



A PROPÓSITO DE 3 CASOS: DIAGNÓSTICO MEDIANTE MICROSCOPIA CONFOCAL DE LESIONES CORNEALES SECUNDARIAS A TRATAMIENTOS SISTÉMICOS ONCOLÓGICOS

INTRODUCCIÓN

Debido a los avances en las últimas décadas de los tratamientos oncológicos y hematológicos, y a los conocimientos que tenemos de sus efectos secundarios, los oftalmólogos somos cada vez más consultados para valorar la aparición precoz de efectos adversos oculares que podrían llevar a la discontinuación del tratamiento sistémico.¹ Estos nuevos fármacos y sus metabolitos causan en numerosas ocasiones efectos secundarios corneales; la llegada a córnea de estos tóxicos podría darse mediante diversos mecanismos entre los que se encuentran la película lagrimal, el flujo de humor acuoso o la vascularización limbar.²

La microscopía confocal (IVCM por sus siglas en inglés: *In Vivo Confocal Microscopy*) es una técnica de imagen que se encuentra en auge en los últimos años en la oftalmología. Permite la toma de imágenes microscópicas corneales *in vivo* de forma no invasiva, y la valoración de forma precisa de a qué nivel corneal se encuentran las alteraciones buscadas. En esta comunicación, describimos mediante 3 casos clínicos la utilidad de la IVCM en el diagnóstico de lesiones corneales secundarias a tratamientos oncológicos sistémicos diferentes: citarabina, belantamab y vandetanib. Aportamos imágenes de microscopía confocal de dichos casos y discutimos la utilidad de esta técnica en el diagnóstico precoz de este tipo de afecciones y las implicaciones de este en el tratamiento sistémico del paciente, así como indicaciones para el seguimiento de estas alteraciones utilizando la IVCM.

Los efectos secundarios oftalmológicos descritos para los fármacos antes mencionados son los microquistes corneales centrales para la citarabina³; los microquistes corneales, cambios en la película lagrimal, queratopatía y pérdida de sensibilidad corneal para el belantamab⁴⁻⁸, y la córnea verticillata para el vandetanib⁹⁻¹¹.

CASO CLÍNICO 1: TOXICIDAD POR CITARABINA

Varón de 19 años que acude a urgencias por sensación de cuerpo extraño y lagrimeo en ambos ojos. Como antecedentes destacamos una leucemia aguda indiferenciada en tratamiento con citarabina desde hacía un mes. A la exploración en lámpara de hendidura se mostraba una hiperemia leve en ambos ojos y unas opacidades subepiteliales corneales puntiformes grisáceas en forma de microquistes pancorneales centrales también en ambos ojos, que tenían con fluoresceína. El paciente es remitido entonces a la consulta de córnea, donde se realiza una IVCM que permite apreciar opacidades redondeadas e hiperreflectivas a nivel epitelial basal (*Figura 1*). El paciente es diagnosticado entonces de quistes corneales debido a toxicidad por citarabina y es tratado con una pauta descendente de dexametasona tópica, así como con lágrima artificial Puro 4 veces al día. A las 3 semanas, en la revisión el paciente notaba una clara mejoría subjetiva, había desaparecido la hiperemia y los microquistes corneales se habían resuelto hasta su práctica desaparición. Como tratamiento de mantenimiento, se pautó Puro Epithel Gel Oftálmico antes de dormir, así como la continuación del tratamiento de lágrima artificial Puro durante el día.



Figura 1. IVCM mostrando opacidades redondeadas e hiperreflectivas a nivel epitelial basal, que representan los microquistes epiteliales por citarabina

📌 CASO CLÍNICO 2: TOXICIDAD POR BELANTAMAB

Mujer de 79 años que es derivada a la sección de córnea según protocolo de hematología para revisión tras su tercer ciclo de tratamiento con belantamab por un mieloma múltiple refractario. La paciente se encontraba asintomática y la visión era de 1 en el ojo derecho y 0.8 en el izquierdo. La sensibilidad corneal estaba conservada en ambos ojos. En la exploración en lámpara de hendidura se podía apreciar una córnea con queratopatía en remolino y queratitis pancorneal grado leve en ambos ojos, con un piqueteado redondeado subepitelial pancorneal. Se procedió a realizar una IVCM que confirmó el diagnóstico de microquistes por belantamab, mostrando imágenes punteadas hiperreflectivas en epitelio, planos subepitelial y plexo subbasal de ambos ojos (*Figura 2*). El diagnóstico fue de afectación grado I por belantamab, y como tratamiento de los microquistes y la queratopatía en remolino se pautó 1 gota diaria de dexametasona durante 10 días, así como lágrima artificial Puro 5 veces al día y Puro Protect Ungüento Oftálmico por las noches. Actualmente, la paciente se encuentra pendiente de la próxima revisión una vez realizado el 4.º ciclo de belantamab.

