



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO.**

TÍTULO:

Evaluación del pronóstico visual, recurrencias, complicaciones de la uveítis y enfermedades asociadas al virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) en el periodo de 1990-2018 en el Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt” (IMTA_{vH})

ALUMNO(S):

Annie Yajaira Alvarado Malca

Keyssi Maysuth Amanqui Garcia

Elizabeth Angie Contreras Chavez

ASESOR(ES):

Arturo Hernández Peña

Ray Ticse Aguirre

Lima, Perú

2019

JURADO

Coordinadora: Blanca Alzamora Barrios

Profesor calificador: Jorge Reyes Díaz

Profesor calificador: Eddie Angles Yanqui

ASESORES:

Arturo Hernández Peña

Ray Ticse Aguirre

Dedicatoria

A nuestros familiares, maestros y amigos,
quienes nos apoyaron durante estos 7 años.

Agradecimientos

A la unidad de investigación de HTLV-1 del Instituto de Medicina Tropical
“Alexander von Humboldt” de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Al Dr.
Eduardo Gotuzzo, Dr. Fernando Mejía, Dra. Elsa Gonzáles, Dr. Arturo
Hernández.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Declaramos que el trabajo de investigación que ponemos en consideración para evaluación no ha sido presentado anteriormente para obtener algún grado académico o título, ni ha sido publicado en sitio alguno. Somos conscientes de que el hecho de no respetar los derechos de autor y hacer plagio, es objeto de sanciones universitarias y/o legales, por lo que asumimos cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de irregularidades en la tesis, así como de los derechos sobre la obra presentada.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
3. RESULTADOS.....	9
4. DISCUSIÓN.....	14
5. CONCLUSIONES.....	22
6. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	23

Resumen estructurado

Introducción: En Perú, aproximadamente 1.3 a 3.8% de la población padece HTLV-1, por lo que se considera endémica y presenta diversas manifestaciones, una de ellas la uveítis. *Objetivo principal:* Evaluar la tasa de recurrencia, pronóstico visual, complicaciones de uveítis y enfermedades asociadas a HTLV-1 encontrada en los pacientes con antecedente de uveítis asociada a HTLV-1 atendidos en el IMTAvH de 1990 al 2018. *Materiales y métodos:* De las 87 fichas disponibles en la cohorte de la unidad de HTLV-1 del IMTAvH registrados durante el periodo de 1990 al 2018, se reevaluaron a 19 pacientes en el servicio de oftalmología del HCH en febrero del 2019. En el examen se evaluaron las características clínicas, agudeza visual, biomicroscopía, BUT, test de Schirmer, fondo de ojo, PIO y ecografía ocular. *Resultados:* Dentro de los 19 pacientes, el síntoma más frecuente fue disminución de agudeza visual (47.37%). El 78.95% presentó uveítis intermedia y 89.47% fue unilateral. Además, encontramos que el 43.75% (n=32) de ojos evaluados había presentado al menos una recurrencia y de ellas el 73.91% (n=23) fue antes de los 3 años. La media de agudeza visual actual fue de 0.68 ± 0.2 DS. En el 31.57% (6 pacientes) se encontró vitreitis al momento de la evaluación, 2 (10.52%) de ellos se encontraban asintomáticos. También, encontramos que 31.57% tuvo antecedente de hipertiroidismo. Finalmente, el tratamiento más usado fueron los corticoides subtenonianos (56.36%). *Conclusiones:* El 43.75% de ojos afectados presentó recurrencias. Se encontró asociación con hipertiroidismo en 31.57%.

Palabras clave: HTLV-1, uveítis

Abstract

Introduction: In Peru, approximately 1.3 to 3.8% of the population suffers from HTLV-1, reason why it is considered endemic and presents diverse manifestations, one of them the uveítis. **Main objective:** To evaluate the rate of recurrence, visual prognosis, complications of uveitis and HTLV-1-associated diseases found in patients with a history of uveitis associated with HTLV-1 treated at IMTAvH from 1990 to 2018. **Materials and methods:** 87 records were available in the cohort of HTLV-1 at IMTAvH registered during the period of 1990 and 2018, 19 were reevaluated in the HCH ophthalmology service in February 2019. We evaluated the clinical characteristics, visual acuity, biomicroscopy, BUT, Schirmer test, fundus examination, IOP and ocular ultrasound. **Results:** Among the 19 patients, the most frequent symptom was decreased visual acuity (47.37%). The 78.95% was intermediate uveitis and 89.47% was unilateral. The 43.75% (n = 32) of eyes evaluated had presented at least one recurrence and of them 73.91% (n = 23) was in the first 3 years. The average visual acuity obtained was 0.68 ± 0.2 DS. Also, in 31.57% (n= 19) vitreitis was found at the time of the evaluation, 2 (10.52%) of them were asymptomatic. We found that 31.57% had a history of hyperthyroidism. And the most commonly used treatment was transeptals corticosteroids (56.36%). **Conclusions:** 43.75% of affected eyes presented recurrences. Hyperthyroidism was found in 31.57%

Key words: HTLV-1, uveitis

Introducción

La infección por HTLV-1 (virus linfotrópico de células T humanas) inicialmente fue descrita en el año 1980 en EUA (Estados Unidos de América) y Japón (1). En el año 2012 se reportó una prevalencia entre 5 a 10 millones en la población mundial; sin embargo, se estima que actualmente la prevalencia sería mucho mayor (2). En Perú se calcula que aproximadamente el 1.3% - 3.8% de la población podría estar infectada por este virus. (3,4). Las vías de transmisión del virus HTLV-1 son: Lactancia materna prolongada, relaciones sexuales, transfusiones sanguíneas, intercambio de agujas y jeringas entre usuarios de drogas (4)

Además, aproximadamente el 90 % de los pacientes infectados se mantienen asintomáticos a lo largo de sus vidas. Sin embargo, este estimado ha sido establecido considerando únicamente las dos condiciones más frecuentemente reportadas en asociación con la infección por HTLV-1: leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL por sus siglas en inglés) y Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV-1 (PET/MAH) (4,5).

Este retrovirus también se manifiesta con alteraciones oculares, como la uveítis. (4) Uveítis es un término usado para describir muchas formas de inflamación intraocular que involucran el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) y estructuras oculares adyacentes (retina, vítreo y nervio óptico) (6). Las causas de

uveítis son múltiples, y pueden presentarse como manifestaciones de una enfermedad generalizada ya establecida. (7)

Estudios previos en EUA y Europa han mostrado una incidencia anual promedio de uveítis de aproximadamente 14-22,5 por 100.000 hab. y una prevalencia de entre 38 y 370 por 100.000 hab. Así mismo, constituye un problema de salud considerable, dado que puede llevar al paciente a un déficit visual significativo e incluso a la ceguera. En los países desarrollados se estima que es la causa del 5-20% de la ceguera legal y representa el 10-15% de todos los casos de ceguera total en EUA. (8)

La uveítis asociada a HTLV-1 (HAU, HTLV-1-associated uveitis) es una entidad clínica que se describió inicialmente en una serie de estudios realizados en el área altamente endémica del sur de Kyushu, Japón. Los reportes de casos clínicos en esta área sugirieron posibles asociaciones de portadores de HTLV-1 con diversas manifestaciones oculares (9).

