

Queratitis ulcerativa periférica con escleritis necrotizante, manifestación primaria de granulomatosis con poliangeítis

Peripheral ulcerative keratitis with necrotizing scleritis, manifestation of granulomatosis with polyangiitis

Alejandro Ulises Reboloso-González^{1a}, Dolores de los Ángeles González-De la Mora^{1b}

Resumen

Introducción: la granulomatosis con poliangeítis (GPA) es un trastorno autoinmune asociado a anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) que afecta vasos pequeños y/o medianos. El manejo colaborativo entre Oftalmología y Reumatología puede llevar a la remisión a largo plazo, aunque sigue siendo una enfermedad potencialmente mortal.

Caso clínico: hombre de 61 años con episodios recurrentes de malestar ocular, manejados como conjuntivitis bacteriana durante dos años, baja visual y pérdida de peso en los tres meses previos a la revisión actual. Después de descartar enfermedades infecciosas como tuberculosis y sífilis en un país de alta incidencia como México, se llevó a cabo la investigación y diagnóstico de GPA. Se decidió iniciar tratamiento con rituximab. Varios estudios han demostrado que la afectación ocular ocurre en alrededor del 30% de los casos. Esta afectación puede incluir escleritis, episcleritis, conjuntivitis, queratitis necrotizante, perforación corneoescleral, uveítis posterior y neuritis óptica. Los autoanticuerpos C-ANCA y PR3, altamente positivos, tienen una fuerte asociación y sensibilidad con el GPA. El tratamiento con rituximab ha demostrado ser el más efectivo para esta enfermedad.

Conclusiones: La escleritis necrotizante y la queratitis ulcerativa periférica pueden ser manifestaciones de GPA. La revisión oftalmológica puede ser clave para llegar al diagnóstico temprano de un caso sistémico severo.

Abstract

Background: Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is an antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated autoimmune disorder that typically affects small and/or medium size vessels. A collaborative management form ophthalmologist and rheumatologist could lead to long term remission of the disease despite being yet a life threatening pathology.

Clinic case: A 61 years old masculine complied of recurrent cases of ocular discomfort managed as a bacterial conjunctivitis for 2 years, also patient with loss of visual acuity and weight loss mainly in the three previous months. After discard infectious diseases such as tuberculosis and syphilis being in a high incidence country GPA investigation were carried out and later diagnosed. He was to start proper treatment with rituximab but as systemic complications advance he could not managed to achieve disease control. Ocular involvement has been show to occur in around 30% percent of cases in several studies. It could cause scleritis as well as conjunctivitis, episcleritis, necrotizing keratitis, corneoescleral perforation, posterior uveitis, and optic neuritis. C-ANCA and high positive PR3 autoantibody have strong association and sensitivity with GPA. Rituximab has been prove to be the most accurate treatment for this disease.

Conclusions: Necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis can be manifestation of GPA. An ophthalmic check up may be the key to reach a promptly diagnosis of a tough systemic case.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 12, Servicio de Oftalmología. Mérida, Yucatán, México

ORCID: 0009-0008-5818-4494^a, 0000-0002-8776-5772^b

Palabras clave

Granulomatosis con Poliangeítis
Inmunoterapia
Úlcera de la Córnea
Escleritis Necrotizante
Rituximab



Keywords

Granulomatosis with Polyangiitis
Immunotherapy
Corneal Ulcer
Necrotizing Scleritis
Rituximab

Fecha de recibido: 05/01/2024

Fecha de aceptado: 12/12/2024

Comunicación con:

Alejandro Ulises Reboloso González
 alejandrorebo4@gmail.com
 55 3035 0896

Cómo citar este artículo: Reboloso-González AU, González-De la Mora DA. Queratitis ulcerativa periférica con escleritis necrotizante, manifestación primaria de granulomatosis con poliangeítis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6015. doi: 10.5281/zenodo.14617182

