

Abordaje diagnóstico y tratamiento oportuno de la escleroqueratitis necrotizante (EQN): un caso clínico

Julio C. Hernández-Camarena¹, Alejandro Rodríguez-García² y Jorge Valdez-García^{1*}

¹Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva; ²Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Servicio de Uveítis e Inmunología Ocular. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, Monterrey, N.L., México

Resumen

La escleritis necrotizante es un proceso inflamatorio ocular mediado por inmunidad, caracterizado por un área de necrosis avascular e inflamación intensa de la esclera y episclera circundante. La escleritis necrotizante y su asociación con queratopatía ulcerativa periférica –EQN– constituyen una seria amenaza para la visión e integridad del ojo, evolucionan rápidamente si no son tratadas y sugieren la presencia de un proceso vasculítico sistémico potencialmente letal. El siguiente caso es un ejemplo del abordaje diagnóstico y la escala terapéutica en un paciente femenino de 63 años con cuadro clínico de EQN.

PALABRAS CLAVE: Escleroqueratitis necrotizante. Vasculitis sistémica. Inmunosupresores. Perforación ocular.

Abstract

Necrotizing scleritis is an immune-mediated ocular inflammatory process, characterized by an area of avascular necrosis and a profound inflammation of the sclera and episclera. Necrotizing scleritis and its association with peripheral ulcerative keratitis –necrotizing sclerokeratitis (NS)– represents a serious threat for vision and eye integrity, evolves very fast if untreated, and its finding suggests the presence of a potentially lethal systemic vasculitic process. The following case is an example of the diagnostic approach and therapeutic scale in a 63-year-old women with necrotizing sclerokeratitis. (Gac Med Mex. 2015;151:525-8)

Corresponding author: Jorge Valdez-García, Jorge.valdez@itesm.mx

KEY WORDS: Necrotizing sclerokeratitis. Systemic vasculitis. Immunosuppressive drug. Ocular globe perforation.

Introducción

El término escleroqueratitis necrotizante (EQN) se refiere a un proceso inflamatorio consistente de una zona

de necrosis escleral delimitada con coroides visible, asociada a un defecto corneal ulcerativo periférico e infiltrados corneales inflamatorios^{1,2}. Su presencia frecuentemente es el indicio de proceso vasculítico sistémico potencialmente letal², por lo que el diagnóstico clínico oportuno, el abordaje terapéutico adecuado y la determinación de la etiología deben realizarse con urgencia ya que desempeñan un papel crucial en el control del proceso inflamatorio sistémico que pone en riesgo la vida y amenaza la integridad del globo ocular.

Correspondencia:

*Jorge Valdez-García
Córnea y Cirugía Refractiva
Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales
Centro Médico Zambrano Hellion
Batallón de San Patricio 112, Piso 1 Ote.
Col. Real de San Agustín, C.P. 66278, San Pedro Garza García,
Monterrey, N.L., México.
E-mail: Jorge.valdez@itesm.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 06-07-2014

