

## CAPÍTULO

## 12

**DISTROFIAS CORNEALES**

Gustavo Cremona y Pablo Chiaradía

Las distrofias de córnea son opacidades generalmente hereditarias, bilaterales, de lenta progresión y no asociadas a fenómenos inflamatorios.

En función de su ubicación se las puede clasificar en anteriores (aquellas que involucran al epitelio, su membrana basal y a la membrana de Bowman), las estromales (comprometen a cualquier parte del estroma) y las posteriores (se ubican a nivel de la membrana de Descemet o del endotelio)<sup>1</sup>.

Como características generales las distrofias anteriores pueden ser asintomáticas, dar molestias inespecíficas o incluso llegar a producir erosiones corneales recurrentes.

Las distrofias estromales dan edema no tan severo como las endoteliales, debido a un grave compromiso de su función.

Las anteriores pueden no requerir tratamiento o hasta se podría considerar una queratectomía fototerapéutica (PTK). Con las estromales se evaluará una PTK sólo en el caso de las granulares; con el resto, sólo injertos al igual que con las endoteliales.

**Distrofia de Meesman**

Es rara, bilateral y autonómica dominante. Afecta sólo al epitelio corneal.

Se observa más fácilmente por retroiluminación contra el reflejo rojo, en general no da síntomas.

Los quistes epiteliales son producto del debridamiento de material citoplasmático y nuclear<sup>2</sup>.

No necesita cirugía alguna. Si hubiese molestias, ceden con lubricantes.

**Distrofia de la membrana basal o de Cogan o de mapas, puntos y huellas dactilares**

Es la más frecuente de todas las distrofias. Incluso algunos autores plantean que no se trata de una distrofia<sup>3</sup>. Pueden observarse desde sólo microquistes o líneas a nivel de la membrana basal que semejan mapas o huellas dactilares (fig. 1).

Estos pacientes pueden tener erosiones corneales recurrentes. Según la severidad pueden usarse lubricantes, geles o lentes de contacto. En caso de fracaso de la terapéutica médica, los pasos quirúrgicos eventualmente a considerar son: micro-puntura, debridamiento mecánico o PTK. No requieren injerto de córnea.



Figura 1. Distrofia de la membrana basal.

**Distrofia corneal de la membrana de Bowman**

Antes se la conocía como de Reis Buckler, pero Kúchle las dividió en CDB I —que es la originalmente descrita por Reis-Buckler— y la CDB II o de Thiel-Behnke. La primera —CDB I— es autosómica dominante, empieza a temprana edad y puede comprometer mucho la visión. Produce una opacidad que se asemeja a bastoncitos. En la figura 2 se observa el patrón con poco aumento y en la figura 3 se ven los bastones característicos con mayor aumento.

La segunda —CDB II o de Thiel-Behnke— produce un patrón de panal comprometiendo la visión más tardíamente que la CDB I. En la figura 4 se observa la histopatología de la distrofia de Reis-Buckler con depósitos reemplazando la capa de Bowman e irregularidad del epitelio corneal.

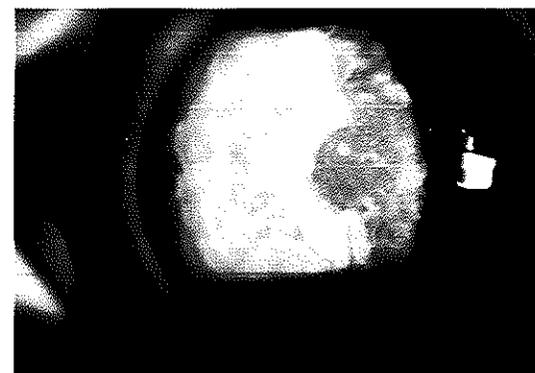


Figura 2. Distrofia corneal de la membrana de Bowman.

