

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

CONJUNTIVA

7

Queratoconjuntivitis límbica superior

Ana María Martín Ucero



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Se trata de una enfermedad de la superficie ocular que afecta a la conjuntiva tarsal y bulbar superior y a la parte superior de la córnea.

Fue descrita entre 1963-1967 por Theodore (1), años más tarde Wright (2) señaló la presencia de hipertrofia papilar de la conjuntiva tarsal superior. Es una enfermedad de etiología desconocida y se ha asociado a la enfermedad tiroidea. Su tratamiento es muy variado, empleándose tanto tratamientos médicos como quirúrgicos con eficacias variables.

EPIDEMIOLOGÍA

La queratoconjuntivitis límbica superior (QLS) se presenta generalmente de forma bilateral (3). La mayoría de los casos suceden entre los 30 y los 60 años, con una media de edad de aparición de 50 años. Es más frecuente en mujeres en un relación de 3:1 (4). La enfermedad muestra un patrón crónico remitente-recurrente que puede durar de 1 a 10 años con períodos de remisión que se van haciendo cada vez más largos hasta que la enfermedad remite (3). El cuadro usualmente acaba por resolverse sin compromiso visual (4).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas se corresponden con los de un cuadro irritativo y consisten en sensación de cuerpo extraño, escozor, dolor ocular, lagrimeo, fotofobia y puede existir blefarospasmo.

Los signos más característicos de esta enfermedad y que suelen estar siempre presentes son: hiperemia y reacción papilar de la conjuntiva tarsal superior, hiperemia de la conjuntiva bulbar superior, característicamente de 10 y media a una y media; y tinción punteada fina de la conjuntiva bulbar superior y tercio corneal superior.⁴

La conjuntiva bulbar superior presenta una hiperemia sectorial, se presenta redundante y arrugada y a veces se extiende por encima del limbo adyacente. Es característico que la zona de la conjuntiva afectada aparezca bien delimitada respetándose el resto de la conjuntiva bulbar y la córnea inferior (3). Un signo típico de este cuadro y que nos ayuda en el diagnóstico consiste en la posibilidad de movilizar la conjuntiva bulbar superior con un bastoncillo de algodón desplazándola sobre la córnea superior.

El limbo superior aparece engrosado y puede aparecer más opaco como resultado de la queratinización.⁴

Hay que recordar que la tinción con fluoresceína pone de manifiesto los defectos epiteliales corneales, sin embargo, los defectos conjuntivales se visualizan mejor empleando tinción con rosa de Bengala o verde de lisamina (fig. 1). Los defectos epiteliales

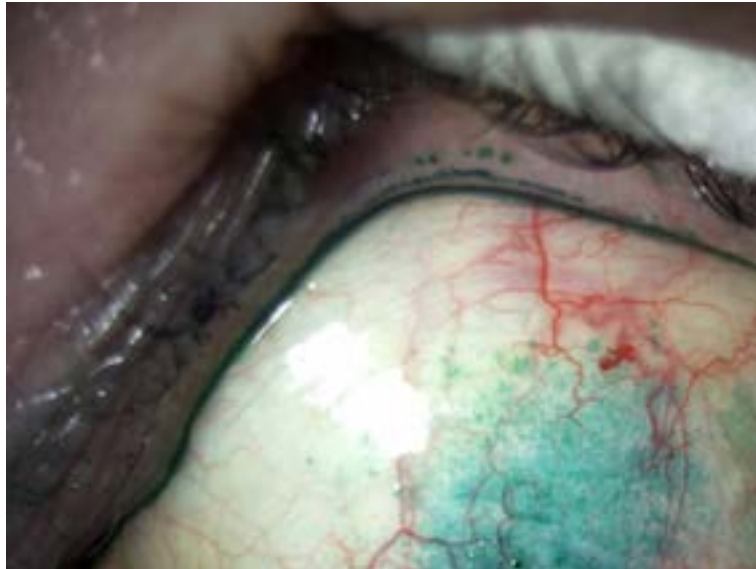


Figura 1: Tinción típica de la QLS con verde lisamina.

conjuntivales y queratitis punteada superficial en la córnea superior están siempre presente en los casos activos y puede ser el único signo presenten los casos leves o inactivos (4). En el 50% de los pacientes aparecen filamentos en el cuarto superior de la córnea lo cual suele conllevar un agravamiento de las molestias (1).

