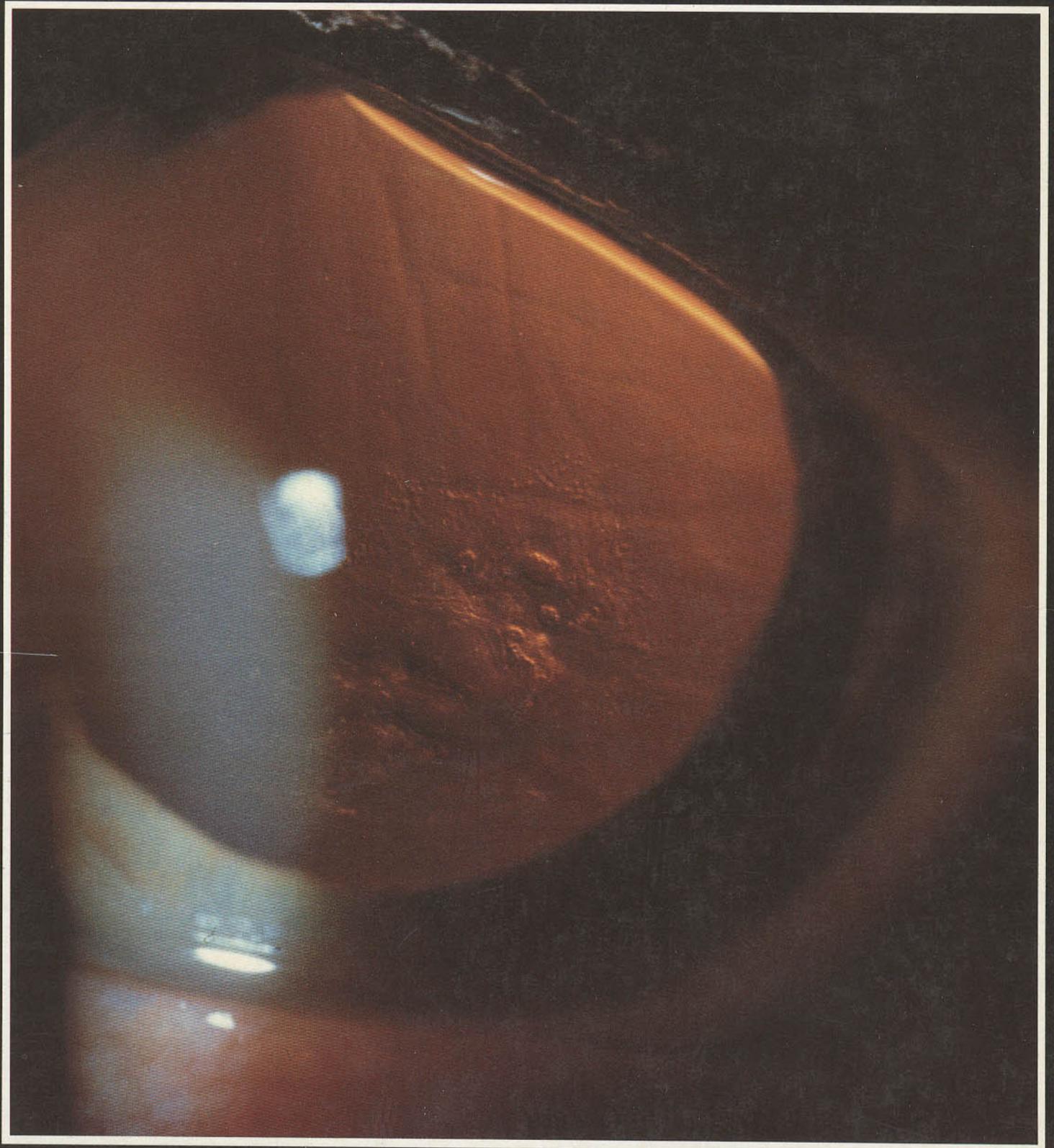


# Distrofias corneales

Dr. Tomás Martí Huguet



# Distrofias corneales

**Dr. Tomás Martí Huguet**

Médico adjunto, Servicio de Oftalmología

En colaboración con:

**Dr. Manuel Quintana Casany**

Jefe del Servicio de Oftalmología

**Dra. Marta Carreras Plan**

Médico adjunto, Servicio de Anatomía Patológica

**Josep Torras Sanvicens**

Médico residente, Servicio de Oftalmología

Hospital «Prnceps d' Espanya»

Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge

Hospitalet de Llobregat. Barcelona

# Distrofias corneales

## Índice

Página

|  |    |
|--|----|
| <b>Introducción</b> .....  | 7  |
| <b>Distrofias epiteliales</b>                                      |    |
| El epitelio corneal .....  | 9  |
| Distrofia de la membrana basal epitelial .....                     | 10 |
| Distrofia de Meesmann .....  | 11 |
| Córnea verticillata .....  | 13 |
| Diagnóstico diferencial de las distrofias epiteliales .....        | 13 |
| <b>Distrofias de la membrana de Bowman</b>                         |    |
| La membrana de Bowman .....  | 15 |
| Distrofias de la membrana limitante anterior .....                 | 16 |
| Distrofia de Reis-Bücklers .....                                   | 16 |
| Distrofia de la membrana anterior .....                            | 16 |
| (Grayson-Wilbrant)   |    |
| Distrofia en panal de abeja (Thiel-Behnke) .....                   | 16 |
| Amiloidosis subepitelial corneal primaria .....                    | 19 |
| <b>Distrofias estromales</b>                                       |    |
| El estroma corneal .....   | 20 |
| Distrofia reticular .....  | 20 |
| Distrofia granular y distrofia granular-reticular (Avellino) ..... | 26 |
| Distrofia macular .....  | 29 |
| Distrofia estromal cristalina hereditaria (Schnyder) .....         | 34 |
| Otras distrofias estromales .....                                  | 36 |
| Distrofia amorfa posterior .....                                   | 36 |
| Distrofia punteada .....   | 37 |
| Distrofias pre-Descemet .....                                      | 37 |
| Distrofia estromal congénita hereditaria .....                     | 38 |

**Índice**

Página

**Distrofias endoteliales**

|  |    |
|--|----|
| El endotelio corneal .....                       | 38 |
| Distrofia endotelial de Fuchs .....              | 39 |
| Distrofia polimorfa posterior .....              | 42 |
| Distrofia endotelial congénita hereditaria ..... | 43 |

**Otras enfermedades corneales  
de carácter distrófico**

|   |    |
|---|----|
| Queratocono, Queratoglobo y Degeneración marginal pelúcida .... | 45 |
| Nervios corneales prominentes .....                             | 50 |
| Queratopatía asociada a la aniridia .....                       | 53 |
| Deficiencia de LCAT y enfermedad del «ojo de pez» .....         | 55 |
| Cistinosis del adulto .....                                     | 57 |

**Apéndice:**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tinciones más utilizadas en el<br/>diagnóstico anatomopatológico corneal</b> ..... | 59 |
|---|----|

|                           |    |
|---------------------------|----|
| <b>Bibliografía</b> ..... | 60 |
|---------------------------|----|

## Introducción

Generalmente se han englobado dentro del capítulo de las distrofias corneales aquellas enfermedades bilaterales y simétricas, de carácter hereditario y curso lentamente progresivo, que aparentemente afectan sólo a las estructuras corneales. Sin embargo, los límites de este capítulo de la oftalmología siempre han sido arbitrarios y resulta en ocasiones difícil distinguir las enfermedades de carácter auténticamente distrófico de otros trastornos congénitos causados por un defecto en el desarrollo embriológico.

En ocasiones, puede ser también difícil establecer un límite claro entre las distrofias y aquellas alteraciones corneales secundarias a enfermedades primariamente sistémicas, por ello hemos incluido la descripción de algunas entidades que, aunque no pueden ser consideradas propiamente distróficas, son hereditarias y en las que la patología corneal tiene un papel preponderante.

También es necesario diferenciar las distrofias corneales de los cambios degenerativos que aparecen como consecuencia de la edad o como respuesta a diferentes insultos infecciosos, traumáticos o ambientales. A diferencia de las distrofias, en el caso de las degeneraciones las lesiones son en general periféricas, asimétricas, se acompañan de vascularización y no son hereditarias.

El origen genético de estas enfermedades determina una incidencia diferente según los grupos raciales y de población estudiados. En nuestro medio, y según nuestra experiencia, la distrofia reticular es la más prevalente. (En otros países como Alemania la distrofia más frecuente es la granular; en Arabia la distrofia macular y en Japón es muy rara la distrofia endotelial de Fuchs).

En la presente monografía se han intentado describir las principales características clínicas de las diferentes distrofias, con el objetivo de permitir su diagnóstico biomicroscópico. Asimismo, se ha procurado resaltar la correlación clínico-patológica en los diferentes cuadros, con el objeto de facilitar una mayor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y obtener el diagnóstico histológico en los casos en los que sea preciso realizar una queratoplastia. Con esta finalidad hemos incluido un apéndice con la descripción de

las características histoquímicas de las estructuras corneales y de las sustancias patológicas más frecuentes.

También se ha intentado explicar el curso natural de la enfermedad y su pronóstico, así como su tratamiento. Aunque muchas de estas enfermedades requieren finalmente una queratoplastia, en ocasiones el momento de la intervención puede ser diferido mediante algunas maniobras que se explican en los correspondientes capítulos. Esto tiene una gran importancia, especialmente si consideramos que aunque la queratoplastia, en el caso de las distrofias, tiene en general un excelente pronóstico, a largo plazo muchas de estas enfermedades recidivan en el injerto, y un paciente joven puede requerir varios trasplantes a lo largo de su vida.

Es posible que en un futuro próximo los pacientes con distrofias superficiales puedan beneficiarse también de los formidables avances que recientemente ha experimentado la cirugía refractiva. Es probable que los modernos microqueratomos automáticos y la posibilidad de realizar ablaciones de las capas más externas de la córnea mediante el láser amplíen las posibilidades de tratar con éxito algunas distrofias corneales.

Los autores.

# Distrofias epiteliales

## El epitelio corneal

El epitelio corneal humano, al igual que la piel, deriva del ectodermo y constituye una importante barrera frente al medio ambiente. Sus principales características son su regularidad, su resistencia y su capacidad de renovación, propiedades que le son conferidas gracias a una compleja organización.

El epitelio corneal está constituido por 5 o 6 capas de células epiteliales estratificadas no queratinizadas. La capa más superficial del epitelio, en contacto con la lágrima, está a su vez formada por dos estratos de células planas cuya superficie forma microvellosidades que favorecen la difusión y transporte de sustancias con la lágrima. Las células epiteliales superficiales presentan junto a su borde libre numerosas granulaciones citoplasmáticas que contienen glicoproteínas que, mediante exocitosis, son vertidas en la superficie formando el llamado glicocalix; la alta viscosidad de esta sustancia impide la

penetración de los gérmenes que no poseen el equipamiento enzimático necesario para destruirla. Por otra parte, las células epiteliales superficiales vecinas se unen entre sí mediante zónulas ocludens, creando una barrera impermeable al agua que contribuye, junto con el endotelio, a la deshidratación del estroma corneal.

Debajo de las células superficiales se encuentran 2 o 3 capas de células poliédricas que se adhieren entre sí mediante desmosomas, formando la capa intermedia.

La zona basal del epitelio está formada por una sola capa de células cilíndricas, las únicas del epitelio corneal capaces de experimentar mitosis. Al migrar hacia la superficie dan lugar a las células de las capas intermedia y superficial. Las células basales se unen entre sí y con las de la capa intermedia mediante desmosomas.

La membrana basal epitelial constituye una estructura independiente segregada por las células basales y constituida por colágeno IV y glicoproteínas (laminina, fibronectina,...) que

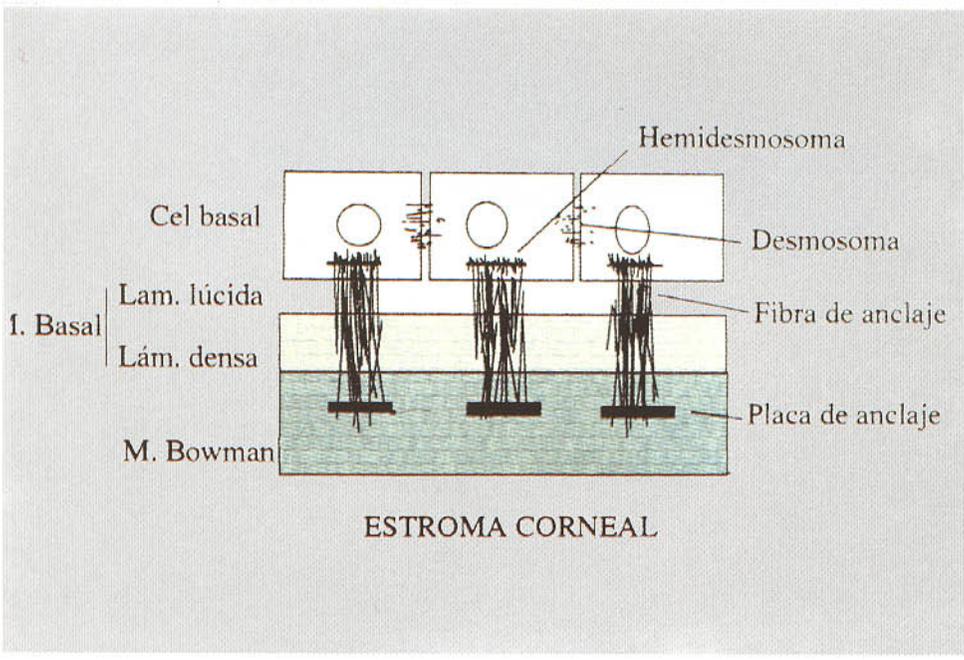


Fig. 1- Esquema representativo de las estructuras que componen la membrana basal epitelial.

tiñen con el PAS. Su espesor es de 80 amstrongs y aumenta con la edad, en las personas diabéticas y en algunas distrofias. Mediante microscopía electrónica se distinguen dos capas diferentes: la llamada lámina lúcida, mas superficial; y la lámina densa, más profunda y de mayor densidad a los electrones (Fig. 1). Su función principal es la de unir fuertemente el epitelio a la membrana de Bowman mediante los complejos de adhesión.

Los complejos de adhesión están constituidos principalmente por los hemidesmosomas y los filamentos, fibras y placas de anclaje. Los hemidesmosomas son el mecanismo de unión más importante del epitelio corneal y están formados por la mitad de un desmosoma, permitiendo la unión de filamentos de queratina intracitoplasmáticos. Las fibras de anclaje conectan los hemidesmosomas a la membrana de Bowman penetrando en su interior y formando las placas de anclaje.

Normalmente, cuando una córnea normal es desepitelizada, la membrana basal queda unida a la membrana de Bowman, excepto en al-

gunos casos traumáticos o en ciertas condiciones patológicas como la diabetes o las distrofias, en las que existe una alteración de la membrana basal.

## Distrofia de la membrana basal epitelial

(Map-Dot-Fingerprint)

(Distrofia epitelial de Cogan 1964)

Enfermedad de la membrana basal epitelial, bilateral, que se presenta más frecuentemente en adultos jóvenes sin un patrón hereditario definido, aunque han sido descritos casos de herencia autosómica dominante.<sup>1</sup> Se caracteriza por la presencia de opacidades grises pleomórficas denominadas manchas, localizadas en el epitelio corneal, y de lesiones lineales que adoptan formas geográficas, en mapa o semejantes a una huella digital.

La manchas y los puntos consisten en opacidades irregulares puntiformes o redondeadas de color gris y aspecto de masilla que se encuentran con frecuencia en la zona axial; pue-

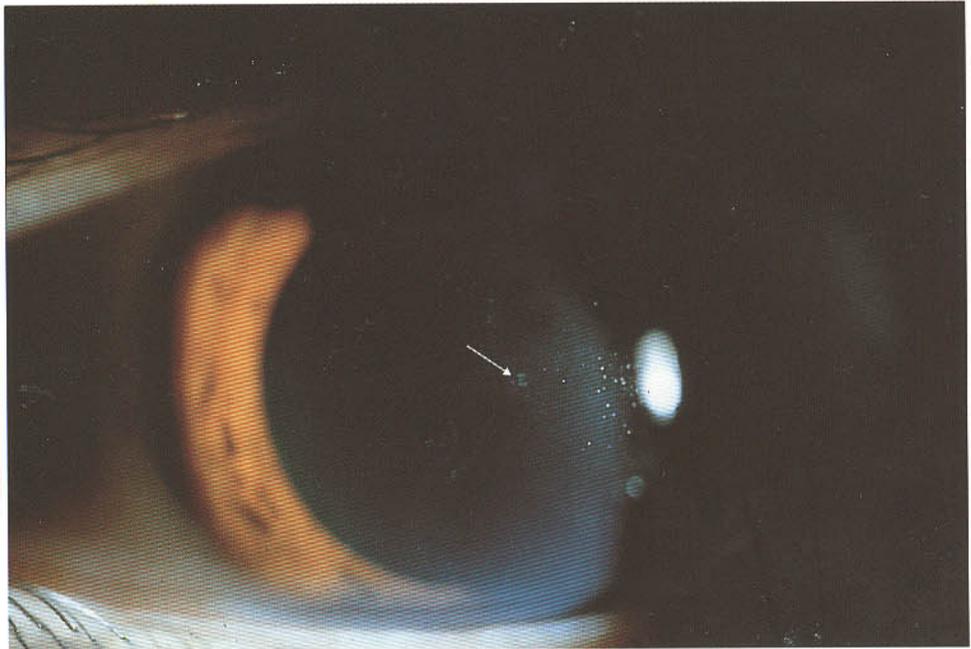


Fig. 2 - Distrofia de la membrana basal epitelial. Las manchas (flecha) consisten en opacidades irregulares superficiales de color gris, que ocupan la región central de la córnea y corresponden a zonas en las que existe una duplicación de la membrana basal.

den ocasionar disminución de la visión (Fig. 2). Histológicamente corresponden a microquistes intraepiteliales formados al introducirse membrana basal aberrante entre la capa de células epiteliales. Las células situadas posteriormente a esta membrana basal degeneran y forman el contenido del pseudoquistes (Fig. 3). Ocasionalmente, los quistes pueden abrirse hacia la superficie dando lugar a erosiones.

Junto a las denominadas manchas pueden verse líneas finas, sinuosas y concéntricas semejantes a impresiones digitales que se ven mejor mediante retroiluminación (Figs. 4 y 5) y opacidades geográficas blanquecinas e irregulares situadas por debajo del epitelio. Histológicamente, estas imágenes corresponden a zonas de engrosamiento y reduplicación de la membrana basal epitelial (Fig. 6), resultado de una síntesis anormal de la misma. Ello tiene como consecuencia una unión deficiente del epitelio corneal a la membrana de Bowman, lo que da lugar a erosiones recidivantes.

La enfermedad permanece asintomática en

un 90% de los portadores. Se considera que sólo en un 10% se producen erosiones que cursan con dolor, fotofobia y sensación de cuerpo extraño. En este caso las lesiones pueden visualizarse con fluoresceína.

### Tratamiento

Las soluciones hipertónicas de cloruro sódico junto con la utilización de pomadas lubricantes por la noche dificultan la separación del epitelio. Cuando se produce la erosión es necesaria la oclusión del ojo hasta la total epitelización de la superficie lesionada. Si las recidivas son frecuentes, tras la epitelización de la lesión puede colocarse durante varios meses una lente de contacto hidrófila que impedirá la acción traumática del párpado sobre el epitelio.

## Distrofia de Meesmann (1938)

### (Distrofia epitelial juvenil hereditaria)

Enfermedad rara, bilateral y simétrica, de carácter hereditario con un patrón autosómico dominante. Puede reconocerse durante el pri-

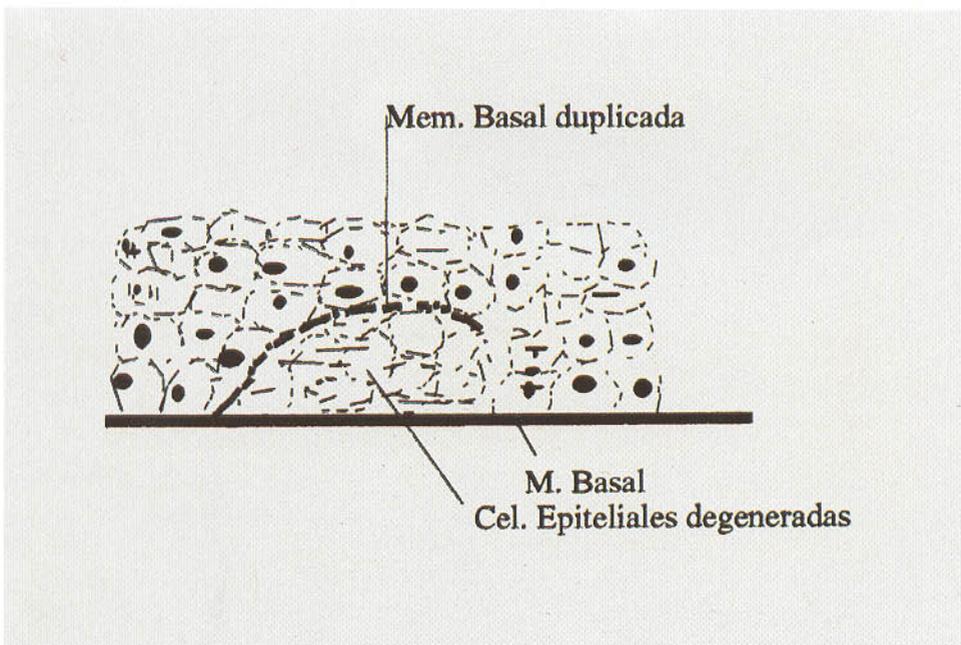


Fig. 3 - Distrofia de la membrana basal epitelial. El esquema muestra la formación de microquistes intra-epiteliales, al introducirse membrana basal aberrante entre las capas de células epiteliales.

mer año de vida por la presencia de pequeñas vesículas epiteliales cuyo número y densidad aumentan con la edad y son fácilmente visibles mediante retroiluminación. Durante la infancia y la juventud pueden producirse episodios de dolor a causa de la formación de erosiones debidas a la rotura de los microquistes en la superficie.<sup>2</sup>

Mediante microscopía óptica puede observarse una desorganización generalizada de las células epiteliales que parecen apiladas, perdiendo su polaridad; únicamente las células basales, que muestran numerosas mitosis, mantienen una disposición en empalizada. Entre las células epiteliales pueden observarse quistes que contienen un material amorfo formado por detritus celulares que tiñen con PAS, y que corresponden a las vesículas observadas clínicamente.<sup>3</sup>

Mediante microscopía electrónica puede identificarse una sustancia electrodensa fibrillogranular peculiar de origen desconocido, que se acumula en el citoplasma de las células epiteliales y que parece provocar su degeneración en quistes intraepiteliales que migran hacia la superficie.

#### Tratamiento

Aunque la enfermedad permite una agudeza visual prácticamente normal, la persistencia de erosiones corneales recidivantes puede conducir a una cicatrización subepitelial y a un astigmatismo irregular. Está indicada la adaptación de lentes de contacto terapéuticas.<sup>4</sup>

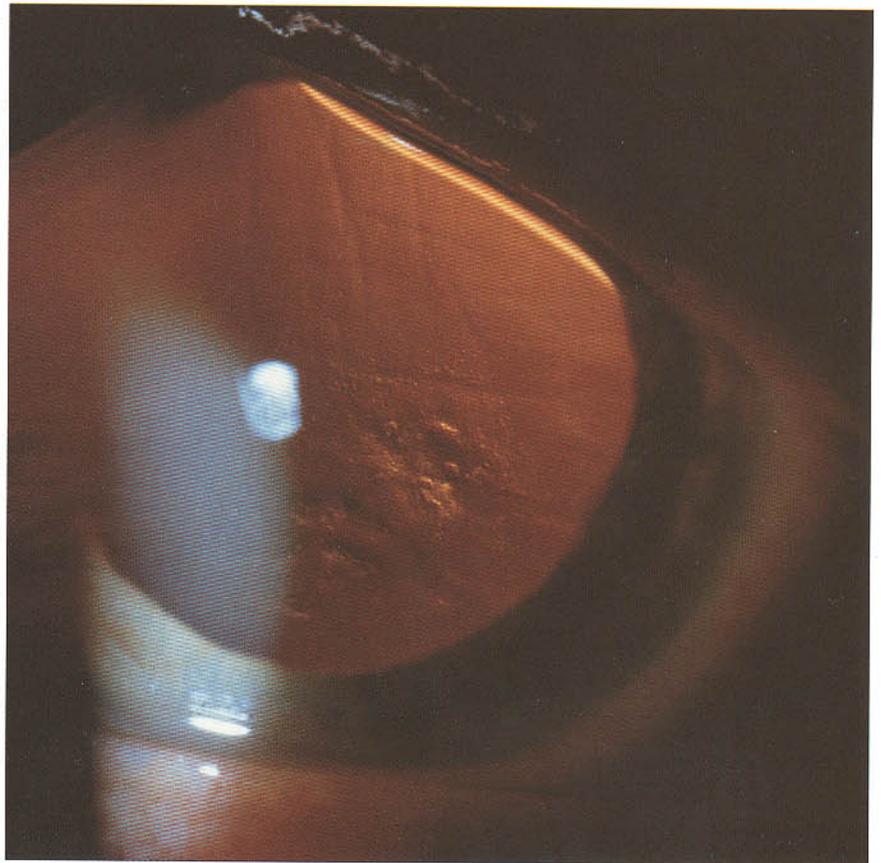


Fig. 4 - Distrofia de la membrana basal epitelial. Paciente con episodios frecuentes de erosiones corneales espontáneas en ambos ojos. Se aprecia una deficiente adherencia del epitelio. Mediante retroiluminación se observan imágenes lineales que corresponden a pliegues de la membrana basal, y pequeñas opacidades puntiformes que corresponden a microquistes.

