

VIH+ con uveítis por CMV y sífilis concomitante. Manejo de infección activa y desarrollo de uveítis por recuperación inmune en respuesta a TARGA

Concomitant CMV and syphilis uveitis in HIV+. Management of active infection and secondary immune recovery uveitis in response to HAART

GARCÍA CABRERA R¹, CABRERA LÓPEZ F¹, DE ASTICA CRANZ CJ¹,
REÑONES DE ABAJO J¹, HERMAN E¹

RESUMEN

Introducción: La uveítis por citomegalovirus (CMV) es una causa frecuente de uveítis en pacientes VIH positivo con títulos de Linfocitos T CD4 menores de 100 células/ μ L.

Caso clínico: Varón homosexual de 39 años con antecedentes de disminución de agudeza visual (AV) en ambos ojos (AO) de un mes de evolución y primoinfección por sífilis y VIH que es diagnosticado de panuveítis bilateral luética. Se instaura tratamiento con bencilpenicilina. Ante la mala respuesta y los títulos de CD4 por debajo de 16 células se sospechó coinfección por CMV que fue confirmada por estudio de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Tras buena respuesta a tratamiento con Ganciclovir y Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) desarrolla uveítis por recuperación inmunitaria (URI) con excelentes resultados visuales tras vitrectomía pars plana (VPP)

Discusión: La uveítis luética puede ser la primera manifestación de la infección por VIH. En pacientes VIH+ con títulos de CD4 por debajo de 50 células se debe sospechar siempre infección por CMV. En casos con presentación atípica el estudio mediante PCR puede ser útil para establecer el diagnóstico.

Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Residente de Oftalmología.

¹ Licenciado en Medicina.

Correspondencia.
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario Insular
Avda. Marítima del Sur, s/n
Las Palmas de Gran Canaria
Rgarcab@gmail.com

Está descrita la eficacia de los corticoides locales en casos severos URI con importante pérdida visual. Sin embargo, se han descrito casos de reactivación de infecciones secundarias a su uso. Realizamos VPP por los antecedentes de infección concomitante por sífilis y CMV.

Palabras clave: Uveítis, retinitis por CMV, sífilis ocular.

SUMMARY

Introduction: CMV uveitis is a common cause of uveitis in HIV positive patients with a CD4+ T Lymphocyte count falls below 100 cells/ μ L.

Case report: 39-year-old homosexual male with 1 month history of decreased visual acuity (VA) in both eyes (OU), concomitant secondary syphilis and HIV infection. He is diagnosed with bilateral syphilitic panuveitis. The patient is treated with intravenous benzilpenicillin. Due to his subtle treatment response and a CD4 count below 16 cells a concurrent CMV infection is suspected. PCR of aqueous humor is confirmed by means of CMV DNA. The patient experienced a good response to HAART and intravenous ganciclovir, but he developed immune recovery uveitis (IRU). Pars plana vitrectomy (PPV) was performed with excellent visual outcome.

Discussion: Syphilitic uveitis has been described as initial an manifestation of HIV infection. In HIV + patients with CD4+ cells count below 50 cells/ μ CMV infection should be always considered. PCR assay is a useful test to assess the diagnosis in cases where its presence is unusual.

The effectiveness of local corticosteroid treatment has been successfully described in IRU cases with severe visual loss. Otherwise, reactivation of infectious diseases related to local corticosteroids have been reported. PPV was performed because of the patient's history of concomitant syphilis and CMV infection.

Key words: Uveitis, CMV retinitis, ocular syphilis.

INTRODUCCIÓN

La uveítis por CMV es la causa más frecuente de retinopatía en pacientes con VIH+ y títulos de CD4 por debajo de 50 células (1).

A pesar de que la terapia TARGA ha reducido su incidencia en un 80-90%, la retinitis por CMV continúa siendo una causa importante de pérdida visual en pacientes con SIDA (2,3).

CASO CLÍNICO

Varón caucásico homosexual de 30 años que tras presentar rash máculo-papular generalizado con afectación plamoplantar es diagnosticado de sífilis secundaria y promoinfección por VIH+. Presentaba títulos de RPR

1/512 y carga viral de VIH de 52.600 copias con niveles de CD4 de 16 células/ μ L. El paciente ingresa en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y lo remiten para valoración oftalmológica por historia de visión borrosa y fotofobia AO de 1 mes de evolución.