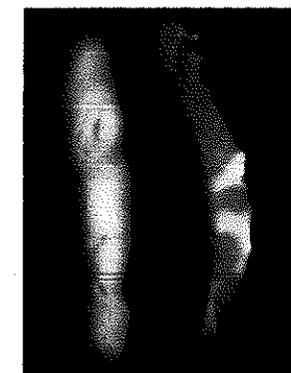


Figura 3. Distrofia corneal de la membrana de Bowman donde se ven los bastones característicos con mayor aumento.



Figura 4. Distrofia de Reis-Buckler, depósitos que reemplazan la membrana de Bowman.

La microscopía electrónica otorga diferencias sustanciales entre ambas distrofias. En la CDB I muestra los "bastones" que son opacidades en la membrana de Bowman. Por lo cual para algunos esta distrofia es en realidad una variación de la granular.

La CDB II posee los "cuerpos de Curly", son fibras arqueadas que se encuentran en la membrana de Bowman.

El tratamiento va desde lubricantes a la PTK.

En el futuro la genética molecular dará luz para diferenciar más a estas distrofias.

### Distrofia granular

Descrita por Groenouw en 1890 se caracteriza por depósitos grisáceos bien demarcados, redondeados o en forma de árbol de navidad (fig. 5).

En su estadio inicial deja espacios libres entre las opacidades. Siempre deja la periferia libre (fig. 6)<sup>4</sup>. Con el tiempo los gránulos serán más opacos y profundos.

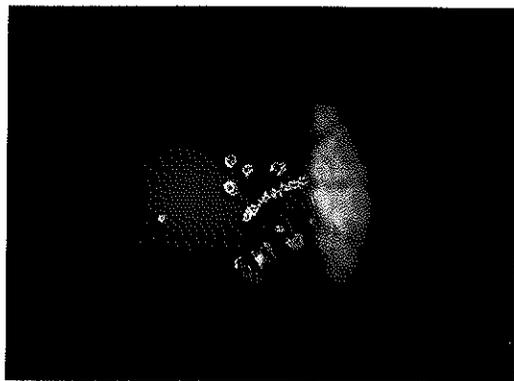


Figura 5. Distrofia granular.



Figura 6. Distrofia granular con periferia libre.

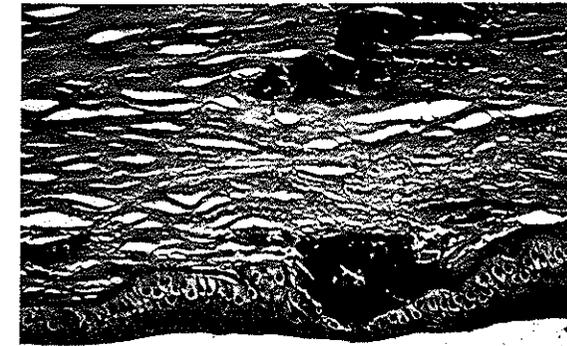


Figura 7. Depósitos rojos brillantes con la tinción tricrómica de Masson en distrofia granular.

Tarda en comprometer a la visión, se transmite en forma autonómica dominante y en la histopatología se observan depósitos rojos brillantes con la tinción tricrómica de Masson (fig. 7).

Los depósitos, que también se ven con hematoxilina-eosina, son restos de proteínas que provienen de membranas celulares<sup>5</sup>.

Para tratarla, mientras no comprometan a la visión, se dan lubricantes. Si la comprometiese y el cuadro es superficial, se considerará la PTK, de lo contrario, un injerto. Debe tenerse en cuenta que esta distrofia puede recidivar en la córnea donante<sup>6</sup>.

### Distrofia macular o Groenouw II

Es la menos frecuente dentro de las estromales, pero resulta ser la más grave.

Comienza a temprana edad y las opacidades involucran el total del espesor, no dejando espacio libre en la periferia.

Los gránulos tienen formas variadas. Se ha descrito una reducción en el espesor central corneal<sup>7</sup>. Con el tiempo toda la córnea se va opacando (fig. 8).

