

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

CÓRNEA

12

Úlcera corneal periférica

María Gessa Sorroche



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

La queratitis ulcerativa periférica (PUK, *peripheral ulcerative keratitis*) es una enfermedad corneal que puede asociarse con enfermedades sistémicas potencialmente mortales y que presenta un alto riesgo de perforación ocular asociado (1).

ETIOLOGÍA

Se asocia a infección o inflamación local o sistémica.

En el caso de infección puede tener relación con bacterias (staphilococcus, streptococcus, espiroquetas), virus (virus herpes simplex, virus varicela-zóster, virus hepatitis C), micobacterias, hongos y amebas (2).

Siempre hay que realizar un análisis microbiológico para descartar causa infecciosa.

En caso de inflamación, se asocia en un 50% con una conectivopatía y/o vasculitis. La más frecuente es la artritis reumatoide, pero también se asocia a otras como granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) y lupus eritematoso sistémico (tabla 1). Puede ser la primera manifestación o aparecer en el curso de la enfermedad. Se asocia a una mayor severidad del cuadro clínico, por lo que el paciente, si lo presenta, debe ser derivado de forma urgente para tratamiento inmunosupresor. La tasa de mortalidad a 10 años en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento y PUK o escleritis necrotizante es del 50% aprox. (29) (3-5).

Tabla 1. Se describen las diferentes etiologías posibles asociadas a PUK (6)

Causa	Infecciosa	No infecciosa
Local	Bacterias: – Staphilococcus – Streptococcus – Moraxella – Neisseria gonorroeeae Virus: – VHS – VVZ Hongos Acanthamoeba	Local autoinmunitaria: – Úlcera de Mooren – Rechazo de injerto corneal Degeneración marginal Terrien Malposición palpebral: ectropion, entropion, lagofthalmos, triquiasis Blefaritis Ojo seco severo Queratopatía neurotrófica Causticación ocular Lente de contacto Traumatismo Postcirugía
Sistémica	Tuberculosis Sífilis Varicela Zóster Gonorrea	Vasculitis autoinmunes: – Artritis Reumatoide – Granulomatosis con poliangeítis (g. Wegener) – Panarteritis nodosa – Lupus eritematoso sistémico – Sd. Sjögren – Policondritis recidivante – Esclerodermia Enfermedad inflamatoria intestinal Rosácea Sd. Stevens-Johnson Penfigoide ocular cicatricial Sd. Churg-Strauss Crioglobulinemia...

PATOGENIA

Se desconoce exactamente el origen de PUK, pero se sabe que están implicados mecanismos de inmunidad humoral y celular, depósito de inmunocomplejos circulantes y reacción de hipersensibilidad a antígenos exógenos (1,2).

La córnea periférica tiene características anatómicas e inmunológicas que predisponen a inflamación inmune. Los capilares del limbo se extienden 0,5 mm hacia córnea clara. En esa zona coexisten células de Langerhans presentadoras de antígenos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. Se depositan complejos inmunes, que activan la cascada del complemento y producen quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos que activan la producción de metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-2) y aceleran el melting estromal (7). En la conjuntiva adyacente al limbo se acumulan las citokinas. Las células plasmáticas producen las inmunoglobulinas que se encuentran en córnea periférica (8,12).

CLÍNICA

El paciente puede referir disminución de agudeza visual (por el astigmatismo inducido o leucoma estromal), fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor y lagrimeo (13).

Se desarrolla una opacificación en forma de semiluna en la periferia corneal a unos 2 mm de limbo debido al infiltrado leucocitario. Tras la opacificación aparece la ulceración superficial (esto lo diferencia de la úlcera infecciosa habitual que empieza con el defecto epitelial y posterior opacificación) (fig. 1A y 1B). OCT-A que muestra adelgazamiento periférico y fibrosis subepitelial y estromal anterior (fig. 2). Y en casos crónicos pueden asemejar un pseudopterigium (fig. 3).

Hay que hacer diagnóstico diferencial con **degeneración marginal de Terrien**, degeneración marginal pelúcida, queratitis marginal estafilocócica, flictenulosis, queratoconjuntivitis vernal, daño secundario a lente de contacto, lagoftalmos, triquiasis y complicación postcirugía (14).