Otros signos menos frecuentes son la aparición micropannus superior, ptosis palpebral y aumento del moco conjuntival (4). Un cuarto de los pacientes presentan un test de Schirmer disminuido (3).

CARACTERÍSTICA CLÍNICAS DE LA QLS
Hiperemia de la conjuntiva tarsal y bulbar superior
Reacción papilar de la conjuntiva tarsal superior
Tinción punteada de la córnea y conjuntiva superiores
Limbo superior engrosado
Filamentos en córnea superior y limbo

Artículo de revisión: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2695351/>

ETIOLOGÍA

Como ya se ha mencionado la etiología es desconocida pero se han propuesto varias teorías para explicar el origen de esta enfermedad: un origen viral, un origen inmunológico, como consecuencia de un ojo seco y como consecuencia de una fricción mecánica.

En relación a la etiología viral no se han encontrado partículas virales en los análisis de biopsias conjuntivales con microscopio electrónico (5). Los cultivos para virus también han resultado negativos, así como para bacterias y hongos o solo muestran crecimiento de flora normal (3).

El mecanismo inmunológico se ha sugerido por la publicación de una alta coexistencia entre enfermedad tiroidea y la QLS, desde el 20% (2) hasta el 65% (6). Se ha asociado tanto a hipertiroidismo, hipotiroidismo como eutiroidismo, siendo en el primero el más frecuente (6). También se ha descrito asociación con síndrome de Sjogren tanto primario como secundario (7). Sin embargo, no hay evidencia de mecanismo inmunológico. En varias biopsias conjuntivales de individuos con QLC no se encontraron depósitos de inmunoglobulinas, solo un leve infiltrado inflamatorio. Tampoco se encontraron evidencias de anticuerpos anti-corneales o anti-conjuntiva ni anomalías significativas en los análisis de sangre de los pacientes (8).

El ojo seco se ha considerado como una condición precipitante o como una comorbilidad asociada que agravaría el cuadro. Se ha publicado la existencia de resultados bajos en el test de Schirmer en pacientes con QLS en frecuencias muy variables según distintos autores, desde el 4,5% (9) hasta el 55% (10).

La teoría mecánica es la que mayor aceptación tiene y sostiene que el cuadro se desarrollaría como consecuencia de un microtrauma continuo sobre los tejidos blandos. Este microtrauma se produciría durante el parpadeo por la fricción entre el párpado y la conjuntiva bulbar; y por el roce de la conjuntiva bulbar redundante y enrollada sobre el párpado y el limbo (11). La fricción constante favorecería la redundancia y enrollamiento de la conjuntiva bulbar auto-perpetuándose el cuadro (4). El desencadenante primario de esta fricción no es conocido. Se considera que actuarían distintos factores estresantes combinados que sobrepasarían la capacidad de lubricación entre los epitelios en contacto. Los factores que más se han implicados son la existencia de una aposición estrecha entre el párpado y la conjuntiva bulbar, como en el exoftalmos de la orbitopatía tiroidea (4); el blefarospasmo, falta de lubricación, como en el ojo seco; y la presencia de una conjuntiva redundante y arrugada por la edad (11).

Wright (2) sostiene que la inflamación de la conjuntiva tarsal interferiría con la maduración normal del epitelio conjuntival bulbar favoreciendo su queratinización y ésta a su vez podría actuar como un factor que favorece la fricción (11).

En estudios de laboratorio de biopsias de conjuntiva afectadas se ha detectado una sobreexpresión TGF- β (transforming growth factor) y TN (extracellular matrix tenascin), moléculas cuya expresión se aumenta con el estrés mecánico. También se ha detectado integrina B1, que se conoce se expresa en procesos de curación corneal. Estos hallazgos sugieren que un daño pequeño pero crónico contribuiría a la patogénesis de la QLS (12).

