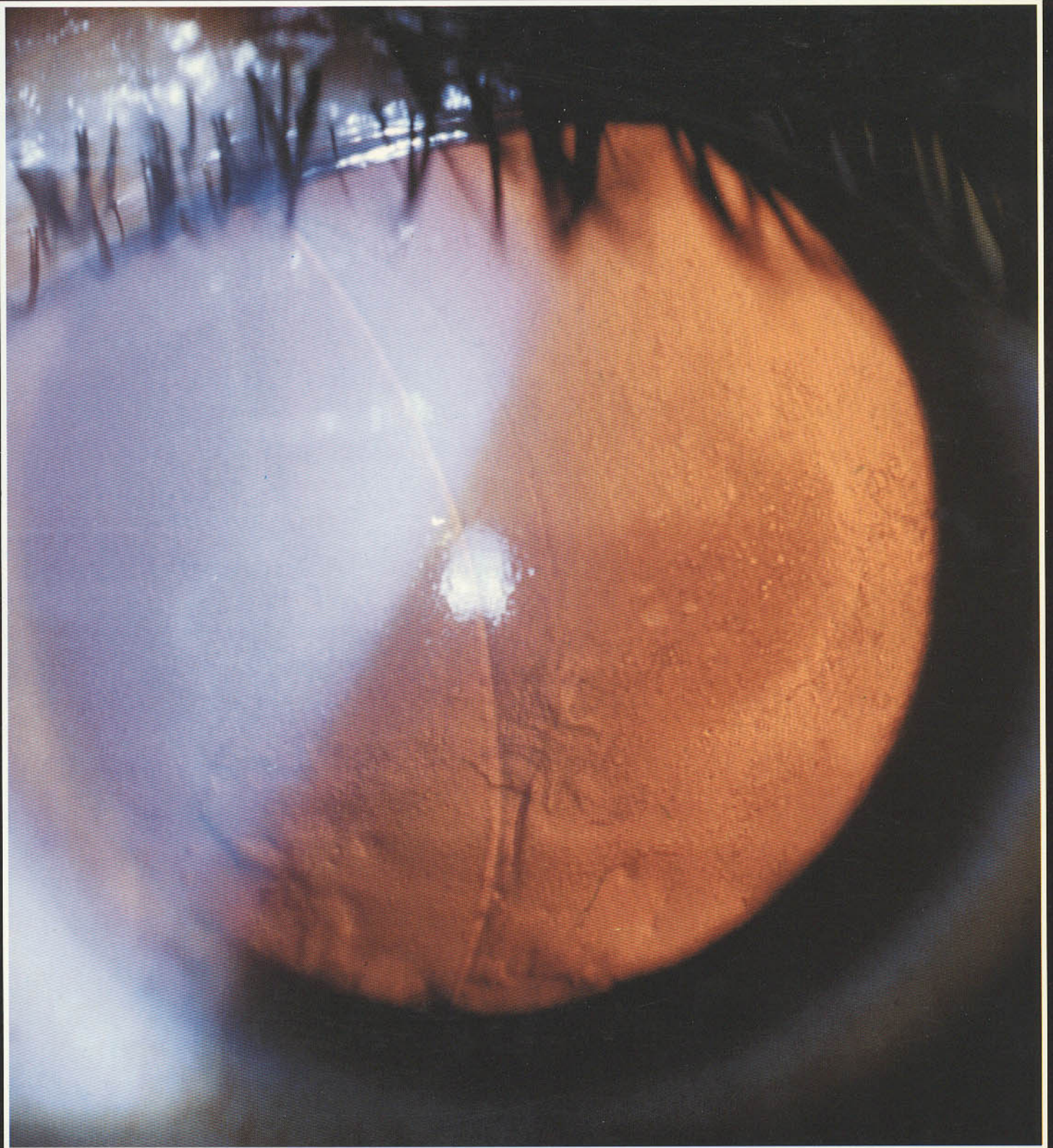


Signos clínicos en patología de la córnea y de la superficie ocular

Dr. Tomás Martí Huguet



Signos clínicos en patología de la córnea y de la superficie ocular

Correlación fisiopatológica e implicaciones terapéuticas

Dr. Tomás Martí Huguet

Signos clínicos en patología de la córnea y de la superficie ocular

Correlación fisiopatológica e implicaciones terapéuticas

Dr. Tomás Martí Huguet

Médico adjunto, Servicio de Oftalmología

En colaboración con:

Dr. Manuel Quintana Casany

Jefe de Servicio de Oftalmología

Dra. Marta Carrera Plans

Médico adjunto, Servicio de Anatomía Patológica

Marc Rubio Caso

Médico residente, Servicio de Oftalmología

Hospital "Prínceps d'Espanya"

Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge

Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Agradecimientos:

A Isabel Lozano D.I. y a Carmen Corredera por su capacidad y ayuda en la labor asistencial y en la realización de esta monografía.

A los Laboratorios ALCONCUSÍ por su interés y colaboración en la edición de esta obra.

Al Servicio de Audiovisuales del Hospital "Prínceps d'Espanya".

Signos clínicos en patología de la córnea y de la superficie ocular

Correlación fisiopatológica e implicaciones terapéuticas

Índice

Página

Introducción	7-8
Conjuntiva	9
Secreción conjuntival	9
Membranas y pseudomembranas conjuntivales	9
Quemosis	10
Cicatrización conjuntival: simbléfaron	11
Folículos	12
Papilas	14
Pseudoquistes de Henle	16
Puntos de Trantas	16
Flictenulas conjuntivales	16
Queratinización córneo-conjuntival	17
Línea de Arlt	19
Lesiones melanocíticas y de la conjuntiva	20
Epitelio y membrana de Bowman	25
1- Lesiones debidas a una deficiente epitelización	25
1.1 Defecto epitelial persistente	25
1.2 Erosión corneal recidivante	27
1.3 Queratopatía Punteada Superficial (QPS)	28
2- Lesiones inflamatorias e infecciosas	30
2.1 Infiltrados subepiteliales	30
2.2 Dendritas epiteliales	33

Índice

Página

2.3 Anillo inmune de Wessely	35
2.4 Fosetas de Herbert	35
3- Lesiones degenerativas y distróficas	36
3.1 Pigmentación epitelial	36
3.2 Filamentos corneales	37
3.3 Pannus	38
3.4 Depósitos cálcicos. Queratopatía en banda	41
3.5 Quistes epiteliales y opacidades en huella digital	41
3.6 Manchas geográficas epiteliales	42
3.7 Nódulos subepiteliales	43
3.8 Edema epitelial	44
3.9 Síndrome de insuficiencia de células primordiales limbares	46
Estroma corneal	49
1- Inflamación del estroma	49
1 Ulceración	49
2 Neovascularización corneal profunda	52
3 Infiltración celular	53
4 Edema inflamatorio	54
5 Hiperemia perilímbica, inyección periquerática	54
2- Edema estromal	59
3- Adelgazamiento corneal periférico sin inflamación	60
4- Nervios corneales prominentes	62
5- Depósitos cristalinos corneales	63
Endotelio y membrana de Descemet	64
1- Engrosamiento de la Descemet	64
2- Guttas	64
3- Pseudoguttas	65
4- Bullas endoteliales	65
5- Pigmentación endotelial	65
6- Rotura de la Descemet	66
Bibliografía recomendada	69-70

Introducción

Durante el presente siglo la medicina ha experimentado un formidable avance gracias a su consideración como ciencia natural basada en la observación y experimentación. Dentro de este concepto de la medicina, la enfermedad es concebida como una desviación de los procesos que mantienen la vida en estado de salud; un proceso dinámico que es puesto en marcha por unas causas –etiología–, lo que determina unos trastornos en la función –fisiopatología–, que se corresponden con unas lesiones –anatomía patológica–, dando lugar al conjunto de los síntomas y signos que constituyen la enfermedad.

La parte del cuerpo humano que nos ocupa –la superficie ocular– responde como es lógico a estos principios de la medicina moderna y el acto médico debe comprender obligatoriamente una serie de pasos para llegar a la curación del enfermo. En primer lugar es imprescindible escuchar al enfermo para conocer sus síntomas. Las clásicas preguntas de ¿Qué le pasa?, ¿Desde cuándo?, ¿A qué lo atribuye? mantienen en esta especialidad todo su valor. A una correcta anamnesis e historia clínica debe seguir una cuidadosa y completa exploración de la superficie ocular buscando los signos de la enfermedad. El arte de la curación consiste entonces en la correcta interpretación del conjunto de signos y síntomas dentro del contexto fisiopatológico que conocemos. Sólo tras "conocer" lo que le está pasando al enfermo podremos elegir dentro de nuestro arsenal médico-quirúrgico los procedimientos más adecuados para intentar restablecer la normalidad.

La presente monografía, dirigida especialmente a los que se especializan en oftalmología, intenta ayudar al clínico en la correcta interpretación de los principales signos que pueden aparecer en la patología de la superficie ocular, para poder así comprender la enfermedad y establecer el tratamiento.

Los autores.

Conjuntiva

Secreción conjuntival

Secreción conjuntival mucopurulenta

Consiste en la presencia de una combinación de suero exudado a partir de los vasos conjuntivales dilatados, células epiteliales, fibrina, moco y células polinucleares. La secreción conjuntival mucopurulenta constituye un signo específico de infección bacteriana o por clamídias.

La aparición de una secreción mucopurulenta aguda y copiosa (conjuntivitis hiperaguda) debe hacer sospechar la infección por *Neisserias* (gonococo o meningococo). (Figs.1-2). Dada la agresividad de estos gérmenes, que poseen una dotación enzimática que les permite atravesar el epitelio corneal intacto, la conjuntivitis hiperaguda constituye una urgencia oftalmológica y su presencia obliga a realizar cultivos para instaurar un tratamiento precoz.

Secreción acuosa

Se produce por un aumento de la secreción lagrimal refleja cuando la conjuntiva aparece inflamada a causa de una infección vírica o de una agresión química.

Secreción mucinosa

El exceso de moco en la superficie ocular puede evidenciarse mediante su tinción con Rosa de Bengala. Representa un exceso de actividad de las glándulas caliciformes conjuntivales frente a una irritación crónica de la conjuntiva, como en el caso de la conjuntivitis vernal, o en un intento de mantener la película lagrimal como en el caso de la queratoconjuntivitis seca.

Membranas y pseudomembranas conjuntivales

La pseudomembrana consiste en la acumulación de células inflamatorias, moco y

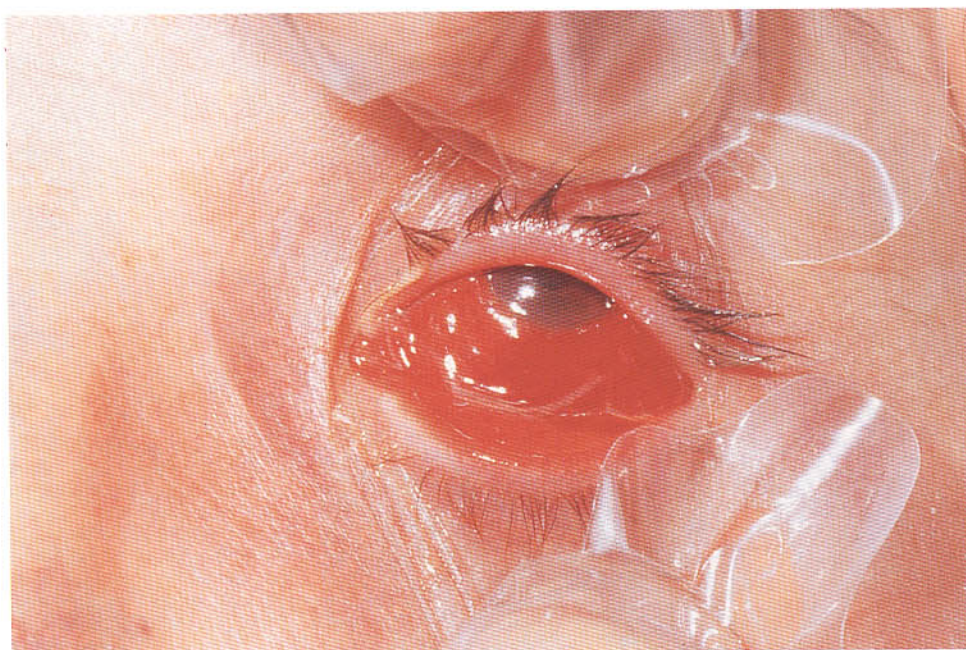


Fig. 1 - Conjuntivitis hiperaguda. Quemosis, hiperemia y exudación mucopurulenta en un varón de 32 años con uretritis gonocócica.

mucosa y en ocasiones, si la cicatrización afecta a la salida de los conductos de las glándulas lagrimales, también a la secreción acuosa. Si la cicatrización es importante puede tener también como consecuencia la aparición de un entropion y la reducción de la motilidad ocular.

La aparición de cicatrización conjuntival se presenta:

- * Tras traumas químicos, quirúrgicos o exposición a radiaciones.
- * Como consecuencia de chalación, conjuntivitis membranosas (adenovírica, estreptococo, etc.), conjuntivitis por clamídias (tracoma), atópica o tras granulomas conjuntivales (sarcoidosis).
- * En el eritema multiforme y en la enfermedad del injerto contra el huésped.
- * En ausencia de una historia de agresiones o inflamaciones agudas, la presencia de una cicatrización conjuntival debe plantear

el diagnóstico de penfigoide ocular cicatricial. En esta enfermedad se produce cicatrización como consecuencia de una inflamación crónica y progresiva de la conjuntiva a causa de una respuesta autoinmune que afecta a la membrana basal conjuntival (Fig.5).

Folículos ⁽¹⁾

Son pequeñas elevaciones de la conjuntiva, de color grisáceo, de 0,5 a 1,5 mm de diámetro, que se encuentran con más frecuencia en la conjuntiva que tapiza ambos tarsos. Cuando son numerosos y pequeños la conjuntiva adquiere un aspecto aterciopelado. Histológicamente corresponden a acúmulos de tejido linfoide en el estroma de la conjuntiva. Clínicamente el signo de más ayuda para diferenciar los folículos de las papilas es su vascularización. A diferencia de las papilas, los folículos no tienen vasos en su centro, aunque ocasionalmente pueden verse pequeños vasos conjuntivales rodeando su base.

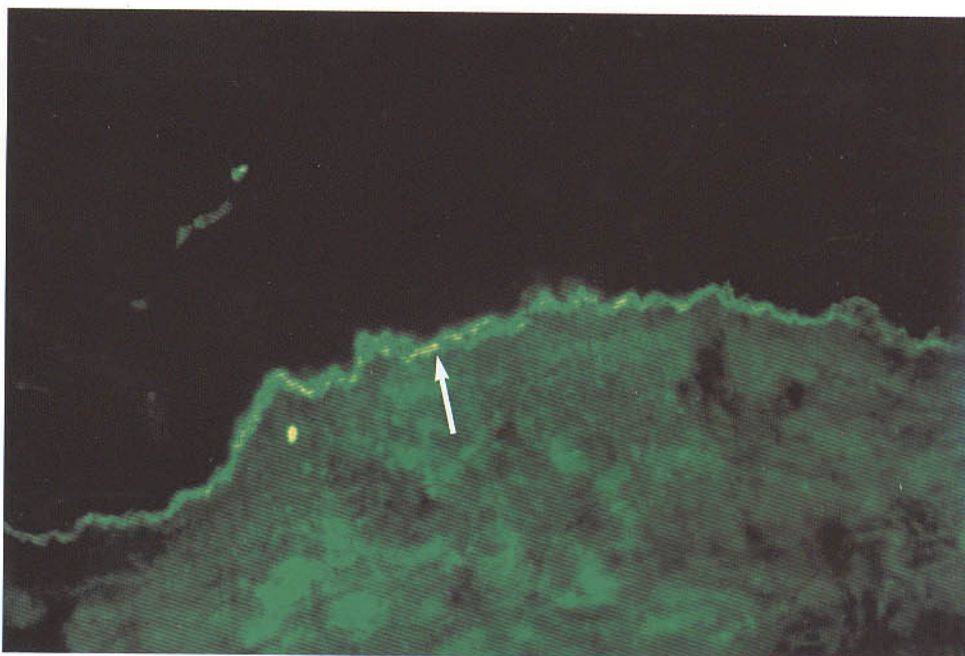


Fig. 5 - Penfigoide ocular cicatricial. Mediante técnicas de inmunofluorescencia es posible demostrar la presencia de diferentes inmunoglobulinas y del complemento en la zona de la membrana basal de la conjuntiva (Flecha). Hallazgos similares pueden encontrarse también en la úlcera de Mooren y en la queratitis estafilocócica, aunque en estas enfermedades los depósitos tienen un aspecto más granular. ⁽⁷⁾

Clínicamente los folículos pueden presentarse en el curso de conjuntivitis causadas por:

* *Clamidia Tracomatis* serotipos A B y C (Tracoma): Según los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud, la presencia de 5 o más folículos de más de 0,5 mm de diámetro en la conjuntiva tarsal superior en una persona que resida en un área afectada es signo de tracoma activo e indicación para el tratamiento específico.

* *Clamidia Tracomatis* serotipos D-K: Causante de la conjuntivitis de inclusión del adulto y de la conjuntivitis de inclusión del recién nacido. En el recién nacido no se manifiesta mediante la aparición de folículos dada la inmadurez del tejido linfoide, pero en la enfermedad del adulto aparecen folículos en el tarso superior.

La *Clamidia Tracomatis* serotipos LI-L2-L3 (Linfogranuloma venéreo) puede ocasionar una grave reacción granulomatosa de la conjuntiva con severa participación de la córnea, pero no se asocia a la presencia de folículos.

* Adenovirus. La queratoconjuntivitis epidémica (serotipos 8 y 9) y la fiebre faringoconjuntival (serotipos 3 y 7) cursan de forma aguda con folículos y adenopatía preauricular. En los casos graves pueden aparecer hemorragias y pseudomembranas y se asocian a queratitis en el 80 y 30 % de los casos respectivamente.

* Enterovirus 70. Conjuntivitis hemorrágica aguda. Enfermedad muy contagiosa de curso autolimitado, relacionada con la higiene deficiente, que se caracteriza por la presencia de folículos y hemorragias conjuntivales.

* Herpes. La primoinfección herpética, que se produce en la mayor parte de la población antes de los 6 años de vida, es normalmente asintomática pero algunos pacientes pre-

sentan lesiones oculares que pueden consistir en vesículas palpebrales o una conjuntivitis folicular unilateral que se acompaña de adenopatía preauricular.

* *Molluscum contagiosum*. Lesión cutánea producida por un DNA virus que afecta a la cara de niños sanos y a genitales de adultos inmunocompetentes sexualmente activos. Produce una lesión característica elevada, nodular y umbilicada. Cuando afecta al borde palpebral, la eliminación de partículas virales puede producir una reacción inmune consistente en una conjuntivitis folicular crónica que excepcionalmente puede acompañarse de queratitis. En pacientes con SIDA las lesiones tienden a ser más grandes, confluyentes y a recidivar tras su extirpación. Sin embargo debido al trastorno inmunitario que padecen estos enfermos la respuesta conjuntival suele ser menor (Fig.6).

* Tóxicos. Diversos medicamentos tópicos instilados durante períodos prolongados pueden producir una conjuntivitis folicular que puede acompañarse de queratitis severa y de todos los demás signos del tracoma (excepto las fosetas de Hebert), por lo que se ha denominado también pseudotrachoma. Los medicamentos habitualmente responsables son los antivirales, mióticos, atropina y algunos antibióticos, que inducen una transformación linfoblástica que no es consecuencia de un mecanismo inmune.⁽²⁾ Ocasionalmente pueden verse folículos en la conjuntiva tarsal como reacción a cosméticos palpebrales que han sido incorporados a la conjuntiva de forma similar a un tatuaje.

* *Moraxella*: La clásica blefaritis angular producida por este germen puede asociarse a una conjuntivitis folicular.

* El síndrome oculoglandular de Parinaud abarca una serie de enfermedades caracterizadas por la presencia de una lesión granulomatosa conjuntival rodeada de folículos

y asociada a una adenopatía preauricular muy prominente y fiebre.

* La llamada conjuntivitis folicular crónica de Axenfeld descrita en Francia, en niños con precarias condiciones higiénicas, probablemente se trate de una forma leve de tracoma que no causa cicatrización conjuntival ni opacidad corneal. La misma etiología probablemente sea la causa de la queratoconjuntivitis crónica folicular de Thygeson descrita por este autor en 1969.

* Enfermedad de Lyme. En el estadio 1 de esta infección causada por una espiroqueta, un 35 % de los pacientes presentan una conjuntivitis folicular que se resuelve espontáneamente. ⁽³⁾

Papilas ⁽⁴⁾

Son pequeñas áreas sobreelevadas de la conjuntiva tarsal centradas por un vaso que tiene un aspecto glomerular e hiperémico, como consecuencia de infiltración perivascular por células inflamatorias.

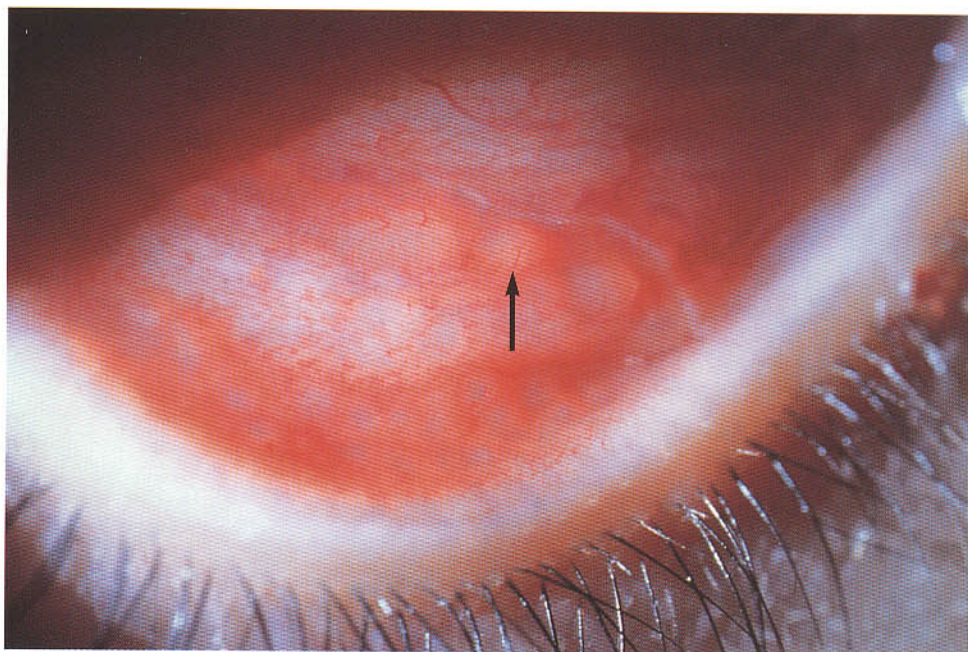
Debido a la adherencia fibrosa existente entre el epitelio y el tarso subyacente, las papilas adquieren una forma poligonal, apareciendo separadas unas de otras por unas líneas blancas fibrosas. Si la inflamación persiste, como ocurre en la conjuntivitis vernal o en portadores de lentes de contacto, las uniones fibrosas pueden romperse y las papilas confluir formándose las papilas gigantes.

La aparición de pequeñas papilas en la conjuntiva tarsal superior es un signo inespecífico que indica únicamente que existe cierto grado de inflamación conjuntival, como ocurre en las dacriocistitis, queratoconjuntivitis límbica superior, toxicidad medicamentosa, blefarconjuntivitis y queratoconjuntivitis seca.

* El síndrome del párpado flácido se presenta en pacientes obesos en los que el párpado superior se evierte fácilmente, exponiéndose la conjuntiva tarsal superior durante el sueño. Se caracteriza por la presencia de una conjuntivitis papilar crónica que se acompaña de un aumento de secreción mucosa y de pér-

Fig. 6 - Folículos.

Niño de 10 años afecto de molluscum contagiosum en el borde palpebral inferior. Se observan folículos de gran tamaño en la conjuntiva y fondo de saco inferior. Los folículos son formaciones linfoides que a diferencia de las papilas no tienen un vaso central, aunque en ocasiones presentan una fina vascularización en su superficie (Flecha).



dida del paralelismo y curvatura normal de las pestañas. Los síntomas y signos mejoran tras el acortamiento quirúrgico del párpado superior (Fig. 8).

* Algunos pacientes con enfermedades leves de la superficie ocular (blefaritis, conjuntivitis alérgica, etc.) exacerban su sintomatología extrayendo mecánicamente el exceso de moco de la superficie conjuntival o de los fondos de saco, produciéndose una conjuntivitis papilar crónica que con frecuencia no se diagnostica.

La existencia de papilas gigantes en el tarso superior indica que la inflamación conjuntival ha sido prolongada y se produce:

* En portadores de lentes de contacto o cuando la conjuntiva se encuentra expuesta de forma crónica a materiales extraños como prótesis, suturas, explantes, etc. (Fig.7). Aunque se pensó que esta reacción era producida por una reacción de hipersensibilidad de tipo I combinada con una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV, desencadenada por depósitos proteicos

localizados en la superficie del cuerpo extraño, actualmente se cree que las papilas gigantes de los portadores de lentes de contacto o prótesis son debidas al trauma mecánico crónico sin participación importante de factores inmunitarios. Esta teoría es apoyada por el hecho de que las papilas aparecen predominantemente en el lugar del tarso donde se produce el roce del cuerpo extraño con la conjuntiva, y que han sido descritos casos en relación con ampollas filtrantes elevadas o queratopatía en banda.

* Queratoconjuntivitis vernal. Se caracteriza por la presencia bilateral de papilas en el tarso superior, que ocasionalmente pueden ser gigantes, y que se asocian a los hallazgos limbares y corneales característicos de esta enfermedad.

Tratamiento

La conjuntivitis papilar gigante debida a cuerpos extraños remite rápidamente tras su extracción. En la conjuntivitis vernal los corticoides son muy eficaces en el control de la inflamación, pero sus efectos secundarios limitan su utilidad.

