



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA  
EN MÉXICO, I. A. P.**

**“HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA**

**“QUERATITIS ULCERATIVA  
PERIFÉRICA”**

**P R E S E N T A**

**DRA. KARINA SOTO ORTIZ**

## **TUTOR DE TESIS**

**DRA. LUZ PATRICIA NAVARRO LÓPEZ**

**Médico adscrito del servicio de  
Enfermedades Inflamatorias Oculares**

## **COTUTOR**

**DR. ABELARDO RODRÍGUEZ REYES**

**Jefe del Servicio de Patología Ocular**

## **VOCALES**

**DRA. MAGDALENA GARCÍA HUERTA**

**DRA. EDNA UGUETTE ANGEL MUÑOZ**

**DR. GUILLERMO DE WIT CARTER**

# AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES,

Quienes han estado conmigo siempre, a pesar de la distancia, que me han impulsado a seguir adelante en los momentos de debilidad, porque sin su apoyo y sin su amor, no sería lo que soy, ni estaría en dónde estoy.

A MI HERMANA,

Por su cariño y por su apoyo, por la paciencia, y su ayuda. Por ser fuente de inspiración de disciplina.

AL RESTO DE MI FAMILIA,

Que siempre han estado ahí para festejar los triunfos, y para amortiguar las penas.

A MIS AMIGOS,

Por hacerme sentir en casa, por convertirse en familia, por todas las risas y las lágrimas, por cada experiencia compartida, por el aprendizaje.

GRACIAS!!!



# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
HISTOPATOLOGÍA.....	3
INMUNOLOGÍA.....	4
PAPEL DEL COMPLEMENTO Y LOS MECANISMOS	
INMUNES INNATOS EN LA QUP .....	5
INMUNIDAD MEDIADA POR	
CÉLULAS T ADAPTADAS .....	6
FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS EN LA QUP .....	8
CITOCINAS Y QUIMIOCIAS.....	9
FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS CORNEALES .....	9
MODULACION INMUNOLÓGICA .....	10
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	11
TRATAMIENTO MÉDICO.....	12
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	14
ANEXOS .....	15
BIBLIOGRAFIA .....	17

# QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA

## INTRODUCCIÓN

La QUP incluye un grupo de enfermedades inflamatorias corneales cuya vía final común es el adelgazamiento corneal periférico. Es una lesión destructiva de forma anular, del estroma corneal asociado con un defecto epitelial, y degradación estromal, y la presencia de células inflamatorias.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>

Las enfermedades vasculares de la colágena /vasculitis son responsables de aproximadamente la mitad de las causas de QUP no infecciosa.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup> asociándose frecuentemente escleritis necrotizante. La QUP es una enfermedad de la colágena, como la Artritis Reumatoide o Lupus Eritematoso Sistémico, que pueden reflejar el daño potencial letal de una vasculitis sistémica. La QUP puede ser el primer signo de vasculitis necrotizante sistémica en pacientes con granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, poliangiitis microscópica o síndrome de Churg Strauss.

La artritis reumatoide afecta 3% de la población adulta, y el 25% desarrollará involucro ocular<sup>i</sup>, como queratoconjuntivitis sicca, epiescleritis y escleritis, queratitis ulcerativa periférica, lesiones coroideas y vasculitis retiniana.

Las úlceras en la artritis reumatoide usualmente se localizan inferiores y no se acompañan de hiperemia o vascularización, pueden ser indolentes o progresar hasta la perforación.<sup>ii</sup> Un pequeño porcentaje presentan escleritis necrotizante y queratitis ulcerativa periférica severa, lo que puede resultar en perforación y destrucción del globo ocular, a menos de que sean tratados con inmunosupresión sistémica.<sup>iii,iv</sup>

La presencia de escleritis necrotizante y queratitis ulcerativa periférica, en el curso de la artritis reumatoide, pueden reflejar la presencia de vasculitis sistémica, potencialmente letal. Hay estudios que reportan una disminución en la expectativa de vida en pacientes con estas manifestaciones oculares, y se confirma la relación con la aparición de lesiones vasculíticas en el corazón, cerebro, intestino y pulmón.<sup>v,vi,vii,viii</sup>

