

CÓRNEA

11

**Queratopatía mediada por
hipersensibilidad bacteriana (úlceras
marginales y flictenulas)**

Jesús Montero Iruzubieta



OBJETIVOS

- Conocer las características de presentación en cuanto a su epidemiología y patogenia.
- Conocer los síntomas y reconocer los signos clínicos para establecer un adecuado diagnóstico en cuanto a la enfermedad y su estadio.
- Realizar el correspondiente diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos.
- Plantear las pautas terapéuticas en cada momento evolutivo de la enfermedad con objetivos claros en cuanto a lo que pretendemos conseguir y su seguimiento.

RESUMEN

La queratopatía mediada por hipersensibilidad bacteriana es enfermedad de curso agudo y recidivante se caracteriza por una inflamación corneo-conjuntival de tipo nodular, que evoluciona a un microabsceso que finalmente se ulcera y sana en un plazo aproximado de unos 12 a 14 días, que se denomina con frecuencia como queratoconjuntivitis flictenular.

Esta enfermedad es considerada como una microbioalergia, o sea una reacción inflamatoria por hipersensibilidad retardada (tipo IV, Gell y Coombs) frente a diferentes antígenos bacterianos, fundamentalmente de la pared celular.

La base de su tratamiento son los corticoides tópicos, pero dependiendo de los gérmenes implicados en su patogenia este puede ser más específico.

Epidemiología (1,2,3)

Esta enfermedad podemos encontrarla casi en cualquier país del mundo, aunque no existen muchos estudios sobre su edad de aparición, es conocido que afecta primariamente a pacientes entre 5 y 15 años, con alta frecuencia es bilateral, resultando más frecuentes en niñas (60-70%), también es más frecuente en ambiente de bajo nivel socioeconómico.

Aunque resulta una patología crónica, las manifestaciones clínicas son más frecuentes e intensas en primavera y verano.

Factores de riesgo y fisiopatología

Desde el principio de las descripciones de esta enfermedad se encontró una relación con la TBC (4-7).

Durante la primera mitad del siglo XX, era frecuente encontrar una prueba de tuberculina (+) entre los pacientes pediátricos con esta patología, sin embargo, en décadas

posteriores se fue haciendo progresivamente más frecuente un resultado (–) con la disminución de la frecuencia de esta enfermedad entre la población infantil (8).

La TBC sigue siendo la causa más frecuente de QC flictenular, ya que la TBC sigue siendo endémica en países en desarrollo, pudiendo aparecer en paciente con TBC activa o inactiva, a veces en pacientes preclínicos que posteriormente desarrollaron TBC, con antecedentes de PPD (+) o radiografía de tórax sugestiva de este diagnóstico. En adultos jóvenes con alto riesgo sexual realizaremos las pruebas para Clamidia (9).

El *Estafilococo aureus* resulta también, una causa frecuente de esta enfermedad en países desarrollados, estos pacientes suelen presentar una Disfunción de Glándulas de meibomio (DGM) o una blefaritis estafilocócica crónica, el diagnóstico se basará en el cultivo del borde palpebral y su cuadro clínico suele ser algo más leve en comparación de la relacionada con la TBC (10).

Actualmente se ha demostrado (Susuki et al), la abundancia en pacientes con esta patología de *Propionibacterium acnés* en cultivos de meibum, estos datos demuestran el papel determinante que tienen estos gérmenes en las lesiones inflamatorias por esta hipersensibilidad retardada (11).

Otros gérmenes relacionados serían: *Neisseria gonorrhoeae* *Coccidioides immitis* *Bacillus* spp. Virus del herpes simple *Leishmaniasis* *Ascaris lumbricoides* *Hymenolepis nana* *Candida* spp. (12-14).

Por otro lado, también se ha relacionado la activación de estos linfocitos Th1 en la córnea, con los HLA-B26, HLA-B35 y HLA-DR8, cuya frecuencia era significativamente más alta en los pacientes con esta patología (15).

