

## Uveítis y enfermedades del tejido conectivo en la infancia

Dra. Melba de las M. Méndez Méndez (1), Dr. Víctor M. Hernández González (2), Dra. Elena Joa Miró (3), Dra. Cecilia Coto Hermosilla (4), Dra. Dolores Cantera Ocegüera (5)

### Resumen

Realizamos un estudio descriptivo prospectivo con una muestra de 16 pacientes pertenecientes a nuestro Servicio, portadores de algunas de las entidades del tejido conectivo, que presentaron uveítis en algún momento de la evolución de su enfermedad. Encontramos igual número de casos para ambos sexos y el 50% era menor de 5 años. La mayoría tenía diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil. Las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes fueron el enrojecimiento ocular y la fotofobia. Los hallazgos más relevantes en la lámpara de hendidura fueron la presencia de pigmentos y las sinequias. Todos los casos recibieron tratamiento local, asociado o no a tratamiento sistémico (esteroide y/o inmunosupresor). La evolución fue satisfactoria en la mayoría de los pacientes.

*Palabras claves:* Artritis Idiopática Juvenil, fotofobia, lámpara de hendidura, sinequias, uveítis

### Introducción

Se denomina uveítis a todo proceso inflamatorio que afecta a las estructuras tisulares de la úvea o tracto ciliar y que incluye al iris, al cuerpo ciliar y a la coroides, siendo la tercera causa de ceguera evitable en el mundo desarrollado. Suele identificarse también con los términos de iritis e iridociclitis (1-3).

Su asociación con enfermedades reumáticas en el niño es frecuente, a menudo grave y aunque su inicio es más insidioso a esta edad, su aparición exige una orientación diagnóstica y terapéutica similar a la del adulto.

Ha sido clasificada según:

1-Su duración: en aguda, subaguda, crónica y recurrente;

2-Por las características clínicas: en granulomatosa y no granulomatosa;

3-Por la etiología: en síndromes primariamente localizados al ojo, inmunológicas, infecciosas o en síndromes de enmascaramiento

4- El origen anatómico de la inflamación, siendo esta última la más usada por su eficacia práctica: anterior, intermedia y posterior, siendo la anterior la que se presenta con mayor frecuencia en el niño.(1,2)

Las uveítis anteriores engloban las iritis, las ciclitis y las iridociclitis. Las intermedias incluyen las vitritis y las pars planitis. La retinitis, la retinocoroiditis y la corioretinitis, la coroiditis y las vasculitis retinianas constituyen por último las uveítis posteriores. Cuando se afectan todos los segmentos del tracto uveal se denomina panuveítis.(2-5)

La uveítis en edad pediátrica representa tan solo un 5-10% del total de los casos y la mayor parte está asociada a la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), a la Espondilitis Anquilosante , al

síndrome de Reiter, a la enfermedad de Behçet, a la Artritis Psoriásica, a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, a la sarcoidosis y al Lupus Eritematoso Sistémico.(2,4) Para otros constituye una complicación que puede llegar a representar hasta un 30% de los niños con artritis crónica.(2) La mayor parte de los pequeños expuestos al riesgo de desarrollar una uveítis son niñas de corta edad afectadas de una AIJ de comienzo oligoarticular, con anticuerpos antinucleares positivos.(1,2,5-8) La edad media de comienzo de la uveítis es de aproximadamente 5.9 años, con un intervalo de tiempo promedio de 18 meses desde el comienzo de la artritis.(1,2,6-12)

Las uveítis son originadas por la agresión de determinados agentes etiológicos sobre la úvea, lo cual activará una cascada de mecanismos fisiopatológicos que provocará la inflamación y a su vez ese propio tejido dañado la perpetuará, al liberarse restos tisulares degenerados que desarrollarán respuestas inmunes secundarias. (1,4) Los principales mecanismos patogénicos desencadenantes suelen ser por agresión directa sobre el tracto uveal o mediados inmunológicamente. (3) Actualmente se han involucrado en su patogénesis el Factor de Necrosis Tumoral Alfa, las células dendríticas, los Th1 y la IL 8. (13-15)

