



# Revista Mexicana de Oftalmología

www.elsevier.es



## ► Caso clínico

# Queratitis “en archipiélago” asociada a herpes zóster oftálmico. Reporte de un caso

*Archipelago keratitis and herpes zoster ophthalmicus. A case report*

Carlos Álvarez-Guzmán,<sup>1</sup> Alejandro Rodríguez-García<sup>2</sup>

1 Residencia en la Especialidad de Oftalmología, Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, TEC de Salud, Sistema Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, N. L., México

2 Servicio de Inmunología Ocular y Uveítis, Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, TEC de Salud, Sistema Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, N. L., México

## Palabras clave:

Queratitis en archipiélago, herpes zóster oftálmico, herpes, queratitis, epitelial, México

## ► Resumen

La queratitis epitelial (QE) herpética es la infección ocular más frecuente ocasionada por el virus herpes simple tipo 1, 2 y varicela zóster. En la mitad de los casos, la queratitis se puede manifestar de manera atípica como: ulceración marginal herpética, queratitis punteada superficial, múltiples microdendritas o queratitis “en archipiélago”. Se reporta un caso de queratitis “en archipiélago” asociada a herpes zóster oftálmico, con respuesta satisfactoria a terapia antiviral sistémica y antiinflamatoria. El reconocimiento temprano de formas atípicas de enfermedad ocular herpética, disminuye el riesgo de complicaciones oculares que pueden comprometer la visión y producir comorbilidades oculares a largo plazo.

## ► Abstract

*Herpetic epithelial keratitis is the most common eye infection caused by herpes simplex virus type 1 and 2, and varicella zoster virus. In as many as half of the cases, the keratitis may manifest in atypical presentations that include: marginal ulcers, multiple micro-dendrites, or “achipelago keratitis”. We report a case of “archipelago keratitis” associated with herpes zoster ophthalmicus, which responded to systemic antiviral and anti-inflammatory therapy. Early diagnosis of atypical herpetic ocular disease prevents scarring that can compromise vision and cause ocular comorbidities.*

## Keywords:

Archipelago keratitis, herpes zoster ophthalmicus, herpes, keratitis, epithelial, Mexico

## ► Introducción

La queratitis herpética es la causa infecciosa más importante de ceguera por daño corneal en países industrializados.<sup>1</sup> La queratitis epitelial (QE) es la forma más común de infección ocular ocasionada por el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1), constituye alrededor de un 80% del total de los casos.<sup>2</sup> El efecto citopático producido por la replicación viral en el epitelio corneal característico del VHS-1, se refleja clínicamente en forma de erosiones que coalescen formando úlceras dendríticas, que aunque son típicas de esta patología, sólo se manifiestan en el 50% de los casos.<sup>3</sup> Existen otras formas de presentación de la QE, tales como: la queratopatía punteada epitelial, la formación de múltiples microdendritas, las úlceras marginales, y rara vez, las úlceras geográficas o serpiginosas.<sup>4-7</sup>

Por otra parte, la infección a través de la rama oftálmica del nervio trigémino ( $V_1$ ) por reactivación del virus varicela zóster (VVZ), es conocido como herpes zóster oftálmico (HZO).<sup>8</sup> Clínicamente, aparecen vesículas cutáneas dolorosas, distribuidas a lo largo del dermatoma facial y en ocasiones, en la punta o ala de la nariz por afección de la rama naso-ciliar, llamado signo de Hutchison.<sup>9</sup> Cuando esto ocurre generalmente existen manifestaciones corneales, las cuales en orden de frecuencia son: queratitis punteada superficial, formación de seudodendritas e infiltrados estromales anteriores. Las seudodendritas se caracterizan por presentar bordes epiteliales elevados, ausencia de bulbos terminales, tienden a la infiltración estromal, no tiñen con fluoresceína y se ramifican en forma de medusa. Todas estas características ayudan a distinguirla de la dendrita verdadera por VSH-1.