Introducción

La granulomatosis con poliangeítis (GPA) es un trastorno sistémico que causa vasculitis necrotizante de pequeñas venas y arterias.¹ Es una condición médica rara que puede afectar a ambos sexos, con una edad promedio de presentación de 45 años.^{2,3} Los pacientes pueden desarrollar granulomas necrotizantes en el sistema respiratorio y glomerulonefritis necrotizante, además de vasculitis sistémica y necrotizante de pequeñas arterias, incluyendo los capilares de la órbita.⁴ La GPA se caracteriza por diversas afectaciones oculares, como granuloma conjuntival, episcleritis, escleritis, queratitis ulcerativa periférica y afectación retiniana.⁵ La manifestación orbitaria es particularmente rara y se presenta como ptosis, edema de párpado, diplopía, entropión y dacrioadenitis.

Caso clínico

Un hombre de 61 años se presentó al servicio de Urgencias de Oftalmología, manifestando, principalmente, pérdida progresiva de la agudeza visual. El familiar del paciente mencionó que, hacía dos años, presentó episodios recurrentes de conjuntivitis infecciosa tratados con antibióticos tópicos. Las molestias mejoraron, pero la visión no, todo esto acompañado de pérdida de peso durante los últimos tres meses, y con antecedente familiar de artritis reumatoide.

Figura 1 Queratitis ulcerativa periférica

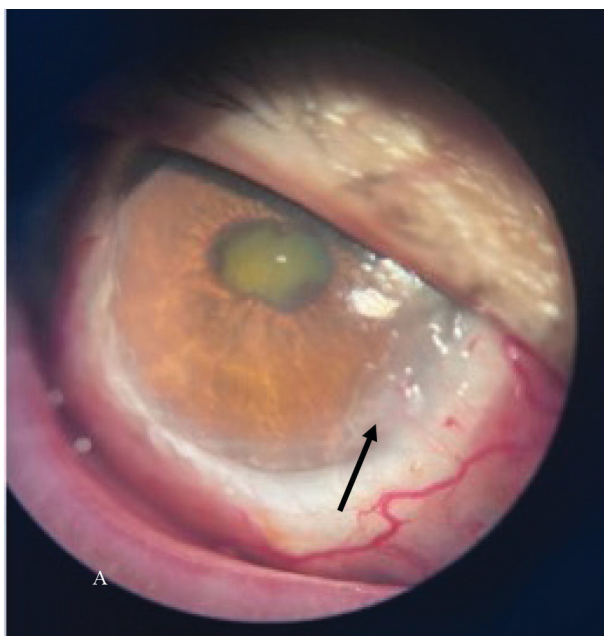


Foto clínica del ojo derecho realizada por el autor principal: Tomada el día 30/03/2023 en el HGR No. 12 en la cual se observa la lesión de 5x2mm en meridianos de I a IV en la córnea (flecha negra)

El examen ocular reveló visión de movimiento de manos bilateral en visión cercana y percepción de luz en visión lejana. Ambos ojos mostraron escleritis que no blanqueaba con fenilefrina al 5%, necrotizante en sectores superior, nasal y temporal, siendo este último el más adelgazado. La queratitis ulcerativa periférica abarcó 2 x 5 mm, predominantemente en el ojo derecho (figuras 1 y 2), y se observó celularidad en la cámara anterior.

El paciente fue diagnosticado como escleritis necrotizante, queratitis ulcerativa periférica y panuveítis después de un USB ocular realizado por opacidad de medios (figuras 3 y 4).

El paciente fue hospitalizado en busca de etiología infecciosa y enfermedades sistémicas. Se le ordenó un análisis de sangre completo acompañado de marcadores reumatológicos iniciales y se solicitó una interconsulta con el departamento de Reumatología. En la fase inicial, se dejó colirio antibiótico tópico (ciprofloxacino) y ungüento (cloranfenicol) por riesgo de infección ocular y debido a la falta de un diagnóstico etiológico, además de fosfato de prednisolona tópico, seis veces al día. Se prohibió el tallado ocular. Estudios de imagen, como la tomografía computarizada (TC), mostraron lesiones cavitadas en ambos pulmones (figuras 5 y 6).