En 1990, Mochizuki y sus colegas reportaron el primer conjunto de pruebas que indicaban la relación entre HTLV-1 y uveítis, en estos estudios se encontraban datos clínicos y de laboratorio que mostraban la seroepidemiología, características clínicas, detección de ADN proviral y mRNA de HTLV-1 en tejidos oculares y detección de partículas virales de clones de células T (TCC) derivadas del humor acuoso del paciente. Desde entonces, se ha establecido que la uveítis está

significativamente relacionada con HTLV-1. (10) En Perú, el primer reporte de casos fue en el año 1999 por Lima y colaboradores, en donde se describen 2 pacientes mujeres con HAU y PET. (11) Y, en el 2001, Llanos describió las manifestaciones oculares en 19 pacientes con HTLV-1, en donde se encontró 3 pacientes con uveítis intermedia del IMTAvH evaluados en el servicio de oftalmología del Hospital Cayetano Heredia (HCH).(12)

Dentro de las series japonesas se ha descrito una alta frecuencia de recurrencias, superior al 90% en un periodo de 3 años. (13) Por otra parte, algunas observaciones sugieren que en pacientes con HAU se eleva el riesgo de otras condiciones sistémicas como: enfermedad de Graves, compromiso pulmonar y PET (14,15)

En cuanto al pronóstico visual, en los estudios realizados previamente se reporta que la mayoría de pacientes tienen un buen pronóstico visual (13,14) Finalmente, se han descrito complicaciones oculares tales como cataratas, glaucoma, opacidades vítreas persistentes, membrana epirretinal, degeneración retinocoroidea, oclusión vascular retinal y atrofia del nervio óptico. (14, 16)

En el 2012, Mendoza y colaboradores realizaron un trabajo de investigación titulado “Características de las uveítis asociadas a virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) en el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt” (código SIDISI 59593); en donde se describió las características sociodemográficas, clínicas y hallazgos de laboratorio de 59 pacientes, durante el periodo de 2000 - 2011. (17)

Este trabajo de investigación tiene como objetivo establecer la tasa de recurrencias, el pronóstico visual, las complicaciones de la uveítis y las enfermedades asociadas a HTLV-1 encontradas en pacientes con HAU, bajo definiciones operativas específicas mediante la evaluación oftalmológica correspondiente.

Fundamentalmente, esperamos que la información generada a través de este estudio contribuya a un mejor seguimiento de los pacientes con esta infección, debido que en la actualidad hay un limitado conocimiento en relación a este tema.

Material y Métodos

El presente trabajo de investigación es un estudio descriptivo, observacional, transversal con punto de corte en el mes de febrero del 2019, llevado a cabo en el HCH y en el IMTAvH.

Posterior a la aprobación del Comité de Ética del HCH y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) se revisaron un total de 87 fichas de los pacientes incluidos en la cohorte de seguimiento de la unidad de HTLV-1 del IMTAvH registrados durante el período comprendido entre enero 1990 y diciembre 2018. Luego, se procedió a registrar la información en una base de datos general y se inició con la búsqueda de pacientes que serían incluidos en el presente estudio para ser reevaluados por el servicio de oftalmología del Hospital Cayetano Heredia (HCH) en febrero del 2019.

Dentro de los criterios de inclusión, se constataron pacientes con diagnóstico clínico de uveítis realizado por un médico oftalmólogo y resultado de prueba positiva confirmatoria para HTLV-1 mediante el método Western Blot (HTLV blot 2.4, Genelab, Singapore, Etc) y/o ELISA y se excluyeron a los pacientes que no puedan acudir al control oftalmológico en el HCH, pacientes no localizados por visitas domiciliarias, llamadas telefónicas y no firma de consentimiento informado.

De las 87 fichas clínicas proporcionadas por la cohorte de la unidad de HTLV-1 del IMTA_vH, 2 pacientes habían fallecido, 4 no contaban con datos telefónicos ni direcciones y 2 residían en el extranjero; por lo tanto, en total se contaban con 79 posibles pacientes. De ellos, 56 pacientes residían en Lima Metropolitana y en la Provincia Constitucional del Callao, 9 en Lima provincias y 14 en otros departamentos.

De las 79 fichas clínicas, 44 pacientes no respondieron a la llamada por vía telefónica, por lo que solo se pudo contactar a 35 pacientes, de ellos, 22 pacientes aceptaron acudir al servicio de oftalmología del HCH. De los pacientes que no pudieron ser contactados, 33 pacientes habitaban en Lima y Callao, por ello, se realizaron 30 visitas domiciliarias en donde se localizaron a 9 pacientes, sin embargo, solo 4 aceptaron coordinar una cita para la evaluación oftalmológica en el HCH, el resto de pacientes no pudieron ser contactados ya que habían cambiado de dirección o las viviendas no fueron ubicadas.

Finalmente, en total 26 pacientes aceptaron formar parte del estudio y se coordinó una cita en el servicio de oftalmología del HCH durante el mes de febrero del 2019; sin embargo, sólo se concretaron 19 de estas evaluaciones. Durante la cita se le informó nuevamente el objetivo del estudio, se entregó y explicó el consentimiento informado que fue firmado por la totalidad de participantes, posteriormente se realizó un cuestionario estructurado. Por último, los pacientes fueron evaluados por el servicio de oftalmología en donde se realizaron los siguientes procedimientos:

A. Prueba de agudeza visual, según la escala decimal.

B. Biomicroscopia, mediante lámpara de hendidura

C. Estudio de película lagrimal:

- Test de Schirmer tipo I (se consideró valores normales a resultados mayores de 10 mm en cinco minutos)
- Tiempo de ruptura de la película lagrimal (Break up time - BUT), se consideró valores normales a resultados mayores de 10 segundos.
- Fluoresceína y luz de cobalto

E. Medición de la presión intraocular (PIO), realizado con tonometría de aplanación, se consideró valores anormales a resultados mayores de 20 mmHg.

F. Fondo de ojo

G. Ecografía ocular estandarizada

De las 87 fichas clínicas se describe, de manera general, las variables encontradas durante la revisión. Dentro de los 19 pacientes que ingresaron al estudio se consideró las siguientes variables: edad actual, edad de diagnóstico, síntomas oculares previos, localización, presentación, enfermedades sistémicas asociadas, síntomas oculares actuales, disturbios oftalmológicos, exámenes oftalmológicos (BUT, Test de Schirmer I, PIO, fondo de ojo, agudeza visual y ecografía), tratamiento y recurrencias.

La información se incorporó en una base de datos en Excel©, para luego ser importada en el programa Stata© V12.0, en donde se procedió a obtener las frecuencias correspondientes al objetivo del estudio, además de las medias y/o medianas pertinentes, según la distribución normal o no de las variables a tratar. La normalidad de las variables se verificó con la prueba de Shapiro Wilk.