Un por ciento elevado de los casos es diagnosticado con frecuencia a través de un examen de rutina al oftalmólogo, pues el niño niega molestia ocular alguna.(1,2,6,7) En otros casos se presenta el ojo rojo, con fotofobia, disminución de la agudeza visual, dolor, presencia de puntos negros, movilidad ocular anormal, rechazo a la luz, entrecerrado de los ojos e incluso dificultad en el rendimiento escolar. Algunos pueden ser diagnosticados cuando se investiga un estrabismo secundario a la disminución de la agudeza visual. Weiss y Wallace (17) plantean que

el número de pacientes asintomáticos puede llegar a ser muy elevado por lo que la temprana detección de la uveítis en estos casos influye dramáticamente en la evolución futura de la agudeza visual (1, 2,4-7, 16,17).

Los signos oculares típicos que se observan en el biomicroscopio de luz en hendidura suelen ser la hiperemia conjuntival, una miosis arreactiva, presencia de precipitados queráticos y de cataratas, la afectación de la presión ocular y la presencia de queratopatía en banda al depositarse calcio en la córnea en los casos de enfermedad muy prolongada (1, 2, 4, 6,7).

La uveítis asociada a la AIJ se considera uno de los cuadros más difíciles de tratar y que a menudo crea mayor resistencia para controlar la inflamación, aunque Chen y Robertson reportan algunos casos de resolución espontánea aún sin tratamiento tópico (6).

Su tratamiento, de forma general e independientemente de como haya sido clasificada, implicaría una combinación de:

1-Esteroides potentes en forma de colirios tópicos, de inyecciones periorbitales e incluso sistémicos a dosis inmunosupresora y por tiempo prolongado, sobretodo en aquellos casos en que el proceso sistémico amenaza la visión; aunque es bien conocido su efecto negativo al favorecer la aparición de cataratas y el desarrollo de glaucoma (1,2,4,17).

2- Ciclopéjicos: donde la Atropina al 0.5% continúa siendo el midriático de elección y debe indicarse desde el inicio del tratamiento. Otros como la Tropicamida tienen un menor efecto ciclopéjico lo que puede facilitar que se desarrollen sinequias posteriores (1, 2,4).

3- Inmunosupresores: siendo la Ciclosporina A (tópica o sistémica) la droga más usada, fundamentalmente en aquellos pacientes con uveítis bilateral recidivante y grave, aunque otras drogas inmunosupresoras pueden ser efectivas. Entre ellas merece mencionar el Methotrexate que comienza a usarse desde la década de los 90 en aquellos pacientes en los que fallaba el tratamiento con el esteroide en colirio, inyectado intraocular o administrado por vía oral, obteniéndose muy buenos resultados y pocos efectos adversos con la dosis empleada (0,5-1mg/kg/sem). Son igualmente beneficiosos la Azathioprina, la Ciclofosfamida, el Clorambucilo y el FK506 (1-4,6,18).

Actualmente son múltiples los reportes del uso de otros inmunosupresores en aquellos casos de uveítis severa o refractaria al tratamiento convencional, así como la efectividad, aún limitada, de otras drogas como el Mycophenolate mofetil, el Infliximab, el Interferón gamma, los Anticuerpos Monoclonales, el Acetonide de Fluocinolone, entre otros (6,16,18-22).

El grado de afectación de la visión dependerá de cuán severa sea la inflamación, de cuanto tiempo haya estado sin control, si ha presentado recurrencias, si ha desarrollado otras alteraciones y si ha recibido un tratamiento correcto.

