

# Manifestações clínicas de ceratite ulcerativa periférica com ceratite neurotrófica: desafio terapêutico

Clinical manifestations of peripheral ulcerative keratitis together with neurotrophic keratitis: therapeutic challenge

Ana Paula Chagas Silva<sup>1</sup> , João Marcelo Cecílio Ribeiro<sup>1</sup> , Marina Siqueira Saito<sup>1</sup> ,  
Marcello Novoa Colombo Barboza<sup>1</sup> , Bernardo Kaplan Moscovici<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Hospital Oftalmológico Visão Laser, Santos, SP, Brasil.

## Como citar:

Silva AP, Ribeiro JM, Saito MS, Barboza MN, Moscovici BK. Manifestações clínicas de ceratite ulcerativa periférica com ceratite neurotrófica: desafio terapêutico. Rev Bras Oftalmol. 2023;82:e0060.

## doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20230060>

## Descritores:

Úlcera de córnea; Herpes simples; Doenças autoimunes; Artrite reumatoide

## Keywords:

Corneal ulcer; Herpes simplex; Autoimmune diseases; Rheumatoid arthritis

Recebido:  
21/3/2023

Aceito:  
2/9/2023

## Autor correspondente:

Ana Paula Chagas Silva  
Avenida Conselheiro Nébias, 355 – Vila Matias  
CEP: 11015-003 – Santos, SP, Brasil  
E-mail: anachagas2605@icloud.com

## Instituição:

Hospital Oftalmológico Visão Laser, Santos, SP, Brasil

Fonte de auxílio à pesquisa:  
não financiado.

Conflitos de interesse:  
não há conflitos de interesses.



Copyright ©2023

## RESUMO

A ceratite ulcerativa periférica é uma infiltração corneana imunomediada associada a doenças autoimunes e inflamatórias sistêmicas. Comumente associada à artrite reumatoide, ela também pode estar associada a outras doenças reumatológicas, inflamatórias e doenças infecciosas. A ceratite ulcerativa periférica é geralmente unilateral e periférica, devido à proximidade com a vasculatura conjuntival. Há tipicamente um defeito epitelial sobrejacente ao infiltrado e afinamento do estromal associado. O objetivo deste relato de caso foi abordar uma das possíveis etiologias de ceratite ulcerativa periférica associada a quadro de ceratite neurotrófica por herpes simplex, apresentar sua apresentação clínica aguda e alertar sobre as implicações do tratamento.

## ABSTRACT

Peripheral ulcerative keratitis (PUK) is an immune-mediated corneal infiltration associated with autoimmune diseases and systemic inflammation. Commonly associated with rheumatoid arthritis, it may also be associated with other rheumatologic, inflammatory, and infectious diseases. PUK is usually unilateral and peripheral, due to its proximity to the conjunctival vasculature. There is usually an epithelial defect overlying the infiltrate and the associated stromal thinning. The objective of this case report is to address one of the possible etiologies of PUK associated with a picture of neurotrophic keratitis due to Herpes Simplex and its acute clinical presentation, and to warn about possible suggestions for treatment.

## INTRODUÇÃO

Ceratite ulcerativa periférica (PUK) é uma condição ameaçadora da visão caracterizada por um defeito epitelial da córnea, inflamação estromal em forma de crescente, afinamento estromal progressivo e, muitas vezes, com conjuntiva adjacente, inflamação episcleral ou escleral.<sup>(1,2)</sup> A predileção da córnea periférica para PUK é explicada por suas características anatômicas e fisiológicas. A PUK pode ser uma manifestação de uma doença ocular ou sistêmica subjacente, que pode ser potencialmente letal. Com base na etiologia, a PUK pode ser classificada como infecciosa ou não infecciosa, estar associada a doenças oculares ou sistêmicas ou ter origem idiopática.<sup>(3)</sup>

Neste relato, descrevemos um caso de PUK associado a quadro de ceratite neurotrófica por herpes simples e sua avaliação laboratorial para o diagnóstico e seu tratamento.

Este projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES e aprovada sob número CAAE 66624123.3.0000.5509.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 77 anos, referiu dor lancinante e vermelhidão no olho direito (OD) há 7 dias. Relatou idas frequentes ao pronto atendimento sem diagnóstico definido. Tinha história pregressa de leucoma por herpes de repetição com uso de aciclovir 800mg profilático, vitamina C e baixa acuidade visual prévia em OD. Paciente referiu estar com depressão. Ao exame oftalmológico, acuidade visual melhor corrigida foi 20/100 em OD e 20/20 em olho esquerdo. À biomicroscopia, evidenciou hiperemia conjuntival 3+/4+, opacidade corneana difusa além de presença de lesão conjuntival elevada justalimbar às 9h, com presença de afinamento corneano (Dellen), opacidade de cristalino e teste da fenilefrina negativo OD; olho esquerdo sem alterações. À fundoscopia, estava sem alterações.