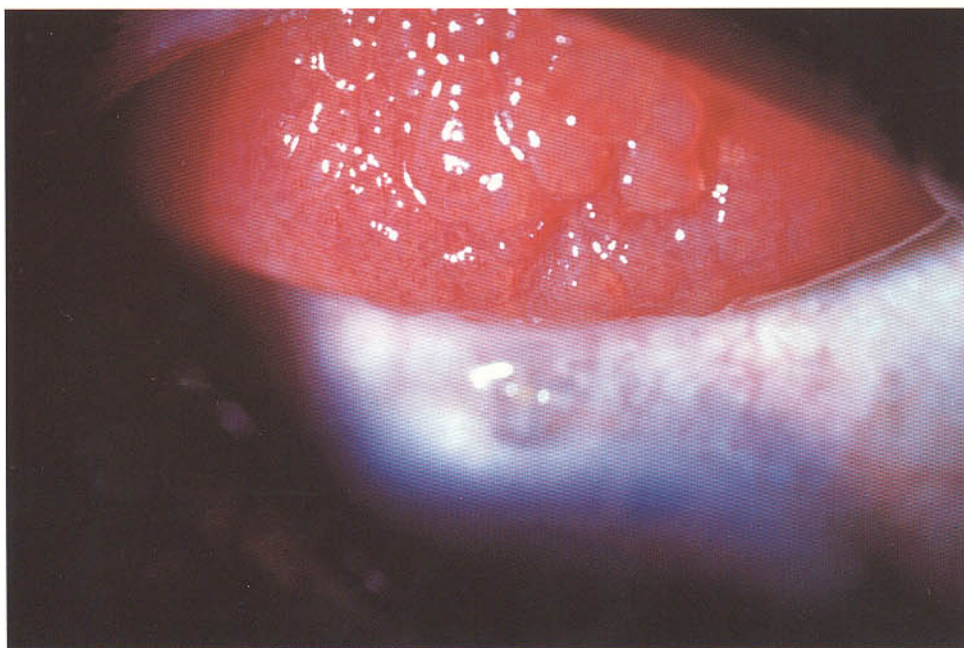


Fig. 7 - Conjuntivitis papilar gigante.

Papilas en el tarso superior como consecuencia de la presencia de suturas de nylon, meses después de la cirugía de la catarata.

La presencia de papilas gigantes puede ser responsable, por el trauma mecánico que suponen, de la patología corneal que se asocia en la conjuntivitis vernal. En estos casos algunos autores han aconsejado la extracción de las papilas mediante cirugía o crioterapia, pero hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones éstas recidivan y que la cirugía puede ocasionar cicatrización. En estos casos el trauma mecánico puede ser evitado mediante la adaptación de lentes de contacto terapéuticos.

La lodoxamina, un estabilizador de los mastocitos de reciente aparición, ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas, especialmente en los portadores de lentes de contacto.

Pseudoquistes de Henle

La inflamación crónica de la conjuntiva, de cualquier etiología, produce como mecanismo de defensa un aumento del número y una hiperplasia de las células caliciformes, con el objetivo de aumentar la

producción de moco. Si la inflamación persiste pueden formarse quistes de inclusión que contienen secreciones retenidas. La degeneración y calcificación de estos pseudoquistes da lugar a las concreciones conjuntivales, que son por lo tanto un signo inespecífico de conjuntivitis prolongada. Estas concreciones ocasionalmente pueden producir molestias que desaparecen tras su extirpación.

Puntos de Trantas

Puntos blanquecinos situados sobre las papilas límbicas que aparecen en la queratoconjuntivitis vernal. Están formados por eosinófilos y células epiteliales degeneradas. (Fig. 9).

Flictenúlas conjuntivales ⁽⁵⁾

Lesión nodular blanco-grisácea rodeada de una zona hiperémica que aparece más frecuentemente en las proximidades del limbo, a menudo de forma recurrente, de-

Fig. 8 - Síndrome del párpado flácido.

Hiperlaxitud del párpado superior. La eversión palpebral espontánea durante el sueño produce una intensa inflamación de la conjuntiva con aumento de la secreción mucosa y papilas en la conjuntiva tarsal superior. La hiperlaxitud es siempre bilateral, pero la inflamación puede ser asimétrica si el paciente duerme siempre del mismo lado.



sapareciendo espontáneamente en varios días sin dejar cicatriz. Las flictenulas conjuntivales, al igual que las corneales, a las que se puede asociar, corresponden a una reacción de hipersensibilidad retardada a proteínas extrañas generalmente de origen tuberculoso, bacteriano o micótico, frente a las cuales el paciente ha sido previamente sensibilizado.

Además del bacilo de Kock, otros gérmenes como el estafilococo, la cándida o las clamídias han sido implicados como responsables de la reacción flictenular. Lesiones similares han sido descritas también en pacientes con rosácea. En un estudio reciente, las tetraciclinas demostraron una gran efectividad en pacientes con queratoconjuntivitis flictenular resistente a otros tratamientos.

Queratinización córneo-conjuntival ⁽⁶⁾

Como consecuencia de determinados estímulos, el epitelio conjuntival y corneal pueden degenerar adoptando un aspecto queratinizado semejante a la piel, que afecta parcialmente a determinadas áreas o a la totalidad de la superficie ocular.

Clínicamente la zona afectada adopta un aspecto blanquecino, irregular, deslustrado, engrosado y seco, con formación de escamas en su superficie. Histológicamente estos cambios se corresponden a la presencia de metaplasia escamosa: transformación del epitelio conjuntival o corneal en un epitelio escamoso estratificado cuyas células muestran acantosis

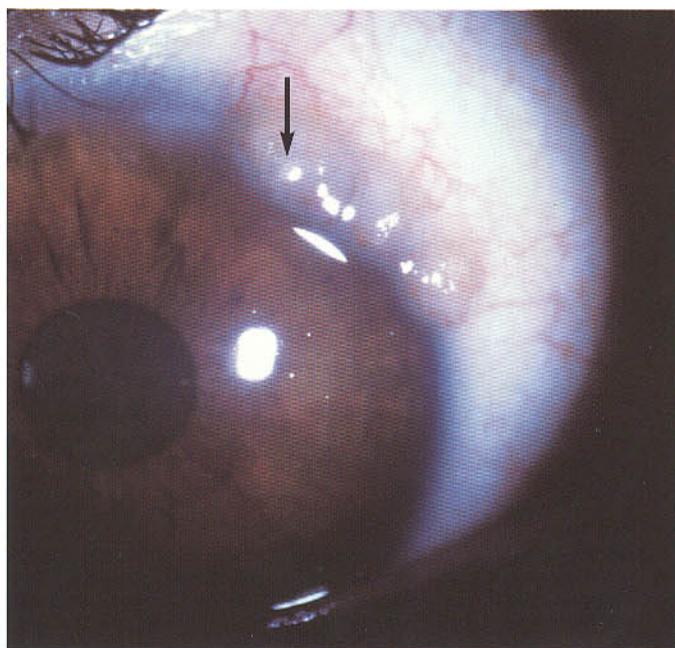


Fig. 9 - Puntos de Trantas.

La forma limbar de la conjuntivitis vernal se caracteriza por la presencia de papilas que en el limbo adquieren una apariencia gelatinosa; en su superficie pueden observarse en ocasiones pequeños infiltrados denominados puntos de Horner-Trantas (flecha), compuestos por células,

e hiperqueratosis. Los estadios precoces de metaplasia escamosa pueden detectarse mediante la citología de impresión y clínicamente su existencia se correlaciona bien con el grado de tinción con rosa de bengala. Se ha postulado que el origen de la metaplasia escamosa asociada a xerosis o a deficiencia de secreción acuosa reside en una inestabilidad de la película lagrimal, lo que ocasionaría un defecto de importantes factores moduladores epiteliales que se encuentran normalmente en la lágrima, como la vitamina A, el factor de crecimiento epidérmico, etc.

La queratinización corneal o conjuntival es una reacción bastante específica que podemos observar en:

1- Como consecuencia de una variedad de enfermedades que causan xerosis o sequedad ocular, entre las que se encuentran:

- Xerosis asociada a enfermedades sistémicas:

- * Disautonomía familiar (Riley-Day): ausencia

congénita de secreción lagrimal como consecuencia de una función aberrante del sistema nervioso vegetativo.

- * Alacrimia congénita.

- * Deficiencia adquirida de vitamina A. Se produce una pérdida de glándulas caliciformes conjuntivales.

- * Síndrome de Sjögren.

- Xerosis asociada a problemas locales.

- * Exposición (ectropion, proptosis). En el síndrome de imbricación palpebral el párpado superior cabalga sobre el inferior y como consecuencia la conjuntiva tarsal próxima al borde libre sufre un trauma crónico y falta de lubricación que se manifiesta por la queratinización de la zona.

- * Inflamación, extirpación o infiltración de la glándula lagrimal.

- * Cicatrización conjuntival secundaria a enfermedades inflamatorias de la conjuntiva,

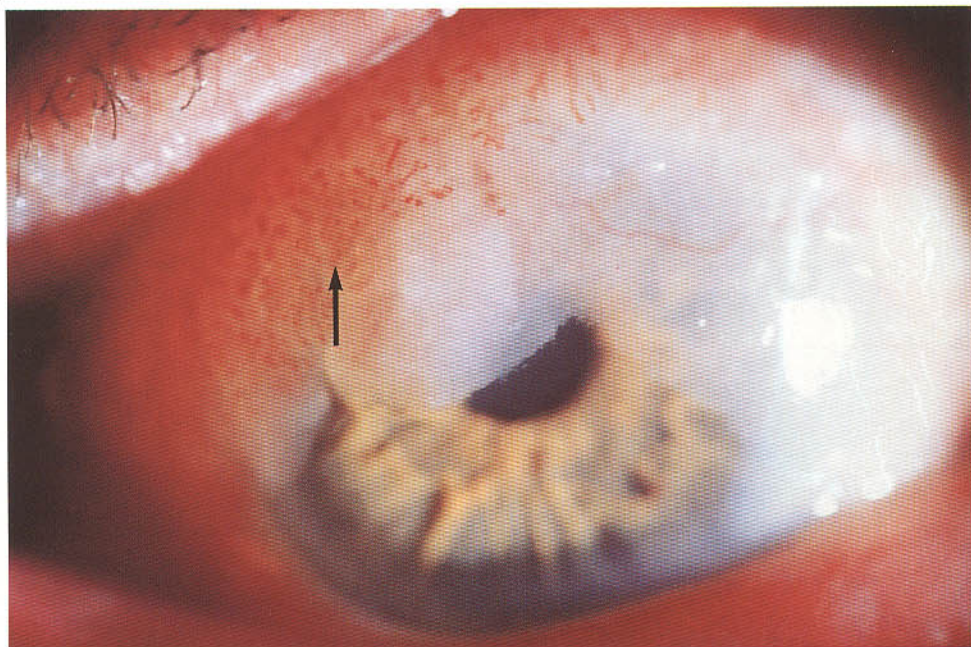


Fig. 10 - Queratinización corneal. Paciente con un carcinoma epidermoide de la conjuntiva bulbar. Se observa una masa que ocupa 180° del limbo, de aspecto papilomatoso (flecha). El epitelio corneal es blanco y de aspecto queratinizado.

sea por destrucción de las células caliciformes o por obstrucción de los conductos secretores de la lágrima acuosa (Penfigoide, Steven-Johnson, etc.) (Fig. 4).

2- Otras lesiones conjuntivales pueden caracterizarse por la presencia de hiperqueratosis de origen displásico o neoplásico. El área afectada puede adoptar un aspecto clínico queratinizado.

* Disqueratosis intraepitelial hereditaria benigna.

* Leucoplaquia: Término clínico que se usa para describir placas blanquecinas sobre elevadas que aparecen en la conjuntiva interpalpebral, frecuentemente relacionadas con pinguéculas inflamadas crónicamente y que histológicamente corresponden a un epitelio moderadamente displásico con acantosis, disqueratosis y queratinización, que ocasionalmente puede derivar en un carcinoma in situ.

* En el carcinoma "in situ" (Neoplasia conjuntival intraepitelial), carcinoma epitelial con

anaplasia celular que no afecta a la membrana basal; y en el carcinoma escamoso de la conjuntiva en el que las células anaplásicas invaden el estroma conjuntival o corneal, las lesiones son generalmente sobreelevadas, carnosas y de aspecto papilomatoso, mostrando frecuentemente queratinización en su superficie (Fig. 10).

Tratamiento

Los colirios fabricados a partir de suero del propio enfermo contienen vitamina A y factores de crecimiento y han demostrado ser eficaces en la prevención y tratamiento de las alteraciones epiteliales debidas a la deficiencia severa de lágrima.

Línea de Arlt

Cicatrización lineal característica que aparece en la fase cicatricial del tracoma, especialmente cuando ha existido inflamación intensa del tarso superior y que normalmente se asocia a entropion. Puede observarse en otras enfermedades cicatrizantes como en el penfigoide ocular cicatricial o en la enfermedad del injerto contra el huésped.

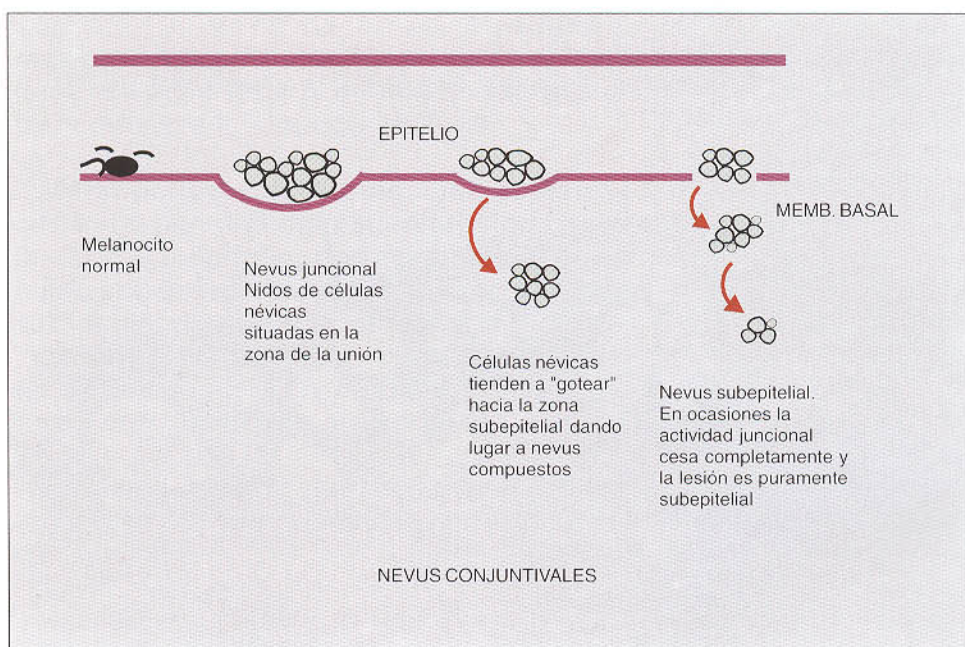


Fig. 11 - Nevo conjuntival. Esquema que muestra su carácter evolutivo.

Lesiones melanocíticas de la conjuntiva ⁽⁸⁾

Los melanocitos son células derivadas de la cresta neural capaces de producir la

melanina que se encuentra en los tejidos epiteliales. Los melanocitos pueden retener la melanina que producen (melanocitos continentales) o liberarla al interior de células epiteliales vecinas o al espacio intercelular, donde puede ser fagocitada

Fig. 12 - Nevus conjuntival subepitelial. Se observan las características formaciones quísticas que indican su carácter subepitelial y por lo tanto su baja capacidad de malignizar (flecha)

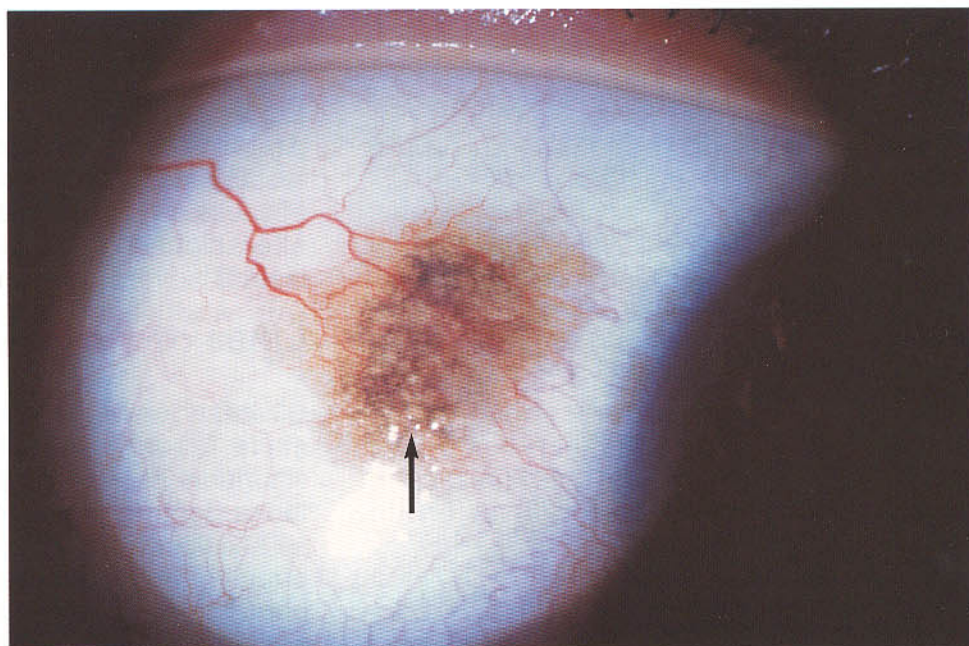


Fig. 13 - Patología de un nevus conjuntival subepitelial. El espacio subepitelial se encuentra ocupado por estructuras quísticas rodeadas de nidos de células névicas. La flecha señala la zona de la membrana basal. (H-E x 10).



por histiocitos, fibroblastos u otras células (melanocitos incontinentes). La liberación de melanina por los melanocitos es estimulada por factores físicos (radiación solar), hormonales (pigmentación del embarazo) o por traumatismos y otros factores. La liberación de melanina no es por lo tanto forzosamente una característica de los melanocitos malignos ni la intensidad de la pigmentación de una lesión es signo de malignidad. Existen tres tipos de melanocitos, que tienen importancia en la formación de lesiones melanocíticas benignas y malignas.

*** Melanocitos dendríticos:** Células con procesos citoplasmáticos delicados y elongados, que se encuentran en la capa basal de la epidermis y epitelio conjuntival. Son llamados también melanocitos incontinentes porque su función es transmitir melanina a las células epiteliales vecinas y son los responsables de la pigmentación de las diferentes razas.

*** Nevocitos o células névicas.** Son células ovales que tienden a formar nidos intraepidérmicos o intraepiteliales, así como en la zona de unión. Producen menos pigmento que los melanocitos dendríticos y tienen menos tendencia a transmitirlo a los tejidos vecinos.

*** Melanocitos fusiformes.** Son melanocitos que han detenido su migración hacia la dermis o epitelio, permaneciendo en el tejido conectivo o subepitelial. Son responsables del nevus azul, la mancha mongólica, el nevus de Ota o de la melanosis oculodérmica. Son continentes y muy raramente producen melanomas.

Atendiendo a estos conceptos, las lesiones melanocíticas de la superficie ocular pueden clasificarse en:

A) Melanosis congénitas.

Lesiones presentes desde el nacimiento, aunque a lo largo de la vida pueda cambiar su pigmentación. Pueden afectar a la conjuntiva (lesiones epiteliales) o a la esclera y episclera (lesiones subepiteliales).

Lesiones epiteliales

*** Melanosis epitelial congénita.** Son las pecas o efélides, pequeñas lesiones debidas a la presencia de melanina en la zona basal de la conjuntiva sin significado patológico.

*** Nevus.** Lesión congénita generalmente situada en el área limbar o carúncula, formada por células névicas que forman nidos en el epitelio conjuntival y tejido conectivo subyacente. Pueden presentar pigmentación variable que suele aumentar en la pubertad y embarazo debido a influencias hormonales.

- Los nevus juncionales están formados por células névicas agrupadas en nidos en la zona de la unión. Con la edad estas células tienden a "gotear" hacia el tejido subepitelial, dando lugar a nevus compuestos. En ocasiones la actividad funcional puede cesar completamente y la lesión se convierte en un nevus puramente subepitelial. Excepcionalmente, durante este proceso, las células névicas pueden malignizar (el 25 % de los melanomas de conjuntiva tienen este origen). (Fig.11).

- Los nevus subepiteliales se encuentran en el estroma conjuntival y tienden a involucionar con la edad. Son lesiones típicamente sobrelevadas, a diferencia de los nevus juncionales, que son planos. Esta elevación de la conjuntiva es producida por la presencia de quistes epiteliales de inclusión, que son islas de células epiteliales y caliciformes.

Aunque al engrosarse pueden producir una notable reacción inflamatoria con incremento de la pigmentación, los nevus puramente subepiteliales nunca malignizan. (Figs. 12-13).

- Los nevus compuestos presentan un componente mixto juncional y subepitelial.

Lesiones subepiteliales (melanosis oculodérmica o nevus de Ota)

Están formadas por melanocitos fusiformes que se encuentran anormalmente en la esclera, epiesclera, tejido conectivo subepitelial de la piel de los párpados y en la úvea, dando lugar a una pigmentación acentuada ocular y periocular que siempre es unilateral. Aunque han sido descritas heterocromía, síndrome de dispersión pigmentaria y una mayor incidencia de melanomas uveales y conjuntivales, estas lesiones no afectan realmente a la conjuntiva que se desliza normalmente sobre las zonas pigmentadas, que presentan una coloración azulada debido a su profundidad.

B) Melanosis adquiridas.

*** Melanosis adquirida idiopática.**

Se trata de una pigmentación adquirida idiopática del epitelio conjuntival que aparece más frecuentemente en pacientes blancos de mediana edad. Comienza de forma insidiosa apareciendo una pigmentación de color marrón que puede afectar a cualquier zona de la conjuntiva. Cuando se encuentra afectada la zona del limbo suele producirse una pigmentación corneal en remolino. Si la zona afectada está próxima al borde palpebral la melanosis puede extenderse a la piel vecina. El curso es imprevisible, pudiendo aparecer nuevas áreas pigmentadas al tiempo que desaparecen las anteriores. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la actividad de los melanocitos en un área concreta de la melanosis, que se manifiesta por hiperemia y engrosamiento de la lesión a causa de la infiltración subepitelial de linfocitos y células plasmáticas. Cuando esto se produce, una biopsia de la zona activa puede mostrar la aparición de una lesión

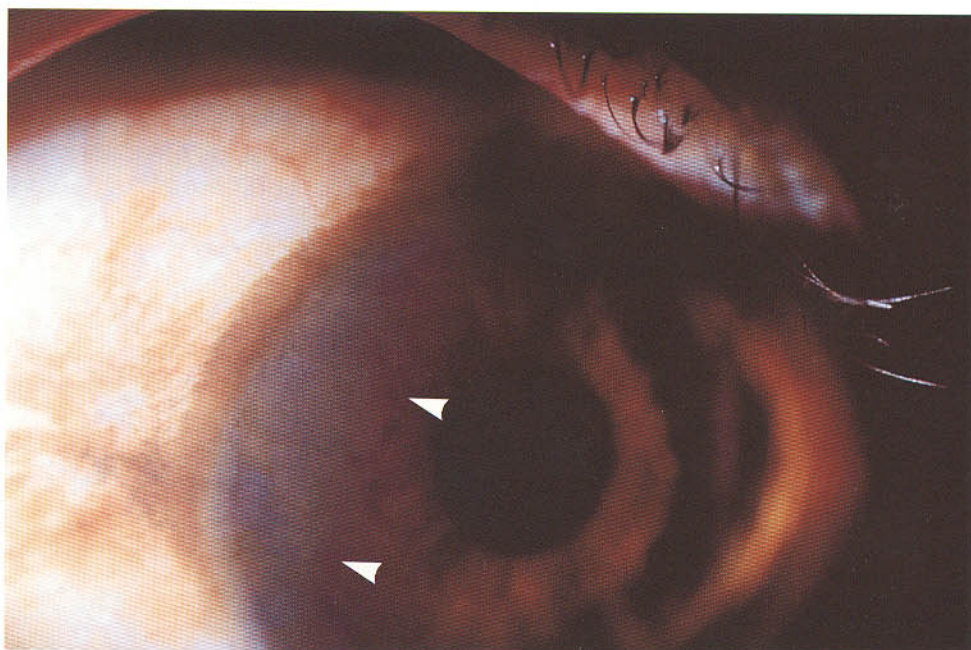


Fig. 14 - Melanosis conjuntival adquirida idiopática. Extensa pigmentación de la conjuntiva bulbar y del limbo en un paciente de 45 años. Gran liberación de pigmento que, incorporado a las células precursoras del limbo, migra hacia la córnea en forma de remolino (Flecha).

patológica que denominamos Hiperplasia melanocítica atípica, que se caracteriza por un aumento del tamaño de los melanocitos, que muestran un núcleo grande y se disponen en empalizada a lo largo de la membrana basal, pudiendo aparecer también nidos de melanocitos agrandados a diferentes niveles del epitelio. Estos signos, especialmente la invasión del epitelio por melanocitos grandes, indican una gran probabilidad de que se desarrolle a este nivel un melanoma. (Figs. 14-15).

* Melanomas.

Tumor maligno de pigmentación variable, más frecuente en la conjuntiva bulbar y el limbo, que se presenta en adultos. Se considera que un 40 % de los melanomas conjuntivales tienen su origen en un nevus preexistente, un 30 % se desarrolla sobre una melanosis adquirida y el resto aparecen sin ninguna lesión previa. Histológicamente están formados por células atípicas con numerosas mitosis, que invaden el epitelio y atraviesan la membrana basal. (Figs. 16-17).

Frecuentemente las lesiones están rodeadas de un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos. Los melanomas conjuntivales tienen tendencia a metastatizar por vía linfática en los ganglios regionales. (Fig. 18).

* Melanosis secundarias.

En lesiones sobreelevadas de cualquier origen, papilomas, carcinomas, cicatrices, cuerpos extraños, etc. puede observarse un aumento de la pigmentación debido a una mayor actividad de los melanocitos que se encuentran en el epitelio sometido al trauma continuo del parpadeo.

C) Pseudomelanosis y pigmentaciones exógenas.