Artículo de revisión: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10981793/>

HISTOLOGÍA

La citología de impresión de la conjuntiva bulbar superior muestra metaplasia escamosa, células epiteliales grandes e irregulares y disminución de las células caliciformes. Las células epiteliales de la conjuntiva palpebral suelen ser normales pero se ha encontrado queratinización en el 33% de los raspados (4).

La observación bajo microscopio de la biopsia de conjuntiva bulbar resecada muestra un epitelio anormal con queratinización, acantosis, pérdida de células caliciformes y queratinización. Además, aparecen signos de edema del estroma subepitelial, dilatación de vasos linfáticos e infiltración escasa por células inflamatorias (3).

La biopsia de la conjuntiva tarsal muestra infiltración de polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas (3).

TRATAMIENTO

Se han empleado múltiples tratamientos tanto médicos como quirúrgicos con efectividad variable. Esta variedad de tratamientos y resultados apunta a un posible origen multifactorial con diferentes mecanismos implicados, todavía no del todo conocido, como ya se ha mencionado anteriormente.

Tratamiento médico

El tratamiento clásico empleado es la aplicación de nitrato plata sobre la conjuntiva palpebral superior al 0,25%-1%. Su uso fue descrito por Theodore (1) en el mismo artículo en el que describió la enfermedad, refiriendo mejoría del cuadro en la mayoría de los pacientes. La aplicación se hace con una torunda de algodón previa anestesia de la conjuntiva palpebral y posteriormente se irriga con suero fisiológico para evitar irritación de la superficie (3). El alivio de los síntomas suele ser transitorio, entre 4 a 6 semanas, y puede repetirse nuevamente sin observarse efectos secundarios (3).

Se han empleado diferentes tratamientos tópicos: lubricantes, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos tópicos e inhibidores de la degranulación de mastocitos (lodoxamina, cromoglicato sódico). Estos tratamientos suelen producir mejorías leves y transitorias por lo que estarían indicados en casos leves o como tratamiento inicial.

El tratamiento con lodoxamida tópico 2 v/d durante un mínimo de 6 semanas ha demostrado mejoría de la enfermedad en la mayoría de los casos y en algunos casos remisión (35,8%). La lodoxamida es un inhibidor de los mastocitos más potente que el cromoglicato y el ketotifeno. Los mastocitos han sido implicados en la fisiopatología de la enfermedad (13). El trauma mecánico producido por el párpado y la conjuntiva induciría la degranulación de los mastocitos liberándose potentes mediadores inflamatorios (7).

El colirio de acetilcisteína al 5-10% puede producir mejorías hasta en el 65% (2) especialmente en los pacientes con filamentos.

Se ha empleado el colirio de vitamina A por sus efectos para revertir la queratinización con una eficacia global del 83% (14).

Como se ha mencionado, un porcentaje de los pacientes con QLS presentan ojo seco acuodeficiente, además la falta de lubricación se considera un factor implicado en la patogénesis del cuadro o un factor agravante. Por este motivo se han empleado distintos tratamientos dirigidos a mejorar la lubricación como las lágrimas artificiales, los tapones lagrimales y el colirio de suero autólogo al 20%. El suero autólogo además de función de lubricante contiene vitaminas y factores de crecimiento que permiten la normal proliferación y diferenciación del epitelio. La aplicación de suero autólogo al 20% demostró mejoría de los síntomas (82%), de la afectación epitelial, así como de la citología de impresión. Sin embargo, para conseguir esta mejoría fue necesario la aplicación del colirio de suero autólogo 10 veces al día junto con lágrimas artificiales.

También se han usado inmunomoduladores tópicos, ciclosporina y tacrólimus, dos inhibidores de la calcineurina que modulan la activación y proliferación de los linfocitos T. Se ha publicado la eficacia de la Ciclosporina al 0,5% como tratamiento primario, tras fracaso con otros tratamientos o como mantenimiento para prevenir las recurrencias. La ciclosporina, por un lado, mejoraría el ojo seco y por otro, tendría efectos antiinflamatorios a través de la modulación de los linfocitos –T (15). También se ha publicado mejoría de los síntomas y signos en dos pacientes en los que se empleó ungüento de Tacrólimus 0,03% en los que habían fracasado otros tratamientos.