## Córnea verticillata

La córnea verticillata es la manifestación corneal de la enfermedad de Fabry y no constituye, por lo tanto, una distrofia corneal aislada. La enfermedad de Fabry es un trastorno del metabolismo de los esfingolípidos transmitido de forma recesiva ligada al sexo, que se caracteriza por la acumulación de trihexosylceramida en los tejidos de todo el cuerpo. Los varones afectados presentan todas las manifestaciones de la enfermedad, mientras que las mujeres portadoras pueden ser prácticamente asintomáticas a excepción de las opacidades corneales características.

Tanto los varones afectados como las mujeres sanas portadoras presentan unas opacidades finas, de color marrón, de forma arqueada, y de disposición en espiral, que afectan al epitelio y subepitelio de la zona inferior de la córnea sin causar ningún trastorno funcional.

La microscopía óptica demuestra la presencia de depósitos de sustancia patológica dentro de las células epiteliales y en los espacios intracelulares.

En otras enfermedades pueden encontrarse hallazgos biomicroscópicos idénticos a los de la enfermedad de Fabry. En la melanosis epitelial adquirida, o en los melanomas de la conjuntiva que afectan al limbo, la liberación de pigmento en exceso con la consiguiente migración del mismo transportado por las células epiteliales en el recambio normal de la superficie corneal pueden producir una pigmentación en forma de espiral que afecta a un solo ojo.

Un cuadro similar puede producirse por la acumulación a nivel epitelial de numerosos agentes farmacológicos como la cloroquina, hidroxiclороquina, indometacina, amiodarona, etc.

## Diagnóstico diferencial de las distrofias epiteliales

### Erosiones corneales recidivantes

La membrana basal epitelial, junto con los hemidesmosomas y las fibrillas de anclaje, son los responsables de la unión del epitelio corneal a la membrana de Bowman. Además de

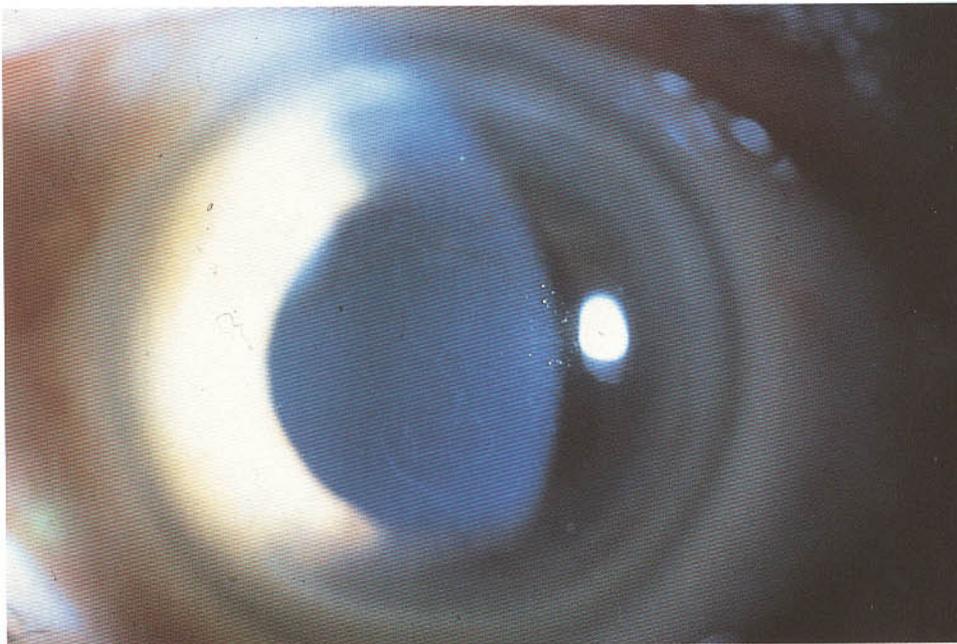


Fig. 5 - Distrofia de la membrana basal epitelial. Típica imagen en forma de líneas sinuosas que corresponden al margen de áreas de engrosamiento y reduplicación de la membrana basal.

las enfermedades mencionadas pueden causar erosiones recidivantes otras entidades que alteran la normalidad de este complejo:

\* Los pacientes afectos de distrofia reticular, granular o de Reis-Bücklers pueden presentar erosiones recidivantes al acumularse material patológico entre la membrana basal y la membrana de Bowman, que frecuentemente es también patológica.

\* En la epidermolisis bullosa, grupo de enfermedades genéticamente determinadas que se caracterizan por la formación de ampollas en la piel y mucosas, espontáneamente o frente al menor trauma, ha sido descrita la aparición de vesículas corneales y conjuntivales con la consiguiente aparición de erosiones y ulceraciones corneales.

\* Algunos pacientes con diabetes mellitus presentan anomalías de la membrana basal con engrosamiento de la misma. Aunque estos pacientes no refieran habitualmente erosiones espontáneas, su epitelio salta con facilidad ante una agresión mínima, presentando

una reepitelización lenta y ocasionalmente defectos epiteliales persistentes.

\* En la ictiosis, grupo de enfermedades genéticamente determinadas caracterizadas por la existencia de hiperqueratosis. En la ictiosis autosómica recesiva y en la ictiosis lamelar el hallazgo más frecuente es el ectropion palpebral, pudiendo asociarse a alteraciones corneoconjuntivales; en los varones con ictiosis ligada al sexo han sido descritas alteraciones primarias de la córnea consistentes en depósitos finos justo por encima de la membrana de Descemet. Un paciente de 10 años observado por nosotros (Fig. 7) refería una larga historia de erosiones recurrentes en ambos ojos, con presencia de microquistes epiteliales y una cicatrización subepitelial que le ocasionaba una ligera disminución de la agudeza visual.

\* Entre las causas extrínsecas o secundarias de daño a la membrana basal, las más frecuentes son la traumática y la que se produce en la queratitis metaherpética, en las que una membrana basal normal es dañada por el trauma o la infección. En estos casos la

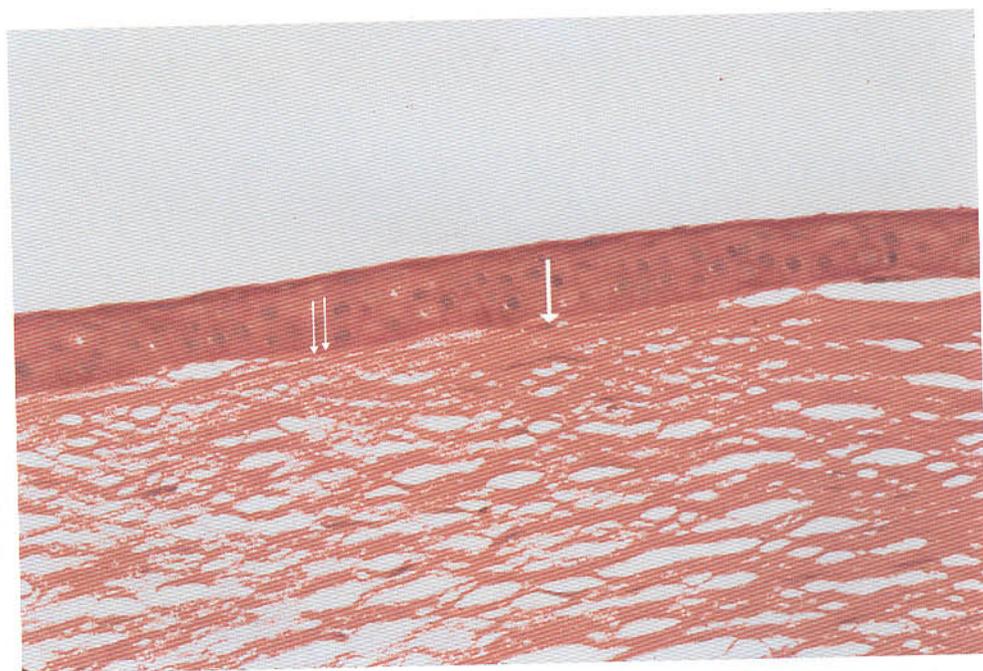


Fig. 6 - Distrofia de la membrana basal. La tinción con PAS muestra una duplicación de la membrana basal (flechas pequeñas). La flecha grande muestra la presencia de restos celulares rodeados de membrana basal anómala. (Cortesía del Dr. M.A. Parsons.)

producción de una nueva membrana basal requiere que el contacto entre el epitelio y la membrana de Bowman se prolongue durante 6-8 semanas, tiempo necesario para la formación de una nueva membrana basal a partir de las células basales epiteliales.

\* En otras enfermedades como el penfigoide buloso o el penfigoide ocular cicatricial se produce un daño selectivo al complejo de la membrana basal, ya sea por la presencia de inmunoglobulinas y complemento a este nivel o por la presencia de autoanticuerpos antimembrana basal. Ello da lugar a la formación de ampollas en la piel, en la conjuntiva y en la córnea, manifestándose clínicamente como erosiones corneales espontáneas.

#### Quistes intraepiteliales

\*En algunos casos de erosiones corneales recidivantes traumáticas pueden observarse quistes epiteliales, lo que refleja probablemente una anomalía de la curación en la que células dañadas quedan retenidas dentro del epitelio durante su migración hacia la superficie.

\*La citarabina (Ara-C) es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de algunas neoplasias. Su uso puede producir alteraciones corneales caracterizadas por la presencia de numerosos quistes intraepiteliales que constituyen la manifestación de una alteración del metabolismo de las células epiteliales basales

\*Las lesiones quísticas de las distrofias epiteliales deben también diferenciarse del edema epitelial difuso, de las lesiones quísticas de los portadores de lentes de contacto y de las queratitis punteadas superficiales de cualquier etiología.

## Distrofias de la membrana de Bowman

### La membrana de Bowman

La membrana de Bowman es una estructura compuesta de mucoproteínas y colágeno que se sitúa entre la membrana basal y el estroma de la córnea. Es sintetizada hacia el cuarto mes de vida embrionaria por las células basales, pero después del nacimiento estas

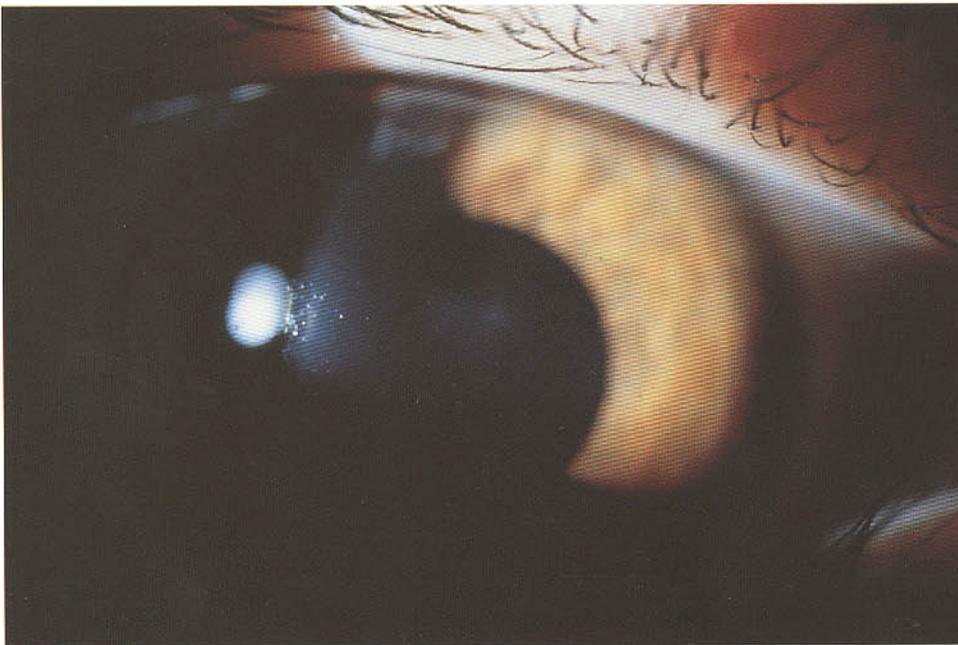


Fig. 7- Ictiosis ligada al cromosoma X. Paciente de 10 años con frecuentes erosiones corneales espontáneas en ambos ojos. Se aprecia la existencia de microquistes epiteliales y una opacidad subepitelial en la zona axial de la córnea.

células basales no son capaces de regenerarla correctamente y cualquier lesión de la misma durante la vida entraña una cicatriz permanente.

## Distrofia de Reis-Bücklers

**Distrofia de la membrana anterior  
(Grayson-Wilbrandt)**

**Distrofia en panal de abeja  
(Thile-Behnke)**

Actualmente se tiende a englobar todas estas distrofias bajo el nombre de distrofias de la membrana limitante anterior, entidad patológica que se hereda con carácter autosómico dominante y que se manifiesta en la primera década de vida con la aparición de erosiones corneales recidivantes.

En la clásica distrofia de Reis-Bücklers aparecen finas opacidades geográficas de color blanco-grisáceo a nivel de la capa de Bowman con proyecciones hacia el epitelio; las opacidades se extienden desde el centro de la córnea hacia la periferia sin alcanzarla, entrecruzándose y adoptando un aspecto que recuerda a un panal de abejas (Figs. 8, 9). La alteración epitelial tiene como consecuencia la aparición de astigmatismo irregular que reduce la visión. Con el tiempo las erosiones se hacen menos frecuentes y aparecen signos de cicatrización subepitelial que reducen aún más la agudeza visual. Existe cierto grado de hipoestesia corneal. El estroma y el endotelio son clínicamente normales.

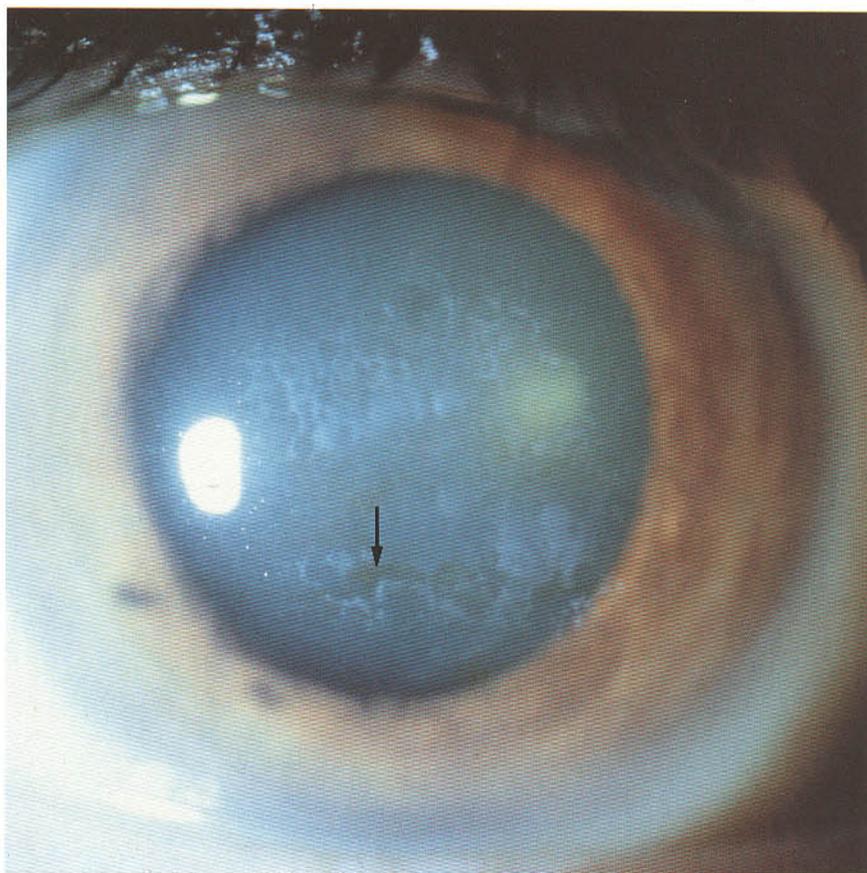


Fig. 8 - Distrofia de Reis-Bücklers. Opacidades geográficas blanco-grisáceas a nivel de la capa de Bowman, que recuerdan un panal de abejas. En la zona inferior (flecha) se aprecian depósitos de hierro, secundarios a la alteración de la película lagrimal producida por la irregularidad del epitelio.

### Histopatología

En el examen con microscopía óptica destaca la ausencia focal de la membrana de Bowman, que es reemplazada por un tejido fibrocelular que se proyecta hacia el epitelio (Fig.10). En las zonas en las que la membra-

na de Bowman se encuentra ausente el epitelio es irregular y desorganizado.

La tinción de este material fibrocelular patológico es negativa con el PAS, así como con las tinciones específicas para mucopolisacáridos y amiloide. Ultraestructuralmente, el te-

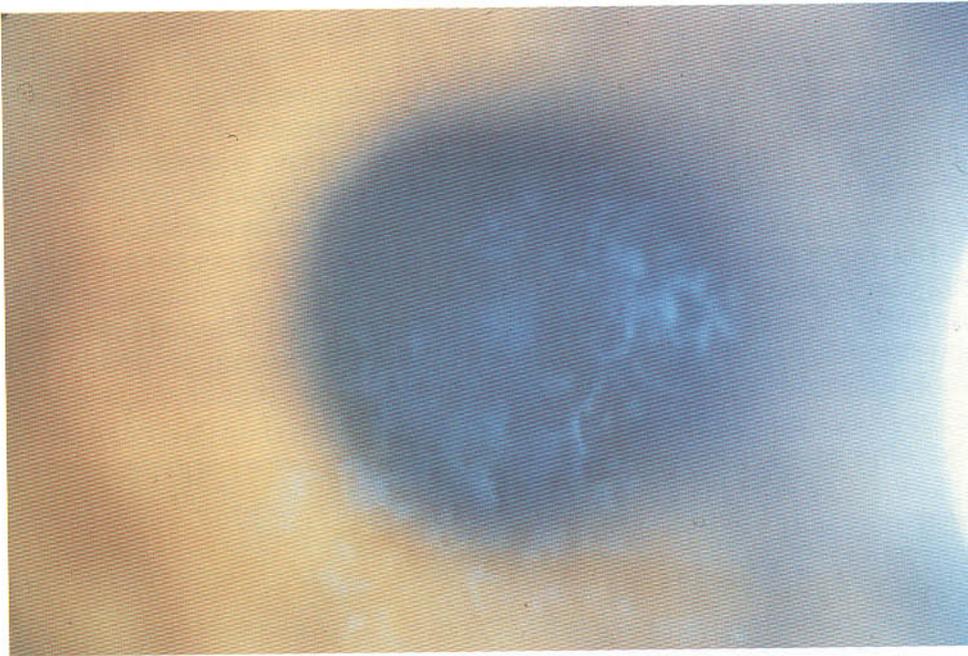


Fig. 9 - Distrofia de Reis-Bücklers. Mismo paciente de la figura 8. A gran aumento se observa el engrosamiento de la membrana de Bowman.

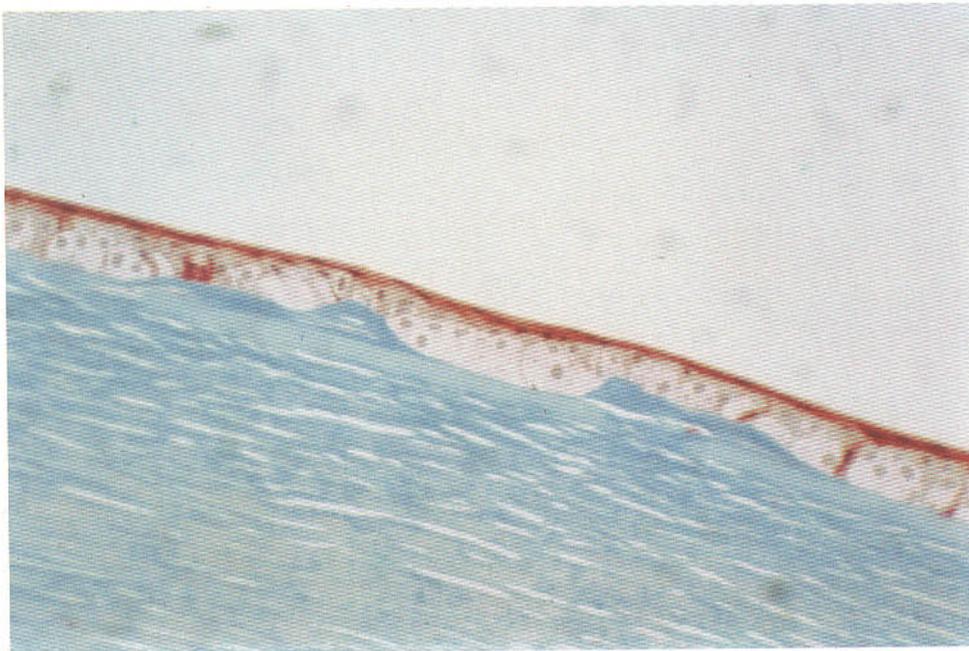


Fig.10 - Distrofia de Reis-Bücklers. Tinción de Masson. Ausencia focal de la membrana de Bowman, que se encuentra reemplazada por un tejido fibrocelular que se proyecta hacia el epitelio.

jido conectivo anormal está constituido por pequeñas fibras de colágeno curvadas que pueden encontrarse también en algunas zonas del estroma anterior. Mediante microscopía electrónica de transmisión ha sido posible descubrir que algunas de las distrofias de la membrana de Bowman, precisamente las que clínicamente se asemejan más a las descritas por Reis y Bücklers, con un patrón en forma de panal de abeja, muestran unas estructuras en forma de bastones electrodenso idénticos a los que aparecen en la distrofia granular, por ello actualmente se piensa que algunas de las distrofias llamadas de Reis-Bücklers podrían ser en realidad una variante superficial de la distrofia granular. Mediante microscopía electrónica se ha podido comprobar que las células basales epiteliales y la membrana basal son también anormales. Se discute si la fragmentación y degene-

ración de la membrana de Bowman, característica de esta enfermedad, es consecuencia de una alteración de los queratocitos superficiales que producirían fibrillas de colágeno anormales, o por el contrario dichas alteraciones serían secundarias a la presencia de erosiones corneales recidivantes.