Resultados

El número de pacientes que tuvo diagnóstico de HAU durante el período 1990-2018 fue 87, mediante la revisión de fichas clínicas se obtuvo información general de ellos, en donde se encontró una prevalencia mayor del género femenino (ratio mujer/hombre: 2.7). En cuanto a las enfermedades asociadas se reportaron 10 casos de PET (11.49%), 2 casos de ATL (2.29%), 22 casos de patología tiroidea (25.28%) dentro de los cuales se encontraron 11 pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo, 6 con tiroiditis, 4. con diagnóstico de hipotiroidismo y 1 paciente con nódulos tiroideos; 9 casos con antecedente de tuberculosis (10.34%) y 13 casos de Sjogren (14.94%).

Como síntoma más frecuente se reportó disminución de agudeza visual, seguido de ojo rojo y sensación de ojo seco. En el 56.33% (n=87) de los pacientes se reportó compromiso unilateral y el 52.87% (n=87) tuvo uveítis intermedia. Además, en los pacientes que contaban con datos de agudeza visual (23 pacientes), al inicio del diagnóstico de uveítis, se encontró una media de los ojos afectados de $0.27 \pm DS 0.17$ en el ojo derecho y de $0.41 \pm DS 0.34$ en el ojo izquierdo, más del 50 % de los pacientes presentaron medidas menores de 0.4. Finalmente, el 33% de los pacientes recibieron corticoides sistémicos.

En cuanto a las características de los 19 pacientes incluidos en el estudio, 15 (78.94%) fueron mujeres y 4 hombres (ratio mujer/hombre: 3.7). La edad media al

momento del diagnóstico fue de 54.21 años \pm 11.85 DS y la edad media al momento de la evaluación actual fue 60 años \pm 11.32 DS. (**Gráfico 1**)

Dentro de las enfermedades sistémicas asociadas encontramos seis pacientes (31.57%) con hipertiroidismo; en el 83.3% de ellos, el inicio del hipertiroidismo ocurrió antes del diagnóstico de uveítis. (**Gráfico 2**). Además, hallamos sólo un paciente con ATL y no se reportó ningún paciente con PET. Entre otras enfermedades sistémicas encontramos que el 21.05% de los pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial. (**Tabla 1**)

Los síntomas iniciales que se presentaron fueron los siguientes: 94.74% reportaron disminución de la agudeza visual, 68.42% de los pacientes reportaron sensación de ojo seco, 68.42% presentaron hiperemia, 63.16% quemazón ocular, 52.63% sensación de cuerpo extraño y con menor frecuencia se presentaron otros síntomas detallados en el **Gráfico 3**. En cuanto a los síntomas oculares actuales, 47.37% refirieron como síntoma principal disminución de agudeza visual, 31.58% de los pacientes presentaron sensación de cuerpo extraño, 26.32% presentaron sensación de ojo seco, en menor proporción se reportaron síntomas como hiperemia, miodesopsias y dolor ocular. Finalmente, 5 pacientes (26.3%) estaban asintomáticos (**Gráfico 3**).

En cuanto a la localización de la uveítis, el 89.47% (17 pacientes) habían tenido inicialmente compromiso ocular unilateral, el 64.70% de ellos con el transcurso del

tiempo tuvieron afectación del otro ojo con una mediana de 4 meses, así mismo encontramos 2 participantes (10.53%) con compromiso bilateral inicial. **Gráfico 4**

Por otro lado, la presentación más frecuente al momento del diagnóstico fue la uveítis intermedia en 15 pacientes (78.95%), seguida de la panuveítis (15.79%) y por último un caso de uveítis anterior (5.26%).

Entre los hallazgos encontrados durante la evaluación oftalmológica actual, 8 pacientes (42.10%) presentaron catarata (Ver Tabla2), 3 pacientes habían sido sometidos a cirugía de catarata y en 1 de ellos se encontró subluxación de lente intraocular. Encontramos 7 pacientes (36.84%) con queratitis y 6 pacientes (31.57%) con signos de uveítis intermedia evidenciados por la presencia de vitreitis, 2/6 (33.33%) fueron asintomáticos, estos hallazgos se corroboraron con la ayuda de biomicroscopia, ecografía ocular y el fondo de ojo.

En menor frecuencia se encontró sinequias posteriores (15.79%), membrana epirretinal macular (15.79%), vasculitis retinal periférica (5.26%) y glaucoma en tratamiento (5.26%). También se incluyeron otros disturbios oftalmológicos que se presentan en la **Tabla 3**.

Para la evaluación de pacientes con ojo seco se realizó el BUT, obtuvimos una media en el ojo derecho de 10.84 segundos \pm 2.63 DS y en el ojo izquierdo de 11.68 segundos \pm 2.98 DS; se hallaron 13/38 ojos (34.21%) con un resultado menor a 10 segundos con una media de 8.23 segundos \pm 0.83 DS. Adicionalmente se realizó el test de Schirmer I donde obtuvimos una media en el ojo derecho de 15.05 mm \pm

7.64 DS y en el ojo izquierdo de $15.89 \text{ mm} \pm 8.54 \text{ DS}$; se halló 12/38 ojos (31.57%) con un resultado menor de 10 mm con una media de $7 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ DS}$.

No se identificó diferencias en las medidas de PIO del ojo derecho e izquierdo, obteniéndose como media $15.84 \pm 3.1 \text{ DS}$ y $15.68 \pm 2.7 \text{ DS}$, respectivamente. En las agudezas visuales obtenidas en los 19 pacientes evaluados encontramos una media de $0.68 \pm 0.28 \text{ DS}$ en el ojo derecho y una media similar de $0.68 \pm 0.2 \text{ DS}$ en el ojo izquierdo (**Gráfico 5**).

Respecto a la evaluación actual de los 19 pacientes (38 ojos) se encontró que 32 ojos tuvieron diagnóstico de uveítis, en algún momento de la evolución. A partir de ello, se reportó 14/32 ojos (43.75%) que presentaron recurrencias: 9/32 ojos (28.12%) tuvieron solo una recurrencia; 3/32 ojos (9.37%) tuvieron dos recurrencias; 2/32 ojos (6.25%) presentaron hasta cuatro recurrencias; se obtuvo en total 23 episodios de recurrencias; con una mediana de seguimiento de 3 años. El mayor número de recurrencias lo presentó un paciente durante un seguimiento de 13 años, pues se encontraron 4 recurrencias por ojo. Además, se calculó el intervalo en años entre cada recurrencia (ver **figura 1**) y se obtuvo que 17 de las 23 recurrencias (73.91%) se presentaron dentro de los tres primeros años, con una mediana de 3 años. Por otra parte, se encontró que 4 pacientes con antecedente de hipertiroidismo presentaron recurrencia de uveítis (66.67%, n=6).