La **úlcer de Mooren** es una forma de PUK idiopática y debe considerarse cuando se han excluido otras causas. Se inicia en la córnea periférica y se extiende de forma circun-

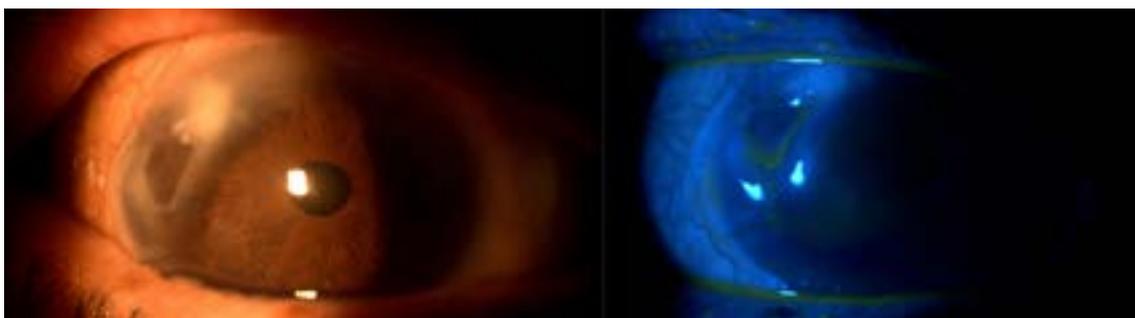


Figura 1: A. Adelgazamiento corneal periférico. Opacificación estromal anterior. B. Mismo paciente. Se observa no defecto epitelial, pero sí Dellen corneal.

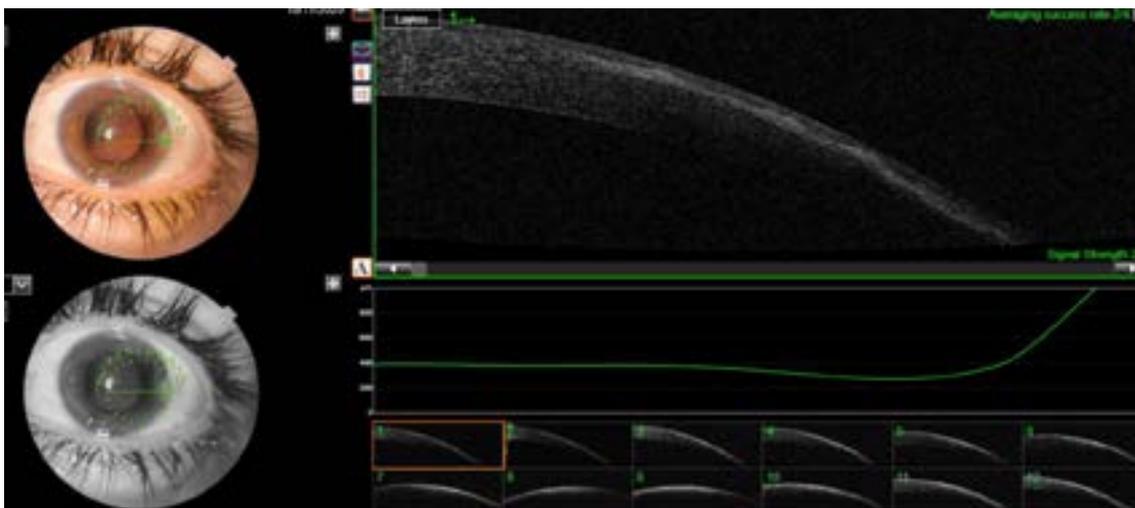


Figura 2: OCT-A que muestra adelgazamiento periférico y fibrosis subepitelial y estromal anterior.

ferencial y central. Raramente afecta a la esclera. La principal diferencia con la PUK es la severidad del dolor, que es mayor en la úlcera de Mooren (15-17).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es la reparación del defecto epitelial y reducción al máximo de la inflamación y la pérdida de estroma (17).

