

Queratitis ulcerativa periférica. Una enfermedad ocular con potencial riesgo vital por las asociaciones. Revisión de casuística en el HUNSC entre 2010-2013

Peripheral ulcerative keratitis. An ocular disease with potential vital risk. Review of cases in HUNSC between 2010-2013

PÉREZ MUÑOZ DC¹, ÁLVAREZ MARÍN J², MONTESINOS VENTURA B³, RODRÍGUEZ GIL R³, CAPOTE YANES E³, GIL HERNÁNDEZ MA², ABREU REYES P⁴

RESUMEN

Objetivo: Revisión bibliográfica y descripción de los casos de queratitis ulcerativa periférica (PUK) diagnosticados en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria entre los años 2010 y 2013.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de queratitis ulcerativa periférica en nuestro centro hospitalario entre los años 2010 y 2013, teniendo en cuenta la forma de presentación de la enfermedad, presencia o no de enfermedades sistémicas asociadas, tratamiento médico y quirúrgico que han precisado y la evolución. También se realizó una revisión en la literatura de artículos científicos relacionados con la queratitis ulcerativa periférica.

Resultados: En el periodo estudiado se diagnosticaron 5 pacientes de PUK. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico era de 70,4 años, con un rango entre 52 y 76 años. De los 5 pacientes sólo 2 tenían una enfermedad sistémica autoinmune conocida en el momento del diagnóstico de la PUK, en los dos casos fue la artritis reumatoide. De los 5 pacientes de nuestro estudio, 4 de ellos precisaron tratamiento quirúrgico para preservar la integridad del globo ocular.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

¹ Licenciada en Medicina. Residente de Oftalmología.

² Doctor en Medicina y Cirugía. Adjunto F.E.A. de Oftalmología.

³ Licenciado en Medicina y Cirugía. Adjunto F.E.A. de Oftalmología.

⁴ Licenciado en Medicina y Cirugía. Jefe de Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Dácil Pérez Muñoz

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Carretera del Rosario, 145

38010. Santa Cruz de Tenerife.

dacilpmu@hotmail.com

Conclusiones: La PUK es una grave enfermedad corneal que puede asociarse con enfermedades sistémicas potencialmente mortales y que presenta un alto riesgo de perforación ocular. Por estos motivos resulta de vital importancia realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

Palabras clave: Queratitis ulcerativa periférica, evolución, tratamiento.

SUMMARY

Purpose: To review the literature and to identify the cases of peripheral ulcerative keratitis (PUK) diagnosed in Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria between 2010 and 2013.

Method: We performed a retrospective study of medical records of the patients who were diagnosed with peripheral ulcerative keratitis in our hospital between the years 2010 and 2013. We determined the clinical presentation of the disease, presence or absence of systemic diseases associated, the medical or surgical treatment that was performed and the evolution. We also performed a review of the literature of scientific articles related with peripheral ulcerative keratitis.

Results: In the study period 5 patients were diagnosed with PUK. Mean age at the time of the diagnosis was 70,4 years with a range between 52 and 76 years. Of 5 patients, only 2 had an autoimmune systemic disease at the time of the diagnosis of PUK. In the two cases it was rheumatoid arthritis. Of the 5 patients of our study, 4 of them required surgical treatment to maintain the integrity of the globe.

Conclusions: PUK is a severe corneal disease that may be associated with life-threatening systemic diseases and has a high risk of corneal perforation. For these reasons an early diagnosis and treatment is of vital importance.

Key words: peripheral ulcerative keratitis, evolution, treatment.

INTRODUCCIÓN

La queratitis ulcerativa periférica (PUK) es una inflamación destructiva del estroma corneal yuxtalimbar en forma de media luna asociada a defecto epitelial, infiltrado estromal y pérdida progresiva del estroma corneal que, si es severa, puede progresar hacia la perforación. Puede acompañarse de inflamación de la conjuntiva, epiesclera y esclera (1).

Las infecciones oculares y sistémicas pueden causar PUK o asociarse con ella. Los patógenos implicados incluyen bacterias (*Staphylococcus* y *Streptococcus*), espiroquetas (*Treponema pallidum*), *Mycobacteria* (tuberculosis), virus (hepatitis C, herpes simplex, herpes zoster), *Acanthamoeba* y hongos (2).