En el análisis detallado de sangre, la proteína C

Figura 2 Escleritis necrotizante

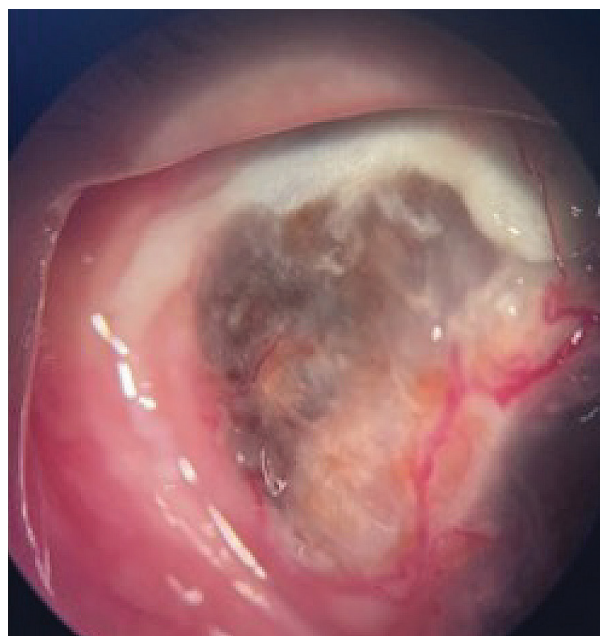
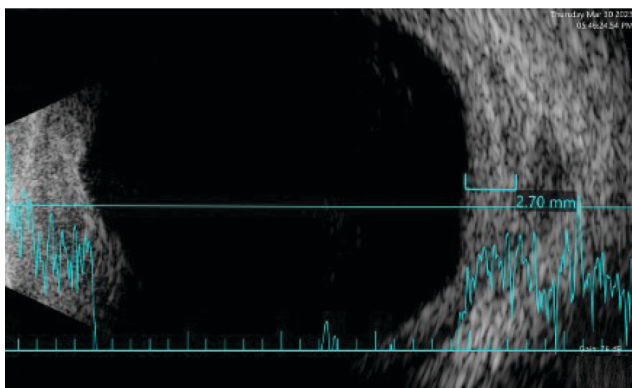


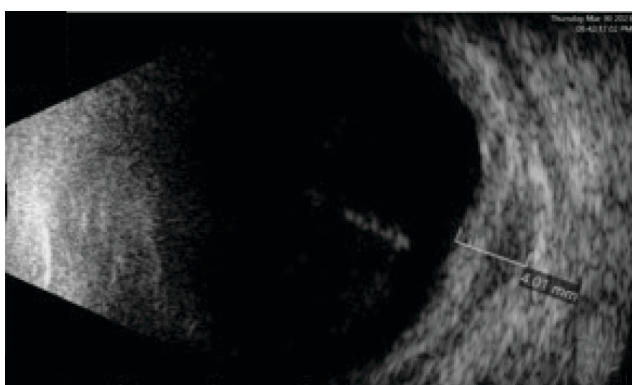
Foto clínica del ojo derecho realizada por el autor principal. Tomada el día 14/04/2023 en el HGR No. 12 en la cual se observa adelgazamiento escleral con exposición uveal en sector temporal

Figura 3 Ultrasonido ocular con medición coroidea



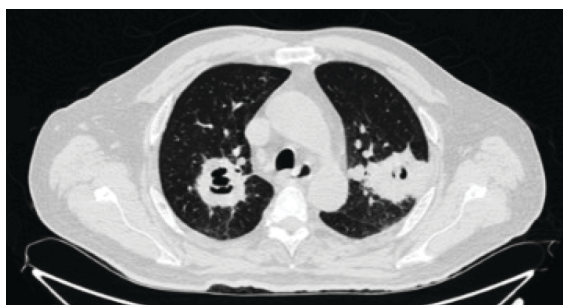
Captura del ultrasonido del ojo izquierdo realizada por el autor principal: Tomada el día 30/03/2023 en el HGR No. 12 en la cual se observa globo ocular fáquico, grosor coroideo representado en la imagen

