

Long-term efficacy of omalizumab in patients with conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis

Eficacia a largo plazo del omalizumab en pacientes con queratoconjuntivitis vernal resistente a tratamiento convencional

Luis Santamaría,¹ Jorge Sánchez^{1,2}

Abstract

Background: In vernal keratoconjunctivitis, traditional treatments are sometimes insufficient for symptom control; the results with omalizumab are promising in resistant cases.

Case report: 15-year-old female adolescent with vernal keratoconjunctivitis who had received multiple ophthalmic treatments, immunotherapy and systemic steroids with no clinical response. She attended a clinical immunology and allergy department where she was started on omalizumab 225 mg every 2 weeks. After 6 months, she showed a decrease in pruritus and photophobia; two years later, both papillae and Horner-Trantas dots had disappeared. She remained symptom-free, and the use of ophthalmic drugs was therefore reduced. The patient missed omalizumab application on 4 occasions; however, symptoms recurred, and the papillae reappeared, but remitted upon drug re-initiation.

Conclusion: There is a temporal relationship between omalizumab administration and ocular symptom control, with evidence of relapse upon discontinuation.

Key words: Allergy; Atopy; Conjunctivitis; Vernal keratoconjunctivitis; Omalizumab

Este artículo debe citarse como: Santamaría L, Sánchez J. Eficacia a largo plazo del omalizumab en pacientes con queratoconjuntivitis vernal resistente a tratamiento convencional. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):192-196

ORCID

Luis Santamaría, 0000-0001-8709-7383; Jorge Sánchez; 0000-0001-6341-783X

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

² Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena de Indias, Colombia

Correspondencia: Jorge Sánchez. jotamsc@yahoo.com

Recibido: 2017-07-05

Aceptado: 2018-02-13

DOI: 10.29262/ram.v65i2.292



Resumen

Antecedentes: En la queratoconjuntivitis vernal, los tratamientos tradicionales a veces son insuficientes para controlar los síntomas; los resultados con omalizumab son prometedores en los casos resistentes.

Reporte de caso: Adolescente de 15 años con queratoconjuntivitis vernal quien había recibido múltiples tratamientos oftálmicos, inmunoterapia y esteroides sistémicos sin respuesta clínica. Acudió a un servicio de inmunología clínica y alergia donde se comenzó tratamiento con 225 mg de omalizumab cada dos semanas. Después de seis meses mostró disminución del prurito y de la fotofobia; dos años más tarde habían desaparecido las papilas y puntos de Horner-Trantas. La paciente permaneció sin síntomas, por lo que redujo el uso de medicamentos oftálmicos. En cuatro ocasiones suspendió la aplicación de omalizumab, sin embargo, los síntomas recurrían y reaparecían las papilas, que remitían al reiniciar el fármaco.

Conclusión: En la paciente descrita existió relación temporal entre la administración de omalizumab y el control de los síntomas oculares, con evidencia de recaída después de la interrupción.

Palabras clave: Alergia; Atopia; Conjuntivitis; Queratoconjuntivitis vernal; Omalizumab

Antecedentes

La queratoconjuntivitis vernal es una enfermedad multifactorial con fases agudas y subagudas de inflamación de la superficie ocular. Puede comprometer tanto la conjuntiva tarsal como la bulbar o ambas. Se caracteriza por inflamación córneo-conjuntival crónica con papilas tarsales conjuntivales gigantes o inflamación limbal. La queratoconjuntivitis vernal aparece frecuentemente en la primera década de la vida y tiene predominio en el sexo masculino. A pesar de incluir en su nombre el término vernal, referente a su relación con la estación de verano y la polinización durante ese periodo, en las ciudades del trópico parece ocurrir durante todo el año, no solo durante la primavera, además, los pacientes suelen estar sensibilizados a ácaros, con menor frecuencia que en los países europeos a granos de polen.^{1,2}

En la fisiopatología de la queratoconjuntivitis vernal parecen estar presentes reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada,³ sin embargo, su patogénesis exacta aún no está esclarecida. Una observación sugiere que las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 mediadas por IgE no son las únicas involucradas en la inmunopatogénesis de la queratoconjuntivitis vernal: en Europa, hasta 50 % de los pacientes

tiene pruebas cutáneas de alergia que no demuestran sensibilización, sin embargo, en Colombia varios estudios han encontrado que hasta 80 % de los pacientes está sensibilizado.^{1,2} El compromiso corneal manifestado como queratitis densa superficial, úlceras en escudo y placas vernaes, produce síntomas molestos para el paciente y puede llevar a cicatrices neovascularizadas y secuelas visuales.