### Tratamiento

Durante las primeras fases de la enfermedad es necesario evitar la recurrencia de las erosiones corneales, para lo cual son útiles las lentes de contacto terapéuticas. En las fases en las que la visión se encuentra reducida, y antes de indicar una queratoplastia, en nuestra experiencia puede ser muy útil realizar una queratectomía superficial. Tras desepitelizar la córnea con una hemosteta se observa la membrana de Bowman irregular y con granu-

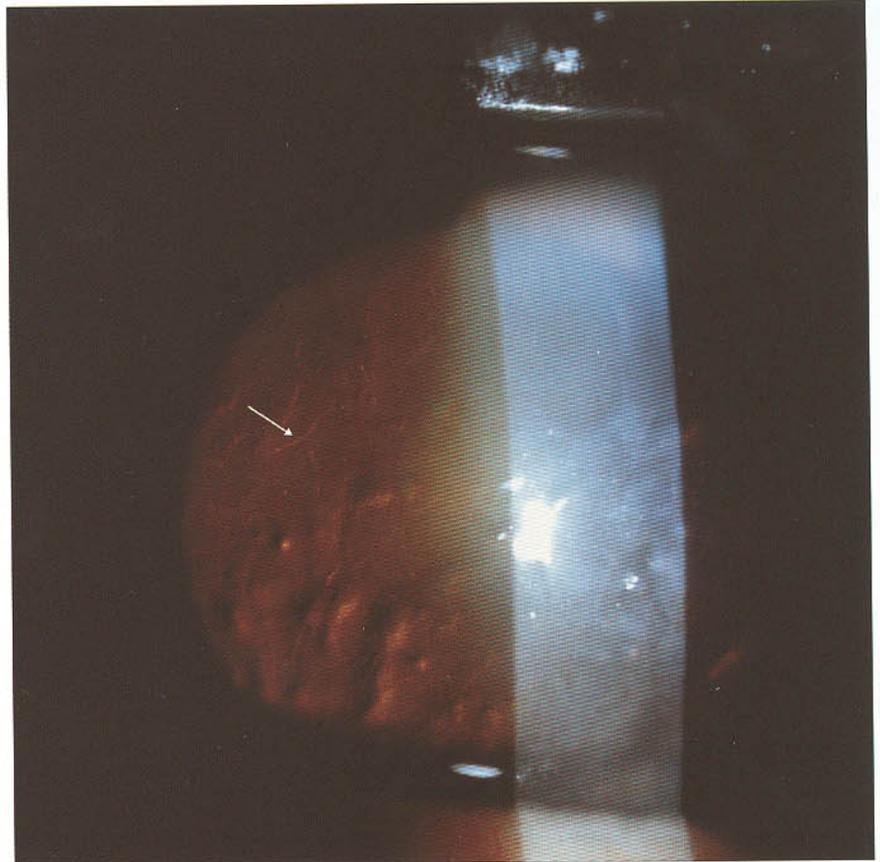


Fig. 11- Distrofia reticular. Paciente de 55 años que presenta una extensa opacificación de la córnea superficial. Mediante retroiluminación pueden observarse las características opacidades lineales en forma de "Y" (flecha).

laciones grisáceas, que corresponden a las opacidades observadas en la biomicroscopía. La membrana de Bowman, junto con las opacidades y granulaciones, pueden ser extraídas mediante unas pinzas separándola del estroma superficial, que adquiere transitoriamente un aspecto de vidrio esmerilado. Después de la intervención se ocluye el ojo hasta que la córnea se reepiteliza, consiguiendo entonces una superficie anterior lisa y uniforme con una considerable mejoría de la agudeza visual. Stark y cols trataron mediante fotoqueratectomía con láser excimer dos casos de distrofia de Reis-Bücklers, consiguiendo una mejoría de la visión.<sup>5</sup> En algunos casos es necesaria la queratoplastia penetrante, que tiene un excelente pronóstico aunque han sido descritos casos de recidiva en el injerto.<sup>6</sup>

## Amiloidosis subepitelial corneal primaria

### (Gelatinous drop-like dystrophy)

Enfermedad rara descrita en Japón en 1914 y de la que posteriormente se han publicado ca-

sos en Estados Unidos y en Europa. Se hereda con carácter autosómico recesivo en pacientes sin antecedentes de enfermedad sistémica ni patología ocular previa. Se manifiesta hacia los treinta años con sensación de cuerpo extraño y molestias inespecíficas. Mediante biomicroscopía se observan en ambos ojos pequeños nódulos sobreelevados de aspecto gelatinoso, en la zona subepitelial de la córnea central, que tienden a unirse dando lugar a formaciones elípticas de mayor tamaño.<sup>7</sup> Histológicamente, los depósitos corresponden a un material amorfo con las características del amiloide, cubierto de un epitelio atrófico. La membrana de Bowman subyacente muestra zonas de discontinuidad, aunque el estroma superficial no se encuentra afectado. El tratamiento en algunos casos seleccionados puede consistir en el simple desbridamiento de la lesión mediante una hemosteta. En otros casos puede ser necesaria la queratoplastia lamelar o penetrante, aunque han sido descritas recidivas en el injerto.<sup>8</sup> El diagnóstico diferencial debe realizarse con la amiloidosis subepitelial, secundaria a enfermedades corneales de larga evolución y con algunos casos de degeneración nodular de Salzmann.



Fig. 12- Distrofia reticular. Paciente de 26 años. La córnea se encuentra relativamente transparente y permite una buena agudeza visual, aunque padece frecuentes episodios de erosiones recidivantes. A gran aumento se aprecian con detalle las opacidades en forma de "Y".

## Distrofias estromales

### El estroma corneal

El estroma constituye el 90% de la córnea. Está formado en un 80 % por fibras colágenas, un 15% de sustancia fundamental y un 5% de elementos celulares.

Las fibras colágenas son fundamentalmente de tipo I y V y se distribuyen de forma muy regular. La relación y proporción entre estos dos tipos de fibras parece tener una gran importancia en la arquitectura y propiedades ópticas de la córnea.

Envolviendo las fibras de colágeno y ocupando el espacio entre ellas, se encuentra la sustancia fundamental, formada por proteoglicanos. Estas moléculas tienen un papel importante en el mantenimiento de la hidratación normal de la córnea; cuando a causa de un fallo endotelial la sustancia fundamental se hidrata, los espacios entre las fibrillas de colágeno aumentan y disminuye la transparencia corneal.

Los proteoglicanos son macromoléculas formadas por glicosaminoglicanos (polímeros disacáridos) sulfatados unidos a un péptido. Los proteoglicanos más importantes en la sustancia fundamental son el queratan sulfato y el dermatan sulfato.

Los fibroblastos corneales o queratocitos son células aplanadas con numerosas prolongaciones y un citoplasma rico en retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias. Se disponen entre las láminas colágenas y son responsables de la síntesis y degradación de las fibras de colágeno y de los componentes de la sustancia fundamental, y en última instancia del mantenimiento de la transparencia e integridad de la córnea.

### Distrofia reticular

(Biber-Haab-Dimmer 1890)

Enfermedad autosómica dominante, bilateral, simétrica y lentamente progresiva que se manifiesta habitualmente en la primera década de la vida en forma de erosiones epiteliales



Fig. 13 - Distrofia reticular. Paciente de 78 años con una gran disminución de la agudeza visual. Opacidad densa de la totalidad de la córnea, en cuya superficie se aprecian fenómenos degenerativos similares a la degeneración esferoideica o en gotas de aceite (flechas).

recidivantes. En estos estadios precoces pueden observarse puntos y líneas finas irregulares en el epitelio central. A medida que el proceso avanza aparecen las imágenes típicas de la enfermedad, que consisten en opacidades lineales estromales ramificadas que asemejan nervios corneales (Figs.11 y 12);

la córnea adopta un aspecto de vidrio esmerilado. En esta segunda fase la agudeza visual disminuye y, por el contrario, las erosiones corneales recidivantes dejan de producirse. A partir de la década de los 40 las lesiones tienden a unirse y extenderse hacia la periferia y en profundidad, aunque el endo-

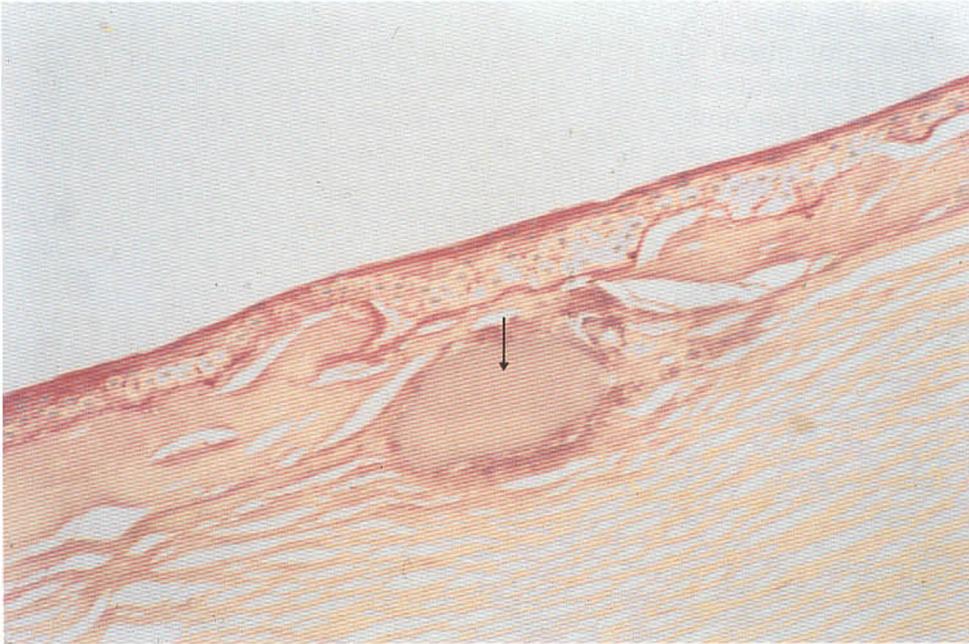


Fig. 14 - Distrofia reticular.  
Tinción de PAS. Espécimen correspondiente al paciente de la figura 13. Se observa la presencia de un material amorfo, que reemplaza la membrana de Bowman (flecha). Se aprecia una gran desorganización del epitelio y la existencia de depósitos de calcio que confirman el origen degenerativo de la lesión. El aspecto histológico es similar al de la degeneración esferoidea.

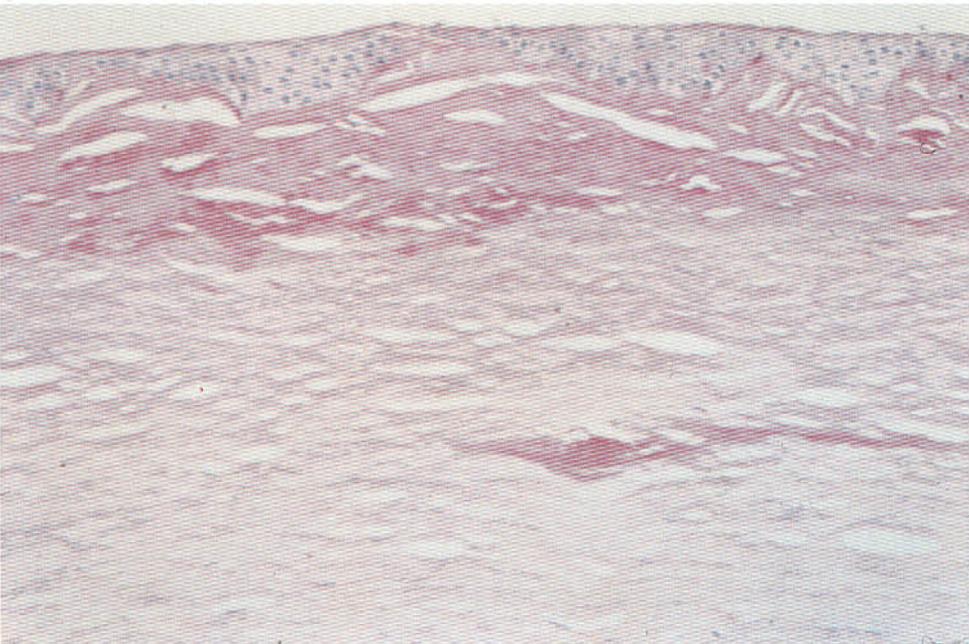


Fig. 15 - Distrofia reticular.  
Tinción de PAS. Depósitos amiloides PAS positivos en el estroma medio y superficial. Desorganización de la membrana de Bowman y el epitelio.

telio no llega a afectarse nunca. La sensibilidad corneal se encuentra disminuida.

Las opacidades estromales, así como las irregularidades subepiteliales responsables de las erosiones recidivantes, son causadas por depósitos de material amiloideo. La distrofia reticular puede ser considerada, por lo tanto, como una forma de amiloidosis familiar limitada a la córnea. El origen del material amiloideo es desconocido. Se especula si este material es colágeno degenerado por enzimas sintetizados por queratocitos anormales o bien es producido directamente por los queratocitos enfermos.

### Histopatología

La distrofia reticular se caracteriza por la presencia de depósitos de sustancia amiloide a nivel subepitelial y en el estroma anterior y medio de la córnea.

La membrana de Bowman puede encontrarse focalmente ausente y reemplazada por sustancia amiloide; el epitelio puede verse irregular y mostrar signos de cicatrización en la zona subepitelial. En los casos avanzados llama la atención el grado importante de cicatrización subepitelial que en ocasiones puede acompañarse de vascularización. La



Fig. 16 - Distrofia reticular. Tinción con rojo congo que muestra los depósitos fusiformes de amiloide en el estroma de la córnea.



Fig. 17 - Distrofia reticular. Mismo espécimen de la figura 16. Los depósitos rojo congo positivos muestran birrefringencia al ser iluminados con luz polarizada, lo que demuestra su naturaleza amiloide.

cicatrización subepitelial inespecífica parece ser consecuencia de las continuas erosiones recidivantes que presentan estos pacientes y que al acompañarse de disminución de la sensibilidad corneal no son tratadas adecuadamente. En algunos casos, el componente cicatricial es tan importante que puede tomar

la apariencia tanto clínica como histopatológica de una degeneración esferoidea (Figs. 13 y 14). Los depósitos tiñen positivamente con rojo congo (Fig. 15) y Tioflavina T, son PAS positivos (Fig. 16) y tiñen de rojo con el colorante tricrómico de Masson. Cuando los depósitos se observan con un microscopio de luz



Fig. 18- Distrofia reticular. Recidiva sobre el injerto dos años después del trasplante. El carácter superficial de la opacidad y su aspecto en remolino sugieren que el origen de la recidiva radica en el epitelio receptor.



Fig. 19- Distrofia granular. Opacidades en forma de miga de pan, bien delimitadas, que afectan a la región axial de la córnea.

polarizada puede demostrarse la propiedad de dicroísmo de la sustancia amiloide teñida con el rojo congo (Fig.17).

La microscopía electrónica permite comprobar que los depósitos son extracelulares y están formados por filamentos no ramificados de 80 a 100 nanomicras de diámetro. Los queratocitos pueden mostrar signos degenerativos, como abundantes organelas citoplasmáticas o un retículo endoplasmático rugoso prominente.

### Diagnóstico diferencial

Clínicamente, la distrofia reticular debe diferenciarse de la de Reis-Bücklers, con la que comparte un patrón genético dominante y que afecta a la membrana de Bowman, dando lugar a erosiones recidivantes y disminución de la visión.

Desde el punto de vista histopatológico podemos encontrar depósitos de material amiloideo en la córnea en:

- \* La degeneración amiloide polimorfa, que se presenta en pacientes con historia de procesos inflamatorios corneales tales como tracoma, flictenulosis, traumas, triquiasis, retinopatía del prematuro, uveítis o queratocono.<sup>9</sup>
- \* En algunos casos de distrofia granular (ver distrofia granular).
- \* En la amiloidosis subepitelial familiar (gelatinous-drop like corneal dystrophy), ya comentada.
- \* En la amiloidosis familiar con depósitos corneales, llamada también distrofia reticular tipo



Fig. 20 - Distrofia granular. Detalle a gran aumento del mismo paciente de la figura 19. Se observa la existencia de córnea transparente entre las opacidades granulares.

Il o síndrome de Meretoja, es una amiloidosis sistémica con afectación de los nervios craneales y periféricos así como atrofia muscular, que se hereda de forma autosómica dominante y que puede afectar a la córnea dando lugar a opacidades en la periferia y zona paracentral idénticas a las de la distrofia de tipo I, pero causando una disfunción visual menor.

\* La distrofia reticular tipo III, descrita en Japón en 1978, comparte las características clínicas de la distrofia reticular clásica a excepción de que los pacientes son de edad avan-

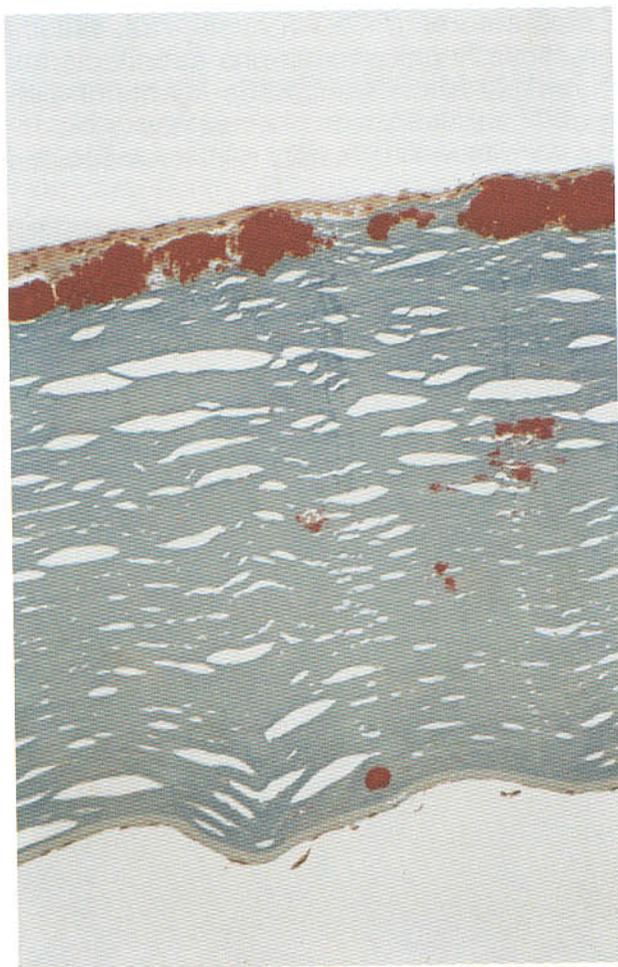


Fig. 21- Distrofia granular. Tinción con tricrómico de Masson. Depósitos que tiñen fuertemente de rojo, localizados a diferentes profundidades del estroma corneal. Algunos acúmulos se encuentran a nivel del epitelio, lo que explica que estos pacientes puedan presentar erosiones recidivantes.

zada, no refieren haber padecido erosiones recidivantes y su herencia parece ser autosómica recesiva.<sup>10</sup>

### Tratamiento

Como parece evidente que la pérdida visual en los casos avanzados de distrofia reticular es debida a la cicatrización subepitelial central, secundaria a los múltiples episodios de erosiones recidivantes, nosotros tratamos a los pacientes afectados de distrofia reticular con lentes de contacto terapéuticas y lágrimas artificiales. Con ello se suprimen de forma drástica los episodios de irritación y fotofobia y se consigue una superficie ocular más regular y una mejoría de la agudeza visual. Es probable que el uso continuado de lentes de contacto retrase la pérdida visual en estos pacientes y en consecuencia la indicación de la queratoplastia.

En algunos casos seleccionados en los que se produce pérdida de visión debido a irregularidades en la superficie anterior de la córnea, es muy útil el raspado de la superficie corneal regularizando la membrana de Bowman y facilitando después una nueva epitelización mediante la oclusión compresiva del ojo durante unos días. Con ello se consigue un período libre de erosiones, así como la mejoría de la visión en aproximadamente dos líneas de la escala visual.

En los casos avanzados el tratamiento de elección es la queratoplastia lamelar o penetrante. Aunque dado el carácter superficial de esta distrofia y la ausencia de afectación endotelial es posible la queratoplastia lamelar, en general se prefiere la queratoplastia penetrante, con la que se consiguen mejores resultados visuales. La principal complicación es la recidiva de la enfermedad en el injerto, que puede aparecer a partir del primer año en algunas familias afectadas y que se manifiesta por irregularidad del epitelio, opacidades subepiteliales y astigmatismo irregular (Fig.18).

## **Distrofia granular (Groenouw I) y distrofia granular - reticular (Avellino)**

Enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la aparición, en la primera década de vida, de opacidades bilaterales blanquecinas semejantes a migas de pan en la zona anterior y axial de la córnea. Estas opacidades están separadas por espacios transparentes (Figs.19 y 20). A lo largo de la vida las opacidades van aumentando en número y densidad, extendiéndose hacia la periferia y en profundidad sin llegar a afectar al endotelio corneal. En ocasiones, las lesiones son muy superficiales, afectando a la membrana de Bowman y dando lugar a erosiones recidivantes semejantes a las de la distrofia reticular, aunque con mucha menor frecuencia y grave-

dad. La visión no se ve generalmente afectada de forma importante hasta edades avanzadas, aunque las opacidades pueden hacerse muy evidentes adoptando en ocasiones una imagen parecida a un árbol de Navidad. La sensibilidad corneal es normal.

Sajjadi y Javadi han descrito, en familias afectadas de distrofia granular, una variante de la misma, llamada distrofia granular superficial juvenil, que afecta exclusivamente al epitelio y la membrana de Bowman y que se presenta en los primeros años de vida causando una disminución severa de la visión.

Estos autores obtienen buenos resultados practicando únicamente una queratectomía superficial sin necesidad de injerto. El examen histopatológico de estos casos muestra los mismos hallazgos que en la distrofia

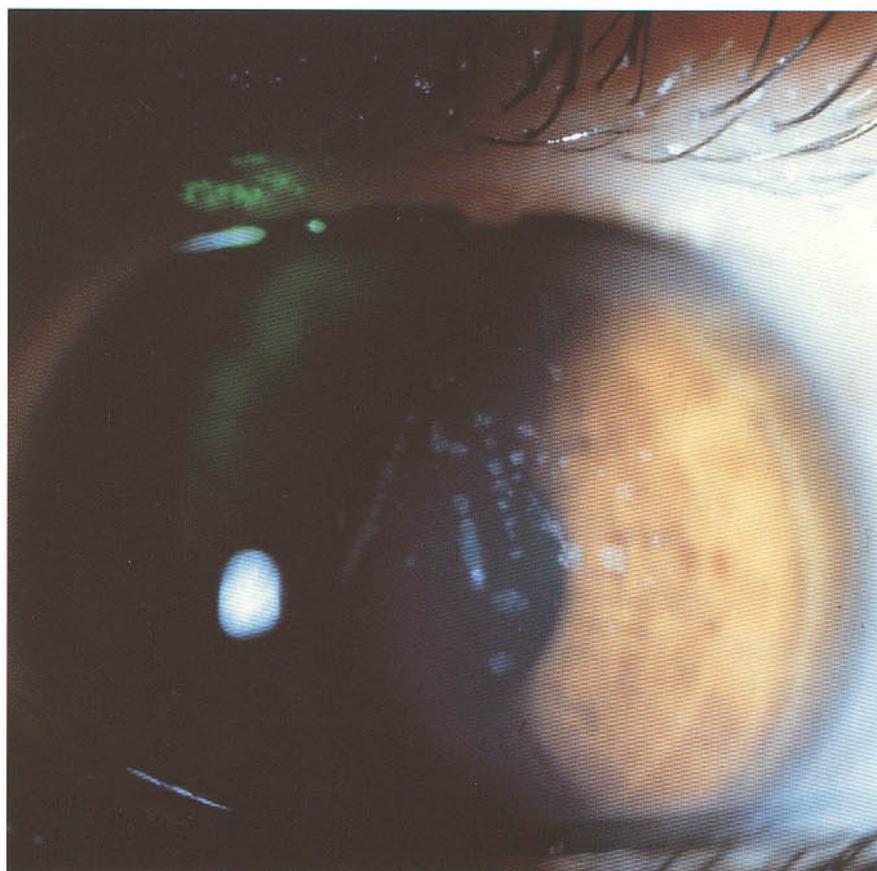


Fig. 22 - Distrofia granular-reticular de Avellino. Paciente de 42 años que muestra opacidades poco densas y localizadas en las capas más superficiales de la córnea.

clásica excepto en la localización anterior de los depósitos.<sup>11</sup>

### Histopatología

La sustancia acumulada en el estroma de los pacientes con distrofia granular es una proteína no colágena cuyo origen no ha sido aclarado. Tiñe fuertemente con el colorante de Masson, mostrando un aspecto granular (Fig. 21); las tinciones con PAS, azul alcian o rojo congo son negativas. Estudios histoquímicos han demostrado que el material depositado no es de origen colágeno y que es de naturaleza proteica con altos niveles de tirosina, triptófano y arginina.<sup>12</sup>

Al examen con microscopía electrónica las opacidades presentan un aspecto característico de «cristales» trapezoidales amorfos sin estructura fibrilar. Al igual que en la distrofia reticular, los queratocitos pueden mostrar cambios degenerativos. En algunos casos pueden verse depósitos amiloideos, rojo congo positivos, alrededor de las lesiones granulares, lo que se ha atribuido a un fenómeno degenerativo asociado.<sup>13</sup> Esta asocia-

ción debe diferenciarse de la distrofia combinada granular-reticular, que consiste en una nueva distrofia, autosómica dominante, descrita en familias oriundas de la región italiana de Avellino, que muestran un aspecto clínico semejante a una distrofia granular (Figs. 22 y 23) pero que presentan, entre los depósitos típicamente granulares, pequeñas opacidades posteriores de aspecto reticular, que corresponden al depósito de amiloide.<sup>14</sup> El estudio histopatológico de estos casos revela la presencia de depósitos granulares Masson positivos en el estroma anterior, así como depósitos amiloideos fusiformes, rojo congo positivos en el estroma más posterior<sup>15</sup> (Figs. 24 y 25). Recientemente se han reunido evidencias de que las tres distrofias, reticular, granular y Avellino, aparecen como consecuencia de la mutación de un mismo gen del cromosoma 5.<sup>16</sup>

### Tratamiento

La mayoría de pacientes no requieren tratamiento, dado que su agudeza visual es adecuada hasta edades avanzadas. El tratamiento de elección, en los casos en los que la vi-