La edad de presentación promedio es de 63 años con predominio del sexo femenino 3:1, la duración de la artritis reumatoide antes de la escleritis necrotizante o la queratitis ulcerativa periférica es de aproximadamente 14 años, aunque ocasionalmente puede ser el primer signo de AR. En estos pacientes podemos encontrar títulos elevados de factor reumatoide en el 80%, complejos inmunes circulantes en el 100%, anticuerpos antinucleares en el 67% y crioglobulinas en el 29%. El proceso es bilateral en córnea en el 58% y en esclera en 50%. La escleritis necrotizante puede asociarse a QUP en un 25%. La QUP puede asociarse a escleritis simple en 56%.<sup>ix</sup>

- 
- <sup>i</sup> Koffler D. The immunology of rheumatoid diseases. Clin Symp Ciba 1979;31:21-5.
- <sup>ii</sup> Eifferman RA, Carothers DJ, Yankeelov JA. Peripheral rheumatoid ulceration and evidence for conjunctival collagenase production. Am J Ophthalmol 1979; 87:703-709.
- <sup>iii</sup> Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Ophthalmology 1984;91:1253-63.
- <sup>iv</sup> Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. Surv Ophthalmol 1991; 35:369-85.
- <sup>v</sup> Vollersten RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. Medicine 1986; 65:365-74.
- <sup>vi</sup> Mc Gavin DDM, Williamson J, Forrester JV, et al. Epiescleritis and scleritis. Br J Ophthalmol 1967;60:192-226.
- <sup>vii</sup> Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. Br J Ophthalmol 1976;60:163-91.
- <sup>viii</sup> Jones P, Jayson MIV. Rheumatoid arthritis of the eye. Proc Roy Soc Med 1973;66:1161-3
- <sup>ix</sup> Messmer E, Foster CS. Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis –medical and surgical management – Cornea 1995; 14:408-416.

## HISTOPATOLOGÍA

En el estudio histopatológico se encuentra infiltrado mononuclear y neutrofilia. Puede encontrarse también microangiopatía con necrosis fibrinoide o formación de granulomas, así como depósitos de IgA, IgG, IgM, C3 y C4. Y en todos los pacientes con QUP se encuentra vasculitis, perivasculitis y/o depósitos inmunes vasculares, lo que se encuentra también en pacientes con escleritis necrotizante en un 83%.<sup>9</sup>

## INMUNOLOGÍA

La córnea periférica tiene características morfológicas e inmunológicas distintas que la predisponen a reacciones inflamatorias. El limbo y la córnea periférica se nutren de las arcadas capilares que se extienden sólo aproximadamente 0.5mm en córnea clara. El involucro de este aporte sanguíneo con inflamación local o sistémica puede resultar en el reclutamiento de mediadores de inflamación, necrosis periférica corneal y ulceración secundaria a la liberación de enzimas colagenolíticas y proteolíticas. La arquitectura vascular del limbo, así como la densidad de las fibras de colágena en la córnea periférica permiten que la IgM, C1 y otras moléculas de alto peso molecular y los complejos inmunes se depositen en el limbo y córnea periférica. Además los canales de los linfáticos subconjuntivales que acompañan a los capilares límbicos proveen el brazo aferente del sistema inmune, facilitando el tráfico de antígenos y células presentadoras de antígenos a los órganos linfáticos locales, como los nódulos linfáticos. Así, el limbo y la conjuntiva adyacente sirven como reservorio de varias células efectores del sistema inmune y de citocinas pro-inflamatorias. Error! Bookmark not defined.

Los mecanismos inmunológicos desencadenados por la formación de complejos antígeno-anticuerpo, atraen neutrófilos con sus enzimas colagenolíticas y proteolíticas que destruyen la córnea y esclera.