Dentro de los reportes de formas de presentación atípica y poco frecuentes de la QE herpética, se encuentra una serie de apenas seis casos reportada por Gabison y colaboradores.<sup>10</sup> En estos casos, la enfermedad se inició con múltiples focos de erosiones epiteliales originados en el limbo esclero-corneal, distribuidos en un patrón radial y centrípeto, asociados a infiltrados numulares subepiteliales que asemejan la forma de un "archipiélago". Desde entonces, se acuñó el término queratitis "en archipiélago", para denotar a esta forma poco usual de la QE herpética. Todos los pacientes presentados por estos autores, tenían historia de herpes ocular, ya sea en forma de QE, erupción vesicular en el párpado ipsilateral o ambas. Dentro

de los estudios diagnósticos realizados a este grupo de pacientes, se encontró un resultado positivo para VHS en dos de seis pacientes, por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Ningún paciente en estos casos tuvo manifestaciones de HZO. La muestra de epitelio corneal en los casos positivos fue tomada dentro de la primera semana de síntomas; contrario a los casos negativos en donde se obtuvo hasta las tres semanas, cuando probablemente ya estaba establecida la fase inmune de la enfermedad sin presencia de virus. Finalmente, el tratamiento con valaciclovir oral, seguido de terapia con esteroides tópicos produjo mejoría en la totalidad de los casos.

El propósito de este reporte es compartir nuestra experiencia en cuanto al reto diagnóstico y al manejo que representó este caso clínico, que constituye una manifestación atípica y poco común de QE herpética por VHS asociada a HZO.

## ► Presentación del caso

Femenina de 82 años de edad, que acude a consulta oftalmológica por ojo rojo, lagrimeo y fotofobia intensa de una semana de evolución en el ojo izquierdo. Su historial médico incluía: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 de dos años de diagnóstico, hipercolesterolemia, síndrome depresivo mayor y neuropatía diabética. Al momento de la consulta se encontraba en tratamiento con metformina, trandolapril, verapamilo, lovastatina, furosemida, alendronato, hidrocodona, sertralina y zolpidem. La paciente refirió ser alérgica al ciprofloxacino y pergabalina.

Al examen oftalmológico se encontró una agudeza visual sin corrección de 20/30 en ojo derecho y 20/40 en el izquierdo, sin mostrar mejoría con efecto estenopéico. Al examen externo se observó la piel periocular sin lesiones, ni ganglios preauriculares o submandibulares palpables. El párpado superior izquierdo tenía secreciones secas, la conjuntiva mostró una hiperemia difusa moderada, la esclera no mostraba evidencia de inflamación (**Figura 1**).

En la córnea izquierda se apreciaron múltiples zonas de desepitelización focal en sacabocado en el estroma anterior, distribuidas en toda la superficie con un diámetro aproximado de 0.5 mm. En la región del limbo ínfero-temporal, se observó una erosión epitelial marginal de 2 x 2 mm. Ambos tipos de lesiones tiñeron positivamente con fluoresceína (**Figura 2**).

► **Figura 1.** Ojo izquierdo con ulceración marginal, focos de erosiones epiteliales en patrón radial centrípeto originados del limbo.



La estesiometría reveló pérdida profunda de la sensibilidad corneal en los cuatro cuadrantes en el mismo ojo izquierdo. No se observaron infiltrados inflamatorios estromales, ni precipitados retroqueráticos. La cámara anterior no mostró evidencia de inflamación alguna, y en el iris no se encontraron zonas de atrofia estromal o defectos de transluminación. El cristalino presentaba una opacidad nuclear de 1+ y la tonometría Goldman fue de 14 mmHg en ambos ojos. En el segmento posterior y la retina periférica no se observaron alteraciones patológicas OU.

Se realizó raspado corneal y se enviaron muestras para cultivo ordinario de bacterias y hongos, así como frotis para tinción de Gram y Giemsa, los cuales resultan negativos.

Se inició tratamiento profiláctico con moxifloxacino 0.5% tópico cada tres horas y tropicamida 0.5% cada seis horas en ojo izquierdo. A las 24 horas de seguimiento, se observó una erupción maculopapular, algunas de estas lesiones coalescentes en la región subciliar medial izquierda, puente y punta de la nariz (signo de Hutchinson), así como otras lesiones en fase vesicular. Hubo un aumento significativo del dolor punzante y las secreciones e hiperemia de la piel se agudizaron (**Figura 3**). En ese momento la exploración de pares craneales fue normal, así como la exploración de la sensibilidad de piel periocular.

