

Retinopatía autoinmune macular: informe de un caso

Jeremías Gastón Galletti, Jorge Bar

Institución: División Oftalmología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: Comunicar un caso de retinopatía autoinmune limitada a la mácula.

Caso clínico: Hombre de 28 años, sin antecedentes oftalmológicos ni enfermedad sistémica, con disminución progresiva de agudeza visual en ambos ojos de varios años de evolución.

Conclusiones: La etiología autoinmune debería ser considerada como una posibilidad en los cuadros de disfunción retinal sin hallazgos fundoscópicos ni angiográficos.

Palabras clave: retinopatía autoinmune, distrofia macular oculta, maculopatía oculta

Macular autoimmune retinopathy: a case report

Abstract

Purpose: To report a case of macula-specific autoimmune retinopathy.

Case report: A 28-year-old male with progressive bilateral visual loss without history of eye or systemic disease in previous exams.

Conclusion: An autoimmune phenomenon should be included in the differential diagnosis of retinal dysfunction without fundus or angiographic findings.

Keywords: autoimmune retinopathy, occult macular dystrophy, occult maculopathy.

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2010; 4(3): 106-111

Introducción

La retinopatía autoinmune es una enfermedad relativamente rara. El objetivo de esta presentación es comunicar el caso de un paciente con pérdida visual progresiva con compromiso predominantemente macular.

Caso clínico

Varón de sexo masculino de 28 años derivado al Servicio de Retina del Hospital de Clínicas en 2009 para evaluación por probable patología retinal. El paciente refería disminución progresiva de la agudeza visual en ambos ojos de varios años de evolución, sin antecedentes familiares de enfermedad ocular. Como antecedentes oculares trae resúmenes de historia clínica de otros centros en los que realizó varios controles oftalmológicos antes de los 21 años de edad y solamente le diagnosticaron astenopía, obteniendo "AV 10/10" en ambos ojos con corrección, informando tonometría y fundoscopia sin hallazgos patológicos. En 2005 consultó en otro centro por dificultades durante la renovación de registro de conducir, constatándose según informe AVMC OD 20/20, OI 20/40. Adjuntaba un informe de OCT de segmento posterior de ese momento en el que no se observaron anomalías.

El paciente consultó a otros profesionales durante los cuatro años siguientes por progresión de su defecto visual hasta afectar a ambos ojos, realizando perimetría computada de 30°, RFG, potenciales visuales evocados, electroretinograma y RMN de encéfalo. Todos estos exámenes resultaron normales con excepción del ERG, que mostró "valores levementes reducidos en OI" en condiciones fotópicas y escotópicas.

Al examen oftalmológico inicial realizado en diciembre 2009 se constató AV corregida en OD 20/30 -1,00x160° y OI 20/40 -0,75x15°. No se hallaron alteraciones de la motilidad extrínseca ni de los reflejos pupilares. La biomicroscopía del segmento anterior no reveló particularidades y la oftalmoscopia binocular indirecta no mostró anomalías, siendo las papilas y los reflejos foveales normales en ambos ojos. Un examen concienzudo de la agudeza visual mostró que el paciente veía mejor cuando se disminuía el contraste en el cartel de optotipos al apagarlo (hemeralopía o fotoaversión). La prueba de visión de colores (Farnsworth D-15) fue normal en AO. Se solicitaron nuevas perimetrías: el campo visual de Goldmann resultó normal, al igual que la perimetría computada de 30°, pero la perimetría de 10° evidenció una caída en la