Además respuestas mediadas por células T son probablemente importantes en la inflamación escleral necrotizante. Las ulceraciones corneales estériles pueden desarrollarse cuando hay un desequilibrio entre las metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores titulares, lo que ocurre particularmente en pacientes con AR y queratoconjuntivitis sicca.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup> Las metaloproteinasas son producidas por una variedad de células, incluyendo células epiteliales, fibroblastos y células inflamatorias. Son inducidas por citocinas proinflamatorias especialmente IL-1 y TNF alfa.<sup>i, ii</sup>

## **PAPEL DEL COMPLEMENTO Y LOS MECANISMOS INMUNES INNATOS EN LA QUP**

Los antígenos y los complejos inmunes depositados en tejidos reaccionan con los anticuerpos para producir una respuesta inflamatoria mediada por el sistema del complemento, la mayoría de las IgG e IgM en su porción Fc interactúan con la globulina C1q que es el primer componente de la vía clásica del complemento; la córnea periférica contiene niveles elevados de C1 5 veces mayores que la córnea central. Esta diferencia de concentración probablemente debida al gran tamaño molecular de C1 y la inhabilidad de difundir más centralmente.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>

Los complejos inmunes séricos en pacientes con enfermedades de la colágena y con infecciones bacterianas y virales una vez depositados en el limbo y

córnea, generan una serie de eventos que llevan a pequeños polipéptidos (C3a y C5a) que tienen actividad quimiotáctica. C3a activa selectivamente a los eosinófilos, los cuales activan a los neutrófilos a través de IL-8, C3a y C5a, los que estimulan la liberación de histamina de los basófilos y mastocitos, degranulación de aminas vasoactivas y TNF- $\alpha$  aumentando la permeabilidad vascular y la migración transendotelial de células fagocíticas. La reacción final del complemento C56789 lisa las membranas celulares y se cree es la responsable de la destrucción del estroma.

Brown consideró a las células plasmáticas encontradas en la conjuntiva adyacente como una fuente de enzimas colagenolíticas y proteolíticas.

Foster et al. hace años demostró que los infiltrados de neutrófilos y macrófagos eran las principales fuentes de enzimas ulcerativas. Se ha propuesto que la atracción de los neutrófilos y macrófagos no pueden fagocitar la célula blanco y liberan así enzimas colagenolíticas proteolíticas “ fagocitosis frustrada”Error! Bookmark not defined.

## **INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS T ADAPTADAS**

La evidencia de que la inmunidad mediada por células participa en la ulceración corneal se vio en un estudio con 6 pacientes que demostraron una inhibición positiva de macrófagos a los antígenos corneales presentados a los linfocitos en pacientes con úlcera de Mooren.

Fauci demostró que hay una disminución sistémica en el número de células supresoras, especialmente aquellas que procesan el receptor para IgG, relativo al número de células T cooperadoras en úlcera de Mooren y QUP y en varias enfermedades de la colágena.

El papel de las células Th1 en la inmunopatogénesis ocular están involucradas las linfocinas Th1 (IFN- $\gamma$  , IL-2 y TNF- $\alpha$ ) en la génesis temprana de la autoinmunidad órgano específica, incluyendo la ocular. El patrón de citocinas Th2 se cree está involucrado.

Las enfermedades oculares helmínticas, como la queratitis por oncocercarias, se han asociado a linfocitos Th2.

Los mecanismos mediados por células T juegan un papel importante en los síndromes vasculíticos como lo han demostrado múltiples estudios con la expansión clonal de células T en focos inflamatorios, reconociendo un antígeno relevante. La gran expresión en pacientes con Granulomatosis de Wegener correlacionados con la actividad de la enfermedad. La activación de los linfocitos T requiere de dos señales: una a través de los receptores T y una señal coestimuladora que involucra B-7 (CD80, CD86) familias de moléculas de CPA que interactúan con CD28 y CTLA-4 (CD152) que son receptores de células T maduras. La ausencia de CD28, un hallazgo inusual de las Células T maduras se correlaciona con la regulación a la alta de B7.1 y B7.2 en las

células T en pacientes con Granulomatosis de Wegener y con la progresión extraarticular de la artritis reumatoide. Más del 50% de los CD4 en pacientes con AR carecen de la molécula CD28. Una disregulación en la coestimulación puede llevar a una autorreactividad aumentada de las enfermedades mediadas por células T. Estudios recientes investigan cual es el mecanismo en el desarrollo de QUP en AR.

