

## Queratólisis ocular: vasculitis localizada en una paciente con artritis reumatoide

**Sr. Director:** La artritis reumatoide (AR) puede presentar una afectación ocular en un 25% de casos<sup>1</sup>. Las manifestaciones oculares que se han descrito en la bibliografía incluyen: queratoconjuntivitis seca, escleritis, epiescleritis, erosiones corneales marginales, queratitis ulcerativa periférica y *escleromalacia perforans*, lesiones coroidales y vasculitis retiniana<sup>2</sup>.

La queratólisis (QL), llamada también en la bibliografía queratitis ulcerativa periférica no infecciosa o *melting* corneal, es una lesión inflamatoria y destructiva de la cornea (zona perilimbal) que puede comportar la perforación ocular<sup>1</sup>. El desarrollo de una escleritis necrosante o de una QL en el curso de una AR refleja la presencia de una vasculitis potencialmente letal y requiere tratamiento precoz mixto con citostáticos y cirugía<sup>3</sup>. A continuación presentamos el caso de una paciente afectada de una AR con esta complicación ocular, sin respuesta al tratamiento y con mala evolución.

Mujer de 48 años, que acudió a nuestra unidad procedente de otro centro hospitalario con el diagnóstico de AR seropositiva de 16 años de evolución. Los datos clínicos previos de los que disponíamos indicaban que se trataba de una afectación poliarticular simétrica y aditiva, con presencia de nódulos reumatoideos en cara extensora de codos y con síndrome de Sjögren asociado. En los datos analíticos destacaba: ANA positivos (títulos de 1/80, 1/160), valores de VSG entre 15-30 mm/h (normal: 0-30 mm/h) y de FR entre 30-50 U/ml (normal: 0-20 U/ml). Había recibido tratamiento de fondo con sales de oro y salazopirina en los años previos y metotrexato en los últimos 3 años (dosis de 7,5 hasta 12,5 mg/semana), con control adecuado de la enfermedad articular. En los últimos 4 años había presentado ulceraciones corneales de repetición (diagnóstico oftalmológico de queratitis), que se habían solucionado siempre con tratamiento tópico (ciclopléjico, corticoides, AINE y lentes de contacto).

En el seguimiento hospitalario inicial, la paciente es tratada con metotrexato sin presentar datos clínicos ni analíticos de actividad de la enfermedad. Al cabo de un año aparece nuevamente dolor ocular y enrojecimiento bilateral, lesión oftalmológica que correspondía a una queratólisis (vasculitis ocular), permaneciendo inactiva su enfermedad articular. Se instaura tratamiento tópico, habitual de otras ocasiones, sin obtener respuesta satisfactoria. Se realiza tratamiento tópico con ciclosporina A (CsA) sin obtener respuesta; se inicia tratamiento con CsA vía oral a dosis de 3,5 mg/kg/día y se administran 3 bolos de metilprednisona consecutivos de

500 mg/día. Se aprecia una mejoría clínica inicial, pero en la exploración oftalmológica posterior se observa un adelgazamiento estromal del ojo izquierdo y se perfora a las 2 semanas de evolución. Se realiza tratamiento quirúrgico local con recubrimiento conjuntival y se decide cambio de tratamiento de fondo por ciclofosfamida, con buena respuesta en las semanas iniciales pero con mal control posterior. En este momento, la paciente no presenta brote articular de su artritis y casi normalidad de parámetros biológicos: VSG de 25 mm/h, PCR de 10 (normal < 5) con negativización del FR.

La paciente sigue tratamiento con ciclofosfamida vía oral (100-150 mg/día) durante 3 años, presentando una evolución tórpida sin lograr en ningún momento la resolución total de la complicación ocular y manteniéndose inactiva desde el punto de vista articular. Es ingresada en otro centro hospitalario por empeoramiento del estado general y fallece por sepsis complicada con una coagulación vascular diseminada.