A la exploración presenta: pupilas isocóricas y normo reactivas, AV cuenta dedos en OD 20/30 en OI. En la exploración con lámpara de hendidura se aprecian precipitados corneales (PC) pequeños, tyndall 2+ y vitritis 2+ en OD. En OI presentaba PC finos, tyndall 2+ y vitritis 1+, PIO 8mmHg OD y 9mm Hg en OI. En el Fondo de ojo (FO) OD presentaba una lesiones pequeñas blanquecinas profundas retinianas en cuadrante temporal inferior y papila con márgenes borrados. En OI se apreciaba vitritis leve en ausencia de lesiones coroideas (fig. 1).

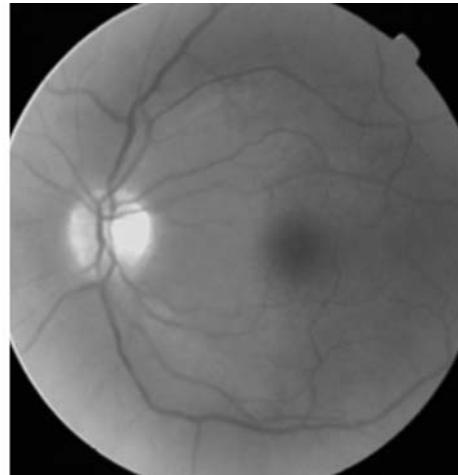
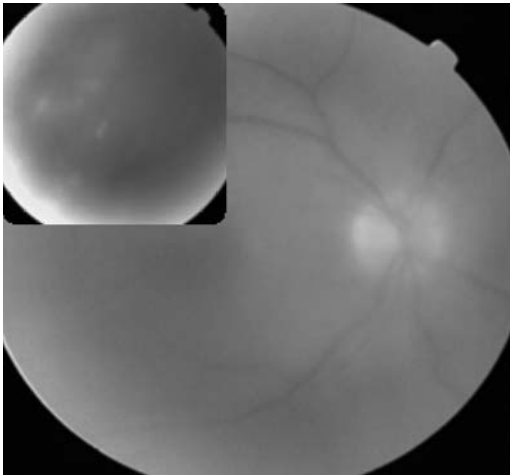


Fig. 1: En OD se aprecia vitritis moderada con bordes papilares borrados y múltiples lesiones retinianas periféricas. En OI prácticamente no hay vitritis y el NO presenta un aspecto normal

Se sospechó uveítis por lúes y se trató con bencilpenicilina iv a razón de 4 millones de UI cada 4 horas, corticoides sistémicos y tópicos. Se solicitó punción lumbar que no se pudo realizar. A los 5 días presentaba una mejoría muy discreta de la AV, siendo 20/200 OD y 20/30 OI. La disminución de la vitritis nos permitió observar una zona de vasculitis con necrosis retiniana asociada. Ante la sospecha de posible coinfección por CMV se tomó muestra de humor acuoso, confirmando la presencia de CMV mediante PCR. Comenzamos a tratar al paciente con ganciclovir iv con una dosis de inducción de 5 mg/kg/12 horas 14 días seguida de dosis de mantenimiento de 5mg/kg día. El paciente ya había comenzado terapia HAART con truvada (emtricitabina- análogo de nucleósido- y tenofovir) y sustiva (efavirenz. ITINAN) Hay que tener precaución en tratados con zidovudina porque hay un riesgo alto de depresión

medular al usarlo en combinación con ganciclovir. Al mes presentaba la siguiente exploración: AV en OD 20/30 y en OI 20/20, BMC sin hallazgos de interés y en FO del OD no se aprecia vitritis, observándose aspecto cicatricial de la lesión coroidea descrita anteriormente en ausencia de vasculitis (fig. 2). El paciente continuaba con terapia HAART y ganciclovir 300 mg cada 12 horas con buena respuesta inmune, presentando títulos CD4 82 células/ μ l.