## **FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS EN LA QUP**

La córnea contiene una gran variedad de inmunoglobulinas que difunden en los vasos límbicos. La concentración de IgG e IgA se correlaciona con los valores séricos. IgM sin embargo se encuentra en mayor concentración en la córnea periférica.

El papel de los inmunocomplejos fue confirmado por Jakobiec et al quienes mostraron que el Factor reumatoide e IgG pueden depositarse en la córnea periférica y producir inflamación y ulceración en la hipersensibilidad tipo III.

En 1969, se encontraron anticuerpos circulantes en el epitelio corneal humano en pacientes con úlcera de Mooren .

Berkowitz et al <sup>iii</sup> más tarde confirmó estos hallazgos demostrando la presencia de complejos inmunes en varios pacientes con úlcera de Mooren.

Otros estudios en pacientes con úlcera de Mooren no solo mostraron anticuerpos circulantes en la conjuntiva y epitelio corneal, sino también inmunoglobulinas y complemento adyacentes a la úlcera.

Se han encontrado anticuerpos contra los antígenos corneales en pacientes con QUP, Wegener, y Artritis reumatoide.

### **CITOCINAS Y QUIMIOCINAS**

Las citocinas Th1 (IFN- $\gamma$  y IL-2) han estado implicadas en la destrucción local, daño a órganos específicos, condiciones autoinmunes incluyendo la QUP. La regulación a la alta de las citocinas Th1 ha mostrado estar particularmente asociada con destrucción tisular mediada por células T. Varios estudios en ratones con vasculitis inducida experimentalmente mostraron niveles elevados de IL-4 e IL-6, lo que sugiere la función de Th2 y sus citocinas en la fase temprana de la autoinmunidad sistémica.

### **FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS CORNEALES EN LA QUP**

Todos los tipos celulares encontrados en las úlceras corneales como fibroblastos, células endoteliales de capilares, macrófagos/monocitos y PMN son capaces de producir enzimas que inician la degradación de la colágena de tipo I. La colagenasa se localiza solo en las porciones del estroma de las úlceras corneales.

La cantidad de colagenasa producida por los fibroblastos está regulada por las citocinas. En las córneas afectadas con QUP, existe un desequilibrio local entre las colagenasas específicas (MMP-1) producidas por los queratocitos o los macrófagos infiltrados. Estos estudios sugieren que este desequilibrio es responsable de la queratolisis. Se ha encontrado una producción anormal de MMP-2.

El hallazgo de que la QUP está asociada con la expresión aberrante del antígeno HLA clase II en el epitelio corneal y los queratocitos en el área de la úlcera y vasculitis de la conjuntiva adyacente ha sugerido que el proceso destructivo representa una respuesta celular aberrante mediada por MMPs.

## **MODULACION INMUNOLÓGICA**

Los esteroides sistémicos son el tratamiento más usado en el manejo de la QUP, pero solos son incapaces de detener la progresión de la enfermedad autoinmune sistémica. Entre los inmunosupresores se han propuesto como alternativas de tratamiento la ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina y ciclosporina.

El uso de ciclosporina A en la Artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias severas oculares y en las queratoplastías de alto riesgo han sugerido a la ciclosporina como el inmunosupresor inicial de elección en casos idiopáticos o no asociados con vasculitis sistémicas.

- 
- <sup>i</sup> Li D-Q, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res*; 2001;73:449-459. 17
- <sup>ii</sup> Li D-Q, Shang TY, Kim HS, et al. Regulated expression of collagenases MMP-1,8,13 and stromelysins MMP-3,10,11 by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2928-2936.
- <sup>iii</sup> Berkowitz PJ, Arentsen JJ et al. Presence of circulating immune complexes in patients with peripheral corneal disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 242-245.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las enfermedades inmunes que involucran la córnea periférica y el limbo incluyen la QUP, la úlcera de Mooren y la degeneración marginal de Terrien. Además habría que descartar las causas infecciosas.<sup>i</sup>

La úlcera de Mooren puede ser difícil de diferenciarse de la QUP asociada a enfermedades de la colágena vascular, sin embargo el dolor ocular extremo, la ausencia de involucro escleral, el típico involucro de la periferia corneal y la ausencia clínica de hallazgos sistémicos hacen el diagnóstico clínico<sup>ii, i, iii</sup>

Ver anexo

---

<sup>i</sup> Dana MR, Qian Ying, Hamrah Pedram. Twenty-five-year panorama of corneal immunology. *Cornea* 2000; 19(5):625-243.