La QL es una lesión inflamatoria destructiva del epitelio con formación de neovasos y opacificación corneal. Se inicia en la zona perilimbal, transgrede el estroma de colágeno, forma eventualmente un desmatocel y puede comportar la perforación ocular<sup>2</sup>. Un 50% de QL no infecciosa es secundaria a enfermedades del tejido conjuntivo. La asociación más frecuente es con la AR (menos del 1%)<sup>4</sup>. Se ha descrito asociada a granulomatosis de Wegener, policondritis recidivante, síndrome de Sjögren, poliarteritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, poliangeitis microscópica y *eritema elevatum diutinum*<sup>1-5</sup>.

Estudios moleculares recientes han determinado la córnea como "lugar diana" de la respuesta inmune y de las proteínas que desempeñan un papel en la QL. El tejido conjuntivo con la vasculatura conjuntival de su periferia predispone a la respuesta inmune por poseer peculiaridades inmunológicas (mayor presencia de C1 e IgM) y morfológicas (células de Langerhans y macrófagos, que actúan como células presentadoras de antígeno). En el estudio inmunológico se han descrito depósitos de IgA, IgM, IgG, C3 y C4 que se fijarían en el epitelio corneal en el inicio del proceso<sup>1,2</sup>. El aumento de la actividad inmunológica local (sobreexpresión de IL-6 y TNF- $\alpha$ )<sup>6</sup> da lugar a la producción de proteinasas (MMP-2 y MMP-9) y colagenasas, enzimas queratolíticas específicas, cuya disregulación sería el punto de partida del proceso destructivo<sup>7,8</sup>.

En la analítica suele existir una elevación de la VSG y leucocitosis, FR positivo (80%), inmunocomplejos circulantes (100%), ANA (67%) y presencia de crioglobulinas (29%)<sup>1,3</sup>.

La QL suele ser una complicación tardía de la AR, con una evolución de entre 12 y 35 años, en pacientes bien controlados de su enfermedad articular<sup>2,9</sup> y puede estar asociada a vasculitis potencialmente letales en corazón, intestino, pulmón, etc. La clínica acostumbra a presentarse de forma unilateral, pero puede ser bilateral hasta

en un tercio de los pacientes. El dolor ocular está presente de forma característica, desde un grado medio hasta severo. La progresión central y circunferencial de la ulceración corneal puede provocar una disminución de la agudeza visual. Los problemas corneales, principalmente la QL, más que la escleromalacia perforante, son causa de perforación ocular en pacientes con AR<sup>2,10</sup>.

Otras enfermedades oculares producen también adelgazamiento corneal periférico, aunque se distinguen porque no presentan defecto epitelial ni infiltrado subepitelial. Entre ellas se encuentra la degeneración de Terriens, las afecciones infecciosas oculares (*Neisseria* sp., bacilos gramnegativos, tuberculosis, sífilis y VIH), la úlcera de Mooren<sup>7</sup>, etc.

El diagnóstico de QL se debe considerar una urgencia médica, ya que la mortalidad llega a ser del 30% a los 5 años en los casos sin tratamiento o inapropiado (sin terapia citotóxica adecuada)<sup>10</sup>.

En el tratamiento local, como en la mayoría de los casos, existe una queratoconjuntivitis seca, los oftalmólogos indican tratamiento tópico con lubricantes. El tratamiento tópico con corticoides está contraindicado por la acción favorecedora de las colagenasas<sup>11,12</sup>. El tratamiento aislado con AINE o con corticoides no limita ni acaba con la destrucción corneal y escleral<sup>3</sup>. En la mayoría de estudios se señala el uso de ciclofosfamida como tratamiento citotóxico de primera línea<sup>3,10,11</sup> y también la combinación de corticoides vía sistémica con metotrexato<sup>13</sup>. Entre los inmunosupresores de segunda elección se hallan otros como la CsA y la AZA<sup>4</sup>.