Las lesiones melanocíticas de la conjuntiva deben diferenciarse de la pigmentación conjuntival y subconjuntival que aparece en la enfermedad de Addison, ictericia y ocronosis, así como la pigmentación de la conjuntiva producida por sustancias exógenas como maquillaje, epinefrina, etc.,

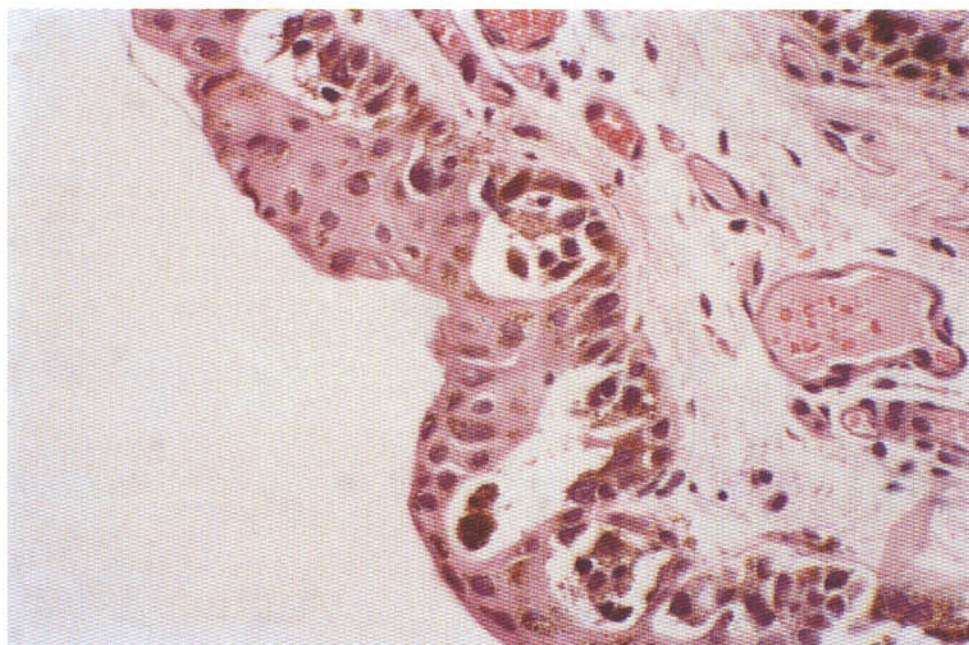


Fig. 15 - Melanosis conjuntival adquirida idiopática con hiperplasia melanocítica atípica. Aspecto de la biopsia realizada en una zona de la conjuntiva engrosada al paciente de la figura 14. Sobre la membrana basal se observan melanocitos con núcleos grandes, ligeramente polimorfos y situados a diferentes niveles del epitelio.

y de otras enfermedades como las escleróticas azules, estafilomas, extensión de tumores intraoculares, etc.

Tratamiento

Los nevus presentes desde la infancia que

aumentan de pigmentación durante la adolescencia debido a influencias hormonales no requieren tratamiento, aunque pueden extirparse por motivos estéticos. Cuando en pacientes adultos los nevus presentan cambios en su tamaño, vascularización o aumentan su pigmentación, está

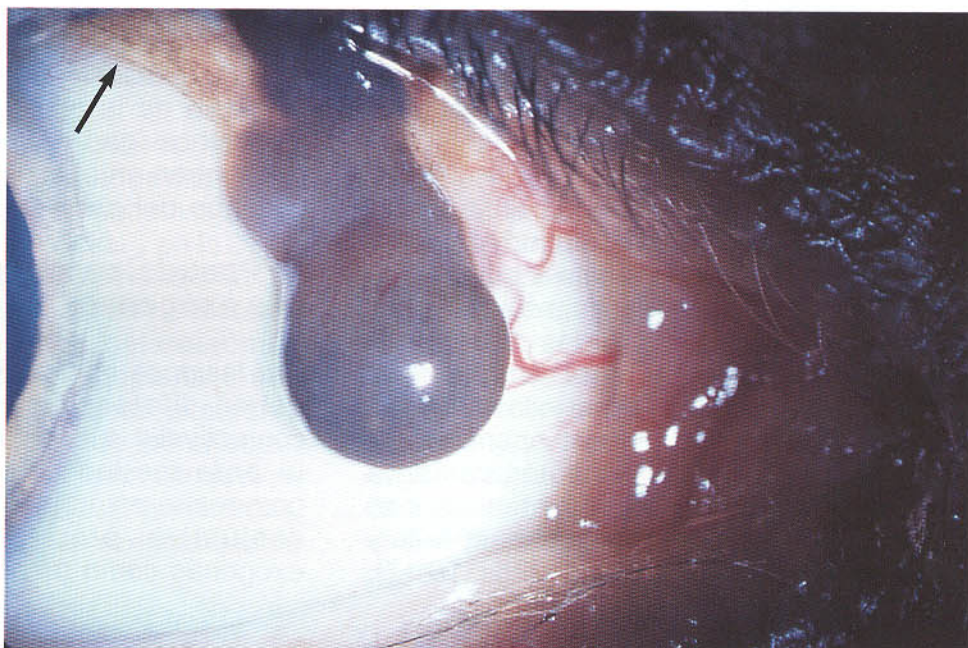


Fig. 16 - Melanoma de conjuntiva.
Sobre una zona de melanosis adquirida idiopática (Flecha) se aprecia una masa compacta y sobrelevada fuertemente pigmentada.

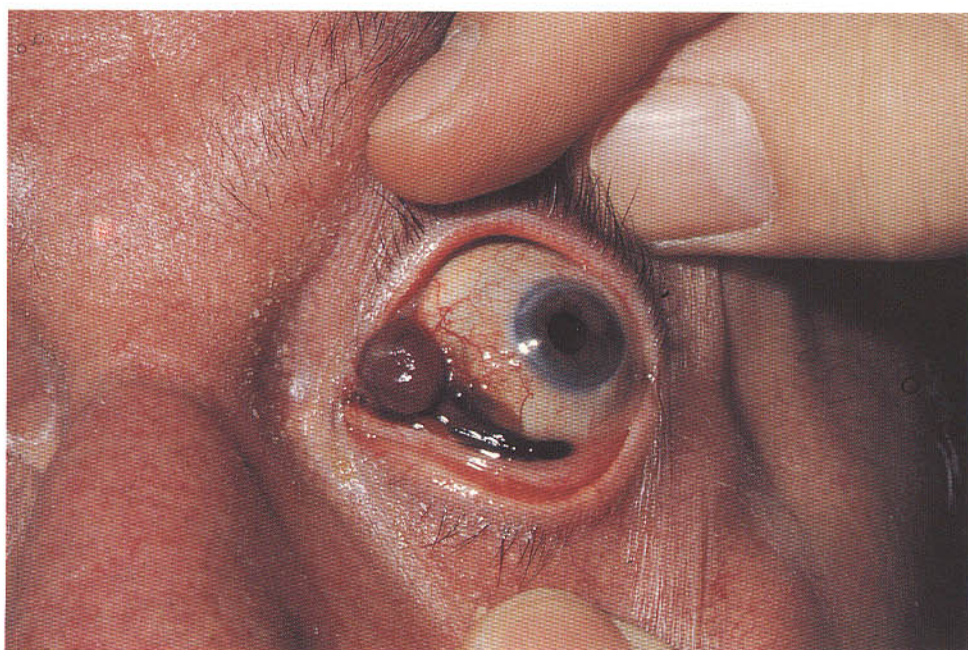


Fig. 17 - Melanoma de conjuntiva.
Los melanomas de conjuntiva pueden tener su origen en la carúncula. Su extensión hacia el espacio retrobulbar dificulta su extirpación, siendo en ocasiones necesaria la exenteración.

indicado realizar una biopsia escisional. La aparición de una melanosis adquirida idiopática representa un reto formidable. Cuando las lesiones son extensas o multifocales y no se pueden extirpar, los pacientes deben ser explorados frecuentemente en busca de zonas engrosadas, inflamadas o hiperémicas, al margen de su pigmentación. Estas zonas deben biopsiarse repetidamente. La aparición de hiperplasia melanocítica atípica indica un riesgo inminente de malignización y la conjuntiva afectada debe ser extirpada ampliamente. Para impedir la aparición de simbléfaron puede ser necesaria la realización de un autoinjerto de conjuntiva obtenida del ojo adelfo.

Los melanomas, sea cual sea su origen, deben ser extirpados junto con la conjuntiva adyacente. Para evitar recidivas y metástasis algunos autores recomiendan además tratar los márgenes de la lesión con crioterapia. Cuando hay invasión escleral u orbitaria es necesaria la enucleación o exenteración. Los pacientes deben ser seguidos durante un mínimo de 10 años en busca de metástasis.

Epitelio y membrana de Bowman

1. Lesiones debidas a una deficiente epitelización

1.1 Defecto epitelial persistente ⁽⁶⁾

Normalmente, 6 horas después de una abrasión epitelial de espesor completo las células epiteliales vecinas inician el cierre de la herida mediante un proceso de deslizamiento. Cuando el defecto epitelial cura en su totalidad, el contacto celular determina la inhibición del movimiento de las células. Si la membrana basal no ha sido dañada las nuevas células la utilizan para adherirse al estroma subyacente, pero si la membrana basal ha sufrido daños son necesarias entre 6 y 8 semanas para su completa reconstrucción.

Según la hipótesis X Y Z formulada por Thoft y Friend en 1983⁽⁹⁾, el mantenimiento

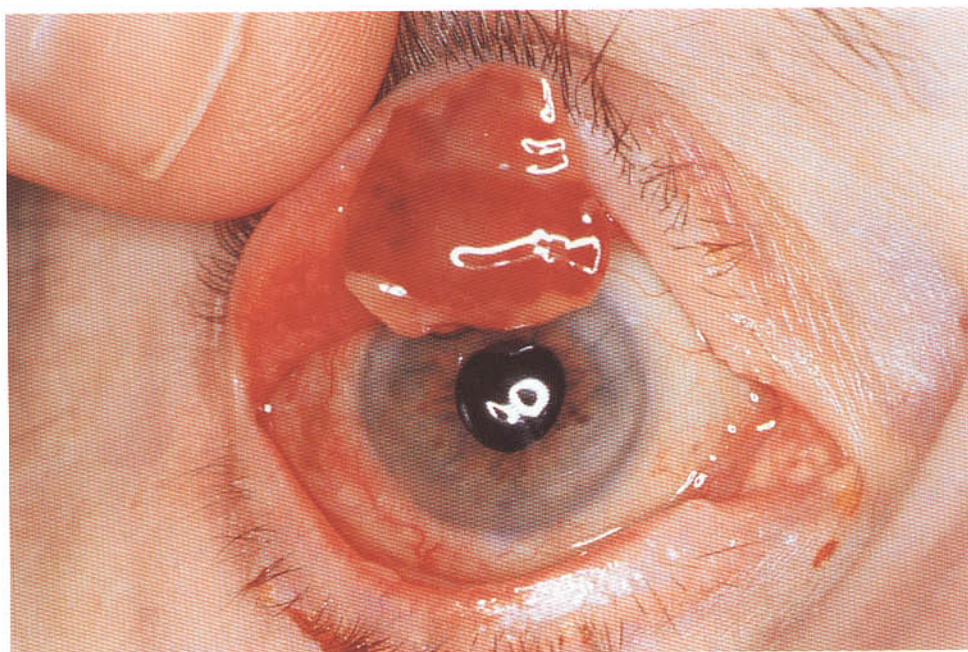


Fig. 18 - Metástasis retrógrada en el párpado superior de un melanoma conjuntival.

Paciente de 75 años a la que 5 años antes se le había extirpado un melanoma límbico localizado en las 8 h del ojo derecho. Presenta una metástasis en la conjuntiva tarsal del mismo ojo, probablemente como consecuencia de la diseminación de células malignas en los ganglios linfáticos regionales y su metastatización por vía retrógrada en la conjuntiva tarsal.

de la masa de células epiteliales de la superficie corneal podría ser presentado mediante un diagrama en el que X representaría la proliferación hacia la superficie de las células basales, Y representaría el movimiento centripeto de las células originadas en el limbo y Z la pérdida de células en la superficie epitelial, siendo $X+Y=Z$. (Ver síndrome de insuficiencia de células limbares.)

Por otra parte, el mantenimiento de la integridad de la superficie epitelial de la córnea requiere una correcta innervación a partir de las fibras procedentes del 5º par craneal. Mediante un mecanismo que no ha sido completamente aclarado, la innervación ejerce un efecto decisivo sobre el trofismo de las células innervadas, efecto que es probablemente ejercido a través de mediadores químicos con una acción similar al factor de crecimiento epidérmico. En ausencia de innervación, las células epiteliales de la córnea experimentan una reducción marcada de su metabolismo, así como una disminución de la tasa normal de mitosis epiteliales, que pueden conducir a la aparición de defectos epiteliales espontáneos.

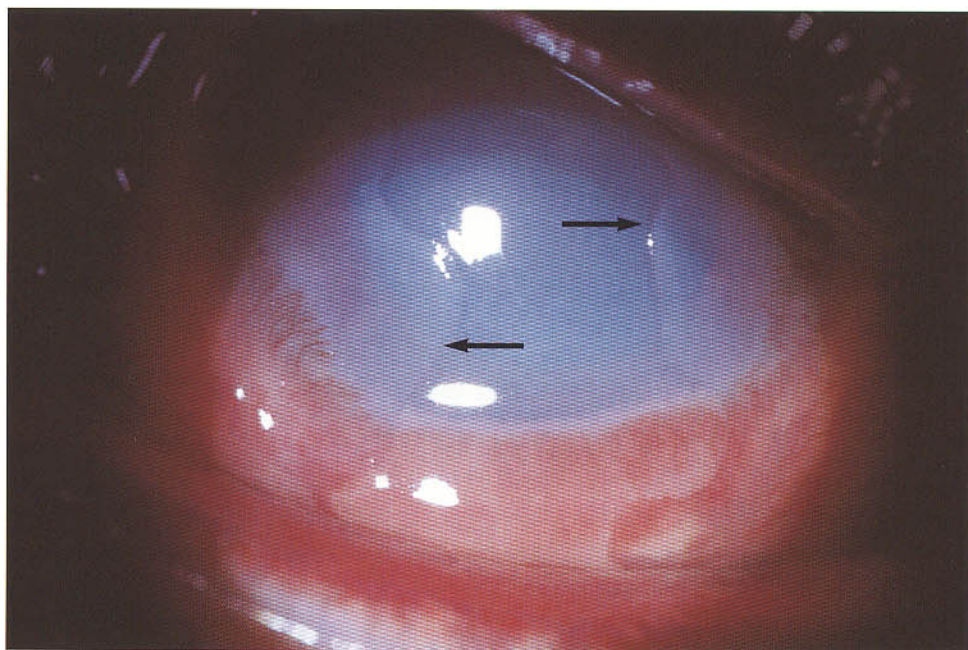
El mecanismo normal de reparación de los defectos epiteliales puede encontrarse alterado en numerosos procesos que afecten:

1. La innervación normal de la córnea (Queratopatía neurotrófica, Herpes simple, Herpes zóster, etc.)
2. La estructura normal del limbo. (Causticaciones por álcalis, Penfigoide ocular cicatricial, etc.) (Fig.19).
3. La función normal de la membrana basal epitelial (Queratitis metaherpética, Distrofias).
4. La patología de la superficie ocular, borde palpebral o película lagrimal (Síndrome de Sjögren, Parálisis facial, etc.).

En muchas de estas enfermedades la causa del defecto epitelial es multifactorial, como en el caso del herpes simple en el que existe una inflamación de la membrana basal a la que se añade anestesia corneal, o el de las causticaciones en las que se produce daño límbico, a la membrana basal y a la película lagrimal. Hay que considerar también que

Fig. 19 - Defecto epitelial persistente.

Aspecto de la superficie ocular de un paciente afecto de una causticación por álcalis de 10 semanas de evolución. Presenta un defecto epitelial persistente, delimitado por un epitelio engrosado, edematoso y mal adherido a la córnea (Flechas), formado a partir de un limbo claramente patológico en el cual se inicia la formación de un pannus.



medicaciones tópicas como los corticoides, aminoglicósidos, antivirales, etc., así como algunas enfermedades sistémicas como la diabetes, collagenopatías y avitaminosis A pueden condicionar también dificultades en la epitelización.

Sea cual sea la causa, la persistencia de un defecto epitelial puede inducir la vascularización superficial y profunda de la córnea, puede activar los mecanismos de la collagenolisis y aumenta la susceptibilidad a las infecciones.

Tratamiento

Ante un defecto epitelial persistente la conducta debe ir encaminada a la identificación y tratamiento de los posibles factores que impiden la normal epitelización. Hay que considerar las siguientes medidas:

* Deben administrarse antibióticos para prevenir la infección.

* Las lentes de contacto terapéuticas son de gran utilidad en la mayoría de los casos para facilitar la reepitelización, sin embargo pueden ser peligrosas en caso de queratitis neurotrófica dada la particular susceptibilidad a la infección en estos pacientes.

* Los corticoides están formalmente contraindicados en caso de defectos epiteliales persistentes, pudiendo ser la causa desencadenante de una ulceración collagenolítica y perforación de la córnea. Sin embargo en casos seleccionados de úlcera metaherpética puede ser útil la administración de dosis bajas de corticoides, siempre que previamente se adapte una lente de contacto terapéutica; en estos casos la desaparición de la inflamación de la membrana basal tendrá como consecuencia la correcta reepitelización. En todos los casos está indicada una correcta lubricación de la superficie mediante lágrimas artificiales y la dilatación de la pupila para minimizar la reacción inflamatoria de la cámara anterior.

* En algunos casos de defectos epiteliales persistentes (metaherpética, neurotrófica, etc.) puede haber una intensa reacción en la cámara anterior que puede manifestarse como hipopión sin que exista infección. En estos casos es particularmente importante la administración de midriáticos que resolverán rápidamente el hipopión.

* Los defectos epiteliales ocasionados por anestesia corneal responden mal al tratamiento médico con oclusión o lentes de contacto y frecuentemente requieren una tarsorafía amplia para su solución.

* Cuando el defecto epitelial es consecuencia de una insuficiencia límbica hay que considerar la posibilidad de tratamiento quirúrgico. (Ver síndrome de insuficiencia de células limbares.)

* El inicio de una ulceración del estroma es una indicación de recubrimiento conjuntival, procedimiento extraordinariamente útil en el caso de la úlcera metaherpética.

1.2 Erosión corneal recidivante

Alteración del mecanismo de adhesión epitelial que se manifiesta por episodios recurrentes de dolor, fotofobia y lagrimeo que ocurren preferentemente durante el sueño o al despertarse.

El examen mediante fluoresceína normalmente pone de manifiesto un defecto epitelial. Sin embargo, cuando el paciente es explorado horas después del episodio, la superficie epitelial puede ser normal.

Pueden producir erosiones corneales recidivantes las siguientes enfermedades:

* Traumatismos.

* Distrofias estromales: reticular, granular y Reis-Bücklers.

- * Distrofias de la membrana basal. (Fig. 20).
- * Epidermolisis bullosa.
- * Penfigoide buloso y Penfigoide ocular cicatricial.
- * Ictiosis.

La erosión corneal recidivante es la consecuencia de una anomalía de la adhesión del epitelio a la membrana de Bowman a causa de una alteración de la membrana basal producida por el traumatismo, la distrofia o el depósito de sustancias patológicas. Durante el sueño, cambios en la composición de la lágrima determinan una mayor adherencia entre el párpado y la superficie epitelial. En los movimientos oculares durante el sueño o al despertarse se produce el arrancamiento de una zona epitelial, produciéndose los síntomas.

Tratamiento

Teniendo en cuenta la fisiopatología de la

enfermedad, el tratamiento consistirá en impedir la adherencia del párpado a la superficie epitelial mediante lubricantes o lentes de contacto.

En el caso de la erosión corneal recidivante postraumática que no responde al tratamiento habitual, es muy útil la micropuntura de la membrana de Bowman con el objeto de estimular la cicatrización entre ésta y el epitelio.

En los casos en los que las erosiones sean producidas por distrofias corneales anteriores, es posible mejorar la visión del paciente y la incidencia de erosiones mediante la desepitelización y eliminación del material patológico depositado entre el epitelio y la membrana de Bowman.⁽¹⁰⁾

1.3 Queratopatía punteada superficial (QPS)

Consiste en la presencia de numerosas lesiones puntiformes, que corresponden a zonas en las que el epitelio corneal ha sido dañado parcialmente o en la totalidad de su grosor. El daño a las capas más superficiales del epitelio se manifiesta por

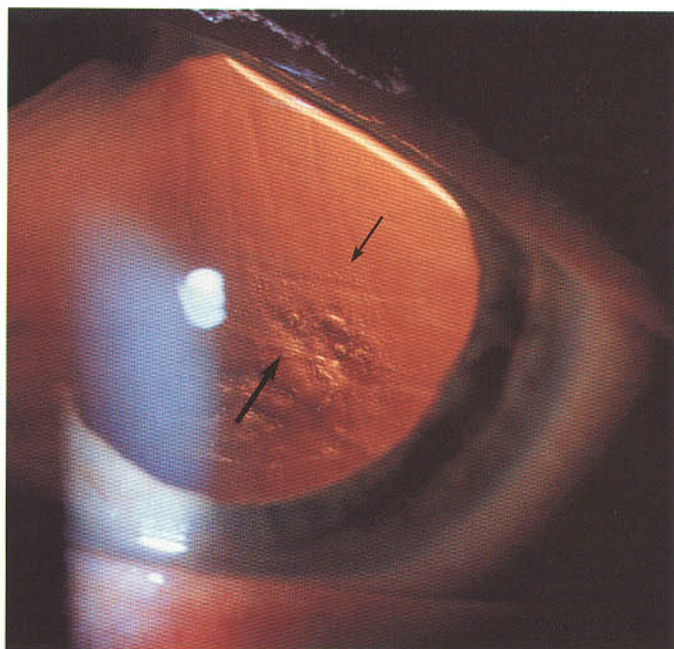


Fig. 20 - Erosión corneal recidivante en una paciente con distrofia de la membrana basal.

Paciente con distrofia de la membrana basal que recientemente ha sufrido una erosión espontánea a este nivel. Se observa un epitelio irregular y mal adherido, así como microquistes (Flecha pequeña) y líneas sinuosas paralelas que recuerdan las improntas digitales (Flecha grande).

una fuerte tinción con rosa de Bengala, mientras que cuando la totalidad del epitelio se ha perdido, las lesiones teñirán con fluoresceína. Representa una respuesta inespecífica a numerosas agresiones sobre la córnea y sólo la cuidadosa observación de su localización y de los cambios asociados en la córnea (filamentos, infiltrados subepiteliales, etc.), conjuntiva y párpados permite un diagnóstico etiológico.

a) Localización difusa en toda la superficie corneal.

* Toxicidad medicamentosa: Numerosos medicamentos tópicos (conservantes, antibióticos, antivirales) administrados de forma crónica son capaces de producir modificaciones de la superficie celular: pérdida de microvillis, rotura de las membranas (en el caso de los anestésicos), cambios intracelulares (destrucción de mitocondrias), que se manifiestan clínicamente por queratitis punteada superficial difusa que puede evolucionar a defectos epiteliales dendritiformes o tórpidos que normalmente se asocian a una reacción folicular conjuntival característica.

* Deficiencia de Vitamina A: La QPS es un signo muy precoz en casos de xeroftalmia.

* Adenovirus: En la primera semana de la enfermedad se produce una QPS difusa que afecta a la totalidad del epitelio y que persiste 2- 5 días. Los defectos epiteliales puntiformes representan áreas de replicación adenoviral. Eventualmente durante la segunda semana los defectos se vuelven más groseros y se extienden en profundidad, apareciendo los característicos infiltrados subepiteliales.

* Infección herpética: Acompañando a la conjuntivitis herpética primaria o en la fase de formación o resolución de las lesiones dendríticas puede aparecer una QPS central

o difusa, aunque las lesiones tienden a afectar al área límbica.

b) Centrales

* Queratopatía por rayos ultravioleta: erosiones punteadas centrales y bilaterales, que tiñen fuertemente con fluoresceína, y que se manifiestan por dolor, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño que aparecen 6-12 horas después de exposición al sol, lámparas de UV o arcos de soldadura. Los ultravioleta producen destrucción de los núcleos y muerte de las células epiteliales. Se produce la curación sin secuelas tras 48 horas de oclusión, cicloplejia y analgesia.

* Porte excesivo de lentes de contacto: El exceso de porte de lentes de contacto blandas puede dar lugar a anoxia epitelial que se traduce en lesiones puntiformes, situadas en la zona axial y que se acompañan de dolor, fotofobia y lagrimeo, que comienzan unas horas después de retirar la lente de contacto.

* Queratopatía punteada superficial de Thygeson. En las fases de actividad las lesiones tienden a agruparse en la zona axial, aparecen sobreelevadas, tiñen en su vértice con fluoresceína y se encuentran rodeadas de un infiltrado que afecta exclusivamente al epitelio (a diferencia de los auténticos infiltrados subepiteliales).

c) Mitad inferior

* Queratoconjuntivitis Sicca: La aparición de una QPS inferior es un signo de que la deficiencia de lágrimas produce un grave sufrimiento celular con pérdidas epiteliales puntiformes de espesor completo.

* Exposición: (Parkinson, parálisis facial, exoftalmos, exposición nocturna, etc.). Aparece una QPS inferior y central que en casos graves puede evolucionar hacia un franco defecto epitelial.

* **Neurotrófica:** (Lesiones trigeminales, herpes simple y zóster, injertos, etc.) En casos leves se manifiesta por un QPS inferior y central; en casos graves aparece un defecto epitelial persistente en el área interpalpebral.

* **Blefaritis:** La meibomitis, enfermedad caracterizada por la solidificación de la secreción meibomiana, es una causa frecuente de QPS inferior. Se asocia a pacientes con dermatitis seborreica, rosácea o puede ser secundaria a una blefaritis anterior estafilocócica.

* **Entropion**

d) Tercio superior

* **Conjuntivitis primaveral y queratoconjuntivitis atópica:** En casos severos puede observarse QPS que ocasionalmente pueden evolucionar a defectos epiteliales importantes y ulceración.

* **Clamídias.** En el estadio precoz del tracoma puede observarse, junto a la aparición de folículos tarsales, una QPS superior que, se

asocia a infiltrados subepiteliales y micropannus. En la fase activa de la conjuntivitis de inclusión del adulto aparece también una QPS asociada a micropannus, infiltrados subepiteliales y conjuntivitis folicular que afecta a la conjuntiva tarsal superior e inferior.

* **QC límbica superior.** Aparece una QPS superior que se asocia a micropannus, hipertrofia papilar en la conjuntiva tarsal superior y engrosamiento e hiperemia de la conjuntiva bulbar y el limbo superior.

* **Molluscum.** Las lesiones que afectan al borde palpebral pueden producir, debido a las sustancias que liberan, una conjuntivitis folicular crónica que se puede asociar a QPS y pannus.