Aproximadamente el 50% de las PUK de causa no infecciosa se asocian con enfermedades autoinmunes sistémicas, pudiendo ser la manifestación inicial de una vasculitis, siendo importante informar al reumatólogo de la enfermedad ocular (1,3). La enfermedad que más se asocia a la PUK de causa no infecciosa

es la artritis reumatoide, encontrada en el 34% de los casos. Otras asociaciones sistémicas incluyen granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, policondritis recidivante y lupus eritematoso sistémico (4,5).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de queratitis ulcerativa periférica en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria entre los años 2010 y 2013, teniendo en cuenta la forma de presentación de la enfermedad, presencia o no de enfermedades sistémicas asociadas, tratamiento médico y quirúrgico que han precisado y la evolución. También se realizó una revisión en la literatura de artículos científicos relacionados con la fisiopatología, clínica, diagnóstico diferencial y tratamiento de la queratitis ulcerativa periférica.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Mujer de 52 años diagnosticada de síndrome de intestino irritable y con antecedentes familiares de artritis reumatoide, consulta por enrojecimiento y molestias en el ojo derecho (OD) tras ser tratada por conjuntivitis vírica. La agudeza visual (AV) del OD es de la unidad. En la exploración presenta escleritis nodular temporal y úlcera corneal temporal con adelgazamiento en semiluna con anillo inmunológico de 6 a 9 horas (fig. 1). Ante la sospecha de PUK se inicia tratamiento con prednisona 60 mg al día, lágrimas artificiales y se coloca una lente de contacto terapéutica (LCT). Se realiza interconsulta a Medicina Interna para descartar enfermedades sistémicas asociadas, no encontrándose ninguna enfermedad. Tras 4 días, se aprecia una nueva úlcera en la periferia corneal desde la 1 hasta las 2 horas, por lo que se añade al tratamiento colirio de ciclosporina (Restasis®), colirio de dexametasona, pomada de ganciclovir por el antecedente de conjuntivitis vírica y ácido acetilsalicílico, ante la observación de alteraciones vasculares y oclusión de capilares limbares con isquemia aparente. Se realiza biopsia y un recubrimiento conjuntival. En la biopsia se observa un denso infiltrado inflamatorio crónico (predominantemente plasmocitario) y agudo, y presencia focal y aislada de depósitos de material fibrinoide en la pared de vasos de pequeño calibre en corion. Tras un mes de la intervención no se aprecian signos de inflamación (fig. 2). Se mantuvo el tratamiento con ciclosporina tópica durante 6 meses. La evolución fue favorable, siendo la AV con su corrección de la unidad en ambos ojos.

Caso 2: Mujer de 76 años diagnosticada de artrosis e hipertensión y operada de catarata de ambos ojos, consulta por dolor en el OD de una semana de evolución. La AV en el OD es 0,01. Presenta dos úlceras paralimbares inferiores, una de 1,5 x 3 mm y otra de 1 x 1,5 mm con un infiltrado blanquecino que se extiende hasta capas profundas de la córnea, asociado a adelgazamiento corneal. Ante la sospecha de un absceso corneal se toman muestras para estudio microbiológico y se pauta tratamiento con colirios antibióticos y ciclopléjico. Al día siguiente se aprecia que se ha formado una membrana de fibrina en la cámara anterior (CA), por lo que se añade

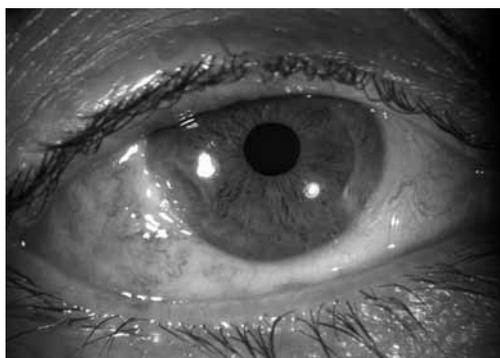


Fig. 1: Adelgazamiento corneal temporal en semiluna y escleritis nodular temporal.

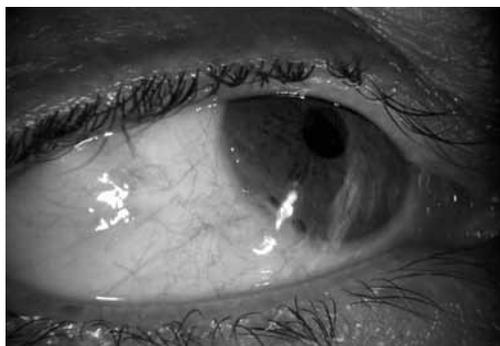


Fig. 2: Se observa el recubrimiento conjuntival en la zona de adelgazamiento corneal temporal inferior y no se aprecian signos de inflamación.

al tratamiento colirio de fluorometolona y lágrimas artificiales, resolviéndose el infiltrado blanquecino y la membrana de fibrina, con persistencia de la úlcera corneal marginal inferior con adelgazamiento y melting. El resultado del estudio microbiológico del raspado corneal es positivo para *Enterococcus faecalis* y *Estafilococo coagulasa* negativo sensibles a cloranfenicol y tetraciclinas, por ello se añade al tratamiento colirio de cloranfenicol y dexametasona, y doxiciclina vía oral, en un intento de controlar el melting corneal. Ante la persistencia de la úlcera marginal y el aumento del adelgazamiento corneal y del melting (fig. 3), se realiza un recubrimiento



Fig. 3: Úlcera marginal inferior con adelgazamiento corneal y melting sin signos de infección.