Recibido:
1 Enero 2010
Aceptado:
2 Febrero 2011
Aceptado:
Autor responsable:
Dr. Jeremías Galletti
Roseti 246 4° B,
Buenos Aires
jeremiasg@gmx.net

sensibilidad central compatible con los hallazgos de la refracción subjetiva. También se solicitaron RFG —que no mostró alteraciones— y OCT de segmento posterior. Un análisis detallado de las imágenes de OCT mostró una alteración en la arquitectura de la capa de fotorreceptores a nivel foveolar en ambos ojos. Con la sospecha de distrofia macular oculta/retinopatía autoinmune localizada a nivel macular se solicitaron electrorretinograma multifocal (ERGMf), detección de autoanticuerpos antirretinales (AAAR) de isotipo IgG en suero por ELISA e interconsulta con un especialista en clínica médica para descartar una enfermedad autoinmune sistémica. El ERGMf mostró disminución bilateral de las amplitudes en los 5° centrales de la mácula, siendo normales por fuera de esta área. Se encontró un título de AAAR mayor a 6 desvíos estándares con relación a sueros de dadores normales, considerándose este resultado como fuertemente positivo. El examen clínico exhaustivo no encontró ninguna alteración, considerando el especialista que el paciente no sufría de una enfermedad sistémica. Con estos hallazgos se confirmó el diagnóstico presuntivo en mayo de 2010.

Desde la consulta inicial, la agudeza visual del paciente ha fluctuado con tendencia a la disminución, siendo AVCC OD 20/40 y OI 20/50 en agosto de 2010. Dada la evidencia de progresión del daño retinal, se sugirió realizar tratamiento sistémico con meprednisona 1 mg/kg/día, ciclosporina A 100 mg/día y azatioprina 100 mg/día en conjunto con el servicio de uveítis, decidiendo el paciente postergar esta indicación hasta consultar con otros oftalmólogos.

Discusión

En este caso, la disminución de la agudeza visual constatada fehacientemente y la ausencia de hallazgos positivos en la fundoscopia y la angiografía retinal principalmente nos hicieron sospechar una enfermedad retinal “oculta”, es decir, solamente evidenciable por pruebas específicas. Cabe destacar que la OCT permite encontrar alteraciones estructurales sutiles a nivel foveolar¹ y dar así un sustento a la presunción diagnóstica: la disrupción de la línea de integridad de los fotorreceptores es un signo de daño a este nivel, en este caso limitado a la fovea. El ERGMf permite objetivar topográficamente la disfunción retinal² como en cierta medida también la perimetría pero de un modo más subjetivo. Ambos métodos pueden servir además para controlar la progresión del daño y la respuesta a un eventual tratamiento. Sin embargo, ninguno de estos estudios orienta hacia la etiología de la enfermedad, siendo la presencia de un título elevado de AAAR lo que indica el mecanismo autoinmune involucrado.

Una revisión de la literatura nos permitió encontrar dos entidades descritas que podrían corresponder a este

caso: retinopatía autoinmune y distrofia macular oculta. Es nuestra opinión y la de otros investigadores, que ambas descripciones podrían corresponder a diferentes grados o localizaciones retinales de un mismo proceso patológico: la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos retinales que actuarían como iniciadores del daño tisular³⁻⁴.

La descripción inicial de la retinopatía autoinmune data de 1976⁵ y fue realizada en el contexto de cáncer. Otros reportes similares colaboraron a la idea de esta enfermedad como fenómeno paraneoplásico, diferenciándose la forma asociada a cáncer⁶, entre otros de pulmón, mama, vejiga, útero, tracto gastrointestinal o leucemia linfocítica crónica⁷, de la forma asociada a melanoma⁸. Posteriormente surgieron reportes de casos con hallazgos retinales similares pero en ausencia de cáncer o melanoma demostrables denominándose RAI no paraneoplásica⁹⁻¹⁰. Si bien no hay un consenso establecido para su diagnóstico, varios autores reconocen que la RAI se caracteriza por disminución de la agudeza visual, alteración del campo visual (escotomas o constricción periférica), afinamiento vascular retinal y ERG de campo completo alterado¹¹. La confirmación diagnóstica se realiza al detectar AAAR en suero, existiendo diferentes técnicas pero no un estándar internacional aceptado todavía¹².