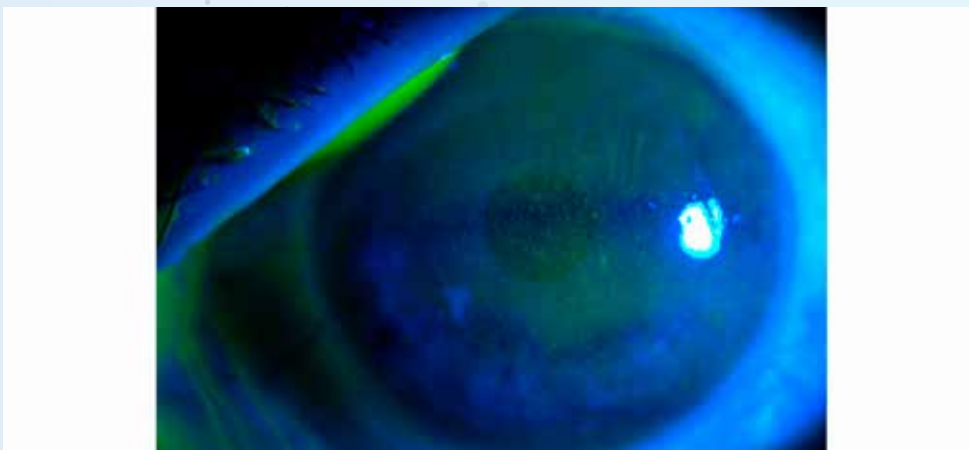


Figura 2. Imágenes de IVCM de ambos ojos donde se pueden apreciar imágenes punteadas hiperreflectivas en epitelio, planos subepitelial y plexo sub-basal (de izquierda a derecha)

CASO CLÍNICO 3: TOXICIDAD POR VANDETANIB

Varón de 50 años remitido desde oncología por referir el paciente disminución de visión y fotofobia; se encontraba en tratamiento con vandetanib por un carcinoma medular de tiroides esporádico con progresión mediastínica. En la exploración, la agudeza visual en el ojo derecho era de 0.8 que mejoraba con uso de estenopeico a 1 y de 1 en ojo izquierdo. En lámpara de hendidura, se apreciaban córneas con depósitos subepiteliales difusos, densos, dispuestos linealmente tipo córnea verticillata, además de queratitis en el ojo izquierdo (*Figura 3*). El resto de la exploración oftalmológica fue anodina. El paciente fue entonces referido a la sección de córnea, donde se realizó una OCT de segmento anterior que mostró hiperrefringencia epitelial difusa y estromal anterior, así como una IVCM donde se apreciaban los depósitos hiperreflectivos en la profundidad del epitelio (*Figura 4*). Como tratamiento se propuso el cambio de medicación sistémica, así como lágrima artificial Puro 4 veces al día. En la revisión, 3 meses después de la suspensión del vandetanib, el paciente había mejorado subjetivamente, siendo en este momento su agudeza visual de 1.25 en ambos ojos. En el microscopio confocal se apreciaba una disminución de los depósitos hiperreflectivos comparando con la previa y la córnea verticillata seguía presente en el examen en lámpara de hendidura, aunque de forma muy tenue ya.



Figura 3. Imagen de lámpara de hendidura, donde se aprecian córneas con depósitos subepiteliales difusos dispuestos linealmente tipo córnea verticillata

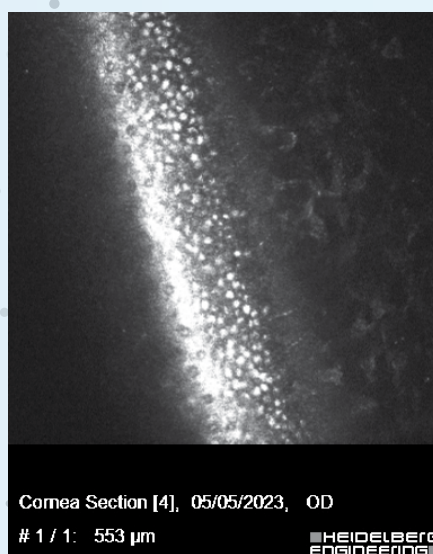


Figura 4. Imagen de IVCM donde se apreciaban los depósitos hiperreflectivos en la profundidad del epitelio causados por vandetanib

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS Y TRATAMIENTOS PRESCRITOS

Además de la exploración en lámpara de hendidura, la exploración corneal con IVCM resultó clave en el diagnóstico de los tres casos clínicos que exponemos.