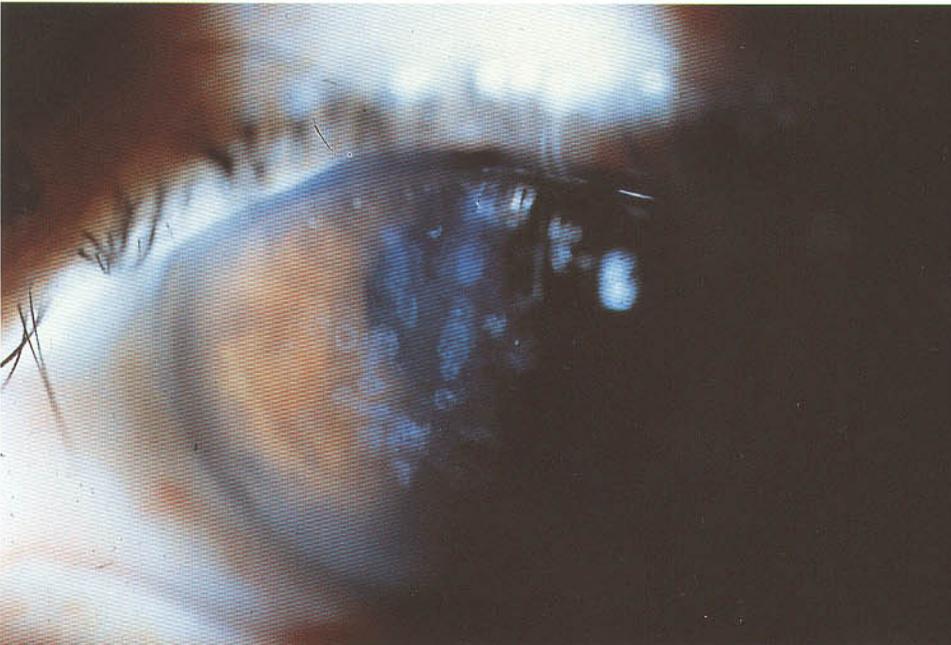


Fig. 23- Distrofia granular-reticular de Avellino. Paciente de 74 años, madre de la paciente de la figura 22. Las opacidades presentan un patrón similar pero con mayor extensión y profundidad.

sión se encuentra suficientemente afectada, es la queratoplastia penetrante o lamelar. Sin embargo, las recidivas de la enfermedad en el injerto son muy frecuentes <sup>17</sup> (Fig. 26). Lyons y cols encuentran signos de recidiva a los cuatro años, en prácticamente todos los injertos, tanto penetrantes como lamelares,

de una serie de 31 casos.<sup>12</sup> La mayoría de los casos de recidiva adoptan un patrón subepitelial que puede tratarse mediante una queratectomía superficial y que se considera consecuencia de la invasión de la zona epitelial del injerto por productos de los fibroblastos del huésped. En otros casos la

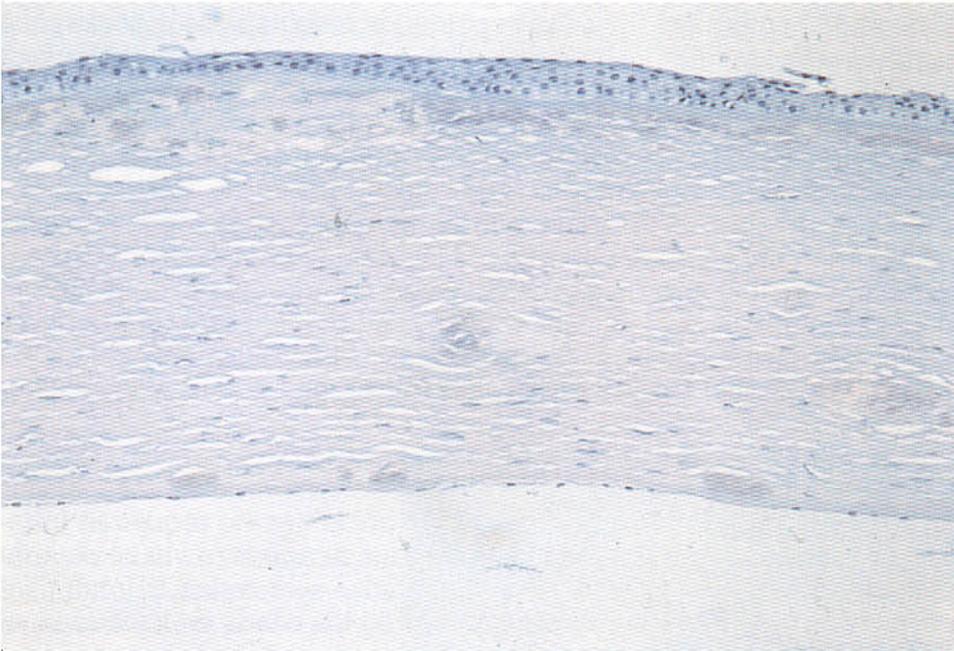


Fig. 24 - Distrofia granular-reticular de Avellino. Espécimen de queratoplastia correspondiente a la fig. 23. La tinción con rojo congo permite observar la existencia de depósitos fusiformes rojo congo positivos, localizados fundamentalmente en las capas más profundas del estroma.

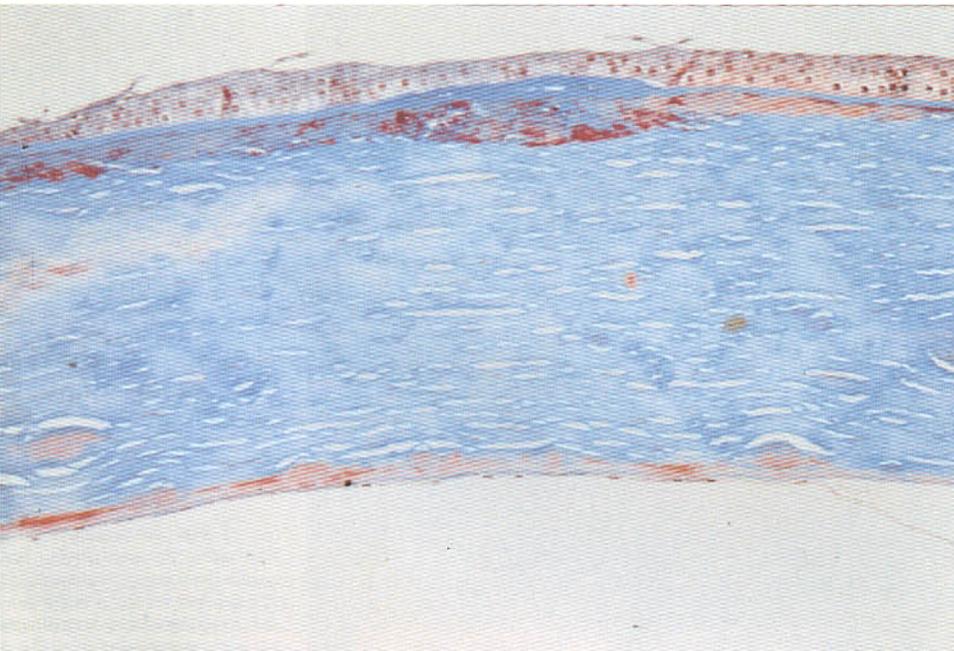


Fig. 25 - Distrofia granular-reticular de Avellino. Tinción con tricrómico de Masson del mismo espécimen de la fig. 24. Se observan depósitos Masson positivos, de color rojo, en las capas más superficiales del estroma.

recidiva es estromal como consecuencia de la repoblación del injerto por queratocitos procedentes del receptor.

Recientemente, han sido publicados algunos casos de tratamiento de la distrofia granular o de las recidivas en el injerto mediante que-

ractomía con láser excimer obteniéndose buenos resultados.<sup>18</sup>

## **Distrofia macular (Groenouw II)**

Es una distrofia corneal bilateral y simétrica que se hereda con carácter autosómico

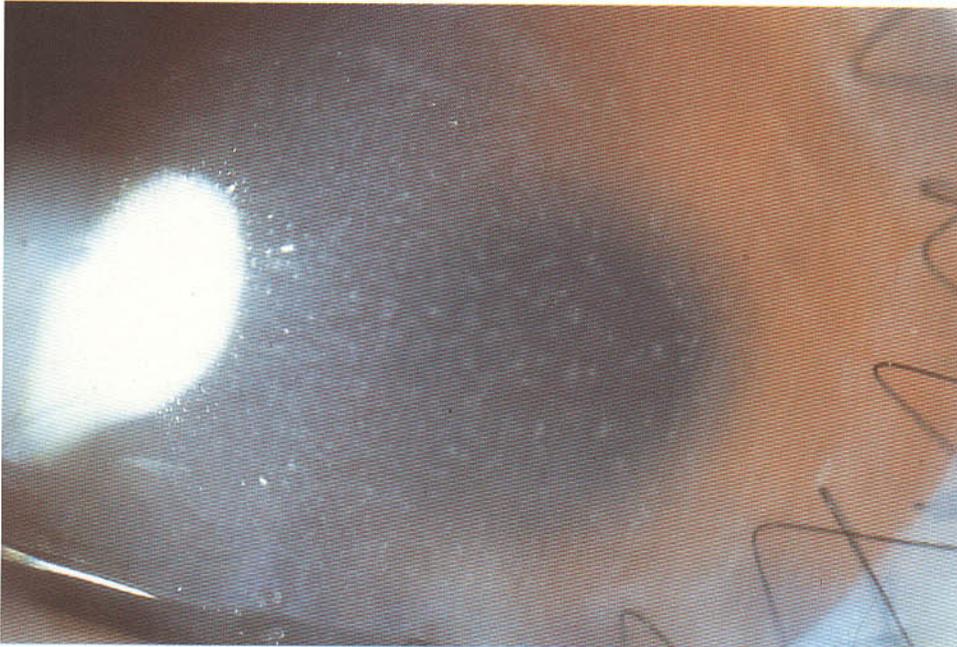


Fig. 26 - Distrofia granular-reticular de Avellino. Recidiva superficial de la distrofia en el injerto, 3 meses después de practicada la queratoplastia.

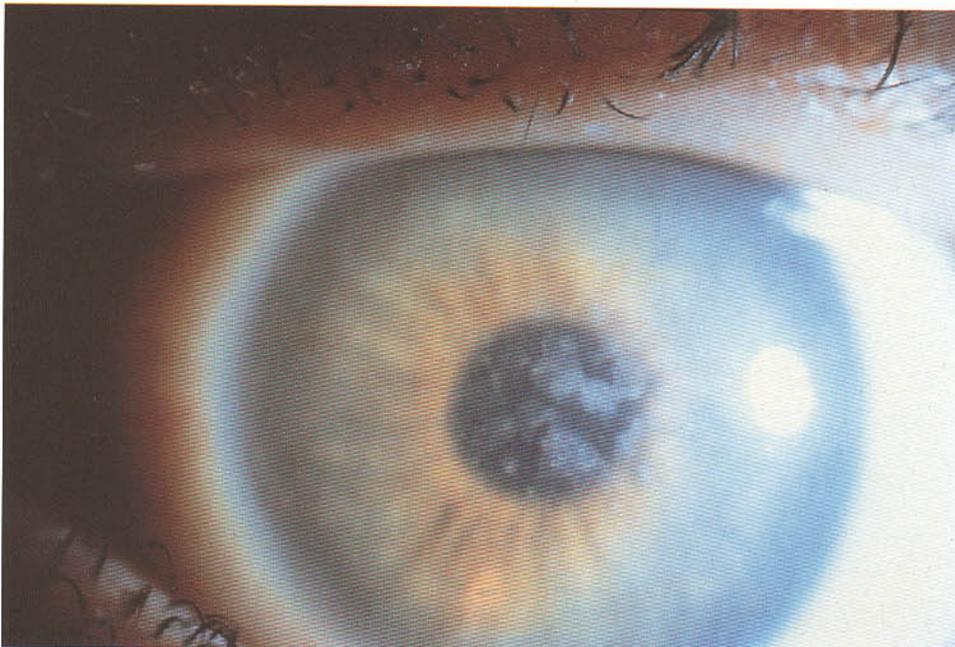


Fig. 27 - Distrofia macular. Paciente de 20 años de edad. Las opacidades ocupan principalmente la zona axial de la córnea, pero comienzan a extenderse en profundidad y hacia la periferia.

recesivo. Los pacientes tienen con frecuencia antecedentes de consanguinidad. Comienza en los primeros años de vida con la aparición de una opacidad difusa blanquecina en la zona axial de la córnea. Con los años las lesiones se extienden hacia la periferia alcanzando el limbo, y en profundidad llegando hasta la membrana de Descemet, opacificándola y ocasionando guttas. Característicamente, y a diferencia de la distrofia granular, entre las opacidades blancas la córnea se encuentra también afectada (Figs. 27, 28 y 29).

### Histopatología

La distrofia macular se caracteriza por la acumulación de mucopolisacáridos ácidos hialuronidasa resistentes a nivel subepitelial, dentro y alrededor de los queratocitos estromales y dentro de las células endoteliales. La naturaleza mucopolisacárida de estos depósitos puede demostrarse mediante la tinción positiva con el hierro coloidal y el azul alción (Figs. 30 y 31).

Mediante microscopía electrónica pueden observarse los queratocitos distendidos conte-

niendo numerosas vacuolas intracitoplasmáticas en cuyo interior se encuentra material fibrilar y granular (Fig. 32). Estos mismos elementos pueden encontrarse en el interior de las células endoteliales. La membrana de Descemet se encuentra también infiltrada por un material similar que parece ser depositado por las células del endotelio.

Hasta hace poco se consideraba que la distrofia macular era debida a un defecto metabólico aislado de los queratocitos corneales. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la mayoría de los pacientes con distrofia macular presentan ausencia de queratan-sulfato en la córnea y en el suero. Dado que el queratan-sulfato es un producto originado por la degradación de los cartílagos, su ausencia en el suero parece indicar que algunos casos de distrofia macular serían en realidad una enfermedad sistémica con afectación clínica, exclusivamente corneal.<sup>19, 20</sup>

### Diagnóstico diferencial

Las mucopolisacaridosis sistémicas son un grupo de enfermedades heredadas con ca-

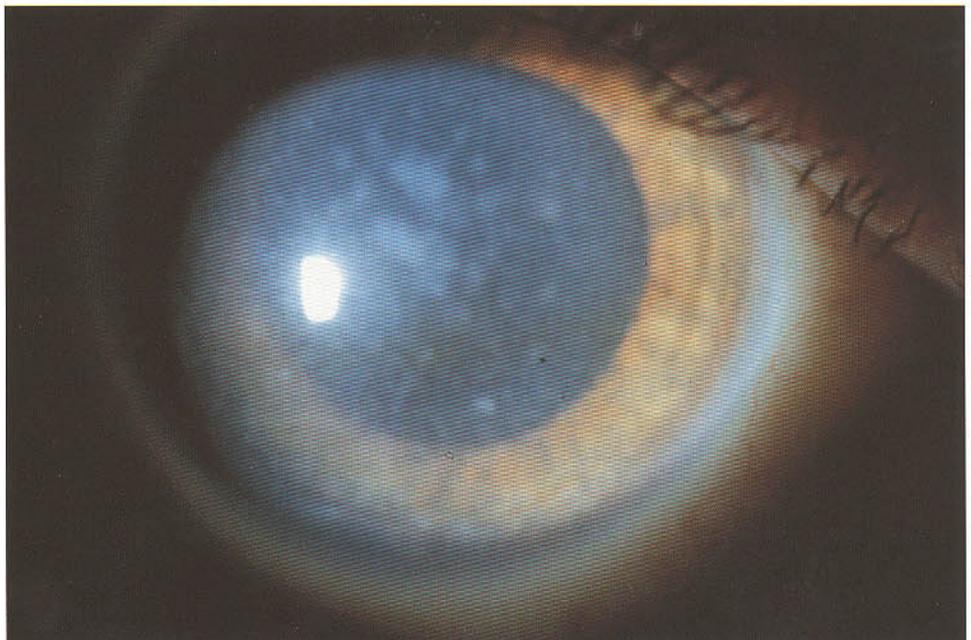


Fig. 28 - Distrofia macular. Hermana del paciente de la figura 27, de 30 años de edad. Las opacidades se extienden por la totalidad de la córnea.

rácter recesivo en las que existe un defecto enzimático en el catabolismo de los mucopolisacáridos que produce una acumulación de diferentes productos de su metabolismo en los tejidos. Algunas de estas enfermedades cursan con opacificación de la córnea de aspecto clínico y patológico muy similar a la dis-

trofia macular (Fig. 33). Es de destacar que tras el tratamiento mediante trasplante de médula ósea algunos de estos enfermos pueden experimentar un progresivo aclaramiento de las opacidades corneales. Nosotros hemos podido observar este fenómeno en un caso de MPS-I-S (Scheie).



Fig. 29 - Distrofia macular. A mayor aumento, se observa que las opacidades no se encuentran bien definidas y entre ellas la córnea se encuentra también afectada.

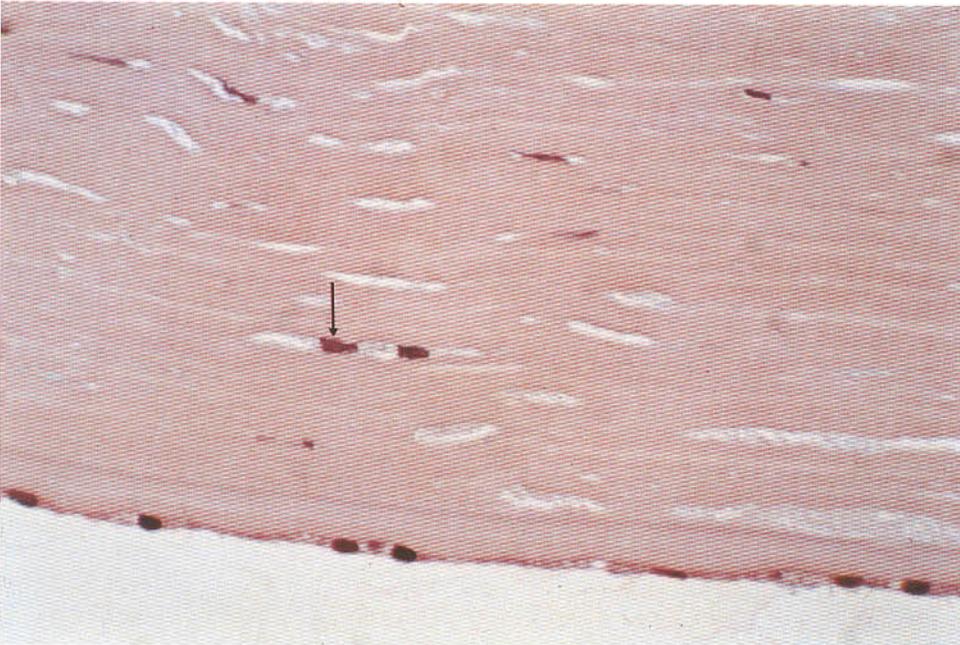


Fig. 30 - Distrofia macular. Microscopía óptica. Tinción con hematoxilina eosina que revela la presencia de material granular (flecha) en el citoplasma de los queratocitos.

Otras enfermedades sistémicas del metabolismo, como la deficiencia de lecitín colesterol acetil transferasa (LCAT) o la enfermedad del «ojo de pez», cursan con opacidades blancas y difusas del estroma corneal; al ser bilaterales, simétricas, de presentación familiar y

cursar, en el caso de la enfermedad del ojo de pez, sin ninguna otra manifestación clínica sistémica, pueden ser confundidas con la distrofia macular.

También ha sido descrita la presentación de

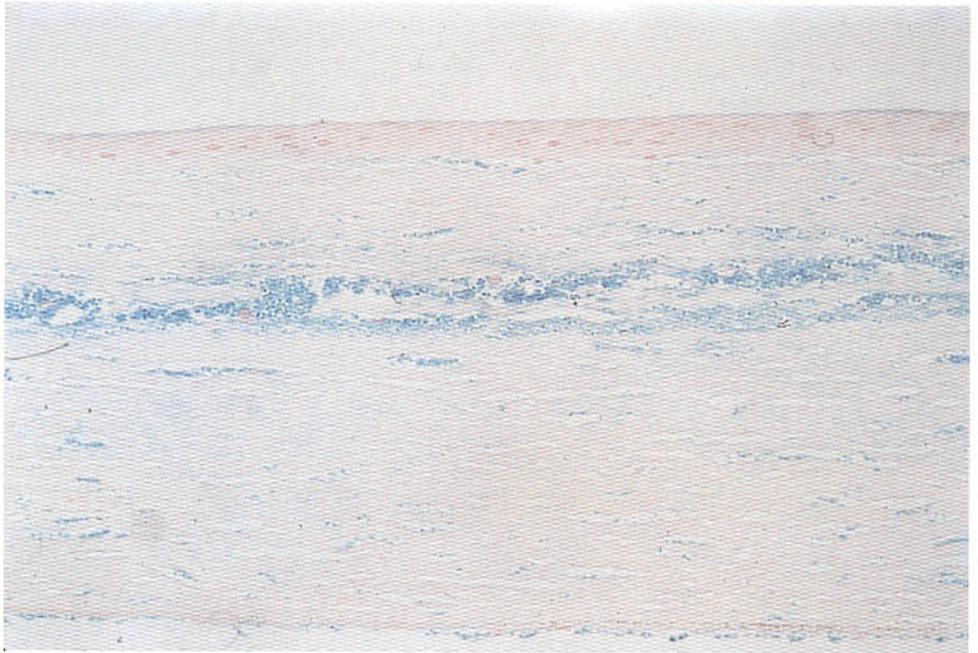


Fig. 31- Distrofia macular. Microscopía óptica. Tinción con azul alcian del mismo espécimen de la figura 30, lo que demuestra el origen mucopolisacárido de los depósitos, así como su presencia a nivel del endotelio.

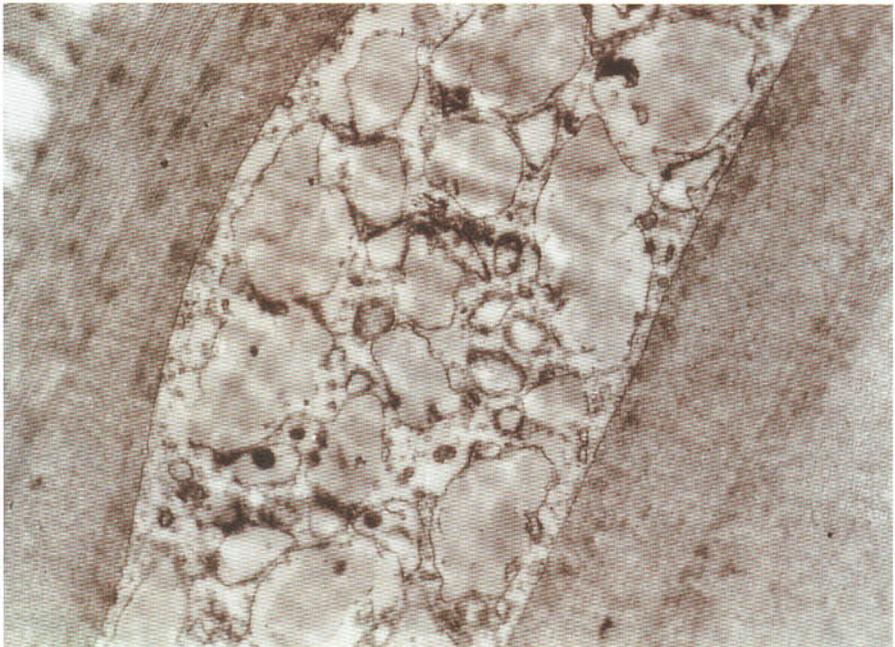
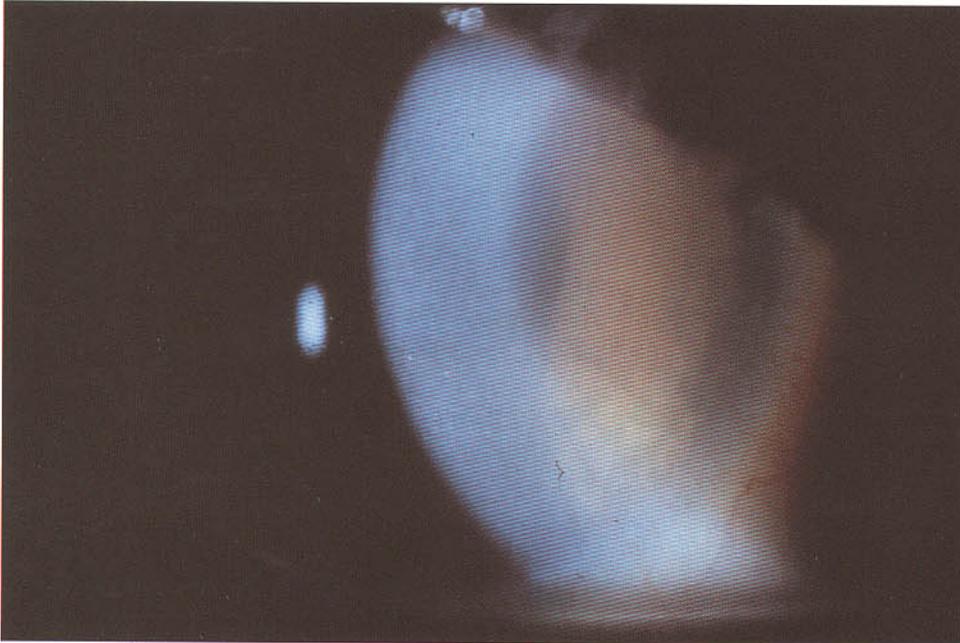


Fig. 32 - Distrofia macular. Microscopía electrónica. En el citoplasma del queratocito se aprecia una dilatación del retículo endoplásmico, con acúmulo de un material amorfo en su interior.

opacidades bilaterales corneales debidas a la acumulación de mucopolisacáridos limitados a la membrana de Bowman en dos pacientes sin evidencia de mucopolisacaridosis sistémica.<sup>21</sup>

### Tratamiento

La queratoplastia penetrante suele ser necesaria alrededor de la tercera década de la vida. Han sido descritos casos de recidiva de



33- Mucopolisacaridosis Tipo I-S (Scheie). Acúmulo de mucopolisacáridos en el estroma corneal. El aspecto clínico es muy similar al de la distrofia macular.