Basándonos en los hallazgos clínicos existentes, se diagnosticó HZO con queratopatía dendriforme; se comenzó tratamiento a base de aciclovir 4 g/día vía oral, gel oftálmico de ganciclovir 0.5% cada cinco horas, prednisona 30 mg/día y paracetamol-tramadol 300/37 mg cada ocho horas.

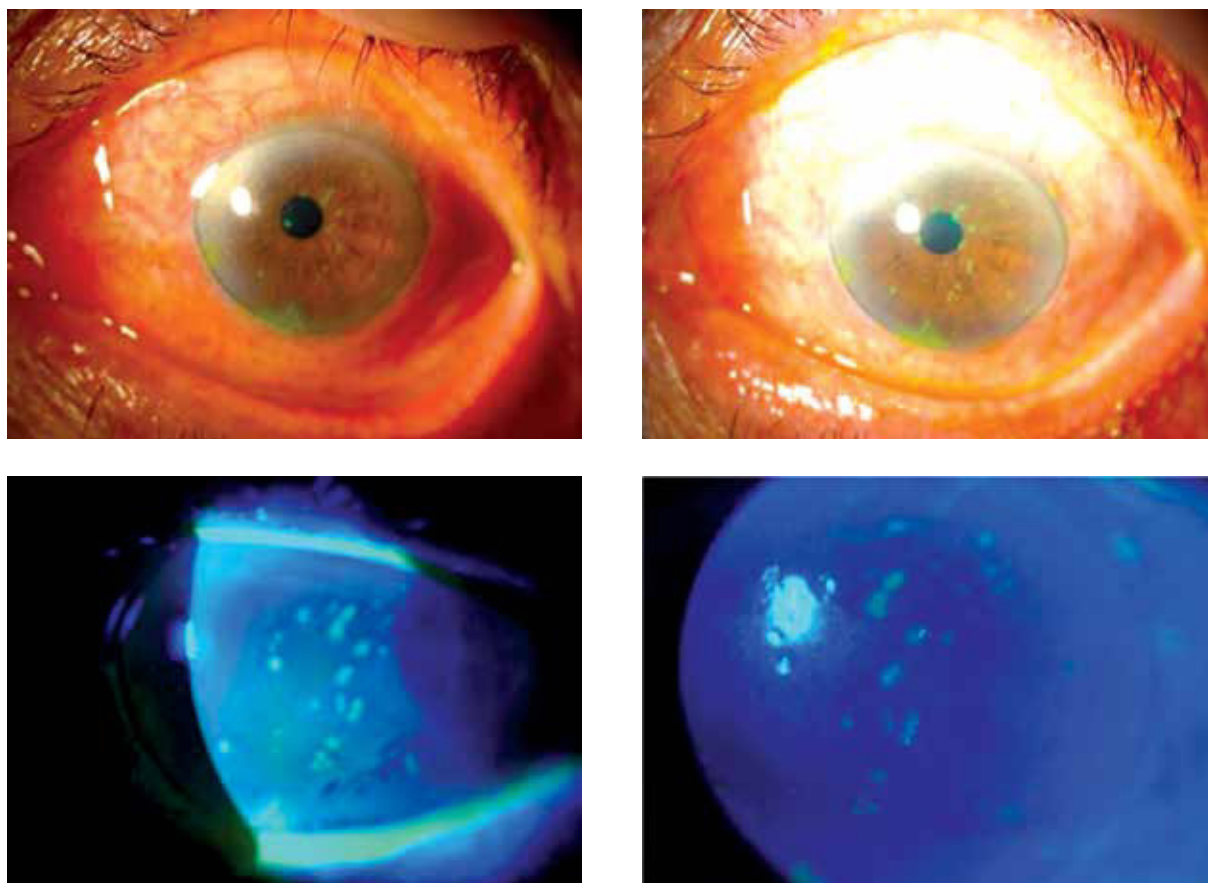
A las 48 horas, la agudeza visual del ojo izquierdo empeoró a 20/200, apareció una erupción eritematosa y vesicular notoria en el borde palpebral en la distribución del dermatoma de V<sub>1</sub> izquierdo, así como algunas lesiones en fase de costras en la punta de la nariz (**Figura 4**). En la córnea se formaron dendritas verdaderas de aproximadamente 4 mm en su diámetro mayor, a partir de los defectos epiteliales multifocales preexistentes. Además, se observó celularidad de 2+ en la cámara anterior del ojo izquierdo sin precipitados retroqueráticos. Se decide continuar con el mismo tratamiento; se adicionan 300 mg de gabapentina por la neuralgia trigeminal grave que experimentó la paciente.