PATOGENIA (15,16,17,18)

Esta enfermedad es considerada como una microbioalergia, o sea una reacción inflamatoria por hipersensibilidad retardada (tipo IV, Gell y Coombs) frente a diferentes antígenos bacterianos, fundamentalmente de la pared celular (*Estafilococos*, *Clamidas*, TBC, *Coccidioides* o *Cándida* entre otros), requiere previamente una fase de sensibilización y posteriormente otra de reacción frente a dichos antígenos.

El proceso de sensibilización antigénica requiere la exposición del antígeno en cuestión al epitelio conjuntival, las células dendríticas o de Langerhans subepiteliales se encargan tras su fagocitosis de procesarlo hasta transformarlo (epítipo) y presentarlo a un linfocito Th2 a través del complejo receptor TCR-CD3 en la membrana celular de este linfocito.

En la etapa de sensibilización no hay consecuencias clínicas, es necesaria una segunda exposición para ello, en la que ya existen células que puedan desencadenar la reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV).

Desde el punto de vista anatomopatológico, en las biopsias realizadas en estos pacientes, se observa una infiltración subepitelial formado por linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos e histiocitos, en el epitelio sobre estos infiltrados podemos observar mononucleares, neutrófilos y células de Langerhans.

En las etapas más agudas, durante las cuales se produce la muerte celular, también se encuentran células polimorfonucleares y macrófagos resultando similar al encontrado en otras reacciones de inmunidad celular tipo IV como la de la tuberculina; los eosinófilos y las células gigantes están ausentes.

La expresión aberrante del receptor HLA-DR4 está presente sobre el epitelio basal de la flictenula, y una expresión similar se ha observado en queratocitos por la reacción a la tuberculina. La presencia de neutrófilos podría estar relacionado con la presencia de necrosis en algunas de estas lesiones. Estos hallazgos sugieren similitudes en la histopatología de muestras de biopsia de nódulo conjuntival flictenular y rosácea.

No se ha demostrado la presencia de gérmenes en las biopsias realizadas.

En cuanto a la relación de la Rosácea con esta patología, parece ser que resulta un factor predisponente para que se desarrolle este cuadro clínico, compartiendo similares características clínicas, aunque la Rosácea suele ser más frecuente a partir de la tercera década de la vida y la QC flictenular en niños, en los cuales este diagnóstico resulta más difícil, ya que los signos de telangiectasias y el rinofima no se han desarrollado (19).

Signos y síntomas (7,11,20-25)

La sintomatología de esta patología es la típica de cualquier inflamación de la superficie ocular como es fotofobia, lagrimeo y blefaroespasmó, con frecuencia también presentan picor, disminución de visión y la sensación de cuerpo extraño, esta sintomatología suele ser mas leve si la afectación es solo conjuntival, pero se incrementa cuando es el limbo, y sobre todo si la córnea resulta afectada, estas diferentes localizaciones no solo muestran una diferente sintomatología y signos clínicos sino que además van a tener un muy diferente pronóstico en cuanto a la visión.



Figura 1: Conjuntivis Flictenular.

Entre los signos clínicos es frecuente encontrar escamas en la raíz de pestañas asociadas a una blefaritis anterior que puede ser con frecuencia mixta.

El término «flictenula» proviene del griego «flictena», que significa ampolla, la aparición de una lesión amarillento-cremosa, elevada, simulando una «carnosidad» hiperémica sobre la conjuntiva bulbar y/o la córnea periférica, particularmente en el área de la fisura interpalpebral y puede ulcerarse en su vértice.