Shen (16) ha publicado mejoría de los síntomas y signos con la inyección de Triamcinolona supratarsal en pacientes con QCL que no mejoraban con lágrimas artificiales y corticoides tópicos. La media de resolución de los síntomas tras la inyección fue de 7,8 meses. Los síntomas recurrieron en el 22,5% de los pacientes y se requirió una segunda inyección. Las complicaciones descritas fueron hipertensión ocular, depósito del fármaco y hemorragia subconjuntival.

Se han empleado otros tratamientos médicos dirigidos a disminuir la fricción mecánica producida con el parpadeo: lentes de contacto terapéuticas de uso prolongado, oclusión e inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular.

Las lentes de contacto deben ser grandes (mínimo 14,5 mm) sobrepasando el limbo 1-2 mm (4). En la mayoría de los casos producen un alivio por un tiempo limitado, la resolución de los síntomas por un período de tiempo mayor a un mes se consigue solo en 37% de los pacientes y en algunos pacientes pueden agravarse los defectos epiteliales. Su uso estaría indicado para conseguir un alivio rápido de los síntomas en un paciente en fase aguda de la enfermedad con síntomas severos para romper el círculo vicioso de la irritación mecánica (17).

La inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular pretarsal (músculo de Riolano) ha demostrado mejoría de los síntomas y signos a las 1 o 2 semanas de la inyección con una duración media del efecto de 4 meses. El músculo de Riolano es responsable del tono del margen palpebral y la aposición normal del borde palpebral a la superficie ocular. La finalidad del bótox es conseguir un debilitamiento de este músculo sin inducir ptosis para disminuir la fricción mecánica (17).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes no responden al tratamiento con nitrato de plata o a otros tratamientos médicos. Solo un 21% son refractarios al tratamiento y requieren cirugía (13).

La resección conjuntival es el tratamiento quirúrgico clásico de la QLS. Se realiza bajo anestesia local y consiste en realizar una disección de la conjuntiva bulbar superior afectada separándola de la cápsula de Tenon y posteriormente resecarla. La resección suele comprender de 10h a 1-2 h. La eficacia de la resección conjuntival según distintos autores es entre 80% y 100%.

Yokoi (18) propone realizar una resección solamente de la conjuntivochalasis superior asociada ya que consideran que ésta interviene en la etiología de la enfermedad. La técnica consiste en resecar la conjuntiva bulbar redundante que está superior a la zona de conjuntiva que tiñe con rosa de Bengala, en lugar de resecar la conjuntiva lesionada. Con esta técnica consiguen la resolución del cuadro clínico al mes de la cirugía. Estos autores sugieren dos hipótesis para explicar la mejoría del cuadro, por un lado la resección de la conjuntiva redundante disminuiría la fricción de la conjuntiva bulbar y la palpebral y por otro se conseguiría una restauración de la maduración normal de la conjuntiva.

Sun (13) realiza una resección de la conjuntiva bulbar superior inflamada combinada con una tenectomía. El seguimiento a 3 meses demostró mejoría de los síntomas y signos en el 100% de los casos (40 ojos), solo el 7,5% mostraron recidiva de la enfermedad que se resolvió con reoperación.

Se ha empleado la membrana amniótica como injerto tras la resección conjuntival, sin embargo, esta técnica no ha demostrado resultados superiores a la resección simple y se ha asociado a posible aumento en el riesgo de recurrencia (19).

Otra técnica utilizada es la cauterización térmica de la conjuntiva bulbar superior. Se realiza bajo anestesia local, elevando la conjuntiva para evitar el daño de la esclera subyacente. Se ha publicado mejoría de los síntomas y signos con este tratamiento en el 73% de los pacientes (10). Se cree que la cauterización podría aumentar la vascularización y favorecer la migración y/o diferenciación del tejido adyacente normal. Además, este tratamiento evitaría complicaciones asociadas a la aplicación de nitrato de plata como la aplicación inadvertida en la córnea o quemaduras de la superficie ocular (10).