Fecha de aceptación: 23-01-2015

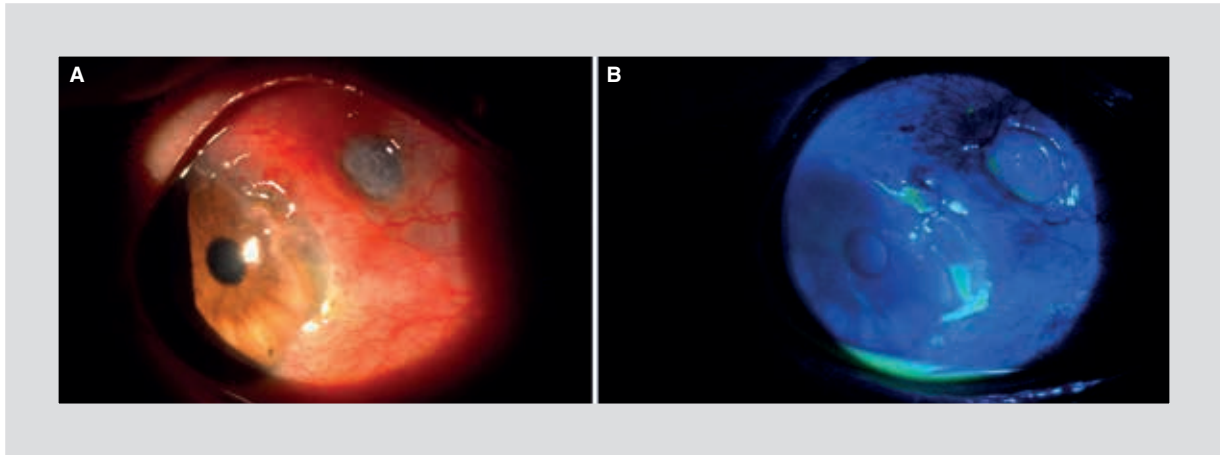


Figura 1. A: hiperemia conjuntival e inyección ciliar, área de necrosis escleral de 2 x 3 mm en región superonasal con coroides visible, asociada a un defecto corneal crescéntrico periférico con adelgazamiento e infiltrados inflamatorios estromales. **B:** tinción con fluoresceína, luz de cobalto. Se observa tinción en porción superior de defecto corneal epitelial, así como pooling de fluoresceína en zona de necrosis escleral y parte inferior del defecto corneal.

Reporte de caso

Se trata de un paciente género femenino de 63 años que acude para valoración oftalmológica por ojo rojo, dolor ocular y sensación de cuerpo extraño en ojo derecho de 8 meses de evolución. Previamente fue tratada por oftalmólogo con prednisolona tópica seis veces por día y antibiótico tópico (ciprofloxacino) tres veces por día por 1 mes sin lograr mejoría. No refiere antecedentes heredofamiliares o personales no patológicos de relevancia; antecedentes personales no patológicos consistentes de parálisis facial en dos ocasiones en los dos años previos a su consulta, hipertensión arterial de 6 años de evolución en tratamiento con metoprolol, losartán e hidroclorotiazida, y artralgias de 5 años de evolución tratadas con indometacina oral.

La agudeza visual mejor corregida era de 20/40 OD y 20/20 OI. En el examen biomicroscópico se encuentra OD con hiperemia conjuntival e inyección ciliar, así como un área de necrosis escleral de 2 x 3 mm en región superonasal con coroides visible, asociada a un defecto corneal periférico con adelgazamiento e infiltrados inflamatorios estromales (Figs. 1 A y B). La cámara anterior estaba formada y amplia, sin celularidad; pupilas redondas y reactivas a luz y acomodación; presión intraocular de 19 mmHg (con tonometría de aplanación de Goldmann). El OI no muestra alteraciones patológicas al examen del segmento anterior. La fundoscopia se encontró sin alteraciones patológicas, con un índice copa/disco de 0.3 en ambos ojos.

Clínicamente se diagnostica EQN y se inicia el abordaje diagnóstico para determinar la etiología de la misma. En vista de una exploración física general sin

hallazgos de importancia además del antecedente de artropatía inespecífica, se utilizan auxiliares diagnósticos en búsqueda de enfermedades reumatológicas y procesos vasculíticos sistémicos, resultando:

- Biometría hemática y examen general de orina dentro de parámetros de normalidad.
- Velocidad de sedimentación globular 40 mm/h y proteína C reactiva 0.37.
- Factor reumatoide (< 60 U/ml), péptido cíclico citrulinado y anticuerpos antinucleares negativos.
- Pruebas de función hepática dentro de parámetros de normalidad.

Desde su primera visita se inicia tratamiento antiinflamatorio sistémico con prednisona 60 mg (1 mg/kg/día) en dosis de destete semanal y ciclofosfamida 2 mg/kg vía intravenosa (i.v.) en *bolus* administrados cada 6 semanas, más terapia adyuvante tópica: sulfato de condroitina 3% y moxifloxacino.

Tras obtener los datos de laboratorio iniciales dentro de rangos de normalidad se indica determinación de anticuerpos fluorescentes IgM anti-Treponema (FTA ABS), derivado proteico purificado, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y radiografía posteroanterior de tórax, todos con resultados negativos para patología.