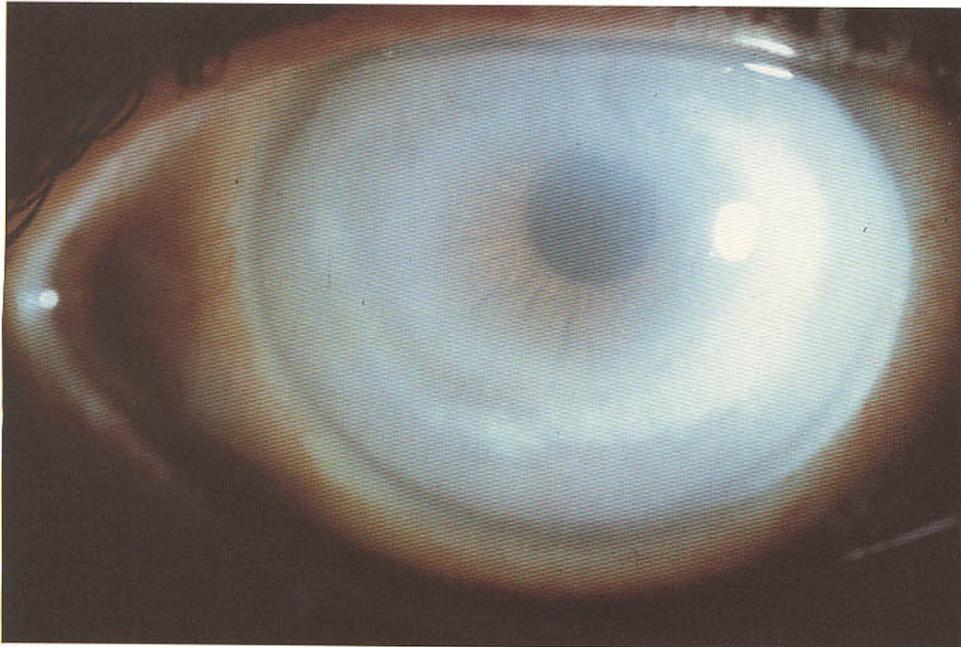


Fig. 34 - Distrofia estromal cristalina de Schnyder. Opacidad cristalina anular que respeta el centro de la córnea. El paciente presenta una agudeza visual de 10/10.

la enfermedad en el injerto, pero con mucha menos frecuencia que en la distrofia granular.

## Distrofia estromal cristalina hereditaria

(Schnyder 1927)

Enfermedad bilateral y simétrica que se caracteriza por el depósito de cristales policromáticos en el tercio anterior del estroma de la córnea. El epitelio no se encuentra afectado y generalmente no hay pérdida importante de la agudeza visual. Se hereda con carácter autosómico dominante, aunque han sido descritos casos esporádicos. No existen signos de inflamación ni vascularización corneal. Aparece normalmente hacia los 10 años de vida y generalmente permanece estacionada o progresa muy lentamente, aunque han sido documentados casos de progresión importante a lo largo de 25 años.<sup>22</sup>

La enfermedad puede adoptar cinco configuraciones morfológicas diferentes:<sup>23</sup> 1) Una opacidad discoide central sin aspecto cris-

talino. 2) Una opacidad cristalina discoide central con bordes festoneados. 3) Una opacidad cristalina discoide central con bordes mal definidos. 4) Una opacidad cristalina anular con centro claro y 5) Una opacidad anular con acúmulos cristalinos y centro claro (Fig. 34).

En el 80 % de los casos se encuentra hiperlipidemia y arco juvenil, aunque no se ha aclarado completamente la relación entre ambas entidades.

### Histopatología

Los cristales corneales corresponden a depósitos de colesterol que se encuentran entre las fibras de colágeno del estroma superficial. También se encuentran depósitos de grasas neutras y depósitos no cristalinos de colesterol dispersos en el estroma corneal.<sup>24</sup> El endotelio y la membrana de Descemet aparecen normales. Dado que los sistemas habituales de fijación de los tejidos mediante alcoholes disuelven el colesterol, las muestras han de fijarse mediante congelación y

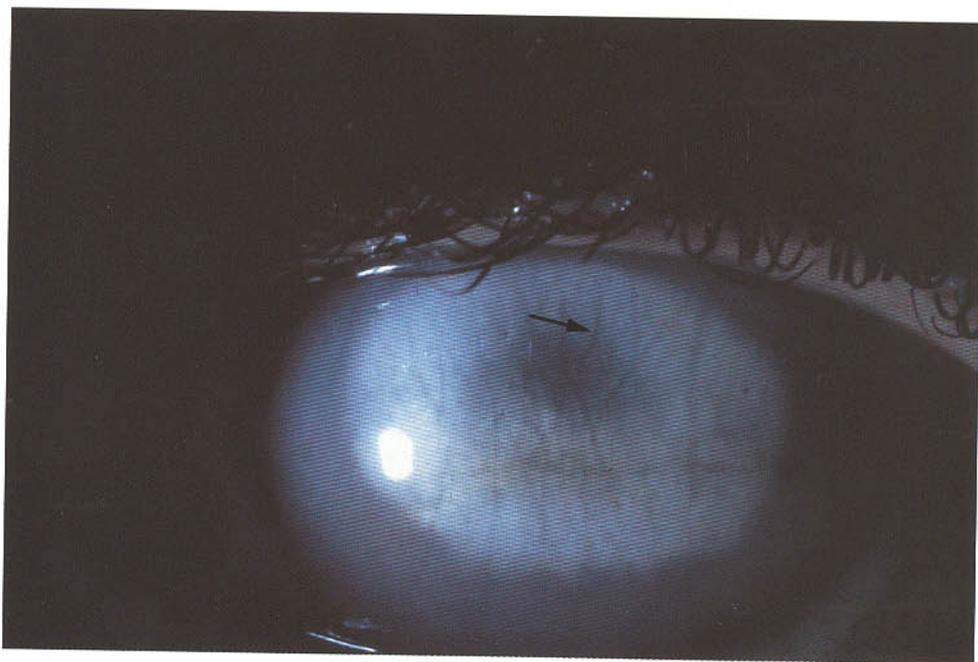


Fig. 35 - Degeneración lipoidea que afecta a la zona central de la córnea. Las líneas oscuras (flechas) muestran el trayecto de los vasos sanguíneos.

observarse con tinciones para lípidos.

### Diagnóstico diferencial

\* Con las degeneraciones lipídicas secundarias a queratitis intersticiales bilaterales, en los que los depósitos cristalinos de colesterol proceden de vasos estromales cuya presencia obedece a una inflamación prolongada. En ocasiones los vasos desaparecen, persistiendo las opacidades que pueden confundirse con una distrofia cristalina. Sin embargo, en estos casos las opacidades son más posteriores y el trayecto de los vasos deja unos espacios o surcos característicos en el espesor de los depósitos (Fig. 35). El examen histológico revela la presencia, además de los depósitos cristalinos de colesterol, de numerosas células inflamatorias (Figs. 36 y 37).

\* Con la distrofia cristalina marginal de Bietti. Enfermedad autosómica recesiva que probablemente representa un defecto sistémico en el metabolismo de los lípidos y que se manifiesta por la presencia de cristales de

colesterol en la periferia de la córnea y en la retina.<sup>21</sup>

Otras causas de depósitos cristalinos en el estroma corneal son:

\* La cistinosis infantil, del adolescente y del adulto, que se comenta en el capítulo correspondiente.

\* El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y otras disproteinemias (enfermedades en las que pueden aparecer depósitos cristalinos de inmunoglobulinas en forma de agujas policromáticas en el estroma y epitelio de la córnea).

\* En la deficiencia de LCAT y en la enfermedad del «ojo de pez», que se manifiestan por depósitos de colesterol en el estroma corneal, secundarios a una alteración sistémica del metabolismo de los lípidos que se comenta más adelante.

\* La gota. Pueden observarse, entre otras manifestaciones oculares, cristales de uratos en

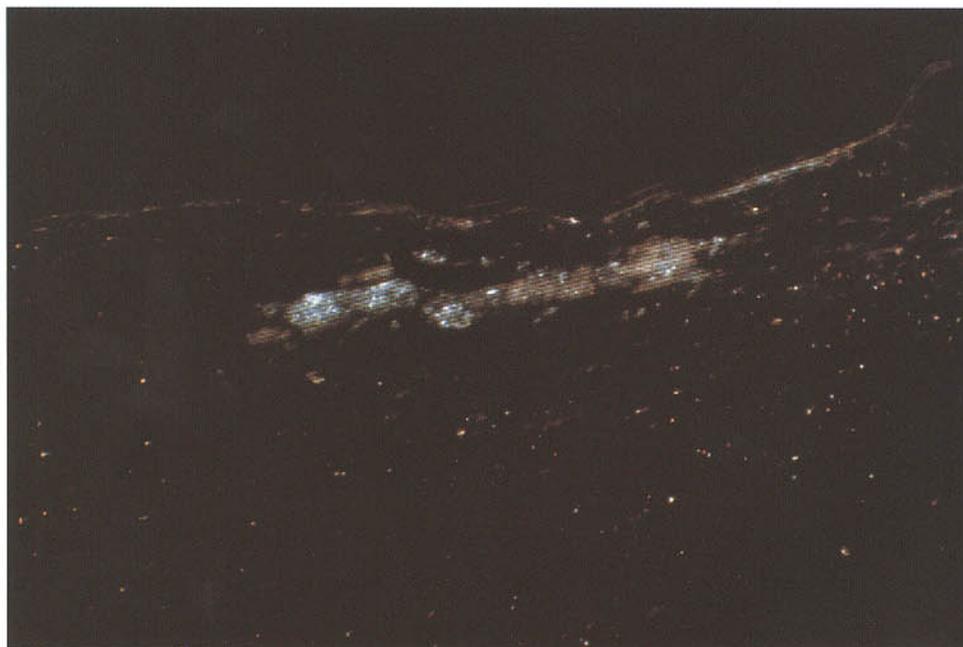


Fig. 36 - Degeneración lipoidea. Examen en fresco con luz polarizada de un corte por congelación. Se aprecia la presencia de material birrefringente compatible con depósitos lipídicos.

el epitelio y estroma superficial de la córnea, así como en la conjuntiva.

\* En la enfermedad de Tangier. Enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los lípidos que a nivel corneal puede manifestarse por la presencia de opacidades estromales posteriores debidas al depósito de ésteres del colesterol.

\* El arco juvenil asociado a hipercolesterolemia, en el que existe un espacio claro entre el arco y el limbo.

\* Los pacientes con hiperbilirrubinemia importante pueden acumular cristales de bilirrubina en la córnea periférica.

### Tratamiento

Normalmente no se precisa. En algunos casos con pérdida importante de visión está indicada la queratoplastia penetrante. Han sido descritos casos de recidiva de la enfermedad en el injerto.

## Otras distrofias estromales

### Distrofia amorfa posterior (Carpel 1977)

Enfermedad rara, autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia bilateral y simétrica de opacidades grises amorfas en el estroma corneal profundo, con espacios claros entre las opacidades. Han sido descritos otras alteraciones asociadas, como adelgazamiento de la córnea, aplanamiento de la misma, con la consiguiente hipermetropía, y anomalías de la superficie y estroma del iris. Teniendo en cuenta estas asociaciones, la presencia de la enfermedad en el momento del nacimiento, su carácter no evolutivo y los hallazgos histopatológicos,<sup>26</sup> es probable que esta enfermedad sea más una alteración congénita del desarrollo de la córnea que una verdadera distrofia.

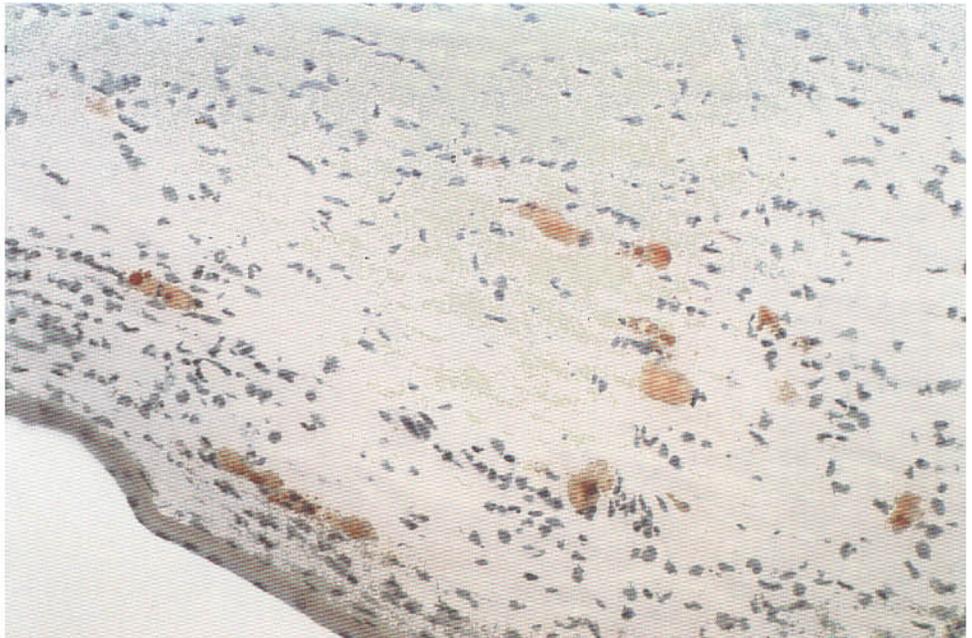


Fig. 37 - Degeneración lipoidea. Tinción con "red oil" del mismo espécimen de la figura anterior, que demuestra el origen lipídico de los depósitos. Se aprecia la presencia de un intenso infiltrado celular.

### **Distrofia punteada**

**(François 1956)**

Enfermedad autosómica dominante que se presenta en la primera década de la vida de forma normalmente bilateral, aunque puede ser asimétrica. Consiste en la presencia de pequeñas opacidades blanco-grisáceas granulares situadas a diferentes niveles de profundidad del estroma. La visión no se encuentra afectada y la enfermedad no es progresiva, por lo que el tratamiento no está indicado. Histológicamente, las opacidades corresponden a queratocitos aislados que se encuentran distendidos y llenos de glicosaminoglicanos y lípidos.

### **Distrofias pre-Descemet**

Bajo el término de distrofias pre-Descemet se ha reunido un grupo heterogéneo de enfermedades que incluyen 1) las opacidades profundas que se presentan en pacientes con ictiosis, ya comentadas; 2) la córnea farinata, que consiste en opacidades puntiformes en el estroma inmediatamente anterior a la membrana de Descemet y que es un fenómeno normal debido a la edad y 3) la llamada distrofia pre-Descemet primaria, en la que se presentan pequeñas opacidades de diferentes formas en la zona del estroma anterior a la membrana de Descemet, en pacientes mayores y sin afectación de la agudeza visual. El estudio mediante



Fig. 38 - Distrofia endotelial de Fuchs. Forma incipiente en la que se observa un engrosamiento de la córnea central.

microscopía electrónica de esta última muestra una estructura corneal básicamente normal, a excepción de unas vacuolas intracitoplasmáticas en el interior de los queratocitos más posteriores, que parecen contener lipofucsina, lo que sugiere que, como en el caso de la córnea farinata, se trate de un fenómeno degenerativo en el que quizá la herencia juegue un papel importante.

### **Distrofia estromal congénita hereditaria**

Enfermedad autosómica dominante, bilateral, simétrica, presente en el nacimiento y no progresiva a lo largo de la vida. Los pacientes presentan una opacidad difusa central en el estroma superficial con pérdida variable de la visión y en ocasiones nistagmus. Histológicamente, el epitelio, el endotelio y la membrana de Descemet son normales, pero en el estroma corneal se encuentran dos tipos de fibras de colágeno anormales que son la causa de la opacidad corneal. Ello sugiere que el origen de la enfermedad es una alteración de la fibrillogénesis estromal.

## **Distrofias endoteliales**

### **Introducción**

El endotelio corneal ha sido exhaustivamente estudiado en los últimos años y actualmente los conocimientos de que disponemos permiten un nuevo enfoque de las distrofias endoteliales.

En primer lugar, la confirmación de que el endotelio tiene su origen en la cresta neural ha permitido una nueva clasificación de los trastornos endoteliales. La deficiente formación de la cresta neural daría lugar a malformaciones del cerebro, cara y ojos. La migración anormal de las células de la cresta sería responsable del glaucoma congénito y de los síndromes de clivaje de la cámara anterior. La proliferación anormal de las células de la cresta determinaría la aparición del síndrome irido-córneo-endotelial, y una diferencia-

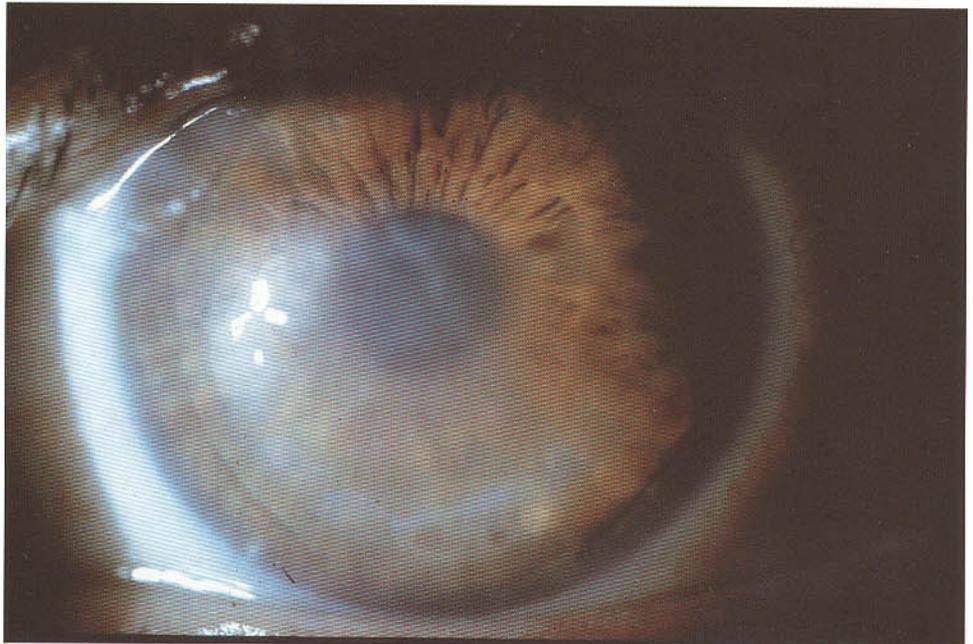


Fig. 39 - Distrofia endotelial de Fuchs en fase avanzada. Edema estromal y epitelial con formación de bullas.

ción final anormal de estas células tendría como consecuencia la aparición de la distrofia endotelial de Fuchs y las demás distrofias clásicas del endotelio.

Por otra parte, actualmente conocemos mejor la relación entre la membrana de Descemet (MD) y el endotelio. La microscopía electrónica permite diferenciar en la MD dos capas. Una capa superficial próxima al estroma que corresponde a la MD embrionaria, de aspecto estriado; y una capa posterior homogénea que es segregada por las células endoteliales después del nacimiento y cuyo grosor depende de la edad. Conocemos también que el endotelio perdido a causa de la edad, traumas o distrofias se reorganiza, migrando y cambiando su morfología en un esfuerzo por mantener la integridad de la monocapa endotelial; al mismo tiempo, se producen cambios degenerativos a nivel de la MD caracterizados por un engrosamiento difuso de la misma, y la formación de excrescencias que clínicamente denominamos «guttas».

## Distrofia endotelial de Fuchs

Distrofia bilateral y generalmente asimétrica que afecta a pacientes de más de 40 años, con preferencia del sexo femenino. Aunque se han descrito casos familiares y se considera heredado con un patrón autosómico dominante, rara vez se encuentran antecedentes familiares, probablemente debido a la existencia de numerosos casos subclínicos. Se ha descrito la asociación de esta enfermedad con hipertensión ocular. En nuestra experiencia hemos podido observar una mayor incidencia de hipermetropía en estos enfermos.

En las fases iniciales la enfermedad es asintomática, pero mediante la lámpara de hendidura puede observarse un engrosamiento de la MD a nivel axial con aparición de «guttas» o excrescencias pigmentadas de la MD que protruyen en la cámara anterior. A medida que la enfermedad avanza estos signos se acentúan

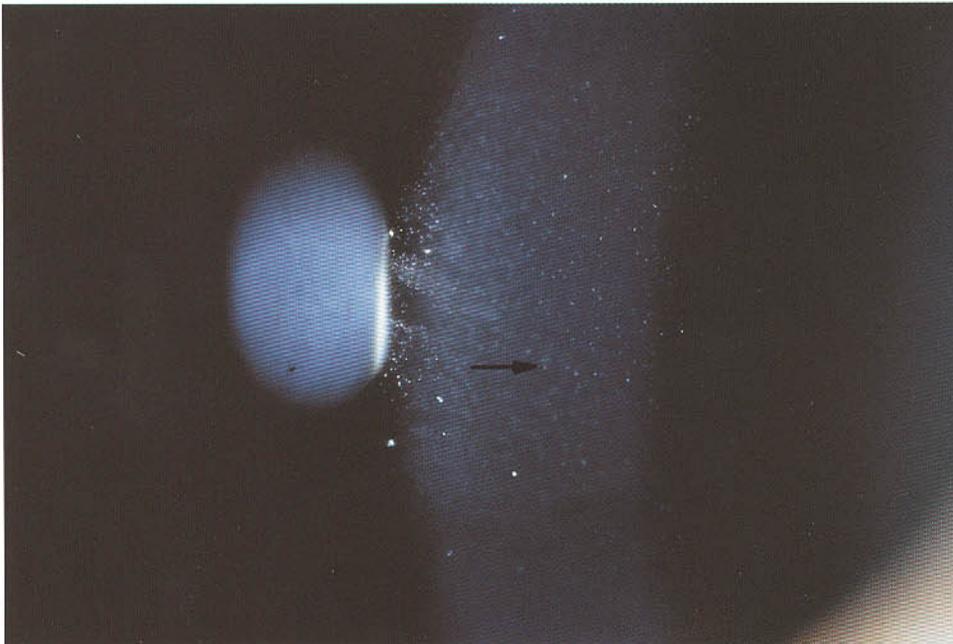


Fig. 40 - Córnea guttata. Numerosas excrescencias pigmentadas en la cara posterior de la córnea que se proyectan hacia la cámara anterior (flecha). No existe edema corneal y la agudeza visual es normal.

y confluyen adoptando un aspecto disciforme (Fig. 38), al tiempo que se extienden hacia la periferia de la córnea y aparece un edema estromal debido a la incapacidad de las células endoteliales para cumplir su misión. El edema condiciona un engrosamiento del estroma que es visible mediante biomicroscopía y puede medirse mediante paquimetría. En esta fase la agudeza visual se encuentra relativamente conservada. En estadios avanzados de la enfermedad aparece edema epitelial, que toma la apariencia de múltiples gotas o quistes en forma de rocío cuando son vistos mediante retroiluminación. La dispersión de la luz en la superficie de la córnea afectada por el edema determina una disminución importante de la agudeza visual que característicamente es fluctuante, mejorando a lo largo del día cuando la lágrima se evapora y aumenta su concentración en solutos ejerciendo un efecto de deshidratación del epitelio. En las fases avanzadas pueden producirse bullas epiteliales (Fig. 39) que al romperse dan lugar a dolor e irritación; el estroma se engruesa aún más y se vuelve opaco, apareciendo estrías en la MD. Cuando la enfermedad no es tratada puede

producirse fibrosis subepitelial y neovascularización corneal.

### Diagnóstico diferencial

\* Córnea guttata (Fig. 40). La córnea guttata es una distrofia, probablemente heredada con un patrón autosómico dominante, que se manifiesta por la aparición, en la edad media o avanzada de la vida, de engrosamientos focales de la MD que rompen el mosaico endotelial y que han sido denominados «guttas». Clínicamente, se observan como pequeñas excrescencias pigmentadas en la superficie posterior de la córnea, que adquiere un aspecto de metal bateado. En ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial con los estadios incipientes de la enfermedad de Fuchs, lo cual es particularmente importante ante situaciones como la cirugía de la catarata.