En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes durante la evolución de la enfermedad, incluyendo la recurrencias y evaluación actual, obtuvimos que el 56.36% recibió tratamiento con corticoides subtenonianos siendo el tipo de tratamiento que se administró con mayor frecuencia. En segundo lugar, se vio el uso de corticoides tópicos (41.82%) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos (25.45%). Finalmente, 7 pacientes (36.84%) usaron corticoides sistémicos.

Gráfico 6.

Discusión

A partir de la evaluación oftalmológica de los 19 pacientes con diagnóstico de HAU se encontró que el 78.94% de los pacientes fueron del sexo femenino y se presentó un ratio mujer/varón de 3.7. Estos datos obtenidos coinciden con lo descrito en la literatura, Takahashi y col describieron a 112 pacientes con HAU en quienes se encontró un ratio mujer/varón de 2.0. (14) En Perú, Llanos y col en su estudio de 19 pacientes, donde se presentaban las manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico con HTLV-1 en el IMTAvH, encontraron que la mayoría de pacientes fueron del sexo femenino (73.68%). (12) La infección se considera más prevalente en mujeres debido a la alta probabilidad de transmisión de hombre a mujer. Respecto a ello, Roucoux y col en un estudio prospectivo de 85 parejas encontraron que la tasa de transmisión del HTLV-1 de varón a mujer fue de 1.2 mientras que la tasa de transmisión de mujer a varón fue de 0.4. (18)

Así mismo encontramos que la edad media al momento del diagnóstico fue de 54.21 años \pm 11.85 DS y la edad media en la evaluación actual fue 60 años \pm 11.32 DS. Respecto a ello, la literatura reporta datos similares es así que Nakao y col. en un estudio de 70 pacientes con HAU encontraron que la edad media al momento del diagnóstico de la uveítis fue 42.8 años. (13) Otro estudio en Japón reportó que la mayoría de casos del sexo femenino tuvieron el diagnóstico de HAU entre los 50 a 70 años y el sexo masculino entre los 40 a 50 años. (14)

En relación a las enfermedades sistémicas asociadas, se encontró que predominó el diagnóstico de hipertiroidismo (31.57%) y de ellos solo un caso fue posterior al diagnóstico de uveítis (**Gráfico 2**). Respecto a ello, se encontraron estudios similares en Japón tales como Nakao y col. quienes reportaron inicialmente en 1994 a 14 pacientes (20%) con HAU e hipertiroidismo (19). Posteriormente en el 2017, el mismo autor, a partir de 200 pacientes con HAU reportó 45 pacientes (22.5%), de los cuales todos presentaron hipertiroidismo antes del diagnóstico de uveítis. (20) Yamaguchi y col. reportaron 93 pacientes con HAU y de ellos el 17.2 % presentaron hipertiroidismo, todos los casos ocurrieron antes del diagnóstico de uveítis. (21) Takahashi y col. reportaron 112 pacientes con HAU de los cuales 18 (16%) tenían el diagnóstico de hipertiroidismo y solo un paciente lo presentó posterior al diagnóstico de uveítis. (14)

Nuestro estudio encontró que el 66.67% de los pacientes con antecedente de hipertiroidismo presentaron recurrencia de uveítis. En Japón, Nakao y col. reportaron 13 casos con HAU e hipertiroidismo de los cuales el 46.2% presentaron recurrencia, siendo mayor en comparación a HAU aislada, donde encontraron que de 47 casos el 31.9% presentaron recurrencias (13).

En el Perú existen escasos estudios en relación a HAU e hipertiroidismo, inicialmente Lima y col reportaron los dos primeros casos de uveítis intermedia y HTLV-1 y de ellos presentaron a una paciente mujer de 48 años de edad que además tenía el diagnóstico de enfermedad de Graves – Basedow. (11) Así mismo, Mori y

col. en el 2010 reportaron a 145 pacientes del HCH con diagnóstico de tiroiditis autoinmune de los cuales el 2.1% presentaron hipertiroidismo y HTLV-1, siendo similar a la frecuencia estimada de HTLV-1 (3,8%). (22) Posteriormente en el 2012, Mendoza y col. reportaron una serie de casos de 59 pacientes del IMTAvH con diagnóstico de HAU, de los cuales la comorbilidad que predominó fue la patología tiroidea (22%) y de ellos 4 casos de hipertiroidismo (6.7%). (17) El mecanismo de asociación de HTLV-1 con la patología tiroidea no está totalmente claro, aunque existen algunos reportes tales como Kubonishi y col. quienes realizaron un seguimiento de 14 años a un paciente con HAU y enfermedad de Graves, logrando detectar anticuerpos de HTLV-1 en tejido tiroideo. (23) Akamine y col. encontraron alta prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con HTLV-1, por ello plantean que la infección de HTLV-1 puede ser un factor en el desarrollo de la tiroiditis autoinmune. (24)

La HAU se produce no solo como un trastorno ocular aislado en portadores de HTLV-I sin otra patología, sino también como parte de enfermedades sistémicas relacionadas con HTLV-I. Aunque la mayoría de los individuos seropositivos se consideran portadores asintomáticos del virus, 5 a 10% de los individuos infectados desarrollan ATL o PET/MAH (25). Además, en el Perú se estimó que 10% de los casos de linfoma no Hodking estaban asociados a HTLV-1. (26) En el presente estudio hallamos sólo un paciente con ATL y no se reportó ningún paciente con PET. Así mismo, Nakao y col. reportaron 2 casos de ATL de 200 pacientes con HAU. (20) En la literatura el ATL está considerada como una neoplasia de linfocitos T maduros que se asocia a HTLV-1 siendo en la mayoría de casos

agresiva y resistente a quimioterapia. Sin embargo, Kamoi y col realizaron un estudio retrospectivo en 575 pacientes con diagnóstico de uveítis donde encontraron 10.6% de casos de HAU y de ellos ninguno presentó ATL; a partir de ello concluyen que las células T no malignas e inflamatorias en HAU difícilmente se transforman en células T malignas y leucémicas en ATL por lo que no hay asociación de HUA con el desarrollo de ATL. (27)

En la mayoría de los pacientes reevaluados tienen como síntoma principal disminución de la agudeza visual. Hallazgos similares descritos en el estudio de Takahashi y Yoshimura donde se menciona como síntomas principales a la disminución de la agudeza, flotantes y quemazón ocular. (14, 28) En los estudios realizados en Perú, Mendoza y col. reportan que el 69.5% de los pacientes presentaban disminución de agudeza visual, seguido de hiperemia y sensación de cuerpo extraño. (17) Así mismo, en otro estudio peruano realizado por Llanos y col. se describen como síntomas más frecuentes: disminución de agudeza visual (31.57%), sensación de cuerpo extraño (26.31%) e hiperemia. (12). Lima y col. reportan dos casos de HAU en donde se menciona como síntoma principal disminución de agudeza visual. (11)

El hallazgo oftalmológico más frecuente encontrado fue cataratas en 42.1% de los pacientes, lo cual puede estar relacionado a la edad ya que se encontró una media de 68.25 ± 8.3 años o al tratamiento con corticoides sistémicos en el 50% de pacientes con esta complicación, durante una media de tiempo de 6 meses ± 4.32

DS. Se encontró membrana epirretinal macular en 15.9% de los pacientes. En el estudio de seguimiento que realizó Takahashi y col. en 112 pacientes, encontraron que el 6.25% presentaron esta alteración ocular (14). Esto podría deberse a secuelas de procesos inflamatorios de las uveítis intermedias.