Se observó una mejoría clínica significativa en la inflamación escleral y epiescleral, así como una disminución en la actividad inflamatoria y lítica de esclera y epiesclera, así como una agudeza visual de 20/30 a los dos meses de comenzar el tratamiento (Figs. 2 A y B). La paciente continúa hasta la última visita con serologías negativas, con prednisona oral en dosis reductiva (10 mg/día) y con 2 ciclos de ciclofosfamida i.v. (1 g i.v. cada ciclo).

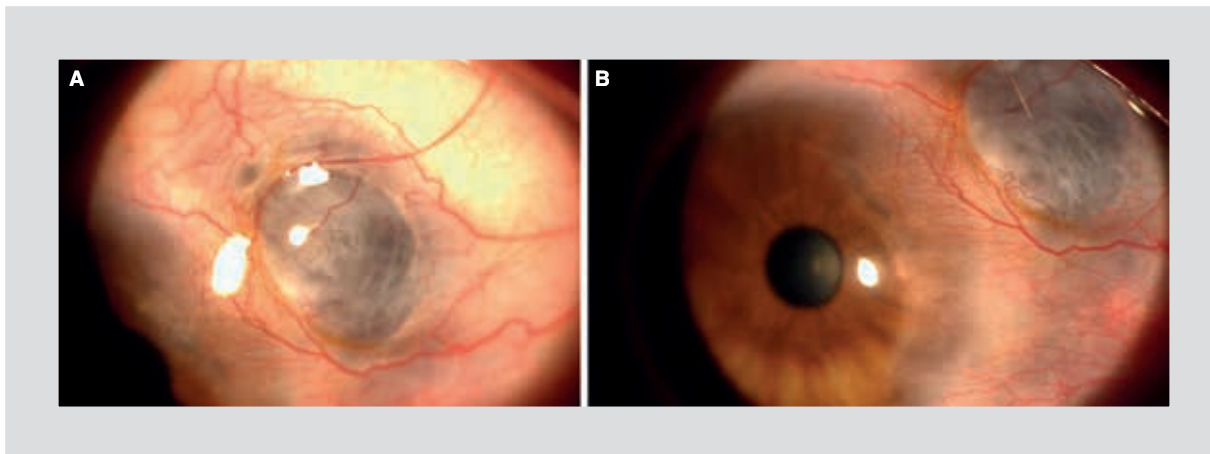


Figura 2. Dos meses de evolución con tratamiento inmunosupresor sistémico. **A:** se observa importante disminución de la inflamación escleral y episcleral, así como zona de remodelación tisular y adelgazamiento del tejido escleral (escleromalacia) con visualización de tejido uveal subyacente. **B:** resolución del defecto epitelial y mejoría significativa del área de adelgazamiento corneal, así como conjuntivalización de la región corneal previamente ulcerada.

Discusión

La escleritis es un proceso inflamatorio mediado inmunemente (complejos autoinmunes), que afecta principalmente a pacientes género femenino en la quinta o sexta décadas de la vida¹. Tradicionalmente se clasifica en anterior y posterior, siendo la anterior la predominante¹. A su vez, la escleritis anterior es clasificada en difusa, nodular y necrotizante; 30% de las dos primeras están asociadas con enfermedades inflamatorias vasculares sistémicas y hasta un 70% de las terceras directamente relacionadas con procesos vasculíticos potencialmente letales^{1,2}. Se ha establecido de igual manera una muy clara relación entre la escleritis necrotizante y la queratopatía ulcerativa periférica, que de presentarse esta última, tiende a incidir en el mismo cuadrante de la escleritis. Así mismo la presencia de EQN se ha asociado con una alta tasa de perforación corneal².

La EQN es una enfermedad rápidamente progresiva y el diagnóstico y tratamiento oportunos, antes que el paciente manifieste disminución en la visión o que la perforación del globo ocular sea inminente, ha demostrado mejorar el pronóstico ocular³. En vista de esta evidencia es que se decidió comenzar con el tratamiento con esteroides sistémicos e inmunosupresores en la visita inicial, aún sin tener clara la etiología de la entidad y habiendo descartado las principales etiologías infecciosas.