Es autonómica recesiva.

Histopatológicamente se caracteriza por la acumulación de sustancias glucosaminoglicanos en los queratocitos entre las lamelas del estroma (fig. 9). A diferencia de las mucopolisacaridosis sistémicas, en la distrofia macular estas proteínas sólo se encuentran en el estroma, debido a que se involucran tejidos extracorneales y hay anomalías en la excreción urinaria<sup>8</sup>.

Las mutaciones en el gen Bigh3 del cromosoma 5q31 causan cuatro distrofias dominantes diferentes, a saber: la distrofia Lattice tipo I, la granular o Groenouw 1, la de Avellino y la distrofia de Reis-Buckler<sup>9-10</sup>. Existen mutaciones y se expresan en diferentes fenotipos, hay diferentes descripciones de distrofias granulares superficiales, probablemente sean estas cuatro distrofias las que tengan un origen mutacional común.

El tratamiento dependerá del momento de evolución de la enfermedad. Desde lubricantes a injertos, teniendo en cuenta su alta tasa de recidiva.

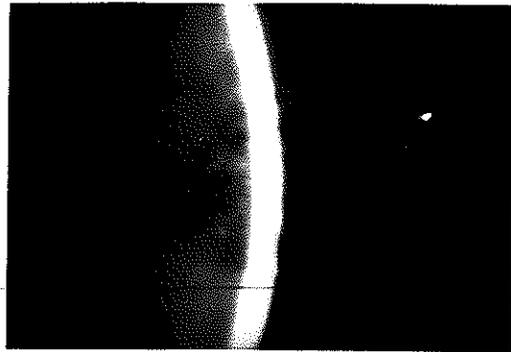


Figura 8. Distrofia macular o Groenouw II.



Figura 9. Groenow II: acumulación de mucopolisacáridos en el estroma.

### Distrofia de Lattice

Es una amiloidosis corneal que se caracteriza por líneas retractiles y opacidades redondeadas en el estroma<sup>9</sup> (figs. 10 y 11).

Las líneas poseen un doble contorno. Hay diferentes subtipos: el I no tiene expresión sistémica. El subtipo II (Meretoja) tarda en comprometer la agudeza visual pero suele tener depósitos de amiloide en la piel, arterias y otros órganos.

El subtipo III no tiene compromiso sistémico y afecta mucho más tardíamente y en menor grado que el tipo I.

Histopatológicamente se considera que la sustancia amiloide proviene de trastornos intracelulares. Debido a su aspecto fibrilar los depósitos de amiloide son característicos. Tiñen con rojo congo con el tricómico de Masson y con el PAS.

La distrofia Lattice o de Biber Haab Dimer es autosómica dominante pero de expresividad variable<sup>10</sup>. Se la ha asociado al queratocono y cuando se requiere un injerto no son infrecuentes las recidivas.

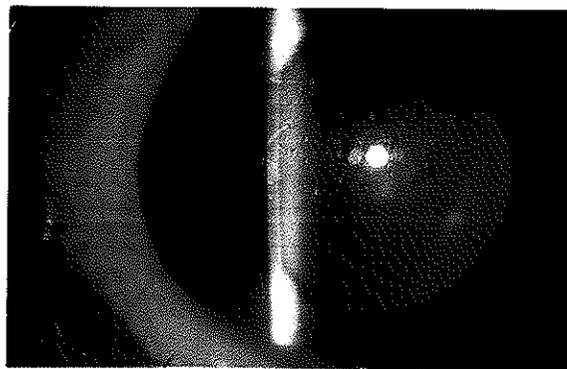


Figura 10. Distrofia de Lattice con poco aumento.



Figura 11. Otro paciente con distrofia Lattice con mayor aumento.

### Distrofia de Avellino

Es una variante de la forma granular donde los depósitos suelen ser de un tamaño mayor que la granular<sup>11-12</sup>. También coexisten lesiones lattices. Suele dar erosiones recurrentes y con el tiempo puede comprometer difusamente la totalidad de la córnea.