Figura 4 Ultrasonido ocular con medición escleral



Captura del ultrasonido del ojo derecho realizada por el autor principal: Tomada el día 30/03/2023 en el HGR No. 12 en la cual se observa globo ocular fáquico ecos móviles multiformes, grosor escleral representado en la imagen

Figura 5 Tomografía axial pulmonar



Captura del estudio realizada por el autor principal: Tomada el día 01/04/2023 en el HGR No. 12 en la cual se observa parénquima pulmonar con 3 cavidades llenas de aire, paredes gruesas localizadas principalmente en lóbulos superiores

Figura 6 Tomografía coronal pulmonar



Captura del estudio realizada por el autor principal: Tomada el día 01/04/2023 en el HGR No. 12 en la cual se observa engrosamiento subpleural posterior en ambos pulmones

reactiva ultrasensible estaba elevada (17.903 mg/dl), y los autoanticuerpos C-ANCA y PR3 estaban por encima del valor de referencia. El P-ANCA resultó negativo. Las pruebas virales (VIH) y bacterianas (con énfasis en sífilis y tuberculosis, mediante pruebas de bacilos ácido-alcohol-resistentes y QuantiFERON-TB®) resultaron negativas para dichas etiologías. Otros análisis de sangre de rutina solo evidenciaron niveles altos de glucosa en sangre.

Se realizó broncoscopia con toma de biopsia, donde se encontraron úlceras en la laringe subglótica. Se tomaron biopsias de las úlceras, las cuales, histopatológicamente, no reportaron granulomas. La GPA (vasculitis activa) fue confirmada con el esfuerzo colaborativo del equipo oftalmológico y el servicio de medicina interna/reumatología, y se programó para iniciar la terapia biológica con rituximab. Se inició tratamiento con esteroides lo más pronto posible, al contar ya con un diagnóstico confirmado. Se aplicaron tres dosis de pulsos de esteroides intravenosos (metilprednisolona) después de la broncoscopia. La estrecha vigilancia oftalmológica permitió determinar que, en cuanto a inflamación y adelgazamiento escleral, no existía riesgo de perforación inminente. No presentó Seidel activo ni pasivo en las revisiones, y el tono ocular se mantuvo, así como la visión, por lo que no se optó por tratamiento quirúrgico tipo parche. La tarsorrafia no se consideró, ya que la integridad ocular mostró buena estabilidad. El adelgazamiento se estabilizó. Tras 20 días hospitalizado se dio de alta al paciente con indicación de ciclofosfamida, prednisolona y azatioprina, con la misma visión y leve mejoría en la superficie ocular, lo cual se daría seguimiento estrecho en Consulta externa.

Dos meses después, ingresó nuevamente por disnea, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad,

al servicio de Medicina Interna. Solo se administró una de las tres dosis mensuales indicadas de ciclofosfamida por reumatología, ya que no se contaba con rituximab en la institución. El manejo médico en este ingreso fue con bolos de metilprednisolona, azatioprina y levofloxacino. Posteriormente, evolucionó a choque séptico de foco pulmonar, lo que ocasionó el fallecimiento del paciente.