2. Lesiones inflamatorias e infecciosas

2.1 Infiltrados subepiteliales

Son pequeñas opacidades grisáceas, de 0,2 a 0,5 mm de diámetro, generalmente

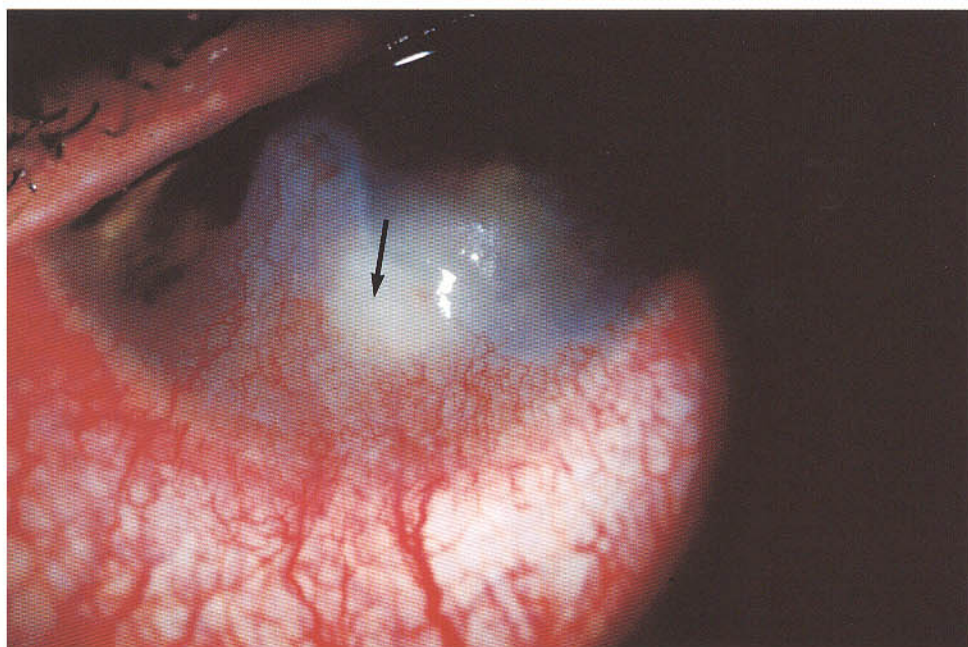


Fig. 21 - Infiltrado corneal en un paciente con rosácea ocular. Se observa una ulceración central antigua (flecha pequeña) que ha generado un pannus inferior. Presenta además una lesión activa consistente en un infiltrado que afecta al epitelio y al estroma superficial y que induce una nueva vascularización (flecha grande).

múltiples, de bordes mal definidos, localizadas en la zona intra y subepitelial. Cuando se encuentran en el área pupilar pueden ocasionar visión borrosa. El epitelio suprayacente puede encontrarse ligeramente elevado y teñir con fluoresceína de forma puntiforme en el vértice de la lesión; en estos casos el paciente suele experimentar sensación de cuerpo extraño y fotofobia.

Pueden presentarse en:

* Conjuntivitis adenovíricas: La queratoconjuntivitis epidémica (adenovirus 8 y 19) y ocasionalmente en la fiebre faringoconjuntival (adenovirus 3 y 7) pueden cursar con la aparición de infiltrados subepiteliales que aparecen típicamente hacia la tercera semana del inicio de la enfermedad.

* Infecciones por Clamídias. Tanto el tracoma como la conjuntivitis de inclusión del adulto pueden cursar con queratitis y la aparición de infiltrados subepiteliales.

* Rechazo epitelial del injerto de córnea. En

los injertos en los que se ha conservado el epitelio donante pueden aparecer, hacia los 10 meses tras el trasplante, unos infiltrados subepiteliales idénticos a los de la queratitis adenovírica, que se limitan únicamente al epitelio del injerto. Indican una sensibilización del huésped frente al injerto y frecuentemente preceden o coinciden con un rechazo endotelial.

* Rosácea. La queratitis que acompaña a la rosácea se caracteriza por la presencia de infiltrados subepiteliales con gran tendencia a la formación de pannus que afectan característicamente a la córnea inferior. Estos infiltrados están formados por linfocitos, células plasmáticas, epitelioides y gigantes, sugiriendo que son el resultado de una reacción de hipersensibilidad. (Fig. 21).

* En la enfermedad de Thygeson, normalmente las lesiones afectan únicamente al epitelio y no pueden considerarse auténticos infiltrados subepiteliales. Pero en algunos casos atípicos los defectos epiteliales pueden ser lineales más que puntiformes, afectar a

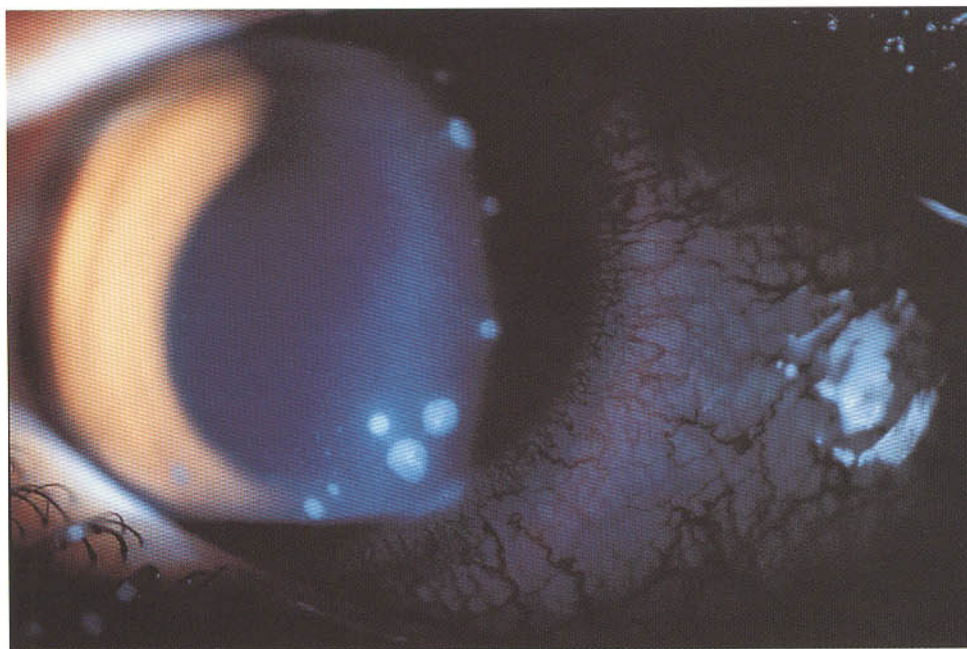


Fig. 22 - Infiltrados subepiteliales en portador de lentes de contacto. Portador de lentes de contacto blandas que acude por fotofobia, ojo rojo y sensación de cuerpo extraño. Presenta varios infiltrados en la periferia media, que no se acompañan de reacción en la cámara anterior ni de exudación. Este tipo de infiltrados ha sido relacionado con una reacción de hipersensibilidad a los preservantes de las soluciones limpiadoras (Timerosal). El paciente mejoró rápidamente tras suspender el uso de las lentes de contacto.

toda la superficie corneal y acompañarse de infiltrados subepiteliales.

* El virus de Epstein Barr, responsable de la mononucleosis infecciosa, puede causar infiltrados subepiteliales semejantes a los adenovirales, que pueden persistir durante años y que se pueden o no acompañar de conjuntivitis.

* En portadores de lentes de contacto⁽¹¹⁾ pueden aparecer infiltrados epiteliales, subepiteliales o en estroma superficial que han sido atribuidos a una reacción de hipersensibilidad a los desinfectantes químicos (timerosal) (Fig. 22). La ausencia de secreción, dolor importante o reacción en la cámara anterior y su localización más periférica diferencian estas lesiones de las queratitis microbianas que pueden aparecer

en portadores de lentes de contacto. Sin embargo ante una infiltración epitelial en estos pacientes hay que sospechar siempre la posibilidad de una infección por Acanthamoeba.⁽¹²⁾

* Infiltrados relacionados con la existencia de suturas de nylon (Fig. 23). Con frecuencia pueden observarse pequeños infiltrados epiteliales alrededor de las suturas tras la cirugía de la catarata o queratoplastia. Estos infiltrados son de naturaleza inmune y deben ser diferenciados de las queratitis infecciosas que ocasionalmente pueden iniciarse en el lugar de las suturas. Los infiltrados inmunes acostumbran a ser múltiples y asociarse a defectos epiteliales. En el caso de las queratoplastias estos infiltrados se localizan en el lado del huésped.

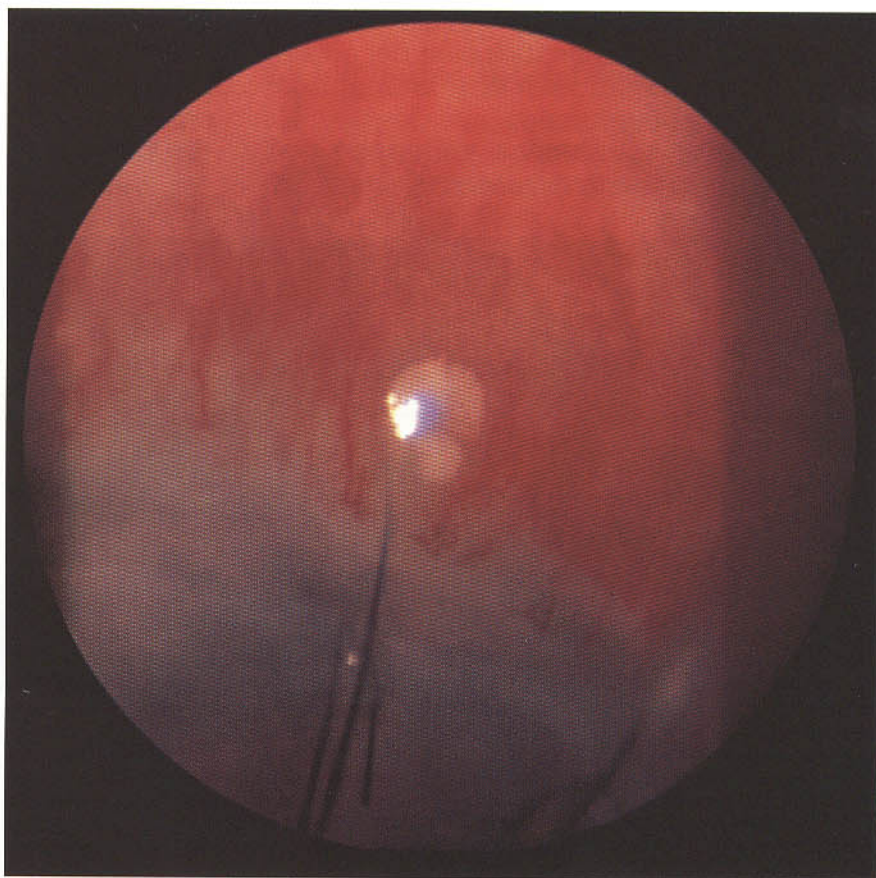


Fig. 23 - Infiltrado epitelial alrededor de una sutura de nylon.

Con frecuencia pueden observarse infiltrados alrededor de la sutura tras la cirugía de la catarata o queratoplastia. Este tipo de infiltrados son consecuencia de una reacción inmune frente al material de la sutura (nylon) o a sustancias (talco) que se han adherido a ella.

En el caso de la queratoconjuntivitis adenovírica los infiltrados subepiteliales están formados por linfocitos, fibroblastos e histiocitos y representan una respuesta de hipersensibilidad retardada frente a antígenos virales depositados sobre la membrana de Bowman. Un mecanismo similar puede ser atribuido en los demás casos de infiltración subepitelial. En el caso del rechazo epitelial del injerto de córnea resulta difícil de explicar la presencia focal de restos antigénicos.

Tratamiento

Los infiltrados subepiteliales responden espectacularmente a la administración de corticoides, pero dada la persistencia de los antígenos sobre la membrana de Bowman reaparecen rápidamente tras su supresión, hasta que éstos son tolerados por el sistema inmune del huésped o desaparecen con el tiempo.

2.2 Dendritas epiteliales

Defecto epitelial de forma lineal, arboriforme, muy característico de la infección por virus del herpes simple.

Pueden aparecer lesiones de aspecto dendritiforme en:

* En la infección epitelial por herpes simple aparecen con frecuencia defectos epiteliales lineales ramificados que tiñen con fluoresceína y cuyos márgenes aparecen engrosados y edematosos tiñendo fuertemente con rosa de Bengala. Este borde irregular se corresponde a las células infectadas y confiere a la ulceración su aspecto dendrítico y delicado característico. Ocasionalmente, en los extremos de las ramificaciones pueden verse dilataciones o bulbos terminales que son característicos de las dendritas por herpes simple. La infección activa de las células epiteliales en las lesiones dendríticas tiene como consecuencia una mala adhesión

de las células entre sí y con la membrana, basal, lo que permite a la fluoresceína pasar por debajo de los bordes de la dendrita y difuminar los bordes de la misma, minutos después de su instilación.

* Infección epitelial por virus varicela zóster. Entre cuatro y seis días después de la erupción cutánea pueden aparecer sobre el epitelio lesiones de aspecto dendritiforme, que a diferencia de las causadas por el virus del herpes simple no parecen excavadas sino sobreelevadas como placas con relieve, no tiñen apenas con fluoresceína, su forma es más estrellada que dendritiforme y no tienen bulbos terminales. De estas lesiones puede aislarse el virus varicela zóster.

* Infección por Acanthamoeba: En estadios tempranos la infección por Acanthamoeba puede manifestarse por una epitelopatía difusa con infiltrados intraepiteliales que a menudo adoptan formas dendríticas que corresponden a infección epitelial activa.

* Defecto epitelial corneal en fase de cicatrización. Este tipo de pseudodendrita ocurre cuando, tras un defecto epitelial, las células epiteliales avanzan desde diferentes direcciones y se encuentran. Pueden verse pseudodendritas de este origen tras defectos epiteliales ocasionados por traumatismos, tras una erosión corneal espontánea en casos de distrofias, en el curso de la reepitelización de un injerto de córnea o en la fase de curación de una úlcera epitelial de origen herpético.

* Rechazo epitelial del injerto de córnea. Hacia los tres meses, tras una queratoplastia en la que se ha conservado el epitelio donante, puede aparecer una línea sobreelevada que tiñe con fluoresceína comenzando en la periferia del injerto y cruzándolo en el curso de varios días. Este rechazo epitelial corresponde a un recambio del epitelio del donante por el del receptor en respuesta a un mecanismo inmune como

demuestra la presencia de linfocitos a nivel de la línea de rechazo. En ocasiones estos defectos epiteliales tienen forma dendrítica semejante al herpes.

* En portadores de lentes de contacto blandas pueden encontrarse ocasionalmente

defectos dendritiformes que han sido atribuidos a una reacción frente a los preservantes de las soluciones de limpieza⁽¹¹⁾ (Figs. 24-25).

* Tirosinemia. (Síndrome de Richner-Harnhardt.) Enfermedad autosómica rece-

Fig. 24 - Pseudodendrita en portador de lentes de contacto. Paciente portador habitual de lentes de contacto rígidas, pero que utiliza lentes de contacto blandas esporádicamente para practicar deporte. Tras utilizar estas últimas acude por sensación de cuerpo extraño presentando varias lesiones arboriformes epiteliales periféricas y una central (flechas), que desaparecieron 24 horas después de retirar las lentes de contacto.

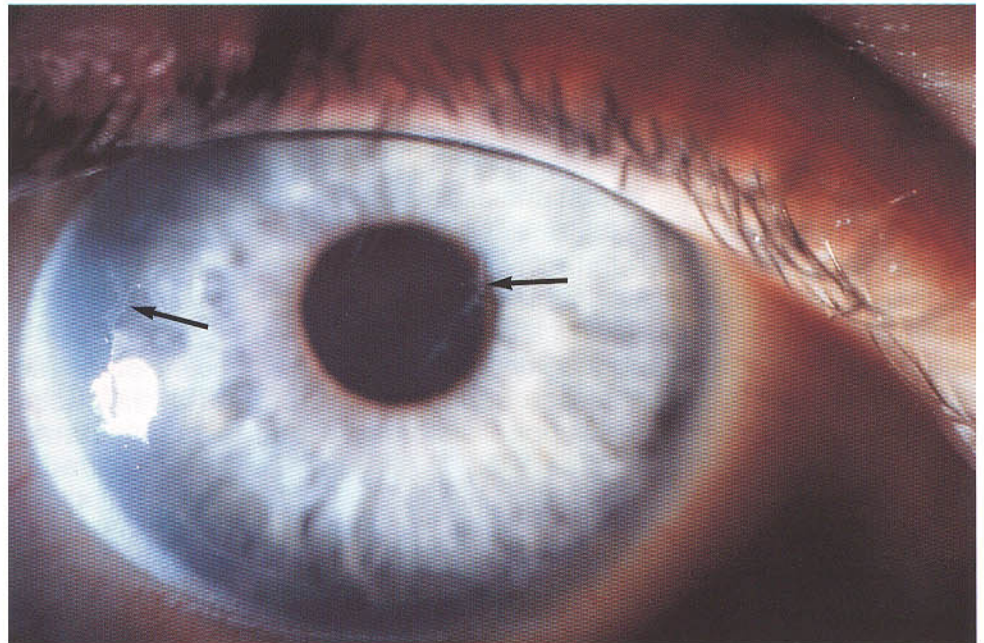


Fig. 25 - Pseudodendrita en portador de lentes de contacto. Aspecto a gran aumento de la lesión central del paciente de la figura 24. Obsérvese el aspecto arboriforme y ligeramente infiltrado muy semejante a las lesiones herpéticas y compatible con los estadios precoces de la infección por Acanthamoeba.



siva que cursa con elevación de tirosina a causa del déficit congénito de tirosina amino transferasa. Pueden presentarse lesiones hiperqueratósicas palmoplantares, un grado variable de retraso mental y del crecimiento y opacificaciones superficiales de la córnea de aspecto arboriforme que recuerdan las lesiones del herpes simple.

* El uso tópico prolongado de algunos medicamentos (Antivirales: IDU, Trifluridina; Antibióticos: Neomicina, Gentamicina y Beta-bloqueantes Timolol, Levobunolol, Betaxolol) puede producir una queratopatía dendrítica epitelial que puede evolucionar hacia un defecto epitelial tórpido. En estos casos la conjuntiva muestra una reacción folicular característica de la toxicidad por medicamentos.

* Queratopatía punteada superficial de Thygeson. Durante la fase activa de la enfermedad aparecen lesiones puntiformes o estrelladas, ligeramente sobreelevadas y con infiltración del epitelio circundante que frecuentemente son confundidas con la infección epitelial herpética.

2.3 Anillo inmune de Wessely ⁽¹³⁾

Opacidad anular subepitelial blanquecina que rodea un área de enfermedad estromal. Experimentalmente el anillo de Wessely puede producirse a los 10 o 12 días de la inyección de *Pseudomonas* vivas o inactivadas en la córnea central. El antígeno procedente de la *Pseudomona* difunde radialmente, encontrándose con anticuerpos procedentes de los vasos limbares formando complejos antígeno-anticuerpo-complemento que atraen rápidamente a leucocitos polimorfonucleares en una reacción de hipersensibilidad de tipo III.

Puede presentarse en:

* Portadores de lentes de contacto contaminadas por *Pseudomona* u otros gérmenes. Los cultivos corneales pueden ser negativos y no existir ulceración corneal pero presentar un anillo inmune como el descrito.

* Queratitis herpética estromal. Es el caso más frecuente, el estímulo antigénico es la invasión viral del estroma. (Fig. 26).

* Infección por *Acanthamoeba*.

* Causticaciones corneales severas.

* Queratitis micótica.

* Abuso de anestésicos locales.

* Pelos de oruga y de otros insectos.

Tratamiento

Dosis moderadas de corticoides tópicos hacen desaparecer los anillos inmunes. Sin embargo deben ser utilizados con precaución en los casos de etiología infecciosa.

2.4 Fosetas de Herbert

Excavaciones o fosetas situadas en el limbo superior que pueden observarse en pacientes con tracoma cicatricial, como consecuencia de la necrosis y cicatrización de folículos situados a nivel del limbo.

3. Lesiones degenerativas y distróficas

3.1 Pigmentación epitelial

a) Pigmentación epitelial lineal.

Con frecuencia la exploración de la superficie corneal revela la presencia de finas líneas de pigmentación marrón, que delimitan zonas de irregularidad en la superficie corneal.

Han sido descritas en relación con cicatrices corneales, pterigion, ampollas de filtración, suturas, en la base de los queratoconos o simplemente en individuos ancianos en el lugar de unión de los párpados. Pueden encontrarse líneas férricas epiteliales muy evidentes en relación con las incisiones de la queratotomía radial.

Corresponden a depósitos de hierro localizados en el interior de las células basales epiteliales. Se supone que el hierro procede de la lágrima y que penetra en las células epiteliales a causa del estancamiento de la misma que se produce en relación con irregularidades de la super-

ficie corneal. Otra teoría sugiere que el hierro procede de la zona perilímbica y que viaja incorporado a las células basales del epitelio que migran hacia lugares donde existe un mayor desgaste epitelial por la presencia de irregularidades o cicatrices en la superficie corneal.

b) Pigmentación epitelial en placas.

El uso prolongado de epinefrina tópica puede producir depósitos derivados de su oxidación que afectan a la conjuntiva y epitelio corneal, especialmente en ojos con degeneraciones previas. La coloración negruzca del pigmento puede inducir confusión con el melanoma. La administración tópica de ciprofloxacino puede producir depósitos del medicamento, de color blanco, en áreas donde el epitelio se encuentra ausente. (Fig. 27).

c) Pigmentación epitelial en remolino.

La visualización de depósitos pigmentados en el epitelio corneal con un patrón en remolino indica que la sustancia depositada procede del limbo y que ha sido transportada hacia el centro de la córnea por las células epiteliales en su migración fisiológica.



Fig. 26 - Anillo de Wesely. (flecha) en una paciente afecta de queratitis herpética disciforme.

Puede presentarse en:

- * Enfermedad de Fabry. Trastorno del metabolismo de los esfingolípidos con acumulación de trihexosylceramina en los tejidos. Los varones afectados y las mujeres portadoras pueden presentar depósitos finos de color marrón y disposición arqueada o en espiral, que afectan al epitelio de la zona inferior de la córnea.

- * En la melanosis epitelial adquirida que afecte al limbo puede producirse liberación de pigmento produciendo una imagen similar.

- * La acumulación de ciertas drogas como cloroquina, hidroxiclороquina, indometacina, amiodarona, etc.

3.2 Filamentos corneales

La superficie epitelial de la córnea sufre una descamación continua de las capas más superficiales que son reemplazadas por las capas profundas. Este mecanismo fisiológico está íntimamente relacionado

con el movimiento normal del parpadeo y con la película lagrimal. Cuando este proceso es interferido pueden formarse finos filamentos de moco junto con células descamadas y detritos celulares que permanecen unidos al epitelio por su base, tirando de la misma durante el parpadeo y causando dolor al estimular las numerosas terminaciones nerviosas existentes en el epitelio.

El mecanismo exacto de formación de los filamentos corneales no ha sido aún completamente aclarado. En muchos casos hay una producción aumentada de moco que se adhiere, junto con células epiteliales descamadas, a placas de células epiteliales que quedan expuestas debido a la fragmentación de la película lagrimal (en el caso de la queratoconjuntivitis seca) o a elevaciones del epitelio que sobresale por encima del espesor normal de la película lagrimal (como en el caso de las lesiones herpéticas).

Numerosas enfermedades que cursan con alteraciones de la cantidad o calidad de la lágrima o de la superficie corneal pueden



Fig. 27 - Depósito de ciprofloxacino.

Depósitos blancos de ciprofloxacino en el lecho de un defecto epitelial. La aparición de estos depósitos no obligan a retirar el tratamiento.

tener como consecuencia la aparición de filamentos corneales (Fig. 28).

- * Queratoconjuntivitis seca.
- * Queratoconjuntivitis límbica superior.
- * Durante la curación de defectos epiteliales causados por infección o traumas (herpes simple, erosión recidivante, radiación, etc.).
- * Queratitis punteada superficial de Thygeson.
- * Queratopatía neurológica.
- * Queratopatía bullosa.
- * Oclusión ocular prolongada, ptosis, hipertropía.
- * Tras cirugía de la catarata y queratoplastia.
- * Enfermedades sistémicas: Diabetes, Psoriasis, displasia ectodérmica, dermatitis atópica, enfermedad de Rendu-Osler.

* Idiopáticos.

Tratamiento

El tratamiento debe ir encaminado a corregir la causa de los filamentos, estabilizando la película lagrimal y la superficie ocular. Sin embargo el paciente notará un alivio inmediato si los filamentos son extraídos mediante unas pinzas tras instilar un anestésico tópico. En algunos casos puede estar indicada la adaptación de lentes de contacto terapéuticas para evitar el trauma ocasionado por los párpados sobre el epitelio lesionado. Las lágrimas artificiales y las soluciones de cloruro sódico al 5 % mejoran los síntomas en el caso de la queratoconjuntivitis seca.

3.3 Pannus

Se denomina pannus al tejido fibrovascular que, procedente del limbo, invade la superficie de la córnea, entre el epitelio y la membrana de Bowman. Es una respuesta inespecífica que se presenta en nume-



Fig. 28- Filamentos corneales. Filamentos epiteliales en el margen inferior de la córnea de un paciente con inestabilidad de la película lagrimal debido a una mala oclusión palpebral.

rosas enfermedades que cursan con inflamación del epitelio corneal. Hay que tener en cuenta que algunos individuos de raza asiática tienen una vascularización prominente del limbo que puede confundirse con un micropannus.

Es posible distinguir entre dos tipos diferentes de pannus. El pannus degenerativo, en el que la membrana fibrovascular no se acompaña apenas de células inflamatorias (por ejemplo: en la queratopatía bullosa) y el pannus inflamatorio que se acompaña de un infiltrado de células inflamatorias que destruye y reemplaza a la membrana de Bowman (por ejemplo en el tracoma). Ambos tipos de pannus pueden coexistir en una misma enfermedad en diferentes zonas de la córnea. El examen del pannus es un buen criterio de valoración de la actividad de una enfermedad epitelial. Cuando los vasos que forman el pannus se encuentran ingurgitados y aumentan de longitud, la enfermedad epitelial se encuentra activa y el paciente precisa tratamiento. Cuando la

patología epitelial cura, los vasos del pannus se obliteran y aparecen inactivos.

Aunque el pannus es un signo inespecífico de enfermedad epitelial, algunas de sus características pueden orientar al diagnóstico:

Localización superior:

* En la fase precoz del tracoma se produce una QPS e infiltrados subepiteliales que acompañan a la presencia de folículos en el tarso superior y que inducen un pannus superior.

* Queratoconjuntivitis límbica superior. Queratitis epitelial caracterizada por QPS, y micropannus superior que acompaña a la presencia de papilas tarsales y engrosamiento de la conjuntiva y limbo superiores y que parece causado por una disfunción del limbo debido al trauma mecánico ejercido por el párpado superior.