Cabral y Petty han propuesto cuatro factores clínicos asociados con el desarrollo de complicaciones en pacientes con uveítis (23), destacando:

\*el diagnóstico de uveítis previo o al mismo tiempo del comienzo de la artritis, lo cual ensombrece el pronóstico

\*el comienzo sintomático

\*el curso crónico

\*el diagnóstico de artritis psoriásica

Por otra parte se plantea que el factor HLA DR1 es un factor protector de la iridociclitis y que la positividad del factor reumatoide representa un mejor pronóstico. En el caso de los pacientes con HLA B27 positivos la posibilidad de desarrollar una uveítis fibrinosa y recurrente es elevada y en la Espondilitis Anquilopoyética, cuando se produce, suele cursar con disminución visual severa, a veces irreversible (1, 2,16).

Las complicaciones más frecuentemente observadas en estos pacientes son la queratopatía en banda, las cataratas, las sinequias, el glaucoma, la disminución de la agudeza visual y la ptosis bulbi (1,2,4,-6,17,19,23).

## **Material y método**

Se revisaron las Historias Clínicas de 16 pacientes del Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica, procedentes de diferentes zonas del país, en un periodo de 6 años. Todos eran portadores de alguna de las patologías del tejido conectivo y presentaron en algún momento de la evolución de su enfermedad de base, alteraciones oculares compatibles con el diagnóstico de uveítis, desechándose otras posibles causas de dicha alteración.

Para el mejor desarrollo y comprensión de este trabajo decidimos sustituir las antiguas clasificaciones de artritis aplicadas a nuestros pacientes, por las nuevas categorías diagnósticas de las artritis crónicas en la infancia, propuestas y aprobadas en Durban en 1997 y ampliamente utilizadas desde el 2002, nombrándolas Artritis Idiopática Juvenil en sustitución de Artritis Reumatoide Juvenil.

Como criterio de uveítis o uveítis activa consideramos la presencia de celularidad o pigmentos en la cámara anterior del ojo (23).

Se extrajeron los datos de identidad personal, familiares, la enfermedad de base y su tratamiento, la historia de uveítis previa, las manifestaciones oculares referidas, los hallazgos en la lámpara de hendidura, el tratamiento indicado para el proceso ocular activo, las complicaciones presentadas, así como el tiempo de evolución de la uveítis. Dichos datos se agruparon posteriormente en gráficos y tablas.

## **Resultados y discusión**

Al hacer un análisis general de los pacientes de nuestra serie (N=16), encontramos igual número de casos para ambos sexos. Sin embargo cuando los subdividimos según la patología reumática de la que eran portadores observamos que once tenían el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, siendo 6 del sexo femenino y de los 5 varones de este grupo, dos fueron reconsiderados posteriormente como Espondiloartropatías indiferenciadas, uno de ellos con HLA B 27 positivo. Del total de estos casos, 8 habían sido clasificados como AIJ oligoarticular, 1 como poliarticular seronegativo y dos como A.I.J. sistémica. No encontramos el franco dominio del sexo femenino en este grupo ni en las formas oligoarticulares como describen García-Consuegra, Chen y Robertson en sus estudios ni en lo reportado por otros trabajos, sin embargo Kadayifcilar obtuvo similares resultados a los nuestros en su serie (1-7).

De los otros 5 pacientes de la serie, 2 habían sido diagnosticados como Artritis Psoriásica, 2 como Espóndiloartropatía Juvenil (EAPJ): uno clasificado como indiferenciada y otro como Artritis Reactiva y por último un caso concluido como una uveítis autoinmune con altos títulos de anticuerpos antinucleares, sin haber expresado hasta el momento sintomatología reumática alguna. De este total, 3 eran del sexo masculino: los portadores de Artritis Psoriásica y el caso de la EAPJ indiferenciada. Si tenemos en cuenta los otros dos casos con diagnóstico inicial de AIJ y reconsiderados después como EAPJ, también del sexo masculino, sí encontramos diferencias importantes en cuanto a la entidad reumática y el sexo, con un franco predominio del masculino para los casos con EAPJ (1, 2,5,7-12), Tabla No1.

Para poder precisar mejor la edad en que se presentaron las manifestaciones oculares, dividimos a los pacientes en tres grupos:

Menores de 5 años

Entre 5 y 10

Mayores de 10 años.