Se han establecido cuatro principales etiologías para la EQN: idiopática, asociada a enfermedades sistémicas, infecciosa y relacionada con eventos traumáticos y/o cirugías⁴. Sainz de la Maza, et al.⁵, en un estudio de 47 pacientes con escleritis necrotizante asociada a queratopatía ulcerativa periférica encontraron a los procesos

vasculíticos sistémicos y enfermedades de colágeno como principales asociaciones sistémicas. Dentro de estos procesos vasculíticos de origen autoinmune, se correlacionó de manera más significativa a la artritis reumatoide y a la granulomatosis de Wegener con la EQN⁵. De esta evidencia, y basándonos en los antecedentes personales de la paciente (no antecedente de trauma/cirugía o proceso infeccioso, antecedentes de artropatía no específica) encontramos la necesidad de realizar pruebas séricas de laboratorio (factor reumatoide, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) para analizar la coexistencia de enfermedad sistémica de origen autoinmune. La importancia de una buena historia clínica, interrogatorio por aparatos y sistemas y exploración física general y oftalmológica son imprescindibles en estos casos para determinar la presencia de signos y síntomas que, en ausencia de un diagnóstico previo de enfermedad sistémica, puedan orientarnos hacia el diagnóstico y hacia la elección prudente de auxiliares diagnósticos (gabinete y laboratorio).

Aunque la realización de las pruebas séricas iniciales para determinar la presencia de enfermedad autoinmune arrojó resultados negativos en un inicio, la coexistencia de la EQN con una enfermedad sistémica aún no puede ser descartada en este caso. Karamursel, et al.⁶ reportaron que el 78% de sus pacientes con EQN tenían diagnóstico previo de enfermedad sistémica al momento de la evaluación oftalmológica inicial, que se realizaba el diagnóstico durante la exploración oftalmológica inicial en un 14% de los casos y que un 8% de los pacientes tenían el diagnóstico durante el seguimiento oftalmológico. La policondritis recidivante y las enfermedades inflamatorias intestinales

fueron las dos enfermedades sistémicas más comúnmente relacionadas con el diagnóstico tardío en pacientes inicialmente evaluados por escleritis necrotizante sin evidencia de enfermedad sistémica⁶. Teniendo en cuenta esta evidencia, no podemos descartar una enfermedad sistémica asociada en este caso, ya que existe la probabilidad de un diagnóstico de la misma durante el seguimiento; es por demás importante enfatizar la importancia del interrogatorio por aparatos y sistemas al paciente en cada visita para determinar la presencia de síntomas que pudieran orientarnos a descubrir la enfermedad sistémica.

El manejo inicial de la EQN, en vista de las consecuencias oculares y para la vida del paciente, deberá ser dirigido al uso sistémico de agentes inmunosupresores y deberá ser coordinado por profesionales con experiencia en el manejo de estos fármacos. Se ha establecido un algoritmo terapéutico para el manejo apropiado de la EQN, en donde las recomendaciones indican el uso de corticoesteroides en dosis altas (prednisona oral 1 mg/kg/día) con destete a las 4-8 semanas (dependiendo de respuesta inflamatoria); metilprednisolona i.v. (1 g/día x 3 días) para control agudo de procesos inflamatorios severos, y de agentes inmunosupresores alquilantes, siendo la ciclofosfamida el medicamento de elección (2 mg/kg/día, máximo por 12 meses)^{7,8}. Se tendrán que monitorizar periódicamente (cada 4-6 semanas) las enzimas hepáticas, biometría hemática y examen general de orina para hacer tamizaje de los efectos adversos más comunes atribuidos a la ciclofosfamida (cistitis hemorrágica, supresión medular y hepatitis medicamentosa)^{7,8}. Se ha recomendado el uso de esteroides tópicos en caso de coexistencia con uveítis anterior, pero no como terapia principal^{7,8}. Finalmente y aún en controversia, el consenso ha indicado la contraindicación de los esteroides perioculares en cualquier caso de escleritis necrotizante, por el mayor riesgo de adelgazamiento y perforación escleral⁹.