La crioterapia, mediante aplicación de nitrógeno líquido, se ha utilizado para eliminar la conjuntiva bulbar superior redundante produciendo una cicatriz entre la conjuntiva bulbar superior, la cápsula de Tenon y esclera subyacente. Se realiza bajo anestesia tópica con una técnica de doble congelación- descongelación consiguiéndose la resolución del cuadro en 2 semanas, pudiendo repetirse en caso de recurrencia (20).

La técnica descrita más recientemente consiste en la utilización de radiofrecuencia a través de un electrobisturí. La sonda se aplica sobre la conjuntiva bulbar superior redundante, previa anestesia, realizando entre 20 a 30 ablaciones, éstas producen una ci-

catriz que tensa y encoje la conjuntiva. A los dos meses todos los pacientes (7 pacientes) demostraron resolución de los síntomas y la conjuntiva lisa sin hiperemia ni defectos epiteliales. Un caso recurrió a los 7 meses resolviéndose con retratamiento (21).

Respuesta de los pacientes con QLS a distintos tratamientos (3)

Tratamiento	Resolución o mejoría(%)
Resección conjuntival	80%
Termocauterización	73%
Vitamina A tópica	83%
Oclusión/lente de contacto	100%
Acetilcisteína	65%

Artículo de revisión: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201682/>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial solamente hay que establecerlo con un cuadro que puede aparecer asociado al uso de lentes de contacto blandas. La QLS ligada al uso de lentes de contacto se describió en 1983 por Stenson (22). El cuadro tiene características similares a la QCL, aparece una reacción papilar e inflamación de la conjuntiva tarsal superior, hipertrofia del limbo superior, defectos epiteliales en conjuntiva bulbar superior y tinción punteada en córnea superior. A diferencia de la QCL sucede en pacientes más jóvenes, no se asocia a enfermedad tiroidea, la afectación corneal puede ser mayor incluso afectando de la visión, no asocia filamentos y mejora al suspender el uso de las lentes de contacto (22). La etiología no es del todo conocida pero se ha relacionado con la exposición al thimerosal presente en algunos líquidos de conservación de las lentes de contacto (23).

RESUMEN

Se trata de una enfermedad de la superficie ocular que se caracteriza por inflamación de la conjuntiva tarsal y bulbar superior, defectos epiteliales en la conjuntiva bulbar superior, queratitis punteada superficial, filamentos y limbo engrosado y queratinizado.