Encontramos que 8 tuvieron uveítis antes de los 5 años de edad, 4 pertenecían al segundo grupo e igual número era mayor de 10 años. Al presentarse las alteraciones oftalmológicas antes de los 5 años en el 50% de los casos, nuestros resultados coinciden con lo planteado por algunos autores (1, 2, 6,7), Gráfico No 1.

Relacionado con el color de la piel 13 eran blancos. No encontramos datos que hicieran referencia a la relación entre uveítis y color de la piel.

Encontramos escasos datos de familiares con enfermedad del tejido conectivo y ninguno había tenido problemas oculares. Tampoco hallamos información relacionada con este aspecto.

De los 16 pacientes 8 presentaron los síntomas oculares después de haberse diagnosticado la enfermedad del tejido conectivo en cuestión, a 6 se les hicieron ambos planteamientos en un mismo tiempo, 1 caso tuvo la uveítis antes de presentar los síntomas articulares y en otro no se pudo precisar el momento en que se produjo la alteración ocular. Solo 5 tenían historia de uveítis previa a esta revisión. Esta suele ser la forma de presentación de la uveítis en pacientes con enfermedades reumáticas como se expresa en diferentes trabajos (1, 2, 6,7).

Las manifestaciones oftalmológicas que se recogieron con mayor frecuencia en la anamnesis fueron: el enrojecimiento ocular en 5 niños, fotofobia en 4, seguidos de dolor, lagrimeo y visión borrosa en 3 y por último la sensación de "arenilla" en los ojos en 2 pacientes. En la mayoría de ellos se asociaban más de un síntoma. Cinco se encontraban asintomáticos, siendo captados al realizar un examen oftalmológico de rutina y en un caso por preocupación de los padres al observar un reflejo blanco a la luz en los ojos de su hija; sin embargo García-Consuegra en su serie encontró un porcentaje mayor de pacientes asintomáticos.(7) El resto de los resultados coincidieron con los de la literatura revisada (1, 2, 4,6-8), Tabla No 2.

Las alteraciones en la lámpara de hendidura fueron bilaterales en 13 pacientes (87%). En los 16 casos se describieron pigmentos y/o celularidad en la cámara anterior; 5 tenían sinequias; 4 pupilas poco reactivas e igual número tenía diversos grados de disminución de la agudeza visual e iris gruesos con criptas profundas y atróficas; 3 presentaban queratopatía en banda y 2 ya mostraban cataratas. Uno de los pacientes con Artritis Psoriásica mostraba ausencia casi total de la cámara anterior de uno de sus ojos con pérdida completa de la visión a pesar del tratamiento local aplicado desde el diagnóstico inicial de uveítis y desprendimiento de retina. La evolución de este caso se corresponde con lo planteado por Cabral y Petty (23) en relación a la agresividad de la uveítis en pacientes con Artritis Psoriásica; aunque el número de pacientes nuestros con dicha entidad y uveítis es muy pequeño. Estos hallazgos son similares a los descritos en las diferentes series (1, 2, 4, 6, 7, 10,16), Tabla No 3.

En la Tabla No.4 se ilustran los diferentes procederes terapéuticos empleados en nuestros pacientes. El tratamiento local fue empleado en 12 casos, con midriáticos y/o esteroides en colirio o en inyecciones intraoculares. A 12 se les administró Prednisona oral (dosis entre 0.5-1 mg/kg/d) y 5 usaron además antiinflamatorios no esteroideos. Por la severidad del cuadro ocular se le indicó Ciclosporina A a 8 niños, a una dosis de 3-5 mg/kg/d en dos subdosis; 5 están recibiendo tratamiento actualmente con Methotrexate por su enfermedad de base y como parte del tratamiento de la uveítis, a una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>/sem. En estos momentos 2 están usando Sulfasalazina y solo un niño continuó con su tratamiento de Sales de Oro cuando se le diagnosticó la uveítis. A una niña con Artritis Idiopática Juvenil sistémica se le indicó Ciclofosfamida a 2 mg/kg/d y otros 2 casos que estuvieron con Ciclosporina A previamente, están con igual tratamiento por escasa respuesta del cuadro oftalmológico con el tratamiento anterior. Uno de los casos a los que se le administró Ciclosporina A por seis meses está actualmente con Azathioprina. Hacemos la observación de que a solo dos pacientes se les modificó el tratamiento de su enfermedad de base al aparecer la uveítis.