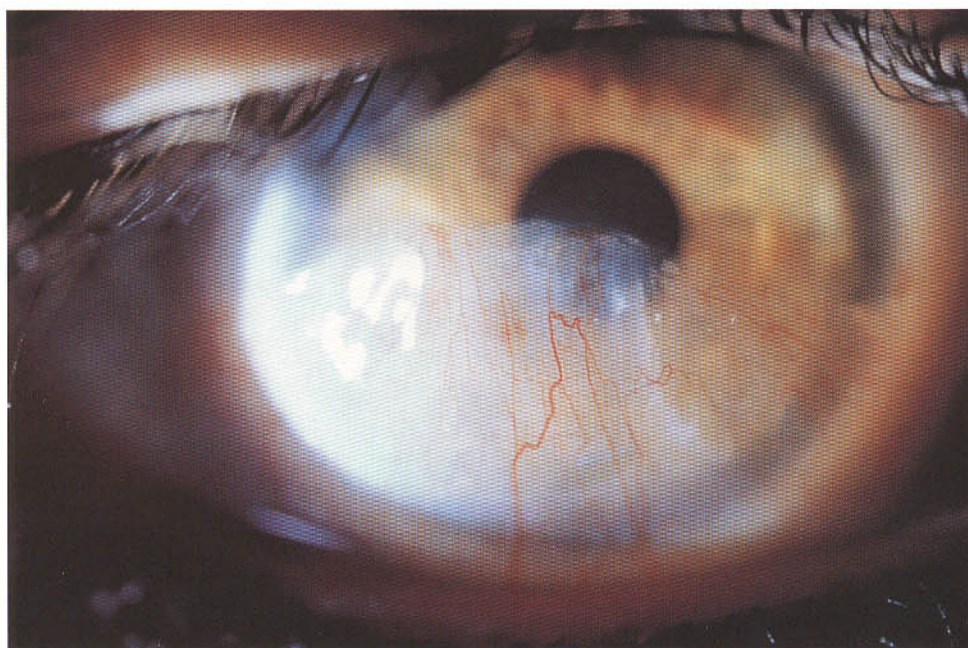


Fig. 29- Degeneración marginal de Terrien. Pseudopterigion. Adelgazamiento y pannus de la hemicórnea inferior en un paciente afecto de degeneración marginal de Terrien.

* Queratoconjuntivitis primaveral. Al margen de las manifestaciones conjuntivales y limbares, la queratoconjuntivitis primaveral puede inducir una queratitis epitelial superior que puede evolucionar a la formación de úlceras en escudo y que se caracteriza por una QPS y un micropannus superior.

Pannus localizado, triangular o fascicular:

En la rosácea (característicamente inferior), Triquiasis, Flictenulas (Blefaritis), Herpes. (Lesiones herpéticas activas inducen la formación de un pannus sectorial).

Pannus generalizado:

Indica una insuficiencia global de las células primordiales del limbo y se presenta en enfermedades como el Penfigoide ocular cicatricial, Síndrome de Steven - Johnson, quemaduras químicas, Aniridia y Queratopatía por lentes de contacto.

Micropannus: término descriptivo que se emplea para definir una vascularización subepitelial patológica que se extiende menos de 2 mm a partir del limbo. Es característico en pacientes que han padecido tracoma en la infancia, de portadores de lentes de contacto blandas de uso prolongado (indicando una anoxia crónica del epitelio) y en la queratoconjuntivitis límbica superior.

Otras enfermedades:

* Degeneración marginal de Terrien. Una forma infrecuente de presentación de la enfermedad es la aparición de una proliferación fibrovascular semejante al pterigion (Fig. 29).

* Pterigion. Crecimiento de tejido conectivo degenerado, acompañado de vasos y cubierto por un epitelio atrófico como consecuencia de estímulos físicos en personas expuestas a la radiación solar. Los fibroblastos procedentes del pterigion

penetran en la córnea entre la membrana basal y la de Bowman, adhiriéndose firmemente al estroma de la córnea a través de interrupciones focales de la membrana de Bowman.

* Molluscum contagioso. Las lesiones localizadas en el borde palpebral pueden liberar sustancias que dan lugar a una conjuntivitis folicular crónica que se puede acompañar de QPS y puede dar lugar a la formación de un pannus corneal.

* Queratopatía bullosa.

Tratamiento

La formación del pannus se puede normalmente evitar mediante el tratamiento adecuado de las enfermedades que afectan a la superficie ocular. Cuando el pannus se ha establecido, el único tratamiento posible es su extirpación.

Desde el punto de vista quirúrgico es importante diferenciar el pannus degenerativo del inflamatorio. Mientras que el primero se extrae fácilmente mediante una disección roma, dejando la membrana de Bowman lisa y transparente, la extirpación del pannus inflamatorio implica la realización de una queratectomía lamelar, siendo la superficie resultante mucho más irregular. En algunos casos en los que la formación del pannus parece ser debida a una patología primaria del limbo –destrucción del mismo por una infección (limbitis herpética), por trauma mecánico (queratoconjuntivitis límbica superior, abuso de lentes de contacto), químico (causticaciones) o distrófico (aniridia)– el pannus recidiva rápidamente tras su extirpación. En estos casos el tratamiento debe incluir además de la extirpación del pannus, la reparación del limbo lesionado, por ejemplo mediante un autoinjerto de limbo procedente del ojo contralateral.

3.4 Depósitos cálcicos. Queratopatía en banda

Opacidad difusa subepitelial que comienza en la zona interpalpebral próxima al limbo y que progresa hacia el centro de la córnea, causada por el depósito de calcio. La placa presenta numerosos agujeros que corresponden a los lugares donde los nervios corneales penetran en la membrana de Bowman, y se encuentra separada del limbo por un espacio claro, debido a que en las proximidades del limbo la membrana de Bowman es más delgada. El calcio se encuentra normalmente en los fluidos intersticiales a concentraciones límites para su solubilidad. La elevación del pH (enfermedades inflamatorias locales, trauma, sustancias químicas), la evaporación (exposición) o un incremento de su concentración (hipercalcemia) pueden determinar su precipitación. (Fig. 30).

Tratamiento

Tras desbridar el epitelio sobre la zona afectada, se aplica sobre la córnea una

hemosteta empapada con ácido etilendiaminatetracético (EDTA), potente quelante del calcio, y posteriormente se raspa la superficie de la córnea con la hoja de un bisturí hasta que se obtiene una superficie limpia y lisa.

3.5 Quistes epiteliales y opacidades en huella digital

La distrofia en mapa, punto, huella digital, se caracteriza por la formación de una membrana basal aberrante y duplicada, lo que da lugar a imágenes peculiares.

a) Imágenes geográficas o mapas. Corresponden a áreas de membrana basal duplicada.

b) Puntos y manchas son opacidades irregulares puntiformes y redondeadas de color gris que se encuentran en cualquier lugar de la superficie epitelial. Histológicamente corresponden a microquistes intraepiteliales que se forman al quedar enclaustradas células epiteliales entre una membrana basal patológica y la verdadera membrana basal. Las células contenidas



Fig.30- Degeneración en banda. El calcio impregna la membrana de Bowman dejando un espacio más transparente a nivel del limbo, y agujeros en los lugares donde la membrana de Bowman es atravesada por los nervios corneales.

en el interior del pseudoquiste degeneran y pueden ser expulsadas hacia la superficie causando una erosión puntiforme.

c) Las opacidades en huella digital son líneas sinuosas y concéntricas que se visualizan mejor mediante retroiluminación, que corresponden a pliegues de la membrana basal duplicada.

La presencia de microquistes epiteliales es característica de la distrofia de la membrana basal, pero se pueden presentar lesiones de aspecto similar y con parecido mecanismo fisiopatológico en la distrofia epitelial juvenil hereditaria de Meesmann. La Citarabina (Ara-C), antimetabolito utilizado en el tratamiento de algunas neoplasias, puede producir lesiones similares al alterar el metabolismo de las células basales epiteliales. En las erosiones corneales recidivantes de origen traumático pueden observarse lesiones epiteliales microquísticas e imágenes en huella digital que reflejan una curación anormal, en la que células dañadas quedan retenidas dentro del epitelio.

Los puntos de Kaye son pequeños puntos

blancos que aparecen en el borde epitelial de los injertos de córnea y corresponden a células epiteliales degeneradas en zonas en las que debido a la tensión de la sutura se produce una angulación del tejido y un engrosamiento epitelial⁽¹⁴⁾ (Fig. 31).

3.6 Manchas geográficas epiteliales

Determinadas enfermedades cursan con la aparición de placas de epitelio engrosado, irregular de aspecto deslustrado y coloración grisácea, que se encuentran bien delimitadas respecto del epitelio sano que las rodea y que normalmente se extienden desde el limbo superior, pudiendo ocupar la zona axial con la consiguiente disminución de la agudeza visual.

Esta entidad que en la literatura anglosajona ha sido descrita también con el término "Wave-like epitheliopathy"⁽¹⁵⁾ puede presentarse en:

* Displasia epitelial, carcinoma "in situ" o carcinoma de células escamosas. La placa de epitelio patológico se encuentra conectada

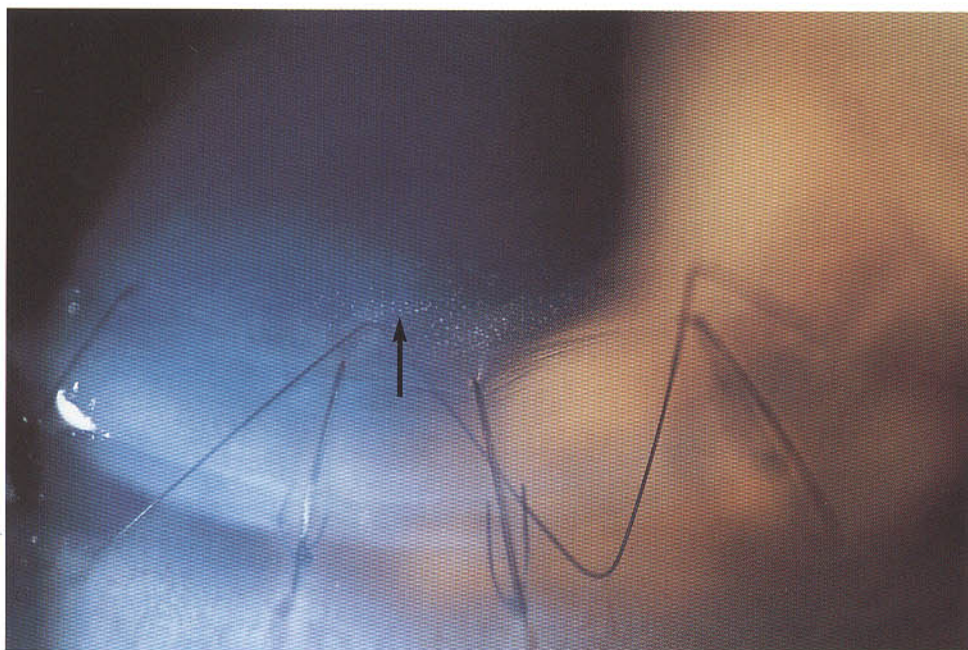


Fig. 31- Puntos de Kaye.
Pequeños puntos blancos
(flecha) en el epitelio del injerto,
formados por células epiteliales
degeneradas.

a una tumoración límbica, normalmente situada en la zona interpalpebral.

* Disqueratosis intraepitelial benigna hereditaria.

* Asociada a pannus corneal.

* En casos de queratinización del epitelio corneal.

* Queratopatía inducida por lentes de contacto.

* Queratoconjuntivitis límbica superior.

* Distrofias de la membrana basal.

* Idiopáticas.

Tratamiento

Lesiones relativamente discretas pueden ocasionar una disminución importante de la agudeza visual, al condicionar un astigmatismo irregular. En todos los casos la placa de epitelio patológico puede extraerse

fácilmente con una hemosteta. Sin embargo la lesión recidivará si no es tratada la enfermedad en el limbo que origina la formación del epitelio patológico. En el caso que la lesión sea de origen displásico es necesaria la extirpación de la lesión conjuntival responsable. En los casos de queratoconjuntivitis límbica superior y en los idiopáticos se han obtenido buenos resultados con la aplicación tópica de nitrato de plata al 1 %.

3.7 Nódulos subepiteliales

Pueden aparecer formaciones nodulares subepiteliales como un fenómeno degenerativo que adoptan dos patrones diferentes:

* Degeneración nodular de Salzmann. Nódulos grises en número variable, generalmente situados en la periferia media y que se aparecen sobre cicatrices de lesiones corneales producidas en la infancia (flic-ténulas, tracoma, etc.). Histológicamente, los nódulos están formados por tejido colágeno hialinizado, la membrana de Bowman se encuentra ausente y la lesión es cubierta por un epitelio adelgazado. Se ha sugerido que

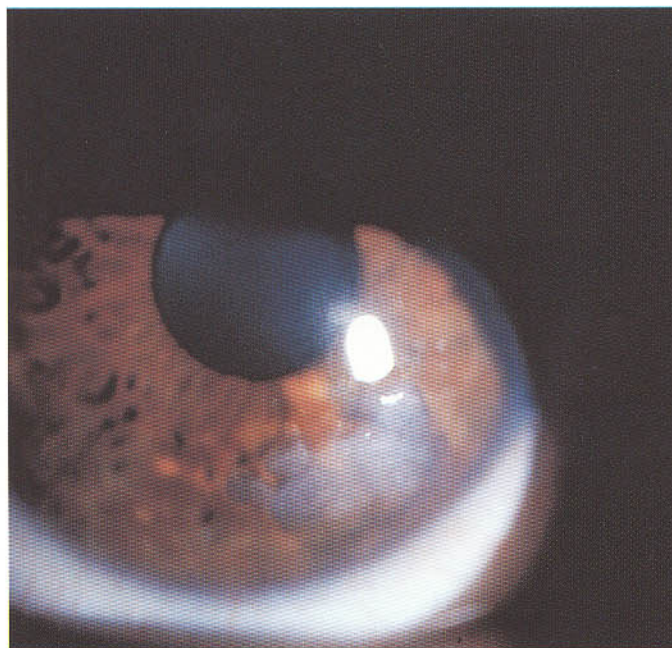


Fig. 32- Degeneración nodular de Salzmann. Nódulo subepitelial sobreelevado localizado sobre la cicatriz de una queratitis marginal, en una paciente con una historia de queratoconjuntivitis secundaria a blefaritis de larga evolución.

estas lesiones son consecuencia de una respuesta inmune localizada sobre la antigua lesión. En caso necesario pueden ser extirpados mediante un escarificador.(Fig.32).

* Degeneración hialina. Nódulos amarillentos situados en la mitad inferior de la córnea, no vascularizados, que aparecen en pacientes expuestos a condiciones climáticas extremas o en portadores de distrofias que afectan a las capas más superficiales de la córnea. El tratamiento consistirá en una queratoplastia lamelar o penetrante.

3.8 Edema epitelial

Dada su diferente etiología, tratamiento y repercusión sobre la visión, es conveniente estudiar de forma separada el edema epitelial del estromal.

El edema epitelial se observa como un velamiento de la superficie corneal que pierde su brillo característico. El paciente refiere una pérdida importante de visión y la aparición de halos coloreados alrededor de las luces. Puede presentarse asociado

a un edema estromal con engrosamiento del estroma y pliegues de la membrana de Descemet, o aislado. Histológicamente el edema puede producirse por acumulación de agua en el interior de las células epiteliales (edema intracelular) o entre las células epiteliales (edema intercelular), o ambos.

Las causas de edema epitelial pueden resumirse en:

* Disfunción metabólica a causa de anoxia, generalmente debida al porte excesivo de lentes de contacto blandas. El edema es fundamentalmente intracelular, no existiendo edema intercelular, ni formación de bullas⁽¹¹⁾ (Fig. 33).

* En casos de presión intraocular muy elevada (glaucoma agudo), aunque la función endotelial sea normal, se produce edema epitelial, debido al efecto barrera que ejercen las capas más superficiales del epitelio.

* Cuando falla el efecto de bomba del endotelio (Distrofia endotelial de Fuchs) se

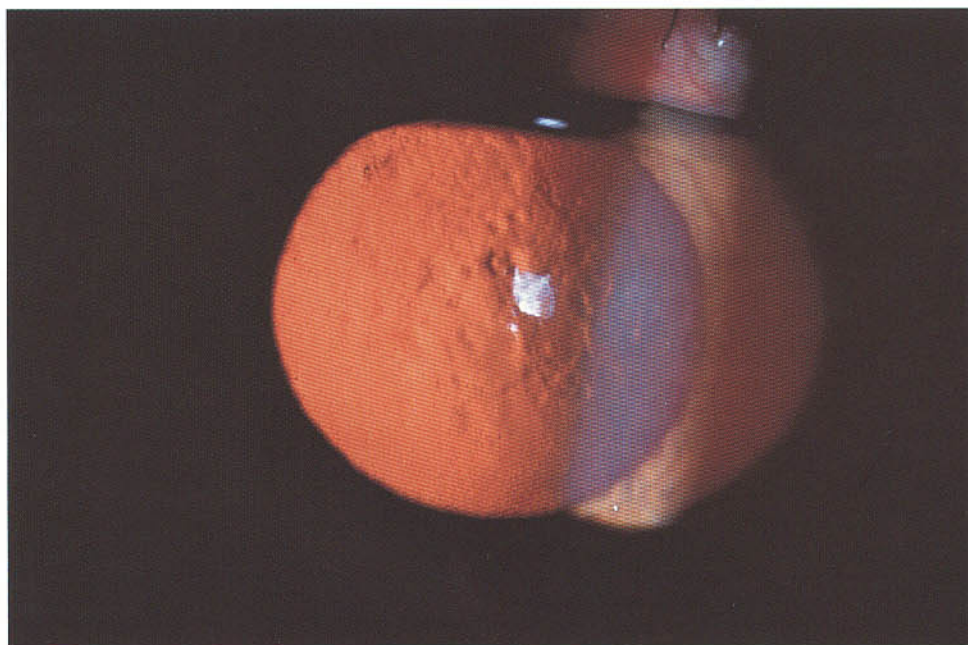


Fig. 33- Edema epitelial. Velamiento e irregularidad del epitelio causados por anoxia en un paciente con porte excesivo de lentes de contacto blandas.

produce edema estromal, que será estudiado más adelante. Un grado medio de edema estromal tiene escasa repercusión sobre la visión, pero si el edema avanza se produce acumulación de agua entre las células epiteliales y especialmente entre éstas y la membrana basal dando lugar a las caracterís-

ticas bullas. En estos casos el metabolismo celular epitelial se verá también comprometido apareciendo un edema intraepitelial añadido (Fig. 34).

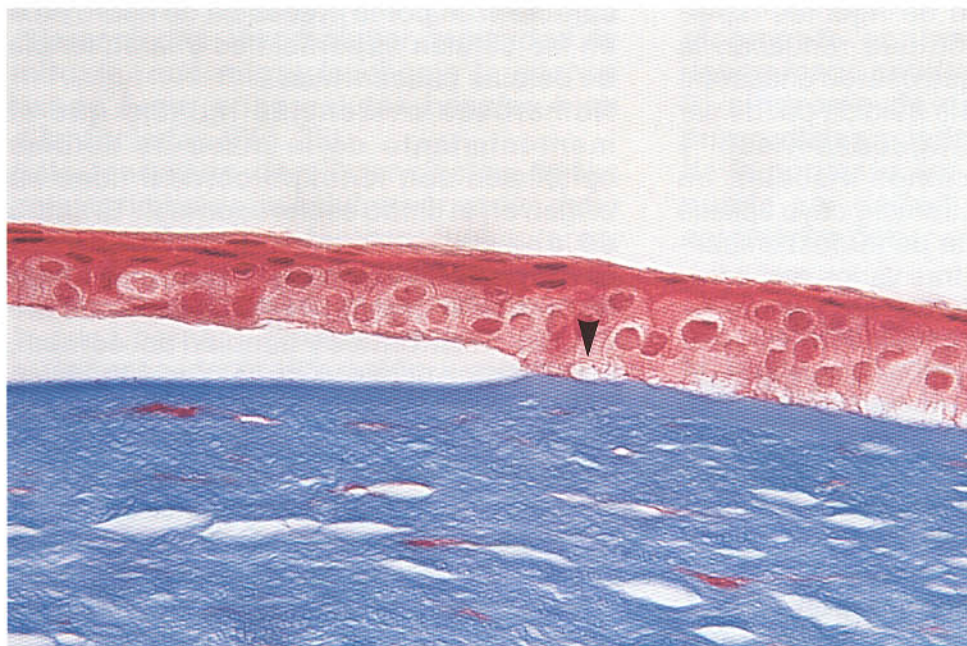


Fig. 34 - Patología edema epitelial. Paciente con edema corneal tras cirugía de la catarata. Se observa una gran bulla subepitelial y acúmulo de líquido en el espacio intercelular y entre el epitelio y la membrana de Bowman (flecha). (Tricrómico de Masson x 50)

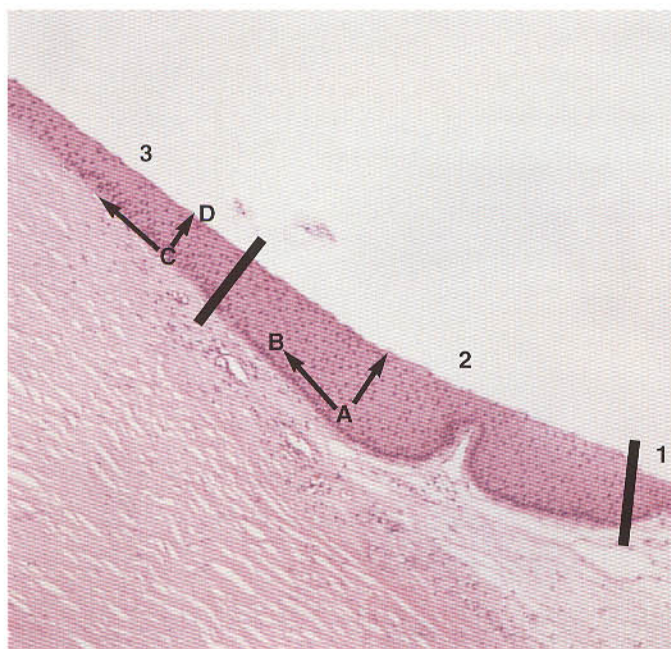


Fig.35 - Limbo normal.

1. Epitelio conjuntival que contiene células calciformes.
2. Limbo esclerocorneal que contiene:
 - A) células primordiales.
 - B) células transitorias amplificadas.
3. Mediante un movimiento centripeto las células llegan a la córnea periférica, donde se convierten en células postmitóticas y finalmente en células terminales diferenciadas. (C y D)

Tratamiento

El edema intracelular o hipóxico requiere la retirada temporal de las lentes de contacto y a ser posible la adaptación de lentes gas permeables.

El edema epitelial intercelular puede responder a la administración de agentes hipertónicos y medicamentos que reduzcan la presión intraocular aunque ésta se encuentre en niveles normales. Esta medida puede ser eficaz en mejorar la agudeza visual y disminuir las fluctuaciones visuales en pacientes con edema estromal y cuyo epitelio se encuentra en el límite de la descompensación. (Queratoplastia tras varios rechazos, Distrofia endotelial de Fuchs, etc.)

3.9 Síndrome de insuficiencia de células primordiales limbares.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽⁶⁾

La superficie ocular está cubierta por un epitelio estratificado no queratinizado que tiene dos fenotipos celulares diferentes: el fenotipo corneal y el conjuntival.

El fenotipo corneal, con una gran capacidad de regeneración, se caracteriza por

disponerse en 5-6 capas que migran hacia la superficie. Las células superficiales que se descaman son sustituidas por células intermedias que a su vez se originan por mitosis de las células basales. Estas células epiteliales de fenotipo corneal, a diferencia del fenotipo conjuntival, se caracterizan por la presencia de microvillis en las células superficiales y la ausencia de células caliciformes.

Numerosas evidencias indican que el mantenimiento de la masa de células epiteliales con fenotipo corneal tiene su origen en el limbo esclerocorneal. El limbo es una estructura compuesta por un epitelio que es morfológicamente diferente del epitelio conjuntival, careciendo de células caliciformes y también del corneal, al presentar 12 capas de células epiteliales entre las que se encuentran células de Langerhans y melanocitos. Por debajo de estas capas epiteliales se encuentran vasos sanguíneos y tejido conectivo similar al de la conjuntiva. Estas estructuras toman la forma de papilas visibles clínicamente y denominadas empalizadas de Vogt.



Fig.36- Causticación, insuficiencia límbica, pannus y simbléfaron. Aspecto de la superficie ocular de una paciente que había sufrido una causticación química años antes. La córnea se encuentra recubierta por un pannus inflamatorio, el limbo ha perdido sus características anatómicas y se aprecia un simbléfaron en el párpado inferior.

Aunque no han podido ser aisladas, actualmente se acepta que en el limbo se encuentran las células primordiales responsables del mantenimiento de la masa de células epiteliales con fenotipo corneal. Estas células primordiales indiferenciadas darían lugar mediante mitosis a las células transitorias amplificadas, células más diferenciadas y con mayor capacidad de mitosis, que migrarían hacia la córnea dando lugar a las células basales bien diferenciadas (Fig. 35).

Este fenómeno de diferenciación de las células limbares en células corneales debe ser modulado por factores vasculares, neuronales y estromales que forzosamente serán diferentes en la zona limbar que en la zona corneal. Parece demostrado que el proceso de proliferación y migración celular a nivel del limbo sería regulado por factores vasculares, mientras que la actividad de las células amplificadas transitorias situadas sobre el estroma corneal avascular sería influida por factores procedentes del estroma subyacente y por factores neuronales.

En las enfermedades en las que existe un deficiente funcionamiento del limbo—Síndrome de insuficiencia de células primordiales limbares— se produce invariablemente una deficiente epitelización de la córnea (ver defectos epiteliales persistentes) que estimula la aparición sobre la córnea de un epitelio fenotípicamente conjuntival en un proceso denominado conjuntivalización.

El síndrome de deficiencia de células primordiales puede afectar a la totalidad de la córnea o ser únicamente sectorial, puede ser definitivo o transitorio y se caracteriza por:

a) La aparición de epitelio conjuntival en la superficie de la córnea, demostrable en la clínica mediante la obtención de células caliciformes en la citología de impresión. El epitelio procedente de la conjuntiva no tiene un patrón de crecimiento en remolino como cuando el epitelio es de origen limbar.