Es una enfermedad de etiología desconocida y se ha asociado a la enfermedad tiroidea. Tiene un curso crónico con remisiones y exacerbaciones hasta que con el tiempo acaba por resolverse. El tratamiento no está estandarizado, se han empleados diferentes tratamientos tanto médicos como quirúrgicos con eficacias variables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Theodore, F. H. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Eye. Ear. Nose Throat Mon.* 42, 25-8 (1963).
2. Wright, P. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 92, 555-60 (1972).
3. Nelson, J. D. Superior Limbic Keratoconjunctivitis. *Eye* 3, 180-9 (1989).
4. Wilson, F. M., Ostler, H. B. Superior Limbic Keratoconjunctivitis. *Int. Ophthalmol. Clin.* 26, 99-112 (1986).
5. Donshik, P. C., Collin, H. B., Foster, C. S., et al. Conjunctival resection treatment and ultrastructural histopathology of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 85, 101-10 (1978).
6. Kadrmas, E. F., Bartley, G. B. Keratoconjunctivitis A Prognostic Sign for Severe Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmology* 102, 1472-5 (1995).
7. Rodriguez-Garcia, A., Macias-Rodriguez, Y. & Gonzalez-Gonzalez, J. M. Efficacy and safety of 0.1% lodoxamide for the long-term treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Int. Ophthalmol.* 38, 1243-9 (2018).
8. Eiferman, R. A., Wilkins, E. L. Immunological aspects of superior limbic keratoconjunctivitis. *Can. J. Ophthalmol.* 14, 85-7 (1979).
9. Corwin, M. E. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 66, 338-40 (1968).
10. Udell, I. J., Kenyon, K. R., Sawa, M., Dohlman, C. H. Treatment of Superior Limbic Keratoconjunctivitis by Thermocauterization of the Superior Bulbar Conjunctiva. *Ophthalmology* 93, 162-6 (1986).
11. Cher, I. Superior limbic keratoconjunctivitis: Multifactorial mechanical pathogenesis. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 28, 181-4 (2000).
12. Matsuda, A., Tagawa, Y., Matsuda, H. TGF-beta2, tenascin, and integrin beta1 expression in superior limbic keratoconjunctivitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 43, 251-6.
13. Sun, Y. C., Hsiao C.H., Chen W.L., et al. Conjunctival Resection Combined With Tenon Layer Excision and the Involvement of Mast Cells in Superior Limbic Keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 145, 44-52 (2008).
14. Ohashi, Y., Watanabe H, Kinoshita S. et al. Vitamin A Eyedrops for Superior Limbic Keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 105, 523-7 (1988).
15. Perry, H. D., Doshi-Carnevale, S., Donnenfeld, E. D., Kornstein, H. S. Topical cyclosporine A 0.5% as a Possible new treatment for superior limbic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 110, 1578-81 (2003).
16. Shen, Y. C., Wang, C. Y., Tsai, H. Y., Lee, Y. F. Supratarsal triamcinolone injection in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Cornea* 26, 423-6 (2007).
17. Chun, Y. S., Kim, J. C. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis with a large-diameter contact lens and botulium toxin A. *Cornea* 28, 752-8 (2009).
18. Yokoi, N., Komuro A, Maruyama K, et al. New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. *Am. J. Ophthalmol.* 135, 303-8 (2003).
19. Gris, O., Plazas A., Lerma E., et al. Conjunctival resection with and without amniotic membrane graft for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Cornea* 29, 1025-30 (2010).
20. Fraunfelder, F. W. Liquid Nitrogen Cryotherapy of Superior Limbic Keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 147, 234-8. (2009).
21. Ahn, J. M., Choi, C. Y., Seo, K. Y. Surgical Approach With High-Frequency Radiowave for Superior Limbic Keratoconjunctivitis. *Cornea* 33, 210-4 (2014).
22. Stenson, S. Superior Limbic Keratoconjunctivitis Associated with Soft Contact Lens Wear. *Arch. Ophthalmol.* 101, 402-4 (1983).
23. Sendele, D. D., Kenyon K. R., Mobilia E. F., et al. Superior Limbic Keratoconjunctivitis in Contact Lens Wearers. *Ophthalmology* 90, 616-22 (1983).

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Con respecto a la queratoconjuntivitis límbica superior.

- a) La falta de lubricación puede actuar como un factor desencadenante o agravante del cuadro
- b) Se ha descrito asociación con la enfermedad tiroidea
- c) a fricción mecánica que puede producirse durante el parpadeo entre la conjuntiva palpebral superior y la conjuntiva bulbar superior se ha implicado en la etiología de la enfermedad
- d) El aumento de la flora bacteriana palpebral se ha implicado en la patogenia de la enfermedad
- e) La etiología viral no ha sido confirmada

2. Sobre las características de la queratoconjuntivitis límbica superior:

- a) Hiperemia de la conjuntiva bulbar y papebral superior
- b) Reacción folicular en la conjuntiva tarsal superior
- c) Presencia de filamentos en la córnea superior
- d) Respeto de la conjuntiva y córnea inferior
- e) Defectos epiteliales en la córnea superior

3. Sobre el tratamiento de la queratoconjuntivitis límbica superior:

- a) Las lentes de contacto terapéuticas pueden producir alivio de los síntomas
- b) El Aciclovir tópico se emplea como tratamiento inicial de la enfermedad
- c) La aplicación de nitrato de plata sobre la conjuntiva palpebral superior ha sido uno de los primeros tratamientos empleados
- d) El tratamiento quirúrgico consiste en la resección de parte de la conjuntiva bulbar superior
- e) Se ha probado el uso de inmunomoduladores tópicos en pacientes refractarios a otros tratamientos