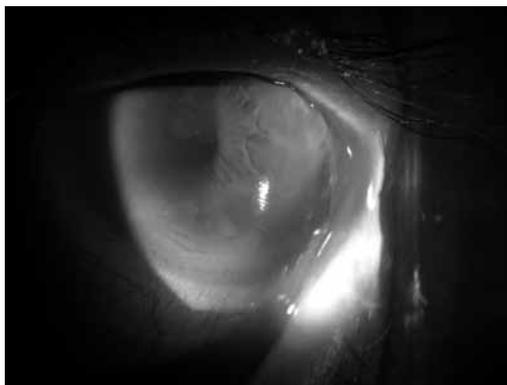


Fig. 4: Úlcera corneal inferior con afectación limbar y melting en el OD.

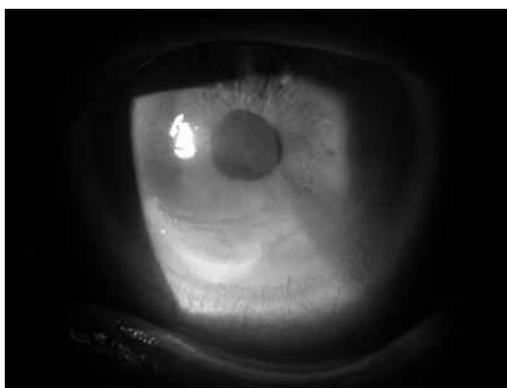


Fig. 5: Úlcera corneal con afectación limbar y melting en el OI.

conjuntival en la zona y se establece el diagnóstico de PUK. Se realiza interconsulta a Medicina Interna para descartar enfermedades sistémicas asociadas, no encontrándose ninguna enfermedad. A la semana se produce una pequeña perforación corneal, realizándose recubrimiento con esclera y con conjuntiva. En las sucesivas revisiones se observa retracción del recubrimiento con exposición de un descematocele, realizándose un recubrimiento con dos capas de membrana amniótica. La evolución posterior ha sido favorable, estando asintomática hasta el momento actual y manteniendo su AV inicial de 0,01.

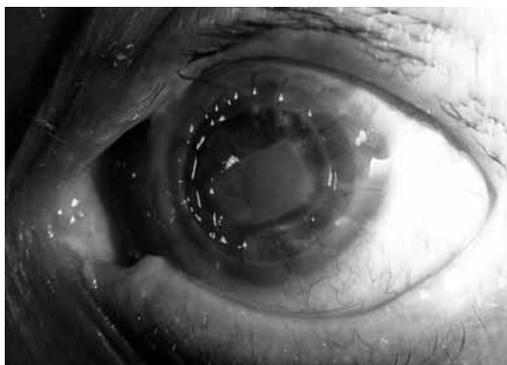


Fig. 6: Úlcera corneal central sobre botón corneal.

Caso 3: Mujer de 75 años de edad diagnosticada de artritis reumatoide hace 26 años en tratamiento con cloroquina y 5 mg/día de prednisona, en seguimiento por Reumatología, síndrome de Sjögren secundario, hepatitis C crónica, crioglobulinemia mixta, gammapatía monoclonal de significado incierto, diverticulitis y operada de catarata de ambos ojos. Presenta ulceraciones corneales bilaterales con afectación limbar de tórpida evolución (figs. 4 y 5). Se diagnostica de PUK bilateral. Las úlceras del OD se resolvieron con tratamiento tópico con esteroides. Ante la sospecha de sobreinfección en las del OI se inicia tratamiento hospitalario con antibióticos, antifúngicos y antiinflamatorios. La AV en el OI es de 0,16. En las revisiones se aprecia una úlcera corneal central de 5,6 x 6 mm en el OI, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona 40 mg/día, colirio de tobramicina-dexametasona, ciclopléjico, colirio de ciclosporina, lágrimas artificiales y vitamina C. Al no apreciarse mejoría, se añade al tratamiento doxiciclina vía oral y colirio N-acetilcisteína para intentar controlar el melting corneal. En el seguimiento, la paciente desarrolla un marcado adelgazamiento corneal con riesgo de perforación, por lo que se reingresa para tratamiento, se añaden colirios reforzados de ceftazidima y tobramicina. Durante el ingreso, se produce perforación ocular que se trató con recubrimiento con conjuntiva del ojo contralateral, con mala evolución, precisando una queratoplastia penetrante y recubrimiento con membrana amniótica. Dos semanas más tarde reaparece una úlcera corneal epitelial central de 4 x 4 mm (fig. 6) precisando un nuevo recubrimiento con membrana amniótica. Ante el intenso blefaroespasmó presentado por la paciente, se decide tratar el músculo orbicular de los párpados con toxina botulínica, consiguiéndose el cierre de la úlcera epitelial que recidiva tras 2 semanas. En la actualidad prosigue su tratamiento y oclusión, sin haberse conseguido el cierre epitelial. Su AV es de 0,01.