Debido a que su fisiopatología no está completamente entendida, el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal es por lo general complicado.⁴ Los antihistamínicos tópicos son la piedra angular del tratamiento de la alergia ocular, pero en la queratoconjuntivitis vernal suele ser necesario instaurar tratamientos más agresivos como inmunosupresores tópicos o sistémicos (esteroides, tacrolimus, ciclosporina A), que pueden tener efectos secundarios serios y no siempre son efectivos. El omalizumab tiene el potencial de convertirse en una opción segura para los pacientes en quienes se han agotado las otras modalidades terapéuticas.^{3,5}

En la literatura hay muy pocos reportes de casos de queratoconjuntivitis vernal tratados con omalizumab; la respuesta clínica fue satisfactoria en la mayoría de los pacientes que presentaban otras pa-

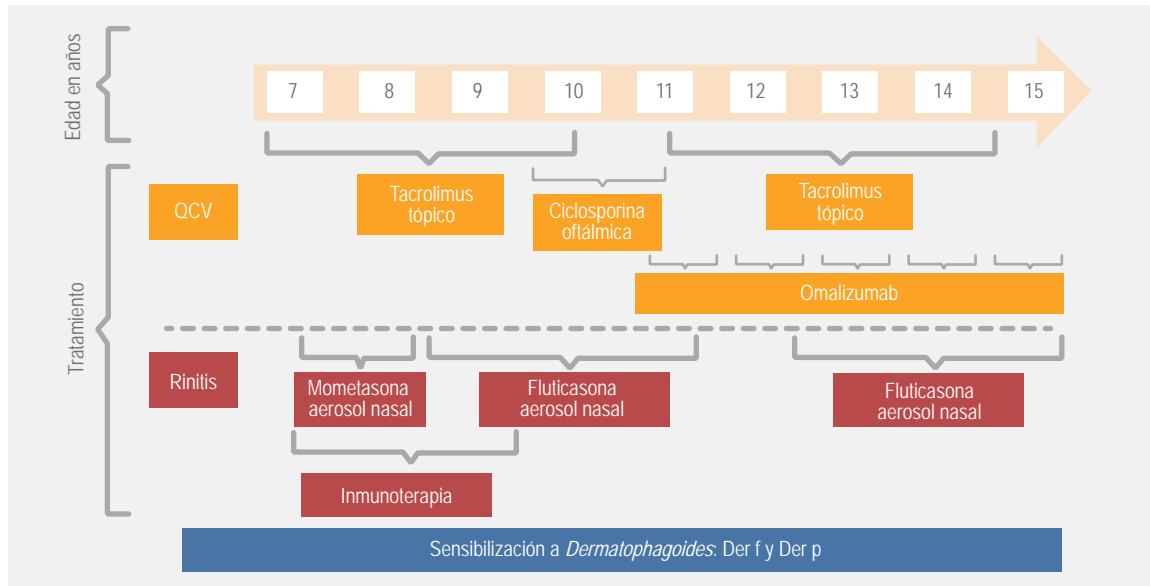


Figura 1. Historial terapéutico para rinitis y queratoconjuntivitis vernal durante el tiempo de seguimiento de la paciente, discriminados según la edad. Los corchetes muestran el periodo durante el cual fue recibido cada medicamento. Nota: La paciente recibió ciclosporina oftálmica varias veces a los 10 años de edad en ciclos cortos como tratamiento para control de síntomas agudo

tologías alérgicas asociadas. En 2005, Patricia Williams *et al.* realizaron un ensayo clínico en el cual incluyeron seis pacientes con queratoconjuntivitis, tres con queratoconjuntivitis vernal y tres con atópica, a quienes se les administró omalizumab dos veces al mes, con una dosis calculada de acuerdo con el estándar recomendado por la Food and Drugs Administration; según el peso corporal y los niveles séricos de IgE total, todos los pacientes presentaron mejoría de los síntomas oculares y pudieron disminuir el uso de esteroides tópicos y orales.⁵