Cabe aclarar que la presencia de AAAR se observa en otras enfermedades autoinmunes sin evidencia de disfunción retinal¹³, por lo que se requieren también los hallazgos clínicos arriba citados para llegar al diagnóstico. También se encuentran AAAR en casos de retinosis pigmentaria, una degeneración retinal hereditaria¹⁴, y se presume que indican una respuesta inmune secundaria a la ruptura de la barrera hematorretinal. Curiosamente la presencia de estos autoanticuerpos se asocia fuertemente a los casos de retinosis pigmentaria con edema macular cistoide y al menos en el estudio de Heckenlively et al. este grupo de pacientes tenía una proporción mayor de falta de antecedentes familiares de enfermedad que los otros grupos¹⁴. La implicancia de que algunos de estos casos rutinariamente identificados como retinosis pigmentaria de herencia simplex (sin antecedentes familiares) podrían corresponder en realidad a retinopatía autoinmune resulta muy interesante porque abriría nuevas posibilidades de tratamiento, si bien se necesitan más estudios para confirmar esta observación.

La distrofia macular oculta es una enfermedad rara que se caracteriza por una disminución progresiva de la agudeza visual de inicio a cualquier edad con fundoscopia, angiografía retinal y ERG de campo completo normales¹⁵. Fue descrita inicialmente por Miyake et al. en 1989¹⁶, informando tres casos en dos generaciones de la misma familia y postulando un patrón de herencia autosómica dominante¹⁷. Se han comunicado varios casos sin antecedentes fami-

liares^{4, 18}, lo que sugiere que este trastorno podría deberse a otra etiología. Es llamativo que en ninguno de estos casos se exploró la presencia de AAAR. Un estudio reciente de análisis genético de cuatro familias con OMD¹⁹ reveló la sustitución de un aminoácido en el gen *RPL1*, expresado en conos y bastones y muy similar a *RPI*, el gen responsable del 10% de los casos de retinosis pigmentaria con herencia autosómica dominante. Este hallazgo permitiría realmente establecer la base genética de este cuadro si se confirmase en observaciones independientes. Por otro lado, otro estudio de 16 pacientes con hallazgos clínicos compatibles con distrofia macular oculta pero sin antecedentes familiares de esta enfermedad encontró reactividad en suero de AAAR en un 60% de los casos y antecedentes familiares de enfermedad autoinmune en una proporción similar³. En

los con diagnóstico definitivo²¹. Para las sospechas de RAI se realizó una prueba terapéutica en un ojo aplicando 40 mg de acetato de metilprednisolona por vía subtenoniana y si había respuesta positiva se pasó al esquema completo. Se obtuvo mejoría en el 70% de los casos, definida como aumento de la agudeza visual o expansión del campo visual. También se está realizando un ensayo clínico con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 para el tratamiento de la RAI cuyos resultados aún no han sido publicados²².

En resumen, la etiología autoinmune debería ser considerada entre los diagnósticos diferenciales en los cuadros de disfunción retinal oculta. Las dos entidades aquí descritas se suman así a la lista de enfermedades como la retinosis pigmentaria sin cambios pigmentarios, la distrofia congénita de conos y la retinopatía oculta externa zonal aguda (AZOOR)