<sup>ii</sup> Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:379-391.

<sup>iii</sup> Wagoner MD, Islam SI, Riley F. Intracorneal hematoma in Mooren Ulceration. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 251-253.

## TRATAMIENTO MÉDICO

Se recomiendan los AINE's, corticoesteroides e inmunosupresores, sin embargo algunos pacientes aún con AINE's o esteroides progresan. Se ha reportado que los pulsos de metilprednisolona pueden ayudar a dosis inmunosupresoras (0.5 – 1g)<sup>i</sup>.

También se usan corticoesteroides orales, a razón de 20-60mg/día en combinación con quimioterapia inmunosupresiva en casos de inflamación y progresión de alto grado, disminuyendo la dosis de los esteroides al comenzar el efecto del inmunosupresor.

Aunque en algunos estudios se recomienda la ciclosporina como primera elección, en el estudio de Messmer y Foster la ciclofosfamida fue el agente más efectivo (50%), metotrexate en 38% y ciclosporina oral en 6%.<sup>10</sup>

Se ha empleado también el infliximab, antagonista del TNF alfa, el cual estimula la producción de metaloproteinasas de la matriz, las que son responsables de la disolución de la membrana basal del epitelio corneal y estroma en QUP.<sup>ii</sup>

Otro inhibidor del TNF alfa, etanercept, ha sido efectivo en el tratamiento de EN y QUP.<sup>iii</sup> Aparentemente estos medicamentos son más seguros que la ciclofosfamida, pero tienen un riesgo más incrementado de infecciones oportunistas.

Se usan también los corticoesteroides tópicos además del tratamiento sistémico. Así mismo se ha reportado el uso exitoso en algunos casos, de ciclosporina tópica.

---

<sup>i</sup> Meyer PAR, Watson PG, Franks W, Dubord P. Pulsed immunosuppressive therapy in the treatment of immunologically induced corneal and scleral disease. *Eye* 1987; 1:487-95.

<sup>ii</sup> Thomas JW, Plugfelder SC. Therapy of Progressive Rheumatoid Arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea* 2005; 24: 742-744.

<sup>iii</sup> Hernández Illas M, Tozman E, Fulcher S, et al. Treatment of sterile corneal/scleral ulceration with etanercept. *Eye Contact Lens*, 2004; 30:20-5

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En QUP se realiza debridación de la úlcera, resección conjuntival, aplicación de cianoacrilato o tarsorrafia, así como queratoplastías lamelar o penetrante.

En el rechazo del injerto corneal se asocia la recurrencia de la QUP, y ausencia de inmunosupresión.

La resección conjuntival resulta lógica dada la presencia de colagenasas en la conjuntiva limbal. En la úlcera de Mooren también se realiza resección conjuntival con éxito.<sup>i</sup> También se ha realizado conjuntivectomía en adelgazamiento reumatoideo, queratitis por rosácea y quemaduras térmicas.<sup>ii</sup>

El procedimiento puede estimular las antiproteasas séricas como la alfa-macroglobulina, vía el área de sangrado, también puede eliminar la proximidad de la conjuntiva y córnea (se sugiere que la proximidad del epitelio y tejido mesenquimatoso aumentan la producción de colagenasas<sup>iii</sup>).

En EN se llega a hacer esclerectomía y parche escleral; estos procedimientos concomitantes a la inmunosupresión detienen la progresión de la pérdida de tejido.

La agudeza visual es estable o mejora en el 68% de los pacientes con QUP y en el 83% de los pacientes con EN.<sup>9</sup>

---

<sup>i</sup> Brown SI. Mooren's ulcer: histopathology and proteolytic enzymes of adjacent conjunctiva. Br J Ophthalmol 1975; 59-670.

<sup>ii</sup> Wilson FM, Grayson M, Ellis FD. Treatment of peripheral corneal ulcers by limbal conjunctivectomy. Br J Ophthalmol 1976; 60:713.