En 2012 reportamos el caso de un joven de 16 años sensibilizado a ácaros, quien requirió trasplante de córnea y, además, no había respondido con los tratamientos estándar. Luego de seis meses con omalizumab presentó mejoría importante y toleró el retiro de los inmunosupresores.⁴ Al igual que este, existen otros casos en la literatura con respuesta exitosa con omalizumab,^{6,7,8,9} con mejoría de prurito y fotofobia en los primeros seis meses y remisión de los cambios en la conjuntiva o córnea a los 12 a 24 meses. En la mayoría de los casos, los pacientes tenían asma o dermatitis de base, lo que demuestra predominio de la respuesta inmunológica tipo Th2.

Reporte del caso

Adolescente del sexo femenino de 15 años de edad, quien consultó al servicio de alergología debido a síntomas oculares desde los cinco años de edad. Se documentó sensibilización a ácaros (Der f y Der p). Había recibido múltiples tratamientos, entre ellos antihistamínicos oculares, hidratantes oculares, ciclosporina, tacrolimus, inmunoterapia alérgeno específica (sin buena adherencia) y esteroide sistémico por varios años, sin mejoría significativa de los síntomas de prurito, ojo rojo, nódulos de trantas y papilas foliculares. Adicionalmente, tenía rinitis persistente de moderada a severa y presentaba adecuado control de los síntomas respiratorios con el tratamiento farmacológico.

El servicio de oftalmología, ante la severidad del cuadro y el posible glaucoma por la ciclosporina y los esteroides oftálmicos, remitió a la paciente a alergología y sugirió optimizar el manejo sistémico. En septiembre de 2012, el grupo de alergología decidió iniciar tratamiento con 225 mg de omalizumab cada 15 días aproximadamente. Después de seis meses presentó reducción importante del prurito y la fotofobia. A los 24 meses, la paciente reportó control subjetivo prácticamente completo (puntuación

de 8 en una escala visual análoga de 10); también se observó reducción importante de los parámetros objetivos (papilas, nódulos de trantas).

En el examen físico de noviembre de 2015 no se observaron papilas ni nódulos de trantas y había tolerancia a luz, por lo que se disminuyó la dosis a 150 mg cada 15 días con buena tolerancia. Al momento de este informe llevaba cuatro años y seis meses de tratamiento con omalizumab y toleró el retiro de los otros fármacos, excepto olopatadina oftálmica (Figura 1).

Debido a problemas con su aseguradora, la paciente suspendió el omalizumab en cuatro ocasiones, una durante el primer año de terapia, otra en el segundo y las dos últimas en el cuarto año. En esos casos, los síntomas reaparecieron luego del segundo mes sin el anti-IgE, con intensidad grave y en ocasiones con reaparición de papilas. Una vez que se reinició el medicamento desaparecieron la fotofobia y el prurito; a los pocos meses se resolvieron las papilas.

Hasta donde conocemos, este reporte es el primero que demuestra asociación causa-efecto entre la aplicación del omalizumab y la mejoría clínica, lo cual queda documentado con las múltiples suspensiones del medicamento y la mejoría clínica después de la readministración (Figura 2).

Discusión

El comportamiento de las enfermedades alérgicas parece estar influido por particularidades geográficas y socioeconómicas; el caso que reportamos plantea nuevos interrogantes. En las ciudades ubicadas en el trópico, donde la sensibilización a ácaros es alta, el mecanismo de base para el desarrollo de la queratoconjuntivitis vernal posiblemente está asociado fundamentalmente con una respuesta tipo Th2 mediada por IgE, por lo que el omalizumab puede cumplir un papel importante en el tratamiento de esta enfermedad.

El omalizumab ayuda al control sintomático, pero no detiene la enfermedad y de este modo no parece tener un impacto curativo, lo que se ve reflejado en las recaídas en el periodo durante el cual la paciente no recibió el omalizumab.