La citarabina es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ADN en la fase S de replicación celular, y que principalmente se utiliza en el tratamiento de tumores malignos hematopoyéticos como la leucemia mieloide aguda. Sin tratamiento, se estima que el 85 % de los pacientes en tratamiento con dosis altas de citarabina presenta síntomas oculares tempranamente (incluso tras la primera semana de tratamiento)^{3,12}, como lagrimeo, fotofobia, hiperemia conjuntival o depósitos corneales en forma de microquistes³. Estos síntomas responden bien al tratamiento con corticoides tópicos y lágrimas artificiales, por lo cual desde hace años se plantea la utilidad de administrar de forma profiláctica corticoides tópicos en pacientes que van a comenzar tratamiento sistémico con citarabina¹³. La IVCM se ha convertido en una prueba diagnóstica fundamental en el diagnóstico diferencial de los microquistes inducidos por citarabina, así como en su diagnóstico temprano, ya que se aprecian como puntos hiperreflectivos que aparecen los primeros días a nivel de la capa basal, y que van migrando hacia capas superficiales con el paso de los días. Histopatológicamente, estas opacidades representan células degeneradas con núcleos picnóticos mezclados con restos de citoplasma¹⁴.

El belantamab es un anticuerpo monoclonal conjugado empleado en pacientes con mieloma múltiple recidivado o refractario a otros tratamientos^{4,6}. En un 70 % de los pacientes presenta efectos secundarios oculares antes del cuarto ciclo de tratamiento en forma de microquistes corneales que pueden apreciarse en IVCM como puntos hiperreflectivos predominantemente intracelulares, a veces dispuestos en forma de pseudorosetas, y situados entre el epitelio basal y el plexo sub-basa^{4,15}. También se ha descrito una disminución a nivel de la capa nerviosa sub-basal, que podría apreciarse como un plexo subbasal disminuido en IVCM, y se traduciría en una menor sensibilidad corneal con mayor tendencia a la queratopatía en el paciente⁷. Se han descrito 4 grados de afectación corneal por belantamab, cuya estadificación depende fundamentalmente de la agudeza visual y la queratopatía del paciente, y que marcan el manejo a seguir según en qué grado nos encontremos^{4,8}. El tratamiento principal para la toxicidad por belantamab se basa en ajustes de dosis de fármaco o incluso suspensión temporal si fuese preciso, añadido siempre al uso de lágrimas artificiales sin conservantes⁸.

El vandetanib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) y un inhibidor de la tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGFR2)¹⁰, empleado actualmente en el tratamiento de diversos tumores malignos sólidos, y cuyo efecto secundario ocular característico es la córnea verticillata o queratopatía en vórtice, además de otros problemas de superficie ocular como la blefaritis o la queratitis punteada superficial^{9,16}. Se ha hipotetizado que el mecanismo por el cual se produce la afección corneal podría ser por depósitos de complejos lipídicos de los metabolitos de fármaco a nivel corneal, o bien por migración anormal de las células epiteliales corneales secundariamente a la inhibición del EGFR corneal^{9,16}. Estos depósitos se observan en IVCM como puntos hiperreflectivos y queratocitos hiperreflectivos, a nivel del estroma fundamentalmente¹⁶. En cuanto al tratamiento, la queratopatía responde bien a la suspensión del fármaco y lágrimas artificiales⁹.

