dos grupos de pacientes se les realizó FAR con la técnica usual y fotografía de fondo de ojo al grupo de pacientes con vasculitis.

El diagnóstico de VR se efectuó en base al criterio de presencia de células en vítreo y la afección de los vasos retinianos, alteraciones retinianas y/o papilares, por medio de oftalmoscopia y FAR.

Se evaluó el estudio mediante la asociación de variables categóricas de vasculitis sistémica, y hallazgos fluorangiográficos por el método de Chi-cuadrada y de Mantel-Haenzel, así como los hallazgos de fondo de ojo y de FAR por los mismos métodos.

RESULTADOS:

En el transcurso de 10 meses se reunieron 10 pacientes con el diagnóstico de enfermedad de origen autoinmune y que cursaron con vasculitis sistémica, de los cuales 9 fueron del sexo femenino y 1 masculino (gráfica 1), prácticamente todos se encontraron entre la 3a y 4a década de la vida, excepto una paciente de 62 años de edad (media de 32.1 años, desviación estándar 12.6). En este grupo, la enfermedad subyacente fué: 9 cursaron con LEG y 1 con PAN; del grupo control sin vasculitis 8 tuvieron LEG y 2 EMTc (gráfica 2).

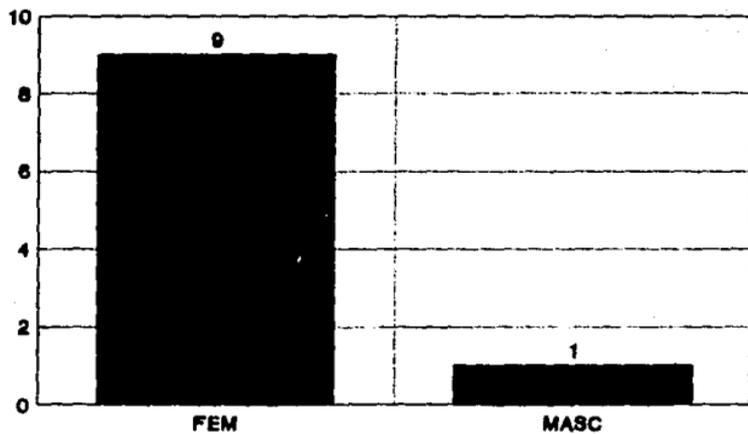
Al grupo de pacientes con vasculitis, se les realizó el diagnóstico clínico en 4 casos (40%), de los cuales, la totalidad tenían afección en piel; en 2 casos (20%) el diagnóstico fué histopatológico (piel, vesícula biliar y riñón) y en los 4 restantes se utilizaron ambos diagnósticos (40%) (gráfica 3).

Los estudios de fondo de ojo mostraron anormalidad en 6 casos, encontrándose: estrechez arteriolar en 2 casos, tortuosidad vascular en 2 casos, envainamiento perivascular en 2 casos, edema macular en 2 casos, exudados duros en 1 caso y papilitis con hemorragias retinianas en flama en 1 caso. En el grupo de pacientes sin vasculitis, el fondo de ojo fué normal en todos los casos.

A los 2 grupos se les realizó FAR, encontrándose que en los que cursaron con vasculitis, dicho estudio resultó positivo en 8 casos (80%) y negativo en 2 (20%). En el grupo restante