Tres días después, se restituyó el epitelio por completo, por lo que se agregó acetato de prednisolona al 1% cada cuatro horas en el mismo ojo izquierdo. La uveítis se resolvió al sexto día al igual que las lesiones corneales. Las vesículas progresaron a costras y se continuó el tratamiento de aciclovir por 14 días en total, para después disminuir a dosis profilácticas de 800 mg al día por lo menos seis meses. La paciente ha continuado su seguimiento clínico en el extranjero, en donde vive y trabaja actualmente.

## ► Discusión

La queratitis herpética en toda su gama de manifestaciones constituye una entidad que debe ser diagnosticada tempranamente, debido a las

► **Figura 2.** Tinción con fluoresceína de la úlcera marginal y los focos de erosiones epiteliales.



comorbilidades que pueden conllevar a la pérdida visual si no se trata tanto la infección, como la inflamación asociada. En estudios epidemiológicos específicos de QE herpética, se calcula que su incidencia anual es de 15 a 20 por cada 100 000 personas.<sup>11,12</sup> Por su parte, el HZO causado por un miembro de la familia del herpes (VVZ) causa complicaciones oculares en casi 70% de los casos,<sup>13</sup> y esto, es particularmente importante considerando que la incidencia aumenta en adultos mayores, estados de inmunosupresión y malignidad.<sup>14</sup>

Ambas entidades se pueden presentar simultáneamente y es aquí donde los estudios de biología molecular diagnóstica, como el PCR, tienen la utilidad para distinguirlos. En el caso expuesto hubiera sido deseable procesar una muestra para PCR, de tal manera que hubiera confirmado si se trató de HZO con manifestación temprana en forma de QE multifocal o si coexistió la presencia de

VHS-1 en forma de queratitis “en archipiélago”. Este tipo de pruebas se encuentran actualmente disponibles en México y con técnicas de PCR *multiplex*, en donde la ventaja es que en una sola muestra se pueden identificar de forma simultánea VHS-1, VHS-2, VVZ, virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) y herpes virus tipo 6.

Los diagnósticos diferenciales en la queratitis multifocal epitelial son diversos. Dentro de las causas infecciosas tenemos a la conjuntivitis adenovirales que suelen ser bilaterales, asociadas a epidemias, con reacción folicular marcada y síntomas respiratorios.<sup>15</sup> Por otra parte, la queratitis marginal por *Staphylococcus* se caracteriza por la respuesta inmune al antígeno del estafilococo, generalmente se presenta con un defecto epitelial tardío o inexistente, blefaritis asociada, infiltrado subepitelial circular y tiene preferencia por los meridianos 2, 4, 8 y 10 horas, esto es relevante ya que



► **Figura 3.** Aparición de vesículas en párpado superior y punta de la nariz, 24 horas después de la queratitis.



muchas veces se confunden y los tratamientos son diametralmente opuestos.<sup>16</sup> Con menor frecuencia se encuentran los infiltrados numulares causados por EBV y los casos de microsporidiosis.<sup>17</sup> Dentro de las causas no infecciosas podemos mencionar la queratopatía punteada superficial de Thygeson, caracterizada por infiltrados inflamatorios granulares epiteliales, elevados que retienen fluoresceína; sin embargo no incluye a la ulceración marginal periférica y sana espontáneamente sin evidencia de cicatrización.