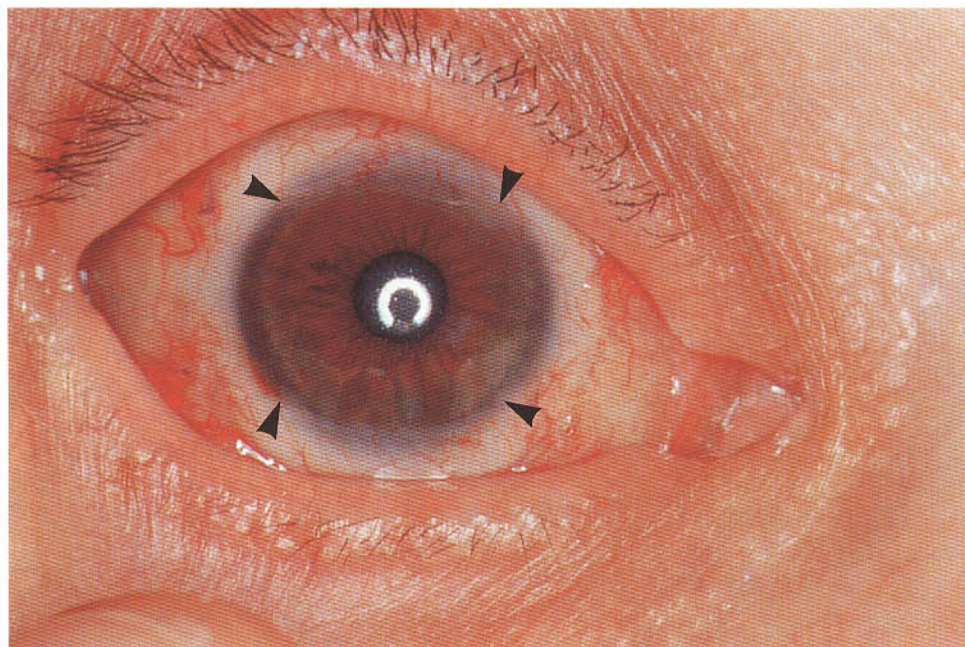


Fig. 37-Paciente de la figura anterior tras recibir un autotrasplante de limbo. Se aprecian (flechas) los dos injertos de limbo situados a las 6 y 12 horas y la correcta epitelización de la córnea.

b) La presencia de defectos epiteliales persistentes.

c) La vascularización de la superficie corneal: El patrón de vascularización es de tipo recto, no pudiendo visualizarse las características anastomosis que caracterizan la vasculatura limbar normal.

d) La inflamación del estroma corneal con la consiguiente vascularización profunda y cicatrización.

Las enfermedades que cursan con el síndrome de insuficiencia de células primordiales han sido divididas en dos tipos:⁽¹⁸⁾

a) Enfermedades en las que hay una destrucción directa de las células primordiales:

- * Causticaciones químicas o térmicas (Fig.36).

- * Traumatismos inducidos por crioterapia, radioterapia, lentes de contacto, etc.

- * Enfermedades mucosinequiantes (Steven-Johnson, penfigoide)

b) Enfermedades que afectan indirectamente a las células primordiales al alterar los factores que las modulan:

- * Aniridia congénita.

- * Queratitis asociada a deficiencia endocrina múltiple.

- * Queratitis neurotrófica.

- * Limbitis crónicas (herpes).

- * Ulceraciones corneales marginales periféricas.

El diagnóstico de este síndrome tiene una gran importancia para el correcto tratamiento

de las enfermedades que lo producen, ya que la queratoplastia en estos ojos tiene un mal pronóstico con tendencia a la mala epitelización del injerto e inflamación y vascularización del mismo con un altísimo porcentaje de rechazos inmunológicos.

Tratamiento

Para rehabilitar la superficie epitelial en estos casos es necesario, antes o simultáneamente a la queratoplastia, corregir el déficit de células primordiales.

Hasta hace poco se creía que en ausencia de vascularización corneal el epitelio conjuntival sano podía invadir la córnea y sufrir un proceso denominado transdiferenciación, cambiando su fenotipo y adquiriendo propiedades semejantes al epitelio corneal (pérdida de células caliciformes, disposición en 5 capas, etc.). Basándose en este concepto, durante años se pensó que la superficie corneal podía rehabilitarse utilizando injertos de conjuntiva sana que se suturaban alrededor del limbo. Actualmente se piensa que el epitelio conjuntival sano situado sobre una córnea no vascularizada pierde la influencia de los factores vasculares que lo regulan y pierde algunas características de su fenotipo conjuntival, pero no sufre una auténtica transdiferenciación y mantiene por ejemplo la presencia de células caliciformes. Por ello cuando existe una insuficiencia de células primordiales, el tratamiento más adecuado es el autoinjerto de limbo⁽¹⁹⁾. Este procedimiento obtiene resultados espectaculares especialmente en casos de causticaciones unilaterales por álcalis (Fig.37). Cuando la insuficiencia de células límbicas es bilateral, recientemente se han comunicado buenos resultados mediante homoinjertos de limbo, utilizando Ciclosporina A oral para la prevención del rechazo.⁽²⁰⁾

Estroma corneal

1. Inflamación del estroma

Cualquier agresión a la córnea, ya sea infecciosa, traumática o de cualquier etiología, determina la presencia de una reacción inflamatoria desencadenada por una serie de sustancias, que son los mediadores químicos de la inflamación. Estos mediadores pueden ser clasificados en tres grupos atendiendo a su mecanismo de acción.

a) sustancias que actúan directamente sobre las membranas celulares con receptores específicos como la histamina.

b) sustancias de origen plasmático que pueden causar daño directo a los tejidos como ocurre con el complemento.

c) factores quimiotácticos que pueden atraer células como los eosinófilos o los macrófagos al lugar de la inflamación. Los signos que pueden verse en la clínica

son la consecuencia de la interacción entre estas sustancias con los tejidos y el agente causal, así como de estas sustancias entre sí, atenuando, bloqueando o potenciando la respuesta inflamatoria. En cualquier caso, debido a la peculiar configuración histológica de la córnea, y especialmente a su carácter avascular, estos signos son limitados y se pueden resumir en:

- 1- ULCERACIÓN
- 2- NEOVASCULARIZACIÓN
- 3- INFILTRACIÓN CELULAR
- 4- EDEMA
- 5- HIPEREMIA

1- Ulceración

Destrucción del estroma corneal que ocurre en el curso de determinadas enfermedades pudiendo perforar la totalidad del estroma y ocasionar la pérdida del globo ocular. La ulceración puede ocurrir en el curso de una infección (por virus, hongos, bacterias o protozoos), o de forma estéril en pacientes que han sufrido una caus-

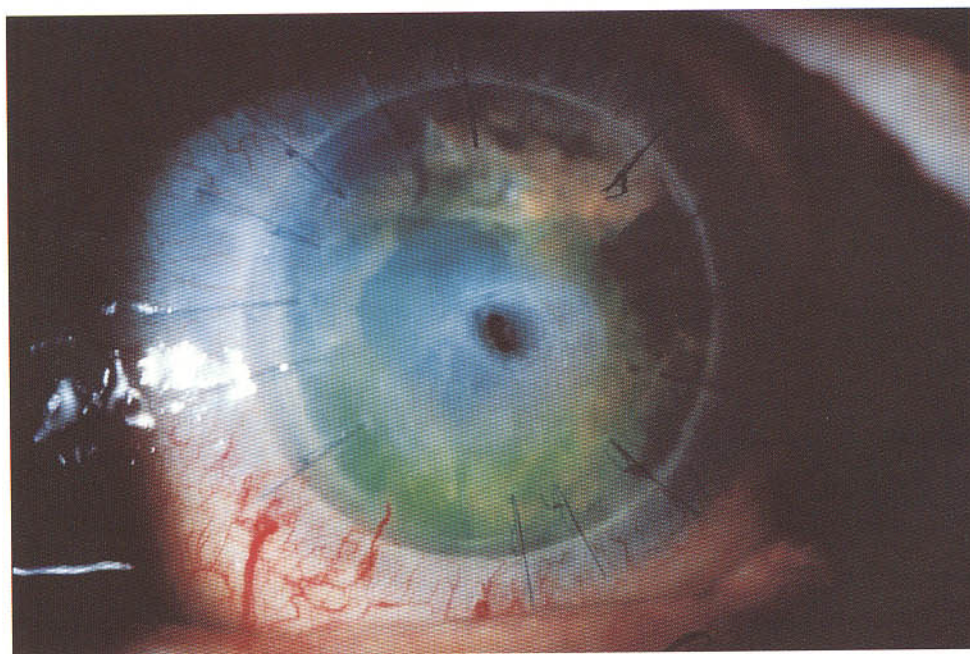


Fig. 38- Ulceración corneal estéril. Paciente de 65 años afecta de queratoconjuntivitis seca a la que le fue practicada una queratoplastia a causa de una cicatriz herpética. Semanas después de la intervención presentó un defecto epitelial persistente y una ulceración corneal estéril con perforación de la córnea.

ticación química o padecen alguna enfermedad sistémica (generalmente dermatológica, del tejido conectivo o deficiencia de vitamina A) o de la superficie ocular que les ocasiona un defecto epitelial persistente. (Figs. 38-39).

La ulceración corneal es el resultado de un proceso denominado colagenolisis, en el que el estroma es destruido por la acción de enzimas líticos (colagenasas, elastasas, etc.) capaces de escindir el colágeno en fragmentos mediante una reacción que requiere el calcio y el zinc como coenzimas. Aunque algunas cepas de pseudomonas tienen la capacidad de producir enzimas colagenolíticos, en general el origen de los enzimas que producen la destrucción de la córnea, tanto en los casos infecciosos como en los estériles, no son

los microorganismos sino las células polimorfonucleares que acuden al lugar de la inflamación a través del limbo y de la lágrima, y que contienen en sus lisosomas gran cantidad de enzimas líticos. También se ha demostrado que los fibroblastos y las mismas células epiteliales son capaces de sintetizar colagenasas.

Factores que favorecen la ulceración:

* Defecto epitelial. Invariablemente la ulceración de la córnea es precedida de un defecto epitelial; de forma inversa, la epitelización de la córnea detiene de forma inmediata el proceso de ulceración. Probablemente la ausencia de epitelio es un potente estímulo inflamatorio que moviliza la llegada al foco de ulceración de los polimorfonucleares procedentes de la película lagrimal. La deficiencia de vita-

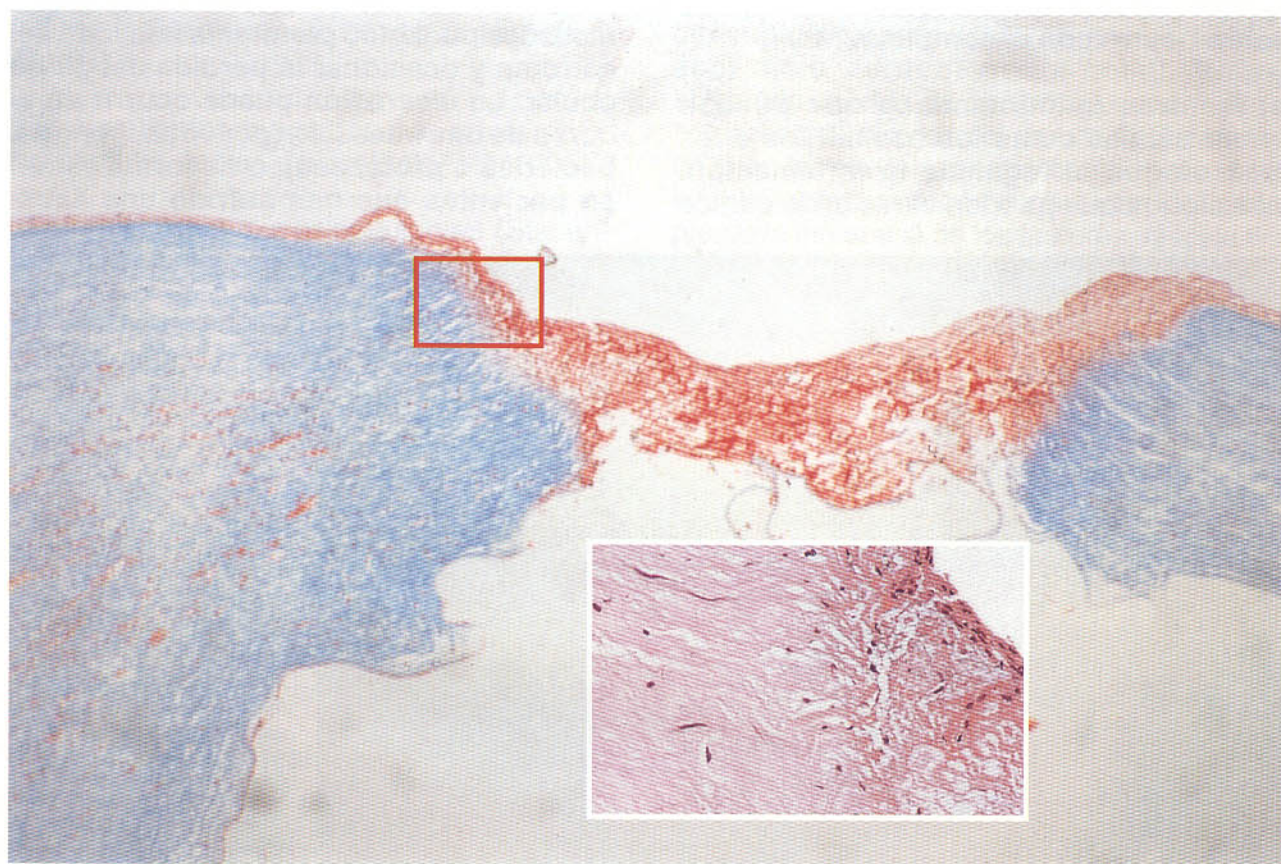


Fig. 39 - Patología ulceración corneal estéril. Espécimen de la queratoplastia en caliente practicada a la paciente anterior en el que se observa el lugar de la perforación cubierto de fibrina. Rodeando la zona ulcerada se aprecia la existencia de células inflamatorias. (Ampliación)

mina A produce asimismo alteraciones de la superficie epitelial que junto con infecciones secundarias permiten la acción de las enzimas líticas sobre el estroma, pudiendo condicionar la perforación corneal en pacientes con deficiencias nutricionales.

* **Inflamación.** En la respuesta inflamatoria que se produce de forma inespecífica frente a una agresión al estroma corneal juegan un papel importante los leucocitos polimorfonucleares y fagocitos que aparecen en el foco inflamatorio a las tres horas de la agresión para iniciar el desbridamiento proteolítico de los detritus extracelulares y de las células necróticas.

* **Corticoides.** Aunque los corticoides tópicos disminuyen la síntesis de colagenasas al disminuir la inflamación, su efecto inhibitor del crecimiento epitelial y de la repoblación por parte de los fibroblastos del estroma tiene un efecto neto potenciador de la colagenolisis. La experiencia clínica demuestra que la corticoterapia tópica en determinados momentos de una ulceración corneal puede tener como consecuencia la perforación de la córnea.

* **La deficiencia de secreción lagrimal** debida a un síndrome de Sjögren o a otras causas puede determinar la aparición de una ulceración corneal estéril espontáneamente o tras la cirugía de la catarata.

Factores que impiden la colagenolisis:

* **La vascularización.** La llegada de vasos sanguíneos al foco de ulceración detiene el proceso colagenolítico. Dado que los vasos proceden del limbo, las ulceraciones centrales tienen una mayor tendencia a la perforación que las periféricas. La experiencia clínica demuestra que las córneas vascularizadas no perforan nunca y la

vascularización en estos casos puede ser beneficiosa y no debe ser inhibida.

* **La presencia de queratocitos y la síntesis de colágeno.** A las dos horas de producirse la ulceración los queratocitos vecinos comienzan a aumentar su contenido en RNA y sus retículos endoplásmicos se agrandan comenzando la síntesis de proteínas, al tiempo que comienzan a emigrar hacia la herida. A los tres días llegan al foco inflamatorio y comienza la secreción de colágeno predominantemente del tipo II. El ácido ascórbico es necesario para la síntesis de colágeno y en su defecto se producen moléculas de colágeno inestables que son muy sensibles a los enzimas.

Tratamiento

Los esfuerzos deben ir encaminados a disminuir la presencia de estímulos inflamatorios (eliminación mecánica de detritus, eliminación de gérmenes con antibiotico-terapia intensa, etc.) y a favorecer la epitelización mediante lentes de contacto terapéuticas. La utilización de adhesivos tisulares inhibe la quimiotaxis e impide la presencia de polimorfonucleares en el foco inflamatorio⁽²¹⁾. Hay que tener en cuenta que ante una ulceración corneal importante el iris se contrae en un intento de taponar una posible perforación de la córnea. El espasmo del iris produce dolor y facilita la exudación a través de sus vasos sanguíneos, lo que se manifiesta por la aparición de Tyndall o incluso hipopion. La instilación de midriáticos es por lo tanto obligada en presencia de una inflamación importante del estroma corneal.

Teóricamente la D-Penicilamina y el EDTA inhiben la colagenolisis al quelar el zinc y el calcio respectivamente, coenzimas necesarias en el proceso de colagenolisis, pero en la práctica el control de la ulceración a través de estos mediadores químicos es mínimo.

Normalmente, mediante la utilización de lentes de contacto terapéuticos y las mencionadas medidas es posible retardar la ulceración el tiempo necesario para la llegada de los vasos sanguíneos, impidiendo la perforación. En caso contrario es necesario practicar un recubrimiento conjuntival.

2- Neovascularización corneal profunda

A diferencia de los vasos superficiales (ver pannus) que son una extensión del plexo capilar limbar subepitelial, los vasos profundos nacen de los capilares limbares abriéndose paso entre las lamelas formando canales. Cuando la actividad inflamatoria cesa, sin que se sepa exactamente la causa, los vasos regresan dejando únicamente los canales, lo que clínicamente se denomina vasos fantasma. Si la inflamación recurre como es el caso del herpes, los vasos se rellenan de nuevo constituyendo un signo clínico de actividad inflamatoria. Para explicar la patogénesis

de la neovascularización han sido propuestas varias teorías:

La primera hipótesis sugiere que la inflamación inactivaría sustancias producidas por la córnea normal, con capacidad para inhibir la división y progresión de las células vasculares del plexo pericorneal. Estas sustancias antiangiogénicas no han podido ser definidas, pero estudios experimentales sugieren que los fibroblastos corneales pueden inhibir la angiogénesis.

La segunda hipótesis incrimina al edema como responsable de la neovascularización al permitir el crecimiento de los vasos normalmente bloqueados por la estructura compacta de la córnea normal. Aunque cierto grado de edema precede en la mayoría de los casos a la neovascularización corneal y que clínicamente se aprecia una gran facilidad de los vasos para ocupar los espacios (por ejemplo en la interfase de las queratoplastias lamelares), esta teoría no explica la ausencia

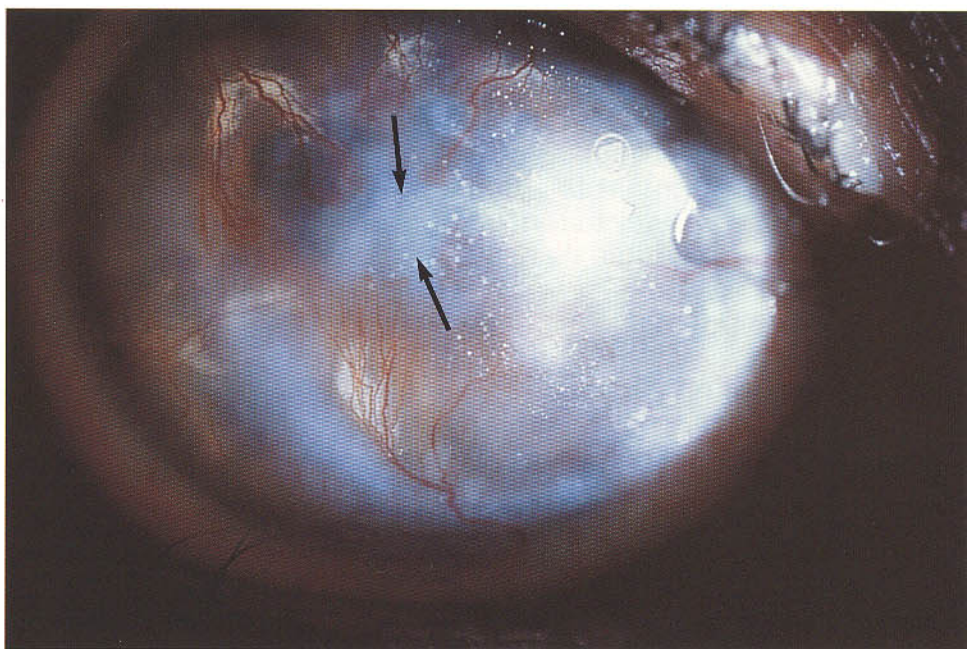


Fig. 40 - Vascularización corneal profunda.
Paciente con síndrome de Stevens-Johnson que presenta una ulceración estéril de la córnea central (flechas) tratada con lente de contacto terapéutica. Neovasos estromales profundos acuden al lugar de la ulceración. Se observan depósitos lipídicos que proceden de los vasos neoformados.

de vasos en enfermedades como la distrofia endotelial de Fuchs, que cursan con un gran edema.

Una tercera teoría sugiere que la neovascularización es producida por sustancias vasoestimulantes producidas localmente. Sabemos que algunas células normales y patológicas son capaces de liberar factores de crecimiento fibroblástico, epidérmico o, en el caso de algunos tumores, angiogénicos. En cualquier caso parece demostrado que la neovascularización de la córnea se produce como respuesta a la inflamación, que siempre es precedida por la presencia de leucocitos, que sólo se produce en aquellas zonas de la córnea en las que los leucocitos están presentes y que es inhibida por los corticoides.

En muchas ocasiones, como en la queratitis herpética, la vascularización es un fenómeno no deseado que produce opacidad de la córnea por acúmulo de lípidos, empobreciendo además el pronóstico de un futuro trasplante. Sin embargo en otras

situaciones la vascularización puede ser beneficiosa, aportando los elementos estructurales necesarios para la curación del estroma, y evitando la perforación. (Fig. 40).

3- Infiltración celular

Las células inflamatorias pueden acceder al estroma corneal a través de la película lagrimal, cuando hay un defecto epitelial, y de las arcadas vasculares perilímbicas. Son un signo inequívoco de inflamación activa y como hemos visto son el origen de la neovascularización y una importante fuente de enzimas capaces de destruir el estroma.

La composición celular de los infiltrados varía según el origen de la inflamación: en el caso del herpes sabemos que el virus es capaz de modificar antigénicamente la membrana de los queratocitos induciendo una reacción de hipersensibilidad de tipo II que atrae al foco inflamatorio linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En

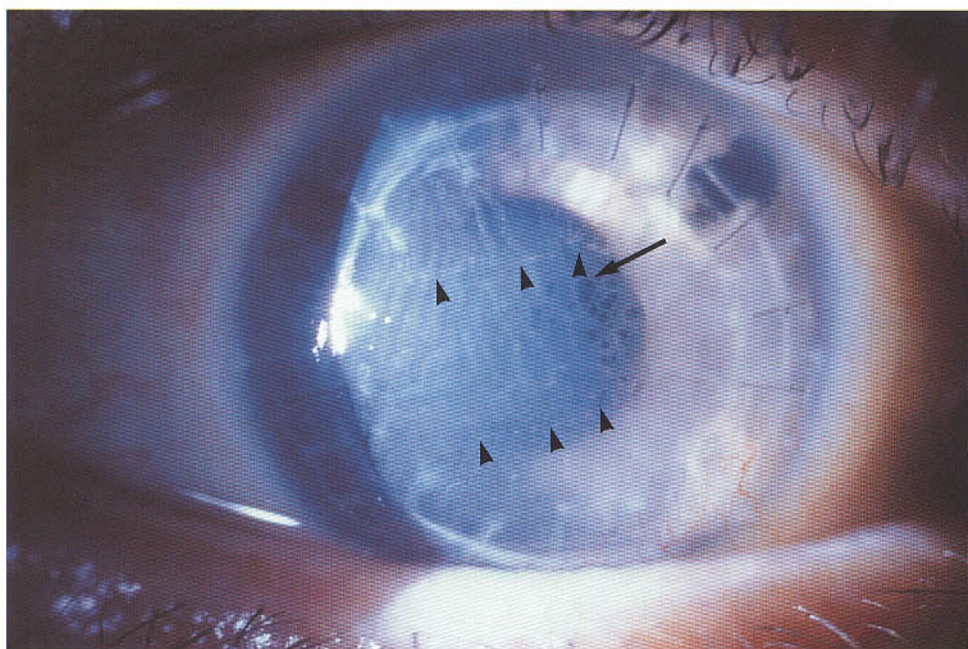


Fig. 41- Edema inflamatorio. Rechazo de un injerto de córnea. La reacción se inicia en una zona de neovascularización en un punto de sutura. Se observan dos líneas de Khodadoust (flechas pequeñas) que progresan en dirección ascendente causando una disfunción endotelial que se traduce en un edema estromal, con pliegues en la Descemet, y edema epitelial con bullas (flecha grande).

algunos casos de queratitis herpética podemos encontrar también células gigantes inflamatorias originadas por la fusión de las membranas de macrófagos ante la persistencia del estímulo inflamatorio.

Cuando existe ulceración aparece un infiltrado formado principalmente por polimorfonucleares que, procedentes de los vasos del limbo, avanzan entre las lamelas formando un anillo alrededor de la ulceración. Estos polimorfonucleares que acuden a fagocitar las bacterias y el tejido necrótico liberan colagenasas que contribuyen a la destrucción del tejido.