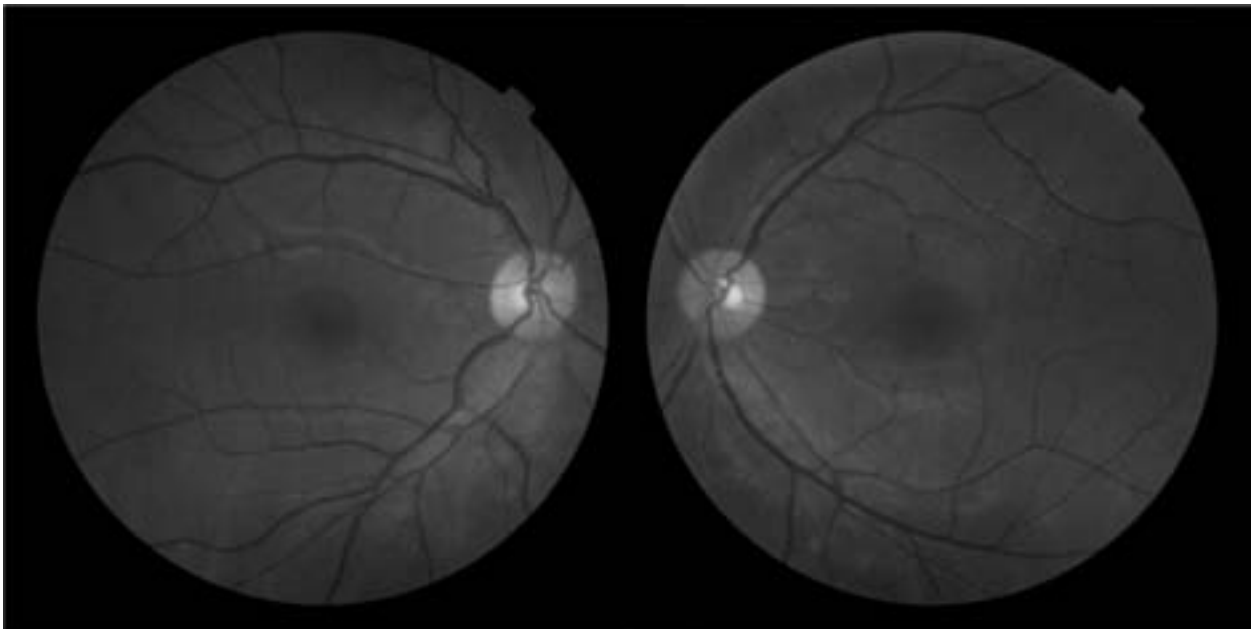


Figura 1. Fundoscopia de AO: no se observaron hallazgos patológicos.

conjunto estos hallazgos sugieren que la denominación de distrofia macular oculta correspondería a un grupo heterogéneo de casos, algunos con una base genética degenerativa y otros con una base autoinmune, como ya ha sido sugerido por Lyons y denominado retinopatía autoinmune limitada a la mácula⁴. Nuestra impresión diagnóstica es que este caso corresponde a esta última denominación.

No hay un esquema de tratamiento para RAI aceptado por todos los autores, habiéndose utilizado corticoides, otras drogas inmunosupresoras e inmunoglobulinas por vía endovenosa²⁰. Ferreyra et al. comunicaron su experiencia en un grupo de 30 pacientes con RAI de diferentes etiologías, utilizando un esquema de prednisona 1 mg/kg/día, ciclosporina A 100 mg/día y azatioprina 100 mg/día para los ca-

que podrían compartir características de presentación. En este sentido, la OCT y el ERGmf constituyen herramientas que permiten detectar y localizar el daño retinal para llegar a un diagnóstico más preciso. Todavía se requiere de más experiencia terapéutica en RAI para establecer la efectividad de la inmunosupresión y poder así sopesar riesgos y beneficios.

Referencias

1. Costa RA, Calucci D, Skaf M, et al. Optical coherence tomography 3: automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Science* 2004; 45: 2399-406.