<sup>iii</sup> Grillo HC, Gross J. Collagenolytic activity during mammalian wound repair. Dev. Biol. 1967;15:300.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Oculares

Microbianas

Bacterianas (Staphylococcus, Streptococcus, Gonococcus, Moraxella, Haemophilus)

Virales (Herpes simplex, herpes zoster)

Acanthamoeba

Fúngicas

Úlcera de Mooren

Traumática o postquirúrgica

Degeneración marginal de Terrién

Queratopatía por exposición

Acné rosácea

## Sistémicas

### Microbianas

Bacterianas (Tuberculosis, sífilis, gonorrea, borreliosis)

Viral (Varicela zoster, SIDA, hepatitis C)

Helminitiasis

Artritis Reumatoide

Lupus Eritematoso Sistémico

Granulomatosis de Wegener

Poliarteritis nodosa

Esclerosis sistémica progresiva y escleroderma

Síndrome de Sjögren

Síndrome de Behcet

Sarcoidosis

Enfermedad inflamatoria intestinal

Deficiencia de alfa 1 anti-tripsina

Pioderma gangrenoso

Malignidad

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Koffler D. The immunology of rheumatoid diseases. Clin Symp Ciba 1979;31:21-5.
- <sup>2</sup> Eifferman RA, Carothers DJ, Yankeelov JA. Peripheral rheumatoid ulceration and evidence for conjunctival collagenase production. Am J Ophthalmol 1979; 87:703-709.
- <sup>3</sup> Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Ophthalmology 1984;91:1253-63.
- <sup>4</sup> Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. Surv Ophthalmol 1991; 35:369-85.
- <sup>5</sup> Vollersten RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. Medicine 1986; 65:365-74.
- <sup>6</sup> Mc Gavin DDM, Williamson J, Forrester JV, et al. Epiescleritis and scleritis. Br J Ophthalmol 1967;60:192-226.
- <sup>7</sup> Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. Br J Ophthalmol 1976;60:163-91.
- <sup>8</sup> Jones P, Jayson MIV. Rheumatoid arthritis of the eye. Proc Roy Soc Med 1973;66:1161-3
- <sup>9</sup> Messmer E, Foster CS. Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis –medical and surgical management – Cornea 1995; 14:408-416.
- <sup>10</sup> Li D-Q, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. Exp Eye Res; 2001;73:449-459.

- <sup>11</sup>LI D-Q, Shang TY, Kim HS, et al. Regulated expression of collagenases MMP-1,8,13 and stromelysins MMP-3,10,11 by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2928-2936.
- <sup>12</sup>Berkowitz PJ, Arentsen JJ et al. Presence of circulating immune complexes in patients with peripheral corneal disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 242-245.
- <sup>13</sup> Dana MR, Qian Ying, Hamrah Pedram. Twenty-five-year panorama of corneal immunology. *Cornea* 2000; 19(5):625-243.
- <sup>14</sup> Messmer EM, Foster CS. Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:379-391.
- <sup>15</sup> Wagoner MD, Islam SI, Riley F. Intracorneal hematoma in Mooren Ulceration. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 251-253.
- <sup>16</sup>Meyer PAR, Watson PG, Franks W, Dubord P. Pulsed immunosuppressive therapy in the treatment of immunologically induced corneal and scleral disease. *Eye* 1987; 1:487-95.
- <sup>17</sup> Thomas JW, Plugfelder SC. Therapy of Progressive Rheumatoid Arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea* 2005; 24: 742-744.
- <sup>18</sup> Hernández Illas M, Tozman E, Fulcher S, et al. Treatment of sterile corneal/scleral ulceration with etanercept. *Eye Contact Lens*, 2004; 30:20-5
- <sup>19</sup> Brown SI. Mooren´s ulcer: histopathology and proteolytic enzymes of adjacent conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1975; 59-670.
- <sup>20</sup> Wilson FM, Grayson M, Ellis FD. Treatment or peripheral corneal ulcers by limbal conjunctivectomy. *Br J Ophtalmol* 1976; 60:713.
- <sup>21</sup> Grillo HC, Gross J. Collagenolytic activity during mammalian wound repair. *Dev. Biol.* 1967;15:300.