SEXO

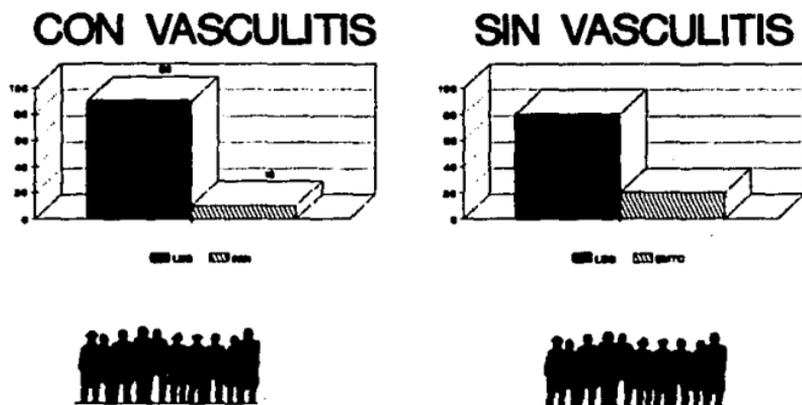
pacientes con vasculitis



N=10

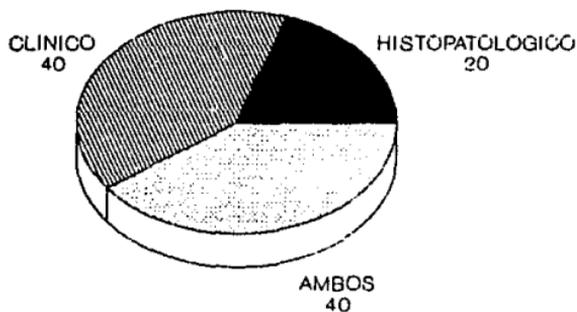
GRAFICA 1

DIAGNOSTICO DE ENF AUTOINMUNE



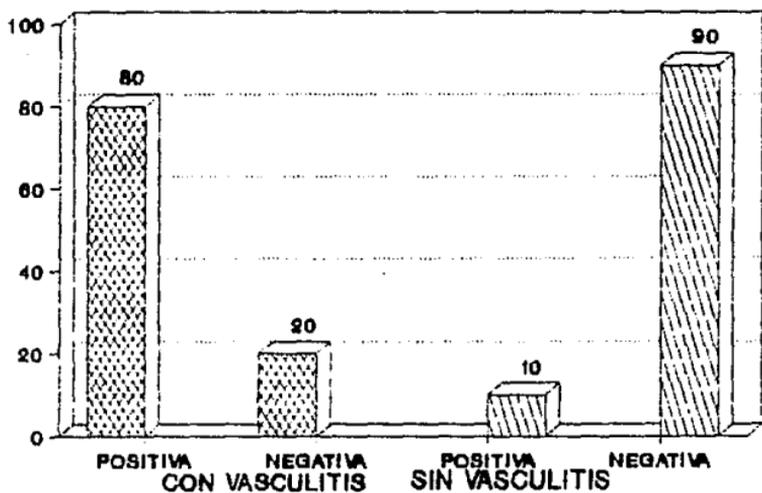
GRAFICA 2

DIAGNOSTICO VASCULITIS



GRAFICA 3

FLUORANGIOGRAFIA



GRAFICA 4

solo en un paciente resultó positiva (10%) y negativa en 9 casos (90%) (gráfica 4).

Los hallazgos fluorangiográficos en el grupo con vasculitis fueron los siguientes (gráfica 5): hiperfluorescencia en 7 casos, que se manifestó como peripapilar en 1 caso (fig. 1), fuga focal en 4 casos y edema macular focal en 2 (fig.2), por último, la presencia de microaneurismas en 5 casos (fig. 3) (gráfica 6). Hipofluorescencia en polo posterior en 2 casos (fig.4) y alteraciones en el patron vascular en 3.

En el único caso con FAR positiva en el grupo de pacientes sin evidencia de vasculitis, se encontró la presencia de microaneurismas en polo posterior.

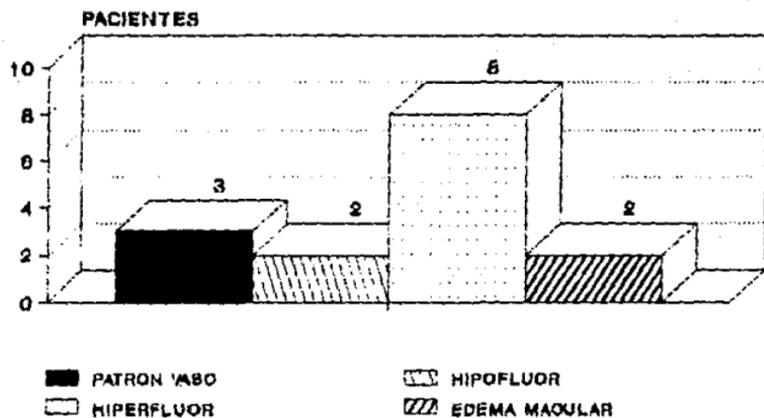
El total de los pacientes con FAR anormal fué de 9, de los cuales 3 de ellos, tenían fondo de ojo normal a la exploración oftalmoscópica (gráfica 7). el cuadro 2 muestra los principales datos de los pacientes que cursaron con vasculitis.