CONCLUSIONES

Como conclusión, podemos decir que, con el auge de las nuevas terapias oncológicas y el conocimiento creciente de sus efectos secundarios oculares, es cada vez más frecuente encontrarnos en la consulta de oftalmología pacientes que acuden para valoración durante su tratamiento sistémico. Es importante conocer estos posibles efectos secundarios, entre los cuales destacan los problemas corneales y de superficie ocular. La IVCM se ha convertido en una prueba diagnóstica de gran utilidad en el diagnóstico diferencial temprano y seguimiento de las lesiones y depósitos corneales debidas a fármacos, y es importante conocerla y conocer su interpretación; aunque muchas veces precisa de un clínico experto en su manejo. Dado que los problemas de superficie ocular y corneales son frecuentes como efecto adverso derivado de estos fármacos oncológicos, las lágrimas artificiales deben incluirse siempre como parte del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mukhtar S, Jhanji V. Effects of systemic targeted immunosuppressive therapy on ocular surface. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2022; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/icu.0000000000000860
2. Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2004;15(6):541–8. doi:10.1097/01.icu.0000143688.45232.15
3. Mito T, Takeda S, Miyashita H, Sasaki H. Early-stage corneal toxicity secondary to high-dose systemic cytarabine: A case report. *BMC Ophthalmology*. 2023;23(1). doi:10.1186/s12886-023-02834-3
4. Farooq AV, Degli Esposti S, Popat R, Thulasi P, Lonial S, Nooka AK, *et al.* Correction to: Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody–drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 study. *Ophthalmology and Therapy*. 2020;9(4):913–5. doi:10.1007/s40123-020-00289-z
5. Ghalibafan S, Osei KA, Hoffman JE, Sabater AL. Ocular surface changes associated with Belantamab Mafodotin treatment. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023; doi:10.1007/s00417-023-06094-1
6. Kurt RA, Gören D, Karadeniz S, Arat M, Sahin A. A novel agent for myeloma causing Toxic Keratopathy, Belantamab Mafodotin: A case report and literature review. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2022;87(04). doi:10.5935/0004-2749.2021-0358
7. Aschauer J, Donner R, Lammer J, Roberts P, Funk M, Agis H, *et al.* Corneal toxicity associated with Belantamab mafodotin is not restricted to the epithelium: Neuropathy studied with confocal microscopy. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;242:116–24. doi:10.1016/j.ajo.2022.06.009
8. Wahab A, Rafae A, Mushtaq K, Masood A, Ehsan H, Khakwani M, *et al.* Ocular toxicity of Belantamab mafodotin, an oncological perspective of management in relapsed and refractory multiple myeloma. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.678634
9. Shin E, Lim DH, Han J, Nam D-H, Park K, Ahn M-J, *et al.* Markedly increased ocular side effect causing severe vision deterioration after chemotherapy using new or investigational epidermal or fibroblast growth factor receptor inhibitors. *BMC Ophthalmology*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12886-019-1285-9
10. Ahn J, Wee WR, Lee JH, Hyon JY. Vortex keratopathy in a patient receiving vandetanib for non-small cell lung cancer. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2011;25(5):355. doi:10.3341/kjo.2011.25.5.355
11. Yeh, S., Fine, H.A. and Smith, J.A. (2009) 'Corneal verticillata after dual anti-epidermal growth factor receptor and anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 therapy (Vandetanib) for anaplastic astrocytoma', *Cornea*, 28(6), pp. 699–702. doi:10.1097/ico.0b013e3181922146.
12. Hopen G, Mondino BJ, Johnson BL, Chervenick PA. Corneal toxicity with systemic cytarabine. *American Journal of Ophthalmology*. 1981;91(4):500–4. doi:10.1016/0002-9394(81)90240-3
13. Lass JH, Lazarus HM, Reed MD, Herzig RH. Topical corticosteroid therapy for corneal toxicity from systemically administered cytarabine. *American Journal of Ophthalmology*. 1982;94(5):617–21. doi:10.1016/0002-9394(82)90006-x
14. Özcan G, Özlenen Uçakhan Ö. Cytarabine-induced corneal toxicity: Clinical features and relief of symptoms with loteprednol etabonate 0.5% in two patients. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2021;51(2):114–7. doi:10.4274/tjo.galenos.2020.99248
15. Mencucci R, Cennamo M, Alonzo L, Senni C, Vagge A, Ferro Desideri L, *et al.* Corneal findings associated to Belantamab-Mafodotin (Belamaf) use in a series of patients examined longitudinally by means of advanced corneal imaging. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(10):2884. doi:10.3390/jcm11102884
16. Arriola-Villalobos P, Benito-Pascual B, Díaz-Valle D, Benítez-del-Castillo JM. Confocal microscopy observation of cornea verticillata after vandetanib therapy for medullary thyroid carcinoma. *Cornea*. 2018;37(6):789–92. doi:10.1097/ico.0000000000001560