En cuanto a los 19 pacientes evaluados, la localización inicial más frecuente fue unilateral (17 pacientes), tal como se reporta en otros estudios (13, 14, 17); sin embargo, la mayoría de ellos (11/17, 64.70%), a lo largo del tiempo, presentaron compromiso del otro ojo. La presentación intermedia es la más común según la literatura (10, 13, 14, 17, 28), lo cual coincide con los hallazgos reportados en nuestro estudio.

Según los resultados de la evaluación oftalmológica, se encontró que la mayoría de ojos contaban con resultados de BUT y test de Schirmer dentro de los rangos adecuados; sin embargo, se encontraron 13/38 (34.21%) y 12/38 (31.57%) ojos, respectivamente, donde los valores fueron menores de 10 segundos y 10 mm, respectivamente. Del mismo modo en el estudio de Llanos y col. se encontró en 57.89 % de pacientes alteración del BUT y 42.10% tuvieron test de Schirmer alterado. Además, encontramos 36.84% casos de queratitis, de igual manera Llanos y col. describen este hallazgo en 63.15% de pacientes (n= 19). (12).

Respecto a la queratoconjuntivitis sicca se ha reportado en varios estudios que se encuentra fuertemente asociada a la infección por HTLV-1. Así mismo, Pinheiro y

col. demostraron que la prevalencia de queratoconjuntivitis sicca en pacientes con PET y HTLV-1 era tres veces mayor que en los pacientes asintomáticos infectados con HTLV-1, en su estudio se realizó el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca a los pacientes que presentaban síntomas y alteraciones en al menos 2 de las 3 siguientes pruebas: Prueba Rosa de Bengala (puntaje > 3), BUT (≤ 10 segundos) y Test de Schirmer 1 (≤ 5 mm). Además, se encontró que los pacientes con HTLV-1 y PET presentaron en el 83.3% BUT menor igual a 10 segundos y el 93.3% tenían Test Schirmer I menor igual a 5 mm. (29, 30)

En cuanto la vitreitis, fue identificada en 6 pacientes (31.57%) al momento de la evaluación y 2 (10.52%) de ellos estaban asintomáticos, lo cual es un hallazgo que nos induce a pensar que pacientes que han tenido HAU pueden presentar recurrencias subclínicas o leves lo cual contribuye que los pacientes no busquen atención médica oportuna. No se describió opacidades vítreas periféricas o snow balls en nuestra evaluación; sin embargo, este hallazgo fue encontrado en el 25% de los pacientes reportados por Takahashi y col, de igual manera Mendoza y col. describen esta alteración en 13.6% de pacientes. (14, 17)

Con respecto a las agudezas visuales obtenidas, se encontró que el 81.25% de los ojos evaluados tenían medidas de 0.5 a más lo cual coinciden con estudios realizados previamente. Nakao y col. en 1999 realizaron un seguimiento de pacientes con uveítis y HTLV-1, el 90% de ojos afectados (n=96) tuvieron una mejoría de la agudeza visual de 0.5 a más, además en el mismo estudio se describe

que esta patología tiene un curso benigno con pronóstico visual favorable (13). Así mismo, Takahashi y col reportaron que la mayoría de los pacientes tenían buen pronóstico visual (14). Sin embargo, debe considerarse que este resultado de nuestro estudio es de los pacientes que acudieron a la evaluación oftalmológica y no representa al total de pacientes con HUA de la cohorte de seguimiento de la unidad de HTLV-1 del IMTA_{vH}.

Además, en cuanto a las recurrencias, el intervalo de tiempo entre los episodios es variable; sin embargo, la mayoría de recurrencias ocurren durante los 3 primeros años, lo que coincide con la literatura japonesa en donde se encontró que en un estudio de 70 pacientes el 90% de casos presentaron recurrencias dentro del mismo periodo de tiempo. (13)

En trabajos previos se reportaron que el tratamiento utilizado con mayor frecuencia fueron los corticoides sistémicos y tópicos (14,17); sin embargo, en nuestro estudio se reporta que el 56.36% recibieron tratamiento con corticoides subtenonianos. En un estudio realizado en el 2012 por Kamoi y Mochizuki se describe que el tratamiento con corticoides es eficaz para tratar la inflamación intraocular de pacientes con HAU ya que suprime las citoquinas producidas por células T CD4+ infectadas con HTLV-I, además indica que el manejo debe realizarse de acuerdo con el grado de inflamación ocular, iniciando con tratamientos tópicos antiinflamatorios, seguido de inyecciones de corticoides subtenonianos cuando presenta una actividad inflamatoria moderada en la cavidad vitrea; y, por último, si

la inflamación es severa y presenta vasculitis retinal, deben administrarse corticoides sistémicos por largo tiempo. También reporta que el 60% de los pacientes con HAU y en tratamiento con corticoides presentaron recurrencias de uveítis (28)

La principal limitación de nuestro estudio se debe al reducido tamaño de muestra para la reevaluación oftalmológica. También se identificó de las 87 fichas iniciales el inadecuado seguimiento oftalmológico, lo cual se explica debido a que al ser una uveítis de buen pronóstico la mayoría de pacientes mejoran su agudeza visual y no continúan su seguimiento o continúan sus atenciones en otras instituciones y en otros casos la poca accesibilidad para acudir a las consultas debido a factores demográficos, edad, enfermedades degenerativas asociadas y la necesidad de un acompañante. Además, el presente trabajo requirió revisión de fichas en las cuales algunas no tenían información completa y/o son registradas con letra poco legible.

Por otro lado, dentro de las fortalezas de este estudio se resalta que la población de pacientes pertenece a un centro hospitalario de tercer nivel de referencia nacional y siguen las atenciones por el servicio de infectología del IMTAvH.

Conclusiones

La recurrencia de HAU se presentó en 14 ojos de los 32 evaluados. El intervalo de recurrencias de HAU se dio más frecuentemente en los tres primeros años y el mayor número de recurrencia fueron 4 episodios, lo cual indica que los pacientes con reciente diagnóstico deben seguir un control oftalmológico para una detección y tratamiento oportuno ante un episodio de recurrencia.

Con respecto al pronóstico visual en los pacientes con uveítis, se reportó que la agudeza visual tiene una media de 0.68 ± 0.2 DS en los 32 ojos evaluados.

En cuanto a las enfermedades asociadas a HAU, se encontró seis pacientes con hipertiroidismo, creemos que sería de gran importancia continuar con futuras investigaciones.

En relación a los hallazgos oculares se encontraron 8 pacientes que presentaron cataratas durante la evaluación, se hallaron 3 pacientes con membrana epirretinal macular y 7 con queratitis.