Diante do caso, foi levantada a hipótese diagnóstica de esclerite associada a PUK ou úlcera de Mooren. Nesse caso, foram solicitados exames laboratoriais e ultrassonografia (USG) de globo ocular, para afastar esclerite posterior, e o paciente foi questionado sobre qualquer outro sintoma sistêmico. Nesse momento, foi prescrito acetato de prednisolona 1% colírio quatro vezes ao dia, por 7 dias, associado à doxiciclina 100mg, administrada por via oral, duas vezes ao dia, com intuito de diminuir a colagenólise da córnea. O paciente foi referenciado à reumatologista assistente para investigação de possível doença de base, mas ele não conseguiu realizar diagnóstico de doença reumatológica associada.

Retornou com radiografia de tórax dentro da normalidade, exames de HIV e outras sorologias, com exceção

das exibidas na tabela 1, negativas. Exame de pesquisa tuberculínica também foi negativo. Nesse momento, nova análise diagnóstica foi realizada e, devido à alta inflamação e por não poupar a região limbar, em conjunto com esclerite, cogitamos a hipótese diagnóstica de PUK associada a herpes. Ocorreu melhora parcial da esclerite, entretanto o afinamento corneano não apresentou melhora. Optamos por adesivo de cianoacrilato e lente de contato terapêutica, associados à dosagem profilática de tobramicina colírio 3mg/mL a cada 8 horas. Nesse momento, o reumatologista não conseguiu encontrar doença reumatológica sistêmica e afastou possíveis diagnósticos nesta área.

O paciente evoluiu com melhora progressiva do afinamento corneano, mas ainda não apresentava melhora

**Tabela 1.** Exames sanguíneos da paciente

Exame	Resultado
VHS	53
PCR	11,29
IgG zóster	1511
IgG herpes A	Positivo
FAN nucleolar	1/180

VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: reação em cadeia da polimerase; IgG: imunoglobulina; FAN: fator antinuclear.

da esclerite, sendo feita opção pela prescrição de prednisona 20mg via oral em regressão rápida a cada 3 dias para controle da inflamação e provável resposta imunológica. Apresentou melhora do afinamento corneano, mas com quadro compatível com ceratite neurotrófica central.

Uma semana depois, não apresentava mais sinais de esclerite e nem afinamento corneano controlado, sendo feita opção por prescrição de colírio de insulina 1 unidade/mL a cada 6 horas devido à ceratite neurotrófica herpética. Após 30 dias, o paciente tinha epitelização corneal completa e remissão total do quadro.

## DISCUSSÃO

A fisiopatologia de PUK envolve processo autoimune humoral e celular, reações a antígenos corneanos, depósito de complexos imunes e reações de hipersensibilidade a antígenos exógenos. Os vasos linfáticos subconjuntivais e os capilares limbares acessam a via aferente do sistema imune, facilitando o processo imune e tornando a córnea periférica suscetível. Os objetivos do tratamento são reduzir a inflamação, minimizar a perda estromal e promover reepitelização.<sup>(4-8)</sup>

Corticosteroides são tradicionalmente a primeira opção terapêutica para os casos de PUK em atividade. O uso tópico deve ser usado com cautela, uma vez que o corticoide aumenta o risco de perfuração e replicação viral (nos

casos de associação com herpes ou outros vírus). Casos em que o corticoide está contraindicado pelos efeitos colaterais ou não responsivos a essa terapia devem ser tratados com imunossuppressores ou agentes biológicos.<sup>(9,10)</sup> Derivados de tetraciclina podem prevenir perda estromal, por diminuírem a atividade das collagenases.<sup>(11)</sup>

Uma alternativa para o controle dos defeitos neurotróficos é a insulina tópica, que tem sido utilizada para melhorar a cicatrização de úlceras<sup>(12-16)</sup> e feridas superficiais induzidas experimentalmente em diabéticos e indivíduos não diabéticos.<sup>(17)</sup> Estudo retrospectivo de 2013 analisou cinco pacientes que desenvolveram defeitos epiteliais da córnea durante a cirurgia vitreoretiniana, os quais foram tratados com insulina tópica, e relatou reepitelização mais rápida em comparação com dez pacientes que foram tratados com lubrificação.<sup>(18)</sup>

Procedimentos tectônicos são necessários para manter a integridade do globo. As opções incluem o uso de um adesivo de tecido, lente de contato de curativo, enxerto lamelar, enxerto tectônico de córnea e transplante de membrana amniótica. O uso de adesivos teciduais é uma consideração em pacientes com perfuração iminente e perfurações <2,0mm, sendo seguido pela aplicação de uma lente de contato de curativo para evitar desconforto. Em nosso caso, optamos por adesivo de cianoacrilato, por considerarmos existir risco de perfuração corneana.<sup>(11,12)</sup>