Caso 4: Varón de 76 años con antecedente personal de artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato, en seguimiento por Reumatología, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, acude remitido por su médico de cabecera por úlcera corneal que no responde al tratamiento. La AV del OI es 0,7. Presenta una úlcera corneal marginal a 1 mm del limbo

que se extiende de 3 a 5 horas con adelgazamiento corneal e incipiente infiltración vascular de la córnea y 3 infiltrados estromales redondeados desde las 2 hasta las 3 horas en la periferia corneal en el OI (fig. 7). Con el diagnóstico de sospecha de PUK se ingresa y se inicia tratamiento con prednisona 60 mg/día vía oral, omeprazol, doxiciclina vía oral, colirio de tobramicina y dexametasona, colirio de atropina, colirio de N-acetilcisteína, colirio de ciclosporina, colirio de voriconazol y lágrimas artificiales. Al mes se han resuelto los infiltrados estromales y la úlcera marginal está epitelizada persistiendo el adelgazamiento corneal, por lo que se inicia la pauta descendente de corticosteroides. Recidiva al mes, con una nueva úlcera marginal con infiltrado blanquecino de aspecto estéril desde las 10:30 hasta las 1:30 horas. Se añade colirio de ofloxacino a su tratamiento esteroideo, observándose tras un mes y medio, la resolución de la úlcera e infiltración vascular en la zona corneal superior (fig. 8). Debido a la buena evolución se suspende el colirio de ciclosporina y se mantiene el tratamiento con el colirio de rimexolona y lágrimas artificiales, siendo la AV final del OI de 0,4.

Caso 5: Varón de 73 años con antecedentes personales de peritonitis por apendicitis, úlcera gástrica y gonartrosis, consulta por ojo rojo, dolor y disminución de visión en el OD de un mes de evolución. La AV del OD es de proyección de luz. Presenta una úlcera corneal con infiltrado inflamatorio blanquecino con adelgazamiento corneal en la región limbar inferior, que se extiende de 4 a 7 horas, fibrina en CA adyacente a la lesión corneal y depósitos endoteliales (fig. 9). Ante la sospecha de posible cuadro infeccioso, se ingresa al paciente y se inicia tratamiento con ceftazidima y tobramicina por vía intravenosa, itraconazol vía oral, metilprednisolona por vía intravenosa, colirio de atropina, colirios reforzados de ceftazidima y gentamicina y colirio de voriconazol. Ante la rápida mejoría, aparentemente no relaciona con el tratamiento antibiótico, se diagnostica de PUK y se realiza interconsulta a Medicina Interna para descartar patología sistémica asociada, siendo negativa. Durante el ingreso, debido al grave adelgazamiento de la lesión, se realiza recubrimiento conjuntival en puente con conjuntiva bulbar superior sobre el defecto corneo-limbo-escleral.



Fig. 7: Úlcera corneal marginal con adelgazamiento e incipiente infiltración vascular de la córnea.

Al alta, se mantiene el tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos, doxiciclina, colirio de ciclosporina, colirio N-acetilcisteína, colirio de voriconazol, colirio de atropina y lágrimas artificiales. Tras tres semanas se inicia la pauta descendente de corticosteroides pero a los diez días se aprecia reducción de la vascularización limbar, aumento del tamaño de la úlcera y reabsorción del recubrimiento conjuntival, incrementándose la pauta de prednisona a 60 mg/día. A pesar del tratamiento se observa empeoramiento, por lo que se inicia tratamiento inmunosupresor con



Fig. 8: Úlceras corneales epitelizadas.



Fig. 9: Úlcera corneal con infiltrado inflamatorio blanquecino y con adelgazamiento corneal en la región limbar inferior.

Fig. 10: Úlcera corneal a las 11 horas con adelgazamiento corneal, infiltrados retrocorneales granulomatosos e hipopion.