\* «Guttas» secundarias. Consisten en la visualización clínica de puntos oscuros semejantes a guttas en la superficie posterior del endotelio, en el curso de episodios de iritis o

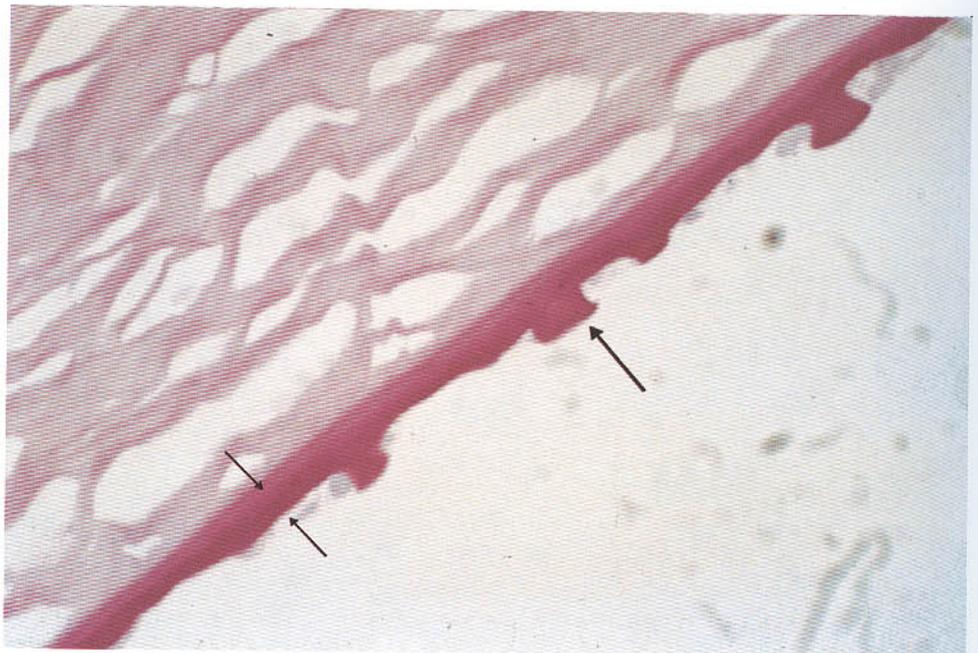


Fig. 41 - Distrofia endotelial de Fuchs. La tinción con PAS muestra un engrosamiento uniforme de la capa más posterior de la membrana de Descemet (flechas pequeñas), así como engrosamientos focales (flecha grande), traducción histológica de las denominadas guttas. Se aprecia el edema del estroma corneal y la escasez de células endoteliales.

inflamación corneal. La guttas secundarias o pseudoguttas desaparecen al remitir la inflamación y son debidas a edema de las células endoteliales.

\* Cuerpos de Hassall-Henle. Son engrosamientos focales de la MD que aparecen en la periferia de la córnea de individuos adultos a partir de la edad media de la vida. No tienen significado patológico.

### Histopatología

Mediante microscopía óptica puede verse el edema estromal, así como las vesículas epiteliales. La MD se encuentra difusamente engrosada con presencia de numerosas excrecencias que se corresponden a las «guttas» visibles clínicamente. Existe un menor número de células endoteliales (Fig. 41).

Mediante microscopía electrónica la porción anterior embrionaria de la MD tiene un aspecto y grosor normales; por el contrario, a partir de edades tempranas, en los pacientes con distrofia endotelial de Fuchs la MD

postnatal comienza a engrosarse.<sup>27</sup> El engrosamiento de la MD se correlaciona con la presencia de edema estromal, siendo ambos más acentuados en el centro de la córnea y mínimos en la periferia.<sup>28</sup>

### Tratamiento

La enfermedad no requiere tratamiento en las fases iniciales. Cuando aparece edema epitelial pueden evitarse las fluctuaciones visuales mediante la aplicación de colirio de cloruro sódico 4 veces al día y pomada por la noche, con el objeto de aumentar la osmolaridad de la lágrima y deshidratar el epitelio. El mismo efecto puede conseguirse aumentando la evaporación de la lágrima con un secador de cabello aplicado hacia el ojo a la distancia de un brazo durante algunos minutos.

Cuando la enfermedad es dolorosa debido a la rotura de bullas epiteliales, está indicada la adaptación de una lente de contacto terapéutica, que proporciona un alivio espectacular de los síntomas, aunque no mejora la agudeza visual.

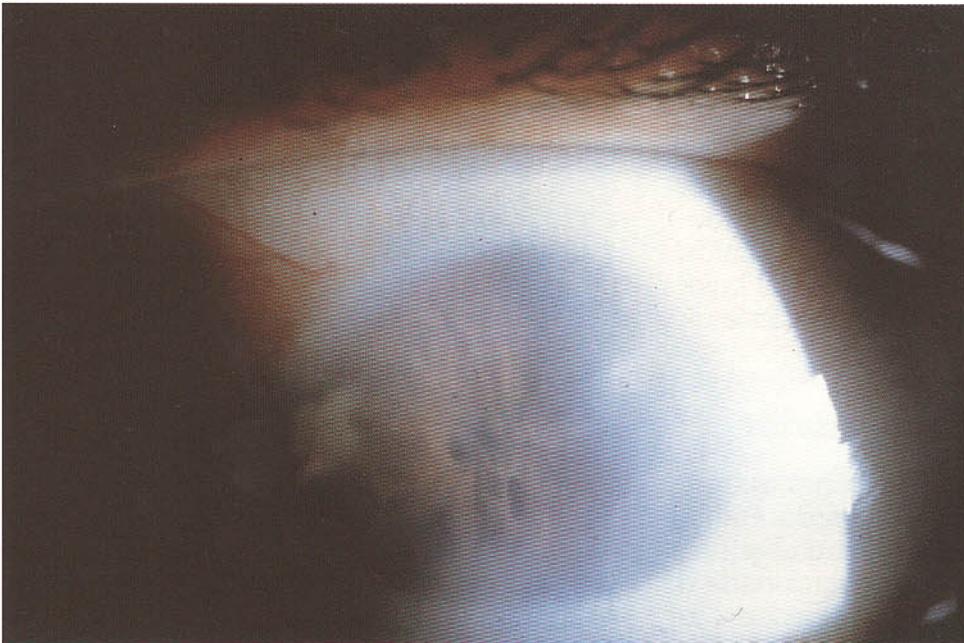


Fig. 42 - Esclerocórnea, distrofia polimorfa posterior y disgenesia mesodérmica de la cámara anterior. La asociación demuestra el origen en la cresta neural del endotelio y de las estructuras de la cámara anterior.

El tratamiento de elección cuando la visión disminuye es la queratoplastia penetrante. Se aconseja realizar una trepanación de 8 mm de diámetro con un botón donante de 8,25 mm. En nuestra experiencia, esta combinación aporta un número suficiente de células endoteliales, no siendo necesarios injertos más grandes, que aumentarían el riesgo de rechazo, ni una mayor desproporción entre el tejido donante y la ventana receptora, que podría determinar un astigmatismo postquirúrgico elevado. Dada la edad de estos pacientes, en la mayoría de los casos la intervención se combina con la extracción extracapsular del cristalino y la implantación de una lente intraocular. Aunque no exista catarata o ésta sea mínima, nosotros realizamos un triple procedimiento en todos los pacientes con distrofia de Fuchs mayores de 60 años; ello nos permite mantener en el postoperatorio dosis moderadas de corticoides durante largo tiempo, evitando las reacciones de rechazo endotelial que en estos pacientes son particularmente graves, al no existir una reserva endotelial correcta en el anillo receptor, para compensar la pérdida endotelial producida por el rechazo.

Un problema frecuente es el planteamiento quirúrgico a realizar en pacientes con córnea gut-tata o distrofia endotelial de Fuchs incipiente que presentan cataratas. En ocasiones, es difícil decidir si procede practicar directamente un triple procedimiento u operar simplemente la catarata. La decisión de practicar un trasplante de córnea puede tomarse si se encuentra un recuento endotelial bajo; mediante pa-quimetría puede detectarse un edema es-tromal.

### **Distrofia polimorfa posterior**

Enfermedad autosómica dominante que se inicia en los primeros años de la vida. Generalmente es bilateral, aunque puede ser asimétrica, y puede permanecer estacionada o progresar muy lentamente. Las lesiones se presentan como pequeñas vesículas rodea-

das de un halo grisáceo, localizadas en cualquier zona de la cara posterior de la córnea. Además, pueden verse placas grises de forma geográfica o bandas sinuosas que asemejan engrosamientos de la membrana de Descemet. La forma variable de estas lesiones ha dado nombre a la enfermedad. Ha sido descrita la asociación de distrofia polimorfa posterior con disgenesias mesodérmicas de la cámara anterior y otras anomalías de la córnea como queratocono posterior, córnea guttata, queratopatía en banda y esclerocórnea<sup>29</sup> (Fig. 42). Es especialmente frecuente la presencia de glaucoma (15 % de los casos).<sup>30</sup> Nosotros hemos observado un caso de distrofia polimorfa posterior en una paciente afecta de degeneración marginal de Terrien.

Normalmente, la enfermedad es asintomática y no produce disminución de la agudeza visual; cuando las lesiones se localizan en la zona axial puede producirse edema corneal, que en los casos más severos puede requerir una queratoplastia.

### **Histopatología**

El hallazgo patológico característico de la distrofia polimorfa posterior es la presencia en la superficie posterior de la córnea de células de aspecto epitelial.

Mediante microscopía óptica pueden verse en la superficie posterior de la córnea áreas con grupos de células que se distribuyen en 2 o 3 estratos, así como la presencia de una membrana gruesa multilaminar que se dispone entre estas células y la membrana de Descemet normal. Mediante microscopía electrónica puede comprobarse que las células endoteliales anormales presentan escasas organelas y mitocondrias, mientras que, por el contrario, se observan desmosomas y numerosas microvellosidades. Estos cambios parecen sugerir que las células endoteliales han experimentado una metaplasia hacia células de tipo epitelial. La microscopía electrónica permite también observar

la presencia de depósitos de membrana basal multilaminar anormal que ocupan el espacio entre dichas células y la membrana de Descemet, que presenta un aspecto normal.

## **Distrofia endotelial congénita hereditaria**

Distrofia corneal que se hereda con carácter autosómico dominante o recesivo y con un grado de expresión variable.

La forma recesiva más común se presenta en el momento del nacimiento, tiende a ser asimétrica y se asocia a nistagmus.

La forma dominante, mucho menos frecuente, aparece durante los primeros años de la vida, es lentamente progresiva y algunos pacientes presentan dolor, lagrimeo y fotofobia, pero no se acompaña de nistagmus.

Clínicamente, se manifiesta por la presencia de un edema corneal de intensidad variable que origina un aumento del espesor corneal y una turbidez difusa de la totalidad de la córnea.

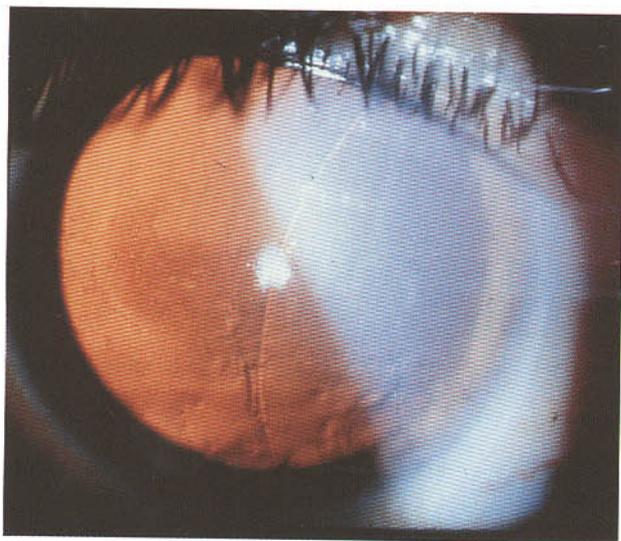


Fig. 43 - Traumatismo endotelial por fórceps durante el parto. Desgarro lineal de la membrana de Descemet que tiene como consecuencia edema estromal y epitelial.

Histológicamente, en ambos tipos se observa la presencia de edema epitelial, engrosamiento muy marcado del estroma corneal, la membrana de Descemet se encuentra engrosada y el endotelio aparece atrófico o ausente.<sup>31</sup>

Mediante microscopía electrónica se aprecia la porción anterior estriada de la membrana de Descemet (Descemet prenatal), de aspecto normal, mientras que la porción posterior o Descemet postnatal se encuentra engrosada y con aspecto fibroso.<sup>32</sup> Las células endoteliales pueden estar ausentes o mostrar fenómenos degenerativos inespecíficos.

### **Diagnóstico diferencial**

La presencia de una opacificación corneal en el recién nacido plantea el diagnóstico diferencial entre:

- \* Glaucoma congénito. Al igual que en la forma dominante se presenta fotofobia y lagrimeo, pero el edema corneal se acompaña de roturas de la membrana de Descemet, aumento del diámetro corneal y de la presión intraocular.
- \* Traumatismo del parto causado por el fórceps, es siempre unilateral (Fig. 43).
- \* Mucopolisacaridosis y otros errores del metabolismo. Se presentan en el contexto de una enfermedad sistémica.
- \* Distrofia macular, ya comentada.
- \* Distrofia polimorfa posterior, ya comentada.
- \* Anomalía de Peters y otras malformaciones del segmento anterior.
- \* Lúes congénita. Aunque infrecuente, la queratitis luética puede estar presente en el momento del nacimiento.
- \* Distrofia estromal hereditaria congénita, ya comentada.

### Tratamiento

Aunque, teóricamente, es posible restaurar la visión de estos niños mediante una queratoplastia practicada en edades tempranas de la vida, el pronóstico es tradicionalmente

pobre a causa de las dificultades quirúrgicas, el rechazo inmunológico y la descompensación del endotelio donante. En el único caso tratado por nosotros de distrofia endotelial congénita hereditaria dominante fueron necesarias 2 queratoplastias en un ojo y 3 en el

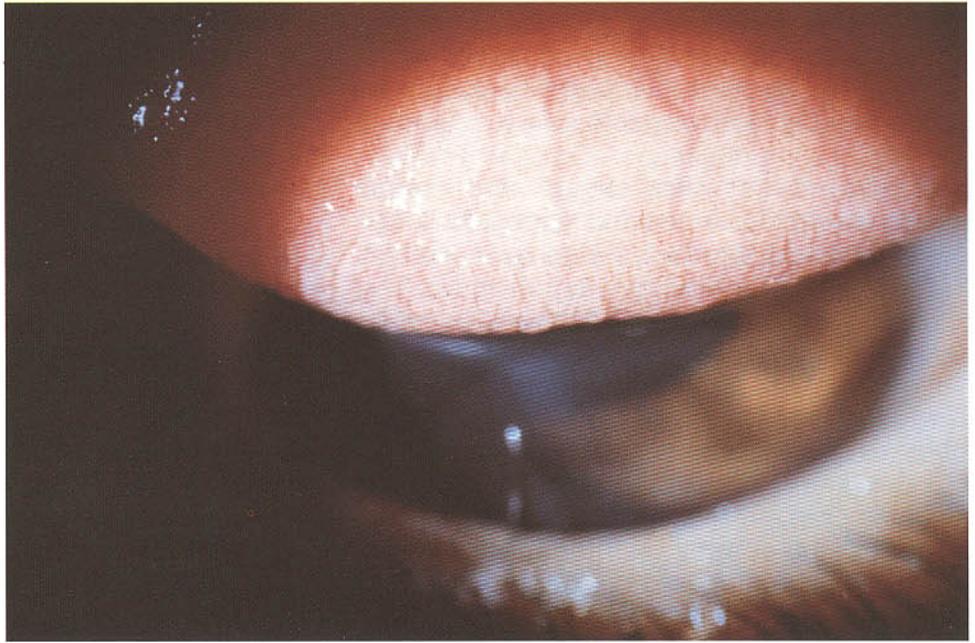


Fig. 44 - Queratocono. Numerosas papilas en la conjuntiva tarsal. El paciente refería la presencia de prurito ocular y una larga historia de frotamiento.

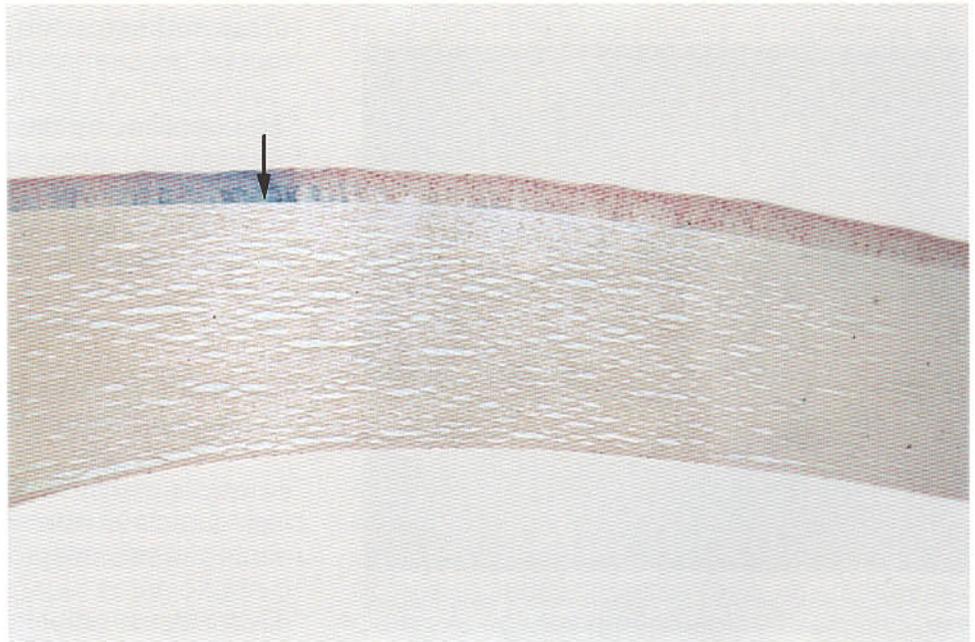


Fig. 45 - Queratocono. Tinción de Perls. Depósitos férricos en las células basales del epitelio (flecha). Se aprecia la diferencia de grosor de la córnea a uno y otro lado de la flecha confirmando que la línea de hierro delimita la base del cono.

otro para conseguir una agudeza visual de 0,63 y 0,32, respectivamente. Se da la circunstancia de que la paciente había sido intervenida anteriormente de un ojo (trabeculectomía) al ser erróneamente diagnosticada de glaucoma congénito.

## Otras enfermedades corneales de carácter distrófico

1. Queratocono, queratoglobo y degeneración marginal pelúcida.
2. Nervios corneales prominentes.
3. Queratopatía asociada a la aniridia.

4. Deficiencia de LCAT y enfermedad del ojo de pez.
5. Cistinosis del adulto.

## Queratocono, queratoglobo y degeneración marginal pelúcida

El queratocono, el queratoglobo y la degeneración marginal pelúcida son alteraciones ectásicas de la córnea, y constituyen probablemente diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

El queratocono es una enfermedad frecuente que se presenta normalmente en la pubertad en forma de un astigmatismo irregular corneal, generalmente bilateral y asimétrico con la consiguiente pérdida de visión. Progresa durante



Fig. 46 - Queratocono. Hidrops corneal o queratocono agudo en paciente afecto de síndrome de Down.

7 o 8 años y luego permanece estable, aunque ocasionalmente pueden producirse cambios en edades posteriores de la vida.

La presencia de queratocono puede ser familiar, pero la mayoría de los casos son esporádicos o asociados a una gran variedad de enfermedades sistémicas como: dermatitis atópica, síndromes de Down, de Marfan, de Apert, de Duane, de Ehlers-Danlos, de Laurence-Moon-Biedl, etc.; y oculares como en la degeneración tapetoretiniana de Leber, retinopatía pigmentosa y en pacientes previamente portadores de lentes de contacto. En nuestro medio el queratocono se asocia con mucha frecuencia a la presencia de queratoconjuntivitis primaveral (Fig. 44). La mayoría de los pacientes tratados por nosotros refieren una larga historia de prurito y rascado ocular y presentan una reacción papilar en la conjuntiva tarsal superior. Esta asociación ha sido también descrita en pacientes con queratogloblo y degeneración marginal pelúcida.<sup>33</sup>

Los estadios incipientes del queratocono pueden ser difíciles de diagnosticar sin la ayuda de la topografía corneal asistida por ordena-

dor. Cuando el queratocono se encuentra establecido puede comprobarse la existencia de un astigmatismo irregular mediante el disco de Plácido o el queratómetro. La lámpara de hendidura permite observar los signos clásicos:

\* El anillo de Fleischer o línea pigmentada de hierro que rodea la ectasia y que resulta muy útil para delimitar la base del cono. Como en otros casos (línea de Ferry, línea de Stocker, etc.), los depósitos de hierro son debidos a una distribución irregular de la lágrima e histológicamente pueden ser demostrados mediante colorantes adecuados en las células basales del epitelio (Fig. 45).

\* El cono, situado normalmente en posición inferonasal respecto al eje visual, presenta un adelgazamiento máximo en su vértice y produce, cuando el paciente dirige la mirada hacia abajo, una protusión cónica del párpado inferior llamada signo de Munson.

\* También pueden verse áreas de cicatrización de la superficie anterior de la córnea que causan disminución de la agude-

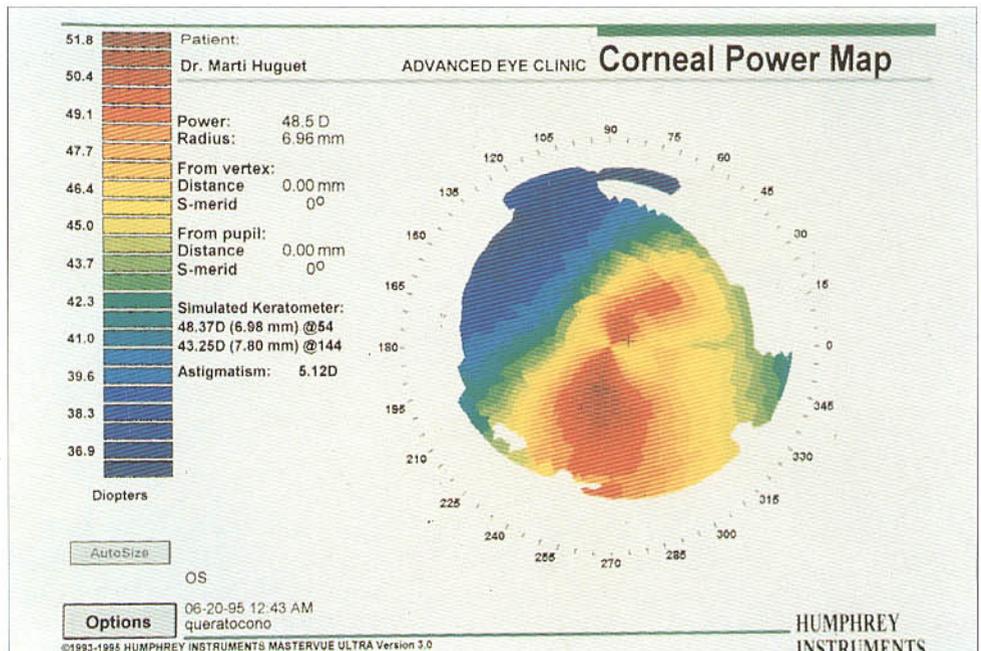


Fig. 47- Queratocono. Topografía corneal asistida por ordenador que muestra la presencia de una ectasia inferior.

za visual y corresponden a roturas de la membrana de Bowman.

\* En la cara posterior de la córnea pueden verse estriaciones verticales de la Descemet, probablemente causadas por su estiramiento, que desaparecen con la presión digital del globo y que se denominan estrías de Vogt.

\* En la base del cono, al igual que en otras enfermedades de la córnea, pueden visualizarse los nervios corneales de forma prominente.

\* En algunos casos graves se produce una rotura de la membrana de Descemet y tiene

lugar el llamado «hidrops» corneal o queratocono agudo (Fig. 46). Consiste en una opacificación brusca de la córnea con pérdida de visión y dolor, como consecuencia de un edema súbito del estroma a causa de la impregnación del mismo por acuoso que penetra a través del desgarró en la membrana de Descemet. El tratamiento del hidrops consiste en la oclusión compresiva del ojo y la instilación de midriáticos durante 12 semanas, tiempo necesario para que la membrana de Descemet se regenere y desaparezca el edema mejorando la visión. Aunque la cicatrización consiguiente puede condicionar una pérdida definitiva de la agudeza visual.