Discusión

La afectación ocular ocurre en alrededor del 40% de los casos de GPA. La vasculitis primaria de las arterias retinianas o la diseminación del proceso granulomatoso desde el tejido blando a la órbita puede causar síntomas clínicos oftalmológicos.⁶ La GPA causa escleritis, episcleritis y conjuntivitis en el 20% de los individuos. La queratitis necrotizante, perforación corneoescleral, uveítis posterior y neuritis óptica no son comunes, pero son potencialmente más peligrosos que los previamente mencionados. El involucramiento de los vasos sanguíneos oculares es prevalente en la GPA. En pacientes con esta enfermedad, el compromiso ocular y orbitario está documentado en el 50% de los casos. En este caso, el paciente presentó queratitis ulcerativa periférica, escleritis necrotizante y uveítis posterior, lo que nos orientó al diagnóstico.⁷

La queratitis ulcerativa periférica fue parte de la clínica inicial en nuestro paciente. Es una condición inflamatoria de la periferia corneal como resultado de múltiples factores complejos, como la autoinmunidad. La detección de la queratitis ulcerativa periférica indica un mal pronóstico ocular y sistémico que, en ocasiones, conduce a perforación corneal. Es más común en las mujeres.⁸

De manera similar, un reporte de caso de Nepal en 2023 mostró un caso con queratitis ulcerativa periférica, pero con escleritis nodular como la manifestación primaria. Fue tratada con ciclofosfamida y rituximab, los síntomas desaparecieron y no hubo recurrencia de la enfermedad.⁹

La experiencia en América Latina presentó una serie de tres casos argentinos en 2014, que mostró que dos mujeres en la cuarta y quinta década de vida presentaron presión intraocular baja y escleritis necrotizante con prolapso del tejido uveal, las cuales llegaron a remisión después de un ciclo de inducción con ciclofosfamida, y mantenimiento con azatioprina y esteroides orales. Tras un promedio de 20 meses de seguimiento, se mantuvo la remisión. Además, un hombre de 39 años con desprendimiento de retina terminó en ptosis bulbi después de un tratamiento similarmente agresivo, todos ellos con agudeza visual inicial peor a 20/70.¹⁰

Una paciente mujer de 70 años en Texas, EUA, se

presentó con ojo rojo, dolor y disminución de la visión, con escleritis necrotizante y PR3 positivo, pero negativa a anticuerpos antinucleares. En la radiografía de tórax presentó múltiples nódulos pulmonares. Fue tratada con dosis altas de esteroides y rituximab, reduciendo el dolor y el ojo rojo, pero sin recuperación de la visión.¹¹

Finalmente, en Europa, en Madrid, España, una mujer de 73 años con historia de artritis reumatoide seropositiva se presentó al servicio de urgencias con dolor en el ojo derecho desde hacía un mes. Estaba en tratamiento inmunosupresor, pero lo reemplazó por homeopatía. La visión era buena, pero tenía un marcado adelgazamiento escleral con exposición coroidea. La paciente fue tratada con esteroides y ciclofosfamida, seguida de un parche escleral con membrana amniótica. Después de tres meses, se encontraba estable y libre de inflamación.¹²

Casi todos los pacientes con GPA presentan síntomas respiratorios superiores, involucrando el sistema sinusal y dolor nasal, ulceración nasal, secreción nasal, epistaxis y otitis media.¹³ Destacamos la importancia de reconocer los signos y síntomas de la GPA en un caso como este con afectación del sistema respiratorio.

A pesar de que se han establecido varios criterios diagnósticos para la GPA, se observan síntomas clínicos junto con ANCA citoplasmático positivo en el 80-90% de los casos. Los ANCA han sido reconocidos como una prueba sensible y específica, estando presentes en el 80-90% de los casos. Un ANCA positivo con PR3 elevado se asocia además con mayor actividad de la vasculitis.⁵ En este caso, la manifestación ocular con actividad positiva de C-ANCA y PR3 nos hace sospechar de GPA.