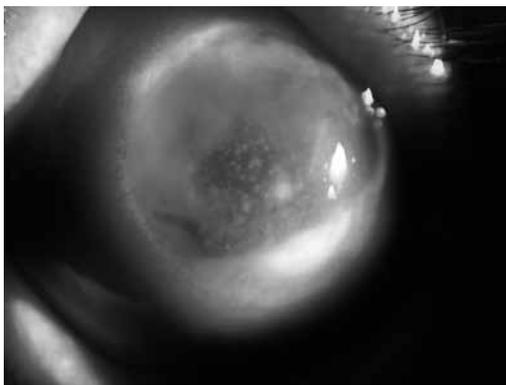
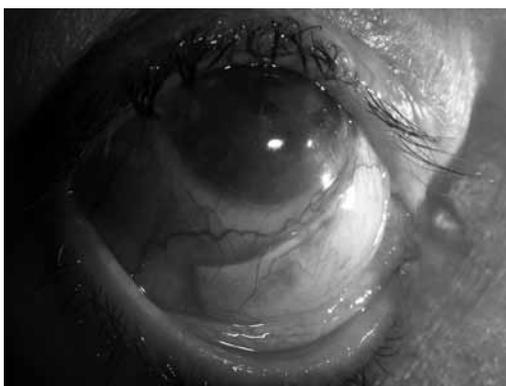


Fig. 11: Recubrimiento conjuntival superior y con membrana amniótica.



Fig. 12: Se observa el parche de esclera sobre la escleromalacia.



azatioprina. Tras tres semanas se aprecia que la úlcera marginal inferior ha epitelizado y ha mejorado la vascularización limbar. Al mes se suspende la azatioprina por causar pancitopenia. En la siguiente revisión la AV del OD es de 0,4, persistiendo el adelgazamiento marginal e infiltrado estromal blanquecino. Se coloca LCT y se trata con colirio de rimexolona, colirio de ciclosporina, vitamina C y lágrimas artificiales, consiguiéndose la cicatrización de la úlcera y persistiendo el adelgazamiento corneal.

Al mes, acude urgente por disminución de AV (percepción de luz), observándose una úlcera corneal a las 11 horas con adelgazamiento corneal, infiltrados retrocorneales granulomatosos, restos hemáticos e hipopion (fig. 10). En la ecografía se objetiva ocupación vítrea, por lo que se realiza el diagnóstico de sospecha de endoftalmitis en el OD y se ingresa al paciente para tratamiento intravenoso e intravítreo con antibióticos. El estudio microbiológico de la lente de contacto que portaba el paciente fue positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, siendo negativas las tomas oculares. A la semana, presenta una inusual mejoría el cuadro inflamatorio intraocular, persistiendo el adelgazamiento corneal superior, realizándose un nuevo recubrimiento mixto con conjuntiva y membrana amniótica (fig. 11). En las siguientes revisiones no se evidencian signos de infección, se observa epitelización con vascularización del defecto corneal limbar superior, persistiendo una úlcera corneal que precisa un nuevo recubrimiento con membrana amniótica, sin éxito. Ante el aumento de la zona de escleromalacia y la persistencia de la úlcera corneal, se coloca un parche de esclera en el área de la escleromalacia y se repite el recubrimiento con conjuntiva y membrana amniótica. Tras un mes, la úlcera epitelial cicatriza, el parche de esclera está bien posicionado (fig. 12) y se consigue la epitelización, siendo la AV de 0,01. En la actualidad el ojo está asintomático con alteraciones cicatriciales de la superficie ocular.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo estudiado se han diagnosticado 5 pacientes de PUK, de los cuales 3 pacientes eran mujeres (60%) y 2 pacientes eran varones (40%). La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico era de 70,4 años, con un rango entre 52 y 76 años. De los 5 pacientes sólo 2 tenían una enfermedad sistémica autoinmune conocida en el momento del diagnóstico de la PUK, en los dos casos fue la artritis reumatoide. Cuatro pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos, iniciándose el tratamiento con azatioprina sólo en un paciente, en el que el fármaco fue suspendido debido a los efectos adversos. De los 5 pa-