Lesiones conjuntivales, la sintomatología es leve, y se caracteriza por ojo rojo, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y prurito moderado, se forman más frecuentemente en el área de la fisura interpalpebral, cerca del limbo, aunque puede aparecer en cualquier parte de la conjuntiva bulbar, incluso en la palpebral; es de coloración rosa y tiene una forma nodular de consistencia blanda, rodeada por una zona de inyección conjuntival, su diámetro es variable, desde el tamaño de la cabeza de un alfiler hasta varios milímetros, aunque generalmente mide 1-2 mm. Unos días después de su aparición, la porción superficial del nódulo se vuelve amarillenta o grisácea, el epitelio se altera formando una úlcera que días después reepiteliza. Su resolución se produce en 1 a 2 semanas, y no deja cicatriz. Lesiones corneales, los síntomas serán de mayor intensidad con fotofobia y blefaroespasma. Las flictenulas corneales suelen aparecer en el limbo como nódulos blanquecinos pequeños con inyección conjuntival intensa circundante, estas frecuentemente se necrosan formando una úlcera marginal, que se resuelve dejando una cicatriz estromal anterior en forma triangular.

La úlcera puede avanzar hacia el centro de la córnea y dejar tras sí un haz de neovasos superficiales, que generalmente cicatrizan sin secuelas, duran entre varios días y dos semanas.

El paciente con una flictenula conjuntival puede haber tenido una flictenula corneal en el anterior brote o puede tener una corneal en el siguiente.

Cuando la enfermedad se cronifica pueden complicarse con infecciones sobreañadidas y aparecer opacidades corneales por la fibrosis cicatricial, generalmente con neovasos. Si afectan a la zona central darán lugar a una disminución de la visión.

La afectación corneal de esta enfermedad puede desarrollar un pannus con infiltrado leucocitario y con afectación epitelial (FI+), que podemos diferenciar del provocado por una queratitis infecciosa en la que aparece primero el defecto epitelial y secundariamente el infiltrado y los neovasos; en cualquier caso, es necesario el diagnóstico diferencial con úlceras de origen infeccioso o de sobreinfección sobre una lesión flictenular mediante la toma de muestras para cultivo.

La presencia de un pannus puede tener una morfología variable, desde el tipo fascicular a otros más anchos similares a los del tracoma, si bien en el cuadro de queratoconjuntivitis flictenular suele ser inferior y de borde irregular, el del tracoma suele ser superior.

Este cuadro que suele sufrir diversos rebotes, las nuevas flictenulas aparecen, a veces múltiples, en la periferia del pannus o por toda la córnea de forma difusa (flictenulosis miliar), en los casos más graves, aunque infrecuente, pueden llegar a la perforación.

DIAGNÓSTICO (23,24,25)

Las manifestaciones clínicas de queratoconjuntivitis Flictenular, que son útiles para diferenciarlo de condiciones inflamatorias similares:

- Formación de microabcesos.
- Margen de demarcación.
- Inyección focal de conjuntiva.
- Lesión corneal conectada al limbo.
- Progresión de la úlcera desde la periferia hasta el centro de la córnea.
- Ausencia de precipitados queráticos o reacción de la cámara anterior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (26)

Tracoma: además de lo anteriormente comentado, la presencia de Las foseas de Herbert y Línea de Arlt.

Queratitis marginal estafilocócica: Ausencia de microabsceso, la situación paralela al limbo y en su evolución la ulcera no emigra ni progresa.

Queratitis microbiana. Su localización suele ser de inicio más central, sin margen de demarcación, hiperemia mixta mas amplia y asociada a iritis e incluso hipopion. La sintomatología es más intensa y con evolución diferente.

Epiescleritis nodular. No cursa con úlceras ni deja cicatrices y su evolución es mucho más larga.

Pinguécula inflamada. Muy parecida inicialmente, pero no evoluciona a microabcesos, tras su resolución podemos encontrar colágeno hipertrófico en el limbo en la zona interpalpebral.

Acné rosáceo. Encontramos pannus inferior y fibrosis corneal asociado a telangiectasias faciales y cambios nasales característicos.

Leucomas por Herpes simple: Hipoestesia por la neuropatía postherpética, generalmente focal, la asociación en brotes agudos de úlceras dendríticas o geográficas, secuela de edema corneal y/o precipitados endoteliales.