Debe realizarse una interconsulta a Medicina Interna/Reumatología para descartar cualquier patología sistémica (1,18). PUK puede ser la primera manifestación de una vasculitis (19).

Siempre deben descartarse causas infecciosas como bacterias, hongos y virus mediante el cultivo de la úlcera y los bordes palpebrales, así como infección sistémica. Si la causa es infecciosa se debe tratar específicamente ésta y con ello suele curar.

Se recomienda higiene palpebral, antibióticos tópicos antes de iniciar el tratamiento con corticoides tópicos, inhibidores de las colagenasas y lágrimas artificiales sin conservantes (11,20).

Si el adelgazamiento de la córnea es significativo, no se aconsejan los corticoides tópicos debido al retraso en la epitelización y la inhibición de la producción de colágeno aumentando el riesgo de perforación. Las tetraciclinas orales, la N-acetil cisteína tópica y la medroxiprogesterona tópica inhiben las colagenasas (13,21).

Los inhibidores de la calcineurina tópicos, como la ciclosporina A y el tacrolimus podrían ayudar en el control de la inflamación. Se ha descrito la utilidad del tacrolimus 0,03% en la queratitis estromal herpética como reductor de la inflamación, neovascularización y ayuda en la cicatrización (21).



Figura 3: Pseudopterygium en caso crónico.

Puede ser útil el uso de lente de contacto para la prevención de dellen y como ayuda en la epitelización (22).

En fase aguda de la PUK se debe utilizar corticoide sistémico a dosis inmunosupresora: 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día), con reducción paulatina según evolución. En casos muy severos se indica bolos de metilprednisolona 1 g/día 3 días, seguido de tratamiento oral, bajo supervisión por Medicina Interna o Reumatología (4,14,18,20,23).

Los inmunosupresores se usan para evitar los efectos adversos de los corticosteroides o en casos refractarios al tratamiento con ellos. Los más frecuentes son el metotrexate y la azatioprina (5,23-25).

Entre los agentes biológicos son utilizados el Infliximab (estimula la producción de las metaloproteinasas de la matriz responsables del melting estromal) (26) y el Rituximab (27).

Puede ser necesaria cirugía reconstructiva cuando hay riesgo de perforación. El tratamiento quirúrgico incluye la resección de la conjuntiva perilímbica asociada a la PUK, algo controvertido, porque se piensa que la PUK puede recidivar al crecer la conjuntiva (1,4). En caso de riesgo de perforación corneal inminente menor a 2 mm se puede usar cianoacrilato, colgajo conjuntival, queratoplastia lamelar o transplante de membrana amniótica (que reduce la inflamación y promueve la epitelización) (28) En perforaciones mayores a 2 mm están indicadas la queratoplastia lamelar o penetrante (29).

RESUMEN

1. La úlcera corneal periférica es una enfermedad con riesgo de perforación corneal y que puede asociarse a enfermedades sistémicas potencialmente graves.
2. Se recomienda en todo paciente con úlcera corneal periférica un estudio serológico y de autoinmunidad.
3. El tratamiento tópico y sistémico tiene por objetivo reducir al máximo la inflamación, reparar el defecto epitelial y evitar la pérdida de estroma corneal en la medida de lo posible.
4. Pueden ser necesarias cirugías reconstructivas en caso de perforación corneal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol.* 1999; 43: 379-396.
2. Dana M, Qian Y, Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. *Cornea.* 2000; 19(5): 625-643.
3. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11(6): 468-471.
4. Tauber J, Sainz de la Maza M, Hoang-Xuan T, Foster CS. An analysis of therapeutic decision making regarding immunosuppressive chemotherapy for peripheral ulcerative keratitis. *Cornea.* 1990; 9(1): 66-73.

5. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS, Baltatzis S. Ocular characteristics and disease associations in scleritis-associated peripheral keratopathy. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(1): 15-19.
6. Díaz Valle D. Queratitis ulcerativa periférica. *Superf Ocul Cornea*. 2013; 12:4-14.
7. Shiuey Y, Foster CS. Peripheral ulcerative keratitis and collagen vascular disease. *Int Ophthalmol Clin*. 1998; 38: 21-32.
8. Gottsch JD, Liu SH, Stark WJ. Mooren's ulcer and evidence of stromal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1992; 113: 142-147.
9. Mondino BJ. Experimental aspects and models of peripheral corneal disease. *Int Ophthalmol Clin*. 1986; 26: 5-14.
10. Brown SI, Mondino BJ, Rabin BS. Autoimmune phenomenon in Mooren's ulcer. *Am J Ophthalmol*. 1976; 82: 835-840.
11. Brown SI. Mooren's ulcer: histopathology and proteolytic enzymes of adjacent conjunctiva. *Br J Ophthalmol*. 1975; 59: 670-674.
12. Gottsch JD, Liu SH, Minkovitz JB, et al. Autoimmunity to a cornea-associated stromal antigen in patients with Mooren's ulcer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 1541-1547.
13. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 747-754.
14. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33(4): 835-854.
15. Austin P, Brown SI. Inflammatory Terrien's marginal corneal disease. *Am J Ophthalmol*. 1981; 92: 189-192.
16. Srivivivasan M, Zegans ME, Zelefsky JR, et al. Clinical characteristics of Mooren's ulcer in South India. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 570-575.
17. Garg P, Sangwan VS. Mooren's ulcer. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals, diagnostic, management*, 3er ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2011.
18. Namrata Sharma MD. Peripheral ulcerative keratitis: diagnosis and management. Course 401, in the American Academy of Ophthalmology Congress, New Orleans 2013 Annual Meeting.
19. McKibbin M, Isaacs JD, Morrell AJ. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region, 1995-7. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(8): 941-943.
20. Virasch VV, Brasington RD, Lubniewski AJ. Corneal disease in rheumatoid arthritis. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals, diagnostic, management*, 3er ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2011.
21. Akbari A., Soltani Moghadam R, Elmi R, Nosrati A, Taghiabadi E, Aghdami N. Topical Tacrolimus as an adjunct to conventional therapy for herpetic stromal keratitis: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res. J Ophthalmic Vis Res*. 2019; 14.
22. Curso de ciencias básicas y clínicas. American Academy of Ophthalmology. *Enfermedades externas y córnea*. Elsevier. 2008. 106, 231, 441.
23. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis: Effects of systemic immune suppression. *Ophthalmology*. 1984; 91: 1253-1263.
24. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130: 492-513.
25. Squirrel DM, Winfield J, Amos RS. Peripheral ulcerative keratitis «corneal melt» and rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology*. 1999; 38: 1245-1248.
26. Odorcic S, Keystone EC, Ma JJ. Infliximab for the treatment of refractory progressive sterile peripheral ulcerative keratitis associated with late corneal perforation: 3 years follow up. *Cornea*. 2009; 28: 89-92.
27. Huerva V, Sanchez MC, Traveset A, Jurjo C, Ruiz A. Rituximab for peripheral ulcerative keratitis with Wegener granulomatosis. *Cornea*. 2010; 29: 708-710.
28. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea*. 2001; 20: 408-413.
29. Tan MH, Chen SD, Rubinstein A, Bron AJ. Corneal perforation due to severe peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Cornea* 2006; 25: 628-630.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

- 1. En relación con las siguientes preguntas sobre la úlcera corneal periférica:**
 - a) Es una enfermedad con posible compromiso vital si se asocia a conectivopatía.
 - b) No es necesario realizar serología.
 - c) Se localiza en el centro de la córnea y va progresando a periferia.
 - d) Mecanismos inmunológicos están implicados en su patogenia.
 - e) El melting corneal es lento y no progresa.

- 2. Señale las siguientes afirmaciones como verdaderas/falsas respecto a la úlcera corneal periférica:**
 - a) Se inicia como un defecto epitelial persistente que no cierra.
 - b) Puede progresar a perforación corneal.
 - c) No es necesario usar inhibidores de las colagenasas.
 - d) La membrana amniótica ayuda en la epitelización
 - e) En caso de paciente con artritis reumatoide, debe ser derivado de urgencia a Reumatólogo/ Internista por posible compromiso sistémico.