4- Edema inflamatorio

Cuando la inflamación afecta a las capas más profundas de la córnea puede causar una disfunción endotelial y edema del estroma que puede afectar a la totalidad de la córnea o sólo a una zona. Clásicamente se ha dicho que la presencia simultánea de edema e inflamación en una córnea es sinónimo de herpes (de hecho

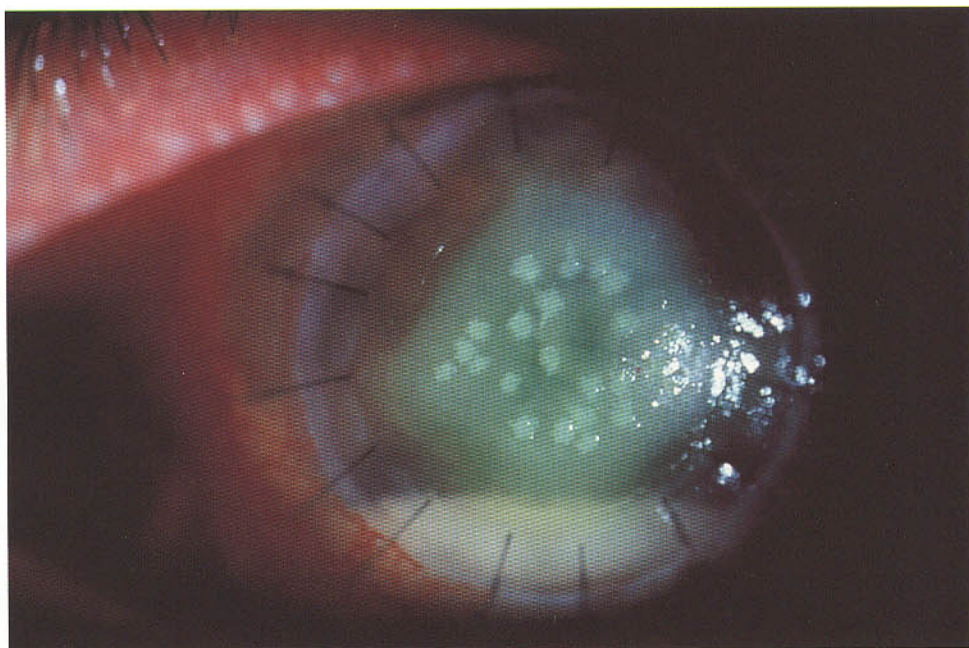
el herpes es con diferencia la causa más frecuente de queratitis intersticial), y aunque ello es así en la mayoría de los casos existen otras causas de edema inflamatorio como la reacción de rechazo del injerto o la presencia de pelos de procesionaria en el estroma profundo. (Fig. 41).

5- Hiperemia perilémbica, Inyección periquerática

La reacción inicial frente a un estímulo inflamatorio de la córnea es la hiperemia perilémbica que prepara a la córnea para responder a la agresión. En estos capilares perilémbicos ingurgitados tendrá su origen los vasos, células, anticuerpos y enzimas que con su acción positiva o negativa darán lugar a casi todas las manifestaciones clínicas que podemos ver en la córnea inflamada. Como a nivel del limbo existen anastomosis entre los vasos superficiales procedentes de la conjuntiva y los vasos profundos procedentes de la circulación episcleral, que dan lugar al

Fig. 42- Hipopion.
Acumulación de células inflamatorias procedentes de los vasos del iris. Es un fenómeno reactivo que no implica la presencia de microorganismos en el interior de la cámara anterior.

Sin embargo, en casos de infección micótica como muestra la imagen, los hongos pueden infiltrarse entre las lamelas y encontrarse en la cámara anterior sin que exista perforación de la córnea.



círculo mayor del iris, la inflamación de la córnea se asocia a una dilatación refleja de los vasos del iris que puede ser origen de un escape masivo de leucocitos hacia la cámara anterior dando lugar a un hipopion estéril. Éste aparece en inflamaciones intensas de la córnea, que no

siempre responden a una etiología infecciosa. (Fig. 42).

La inflamación corneal puede adoptar numerosos cuadros clínicos dependiendo de su etiología y localización:

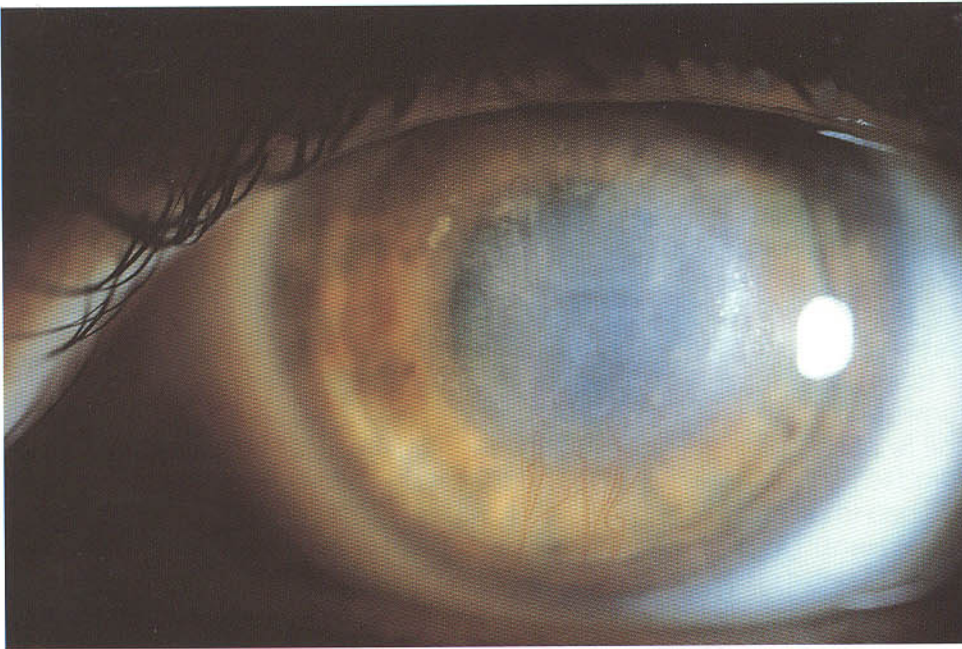


Fig.43 - Queratitis intersticial herpética.
Leucoma corneal ocasionado por una queratitis herpética de larga evolución. Se aprecian edema, vascularización activa y depósitos lipídicos alrededor de los surcos producidos por los canales vasculares.



Fig. 44 - Patología queratitis intersticial herpética.
Inmediatamente por detrás de la Descemet se observa un granuloma compuesto predominantemente por histiocitos y alguna célula gigante multinucleada (flecha) (H-E x 63)

Queratitis intersticial

Llamamos queratitis intersticial a la inflamación del estroma sin ulceración, es decir con el epitelio intacto, que se manifiesta en la clínica por una infiltración de la córnea por células inflamatorias y tendencia a la vascu-

larización profunda. Clínicamente es posible diferenciar:

a) Forma no necrotizante o disciforme que tiende a afectar también al endotelio produciendo edema, iritis y ocasionalmente hipertensión ocular, y que responde a un

Fig. 45 - Queratitis marginal.
Denso infiltrado corneal en la zona de contacto de la córnea y el párpado inferior en un paciente afecto de meibomitis (flecha). El epitelio se encuentra intacto.

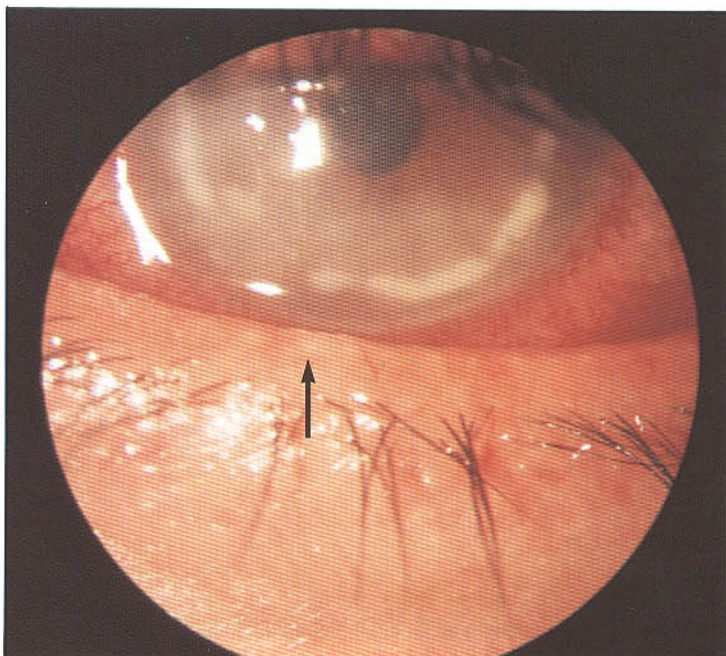


Fig. 46 - Ulceración marginal.
Queratoconjuntivitis estafilocócica.
Ulceración marginal inferior y vascularización en un caso grave de queratoconjuntivitis secundaria a blefaritis estafilocócica. Obsérvese el aspecto de la secreción obtenida mediante la expresión de las glándulas de Meibomio.



mecanismo inmunitario mediado por células. Clínicamente se caracteriza por la presencia de un disco de edema estromal, moderadamente infiltrado por células, acompañado en ocasiones por precipitados queráticos y cierto grado de iridociclitis. Ocasionalmente puede acompañarse de un anillo inmune de Wessely. Pueden producirla el herpes simple, Varicela Zóster, Sífilis, Acantamoeba, virus de Epstein-Barr, parotiditis, enfermedad de Lyme, sarcoidosis y síndrome de Cogan.

b) Forma necrotizante. Se produce una inflamación del estroma que es infiltrado por células inflamatorias, produciéndose necrosis, vascularización y cicatrización del parénquima corneal, lo que conduce a una opacidad definitiva de la córnea. Es característica de la infección por herpes simple, respondiendo a un mecanismo inmunopatológico (Figs. 43-44) (las partículas virales desencadenan una reacción inmunitaria). Puede producirse también en infecciones bacterianas, fúngicas, por acantamoeba y toxicidad por drogas.

Queratitis marginal

Es el equivalente corneal a la conjuntivitis flictenular y, como en el caso de la conjuntiva, corresponde a una reacción de hipersensibilidad frente a proteínas extrañas de origen bacteriano. En nuestro medio, donde la tuberculosis se encuentra controlada, la etiología habitual son las proteínas originadas por estafilococos que colonizan el borde palpebral en pacientes con meibomitis o blefaritis crónicas. Probablemente estas lesiones son debidas a una reacción antígeno-anticuerpo con activación del complemento e infiltración por polimorfonucleares en pacientes sensibilizados a los antígenos estafilocócicos. La lesión comienza por una infiltración del estroma superficial de la córnea próxima al limbo y separada de éste por un espacio sano (Fig. 45). Las zonas más afectadas son el limbo superior e inferior en contacto con el borde palpebral. Las lesiones pueden curar espontáneamente en 10-14 días dejando una cicatriz variable o progresar, perdiendo el epitelio que las cubre y

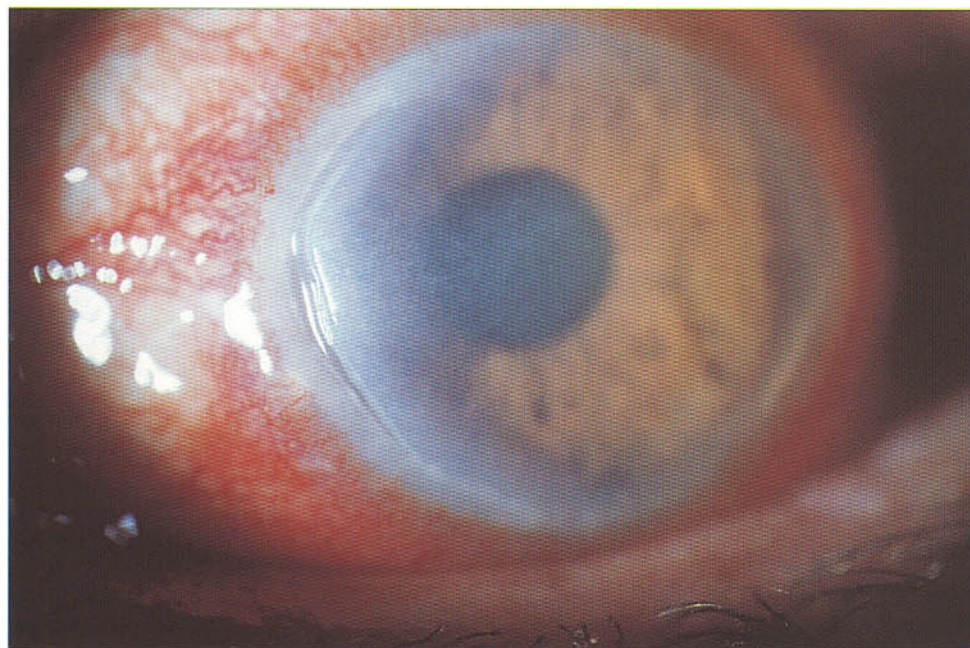


Fig. 47 - Ulceración marginal en la artritis reumatoidea. Paciente con artritis reumatoidea y queratoconjuntivitis seca que presenta una extensa zona de colagenolisis paralela al limbo. La ulceración no progresó tras ser tratada con lente de contacto terapéutica, lubricantes y corticoides sistémico.

extendiéndose en forma circunferencial, apareciendo necrosis, adelgazamiento y eventualmente perforación (Fig. 46). Los corticoides son muy eficaces en el control de la enfermedad, sin embargo antes de su utilización debe descartarse que la lesión no corresponda a una queratitis bacteriana o herpética. Para evitar las recidivas debe instaurarse el tratamiento adecuado de la patología palpebral.

Ulceración corneal periférica

Defecto epitelial y ulceración del estroma corneal periférico que ocasionalmente puede producir la perforación del globo ocular. En ausencia de blefaritis, queratitis herpética o infección bacteriana o micótica de la periferia de la córnea la presencia de una ulceración marginal puede aparecer asociada a:

* Enfermedades sistémicas del colágeno o vasculitis: Artritis reumatoide, Granulomatosis de Wegener, Lupus eritematoso sistémico, Policondritis recidivante, Esclerodermia y Arteritis de células gigantes (Fig. 47).
Fisiopatología: Aunque la patogénesis de la

afectación corneal de la artritis reumatoide y de las demás enfermedades mencionadas no se conoce con exactitud, se supone que responden a un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III, mediado por inmunocomplejos circulantes depositados en la periferia de la córnea.

* Infección por virus de la hepatitis C.

* Granuloma letal de la línea media.

* Leucemia aguda.

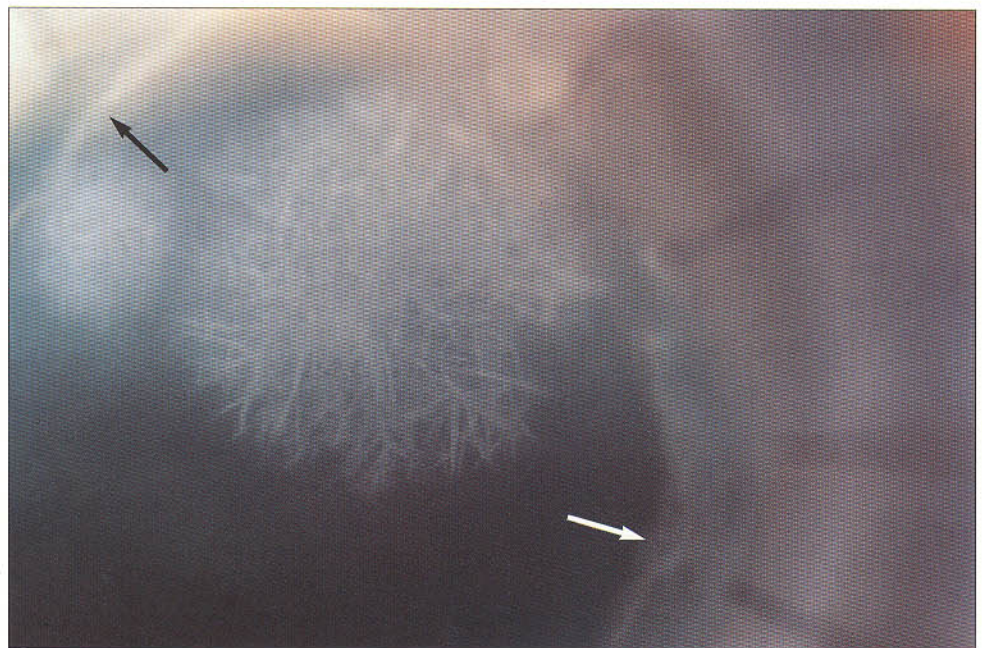
* Úlcera de Mooren. Ulceración crónica, progresiva, dolorosa y ocasionalmente bilateral, de la córnea periférica, de origen idiopático sin que sea posible demostrar ninguna enfermedad sistémica asociada. El hecho de que en algunos casos se hayan podido demostrar autoanticuerpos contra el epitelio corneal o la membrana de Bowman parecen indicar una etiología autoinmune.

Queratopatía infecciosa cristalina

Queratitis caracterizada por la aparición de

Fig. 48 - Queratopatía infecciosa cristalina.

Paciente sometida a una queratoplastia y bajo tratamiento corticoideo, que presenta un extenso defecto epitelial (las flechas señalan los bordes) e infección del estroma de aspecto cristalino. No fue posible demostrar ningún germen y la paciente no respondió al tratamiento con vancomicina, pero curó rápidamente con anfotericina. Se aprecia la existencia de una lesión satélite.



finas opacidades ramificadas de aspecto cristalino en el estroma corneal superficial o medio, en ocasiones con el epitelio corneal intacto. Se presenta en pacientes bajo corticoterapia intensa y que generalmente han recibido un injerto de córnea. El germen mayormente implicado en este tipo de queratitis es el *Streptococo Viridans*, así como otras bacterias gram positivas y negativas u hongos de escasa virulencia que desencadenan una respuesta inflamatoria mínima en el huésped, respuesta además inhibida por la presencia de corticoides ⁽²²⁾. La naturaleza arboriforme característica de estas infecciones se atribuye al crecimiento entre las lamelas corneales de los gérmenes y a la ausencia de inflamación debido a los corticoides. Si éstos son retirados la infección pierde su aspecto cristalino. (Fig. 48). El diagnóstico microbiológico es difícil y con frecuencia es necesaria una biopsia corneal. La eliminación mecánica de la lesión junto con el tratamiento antibiótico adecuado facilitan la curación.

Tratamiento de la inflamación estromal

En muchas ocasiones, ante una opacidad corneal, por ejemplo de origen herpético, se nos plantea la cuestión de si existe o no inflamación corneal activa. Esta cuestión es importante puesto que las lesiones inflamatorias, en las que hay edema infiltración u otros de los signos de inflamación corneal descritos, son normalmente reversibles con tratamiento médico, a diferencia de las lesiones cicatriciales cuyo único tratamiento posible es la queratoplastia.

La presencia de hiperemia, edema, neovascularización activa o infiltración celular indican que hay actividad inflamatoria. Ante una queratitis intersticial activa hay que preguntarse si la inflamación es consecuencia de la replicación viral o de fenómenos inmunes debidos a la incorporación de partículas virales a las células del paciente, en cuyo caso puede ser tratada con

corticoides, teniendo en cuenta que éstos facilitan la infección, retrasan la cicatrización y promueven la ulceración. Tras anular completamente el componente inflamatorio de la lesión puede valorarse el grado de cicatrización y su repercusión sobre la agudeza visual e indicarse o no la queratoplastia. El momento de inicio de la terapia y la dosis de corticoides necesaria en casos de queratitis herpética, de infección bacteriana, micótica o por acantamoeba o en las causticaciones, es motivo de polémica y difícil de protocolizar.

2. Edema estromal

Aumento de la hidratación de la córnea por acúmulo de agua entre las fibrillas que constituyen el estroma; ello determina un aumento del espesor corneal, que conduce a la aparición de pliegues de la membrana de Descemet.

Los proteoglicanos que forman la sustancia fundamental, entre las fibras colágenas del estroma corneal, ejercen una presión osmótica que tiende a atraer agua en su seno. A esta presión de hidratación se oponen la barrera epitelial, la barrera endotelial y la bomba de deshidratación que ejercen las células endoteliales. Cuando la barrera epitelial se encuentra ausente, el edema estromal que determina suele localizarse en el área de epitelio ausente. Por el contrario la rotura de la membrana de Descemet o el fallo del sistema de bombeo endotelial determinan un edema estromal generalizado. A diferencia del edema epitelial, el edema estromal aislado no produce una disminución importante de la visión. Sin embargo, dado que la transparencia corneal es debida a la organización espacial de las fibrillas de colágeno que constituyen el estroma, el acúmulo de líquido entre las mismas altera la transparencia de la córnea y aumenta la dispersión de la luz disminuyendo la agudeza visual.

Se produce edema estromal:

- * En presencia de un defecto epitelial importante.
- * Siempre que exista una solución de continuidad en la membrana de Descemet.
- * Cuando exista disfunción o pérdida de las células endoteliales (rechazo del injerto, distrofia endotelial, trauma, etc.).

3. Adelgazamiento corneal periférico sin inflamación

Adelgazamiento de la córnea periférica sin signos inflamatorios ni dolor que puede producir un astigmatismo corneal irregular con la consiguiente disminución de la agudeza visual. Puede producirse en:

- * Degeneración senil en surco (Furrow degeneration). Aproximadamente un 2 % de las córneas de individuos adultos presentan un adelgazamiento periférico asintomático que no debe ser confundido con el espacio

transparente que existe entre el limbo y el arco lipídico. El epitelio se encuentra intacto, y el adelgazamiento del estroma corneal periférico se acompaña en ocasiones de una fina neovascularización superficial. No requiere tratamiento.

- * Degeneración marginal pelúcida (Figs. 49-50). Enfermedad que probablemente constituye una variante del queratocono y que consiste en un adelgazamiento bilateral de la córnea periférica inferior entre las 4 y las 8 horas en forma de banda separada del limbo por una zona de córnea de grosor normal. Por encima de la zona adelgazada se produce una ectasia, dando lugar a un astigmatismo irregular. En estos pacientes no es posible evidenciar un cono, ni cicatrización, ni un anillo de hierro como en el queratocono, pero en ocasiones puede producirse hidrops. El tratamiento, cuando fracasan las lentes de contacto, es complicado. Una queratoplastia penetrante en estos pacientes es muy susceptible al rechazo debido a su proximidad al limbo. Puede ser útil reforzar la zona adelgazada mediante una

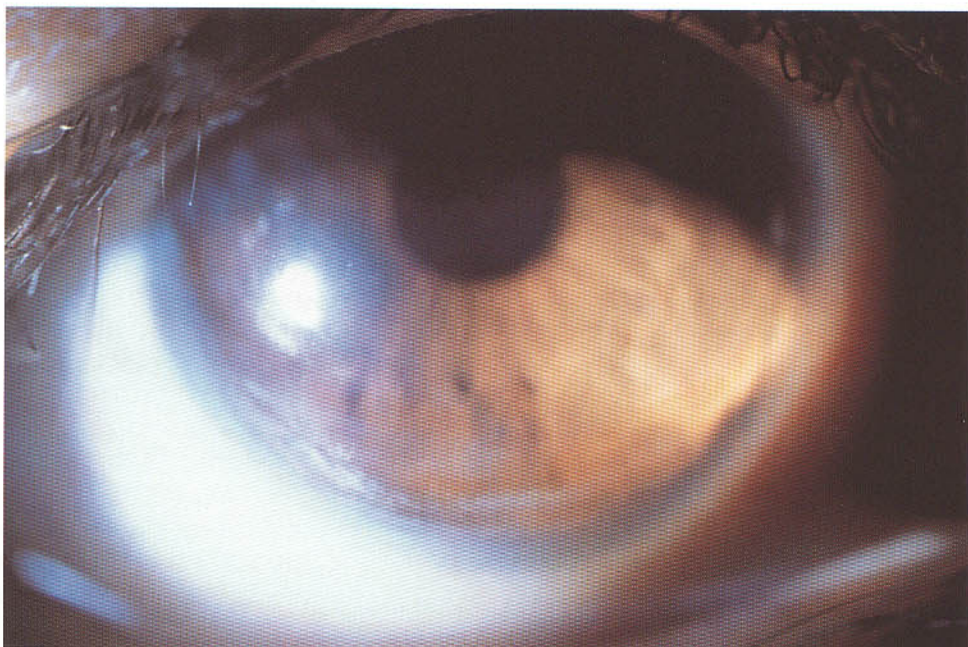


Fig. 49 - Degeneración marginal pelúcida. Paciente con síndrome de Marfan que presenta una gran zona ectásica inferior entre las 4 y 8 horas.

queratoplastia lamelar y posteriormente realizar la queratoplastia penetrante.

* Degeneración de Terrien (Figs. 51-52). Enfermedad de origen desconocido que puede presentarse a cualquier edad, en la que se produce un adelgazamiento del

estroma corneal periférico de forma bilateral y lentamente progresiva, al tiempo que se opacifica y vasculariza. Aunque en estadios precoces la enfermedad es asintomática o produce sólo un leve astigmatismo, en estadios avanzados el astigmatismo puede ser importante y el adelgazamiento pronun-

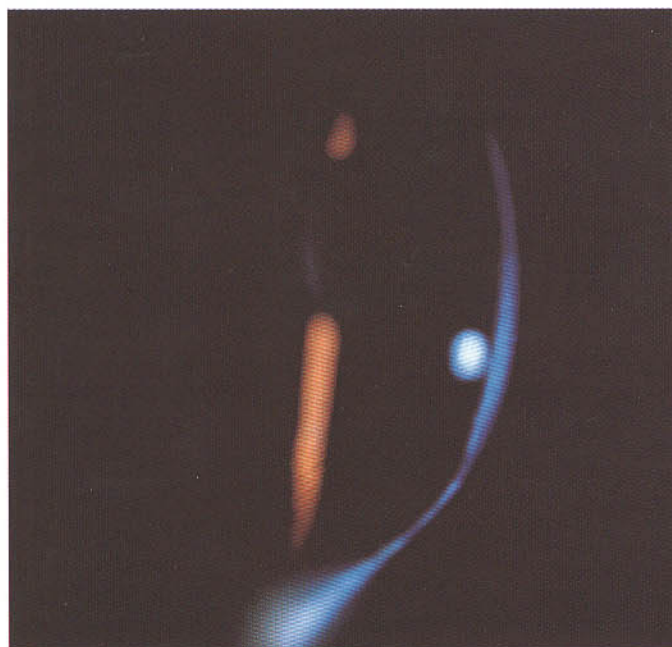


Fig. 50 - Degeneración marginal pelúcida. En la misma paciente de la figura anterior se aprecia una banda de adelgazamiento de la córnea paralela al limbo.