A los 2 meses (agosto) permanecía estable sin signos de inflamación en la exploración oftalmoscópica y la OCT mostraba un engrosamiento perifoveal bilateral de 324 micras en OD y 298 micras en OI. Los títulos de CD4 eran de 88 células.

En diciembre presentaba AV 20/100 en OD y 20/20 en OI. La exploración con lámpara de hendidura no mostraba reacción en cámara anterior. El FO revelaba leve turbidez

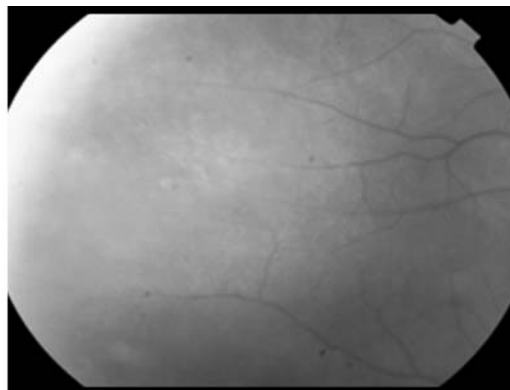
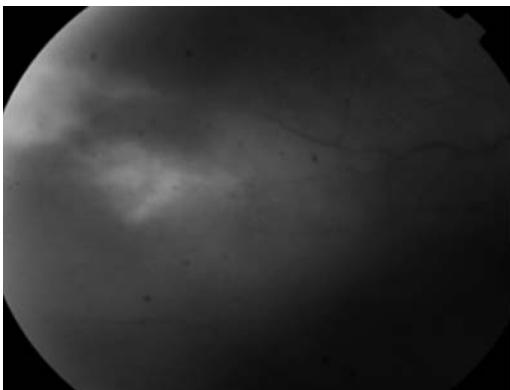


Fig. 2: Aspecto del área de vasculitis asociada a necrosis retiniana periférica antes (figura izquierda) y un mes después (figura derecha) del tratamiento con terapia TARGA, Ganciclovir y bencilpenicilina.

vítrea en OD y pucker macular en AO. La OCT mostraba EM en AO de 498micras en OD y 313 micras en OI. Los títulos de CD4 eran de 108 células/ μ l y la carga viral menor de 20 copias. No presenta nuevas infecciones en la serología, siendo los títulos de RPR de 1/8. Se decide tratar con corticoides sistémicos y al mes presentaba disminución de AV en OD de contar dedos, vitritis 3+, hemorragia vítrea y papila hiperémica con bordes borrados (fig. 3). Dada la mala evolución, y por su antecedente de infección luética se decide realizar VPP 23G diagnóstica-tera-

péutica. Se analiza muestra vítrea mediante PCR de humor acuoso, que es negativa para virus de la familia herpes. No crecen microorganismos en el cultivo de humor vítreo. La AV tras la cirugía es de 20/30 en OD y 20/20 en OI, disminuyendo el EM en OD de 540 micras antes de la cirugía a 324 micras.

La AV final a los 16 meses de la cirugía es de 20/30 en OD y 20/20 en OI, no presenta signos de inflamación en segmento anterior y en el segmento posterior se observan cicatrices pigmentadas en periferia de OD. La AGF muestra edema macular cistoide (EMC) en OD y en la OCT el OD presenta un grosor central macular de 309 micras, siendo de 208 micras en OI. Actualmente presenta títulos de CD4 son de 300 células/nl (fig. 4).