Tabla 1. Resumen de los casos

| Caso 1: mujer de 52 años. AV inicial 1. AV final 1. | | |
|---|---|--|
| <i>Tratamiento tópico</i> | <i>Tratamiento sistémico</i> | <i>Tratamiento quirúrgico</i> |
| Ciclosporina, dexametasona, ganciclovir, lágrimas artificiales | Prednisona Ácido acetilsalicílico | Recubrimiento conjuntival |
| Caso 2: mujer de 76 años. AV inicial 0,01. AV final 0,01. | | |
| <i>Tratamiento tópico</i> | <i>Tratamiento sistémico</i> | <i>Tratamiento quirúrgico</i> |
| Antibióticos, ciclopléjico, fluorometolona, lágrimas artificiales, cloranfenicol y dexametasona | Doxiciclina | Recubrimiento conjuntival Recubrimiento con esclera y conjuntiva Recubrimiento con MA |
| Caso 3: mujer de 75 años. AV inicial 0,16. AV final 0,01. | | |
| <i>Tratamiento tópico</i> | <i>Tratamiento sistémico</i> | <i>Tratamiento quirúrgico</i> |
| Tobramicina y dexametasona, ciclopléjico, ciclosporina, N-acetilcisteína, lágrimas artificiales, colirios reforzados de ceftazidima y tobramicina | Metilprednisolona Doxiciclina | Recubrimiento conjuntival |
| Queratoplastia penetrante y recubrimiento con MA Recubrimiento con MA Toxina botulínica en orbicular de los párpados | | |
| Caso 4: varón de 76 años. AV inicial 0,7. AV final 0,4. | | |
| <i>Tratamiento tópico</i> | <i>Tratamiento sistémico</i> | <i>Tratamiento quirúrgico</i> |
| Tobramicina y dexametasona, atropina, N-acetilcisteína, ciclosporina, voriconazol, lágrimas artificiales, ofloxacino, rimexolona | Prednisona Doxiciclina | |
| Caso 5: varón de 73 años. AV inicial 0,001. AV final 0,01. | | |
| <i>Tratamiento tópico</i> | <i>Tratamiento sistémico</i> | <i>Tratamiento quirúrgico</i> |
| Atropina, colirios reforzados de ceftazidima y gentamicina, voriconazol, ciclosporina, N-acetilcisteína, lágrimas artificiales, rimexolona | Ceftazidima y tobramicina Itraconazol Metilprednisolona Prednisona Doxiciclina Azatioprina | Recubrimiento conjuntival. Recubrimiento con conjuntiva y MA Recubrimiento con MA Parche de esclera y recubrimiento con conjuntiva y MA |

cientes de nuestro estudio, 4 de ellos precisaron tratamiento quirúrgico para preservar la integridad del globo ocular. Según el grado de afectación de los casos se realizaron recubrimientos con membrana amniótica (MA), conjuntiva y esclera, y en los casos de perforación, parches de conjuntiva y esclera, y una queratoplastia penetrante.

Se han logrado conservar todos los ojos afectados hasta la fecha, si bien ha disminuido la AV final en algunos de los pacientes (40%) por el astigmatismo irregular inducido y los leucomas cicatriciales. En la tabla 1 vemos un resumen de los casos con sus tratamientos y AV.

DISCUSIÓN

El mecanismo fisiopatológico de la PUK no está claro, pero la evidencia sugiere que los procesos autoinmunes están involucrados.

Otros mecanismo implicados son las reacciones a los antígenos corneales, depósitos de complejos inmunes circulantes y reacciones de hipersensibilidad a antígenos exógenos (1,2).

La córnea periférica tiene características morfológicas e inmunológicas que predisponen a la inflamación inmune. El limbo y la periferia corneal reciben una porción de su suministro de nutrientes de las arcadas de capilares limbares que sólo se extienden 0,5 mm en la córnea clara. La arquitectura vascular del limbo es adecuada para la acumulación de IgM, el primer componente de la cascada del complemento C1 y otras moléculas de alto peso molecular y complejos inmunes en el limbo y periferia corneal (6-8). Los depósitos de complejos inmunes activan la vía clásica del sistema del complemento, lo que resulta en la quimiotaxis de células inflamatorias, en particular, neutrófilos y macrófagos en la córnea periférica. Estas células pue-

den liberar colagenasas y otras proteasas que destruyen el estroma corneal (9-11). Además la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleukina 1 β permite a los queratocitos estromales producir metaloproteinasa de la matriz (MMP-1) y MMP-2, las cuales pueden acelerar el proceso destructivo (2).

Debido a su dotación vascular y linfática, se ha hipotetizado que la conjuntiva adyacente a la úlcera corneal periférica sirve como un reservorio para varias células inflamatorias y citoquinas. Además, la sustancia propia de la conjuntiva está llena de células plasmáticas, las cuales están involucradas en la producción local de inmunoglobulinas encontradas en la córnea periférica (12-18).

El examen histopatológico de la córnea y conjuntiva de pacientes con PUK revela multitud de células inflamatorias incluyendo células plasmáticas, neutrófilos, mastocitos y eosinófilos (12,14-18).

Los principales síntomas de los pacientes son ojo rojo, dolor lagrimeo, fotofobia y disminución de visión secundaria debido al astigmatismo inducido o a la opacidad corneal (19).

El diagnóstico diferencial incluye la degeneración marginal de Terrien y la degeneración marginal pelúcida, la queratitis marginal estafilocócica, flictenulosis, queratoconjuntivitis vernal, otros daños en la periferia corneal producidos por lentes de contacto mal ajustadas, exposición corneal, triquiasis y complicaciones quirúrgicas (20).