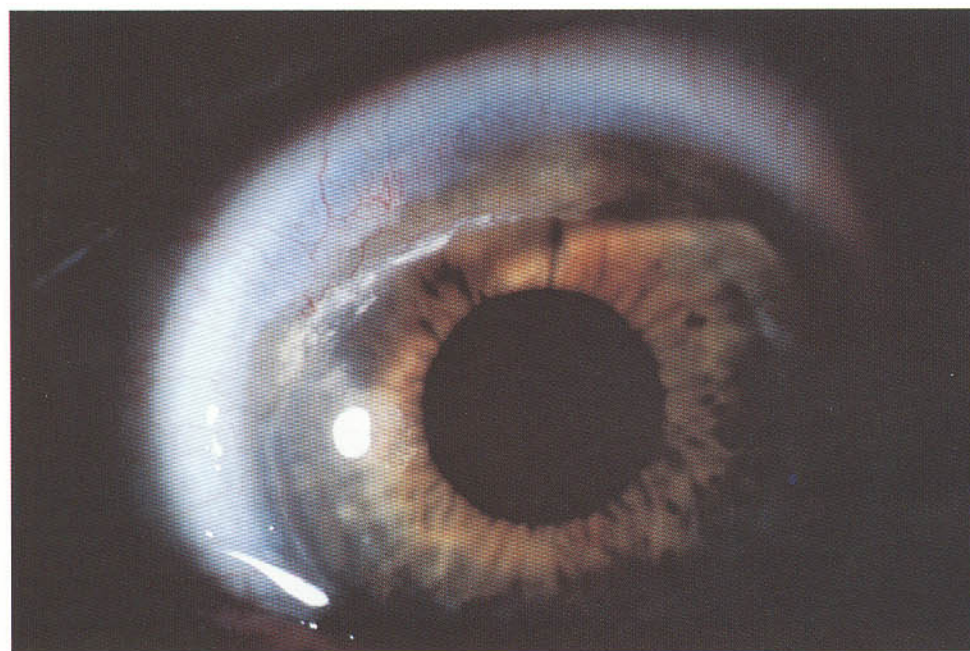


Fig. 51 - Degeneración marginal de Terrien. Paciente de 23 años con astigmatismo progresivo secundario a un adelgazamiento corneal superior. Seis meses después de realizada la fotografía presentó microperforación espontánea.

ciado, debilitando la córnea hasta el punto de la perforación espontánea o al menor trauma. En ocasiones la enfermedad se presenta en forma de un pseudoterigión oblicuo o inferior. El tratamiento consiste en una queratoplastia lamelar en herradura para reforzar la zona adelgazada ante la amenaza de perforación.

4. Nervios corneales prominentes

La córnea está inervada por dos tipos de fibras: fibras sensitivas que proceden de la rama oftálmica del V par craneal y escasas fibras simpáticas que proceden del ganglio cervical superior. Las fibras sensitivas llegan a la córnea a través de los nervios ciliares que en el limbo esclerocorneal penetran en el estroma hasta alcanzar la membrana de Bowman a la que atraviesan, distribuyéndose por todo el epitelio corneal. Al entrar en la córnea los axones están rodeados de tejido colágeno y células de Schwann, lo que los hace visibles. Cuando penetran en la córnea pierden esta capa circundante,

siendo invisibles con lámpara de hendidura. En los pacientes con nervios corneales prominentes los nervios conservan esta capa envolvente y continúan visualizándose en el interior de la córnea. La microscopía electrónica ha permitido demostrar que la visualización de estos nervios no se debe a la mielinización de los mismos⁽²³⁾.

La presencia de nervios corneales prominentes se ha asociado a:

- * Asociado a numerosas enfermedades de la córnea: Queratocono, distrofia endotelial de Fuchs, queratitis herpética, etc.

- * Asociado a enfermedades sistémicas: Enfermedad de Refsum, Ictiosis, Lepra, Neurofibromatosis, etc.

- * Asociado a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo II A y II B puede observarse la presencia de nervios visibles en el centro de la córnea debido a que conservan la vaina de Schwann, que en los

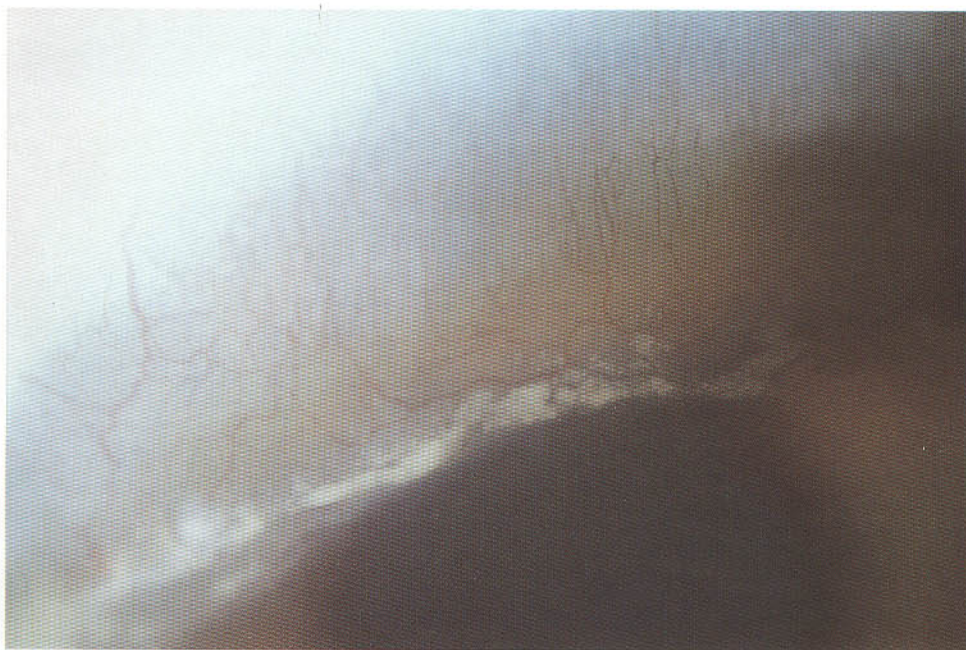


Fig. 52 - Degeneración marginal de Terrien. Aspecto a mayor aumento de la córnea de la paciente anterior. Se observa la presencia de una fina vascularización y depósitos lipídicos a nivel de la zona adelgazada.

individuos normales desaparece cuando los nervios penetran en el limbo.

5. Depósitos cristalinos corneales⁽²⁴⁾

La presencia de estructuras cristalinas en el estroma de la córnea plantea el diagnóstico diferencial con diversas enfermedades locales y sistémicas:

- * Distrofia estromal cristalina hereditaria de Schnyder. Depósitos cristalinos bilaterales de colesterol, sin signos inflamatorios ni vascularización, que se asocia con frecuencia a hiperlipidemia y arco juvenil.
- * Degeneraciones lipídicas secundarias a queratitis intersticiales, que en ocasiones son bilaterales, en las que los cristales de colesterol proceden de los vasos estromales cuya presencia obedece a una inflamación prolongada.
- * Distrofia cristalina marginal de Bietti, enfermedad autosómica recesiva que cursa

con un defecto generalizado del metabolismo lipídico con la presencia de cristales de colesterol en la periferia de la córnea y en la retina.

- * Cistinosis, en la forma infantil, del adolescente o del adulto. En este último caso no se encuentran manifestaciones sistémicas de la enfermedad.
- * Mieloma múltiple y otras disproteinemias. Los cristales corresponden a depósitos de inmunoglobulinas en el estroma y epitelio de la córnea.
- * Deficiencia de LCAT y enfermedad del "ojo de pez". Se presentan depósitos cristalinos de colesterol en el estroma como consecuencia de una alteración sistémica del metabolismo lipídico.
- * Gota. Pueden aparecer cristales de uratos en el estroma, epitelio y conjuntiva.
- * Enfermedad de Tangier. Enfermedad hereditaria sistémica que se puede manifestar por la presencia de opacidades cristalinas en



Fig. 53 - Guttas.
El examen mediante lámpara de hendidura a gran aumento permite observar que la cara posterior de la córnea es irregular debido a la presencia de guttas.

el estroma posterior debidas a acúmulos de ésteres del colesterol.

* Los pacientes con hiperbilirrubinemia importante pueden presentar acúmulos de cristales de bilirrubina en la periferia de la córnea.

Endotelio y membrana de Descemet

1. Engrosamiento de la Descemet

En el momento del nacimiento el ojo humano posee una gran cantidad de células endoteliales (alrededor de 4.000 cel/mm² y una delgada membrana de Descemet que en el microscopio electrónico muestra un aspecto estriado. En los meses siguientes al nacimiento se produce una rápida disminución del número de células endoteliales (hasta 2.000 cel/mm²) que irán disminuyendo a lo largo de la vida. La pérdida de células endoteliales a causa de la edad será compensado por las demás células endoteliales que

cambian su morfología y migran en un esfuerzo por mantener la monocapa endotelial. Al mismo tiempo la membrana de Descemet se engrosará a razón de una micra cada 10 años de vida.

En situaciones patológicas, cuando se produzca cualquier tipo de insulto sobre el endotelio (traumatismos, cirugía, distrofias, etc.) que condicionen una mayor pérdida de células endoteliales, la membrana de Descemet se engrosará difusamente, pudiendo aparecer excrescencias de la misma que clínicamente denominamos guttas. (Figs. 53-54).

El vítreo en la cámara anterior es un agente especialmente tóxico que produce una pérdida importante de células endoteliales, pudiendo inducir una proliferación de las mismas (endotelización de la cámara anterior) o una metaplasia endotelial que dará lugar a una membrana retrocorneal.

2. Guttas

Son engrosamientos focales de la membrana de Descemet que clínicamente se visualizan como pequeñas verrugosidades

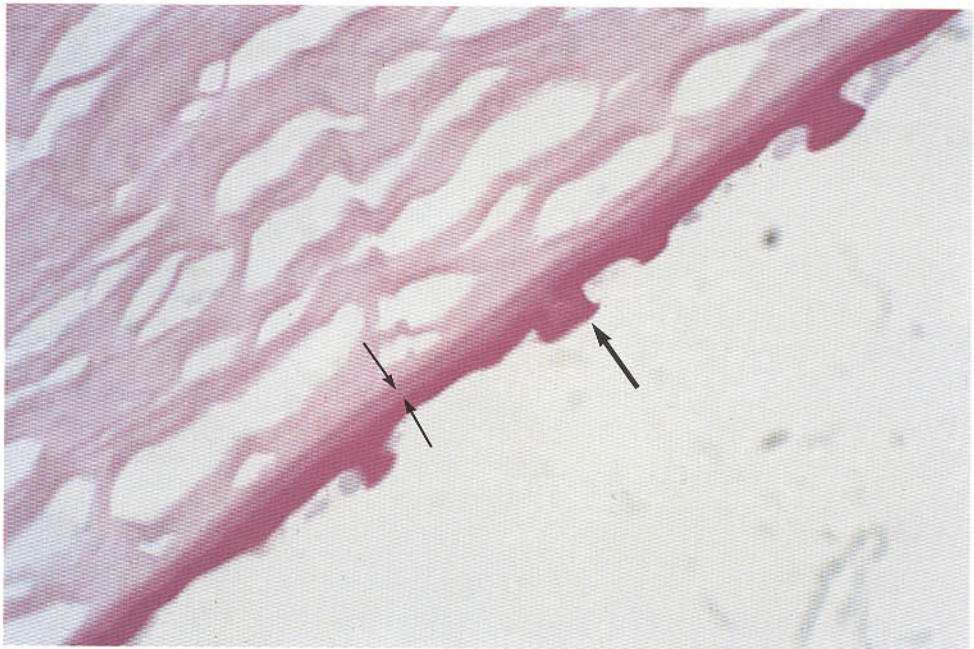


Fig. 54 - Guttas.

Paciente con distrofia endotelial de Fuchs. La membrana de Descemet neonatal es de configuración normal (Flechas pequeñas), pero la membrana formada a lo largo de la vida de la paciente se encuentra muy engrosada, formando granulosidades que denominamos guttas (Flecha grande).

de la Descemet, en ocasiones pigmentadas, que protuyen en la cámara anterior. Pueden apreciarse en la zona central de la córnea de pacientes con distrofia endotelial de Fuchs o en la llamada córnea guttata, y en la periferia de la córnea de individuos adultos (cuerpos de Hassall-Henle), constituyendo un signo degenerativo sin significado patológico.

3. Pseudoguttas

Son elevaciones puntiformes, de aspecto blando y estrellado en la cara posterior de la Descemet, que pueden observarse en el curso de iritis o endotelitis. Son debidas a edema de las células endoteliales y desaparecen al remitir la inflamación.

4. Bullas endoteliales

La presencia de lesiones vesiculosas en la cara interna de la córnea son características de la distrofia polimorfa posterior, enfermedad congénita y heredada con un patrón autosómico dominante. Las lesiones observadas en la lámpara de

hendidura corresponden a zonas en las que existe una estructura multilaminar compuesta por células semejantes al epitelio. (Fig. 55).

5. Pigmentación endotelial

Tinción hemática de la córnea

Como consecuencia de una hemorragia en la cámara anterior puede producirse la pigmentación del endotelio, membrana de Descemet y estroma corneal por hemoglobina. La impregnación hemática del estroma se produce con más facilidad en presencia de un endotelio alterado o de una presión intraocular elevada. La tinción de la córnea produce una opacidad densa que tiende a aclararse muy lentamente comenzando por la periferia, lo que da lugar a una imagen disciforme característica.

Pigmentación melánica retrocorneal (Huso de Krukenberg)

En numerosas enfermedades en las que se libera pigmento en la cámara anterior como

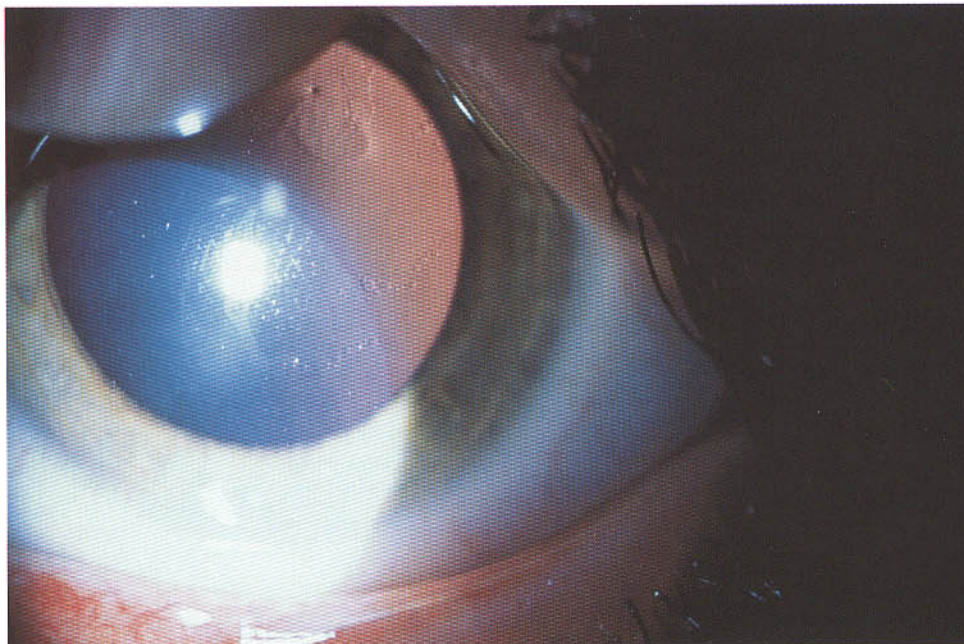


Fig. 55 - Distrofia polimorfa posterior. Imágenes en forma de vesículas de diferente forma y tamaño en la cara posterior de la córnea en un niño de 10 años. El otro ojo presentaba un aspecto similar.

en el glaucoma pigmentario, trauma o inflamación del iris, tras la cirugía de la catarata, etc., el pigmento tiende a depositarse en la cara posterior de la córnea a lo largo de una línea fusiforme vertical. Esta curiosa disposición del pigmento, al igual que los precipitados queráticos, probablemente esté condicionada por la circulación del humor acuoso en el interior de la cámara anterior, de forma que el acuoso próximo al iris tienda a desplazarse hacia arriba por efecto del calor, mientras que el que se encuentra más cerca de la córnea tienda a descender por efecto del frío. En ocasiones, tras un traumatismo contuso, el pigmento iridiano puede impactar sobre el endotelio y teñirlo en forma de mosaico. (Fig. 56).

Depósitos de cobre. (Anillo de Kayser-Fleischer)

La periferia de la membrana de Descemet puede aparecer pigmentada de color amarillento o marrón en pacientes afectos de enfermedad de Wilson o con hipercupremia secundaria a otras enfermedades como el mieloma múltiple o gammopatías mono-

clonales. La tinción comienza generalmente a nivel inferior y a diferencia del arco lipídico no existe intervalo claro.

6. Rotura de la Descemet

La membrana de Descemet es muy delgada en el momento del nacimiento y durante la infancia, siendo particularmente sensible a los traumatismos. Las soluciones de continuidad de la Descemet suponen la pérdida de la barrera endotelial, permitiendo la penetración del humor acuoso en el interior del estroma corneal con el consiguiente edema.

Las roturas de la membrana de Descemet se ven mejor mediante retroiluminación y sus características y situación pueden suministrar información acerca de la causa que las produjo.

* Trauma del parto. El trauma obstétrico es una causa relativamente frecuente de rotura de la Descemet. Se observan desgarramientos lineales en el eje 12-6 horas en uno de los ojos (normalmente el izquierdo), depen-



Fig. 56 - Traumatismo contuso.
El pigmento del iris depositado entre las células reproduce el mosaico endotelial.

diendo de la utilización del fórceps en relación a la presentación del feto. Normalmente estos desgarros son curados mediante aposición de nuevas células endoteliales y la formación de una nueva membrana de Descemet. En la edad adulta, debido a cambios degenerativos, la membrana de Descemet puede

desgarrarse de nuevo a este nivel y causar edema corneal irreversible. (Fig. 57).

* Glaucoma congénito. La distensión de la córnea producida a causa del aumento de la presión intraocular puede producir roturas de la membrana de Descemet (estrías de Haab).

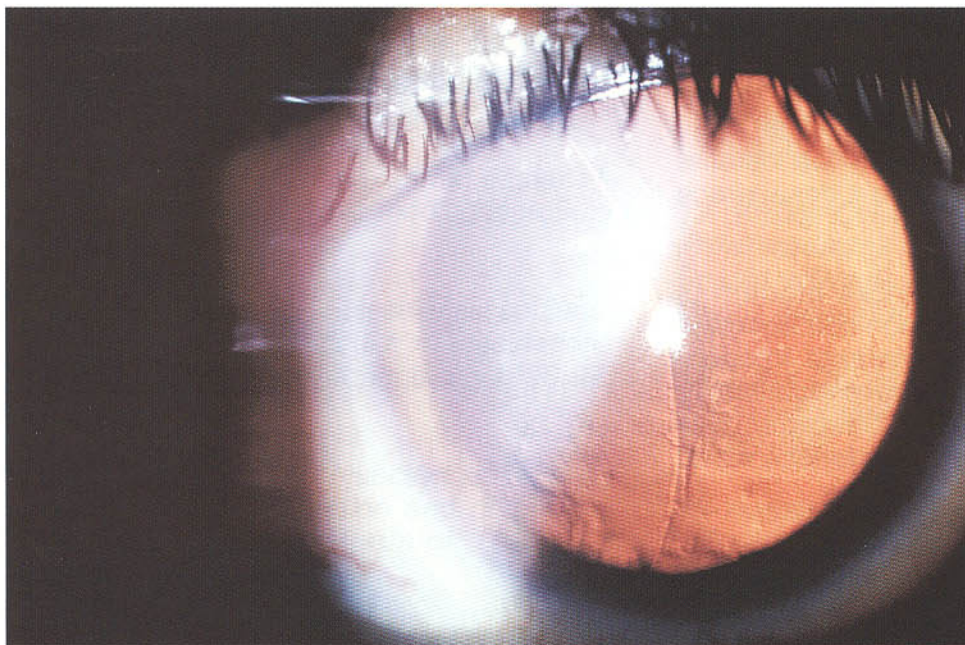


Fig. 57- Traumatismo por fórceps durante el parto. Desgarro longitudinal de la Descemet que ocasiona edema y pérdida de visión brusca, en un paciente de 43 años con antecedentes de parto distócico.

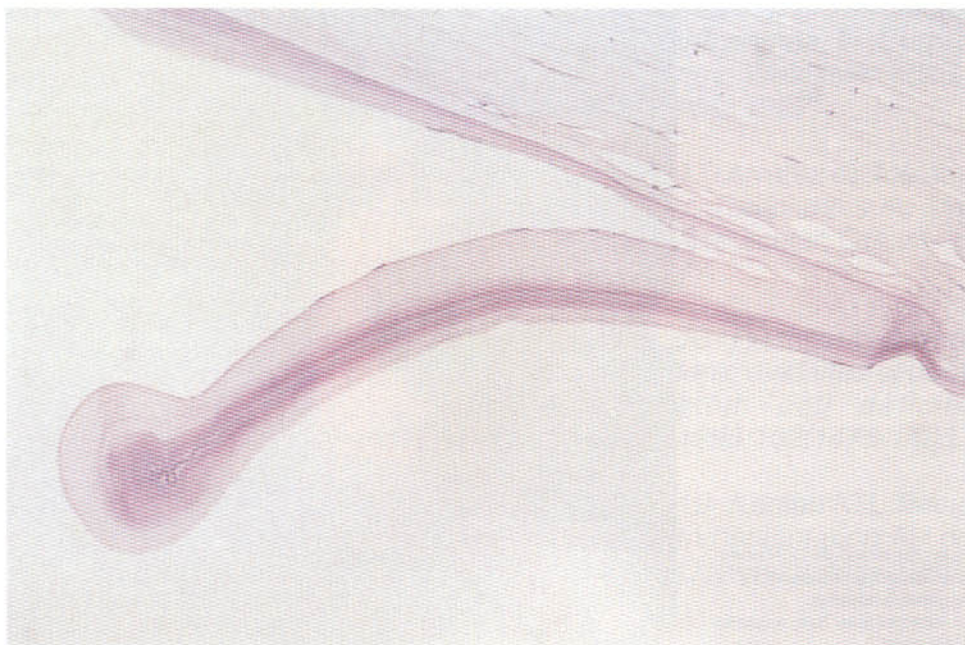


Fig. 58 - Traumatismo por fórceps en el parto. Imagen anatomopatológica del paciente de la figura anterior que muestra la membrana de Descemet desprendida tapizada en ambos lados por células endoteliales (flecha) que han dado lugar a una nueva Descemet de menor densidad.

Al igual que ocurría con los traumas obstétricos, los desgarros pueden ser cubiertos por células endoteliales vecinas, resolviéndose el edema. De la misma forma estos pacientes pueden sufrir descompensaciones corneales en la edad adulta.

* Queratocono. Pueden producirse rupturas bruscas de la membrana de Descemet y como consecuencia aparecer un edema agudo debido a la entrada masiva de humor acuoso en el estroma (hidrops corneal). Tras 8 o 10 semanas de oclusión las células endoteliales cubren el defecto y desaparece el edema.

* Cirugía de la catarata. Las modernas técnicas de facoemulsificación con abordaje quirúrgico en córnea transparente frecuentemente determinan el desprendimiento y desgarrar de la membrana de Descemet, que queda flotando en la cámara anterior a modo de banderola. (Fig. 58).

La Descemet desgarrada se repliega flotando hacia la cámara anterior, las células endoteliales se desplazan tapizan-

do ambas caras de la Descemet desprendida, formando una nueva membrana de Descemet y dando lugar a las características imágenes histológicas en "lágrima", cuando años después del desgarrar se realiza una queratoplastia y examina el espécimen. (Fig. 59).



Fig. 59 - Desprendimiento quirúrgico de la membrana de Descemet. Seis meses después de una facoemulsificación se observa la membrana de Descemet flotando en la cámara anterior. No hay edema dado que las células endoteliales han migrado hacia la zona y producido una nueva Descemet.

Bibliografía recomendada

A continuación se reseñan algunos artículos y textos que por su carácter de revisión o por ofrecer una nueva perspectiva en alguno de los temas tratados en la monografía es recomendable su lectura.

1- Arffa RC (editor): *Conjunctivitis. I Follicular, neonatal, and bacterial. In Grayson's diseases of the cornea, ed 3, St Louis, 1991, Mosby.*

2- Wilson FM II. *Adverse external ocular effects of topical ophthalmic medications. Surv Ophthalmol 1979;24:57.*

3- Flach AJ, Lavoie PE. *Episcleritis, conjunctivitis, and keratitis as ocular manifestations of Lyme disease, Ophthalmology 1990;97: 973-975.*

4- Freidlaender MH. *Conjunctivitis of allergic origin: Clinical presentation and differential diagnosis. Surv Ophthalmol 1993; 38 (suppl):105-114.*

5- Culberston WW, Huang AJW et al. *Effective treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis with oral tetracycline. Ophthalmology 1993; 100:1358-1366.*

6- Tseng SCG, Tsubota K. *Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. Am J Ophthalmol 1997; 124:825-835.*

7- Mondino BJ, Brown SI, Rabin BS. *Autoimmune phenomena in ocular cicatricial pemphigoid. Am J Ophthalmol. 1977;83:443-447.*

8- Seregard S: *Conjunctival melanoma. Surv Ophthalmol 1998;42:321-350.*

9- Thoft RA, Friend J. *The X,Y,Z hypothesis of corneal epithelial maintenance (Letter). Invest Ophthalmol Vis Sci 1983;24:1442-1443.*

10- Gangadar DV, Kenion KR, Wagoner MD. *Superficial keratectomy. In Duane's Ophthalmology. Lippincott Company. 6; 28:1-5.*

11- Stamler JF. *Complications of contact lens wear. In Cornea. Krachmer Mannis Holland editors. II, 117 St Louis 1997. Mosby.*

12- McLeod SD, Goei SL, Taglia DP, McMahon TT. *Nonulcerating bacterial keratitis associated with soft and rigid contact lens wear. Ophthalmology 1988;105:517-521.*

13- Kelley CG, Guss RB, Franklin RM. *En: Enfermedades oculares externas. Easty Smolin editores. 8;217-231. Barcelona 1988 Carlos Alejandre.*

14- Kaye DB. *Epithelial response in penetrating keratoplasty. Am J. Ophthalmol 1980; 89:381-387.*

15- Aversa GD, Luchs JL, Fox MJ, Rosebaum PS, Udell IJ. *Advancing Wave-like epitheliopathy. Ophthalmology 1977;104:962-969.*

16- Kruse FE, Völcker HE. *Stem cells, Wound healing, growth factors, and angiogenesis in the cornea. In Current opinion in ophthalmology. Weinstein editor. Vol 6, N° 4; Philadelphia 1997.*

17- Álvarez de Toledo, Barraquer IR, Barraquer J. *Trasplantes de limbo: cirugía de la superficie ocular. Oftalmología práctica 1966;5:30-47.*

18- Puangsrichareern V, Tseng SCG. *Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. Ophthalmology 1995;102:1476-1485.*

19- Kenion KR, Tseng SCG. *Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders, Ophthalmology 1989;96:709-723.*

20- Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:38-52.

21- Pfister RR. Clinical measures to promote corneal epithelial healing. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:73-83.

22- Khater TT, Jones DB, Wilhelmus KR. Infectious crystalline keratopathy caused by gram-negative bacteria.

23- Riley FC, Robertson DM. Ocular histopathology in multiple endocrine neoplasia type 2b. *Am J Ophthalmol* 1981;91:57-64.

24- Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metabolism. *Surv Ophthalmol* 1991;36:1-23.