El tratamiento de primera instancia (local con ciclopéjicos y/o esteroides) fue aplicado por la parte de oftalmología como está indicado, sin embargo no se utilizó en el 100% de los casos. (1, 2,4,-7,17) Por la parte nuestra fueron indicados esteroide oral e inmunosupresores a aquellos casos que así lo requerían, en dependencia de los hallazgos en la lámpara de hendidura y con el criterio de la oftalmóloga, realizando los controles hemoquímicos y de función renal previos al inicio del tratamiento y periódicamente para controlar la aparición de posibles efectos adversos. Coincidimos en el manejo de los casos de esta serie con la terapéutica a emplear según los diferentes autores y nuestros resultados son comparables con los plasmados en sus trabajos (1-4, 6,15-19).

Fue necesario el tratamiento quirúrgico en solo tres pacientes (18,5%), con extracción de las cataratas a dos de ellos (con lente intraocular en un caso) y la práctica de iridectomía en otro. La conducta quirúrgica en nuestros pacientes no superó las estadísticas de otras series de pacientes pediátricos.

En los estudios de Kadayifcilar y de García Consuegra el porcentaje de casos que necesitaron de la cirugía no superó el 20%. (2, 4, 5,7) Evolutivamente tres niños desarrollaron hipertensión ocular, tres presentan actualmente cataratas (uno de ellos sin posibilidad quirúrgica), 2 mantienen sinequias y 1 ha mantenido disminución importante, casi inexistente, de la agudeza visual a pesar del tratamiento. Las complicaciones encontradas en la serie de casos de García Consuegra, de Chen y Robertson así como en otros trabajos se correspondieron con nuestros hallazgos (1, 2,4-7), Gráfico No 2.

Solo 6 pacientes presentaron resolución total del proceso inflamatorio uveal en un periodo de tiempo menor o igual a los tres meses; 4 antes de los seis meses y el resto después de ese tiempo, encontrándose aún 4 casos activos desde el punto de vista oftalmológico.

## **Conclusiones**

No hubo diferencias en cuanto al sexo.

La mayoría de los casos tenían menos de 5 años cuando presentaron la uveítis.

La enfermedad del tejido conectivo más estrechamente relacionada con la uveítis continúa siendo la Artritis Idiopática Juvenil.

La uveítis suele diagnosticarse concomitando o después de la aparición de los síntomas articulares.

La mayoría de los casos tenían síntomas oculares cuando se les hizo el diagnóstico en la lámpara de hendidura y en un 87% la uveítis fue bilateral.

El tratamiento esteroideo local y sistémico fue empleado en un número importante de pacientes.

Otras drogas empleadas como parte del tratamiento fueron la Ciclosporina A y el Methotrexate.

El tratamiento demostró ser eficaz y no se presentaron efectos secundarios relacionados con el mismo.

Prácticamente todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente y las complicaciones fueron escasas.

## **Bibliografía**

1.- García de Vicuña Muñoz de la Nava ,C: Manifestaciones oculares en las enfermedades reumáticas pediátricas. En González E. Manual de Reumatología Pediátrica. Cap. XXXI (753-765) Edit. Laboratorios Menarini, Barcelona España, 1999.