Referencias Bibliográficas

1. Gotuzzo E, Arango C, Queiroz-Campos A. Human T-Cell Lymphotropic virus in Latin America. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14(1): 211- 228.
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012; 3(388): 1-13.
3. Sanchez C, Gotuzzo E, Vandamme M, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for Human T-Cell Lymphotropic virus (HTLV1) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis.* 2003; 7(2): 132- 137.
4. Gotuzzo E, Gonzáles E, Verdonck K, Mayer E, et al. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en Perú: Perspectivas generales. *Acta Med Per.* 2010; 27(3): 196-203.
5. Utsch D, Augusto F, Ramos J. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (3): 577 - 589.
6. Careen Y, Lowder M, Devron H. Uveitis-A review. *West J Med.* 1984. 140 (421- 432).
7. Calvo L, Bautista R, Cervera R, Suárez M. Uveítis: Un reto para el internista. *An Med Interna.* 2008; 25(3): 141-148.
8. Durrani O, Meads C, Murray P. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica.* 2004; 218: 223-236.

9. Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, Kabayama Y, Nakao K, Unoki K, Uehara F, Kawano K, Maruyama I, Osame M. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33:1–12.
10. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K, Yoshimura K, Nakashima S, Araki S, Miyata N, Mori S, Takatsuki K. Uveitis associated with human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1): seroepidemiologic, clinical, and virological studies. *J Infect Dis*. 1992; 166: 943–944.
11. Lima H, Gotuzzo E, Rolando I. Uveítis Intermedia por HTLV-I. Reporte de los 2 primeros casos diagnosticados en el Perú. *Rev Per de Oftalmología* 1999.23(2): 9-11.
12. Llanos M, Oyola R, Lima H, Vásquez M, Perez Martinot M, Rolando I, Gotuzzo E. Manifestaciones oculares en infección por HTLV-I *Rev Per de Oftalmología* 2001. 15(1): 45-48.
13. Nakao K, Ohba N, Nakagawa M, Osame M. Clinical Course of HTLV-1-Associated Uveitis. *Jpn J Ophthalmol*. 1999; 43: 404 - 409.
14. Takahashi T, Takase H, Urano T, Sugita S, et al. Clinical features of human T- Lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000; 8 (4): 235-240.
15. Mochizucki M, Ikeda E, Hikita, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I Uveitis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1996;13(1): S50-S56.

16. Buggage R. Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 420-425.
17. Mendoza M, Gotuzzo E, Hernández A, Álvarez C. Características de las uveítis asociadas a virus linfotrópico de células T humanas 1 (HTLV-1) en el Instituto de Medicina Tropical “Alexander Von Humboldt”. Tesis de grado obtenido no publicada. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú. 2012.
18. Roucoux D, Wang B, Smith D, Nass C, Smith J, Hutching S, et al. A Prospective Study of Sexual Transmission of Human T Lymphotropic Virus (HTLV)-I and HTLV-II. *JID*. 2005; 191: 1490-1497.
19. Nakao K, Ohba N, Otsuka S, et al. HTLV-I associated uveitis and hyperthyroidism. *Jpn J Ophthalmol*. 1994; 38 (1): 56 – 61.
20. Nakao K, Abematsu N, Sakamoto T. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2017; 102:373-376.
21. Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T, et al. Human T lymphotropic virus type I uveitis after Graves’ disease. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78 (3): 163 – 6.
22. Mori R, Sarria C, González E, Gotuzzo E, et al. Seroprevalencia del Virus Linfotrópico Humano de células tipo 1 (HTLV-1) en pacientes con tiroiditis autoinmune. *Rev Med Hered*. 2010; 21(4): 180-185.
23. Kubonishi I, Kubota T, Sawada T, Tanaka Y, Machida H, Yoshida O, et al. An HTLV-I carrier with Graves’ disease followed by uveitis: isolation of

- HTLV-I from thyroid tissue. *Inf J Hematol.* 1997; 66(2): 233-237.
24. Akamine H, Takasu N, Komiya I, Ishikawa K, Shinjyo T, Nakachi K, et al. Association of HTLV-1 with autoimmune thyroiditis in patients with adult T-cell leukaemia (ATL) and in HTLV-I carriers. *Clin Endocrinol.* 1996; 45: 461-466.
25. Barmak K, Harhaj E, Grant C, et al. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology.* 2003; 308 (1): 1-12.
26. Gotuzzo E, Verdonck K, González E, Cabado M. Virus linfotrópico humano de células T Tipo 1 (HTLV-1): Una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2004; 21 (4): 253- 257.
27. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveítis. *Front Microbiol.* 2012; 3 (270): 1-3.
28. Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S, Miyata N, et al. Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am. J Ophthalmol* 1993; 116 (2): 156–163.
29. Pinheiro, Martins-Filho, Rivas, Catalan, et al. Immunologic Markers, Uveitis and Keratoconjunctivitis Sicca Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142: 811- 815.
30. Merle H, Cabre P, Olindo A, Merle S, Smadja D. Ocular lesions in 200 Patients Infected by the Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 in Martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol.* 2002; 134: 190-195.

Tablas, gráficos y figuras

Gráfico 1. Edad y sexo de pacientes con diagnóstico de HAU

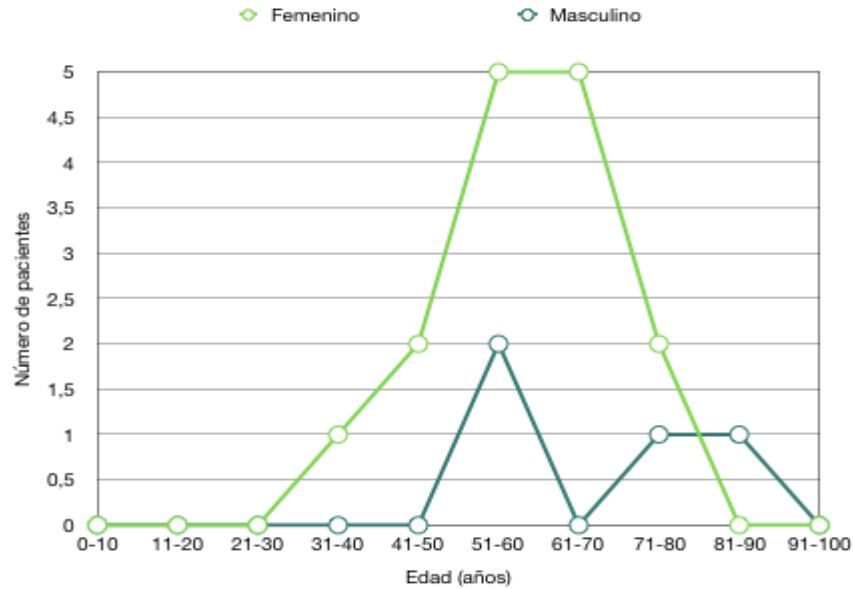


Gráfico 1. Se señala la frecuencia la edad al diagnóstico HAU y según sexo en 19 pacientes. Amarillo: femenino; Azul: masculino