Durante os estágios ulcerativos, pode ser difícil diferenciar úlceras infecciosas e ceratite do vírus herpes simples de PUK. As infecções herpéticas começam com um defeito epitelial, seguido por um infiltrado, que é a ordem inversa daquela observada na ceratite marginal. Além disso, a ceratite marginal responde rapidamente ao tratamento tópico, enquanto a PUK pode piorar, pela falta de tratamento sistêmico. Os médicos devem ser capazes de diferenciar essas entidades de infecções agudas e PUK.<sup>(7,8)</sup>

Todos os pacientes que apresentem ceratite periférica e ulceração devem passar por um histórico pessoal e familiar detalhado, com atenção específica dada ao colágeno vascular e outras doenças, como no caso do relato, ao herpes simples. Achados sistêmicos específicos podem levar oftalmologistas a suspeitar de certos tipos de doenças associadas. As investigações laboratoriais realizadas de acordo com os achados incluem velocidade de hemossedimentação, reação em cadeia da polimerase, sorologia para herpes, fator reumatoide, anticorpos antinucleares e exame de raio X do tórax. Avaliações adicionais devem ser realizadas com base nos resultados desses testes. Não raro, os exames laboratoriais na primeira investigação dessas doenças são negativos.<sup>(9)</sup>

Diante de um caso de PUK, a avaliação reumatológica é fundamental para que se tenha o diagnóstico e que a terapia específica seja iniciada. Tauber et al.<sup>(10)</sup> descreveram casos de PUK como primeira manifestação de doenças autoimunes em 50% dos casos. Quadros em que toda a investigação diagnóstica é negativa, pensamos em úlcera de Mooren, que é um diagnóstico de exclusão, idiopático, mas alguns relatos referem associação com hepatite C e parasitoses.<sup>(13,14)</sup>

No relato apresentado, foi descartada a manifestação da PUK, associada a quadro infeccioso. Tuberculose e doenças reumatológicas também não foram evidenciadas pelo reumatologista. O paciente do caso apresentava depressão, podendo, assim, os episódios recorrentes de herpes terem associação com o quadro de deficiência imunológica dele. O paciente respondeu muito bem ao tratamento, o que leva ao provável diagnóstico de PUK em conjunto com ceratite neurotrófica.

## REFERÊNCIAS

1. Karma A, Huhti E, Poukkula A. Course and outcome of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(4):467-72.
2. Fernandes SR, Singen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30(1):33-46.
3. Stern GA. Peripheral corneal disease. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: fundamentals, diagnostic, management.* 3rd ed. St Louis (MO): Elsevier; 2011. Cap. 3, p.339-52.
4. Ladas JG, Mondino BJ. Systemic disorders associated with peripheral corneal ulceration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11(6):468-71.
5. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(5):379-96.
6. Dana MR, 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):625-43.
7. Brown SI. What is Mooren's ulcer? *Trans Ophthalmol Soc U K (1962).* 1978 ;98(3):390-2.
8. Mondino BJ. Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology.* 1988;95(4):463-72.
9. Virasch VV, Brasington RD, Lubniewski AJ. Corneal disease in rheumatoid arthritis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editores. *Cornea: fundamentals, diagnostic, management.* 3rd ed. St Louis (MO): Elsevier; 2011.p.1117-32.
10. 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.
11. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, 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(4):492-513.
12. Oh JY, Kim MK, Wee WR. Infliximab for progressive peripheral ulcerative keratitis in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *Jpn J Ophthalmol.* 2011 ;55(1):70-1.
13. Gregory JK, Foster CS. Peripheral ulcerative keratitis in the collagen vascular diseases. *Int Ophthalmol Clin.* 1996;36(1):21-30.
14. Seino JY, Anderson SF. Mooren's ulcer. *Optom Vis Sci.* 1998;75(11):783-90.
15. Agarwal P, Singh D, Sinha G, Sharma N, Titiyal JS. Bilateral Mooren's ulcer in a child secondary to helminthic infestation of the gastrointestinal tract. *Int Ophthalmol.* 2012;32(5):463-6.

16. Neves RA, Rodriguez A, Power WJ, Muccioli C, Lane L, Belfort R Jr, et al. Herpes zoster peripheral ulcerative keratitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Cornea*. 1996;15(5):446-50.
17. Van Ort SR, Gerber RM. Topical application of insulin in the treatment of decubitus ulcers: a pilot study. *Nurs Res*. 1976;25(1):9-12.
18. Greenway SE, Filler LE, Greenway FL. Topical insulin in wound healing: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Wound Care*. 1999;8(10):526-8.
19. Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 2013;68(3):208-16.