Leucomas por queratitis luéticas. Se suelen situar en las capas profundas del estroma con neovasos fantasmas y signos de iritis antigua con focos de atrofia o sinequias, ante la duda es recomendable realizar test de laboratorio para Lúes.

Queratoconjuntivitis Vernal. La sintomatología de picor intenso con fotofobia y lagrimeo, asociado a signos de hipertrofia papilar en empedrado en tarso superior, junto al pannus con hipertrofia limbar son signos clínicos característicos.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO (27-32)

Objetivos

- Disminuir y controlar los síntomas y signos del proceso inflamatorio
- Mejorar la calidad de vida del paciente
- Detener y prevenir el ciclo de recurrencia de flictenulas.

En general podemos establecer varias líneas de tratamiento:

Salud general del paciente:

- Presencia de infecciones simultaneas, para evitar recurrencias.
- Desensibilizar antígenos estafilocócicos o TBC.
- Infecciones crónicas de amígdalas o adenoide.
- Dieta equilibrada.

Medidas generales

Higiene de los párpados. Actualmente existe una variedad de soluciones limpiadoras que nos permiten aplicar calor e higiene para el borde libre palpebral, si las aplicamos calientes aumentan su eficacia limpiadora de esta área y la eliminación mecánica de microorganismos, así como de toxinas y lipasas bacterianas del borde palpebral, tiene como objetivo disminuir el estímulo inflamatorio-infeccioso sobre la superficie ocular, además del alivio sintomático en casos de blefaritis anterior y posterior.

Lágrimas artificiales, nos ayudan en el control sintomático cuando existen alteraciones de la calidad o cantidad de la película lagrimal; el ácido hialurónico suele ser el componente fundamental de su composición, que debe ser de cadena larga y con frecuencia asociado a otros componentes.

Gafas filtrantes para disminuir la fotofobia y el deslumbramiento.

Tratamiento médico

Antibióticos tópicos: Su utilidad radica en disminuir la carga bacteriana de la población que habitualmente coloniza el borde libre del párpado y muy especialmente la raíz de las pestañas, para ello los utilizaremos preferentemente en la raíz de las pestañas tras la higiene palpebral o en aplicación nocturna. Suelen utilizarse también cuando existen la evidencia o el riesgo de infección sobreañadida de las lesiones flictenulares.

Cloranfenicol 1% como primera línea.

Azitromicina 1,5 % cada 12 h durante 3 días y repetirlo en ciclos según clínica.

Eritromicina 0,5%, diaria tras la higiene palpebral.

Acido hipocloroso, aunque no es un antibiótico, hoy resulta una alternativa de terapia germicida de fácil aplicación (aerosol) y escasos riesgos de resistencia o toxicidad, resultando eficaz tanto para bacterias, como virus u hongos.

Antibióticos orales: La doxiciclina 100 mgr en dosis única cada 24 h, durante al menos 3 meses, nos ayuda a controlar los síntomas de esta enfermedad y disminuir su recurrencia. También podemos utilizar la eritromicina 250-500 mgr/día. Hay que tener cuidado en pacientes pediátricos por debajo de los 8 años por los posibles efectos secundarios. En general todas aquellas pautas recomendadas en las DGM.

Tratamiento antituberculoso: cuando se demuestre la asociación en un paciente con este diagnóstico deberemos tratarlos con las pautas actuales ya establecidas, así como a todos los miembros de su entorno que puedan estar contagiados.

Tratamiento antiparasitario: El Mebendazol es un eficaz tratamiento antihelmíntico en aquellos pacientes en los que se demuestre esta relación causal, obtendremos en la mayoría de los casos una rápida resolución y una baja tasa de recurrencia.

Medicamentos antifúngicos: los usaremos cuando se demuestre infección por esta causa.

Corticoides tópicos: resultan muy útiles para controlar la reacción inflamatoria y su uso se gradua al grado de atenuación de dicha reacción, debemos mantenerlos a medio y largo plazo, pero a dosis bajas para asegurarnos que no tendremos recurrencias, como generalmente la inflamación se sitúa en el estroma superficial, podremos utilizar fluorometolonas u otros similares, que tendrán menos capacidad para provocar efectos secundarios intraoculares, como la hipertensión ocular o favorecer el desarrollo de cataratas.