La úlcera 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 circunferencial 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 (21-23).

En los pacientes que presentan PUK es importante realizar una historia clínica detallada, exploración completa y pruebas de laboratorio apropiadas para descartar una posible enfermedad sistémica subyacente, ya que la PUK puede ser la primera manifestación de una vasculitis (2,4,24).

El objetivo del tratamiento de la PUK es reducir la inflamación, estimular la curación del defecto epitelial y minimizar la pérdida de estroma (19). Debe realizarse una interconsulta a Medicina Interna o Reumatología para descartar cualquier patología sistémica

asociada de posible pronóstico mortal, que también deberá ser tratada, puesto que la afectación ocular depende de un fenómeno inmunológico sistémico relacionado con la misma (1,25).

Las PUK causadas por infecciones bacterianas y virales locales suelen curar con tratamiento tópico. En los pacientes con PUK sin asociación a enfermedad sistémica se recomienda higiene de los párpados, antibióticos tópicos antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides tópicos, inhibidores de la colagenasa y lubricantes sin conservantes (9,26,27). En general no se aconsejan los corticosteroides tópicos en la PUK, si el adelgazamiento de la córnea es significativo, porque retrasan la epitelización e inhiben la producción de colágeno aumentando el riesgo de perforación. Las tetraciclinas orales, la N-acetil cisteína tópica y la medroxiprogesterona tópica pueden proporcionar beneficios adicionales al prevenir más pérdida del estroma al inhibir las colagenasas (19,28). La utilización de lentes de contacto terapéuticas es recomendable, ya que previenen la aparición de Dellen corneal por desecación a nivel de las zonas deprimidas y ayudan a la cicatrización epitelial (28).

Los corticosteroides sistémicos son el tratamiento de primera línea tradicional para las fases agudas de la PUK. La dosis inicial habitual es 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día), seguido de un descenso basándose en la respuesta clínica. En los pacientes con peligro inminente de pérdida de visión se puede iniciar el tratamiento con metilprednisolona en pulsos, 1 g/día durante 3 días, seguido de tratamiento oral, bajo supervisión por medicina interna (4,20,25,27,29).

Para evitar los efectos adversos de los corticosteroides o en casos refractarios al tratamiento con glucocorticoides, se pueden administrar fármacos inmunosupresores o agentes biológicos asociados o no a los glucocorticoides (19).

No hay un acuerdo universal sobre que inmunosupresor o inmunomodulador se debe emplear. Los fármacos inmunosupresores disponibles para estos casos incluyen anti-metabolitos, agentes alquilantes, inhibidores de las células T y agentes biológicos. El metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil y leflunomida son agentes antimetabolitos adecuados. El metotrexato y la azatioprina son

los dos antimetabolitos más empleados en los casos en los que no hay respuesta a los corticosteroides orales (5,29-31). Se sugiere el uso de los agentes alquilantes ciclofosfamida y clorambucilo en casos graves y progresivos y en los que no hay respuesta al metotrexato y otros antimetabolitos (32). También es efectiva la ciclosporina A (19).

En cuanto a los agentes biológicos, el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral alfa. Este factor estimula la producción de las metaloproteinasas de la matriz responsables de la lisis del estroma corneal en la PUK (33). Aun no se ha establecido la frecuencia y dosis óptima de infliximab para el tratamiento de la PUK pero parece razonable el mismo régimen de tratamiento que para la artritis reumatoide. La mejoría normalmente ocurre 1-2 semanas después de la primera infusión (33-35). El Rituximab se ha empleado con éxito en el tratamiento de las escleritis graves y PUK asociadas a la artritis reumatoide, Sjögren y a casos refractarios de granulomatosis de Wegener tratados anteriormente con anti-TNF (36). Los potenciales efectos adversos de estos fármacos requieren un seguimiento estricto y análisis de laboratorio periódicos (19).

El tratamiento quirúrgico incluye la resección de la conjuntiva perilimbar asociada a la PUK para eliminar los complejos inmunes, disminuir la producción de colagenasas y proteinasas, promoviendo la resolución de la inflamación. Este tratamiento es controvertido, porque se piensa que la PUK puede recidivar al crecer la conjuntiva (1,4,9,10,20). En situación de perforación corneal inminente o perforación menor a 2 mm se puede tratar con pegamento de cianoacrilato, colgajos conjuntivales parciales, queratoplastia lamelar o trasplante de membrana amniótica, la cual empleada como un parche, reduce la inflamación y promueve la epitelización (10,37). En perforaciones mayores a 2 mm están indicadas la queratoplastia lamelar o penetrante bajo la el tratamiento inmunosupresor adecuado (19,38).