Las modalidades de tratamiento son diferentes a las de hace algunos años. La tasa de remisión con metotrexato es de 89,8%, comparado con ciclofosfamida (93,5%) a los 6 meses de seguimiento. Además, la ciclofosfamida se asocia con menores complicaciones, mientras que con metotrexato la recaída es más frecuente.¹⁴

En Francia, un estudio sugirió que rituximab (500 mg administrado 4 a 5 veces, con un intervalo de 6 meses entre infusiones) demostró ser eficaz como terapia de inducción y mantenimiento.¹⁵

Actualmente, el anticuerpo monoclonal de células B CD20, rituximab, aprobado por el Colegio Americano de Reumatología y la Alianza Europea de Asociaciones por la Reumatología para el tratamiento de la GPA en combinación con glucocorticoides, es el tratamiento de elección en casos de compromiso sistémico. La GPA es una forma grave de vasculitis que evoluciona con morbilidad visual significativa y

potencialmente mortal. La ciclofosfamida y el rituximab han demostrado ser eficaces, logrando controlar la enfermedad y demostrando remisión a largo plazo.¹⁶

La ciclofosfamida es un agente alquilante que evita que las células se dividan debido a la rotura de las hebras de ADN. Por lo general, se administra vía intravenosa como tratamiento prolongado y puede causar mielosupresión, lo que conduce a infecciones por el uso concomitante de esteroides, incluso con profilaxis antibacteriana.⁴

Antes del uso de la terapia inmunosupresora, la supervivencia media de los pacientes con GPA era de 5 meses, utilizando solo corticosteroides, y de 12.5 meses con terapia combinada de prednisolona y fármacos citotóxicos. La terapia combinada ha mostrado una mejoría sintomática en más del 90% de los pacientes y una remisión en el 75% de ellos. En pacientes recientemente diagnosticados con vasculitis asociada a ANCA, una dosis reducida de glucocorticoides más rituximab no es inferior a usar dosis más altas de esteroides en cuanto a la inducción.¹⁷

El manejo quirúrgico adicional en caso de riesgo inminente de perforación por escleritis puede incluir un parche escleral o de membrana amniótica, o la tarsorrafia. Estos deben ser considerados, dejando claro al paciente que no debe tallar sus ojos para evitar aumentar el daño. Antes de cualquier cirugía, deben verificarse los parámetros de inflamación, C-ANCA, creatinina y glucosa. Los bajos niveles de C-ANCA o su ausencia aumentan la probabilidad de una cirugía exitosa.¹⁸

Conclusiones

La escleritis necrotizante y la queratitis ulcerativa periférica pueden ser una de las principales causas de una condición potencialmente mortal como la GPA. El tiempo es el principal enemigo a vencer, el reconocimiento temprano es crucial, ya que la progresión de la enfermedad puede llevar a complicaciones devastadoras. El tratamiento con inmunosupresores sistémicos es muy eficaz después de descartar enfermedades infecciosas y VIH,¹⁹ especialmente en un país con alta prevalencia de tuberculosis como México.^{20,21} El rituximab parece ser el mejor tratamiento para el mantenimiento a largo plazo.