El caso expuesto representa una forma atípica de presentación de la QE herpética asociada a HZO. El nombre de queratitis “en archipiélago” fue propuesto por Hoang, a partir de la presentación de una serie de seis casos. La ulceración corneal periférica con infiltrado estromal adyacente y focos de queratitis superficial dispuestos en un patrón linear centrípeto que recuerda la forma de un archipiélago, son características esenciales para el diagnóstico de la queratitis “en archipiélago”, la cual es una forma recurrente de QE que de primera

► **Figura 4.** Fase de costra de las vesículas y aumento de inflamación, 48 horas después de terapia antiviral.



instancia resulta difícil reconocer. De la misma manera, la úlcera marginal herpética representa un reto diagnóstico y terapéutico, cuando está asociada a focos de erosiones epiteliales como en el caso presentado.

Dentro de los tratamientos antivirales tenemos actualmente disponible al aciclovir, que al inhibir selectivamente a la timidin quinasa viral, afecta la replicación viral sin dañar el metabolismo normal de las células epiteliales sanas.<sup>18</sup> El tratamiento en formas epiteliales puede ser tópico aplicado cinco veces al día hasta que sane el epitelio, después tres veces al día por tres días y suspenderlo.<sup>19</sup> Las dosis de aciclovir en la pauta oral es de 2 g/día para infecciones causadas por VHS y de 4 g/día para HZO,<sup>20</sup> siempre dividido en cinco tomas al día, debido a la corta vida media del antiviral. Es muy importante que cuando el epitelio se encuentre íntegro, se empiece la terapia corticoidea tópica para modular la reacción inmune y no afectar la transparencia corneal; asimismo en el caso de HZO, iniciar la terapia con esteroides orales para evitar la neuralgia posherpética, la cual resulta una complicación con grandes consecuencias para el paciente.<sup>21</sup>

## ► Conclusiones

El presente caso tiene la intención de recordar que existen formas atípicas de presentación de herpes ocular que se deben tomar en cuenta, aunque raras, son de suma importancia para un tratamiento



adecuado y evitar un diagnóstico tardío con consecuencias que causen pérdida visual.

## ► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## ► Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001;20:1-13.
2. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 2005;112(5):888-895.
3. Colin J. Atteintes herpétiques. In: Offret H, ed. *Œet virus*. Paris: Masson; 2000. p. 221-244.
4. Tabery HM. Epithelial changes in early primary herpes simplex virus keratitis. Photomicrographic observations in a case of human infection. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(6):706-709.
5. Wilhelmus KR. The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:505-532.
6. Remeijer L, Osterhaus A, Verjans G. Human herpes simplex virus keratitis: The pathogenesis revisited. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12(4):255-585.
7. Sundmacher R. *Atlas of Herpetic Eye Disease*. USA: Springer; 2009.
8. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25(1):77-96.
9. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. London: Butterworth Heinemann; 1989. p. 101-105.
10. Gabison EE, Alfonsi N, Doan S, et al. Archipelago keratitis a clinical variant of recurrent herpetic keratitis? *Ophthalmology* 2007;114:2000-2005.
11. Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, et al. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989;107(8):1155-1159.
12. Mortensen KK, Sjolie AK. Keratitis dendritica. An epidemiological investigation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57(5):750-754.
13. Strommen GL, Pucino F, Tight RR, et al. Human infection with herpes zoster: Etiology, pathophysiology, diagnosis, clinical course and treatment. *Pharmacotherapy* 1988;8(1):52-68.
14. Rogers RS 3rd, Tindall JP. Geriatric herpes zoster. *J Am Geriatr Soc* 1971;19:495-504.
15. Shenk T. Adenoviridae. In: Fields B, Knipe D, Howley P (editors). *Fields virology*, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 2111-2148.
16. Kaufman HE, Rayfield MA. Viral conjunctivitis and keratitis: herpes simplex virus. In: Kaufman H (editor). *The cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988. p. 454-459.
17. Sharma S, Das S, Joseph J, et al. Microsporidial keratitis: need for increased awareness. *Surv Ophthalmol* 2011;56:1-22.
18. The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339(5):300-306.
19. Hoh HB, Hurley C, Claoue C, et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicenter study. *Br J Ophthalmol* 1996;80:140-143.
20. The Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol* 2000;118(8):1030-1036.
21. Karbassi M, Raizman MB, Schuman JS. Herpes zoster ophthalmicus. *Surv Ophthalmol* 1992;36:395-410.