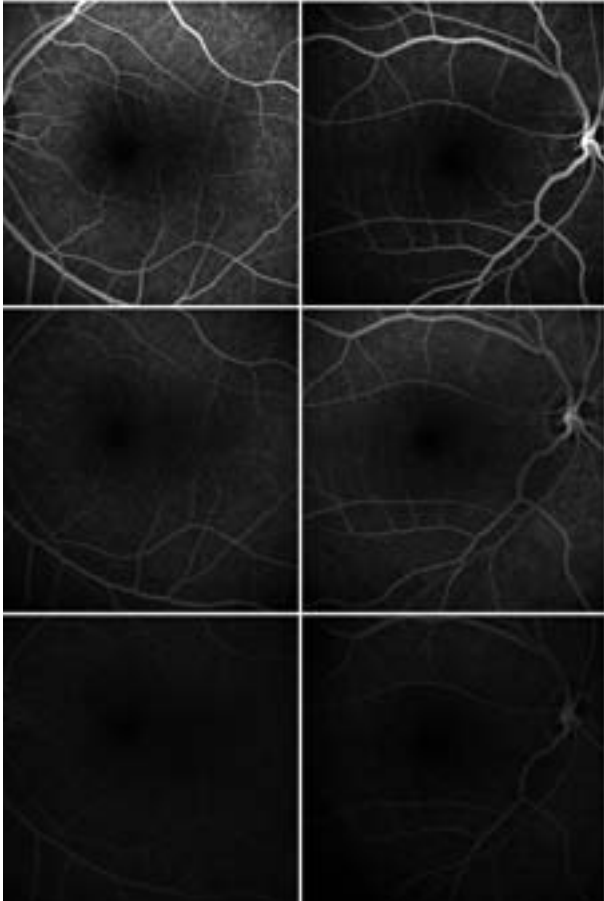


Figura 2. Angiografía retinal de AO: no se observaron hallazgos patológicos.

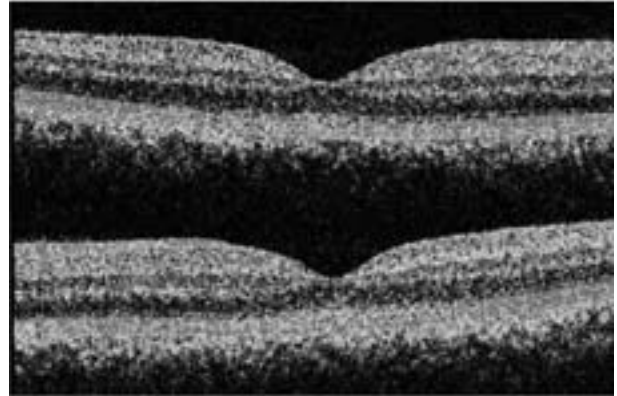


Figura 3. OCT macular de AO (OD arriba, OI abajo): se observa una alteración en la línea de integridad de fotorreceptores que corresponde a la unión entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores y produce una línea hiperreflectiva observada normalmente.

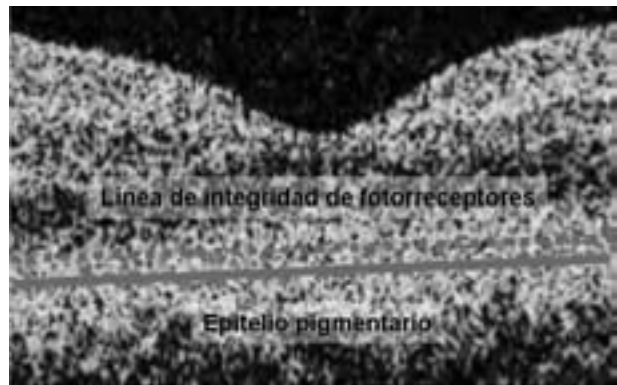


Figura 4. Ampliación de OCT macular de OI: se observa la disrupción de la línea de integridad de fotorreceptores, resaltada con la línea punteada, y la comparación con la línea hiperreflectiva correspondiente al epitelio pigmentario, resaltada con la línea continua.

2. Schmeisser ET, Epstein AF. Detection of ophthalmoscopically occult maculopathy by focal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2001; 103: 211-8.

3. Mantel I, Ramchand RK, Holder GE, et al. Macular and retinal dysfunction of unknown origin in adults with normal fundi: evidence for an autoimmune pathophysiology. *Exp Mol Pathol* 2008; 84: 90-101.

4. Lyons JS. Non-familial occult macular dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2005; 111: 49-56.

5. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 606-13.

6. Khan N, Huang JJ, Foster CS. Cancer associated retinopathy (CAR): an autoimmune-mediated paraneoplastic syndrome. *Semin Ophthalmol* 2006; 21: 135-41.

7. Weleber RG, Watzke RC, Shults WT et al. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 780-94.

8. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immu-

nologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol* 2001; 21: 173-87.

9. Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH, Nussenblatt RB, Gery I. Recoverin-associated retinopathy: a clinically and immunologically distinctive disease. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 230-7.