Recientemente, agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) como el infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab han sido utilizados con buenos resultados en algunos casos de escleritis necrotizante o EQN refractarios a la terapia convencional con esteroides sistémicos e inmunosupresores¹⁰⁻¹⁵. Sin embargo, su uso está aún limitado por la falta de experiencia en los resultados a largo plazo, efectos adversos potenciales (reactivación de tuberculosis, predisposición a infecciones y tumores sólidos), así como por su alto costo¹⁶.

Las únicas indicaciones quirúrgicas en la escleritis/EQN constituyen la biopsia con fines de investigación histopatológica, la reparación corneal/escleral o la reparación del prolapso uveal en perforación corneal

inminente (con uso de fascia lata, periostio, GoreTex®, tejido escleral autólogo/homólogo)¹⁵. Para las últimas dos indicaciones quirúrgicas es necesario que exista un control estricto de la inflamación ocular¹⁵.

Conclusiones

La EQN es una enfermedad ocular asociada a procesos sistémicos autoinmunes potencialmente letales. El diagnóstico y tratamiento oportunos son imprescindibles para la preservación de la integridad del globo ocular y, más importante, de la vida del paciente. La historia clínica, el interrogatorio por aparatos y sistemas y la exploración física general y oftalmológica son herramientas indispensables para orientarnos en el diagnóstico etiológico y para la solicitud de pruebas auxiliares de laboratorio y gabinete que nos ayuden a confirmarlo. El tratamiento debe ir siempre encaminado a ser sistémico, a través del uso de corticoesteroides en altas dosis y de agentes inmunosupresores alquilantes como la ciclofosfamida. El éxito de la terapia inmunosupresora sistémica dependerá del uso racional de los medicamentos y de la monitorización de sus efectos adversos por parte de profesionales con experiencia.

Bibliografía

1. Dubord PJ, Chalmers A. Scleritis and episcleritis: diagnosis and management. In: Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 1995;13:65-85.
2. Albini TA, Rao NA, Smith RE. The diagnosis and management of anterior scleritis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45(2):191-204.
3. Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P. Scleritis, Major Review. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:351-63.
4. Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 1994;101:389-96.
5. De la Maza M, Foster S. Ocular Characteristics and Disease Associations in Scleritis-Associated Peripheral Keratopathy. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:15-9.
6. Karamursel E, Thorne J, Qazi F. Evaluation of Patients with Scleritis for Systemic Disease. *Ophthalmology*. 2004;111:44-53.
7. 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.
8. Clewes A, Dawson J, Kaye S, et al. Peripheral ulcerative keratitis in rheumatoid arthritis: successful use of intravenous cyclophosphamide and comparison of clinical and serological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:961-2.
9. Albini TA, Rao NA, Smith RE. The diagnosis and management of anterior scleritis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:191-204.
10. Hernández-Illas M, Tozman E, Fulcher S, et al. Recombinant human tumour necrosis factor receptor Fc fusion protein (Etanercept): experience as a therapy for sight-threatening scleritis and sterile corneal ulceration. *Eye Contact Lens*. 2004;30:2-5.
11. Díaz-Valle D, Miguélez Sánchez R, Fernández Espartero M, et al. Treatment of refractory anterior diffuse scleritis with infliximab. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004;79:405-8.
12. Murphy C, Ayliffe WH, Booth A, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004;111:352-6.
13. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, et al. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:414-22.
14. Atchia II, Kidd E, Bell RWD. Rheumatoid Arthritis-Associated Necrotizing Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis Treated Successfully with Infliximab. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:291-3.
15. Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, et al. Rituximab Therapy for Refractory Scleritis: Results of a Phase I/II Dose-Ranging, Randomized, Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2014;121:1885-91. [Epub ahead of print].
16. Nguyen QD, Foster CS. Scleral patch graft in the management of necrotizing scleritis. *Int Ophthalmol Clin*. 1999;39:109-31.