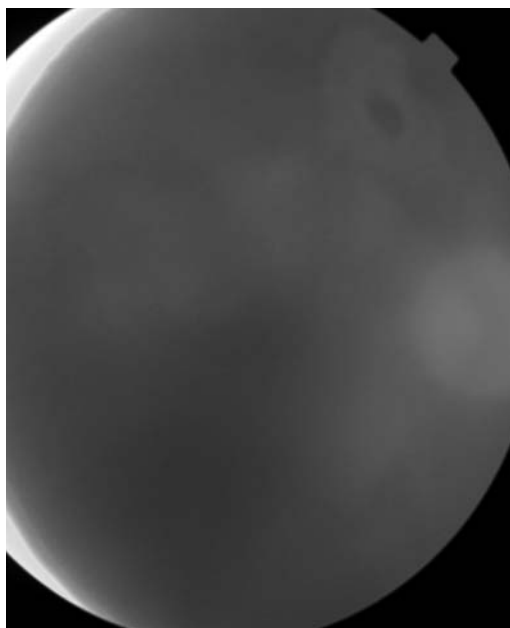
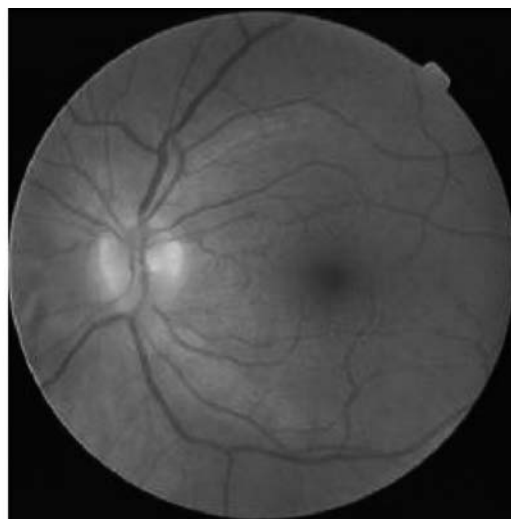


Fig. 3:
Hemorragia vítrea
en OD



Fig. 4: Aspecto de
FO tras 16 meses
sin actividad



DISCUSIÓN

La uveítis por CMV es la causa más frecuente de retinopatía en pacientes con VIH+ y títulos de CD4 por debajo de 50 células/nl.

El diagnóstico de retinitis por CMV suele ser clínico y raramente son necesarios pruebas complementarias para identificarlo. Sin embargo, en casos de CMV atípica o en aquellos pacientes que presenten otras infecciones concomitantes o un alto riesgo de uveítis por CMV muchas veces es necesario recurrir a procedimientos diagnósticos invasivos (1).

La retinitis por CMV puede presentarse en cualquier parte de la retina, aunque frecuentemente se asocia a vasos sanguíneos, lo que podría ser consecuencia de su diseminación hematogena y su capacidad infectiva sobre el endotelio.

Se presenta frecuentemente como una lesión con bordes blanquecinos y centro atrófico de crecimiento lento. La afectación de pequeños vasos puede producir múltiples pequeñas lesiones retinianas periféricas. El 44% de los pacientes presentará enfermedad unilateral al diagnóstico y de éstos un 80% tendrá una lesión solitaria.

La uveítis por sífilis es la segunda causa más frecuente de uveítis infecciosa en pacientes VIH+ con importante inmunodepresión y la primera en los pacientes en tratamiento antirretroviral de alta actividad (4). Las manifestaciones en el segmento posterior de la sífilis que más se asemejan a las del CMV son la coroiditis, retinitis, vasculitis retiniana, neuritis óptica y neurorretinitis. En algunos casos más severos puede aparecer desprendimiento de retina exudativo. Las lesiones residuales tras infección como atrofia corioretiniana e hiperpigmentación así como adelgazamiento vascular y atrofia óptica pueden simular a una retinitis por CMV inactiva. Sin embargo, la uveítis por sífilis produce de forma más característica infiltrados profundos amarillentos y vitritis.

La uveítis por recuperación inmunitaria es un síndrome inflamatorio que se desarrolla en pacientes con antecedentes de retinitis por CMV que han respondido a tratamiento TARGA incrementando los títulos de CD4 (5). Se estima que puede ocurrir en más de un 63% de los pacientes tras retinitis por CMV con títulos elevados de CD4. La pérdida de visión se debe a formación de membrana epirretiniana (MER), cataratas y EMC, principalmente, aunque también se han descrito casos de proliferación vitreoretiniana y neovascularización papilar. Las complicaciones derivadas de la URI con más riesgo visual son la vitreoretinopatía proliferativa y el hemovítreo espontáneo secundario a avulsión de un vaso sanguíneo por la contracción del vítreo inflamado (3,5-7).