10. Mizener JB, Kimura AE, Adamus G et al. Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 607-18.

11. Ohguro, H, Yokoi Y, Ohguro I et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1117-9.

12. Forooghian F, Macdonald IM, Heckenlively JR. The need for standardization of antiretinal antibody detection and measurement. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 489-95.

13. Savchenko MS, Bazhin AV, Shifrina ON et al. Antirecoverin autoantibodies in the patient with non-small cell lung cancer but without cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer* 2003; 41: 363-7.

14. Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N. Associa-

	Name:	Date:	Device:	CRT Monitor	Electrodes:	Other	Operat. Mode:	ERG_FOG
	First Name:	Channel: OO	Resolution:	11 Segments	Ampl. Range:	x100uV	Test Type:	ERG
	Date of Birth:	Result:	View Angle:	30deg	Cut Off:	10Hz - 100Hz	Correlated:	82ms
	ID: RE	Comment:	Distortion:	1:4	Artifact Level:	42%	Averages:	8
	Sum Resp (SSum P1-wave: 100Operator...)		Fixation:	Seg 31/ Target line	Sampled:	1020Hz	Fiber:	2"Smooth 50Hz
Diagnosis:							Result view:	Result view: Retina view

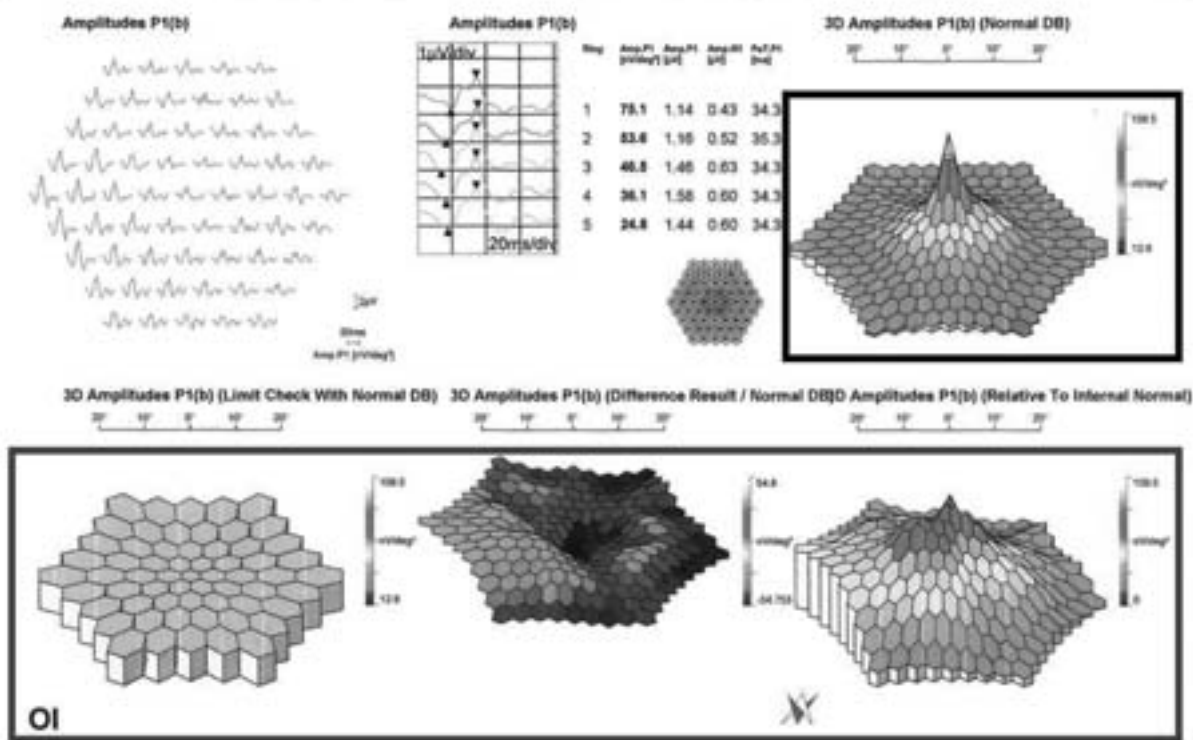
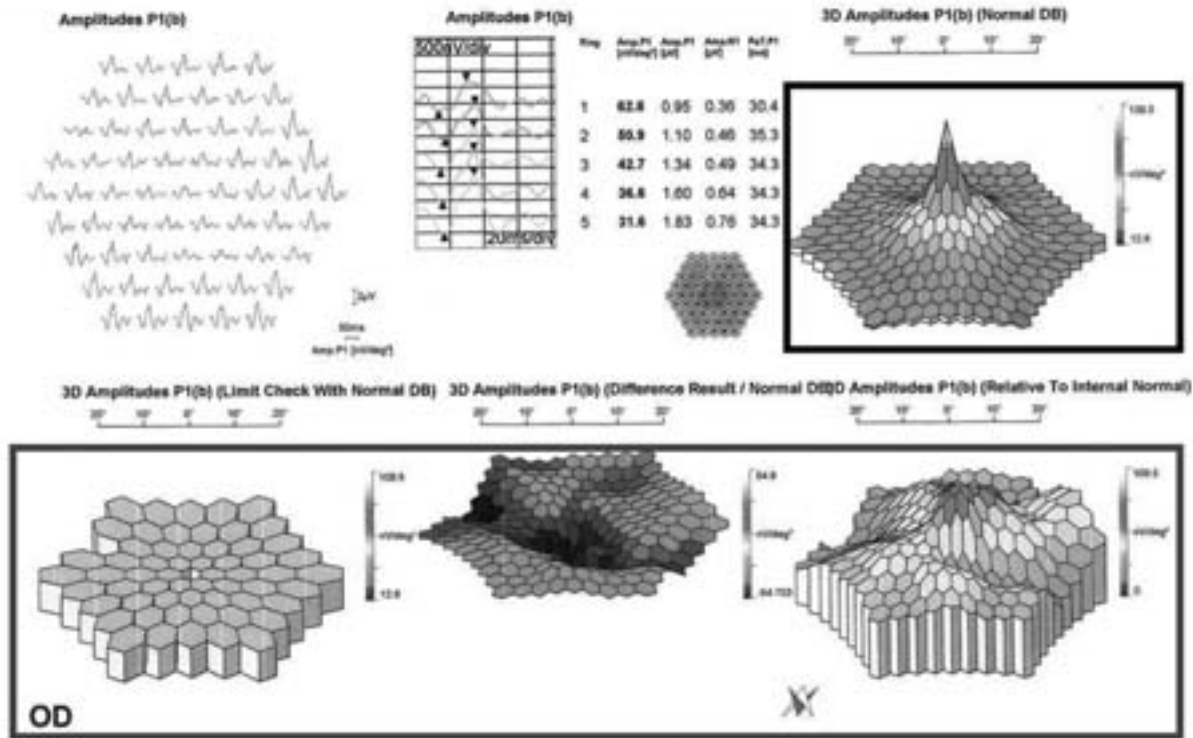


Figura 5. ERG multifocal de AO: una respuesta normal (amplitud de onda b) según la edad del paciente se muestra resaltada en azul, mientras que las respuestas registradas en este caso para cada ojo se resaltan en rojo. Se observa una reducción de los voltajes registrados predominantemente en los 5° centrales de la mácula, sugiriendo compromiso de fotorreceptores limitado a la fóvea.

tion of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 565-73.

15. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3673-3679.

16. Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kawase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 292-9.

17. Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N et al. Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 644-53.

18. Fujii S, Escano ME, Ishibashi K, Matsuo H, Yama-

moto M. Multifocal electroretinography in patients with occult macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 879-80.

19. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, et al. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 424-9.

20. Guy J, Aptsiauri N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 471-7.

21. Ferreyra HA, Jayasundera J, Khan NW et al. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 390-7.

22. NEI. 2010. Rituximab for Autoimmune Retinopathy, NCT01086631. ClinicalTrials.gov.