CONCLUSIONES

La PUK es una grave enfermedad corneal que puede asociarse con enfermedades sistémicas potencialmente mortales y que

presenta un alto riesgo de perforación ocular asociado. Por estos motivos resulta de vital importancia realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

Entre los tratamientos utilizados hay que destacar el uso de esteroides sistémicos, la asociación de fármacos para modular el melting corneal (tetraciclinas, N-acetil cisteína, medroxiprogesterona), la adaptación de lentes de contacto terapéuticas para favorecer la cicatrización y prevenir el Dellen corneal. Es recomendable el mantenimiento de ciclosporina tópica durante periodos de hasta 6 meses para prevenir posibles recidivas.

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 Masa 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. Allansmith MR, McClellan B. Immunoglobulins in human cornea. *Am J Ophthalmol.* 1975; 80: 123-132.
7. Mondino BJ, Brady KJ. Distribution of hemolytic complement activity in normal human donor cornea. *Arch Ophthalmol.* 1981; 99: 1430-1443.
8. Hogan MJ, Alvarado JA. The limbus, in: *Histology of the humane eye: An atlas and textbook.* Philadelphia, WB Saunders, 1971, ed 2, pp. 112-182.
9. Bartly J, Mondino BJ. Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology.* 1988; 95: 463-472.
10. Gregory JK, Foster CS. Peripheral ulcerative keratitis in the collagen vascular diseases. *Int Ophthalmol Clin.* 1996; 36: 21-30.
11. Shiuey Y, Foster CS. Peripheral ulcerative keratitis and collagen vascular disease. *Int Ophthalmol Clin.* 1998; 38: 21-32.

12. 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.
13. Mondino BJ. Experimental aspects and models of peripheral corneal disease. *Int Ophthalmol Clin.* 1986; 26: 5-14.
14. Brown SI, Mondino BJ, Rabin BS. Autoimmune phenomenon in Mooren's ulcer. *Am J Ophthalmol.* 1976; 82: 835-840.
15. Brown SI. Mooren's ulcer: histopathology and proteolytic enzymes of adjacent conjunctiva. *Br J Ophthalmol.* 1975; 59: 670-674.
16. Foster CS, Kenyon KR, Greiner J. The immunopathology of Mooren's ulcer. *Am J Ophthalmol.* 1979; 88: 149-159.
17. Brown SI. Mooren's ulcer. *Br J Ophthalmol.* 1975; 59: 670-674.
18. 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.
19. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 747-754.
20. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007; 33(4): 835-854.
21. Austin P, Brown SI. Inflammatory Terrien's marginal corneal disease. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92: 189-192.
22. Srivivasan M, Zegans ME, Zelefsky JR, et al. Clinical characteristics of Mooren's ulcer in South India. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 570-575.
23. Garg P, Sangwan VS. Mooren's ulcer. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals, diagnostic, management, 3er ed.* St. Louis, MO: Elsevier; 2011.
24. 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.
25. Namrata Sharma MD. Peripheral ulcerative keratitis: diagnosis and management. Course 401, in the American Academy of Ophthalmology Congress, New Orleans 2013 Annual Meeting.
26. Chung G. Phlyctenular keratoconjunctivitis and marginal staphylococcal keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals, diagnostic, management, 3er ed.* St. Louis, MO: Elsevier; 2011.
27. Virasch VV, Brasington RD, Lubniewski AJ. Corneal disease in rheumatoid arthritis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: Fundamentals, diagnostic, management, 3er ed.* St. Louis, MO: Elsevier; 2011.
28. Curso de ciencias básicas y clínicas. American Academy of Ophthalmology. *Enfermedades externas y córnea.* Elsevier. 2008. 106, 231, 441.
29. 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.
30. 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.
31. Squirrel DM, Winfield J, Amos RS. Peripheral ulcerative keratitis «corneal melt» and rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology.* 1999; 38: 1245-1248.
32. Messmer E, Foster S. Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis: medical and surgical management. *Cornea.* 1995; 14: 408-417.
33. Odorcic S, Keystone EC, Ma JJ. Infliximab for the treatment of refractory progressive sterile peripheral ulcerative keratitis associated with late corneal perforation: 3 year follow up. *Cornea.* 2009; 28: 89-92.
34. Thomas J, Pflugfelder S. Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea.* 2005; 24: 742-744.
35. Murphy CC, Ayliff WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor a blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology.* 2004; 111: 352-356.
36. Huerva V, Sánchez MC, Traveset A, Jurjo C, Ruiz A. Rituximab for peripheral ulcerative keratitis with Wegener granulomatosis. *Cornea.* 2010; 29: 708-710.
37. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea.* 2001; 20: 408-413.
38. Tan MH, Chen SD, Rubinstein A, Bron AJ. Corneal perforation due to severe peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Cornea* 2006; 25: 628-630.