Gráfico 2. Tiempo de aparición de patología tiroidea en pacientes con diagnóstico de HAU

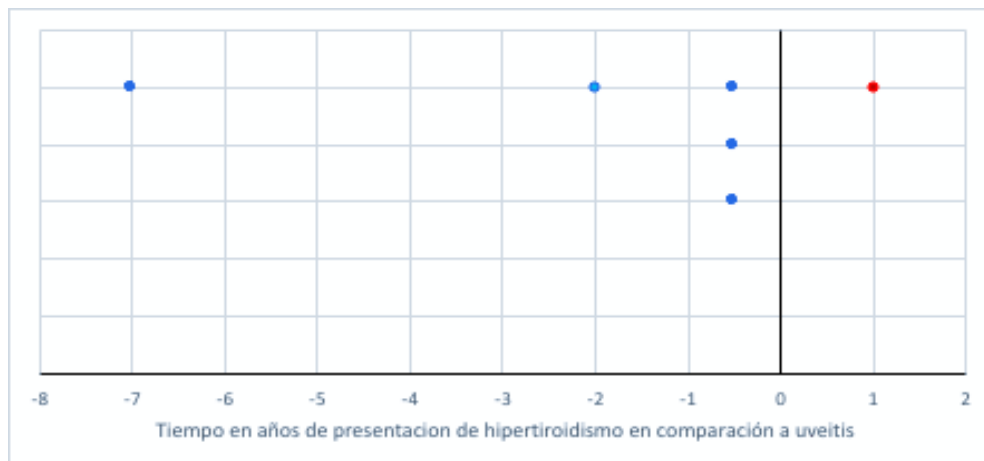


Gráfico 2. El rango negativo indica que la enfermedad ocurrió antes del inicio de la HAU, y el rango positivo indica que la enfermedad ocurrió después del inicio de la HAU. HAU: HTLV-1- associated uveitis.

Gráfico 3. Frecuencia de síntomas oftalmológicos en 19 pacientes

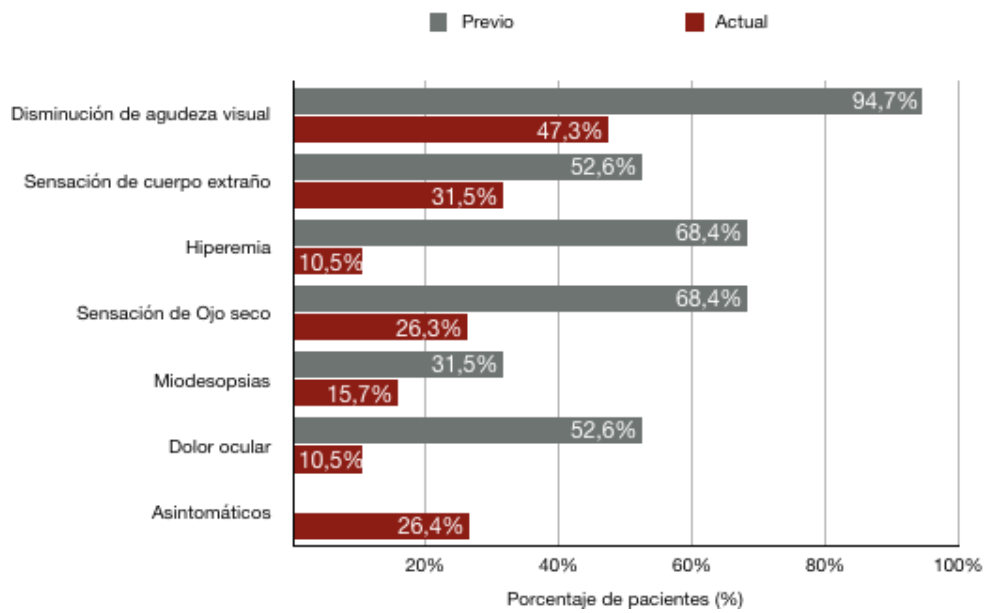


Gráfico 3. Comparación de la frecuencia de los síntomas previos y los síntomas que presentaban en la reevaluación oftalmológica en 19 pacientes.

Gráfico 4. Frecuencia de la localización de la uveítis en 19 pacientes con HUA

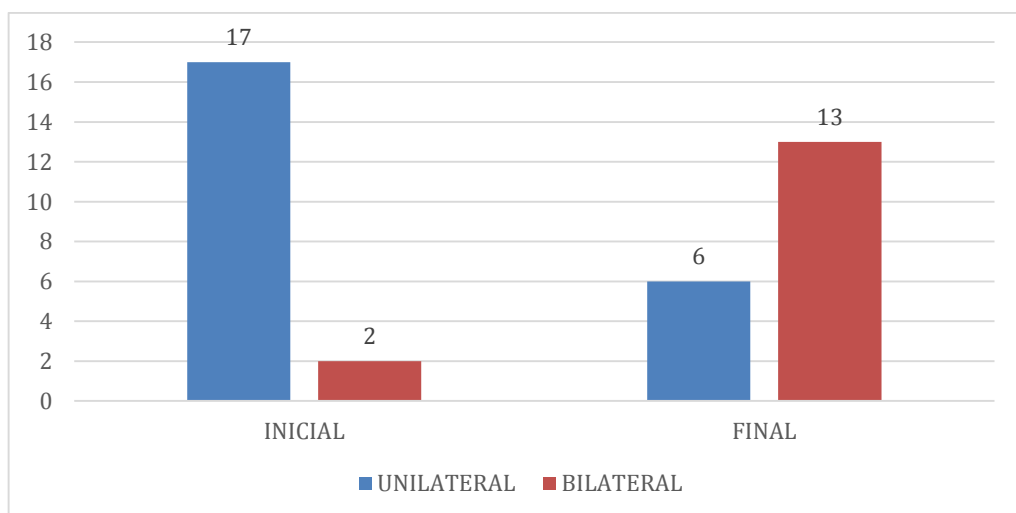


Gráfico 4. Se muestra la localización inicial y final de la uveítis. El 64,70 % (11 casos) iniciaron con compromiso unilateral y con el tiempo tuvieron compromiso bilateral.

Gráfico 5. Agudeza visual actual de 19 pacientes con HUA

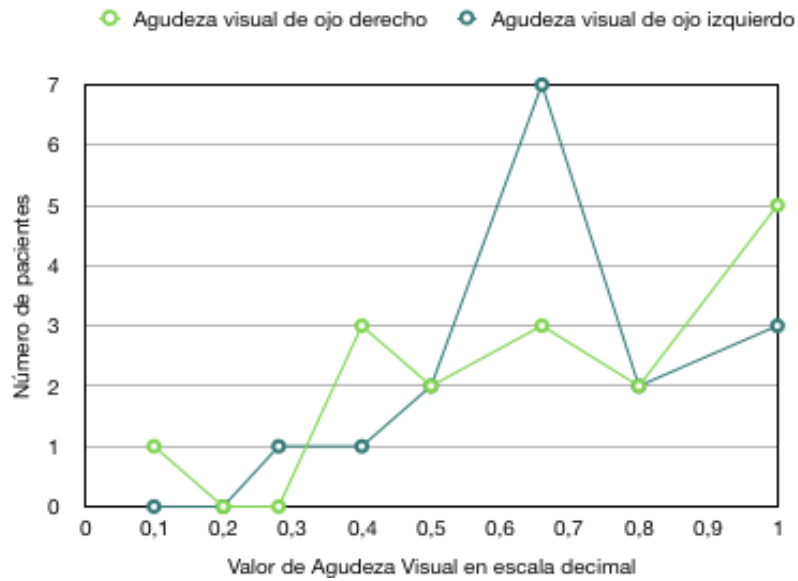


Gráfico 5. El 81.25% de los ojos evaluados tenían medidas de 0.5.