El análisis estadístico se efectuó utilizando el método de Chi-cuadrada para variables independientes, así como el Método de Mantel Haenzel, en los cuales se demuestra que en pacientes que cursan con vasculitis sistémica, la FAR es una prueba útil estadísticamente significativa, ya que la prueba de de Chi - cuadrada mostró un resultado de 9.90 ($p < 0.001$) y la de Mantel-Haenzel de 9.40 ($p < 0.002$) (cuadro 3).

También se encontró que las alteraciones encontradas en fondo de ojo, son una guía importante como valor para aquellos

FAR POSITIVA

N-8



GRAFICA 5

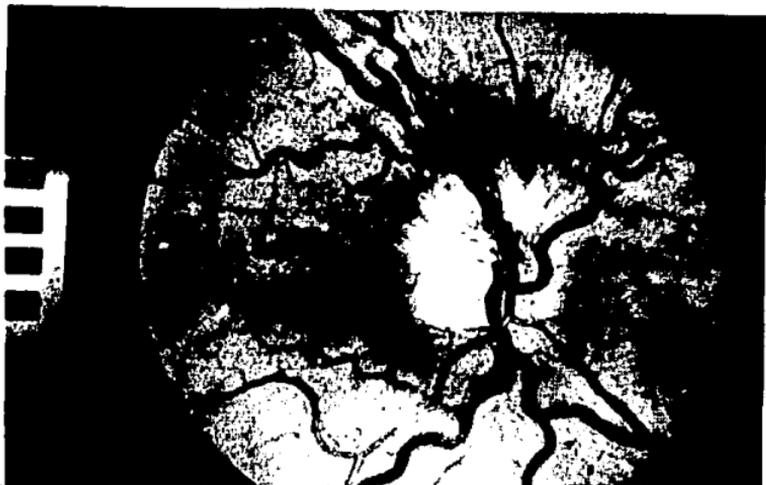


FIG 1-A

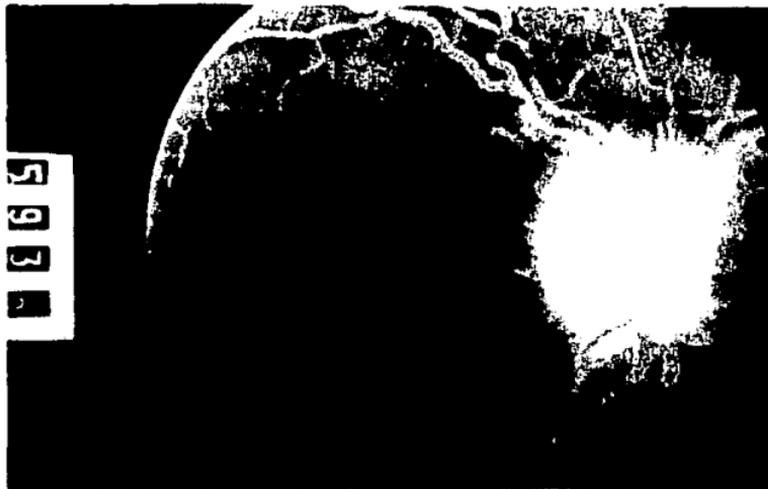


FIG 1-B



FIG 2-A

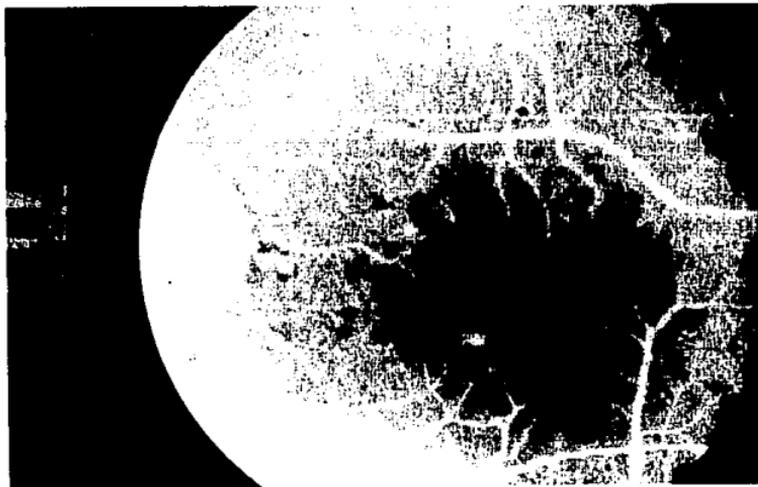


FIG 2-B

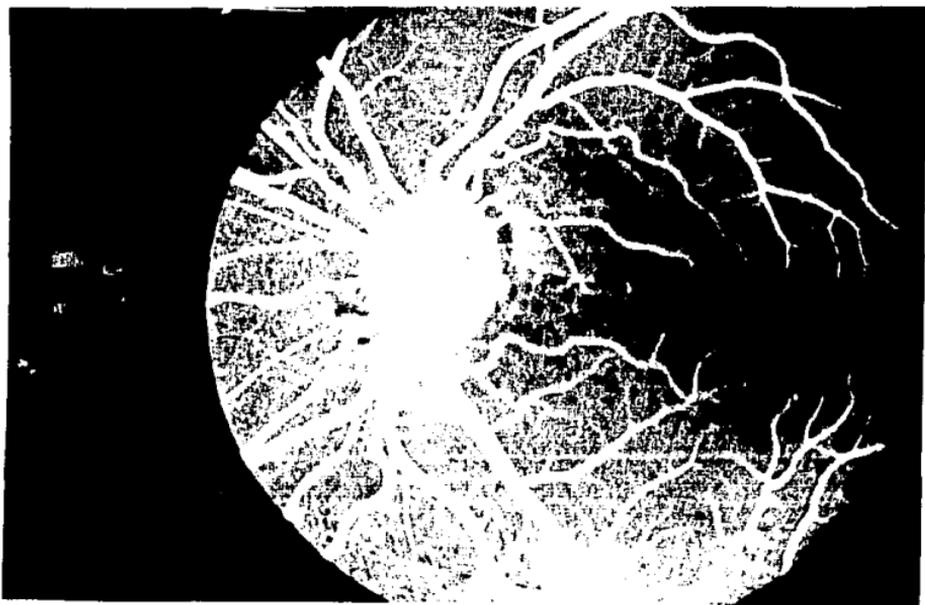
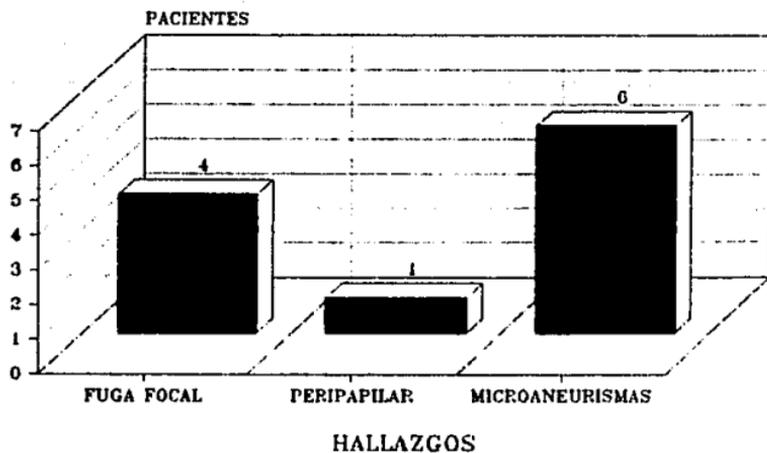