Ciclosporina A tópica. También puede ser útil para el control de la inflamación en superficie a medio o largo plazo, con menos efectos secundarios potenciales que los corticoides.

En el caso de queratitis ulcerativas periféricas, debemos enviar a estos pacientes a un Reumatólogo o internista, ya que deben ser tratados con inmunosupresores sistémicos potentes o los nuevos agentes biológicos, como el rituximab, ya que suelen obedecer a vasculitis potencialmente fatales desde el punto de vista vital, por enfermedades autoinmunes subyacentes mal controladas. Desde el punto de vista local, podemos tratar la lesión con adhesivos tisulares, lentes de contacto terapéuticas, implantes de parches de colágeno o membrana amniótica.

Otros tratamientos también útiles son medicaciones anticolagenasas, como la Medroxiprogesterona tópica o las tetraciclinas sistémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygeson P, Stone W. Epidemiology of inclusion conjunctivitis. Arch Ophthalmol. 1942; 27:91–122.
2. Gokhale AM, Limaye SR. Etiology of phlyctenulosis. Indian J Ophthalmol. 1965; 13:65–7.
3. Beauchamp GR, Gillette TE, Friendly DS: Phlyctenular keratoconjunctivitis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 18:22, 1981.
4. Rosenhauch E: Uber das Verhaltnis phlyktanularer Augenentzudugen zur Tuberkulose. Graefes Arch Ophthalmol 76: 370, 1910.
5. Sorsby A. The aetiology of phlyctenular ophthalmia. Br J Ophthalmol. 1942; 26: 159-79.