El tratamiento con omalizumab parece ser seguro; la paciente no presentó ningún efecto secundario relacionado con el uso de este y los otros casos de la literatura tampoco han reportado efectos adversos. Hacen falta ensayos clínicos controlados que evalúen la efectividad y seguridad del omalizumab a largo plazo en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal.

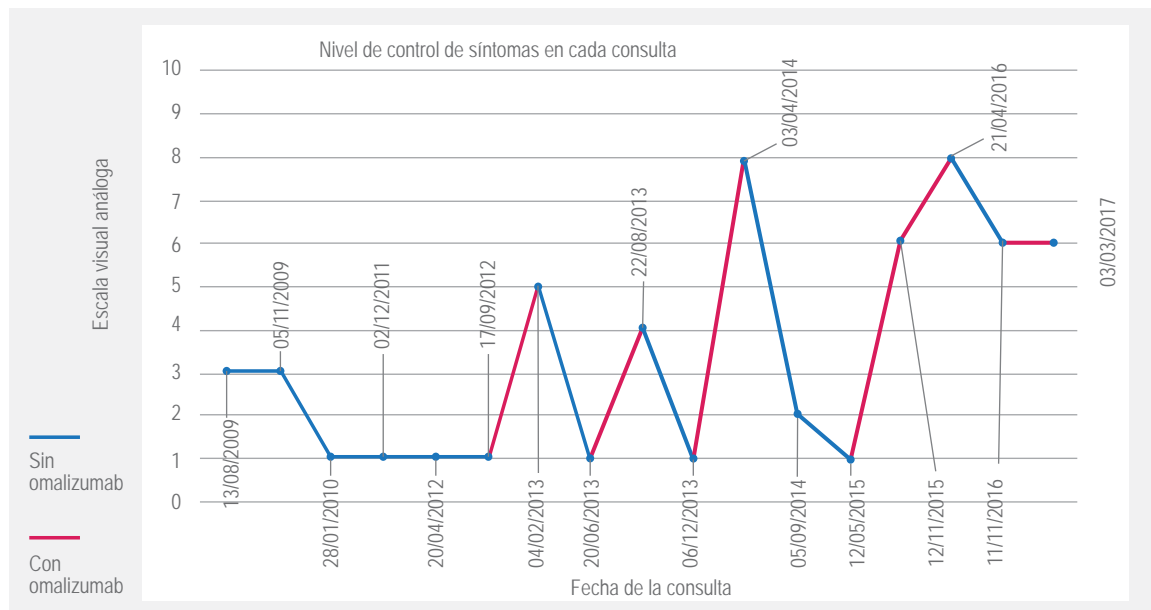


Figura 2. Nivel de control de los síntomas en cada fecha de consulta. Se observa mejoría subjetiva de síntomas relacionada con el uso de omalizumab y deterioro clínico durante la suspensión del fármaco

Referencias

1. Ramírez RH, Reina Z, Espinoza Y, Soto ML, Hernández A, Cardona R. Queratoconjuntivitis vernal refractaria: ¿es el tacrolimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2012;21:5-12.
2. López-Piedrahita E, Sánchez-Caraballo JM, Ramírez-Girado RH, Cardona-Villa R. Efectividad de la inmunoterapia con alérgenos en pacientes con queratoconjuntivitis vernal. *Rev Alerg Mex.* 2013;60(1):11-16.
3. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(1):84-96. DOI:10.1007/s12016-015-8490-y.
4. Sánchez J, Cardona R. Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(5):319-320. DOI:10.1016/j.aller.2011.08.002.
5. Williams PB, Sheppard JD. Omalizumab: A future innovation for treatment of severe ocular allergy? *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(12):1603-1609. DOI:10.1517/14712598.5.12.1603.
6. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2016;3. DOI:10.1007/s40123-016-0074-2.
7. De Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17(3):305-306. DOI:10.1016/j.jaapos.2012.12.153.
8. Occasi F, Zicari AM, Petrarca L, Nebbioso M, Salvatori G, Duse M. Vernal keratoconjunctivitis and immune-mediated diseases: One unique way to symptom control? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(3):289-291. doi:10.1111/pai.12350.
9. Enrico Heffler, Picardi G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Crimi N. Omalizumab treatment of vernal keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;1(4):2-4. DOI:10.1017/CBO9781107415324.004.