FIG 3

HIPERFLUORESCENCIA POSITIVA N=8



GRAFICA 6



FIGURA 4-A

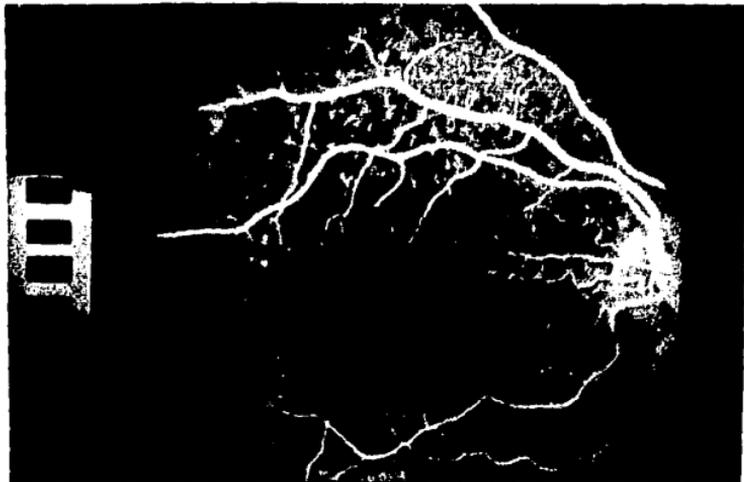
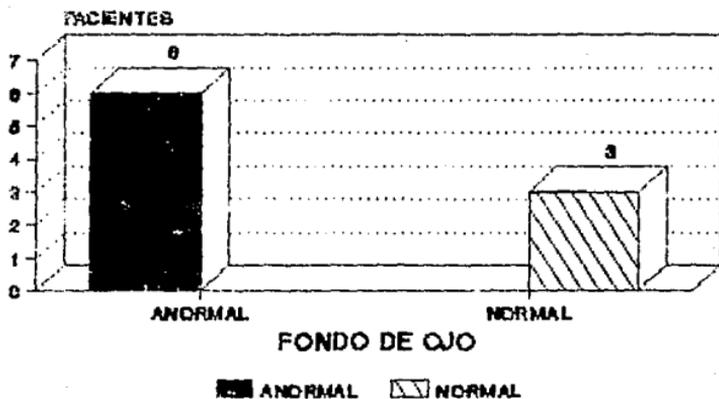


FIG 4-B

FAR POSITIVA N=9



GRAFICA 7

	SEXO	EDAD	DX	EVOL.	VASCULITIS	A. V.	F. O.	FAR
1	F	62	PAN	6 m	CLINICO-HP	20/25 20/30	estrechez arteriolar exudado blando	fuga focal edema macula
2	F	20	LEG	3 m	CLINICO-HP	20/25 20/20	tortuosidad, envaina- miento, papilitis	papilitis
3	F	21	LEG	8 m	CLINICO	20/20 20/70	tortuosidad, edema macular OI	hipofluoresc edema macula
4	F	37	LEG	3 a	CLINICO	20/50 20/50	estrechez arteriolar	fuga focal microaneuris
5	F	26	LEG	6 m	H P	20/20 20/20	NORMAL	fuga focal microaneuris hipofluoresc
6	F	35	LEG	10 a	CLINICO-HP	20/20 20/20	NORMAL	NORMAL
7	F	19	LEG	5 m	CLINICO-HP	20/20 20/20	envainamiento	fuga focal microaneuris
8	F	29	LEG	7 a	CLINICO	20/20 20/20	NORMAL	microaneuris
9	F	37	LEG	1 m	CLINICO	20/20 20/20	exudados duros	microaneuris
10	M	35	LEG	2 sem	H-P	20/20	NORMAL	NORMAL

GRUPO DE PACIENTES CON VASCULITIS.

Cuadro 2

FAR	VASCULITIS		TOTAL
	POSITIVA	NEGATIVA	
POSITIVO	8	1	9
NEGATIVO	2	9	11
TOTAL	10	10	20

	<u>CHI-CUADRADA</u>	<u>VALOR P</u>
NO CORREGIDA	9.90	0.0016
MANTEL-HAENZEL	9.40	0.0021

CUADRO 3

FONDO DE OJO			
FAR	A	N	Total
+	6	3	9
-	0	11	11
Total	6	14	20

	<u>CHI-CUADRADA</u>	<u>VALOR P</u>
NO CORRIGIDA	10.48	0.001
MANTEL-HAENZEL	9.95	0.001

CUADRO 4

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

pacientes con vasculitis sistémica y con FAR positiva, estadísticamente significativa, demostrándose la prueba de Chi-cuadrada de 10.48 ($p < 0.001$) y por Mantel Haenzel de 7.54 ($p < 0.001$) (cuadro 4).