#### Etiología

El origen del queratocono permanece aún poco claro; se ha comprobado que las córneas de pacientes con queratocono contienen menos proteínas por miligramo que los controles normales. Las teorías sobre el origen del queratocono pueden resumirse en las que lo atribuyen a un defecto en la síntesis de colágeno por los queratocitos y aquellas en las que el queratocono sería la consecuencia de una excesiva degradación de los componentes del estroma corneal. Se ha sugerido que el defecto primario se encontraría en las células epiteliales basales, que degenerarían y liberarían enzimas proteolíticos responsables de la destrucción de la membrana de Bowman.

Recientemente ha sido descrita la aparición de queratocono en pacientes portadores de lentes de contacto. En una revisión de 53 pacientes, en los que se presentó queratocono tras la utilización de lentes de contacto, se constató una mayor edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, que se realizó al cabo de 12,2 años como media tras el porte de lentillas. También se observó que el cono se localizaba más centralmente que en los pacientes con queratocono sin historia de utilización de lentes de contacto.<sup>34</sup>

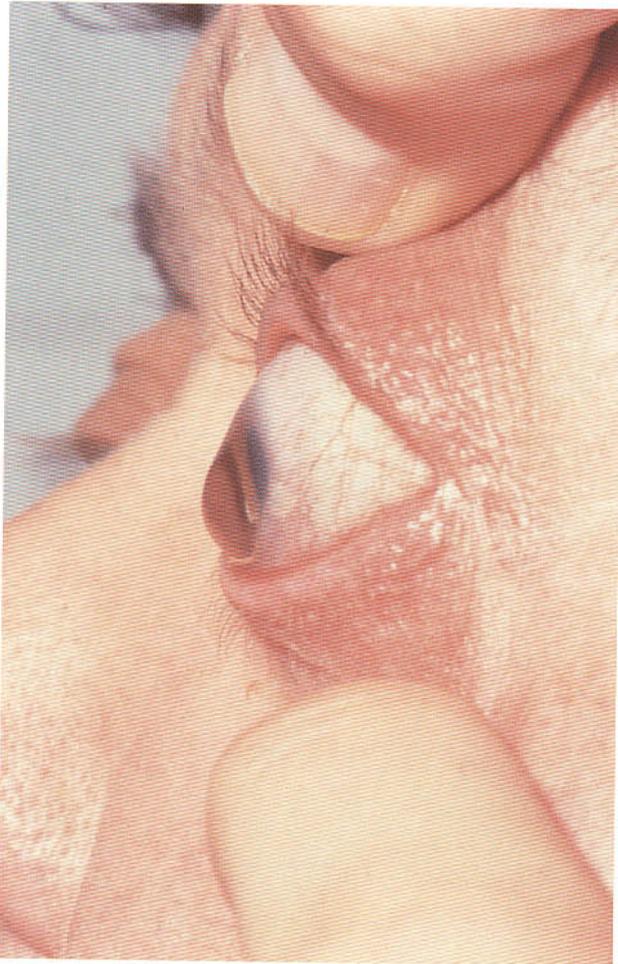


Fig. 48 - Degeneración marginal pelúcida. Visión lateral que evidencia la presencia de una ectasia corneal.

### Topografía corneal asistida por ordenador

La mayoría de los queratoconos evolucionados presentan un patrón en pajarita asimétrica con un poder dióptrico central elevado (superior a 47 dioptrías). En otros casos se presenta un patrón de abombamiento inferior que afecta predominantemente al cuadrante temporal inferior (Fig. 47). En algunos casos de queratocono aparentemente unilateral con agudeza visual, exploración biomicroscópica y queratoscópica normal en el ojo adelfo, la topografía corneal asistida por ordenador reveló la presencia de un abombamiento localizado a nivel inferior o superior.<sup>35</sup> Los mismos hallazgos se constataron en familiares de pacientes con queratocono que presentaban asimismo una exploración normal. Pacientes portadores de lentillas de contacto pueden pre-

sentar también abombamientos periféricos similares a los queratoconos incipientes que desaparecen al interrumpir su uso.

### Diagnóstico diferencial

\* Ectasias corneales secundarias a queratitis inespecíficas de la infancia. En estos casos puede observarse un adelgazamiento importante en el vértice de la ectasia que se encuentra rodeada también de un anillo férrico. Frecuentemente la observación detallada revela la presencia de vasos fantasma. En ocasiones los pacientes solicitan tratamiento en la edad adulta, y sin una historia clínica adecuada pueden confundirse con queratoconos. El diagnóstico diferencial es importante, puesto que en estos casos puede coexistir una profunda ambliopía.

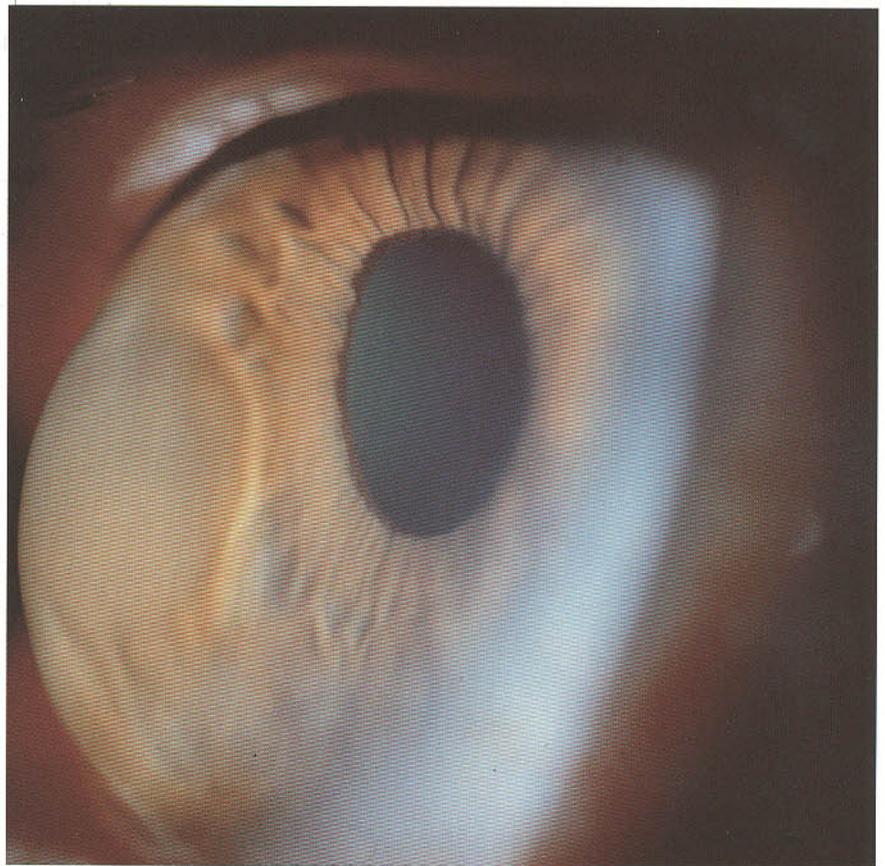


Fig. 49- Degeneración marginal pelúcida.  
Gran protusión de la córnea por debajo del eje visual.

\* Queratoglobos. Consiste en una ectasia de toda la córnea que se encuentra adelgazada en su totalidad, aunque de forma más pronunciada en la periferia. Puede presentarse hidrops como en el queratocono y probablemente se trate de una variante de la misma enfermedad con la misma base genética. Han sido descritas la presencia de queratocono y queratoglobos en una misma familia y el queratoglobos se asocia con las mismas enfermedades sistémicas que el queratocono.

\* Degeneración marginal pelúcida. Consiste en un adelgazamiento inferior de la córnea situado normalmente entre las 4 y 8 horas y separado del limbo por 1 o 2 mm, lo que



Fig. 50 - Degeneración marginal pelúcida. Corte de la córnea con la lámpara de hendidura que permite observar la existencia de una ectasia situada por encima de una zona adelgazada de la córnea inferior. Entre el adelgazamiento y el limbo hay una pequeña zona de córnea de grosor normal (flecha).

determina una protusión de la córnea, que es de grosor normal, por encima del adelgazamiento, con el consiguiente astigmatismo en contra de la regla. No es posible identificar un cono, ni el anillo férrico, ni existe cicatrización de la membrana de Bowman, ni estrías de Vogt, aunque ocasionalmente puede presentarse hidrops. (Figs. 48, 49 y 50).

\* Megalocórnea (Figs. 51 y 52). Enfermedad congénita y no progresiva, generalmente heredada de forma recesiva ligada al cromosoma X, que se caracteriza por la presencia de una córnea transparente e histológicamente normal, pero de un diámetro mayor de 13 mm. Se asocia con frecuencia a anomalías del ángulo y puede coexistir glaucoma.<sup>36</sup> A menudo se observa también una subluxación del cristalino debido a una desproporción entre el tamaño de éste y la región ciliar, con la consiguiente rotura de las fibras zonulares.

### Histopatología

En el examen histológico destaca la fragmentación de la capa de Bowman y de la membrana basal, que se asocian a cambios degenerativos del estroma anterior. En los casos en los que se ha producido hidrops pueden verse desgarros en la membrana de Descemet y fenómenos de reparación de la misma.

### Tratamiento

Las formas incipientes o leves de queratocono pueden ser corregidas con gafas, consiguiendo una agudeza visual aceptable. Sin embargo, en las formas moderadas, sin cicatrización importante, la utilización de lentes de contacto rígidas gas-permeables a menudo consigue una mejoría espectacular de la agudeza visual. En nuestra opinión, la adaptación de lentes de contacto debe ser intentada antes de cualquier procedimiento quirúrgico en todos los pacientes que no presentan opacificación importante del eje visual.

Algunos casos, en los que las lentes de contacto rígidas no son bien toleradas, pueden beneficiarse de la adaptación de lentes de contacto blandas con la intención de convertir el astigmatismo irregular en regular, que será corregido con gafas.<sup>37</sup>

Con la intención de eludir procedimientos quirúrgicos agresivos han sido propuestas diferentes técnicas quirúrgicas como la termoqueratoplastia, los trasplantes lamelares o la epikeratoplastia, con la intención de corregir el astigmatismo del queratocono. Sin embargo, en la mayoría de los casos tratados con estos procedimientos se alcanzan agudezas visuales menores de las conseguidas con la queratoplastia penetrante, y estarían sólo indicadas en pacientes con queratocono y retraso mental importante.<sup>38</sup>

La queratoplastia penetrante es el procedimiento de elección en los casos en los que las lentes de contacto no son toleradas o no consiguen una visión aceptable. El pronóstico es excelente y el rechazo es poco frecuente y normalmente reversible. Para la determinación del diámetro y centrado de la trepanación es útil definir la base del cono mediante la observación del anillo de hierro que lo delimita. En nuestra experiencia se obtienen buenos resultados visuales, sin necesidad de corrección óptica, trasplantando injertos del mismo diámetro que la ventana receptora.

En el caso de la degeneración marginal pelúcida no queda más remedio que realizar trasplantes excéntricos y de gran diámetro, para poder suturar el injerto en córnea sana, realizando la trepanación a nivel inferior a sólo 1 mm del limbo, lo que comporta un elevado riesgo de rechazo.

En el caso del queratoglobo pueden obtenerse buenos resultados visuales utilizando injertos del mismo tamaño que la ventana receptora, con el objeto de aplanar la córnea. En un caso intervenido por nosotros se con-

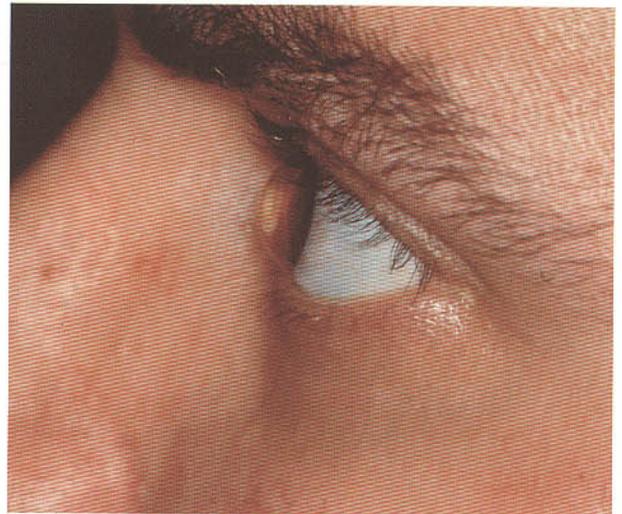
siguió una agudeza final, tras retirar las suturas, de 10/10 con una refracción de 120° +1+1, el queratoglobo del ojo contralateral había sido intervenido anteriormente de forma habitual mediante un injerto de 9 mm con una refracción final de -20 dioptrías.

## Nervios corneales prominentes

La exploración de la córnea mediante lámpara de hendidura puede revelar la presencia de fibras nerviosas en las cercanías del limbo, siendo un hallazgo normal. Sin embargo, la visualización de estas fibras en mayor número y extendiéndose la zona central de la córnea es un hecho patológico que se ha denominado nervios corneales prominentes.

La presencia de estos nervios prominentes ha sido descrita en numerosas enfermedades corneales como un signo secundario y justificado por la misma patología corneal. Es el caso del queratocono, la distrofia endotelial de Fuchs y la queratitis herpética.

En otros casos, la visualización de estos nervios se asocia a enfermedades sistémicas como la enfermedad de Refsur (déficit



51- Megalocórnea. Córnea de 15 mm de diámetro. En la figura se observa la ausencia de ectasia y la regularidad de la superficie corneal.

enzimático congénito que cursa con acumulación de ácido fitánico), ictiosis, lepra, etc.

Pero la asociación más característica es la de nervios corneales prominentes y los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, más conocidos por las siglas de su denominación en inglés M.E.N. (Multiple

Endocrine Neoplasia). En el síndrome llamado M.E.N. tipo I se encuentran adenomas de glándulas paratiroides, adenomas hipofisarios y adenomas pancreáticos. Se hereda con carácter autosómico dominante y no se asocia a la presencia de nervios corneales prominentes. En el síndrome M.E.N. tipo II A se presenta carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, adenoma de paratiroides y ocasionalmente neuromas mucocutáneos y nervios corneales prominentes. En el llamado síndrome M.E.N. tipo II B, que se hereda con carácter autosómico dominante o es esporádico, se asocia el carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucocutáneos, adenomas de paratiroides, hábito marfanoide y en el 100 % de los casos nervios corneales prominentes. Ha sido descrita una forma menor del síndrome M.E.N. II B o neuromatosis mucosa familiar,<sup>39,40</sup> de la que hemos tenido la oportunidad de estudiar a dos familias, en las que la presencia de nervios corneales prominentes se asoció solamente a la presencia de neuromas mucocutáneos sin evidencia de neoplasias endocrinas (Figs. 53 y 54).



Fig. 52 - Megalocórnea. Mismo ojo de la figura 55, en el que se aprecia una subluxación del cristalino.

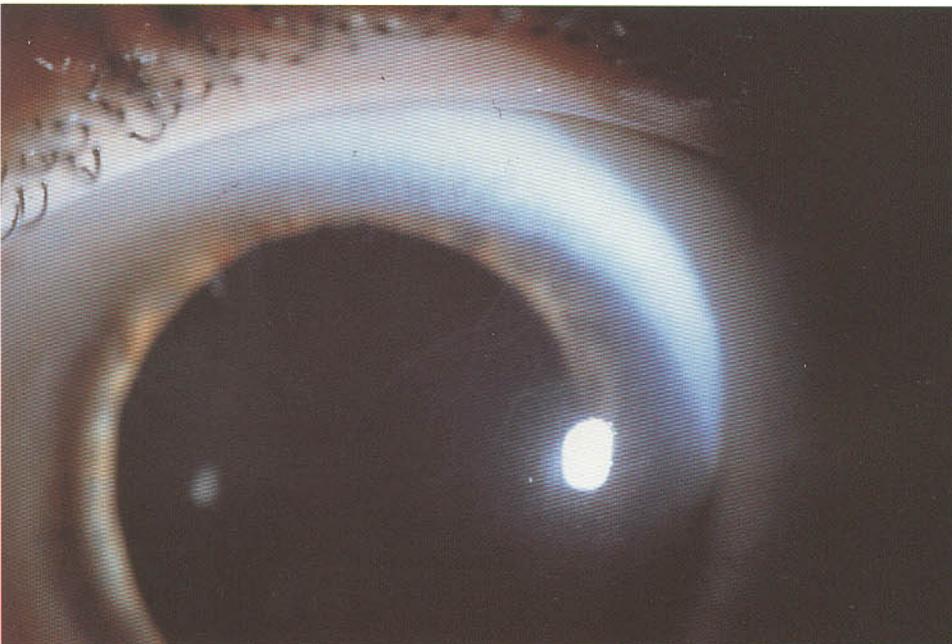


Fig. 53 - Nervios corneales prominentes. Paciente de 17 años afectada de neuromatosis mucosa familiar, en la que puede observarse la presencia de nervios corneales prominentes.

Histológicamente se ha comprobado que la visualización de los nervios en el centro de la córnea se debe a la persistencia de la envoltura de células de Schwann y tejido conectivo que normalmente acompaña al nervio hasta las proximidades del limbo y que

en estos casos se prolonga hasta las zonas más centrales de la córnea.<sup>41</sup>

Genéticamente ha podido establecerse que el síndrome M.E.N. tipo II B es consecuencia de la mutación de los exones 10,11 y 16 del

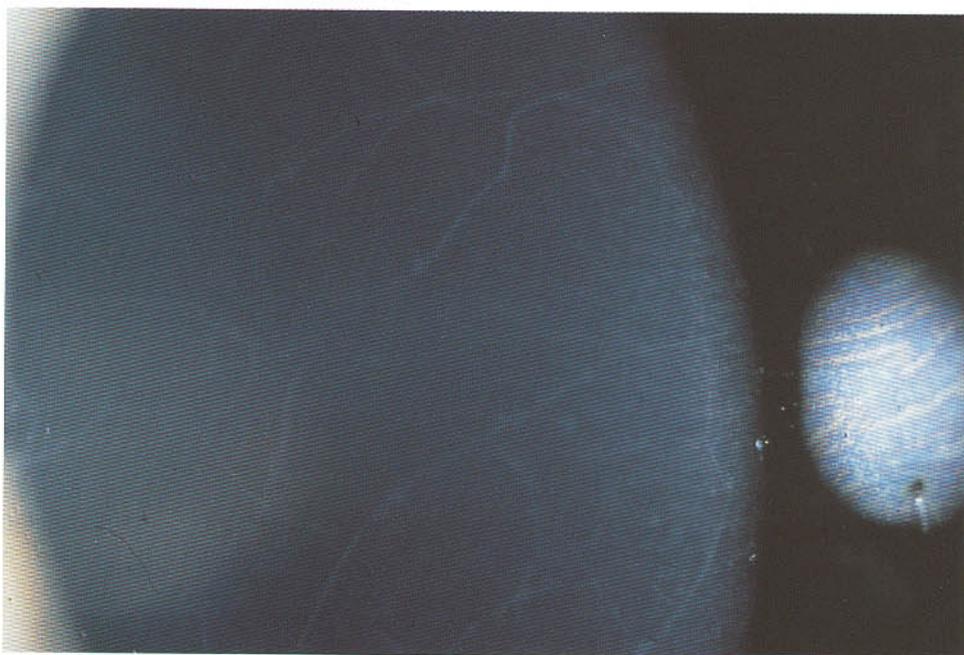


Fig. 54 - Nervios corneales prominentes. Fotografía a gran aumento de la córnea de la madre de la paciente de la figura 53.

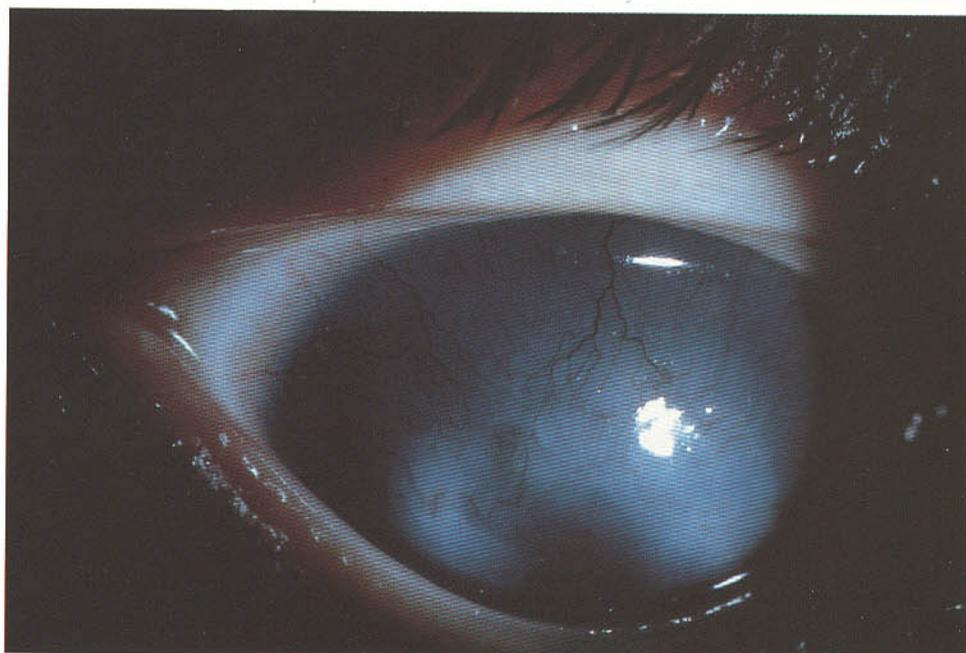


Fig. 55 - Queratopatía relacionada con la aniridia. Pannus fibrovascular que se extiende desde el limbo y ocupa el centro de la córnea.

RET-protoncogen del cromosoma 10. Esta mutación específica en el brazo largo del cromosoma 10 no se encontró en el estudio genético que practicamos a los miembros de una de las familias estudiadas por nosotros.

## Queratopatía asociada a la aniridia

La aniridia es una enfermedad poco frecuente, en el 98% de los casos bilateral. Se caracteriza por la ausencia congénita de iris, la hipoplasia de la fovea y la presencia de nistagmus. En 2/3 de los casos se hereda de forma autosómica dominante; en el tercio restante aparece de forma esporádica y es considerada una mutación. Ha sido demostrada la existencia de una delección en el brazo corto de los cromosomas 11 y 13. Algunos

pacientes con aniridia esporádica presentan asociaciones sistémicas que incluye retraso mental, anomalías genitourinarias y tumor renal de Wilms.<sup>42</sup>

Otras anomalías oculares que presentan los pacientes con aniridia son: glaucoma (50%), de difícil control, que parece ser debido a la obstrucción del trabéculo por el tejido residual del iris, que persiste en el ángulo camerular; cataratas (50%), que pueden asociarse a subluxación del cristalino y un pannus corneal distrófico al que nos referiremos a continuación.

La mayoría de los pacientes con aniridia desarrollan a lo largo de la infancia una enfermedad corneal característica que consiste en la aparición de una opacificación grisácea, acompañada de finos vasos sanguíneos que



Fig. 56 - Enfermedad del «ojo de pez». Opacidades moteadas que afectan a la totalidad de la córnea y arco lipoideo periférico.

afecta a las capas más superficiales de la córnea (Fig. 55). El pannus comienza en la periferia de la córnea, a la 6 y 12 horas, y con el tiempo tiende a ocupar los 360° de la periferia corneal. En algunos casos se extienden también hacia el centro de la misma, reduciendo aún más la deficiente visión de estos pacientes. El crecimiento del pannus va precedido de episodios de irritación ocular.<sup>43</sup>

### Histopatología

Los estudios histopatológicos revelan la existencia de un tejido fibrovascular que reemplaza a la membrana de Bowman en la periferia de la córnea. En el epitelio se encuentran áreas de atrofia, queratinización,

reduplicación de la membrana basal y células caliciformes ectópicas. Estos hallazgos son independientes de la existencia o no de glaucoma y parecen corresponder a una patología distrófica, asociada a la aniridia, que podría ser debida a una anomalía de las células germinales limbares en estos pacientes.

### Tratamiento

La queratoplastia penetrante en ojos con aniridia entraña un gran número de complicaciones y tiene normalmente un mal pronós-



Fig. 57- Enfermedad del «ojo de pez». La lámpara de hendidura permite apreciar que las opacidades corneales afectan al estroma profundo y son más densas en la periferia de la córnea.