Gráfico 6 . Frecuencia del tipo de tratamiento en 19 pacientes con HUA

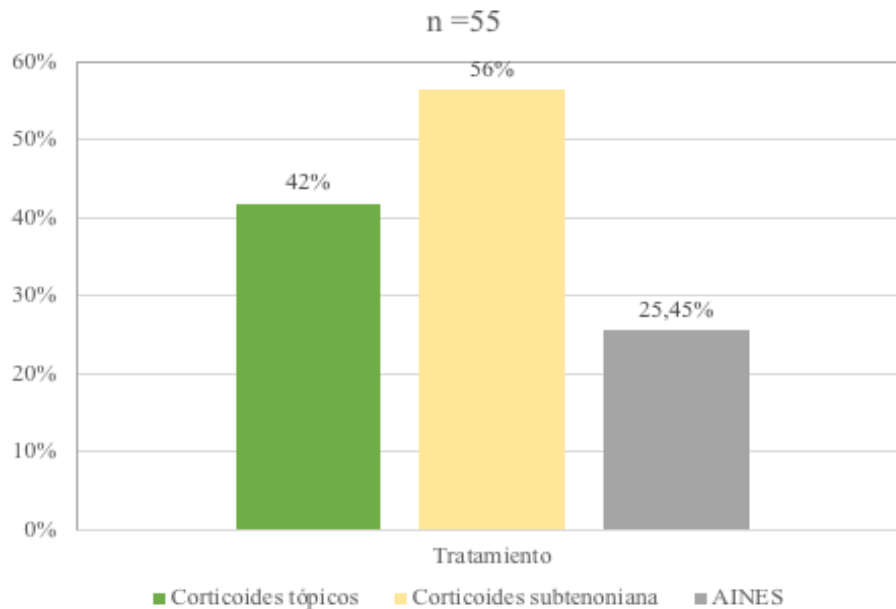


Gráfico 6. En 19 pacientes con HUA presentaron 32 ojos tuvieron uveítis y durante el seguimiento se encontró 55 afectados incluyendo recurrencias de ellos . El 56.3% (31/55 ojos) recibieron corticoides subtenoniana.

Tabla 1. Otras enfermedades sistémicas en 19 casos de pacientes con HAU

Enfermedades asociadas (n=19)	Número de pacientes (%)
Hipertensión Arterial	21.05%
Enfermedades articulares degenerativas	5.26%
Neoplasias	5.26%
Miositis	1.2%
Ninguna	63.16%

Tabla 2. Tipo de catarata y edades

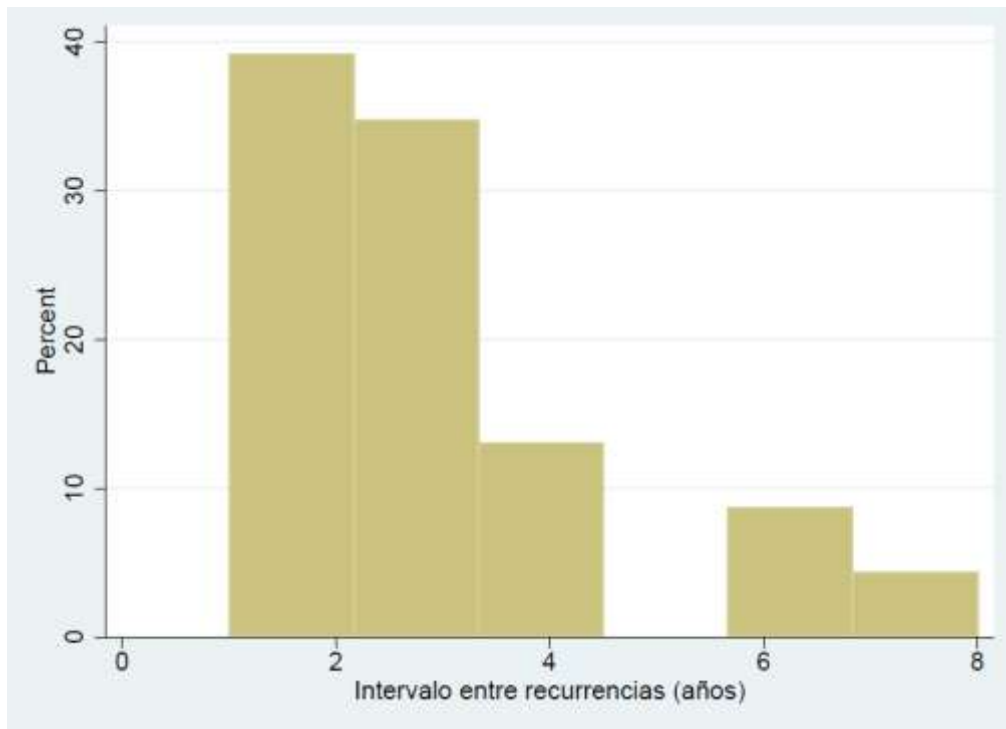
Paciente	Tipo de catarata (n:8)	Edad
1	Nuclear	71
2	Nuclear	73
3	Subcapsular posterior	60
4	Nuclear	86
5	Nuclear	64
6	Subcapsular posterior	64
7	Nuclear	64
8	Cortical	64

Tabla 3. Hallazgos oftalmológicos en la actual evaluación oftalmológica

Hallazgos oftalmológicos (n:19)	Número de pacientes (%)
Cataratas	42.10%
Queratitis	36.84%
Vitreitis*	31.57%
Pseudofaquia	15.79%
Membrana epirretinal	15.79%
Sinequia posterior	15.79%
Desprendimiento de vitreo	10.53%
Vasculitis retinal	5.26%
Lesiones hipopigmentadas periféricas	5.26%
Subluxación de lente ocular	5.26%
Glaucoma	5.26%
Ninguno	10.53 %

* Vitreitis se presentó en pacientes con diagnóstico de uveítis intermedia.

Figura 1. Intervalo entre recurrencias de HUA en años de 19 pacientes



Frecuencia de la distribución del periodo de recaídas de HAU en años. La mediana del intervalo de recurrencias de HAU fue de 3 años (rango 1-8 años). El 73.91% ocurrían hasta los 3 años.