DISCUSIÓN:

El estudio de pacientes con vasculitis sistémica, tanto la asociada o no con alguna enfermedad del tejido conjuntivo es amplio, frecuentemente difícil cuando clínicamente no existe evidencia de la misma y solamente se sospecha. Esto ha llevado a un complejo pero organizado protocolo de estudio de estos pacientes; ya que los métodos no invasivos (principalmente inmunológicos) no confirman el diagnóstico, se han tenido que utilizar estudios invasivos, lo que consecutivamente lleva a mayor morbilidad para el enfermo. Tal es el caso de la angiografía selectiva, o de la biopsia cuando el tejido u órgano enfermo está accesible para llevarla a cabo.

Dado que la retina es el único lugar del organismo donde se puede visualizar y valorar la integridad de los vasos, la FAR es un recurso para evaluar a dichos pacientes a pesar de que la vasculitis no necesariamente sea generalizada y esté confinada a un órgano o sistema (47).

Existen estudios clínico-fluorangiográficos, donde se de-

muestran las alteraciones encontradas en la FAR, de entidades o síndromes específicos de origen autoinmune con comprobada patología ocular (38) o bien, patrones fluorangiográficos típicos como en LEG (43), sin embargo, hasta donde sabemos, no existen otros estudios donde se evalúe la FAR como prueba diagnóstica en pacientes con vasculitis sistémica. Estos antecedentes nos estimularon a llevar a cabo el presente estudio, donde los hallazgos clínicos u fluorangiográficos a nivel ocular fueron importantes. La sensibilidad de la FAR encontrada de 80% fué alta contra el 10% positiva en aquéllos pacientes con enfermedad autoinmune inactiva sin vasculitis.

Los hallazgos fluorangiográficos mostraron que la principal alteración fué la presencia de hiperfluorescencia, donde destacan los microaneurismas y la fuga capilar focal (6 y 4 - casos respectivamente); en otros estudios se ha discutido ampliamente dichas alteraciones. R. Santos y col's (47) encontraron microaneurismas en un 18% de los casos y en 12% fuga focal. Otros autores como Lanham (43), no han detectado microaneurismas, afirmando que puede tratarse de fuga focal en la terminación de los vasos. La agudeza visual se correlacionó con la presencia de edema macular focal, sin embargo, el número fué muy pequeño (solo 2).

Por otra parte, las anormalidades de fondo de ojo en los pacientes con FAR anormal, correlacionaron ampliamente, encontrando que 6 pacientes con alteración del fondo de ojo presen-

taron anomalías fluorangiográficas, llamando la atención que en 2 de ellos con FAR positiva, el Fondo de ojo (FO) fue normal, además del paciente ya mencionado sin vasculitis pero con FAR positiva. Por lo anterior, sería conveniente valorar a todo paciente que se sospeche que curse con vasculitis a pesar de que el FO sea normal.

El lado débil del estudio, fue que la enfermedad subyacente de la vasculitis se circunscribió principalmente a LEG, ya que se estudiaron a 9 pacientes con dicho diagnóstico en el grupo de pacientes con vasculitis, y a 8 del otro grupo con ausencia de vasculitis, quedando sólo 1 paciente con PAN en el primer grupo y a 2 con EMTC en el segundo, por lo que difícilmente podemos generalizar que los hallazgos encontrados puedan ser válidos para todas las enfermedades autoinmunes que cursen con vasculitis. Esto es debido quizá a la mayor frecuencia de enfermos con LEG que son revisados en el Servicio de Reumatología a otras enfermedades del tejido conjuntivo, y a que otras causas más frecuentes de vasculitis como hipersensibilidad por drogas (33,37), son cuadros poco aparatosos y/o que la mayoría de las veces no ponen en riesgo la vida y se autolimitan.