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de URI se encuentra el área de afecta-

ción retiniana. Los pacientes con afectación mayor al 30% de la retina tienen 4 veces más riesgo de desarrollar URI comparado con aquellos con retinitis menor del 18% de la superficie retiniana. Esto sugiere que la inflamación podría asociarse a antígenos residuales de CMV o a un bajo grado de proliferación viral que permanece en la retina dañada (6). Algunos estudios sugieren que no hay asociación entre la extensión de la retinitis y el desarrollo de URI (8). El uso de cidofovir se ha asociado al desarrollo de URI, sin embargo, el efecto secundario ocular principal del mismo, la uveítis anterior aguda, que se produce normalmente una semana tras el inicio del tratamiento, la diferencia de la uveítis crónica posterior que se observa en pacientes con URI (3,9-11).

Entre los tratamientos propuestos se encuentran el uso de 450 mg de valganciclovir oral dos veces al día, la terapia inmunosupresora con corticoides sistémicos o locales o la cirugía en casos asociados a MER con resultados variables (3,8,10,12,13). Sirimaharaj et al describieron dos casos de URI que respondieron favorablemente a inyecciones intravítreas de triamcinolona sin complicaciones (7). Henderson y Mitchell proponen el uso de corticoides subtenonianos tras demostrarse su eficacia y seguridad en 7 pacientes con URI (9).

En el caso clínico descrito, el paciente permanecía con una dosis de valganciclovir de mantenimiento de 300 mg cada 12 horas. Comenzó a tratarse con corticoides orales al presentar edema macular tras presentar una buena respuesta inmunológica a la terapia TARGA. Descartamos el uso de corticoides locales por los antecedentes de uveítis por lúes, ya que temíamos una posible reactivación. Dada la mala evolución se decidió hacer VPP con buenos resultados visuales. Sin embargo, persisten signos de engrosamiento macular en AO en ausencia de inflamación oftalmológica evidente. La mayoría de las publicaciones describen las manifestaciones de la URI como crónicas, lo que tendría su explicación no sólo por el estímulo inflamatorio de antígenos de CMV remanentes en el contexto de una recuperación del sistema inmune sino que además podría explicarse por un posible daño irreversible en la barrera hematorretiniana (5,11,12).

El conocimiento del patrón de presentación clínica de las lesiones oftalmológicas y su evolución muchas veces es suficiente para establecer el diagnóstico, como ocurre en la retinitis por CMV. Sin embargo, en aquellos casos que cursen de manera atípica y en los que la presencia de otra infección concomitante nos pueda enmascarar el diagnóstico es necesario recurrir a pruebas más invasivas como el estudio de ADN mediante técnicas de PCR. Actualmente no existe consenso en cuanto al tratamiento de la URI. La terapia con corticoides locales ha tenido buenos resultados en algunos pacientes, pero serían necesarios estudios randomizados a largo plazo para poder aunar criterios en cuanto al manejo de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis JL. Differential diagnosis of CMV retinitis. *Ocular immunology and inflammation*. 1999; 7: 159-166.
2. Jabs D A, Ahuja A. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010; 117: 2152-2161.
3. Kempen J H, Min Y-I. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 684-694.
4. Balba G P, Kumar P N. Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *The American Journal of Medicine*, 2006; 119; 448e21-448e25.
5. Karavellas M P, Song M. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 200; 130: 57-64.
6. Karavellas M P, Axen S P. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS. *Retina* 2001; 21:1-9.
7. Sirimaharaj M, Robinson M. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for immune recovery uveitis. *Retina* 2006; 26: 578-580.
8. Arevalo F J, Mendoza A J. Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. *Retina* 2003; 23: 495-502.
9. Henderson H, Mitchell S. Treatment of immune recovery vitritis with local steroids. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 540-545.
10. Kosobucki B R, Goldberg D E. Vanganciclovir therapy for immune recovery uveitis complicated by macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:636-638.
11. Guzak R, Rodman J. Cystoid macular edema as a result of immune-recovery uveitis. *Optom Vis Sci* 2011; 88: 344-351.
12. Robinson M R, Reed G. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 49-56.
13. Morrison V L, Kozak I. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmol* 2007; 114: 335-339.