La indicación quirúrgica en esta enfermedad va dirigida básicamente al desbridamiento de la úlcera y a preservar la integridad del globo ocular. En los casos en que la perforación ocular parece inminente, la cirugía permite recubrir el defecto con un pliegue conjuntival. Los autores con experiencia en tratamiento exclusivamente quirúrgico anuncian resultados fútiles en este sentido<sup>2,3</sup>. Por tanto, las úlceras corneales periféricas no deberían pasar inadvertidas por el reumatólogo. Se deben tratar de forma agresiva con inmunosupresión desde el principio, aun en ausencia de otras manifestaciones clínicas de la AR<sup>2</sup>. Se predice que la prevalencia de esta complicación en los pacientes con AR disminuirá. El uso de los nuevos tratamientos, más agresivos, probablemente también es la clave para preservar la indemnidad del ojo en los pacientes reumáticos<sup>3</sup>.

R.M. Morlà<sup>a</sup>, J. Pujol<sup>a</sup> y P. de Rivas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Reumatología. Hospital de St. Pau i Sta. Tecla. Tarragona. España. <sup>b</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital de St. Pau i Sta. Tecla. Tarragona. España.

## Bibliografía

1. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:468-71.
2. Hernández-García C, Collado Ramos P, Fernández-Gutiérrez B. Manifestaciones oculares de la artritis reumatoide. *Queratoconjuntivitis seca.* *Rev Esp Reumatol.* 1997;24:190-5.
3. Messmer EM, Foster CS. Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis. *Cornea.* 1995;14:408-17.
4. McCarthy M, Dubord PJ, Chalmers A, Kassen BO, Rangno KK. Cyclosporine A for the treatment of necrotizing scleritis and corneal melting in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1358-61.
5. Aldave AJ, Shih JL, Joukar S, McLeod SD. Peripheral keratitis associated with erythema elevatum diutinum. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:389-90.
6. Prode J, Noelle B, Baalz H. TNF $\alpha$  and IL-6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid cornea ulceration. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:548-50.
7. Shiuey Y, Foster CS. Peripheral ulcerative keratitis and collagen vascular disease. *Inter Ophthalmol Clin.* 1998;38:21-32.
8. Smith VA, Hoh HB, Easty DL. Role of ocular metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1376-83.
9. Squirrel DM, Winfield J, Amos RS. Peripheral ulcerative keratitis "corneal melt" and rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology.* 1999;38:1245-8.
10. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmology.* 1984;91:1253-63.
11. Wiczorrek R, Bialasiewicz A, Engelmann K, Grasedyck K, Richard G. Necrotizing keratitis in chronic polyarthritis. Combined immunosuppressive and surgical therapy. *Ophthalmologie.* 1998;95:619-24.
12. Collado-Ramos P, Bañares-Cañizares A, Morado-Quinó C, Benítez del Castillo JM, Hernández-García C. Longterm remission of corneal melting associated with rheumatoid arthritis after a short course of treatment with oral cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 1994;21:1778-9.
13. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:379-96.

## Polibursitis brucelósica crónica. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

**Sr. Director:** La brucelosis es una enfermedad relativamente frecuente en España, a pesar de los controles veterinarios. La infección brucelar en humanos puede producirse por *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis*. La infección se transmite principalmente por la ingesta de productos lácteos no pasteurizados o por el contacto con animales infectados. Se caracteriza por su gran polimorfismo clínico, con la posibilidad de afectar a cualquier órgano. La brucelosis aguda típicamente se manifiesta como un cuadro febril prolongado sin focalidad aparente, acompañado de escalofríos y malestar general<sup>1</sup>. La afección osteoarticular es sin duda la complicación más frecuente. Según las series publicadas, la frecuencia varía entre el 25 y el 37,4%. Destacan, por orden de frecuencia, 4 patrones de enfermedad articular: sacroileítis; artritis periférica, que suele ser monoarticular y afectar a grandes articulaciones como caderas, rodillas, tobillos y hombros; formas mixtas, y espondilitis<sup>2-4</sup>. El diagnóstico requiere el aislamiento del germen mediante cultivo de líquido sinovial extraído de la bolsa<sup>5</sup>. La bursitis brucelósica se suele resolver sin secuelas después de un tratamiento antibiótico correcto. Describimos el caso de un varón de 60 años, electricista de profesión y natural de Madrid, con antecedentes personales de úlcus duodenal e hipertensión arterial