Agradecimientos

Al departamento de Oftalmología y Medicina Interna del Hospital General Regional No. 12 "Lic. Benito Juárez". Mérida, Yucatán, México por su participación en el abordaje del caso clínico así como a Sauri Maradiaga Estefany Pahola y Rivero Ordaz Carolina por participar en el seguimiento y recolección de datos, y a García Alcántara Ximena por la edición en la escritura en inglés, a Betancourt Trejo Jessica Anahi por la realización e interpretación del ultrasonido ocular y a Guzmán Jaramillo Rogelio por la interpretación del estudio de imagen.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Zhan Y, Amin S, Lung Ki, et al. Incidence, prevalence and risk factors of infectious uveitis and scleritis in the United States: A claims-based analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(8):e0237995.
3. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine.* 2020;87(6):572-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.06.005.
4. Junek ML, Zhao L, Garner S, et al. Ocular manifestations of anca-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2022;62(7):2517-24. doi: 10.1093/rheumatology/keac663.
5. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, et al. Wegener's granulomatosis clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systematic disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:429-44.
6. American Academy of Ophthalmology. *Uveitis and Ocular inflammation.* AAO; San Francisco CA: 2022.
7. Whitcup SM. 'Scleritis', in Whitcup and Nussenblatt's uveitis, e-book: *Fundamentals and Clinical Practice.* 5th edn. 2022; Elsevier.
8. Gupta Y, Kishore A, Kumari P, et al. Peripheral ulcerative keratitis. *Survey of Ophthalmology.* 2021;66(6):977-98. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.02.013.
9. Dikshya B, Ranju KS, Sitaula S, et al. Case report peripheral ulcerative keratitis with nodular scleritis, presents as the primary manifestation of granulomatosis with polyangiitis. *Annals of Medicine & Surgery.* 2023;85(7):3658-3662. doi: 10.1097/MS9.0000000000000871
10. Muñoz SA, Garmendia C, Bustuoabad V, et al. Escleritis Necrotizante Asociada a poliangeítis con granulomatosis (granulomatosis de Wegener). *Revista Argentina de Reumatología.* 2014;25(4):44-7. doi: 10.47196/rar.v25i4.96.
11. Eshak N, Walterscheid B, Tarbox J, et al. Necrotizing scleritis as the initial presentation of granulomatosis with polyangiitis. *European Journal of Rheumatology.* 2022;9(1):60-1. doi:10.5152/eurjrheum.2020.20142.
12. Lorenzana-Blanco N, Alejandre-Alba N. Necrotizing scleritis. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(19). doi: 10.1056/nejmicm2004836.

13. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with polyangiitis. Natl Libr Med; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/>.
14. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2005;52:2461-9.
15. Thietart S, Karras A, Augusto JF, et al. Evaluation of Rituximab for induction and maintenance therapy in patient 75 five years and older with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. JAMA Network Open. 2022;89:1542.
16. Merkel PA, Niles JL, Mertz LE, et al. Long-term safety of Rituximab in granulomatosis with polyangiitis and in microscopic polyangiitis. Arthritis Care & Research. 2021;73(9):1372-8. doi: 10.1002/acr.24332.
17. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis. JAMA. 2021; 325(21):2178. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
18. Byszewska A, Skrzypiec I, Rymarz A, et al. Ocular Involvement of Granulomatosis with Polyangiitis. J Clin Med. 2023;12 (13):4448.
19. Sudharshan S, Nair N, Curl A, et al. Human Immunodeficiency virus and intraocular inflammation in the era of highly active anti retroviral therapy - An update. Indian J Ophthalmol. 2020;68: 1787-98.
20. Agrawal R, Testi I, Mahajan S, et al. Collaborative ocular tuberculosis study consensus guidelines on the management of tubercular uveitis—report 1. Ophthalmology. 2021;128(2):266–276. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.008.
21. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, et al. Collaborative ocular tuberculosis study consensus guidelines on the management of tubercular uveitis—report 2. Ophthalmology. 2021;128(2):277-287. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.052.

Anexo 1 Casos similares en la literatura

País	Año	Sexo	Edad*	Descripción**
Nepal	2023	Mujer	38	Manifestación primaria queratitis ulcerativa periférica y escleritis nodular, tratada con Ciclofosfamida y Rituximab, con evolución favorable
Argentina	2014	Mujer	54	Manifestación primaria escleritis necrotizante, tratada con Ciclofosfamida y Azatioprina, evolución favorable
Argentina	2014	Mujer	55	Manifestación primaria escleritis necrotizante, tratada con Ciclofosfamida y Azatioprina, evolución favorable
Argentina	2014	Hombre	39	Manifestación primaria, escleritis necrotizante y desprendimiento de retina, tratado con ciclofosfamida. Ceguera y ptosis bilateral.
EUA	2020	Mujer	70	Manifestación primaria escleritis necrotizante, tratada con Rituximab, adecuada evolución pero sin mejoría visual.
España***	2020	Mujer	73	Manifestación primaria escleritis necrotizante, tratada con Ciclofosfamida, Metotrexate y recubrimiento escleral, evolución favorable

*En años

**Todos incluyeron esteroides en su manejo

***Caso de artritis reumatoide como etiología