2.- García Serrano, JL; Cisternas Maggi,M: Manifestaciones oculares de las enfermedades reumáticas en el niño. En Muñoz A. Reumatología Infantil. Vol.8 Cap.25(477-500).Edit. Formación Alcalá. España,2004

3.- Pras E , Neuman R , Zandman-Goddard G: Intraocular inflammation in autoimmune diseases.Semin Arthritis Rheum 2004 Dec;34(3):602-9

4.- O'day,DM;Horn,JD: El ojo y la enfermedad reumática. En Ruddy S. Kelley 's Texbook of Rheumatology. 6 th ed. Cap 29 (393-400) Edit W.B.Saunders Company.E.U.A. 2003

5.- Kadayifcilar S , Eldem B, Tumer B : Uveitis in chilhood. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003 Nov-Dec;40(6):335-40

6.- Chen CS, Roberton D , Hammerton ME. Juvenile arthritis associated uveitis:visual outcomes and prognosis. Can J Ophthalmol 2004 Oct;39(6):614-20

7.- García-Consuegra MJ, Tapia R, Abelairas J : Uveitis and Juvenile Idiopathic Arthritis. An Esp Pediatr 2001 Mar;54(3):255-9

8.- Petty RE, Smith JR, Rosenbaun JT : Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. Am J Ophthalmol 2003 Jun;135(6):879-84

9.- Cannel CA , Holland GN, Helm CJ: Causes of uveitis in the general practice of aphthalmology.UCLA Community-Based Uveitis Study Group. Am J Ophthalmol 1996 Jan ;121(1):35-6

10.- Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J , Saari KM. Uveitis in children:population-based study. Acta Ophthalmol Scand 2000 Feb;78(1):84-8

- 11.- Baldassano VF Jr: Ocular manifestations of rheumatic diseases. Curr Opin Ophthalmol 1998 Dec;9(6):85-8
- 12.- Kotaniemi K , Aho K, Kotaniemi A : Uveitis as a cause of visual loss in arthritides and comparable conditions. J Rheumatol 2001 Feb;28(2):309-12
- 13.- Murphy CC, Duncan L , Forrester JV: Systemic CD4(+)Tcell phenotype and activation status in intermediate uveitis. Br J Ophthalmol 2004 Mar;88(3):412-6
- 14.- Klok AM, Luyendijk L , Zaal MJ : Elevated serum IL-8 levels are associated with disease activity in idiopathic intermediate uveitis. Br J Ophthalmol 1998 Aug;82(8):871-4
- 15.- Frassamto MA, Dammacco R , Fusaro T : Combined Cyclosporin-A/Prednisone therapy of patients with active uveitis suppresses INF-gamma production and the function of dendritic cells. Clin Exp Immunol 2003 Aug;133(2):233-9
- 16.- Kiss S, Letko E , Qamruddin S : Long-term progression, prognosis and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. Ophthalmology 2003 Sep;110(9):1764-9
- 17.- Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD: Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. The Journal of Pediatrics 1998;133:266-8
- 18.- Durrani K , Papaliodis GN, Foster CS: Pulse IV Cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. Ophthalmology 2004 May;111(5):960-5
- 19.- Dunn JP: Review of immunosuppressive drug therapy in uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2004 Aug;15(4):293-8
- 20.- Thadoni SM, Foster CS: Treatment of ocular inflammation in children. Paediatr Drugs 2004;6(5):289-301
- 21.- Liehurt M , Stubiger N, Aboalchamat W : Immunosuppressive therapy with Mycophenolate mofetil (CellCept) in treatment of uveitis. Ophthalmologie 2001 Jul;98(7):647-51
- 22.- Jaffe GJ , Ben-Nun J , Guo H : Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. Ophthalmology 2000 Nov;107(11):2024-33
- 23.- Cabral DA, Petty RE, Malleson PN : Visual prognosis in children with Chronic Anterior Uveitis and Arthritis. The Journal of Rheumatology 1994; 12-7

**(1): Especialista de 1er. grado de Pediatría**

**(2): Especialista de 1er. grado en Reumatología**

**(3): Especialista de 2do. grado en Oftalmología. Dra. en Ciencias Médicas**

**(4): Especialista de 1er. grado en Pediatría y 2do. grado en Reumatología. Profesor Auxiliar I.S.C.M.H**

**(5): Especialista de 1er y 2do grado en Reumatología. Profesor Auxiliar del I.S.C.M.H.**