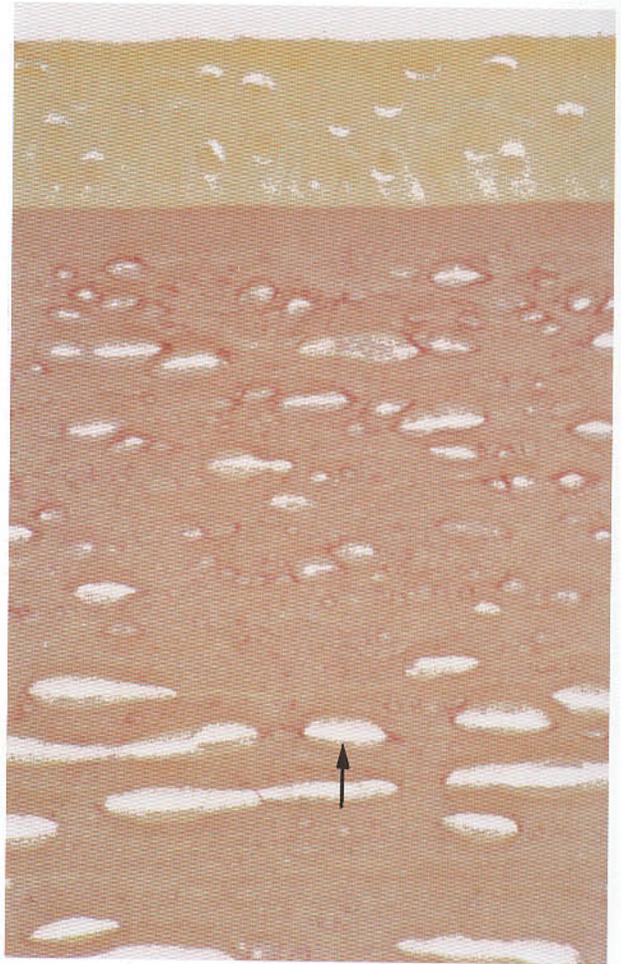


Fig. 58 - Enfermedad del «ojo de pez». Tinción con rojo sirio (tinte de rojo el colágeno) de un espécimen en el que han desaparecido los lípidos al ser incluido en parafina. El colorante delimita numerosos espacios vacíos (flecha) distribuidos en la totalidad del estroma.

tico, que está condicionado por la elevación de la presión intraocular, el rechazo, la presencia de cataratas y los problemas de epitelización secundarios a la patología del limbo.<sup>44</sup>

En nuestra experiencia, la simple resección del pannus fibrovascular, dejando un lecho corneal lo más regular posible, junto con una peritomía de 360° y un retroceso de la conjuntiva de 5 mm, tiene como resultado una mejoría espectacular de la agudeza visual. En 2 de los 3 casos en los que realizamos este procedimiento, el pannus recidivó parcialmente en un plazo de 2 años. Sin embargo, éste parece ser un método efectivo y poco arriesgado de mejorar la visión de estos pacientes.

Basándose en la hipótesis de que la patología primaria en esta enfermedad reside en las células limbares, se ha publicado recientemente el resultado del tratamiento en cuatro pacientes, mediante trasplantes de limbo obtenidos de ojos de cadáver o donantes vivos, obteniendo una superficie epitelial estable.<sup>45</sup>

## Deficiencia de LCAT y enfermedad del ojo de pez

La deficiencia de LCAT (Acyl colesterol lecitin transferasa) es una enfermedad poco frecuente (aproximadamente 50 casos descritos), heredada de forma autosómica recesiva, en la que se produce una acumulación de lecitina y colesterol no esterificado en el plasma. Como consecuencia los pacientes presentan hiperlipidemia, anemia normocrómica, proteinuria, insuficiencia renal y unas opacidades corneales caracterizadas por la presencia simétrica de pequeñas manchas grisáceas, más prominentes en la periferia de la córnea y que normalmente no ocasionan una disminución importante de la agudeza visual.<sup>46</sup>

En 1979, Carlson y Philipson<sup>47</sup> describieron una nueva entidad patológica denominada «enfermedad del ojo de pez», caracterizada por la existencia de hiperlipidemia y la presencia de opacidades corneales semejantes a las del déficit de LCAT, aunque más intensas, sin anemia ni insuficiencia renal. Años

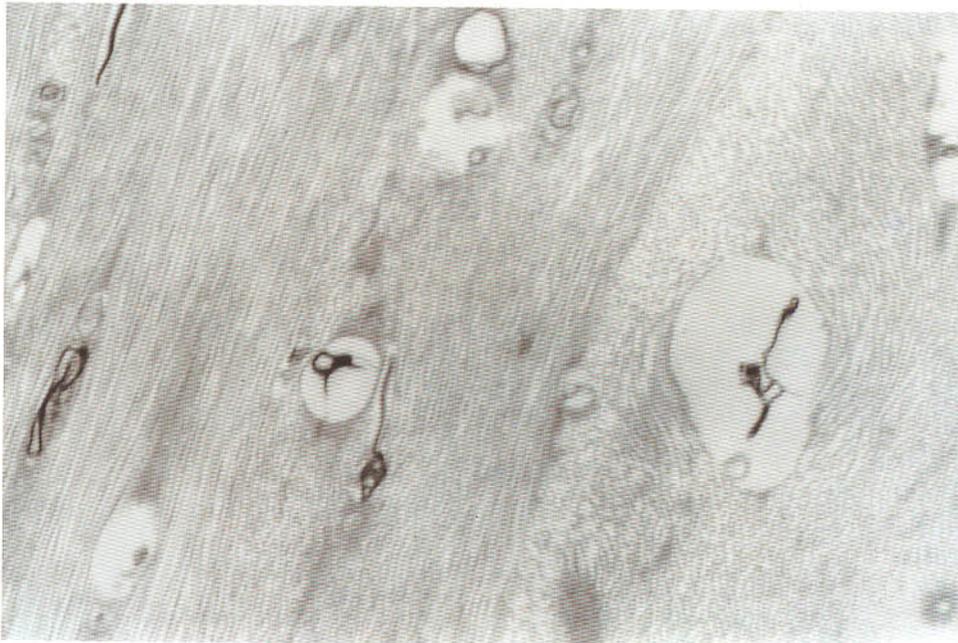


Fig. 59 - Enfermedad del «ojo de pez». Microscopía electrónica. En el estroma corneal se aprecia la existencia de espacios claros, que contienen estructuras laminares electrodenensas, que recuerdan figuras mielícticas.

después, Carlson y cols <sup>48</sup> reconocieron la existencia de dos funciones diferentes dentro de la actividad enzimática de la LCAT: la alfa-actividad, responsable de la esterificación de las HDL; y la beta-actividad, que promueve la esterificación de las VLDL y LDL. En la deficiencia clásica de LCAT existe una ausencia completa de la actividad alfa y beta; mientras que en la enfermedad del ojo de pez existe únicamente una deficiencia en la actividad alfa LCAT, produciéndose únicamente manifestaciones corneales y analíticas.

Por lo tanto, la enfermedad del ojo de pez es una enfermedad familiar, con un patrón hereditario no bien definido, que se caracteriza por la aparición a partir de los 15 años de pequeñas opacidades grises, más densas en la periferia, que ocupan la totalidad del espesor del estroma corneal respetando solamente el epitelio (Figs. 56 y 57). Las opacidades progresan a lo largo de la vida, produciendo una severa disminución de la agudeza visual a partir de los 40-50 años.

Los estudios sistémicos realizados en los pacientes con enfermedad del ojo de pez descritos hasta el momento no muestran ninguna enfermedad asociada al margen de los hallazgos analíticos.

### Histopatología

Histológicamente, el epitelio, la membrana de Descemet y el endotelio aparecen normales. En un paciente referido por Koster y cols,<sup>49</sup> la membrana de Bowman y el estroma se encontraban infiltradas por numerosas vacuolas confluyentes localizadas entre las fibrillas de colágeno. Mediante microscopía electrónica se apreció la presencia de finas vacuolas en el interior de las células epiteliales, así como en la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y las células endoteliales. Las vacuolas eran ópticamente vacías, aunque algunas contenían un material electrodenso no estructurado, mientras que

otras presentaban en su interior figuras mielínicas. El análisis bioquímico del botón corneal obtenido en la queratoplastia demostró un contenido más elevado que en los controles en colesterol libre y esterificado.

Por el contrario, en el caso de una paciente estudiada por nosotros, y al igual que en uno de los casos descritos por Philipson,<sup>50</sup> no se encontraron vacuolas en el epitelio, la membrana de Descemet y el endotelio (Figs. 58 y 59).

### Análisis serológicos

Los pacientes afectados de la enfermedad del ojo de pez muestran trastornos característicos en los niveles lipídicos.

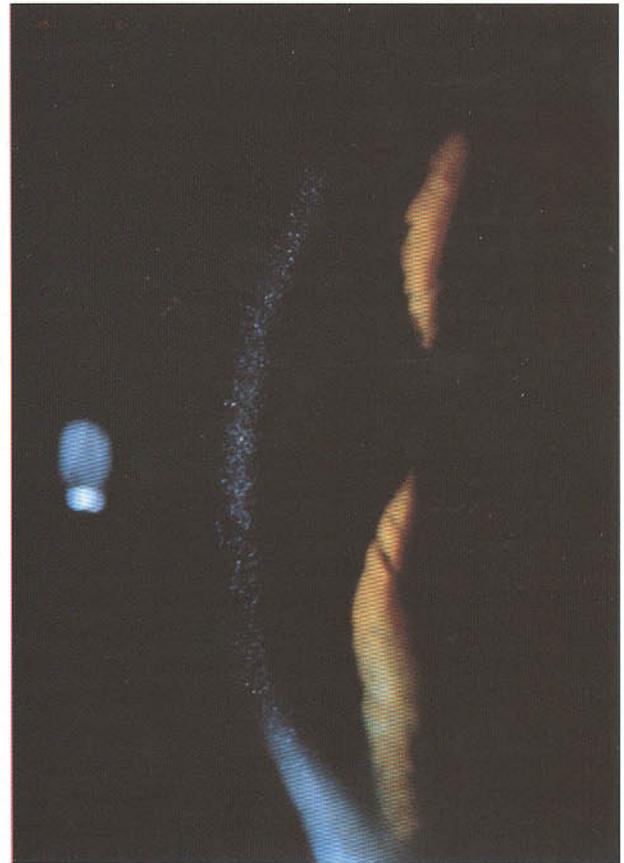


Fig. 60 - Cistinosis del adulto. Numerosos cristales policromáticos que afectan a todas las capas de la córnea.

- \* Colesterol libre = elevado.
- \* Colesterol esterificado = bajo.
- \* Triglicéridos = elevados.
- \* Apolipoproteína A = bajo.
- \* Apolipoproteína B = normal.
- \* HDL = baja.
- \* LDL y VLDL = normal.
- \* Actividad LCAT en suero = Ausencia de alfa LCAT.

### Tratamiento

Cuando la visión se encuentra disminuida, el único tratamiento posible es la queratoplastia penetrante, que tiene un excelente pronóstico.

## Cistinosis del adulto

La cistinosis es un trastorno del metabolismo de la cistina, transmitida de forma autosómica

recesiva, que consiste en la acumulación de cristales de cistina intracelulares.

Se han descrito tres formas diferentes de la enfermedad.<sup>51</sup>

La forma infantil es grave, se presenta en niños formando parte del síndrome de Fanconi (disfunción tubular renal, glucosuria, aminoaciduria, etc.), que produce una insuficiencia renal progresiva que resulta fatal si no se realiza trasplante renal. Además de otros tejidos, los ojos de estos pacientes pueden verse afectados por la presencia de cistina. En la córnea pueden verse pequeños cristales policromáticos que se distribuyen en el estroma anterior, siendo más prominentes en la periferia y extendiéndose también por la conjuntiva (Fig. 59). No causan pérdida de agudeza visual pero sí una intensa fotofobia.



Fig. 61 - Cistinosis del adulto. La conjuntiva se encuentra también afectada.

También pueden hallarse cristales en la úvea y en el epitelio pigmentario de la retina, causando una retinopatía característica.

En la forma adolescente, más benigna, la insuficiencia renal se manifiesta hacia los 20 años de vida y también se encuentran los característicos cristales córneo-conjuntivales.

En la forma adulta de cistinosis, los pacientes no presentan insuficiencia renal ni otras alteraciones sistémicas. Su agudeza visual es normal y sólo presentan un grado variable de fotofobia. El diagnóstico se realiza al practicar un examen oftalmológico rutinario y comprobar la presencia de los cristales de cistina en la córnea y en la conjuntiva (Figs. 60 y 61).

### Histopatología

La biopsia de conjuntiva puede realizarse en cualquier área que se encuentre afectada. Dado que la cistina es soluble en agua, la pieza debe ser fijada en alcohol absoluto sin diluciones acuosas, o mediante congelación. Se puede comprobar la presencia de cristales rectangulares o hexagonales, birrefringentes, dis-

tribuidos de forma irregular entre las células conjuntivales (Fig. 62).<sup>52</sup> En la córnea los cristales no afectan al epitelio, pero mediante microscopía electrónica se observan en el interior de los queratocitos más superficiales.

### Diagnóstico diferencial

La presencia de cristales corneales en un adulto sin antecedentes de interés ha de plantear el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (ya comentadas en el capítulo correspondiente a la distrofia cristalina de Schnyder), especialmente con el mieloma múltiple y otras disproteinemias, en las que pueden aparecer cristales amarillentos de distribución irregular afectando el epitelio y estroma corneal anterior o posterior; éstos pueden ocasionar una importante disminución de la visión, siendo necesario en algunos casos la queratoplastia penetrante. En las biopsias conjuntivales o en los especímenes de queratoplastias se ha podido comprobar la existencia de cristales no refringentes que tiñen con el colorante de Masson y el PAS, formados por inmunoglobulinas como demuestra su reacción positiva con las técnicas de inmunoperoxidasa.



Fig. 62 - Cistinosis. Microscopía óptica de una biopsia conjuntival. En un corte por congelación examinado con luz polarizada se aprecian numerosos cristales birrefringentes (flecha).

## Apéndice:

Tinciones más utilizadas en el diagnóstico anatomopatológico corneal, PAS aparte.

Respuesta de las estructuras corneales a los métodos de tinción básicos

|                          |                           |  |
|--------------------------|---------------------------|--|
| H&E:                     | hematoxilina y eosina     |  |
| PAS:                     | ácido periódico de Schiff |  |
| TRI:                     | tricómico de Masson       |  |
| <b>Epitelio</b>          | Núcleo                    | azul (H&E, PAS)<br>marrón (TRI)                              |
|                          | Citoplasma                | rosa (H&E, PAS, TRI)   |
| <b>Membrana basal</b>    |                           | rosa (H&E)<br>azul/verde (TRI)<br>rojo (PAS)                 |
| <b>Membrana Bowman</b>   |                           | rosa (compacto) (H&E, PAS)<br>azul/verde (TRI)               |
| <b>Estroma</b>           |                           | rosa (poco compacto) (H&E, PAS)<br>azul/verde (TRI)          |
| <b>Membrana Descemet</b> |                           | rosa (H&E)<br>rojo intenso (PAS)<br>azul/verde (claro) (TRI) |
| <b>Endotelio</b>         |                           | azul (núcleos) (H&E, PAS)<br>marrón (TRI)                    |

Otras veces la muestra es examinada en fresco, sin tinciones, con el microscopio de luz polarizada, pudiéndose detectar distintos tipos de cristales (colesterol, cistina, etc.).

## Tinciones histológicas en patología corneal

| COLORANTE                                     | COLOR  | ESTRUCTURAS AFINES   |
|---|--|--|
| Hematoxilina & Eosina                         | azul<br><br>rosa / rojo  | ácidos: - ARN, ADN<br>- Núcleos<br>- Ret. endoplasmáticos<br><br>álcalis: - Citoplasma<br>- Colágeno<br>- Coloides                               |
| Tricómico Masson                              | rojo<br><br>negro / marrón<br>azul / verde                       | - Citoplasma<br>- Músculo<br>- Queratina<br><br>- Núcleo celular<br>- Colágeno   |
| P.A.S. (Ácido Periódico de Schiff)            | rojo / púrpura<br><br><br>azul                                   | polisacáridos en general y mucosustancias de pH neutro:<br>- Glucógeno<br>- Mucina<br>- Hongos<br>- Membranas basales<br><br>- núcleos celulares |
| Azul alcian                                   | azul<br><br>rojo<br>rosa claro                                   | ácido hialurónico y mucopolisacáridos diferenciando en función del pH<br><br>núcleos<br>citoplasma   |
| Hierro coloidal + P.A.S.                      | azul oscuro<br>rojo / magenta                                    | mucopolisacáridos ácidos<br>mucopolisacáridos neutros  |
| Rojo congo                                    | rosa / rojo<br>birefringencia verde / manzana con luz polarizada | sustancia amiloide<br>sustancia amiloide   |
| Oil red                                       | azul<br>rojo<br>azul   | núcleos<br>lípidos<br>núcleos  |
| Tinción Schultz (necesario cortes congelados) | azul / verde<br>claro  | colesterol<br>entorno  |
| Tinción Perls o azul prusia                   | azul<br>rosa/rojo  | hemosiderina, sales de Fe<br>núcleo + citoplasma   |

## Bibliografía

- 1- Laibson, P.R., Krachmer, J.H.: Familiar occurrence of dot, map and fingerprint dystrophy of de cornea, *Invest Ophthalmol.* 1975;14: 397-399.
- 2- Burns, R.P.: Meesmann's corneal dystrophy, *Trans. Am Ophthalmol. Soc.* 1966; 66: 530-535.
- 3- Kuwabara, T., Ciccarelli, E.C.: Meesman's corneal dystrophy, *Arch Ophthalmol.* 1964; 71: 676-682.
- 4- Boume, W.M.: Soft contact lens wear decreases epithelial microcysts in Meesmann's corneal dystrophy, *Trans Am Ophthalmol. Soc.* 1986; 84: 170.
- 5- Stark W.J., Chamon, W., et al.: Clinical follow-up of 193-nm ArF Excimer laser photokeratectomy. *Ophthalmology* 1992; 99:805-812.
- 6- Olson R.J., Kaufman H.E., Recurrence of Reis-Bücklers corneal dystrophy in a graft. *Am J. Ophthalmol.* 1978; 85: 349-351.
- 7- Spencer W.H. Degenerations and dystrophys. In. *Ophthalmic pathology, vol 1, W.B. Saunders* 1985 Philadelphia; pp 331-332.
- 8- Barraquer R., Barraquer J.: Corneal dystrophys and Keratoconus. *Current Opinion in Ophthalmology* 1994, 5; IV: 53-57.
- 9- Stem G.A., Knapp A. Hood C.I.: Corneal amiloidosis associated with keratoconus. *Ophthalmology* 1988; 95: 52-55.
- 10- Hida T, Tsubota K., Kigasawa K., et al.: Clinical features of newly recognized type of lattice corneal dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 104:241-248.
- 11- Sajjadi S.H., Javadi M.A.: Superficial juvenile granular dystrophy. *Ophthalmology* 1992;99: 95-102.
- 12- Lyons C.J., McCartney A.C. et als.: Granular corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1994; 101:1812-1817.
- 13- Owens S.L., Sugar J., Edward D.P.: Superficial granular corneal dystrophy with amyloid deposits. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110: 175-176.
- 14- Holland E.J., Daya S.M. et al.: Avellino corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1992;99:1564-1568.
- 15- Folberg R., Alfonso E., Croxatto J.O. et al.: Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits. A study of three families. *Ophthalmology* 1988;95:46-51.
- 16- Stone E.M., Mathers W.D., Rosenwasser G.O.D. et al.: Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nature Genet.* 1994;6:47-51.
- 17- Stuart J.C., Mund M.L.: Recurrent granular corneal dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1975; 79:18
- 18- Stark W.J., Chamon W., Kamp M.T. et al.: Clinical follow-up of 193-nm ArF Eximer laser photokeratectomy. *Ophthalmology* 1992;99:805-812.
- 19- Edward D.P., Thonar E.A., Srinivasan M.: Macular dystrophy of the cornea. A systemic disorder of keratan sulfate metabolism. *Ophthalmology* 1990; 97:1194-1200.
- 20- Thonar E.J.M.A., Meyer R.F., Denis R.F. et al.: Absence of normal keratan sulfate in the blood of patients with macular corneal dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1986; 102:561-569.
- 21- Rodrigues N.M., Calhoun J., Harley R.D.: Corneal clouding with increased acid mucopolysaccharide accumulation in Bowman's membrane. *Am. J. Ophthalmol* 1975; 79: 916.
- 22- Ingraham H.J., Perry H.D., Donnenfeld E.D. et al: Progressive Schnyder's corneal dystrophy *Ophthalmology* 1993;100:1824-1827.
- 23- Smolin G., Thoft R.A.: *The Cornea: Scientific Foundations and clinical practice, 2nd ed.* Boston: Little, Brown, 1987; 341-342.
- 24- Rodrigues M.M., Kruth H.S., Krachmer J.H.: Unesterified cholesterol in Schnyder's corneal crystalline dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1987;104:157-163.
- 25- Wilson D.J., Weleber R.G., Klein M.L.: Bietti's crys-talline dystrophy. A clinicopathologic correlative study *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 213-221.
- 26- Johnson A.T., Folberg R., Vrabec M.P.: The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1990; 97:104-109.
- 27- Bourne W.M., Johnson D.H., Campbell R.J.: The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:1952-1955.
- 28- Rodrigues M.N., Krachmer J.H. Hackett J. et al.: Fuchs corneal dystrophy: A clinicopathologic study of the variation in corneal edema. *Ophthalmology* 1986;93:789-796.
- 29- Grayson M.: The nature of hereditary deep polymorphus dystrophy of the cornea: its association whit iris and anterior chamber dysgenesis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1974; 72: 516.
- 30- Smolin G., Thoft R.A.: *The Cornea. Scientific Foundations and clinical practice, 2nd ed.* Boston: Little, Brown, 1987; p. 344.
- 31- Quintana M., Henríquez A., Roca G.: Edema corneal congénito. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 1979; 39:7-11.
- 32- Spencer W.H.: *Cornea. Degenerations and dystro-phys. Ophthalmic pathology. An atlas and textbook vol 1.* W.B. Saunders, Philadelphia: 1985; p 338.
- 33- Cameron J.A., Al-Rajhi A.A., Badr I.A.: Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989;96:1615-1623.
- 34- Macsai M.S., Valery G.A., Krachmer J.H.: Desarrollo de queratocono tras la utilización de lentiillas de contacto. *Arch Ophthalmol. Ed Española.* 1990; 9-14.
- 35- Sanz A., García Ibor F., Cisneros A., Harto M.: Queratocono y videoqueratografía. *Microcirugía ocular* 1994; 2; 17-22.
- 36- Mackey D.A., Buttery R.J., Wise G.M. et al.: Descripción de una megalocornea ligada al cromosoma X con identificación del locus del gen. *Arch. Ophthalmol. Ed Esp.* 1991; 2:340-344.
- 37- Rosen J., Brown S.I.: Other uses of soft contact lenses. In *Clinical Ophthalmology Duane. Ed. Harper and Row. Philadelphia* 1986; Vol 1, 56: 3.
- 38- Frantz J.M., Limberg M.B., Kaufman H.E. et al.: Penetrating keratoplasty after epikeratiphakia for keratoconus. *Arch. Ophthalmol.* 1988;106:1224-1227.
- 39- Dennehy P.J., Feldman G.L., Kambouris M. et al: Relationship of familiar prominent corneal nerves and lesions of the tongue resembling neurinomas to multiple endocrine neoplasia type II B. *Am. J. Ophthalmol.* 1995;120: 456-461.
- 40- Valentines J., Marigo M, Quintana M., Gómez J.M.: La neuromatose muqueuse familiale: une forme mineure du syndrome MEN 2 B. *J. FR. Ophthalmol* 1984; 6-7: 479-484.
- 41- Riley F.C., Robertson D.M. Ocular histopathology in multiple endocrine neoplasia type II-B. *Am. J. Ophthalmol.* 1981; 91: 57-64.
- 42- Nelson L.B., Spaeth G.L., Nowinski T.S. y cols.: Aniridia. A review. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28:621.
- 43- Mackman G., Brightbill F.S., Optiz J.M.: Corneal changes in aniridia. *Am. J. Ophthalmol.* 1979;87:497.
- 44- Kremer I., Rajesh K.R., Rapuano C.J. y cols.: Results of penetrating Keratoplasty in aniridia. *Am. J. Ophthalmol.* 1993; 115:317-320.
- 45- Tan D.T.H., Ficker L.A., Buckley R.J.: Limbal trans-plantation. *Ophthalmology* 1996;103:29-36.
- 46- *The cornea and disorders of lipid metabolism: Survey Ophthalmol.* 1991;36:1-23.
- 47- Carlson L.A., Philipson B.: Fish-eye-disease. A new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia. *Lancet* 1979;2:291-293.
- 48- Carlson L.A., Holmquist L.: Evidence for the presence in human plasma of lecithin cholesterol acyltransferase activity (a-LCAT) in fish eye disease. *Acta Med. Scand* 1985;218:189-196.
- 49- Koster H., Savoldelli M., Dumon M.F. y cols.: A Fish-eye disease like familial condition with massive corneal clouding and dyslipoproteinemia. *Cornea* 1992;11(5): 452-464.
- 50- Philipson B.T., Carlson L.A., Holmberg A., Koch E.: Fish eye disease Birth defect 1982;213:253-254.
- 51- Smith R.E., Lee J.S.: *The cornea in sistemic disease. In clinical Ophthalmology Duane. Ed. Harper and Row. Philadelphia* 1986; Vol 4, 15: 6-7.
- 52- Wong V.G., Schulman J.D., Seegmiller J.E.: Conjunctival biopsy for biochemical diagnosis of cystinosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1970;70: 278.