11. Queratopatía mediada por hipersensibilidad bacteriana (úlceras marginales y flictenulas)

Jesús Montero Iruzubieta

6. Thygeson P. The etiology and treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1951; 34: 1217-36.
7. Rohatgi J, Dhaliwal U. Phlyctenular eye disease: A reappraisal. *Jpn J Ophthalmol.* 2000; 44: 146-50.
8. Gybson W.S.: The Etiology of phlyctenular conjunctivitis. *Am J Dis Child* 1918; XV (2) 81-115.
9. Culbertson WW, Huang AJ, Mandelbaum SH, Pflugfelder SC, Boozalis GT, Miller D. Effective treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis with oral tetracycline. *Ophthalmology.* 1993; 100: 1358-66.
10. Ostler HB, Lanier JD: Phlyctenular keratoconjunctivitis with special reference to the staphylococcal type. *Trans Pac Coast Ophthalmol Soc Ann Meet* 55:237, 1974.
11. Syuzkuki T., Mitsuishi Y., Sano Y., Yokoi N., Kinoishita S.: Phlyctenular Keratitis associated with meibomitis in young patients. *Am J Ophthalmol* 2005 Jul; 140(1); 77-82.
12. Jeffrey MP. Ocular diseases caused by nematodes. *Am J Ophthalmol.* 1995; 40: 41-52.
13. Hussein AA, Nasr ME. The role of parasitic infection in the aetiology of phlyctenular eye disease. *J Egypt Soc Parasitol.* 1991; 21: 865-8.
14. Al-Hussaini MK, Khalifa R, Al-Ansary AT, Hussain GH, Moustafa KM. Phlyctenular eye disease in association with *Hymenolepis nana* in Egypt. *Br J Ophthalmol.* 1979; 63: 627-31.
15. Awasti U., Mohan S.: Immunological basis of symptomatology in ocular diseases. *Delhi Ophthalmol* 2018, 28; 9-13(15).
16. Thygeson P, Diaz-Bonnet V, Okumoto M. Phlyctenulosis. Attempts to produce an experimental model with BCG. *Invest Ophthalmol.* 1962; 1: 262-6.
17. Abu El-Asrar AM, Van Den Oord JJ, Geboes K, et al: Phenotypic characterization of inflammatory cells in phlyctenular eye disease. *Doc Ophthalmol* 70: 353, 1989.
18. Abu El-Asrar AM, Geboes K, Maudgal PC, et al: Immunocytological study of phlyctenular eye disease. *Int Ophthalmol* 10: 33, 1987.
19. Erzurum SA, Feder RS, Greenwald MJ. Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 228-30.
20. Gupta N, Dhawan A, Beri S, D'souza P. Clinical spectrum of pediatric blepharokeratoconjunctivitis. *J AAPOS.* 2010; 14: 527-9.
21. Teo L, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT. Severity of pediatric blepharokeratoconjunctivitis in Asian eyes. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153: 564-70. e1.
22. Singla S. Phlyctenular Conjunctivitis. *J Indian Acad Clin Med* 2010; 11: 127.
23. Viswalingam M, Rauz S, Morlet N, Dart JK. Blepharokeratoconjunctivitis in children: Diagnosis and treatment. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89: 400-3.
24. Farpour B, McClellan KA. Diagnosis and management of chronic blepharokeratoconjunctivitis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001; 38: 207-12.
25. Hong E, Fischer G. Childhood ocular rosacea: Considerations for diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol.* 2009; 50: 272-5. Bialasiewicz AA, Holbach L: Phlyktanulare keratokonjunktivitis bei bakteriellen epibulbaren infektionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 191:260, 1987.
26. Demer J.L. Phlyctenular Keratoconjunctivitis. Vol 4, Chapter 8 in Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. Ed Lippincott Wilkians & Wilkin 2006.
27. Thygeson P: Etiology and treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 34:1217, 1951.
28. Culbertson WW, Huang AJ, Mandelbaum SH, Pflugfelder SC, Boozalis GT, Miller D. Effective treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis with oral tetracycline. *Ophthalmology.* 1993; 100: 1358-66.
29. Doan S, Gabison E, Gatinel D, Duong MH, Abitbol O, Hoang-Xuan T. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141: 62-66.
30. Zaidman GW, Brown SI: Orally administered tetracycline for phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 92: 178, 1981.
31. Beauchamp 26. Brown SI, Shahinian L Jr: Diagnosis and treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 85: 779, 1978.
32. Browning DG, Proea AD: Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 31: 145, 1986.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

- 1. Desde el punto de vista epidemiológico, la queratoconjuntivitis flictenular**
 - a) Es posible encontrarla en casi cualquier país del mundo.
 - b) Es más frecuente en adultos a partir de los 30 años.
 - c) Suele ser bilateral.
 - d) Su frecuencia suele ser similar en ambos sexos.
 - e) Aunque es crónica sus manifestaciones clínicas son más frecuentes e intensas en primavera y verano.

- 2. Entre los factores de riesgo, existe una relación entre esta patología y ciertos géneros como:**
 - a) Bacilo de la TBC.
 - b) Propionibacterium acnés.
 - c) Pseudomona aeruginosa.
 - d) Hymenolepis nana.
 - e) Escherichia Coli.

- 3. La activación de los linfocitos Th1 de la córnea de estos pacientes está relacionado con:**
 - a) HLA-B26.
 - b) HLA-B27.
 - c) HLA-B34.
 - d) HLA-B35.
 - e) HLA-DR8.

4. Esta enfermedad considerada como una microbioalergia, o sea una reacción inflamatoria por hipersensibilidad de tipo

- a) Tipo I.
- b) Tipo III.
- c) Tipo IV.
- d) Tipo I+IV.
- e) Tipo III+IV.

5. En el cuadro evolutivo de esta enfermedad

- a) Se requiere una primera fase de sensibilización y otra posterior para que aparezcan signos y síntomas clínicos.
- b) Siempre es primero la lesión conjuntival.
- c) Siempre es primero la lesión limbar.
- d) Siempre es primero la lesión corneal.
- e) Tras una lesión conjuntival el siguiente brote siempre es corneal.