El problema principal del estudio, fue el grupo tan pequeño de pacientes con vasculitis que se logró reunir, por lo que se requerirá de estudios posteriores para ampliarlo, y así poder determinar un mayor significado clínico. Sin embargo, en aquellos pacientes con enfermedad activa de origen autoinmune

y que cursen con vasculitis, el recurso de la FAR será de gran valor para el diagnóstico de la misma.

CONCLUSIONES:

1. La FAR es una prueba con muy poca morbilidad y de ayuda diagnóstica para pacientes que cursan con vasculitis de origen autoinmune.
2. La alteración fluorangiográfica mas frecuentemente encontrada en estos pacientes, fué la hiperfluorescencia (fuga focal y microaneurismas).
3. Existe correlación entre la existencia de vasculitis en pacientes con enfermedad autoinmune activa y las anormalidades fluorangiográficas en este tipo de enfermos.
4. Se requiere de un mayor número de pacientes para tener una mejor evaluación estadística de la FAR como prueba diagnóstica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sanders MD. Retinal arteritis, retinal vasculitis and autoimmune retinal vasculitis. *Eye*, 1987; 1: 441-465.
2. Haynes B., Allen N and Fauci A. Diagnostic and therapeutic Aproade to the patient with vasculitis. *Advances in Rheumatology*. The Med clin North Am. March 1986: 355-68.
3. Fauci A. Sindromes vasculíticos. *Cecil Tratado de Med. Int.* Cap 450 tomo II. 1987: 2170-173.
4. Charles H. Retinal vasculitis. Thomas D. Duane, *Clinical ophthalmology*, cap 47, vol 4 1987: 1-17.
5. Cupps T.R. and Fauci AS. The vasculitides. Philadelphia W.B. Saunders 1981: 1-211.
6. Sanders MD. Retinal vasculitis. *Postgraduate Med J.* 64 1986: 488-96.
7. Chan C., Nussenbla H. et al. Sympathetic ophthalmic: Immunopathological findings. *Ophthalmology* 93; 1986: 690-95.
8. Chan C. Wetzig RP et al. Immunohistopathology of ocular Sarcoidosis. *Arch Ophthalmol*, 1987; 105: 1398-402.
9. Bottazzo G. Tood C. et al. Organ specific autoimmunity. 1986 *Overview Immunol Rev* 1986; 94: 137-69.
10. Sanford MR., Graham EM., et al. Retinal vasculitis, correlation of animal and human disease. *Eye* 1987; 1: 69-77.
11. Fujikawa L. *Advances in Ummunology and uveitis*. *Ophthalmology*. jul 1989, 96 (7): 1115-120.
12. Sanford MR., Graham E., et al. A longitudinal study of clinical and immunological findings in 52 patient with relapsing retinal vasculitis. *Br. J. ophthalmol*, 1988; 72: 442-47.
13. Retinal vasculitis. *The Lancet* apr 15 1989: 823-24
14. Fauci A., Haynes BF. et al. Granulomatosis: Perspective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983, 98: 76-85.

15. Spalton DJ., Sanders MD et al. Ocular changes in limited form of Wegener Granulomatosis. Br. J. Ophthalmol, 1988;65: 553-63.
16. Robin JB., Schanzlin DJ., et al: Ocular involvement in the Respiratory vasculitides. Surv Ophthalmol, 1985; 30: 127.
17. Kinyoun J., Kalina., et al. Choroidal involvement in Systemic Necrotizing vasculitis. Arch ophthalmol. Jul 1987; 105: 939-42.
18. Tan EM., Cohen As., et al.: The revised criteria for the Classification of Systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271.
19. Jabs D., Fine S., et al. Severe Retinal Vaso-occlusive Disease in Systemic lupus Erythematosus. Arch Ophthalmol, 1986. Apr 104: 558-63.
20. Cinefro RJ., Frenkel M. Systeemic lupus Erythematosus. Presenting as optic Neuritis. Ann of Ophthalmol, 1978 May 559-63.
21. Karpik AG., Schwartz MM., et al. Ocular immune reactants in patients dying with SLE. Clin Immunol Immunopathol. 1985; 35: 295-312.
22. Asherson RA, Khamashta MA., et al. The "Primary"Antiphospholipid Syndrome: Major clinical and Serologic Features Medicine 19889; 68 (6): 762-67.
23. Alarcon-Segovia D., Cardiel M., et al. Antiphospholipid arterial vasculopathy. J. Rheumatol 1989; 16(6) 762-67.
24. Kleiner R., Najarian LV., et al. Vaso-occlusive Retinopathy Associated with antiphospholipid antibodies (Lupus anticoagulant Retinopathy). Ophthalmology, 1989 Jun; 96(6): 896-904.
25. Harris EN., Hughes GRV., et al. Anti-phospholipid antibodies. Clin Rheumatol Dis 1985; 18: 591-609.

26. Carreras LO., Vemylen JG., et al. "Lupus" anticoagulant and thrombosis possible role of inhibition of Prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48: 38-40.
27. Spalton DJ. et al. Fundus changes in histologically confirmed Sarcoidosis. *Br. J. Ophthalmol.* 1981; 65: 348.
28. Behcet's Disease . *Lancet* 1989, Apr 8: 761-62.
29. Wakefield D., Easter J., et al. Immunological abnormalities in patients with untreated retinal vasculitis. *Br. J. Ophthalmol.* 1986: 70: 260-65.
30. Dumonde DC., Kasp G., et al. Antiretinal autoimmunity and circulating immune complexes in patients with Retinal vasculitis. *Lancet* 1982; 11: 787-92.
31. Murray P. Serum antibodies and uveitis. *Br. J. ophthalmol.* 1986; 70: 266-68.
32. Wakefield D., Penny R. Retinal vasculitis associated with HLA DR4. *Humm Immunol.* 1985; 14: 11-18.
33. Swerlick RA., Lawler TJ., et al. Vasculitis cutanea. Sus relaciones con la enfermedad generalizada. *Clin Med North.* 1989; vol 5: 1349-64.
34. Sánchez NP., Hole HM.: Clinical and Histopathologic spectrum of Necrotizing vasculitis. *Arch Dermatol.* 1985:121-220.
35. Kasp E., Graham EM., et al. A point prevalence study of 150 patients with Idiopathic retinal vasculitis: 2 Clinical relevance of antiretinal autoimmunity and circulating immune complexes. *Br. J. Ophthalmol* 1989; 73: 722-30.
36. Mannik M., Gilliland B. Vasculitis. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 1983. 10a Edition Cap 69: 382-87.
37. Fauci AS. Vasculitis. *Mc Carty. Arthritis.* Lea&Febiger 1984 10a Edition Cp 63: 942-61.
38. Graham EM., Sanford MR., et al. A point prevalence study of 150 patients with Idiopathic retinal vasculitis. I Diagnostic value of ophthalmological features. *Br. J. Ophthalmol* 1989; 73: 714-21.

39. Bishko F. Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 57-63.
40. Federman J. Fluorescein Angiography. *Duane Clinical Ophthalmology* 1987; 4(33): 1-37.
41. Novotny HR., Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the Human retina. *Circulation*. 1961; 24: 82.
42. Schatz H., Burton TC., et al. Interpretation of fundus Fluorescein Angiography. The C. Mosby Co 1978; 2: 10-14.
43. Lanham J., Barrie EM. SLE Retinopathy evaluation by fluorescein Angiography. *Ann Rheum Dis*. 1982; 41: 473-78.
44. Morgan CM., Foster CS., et al. Retinal vasculitis in Polyarteritis Nodosa. *Retina* 1986; 16(4): 205-9.
45. Fauci AS. The Spectrum of vasculitis clinical pathologic. Immunologic and therapeutic consideration. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-76.
46. Edmonds JP., Bruneau C., et al. Assessment of Activity in SLE A clinical and Serological Study (Abst). *Ann Rheum Dis* 1975 34: 343-4.
47. Santos R., Barojas E., Alarcon-Segovia D. Retinal Microangiography in SLE. *Am. J. Ophthalmol* 1975; 80: 249-52.