### Distrofia cristalina de Schnyder

Consiste en depósitos de colesterol y grasas en la región paracentral del estroma en forma pseudodiscoidea. Se trata de cristales policromáticos que en general se ubican en el estroma anterior. Suele acompañarse de arco senil (fig. 12).

Disproteinemias tales como: el mieloma, la macroglobulinemia de Waldenström, el Hodgkin y otras gammopatías pueden dar cuadros similares en la córnea.

Esta distrofia es infrecuente, autosómica dominante y se asocia a hipercolesterolemia y a otros trastornos del metabolismo de los lípidos.

Para su manejo: derivar al internista a fin de que evalúe el trastorno lipídico subyacente. Suele necesitarse injertos y pueden recidivar.

### Distrofia de Fleck

En general no afecta la visión. Son discretas opacidades estromales blanco-grisáceas que se encuentran a la altura de la membrana de Bowman (fig. 13).

Con retroiluminación parecen refráctiles.

La histopatología refleja queratocitos anormales con glucosaminos en sus vacuolas.

Habitualmente no requieren tratamiento alguno.

Los avances en la genética molecular han hecho un importante aporte para comprender por qué muchas distrofias son tan semejantes y tal vez en el futuro sea posible reclasificarlas.

Los cromosomas asociados a las distrofias estromales son: 1, 5, 9, 16.

Estas alteraciones pueden generar mutaciones, por ejemplo en el factor de crecimiento  $\beta$ , que induce a la producción de una proteína llamada queratoc-

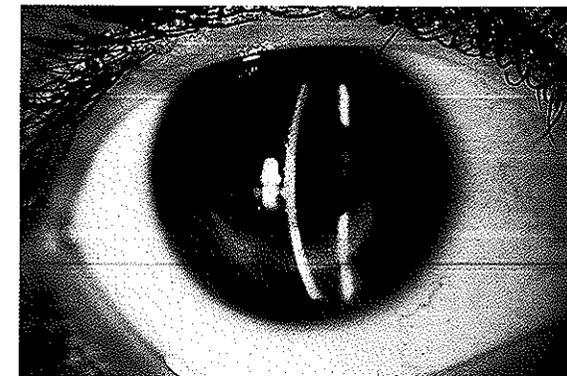


Figura 12. Distrofia de Schnyder.



Figura 13. Distrofia de Fleck.

pitelina<sup>13</sup>, la cual es secretada por el epitelio corneal para difundir en el estroma normal. Las distrofias granulares en función de las queratoepitelinas pueden reclasificarse en: granular I, la II es la de Avellino y la III es la genuinamente denominada de Reis Buckler.

La distrofia Lattice posee una mutación en el gen  $\beta$ ig-h3 lo cual causa los depósitos de amiloide en diferentes formas pero sin tener depósitos extraoculares<sup>14</sup>.

### Distrofia polimorfa posterior

En el corte óptico a nivel endotelial se observan áreas de vesículas y bandas (fig. 14). Por medio de microscopía especular se han observado estas lesiones en vesículas, material lleno de colágeno amorfo a nivel de la membrana de Descemet<sup>15</sup>. La imagen en bandas se debe a la confluencia de las vesículas.

En algunos pacientes se ha descrito una reducción en el espesor de la córnea. Suele asociarse a goniosinequias.

La patología muestra células escamosas a nivel endotelial, es decir hay un metaplasma epitelial del endotelio<sup>16</sup>. La membrana de Descemet es normal en general. La zona de banda anterior (ABZ) suele estar levemente más delgada. En cambio la zona no bandiforme posterior (PNBZ), la cual se sintetiza en la vida posnatal, es escasa y con componentes colágenos anormales.

En el estroma posterior aparecen láminas que dan la apariencia de ser otra membrana de Descemet.

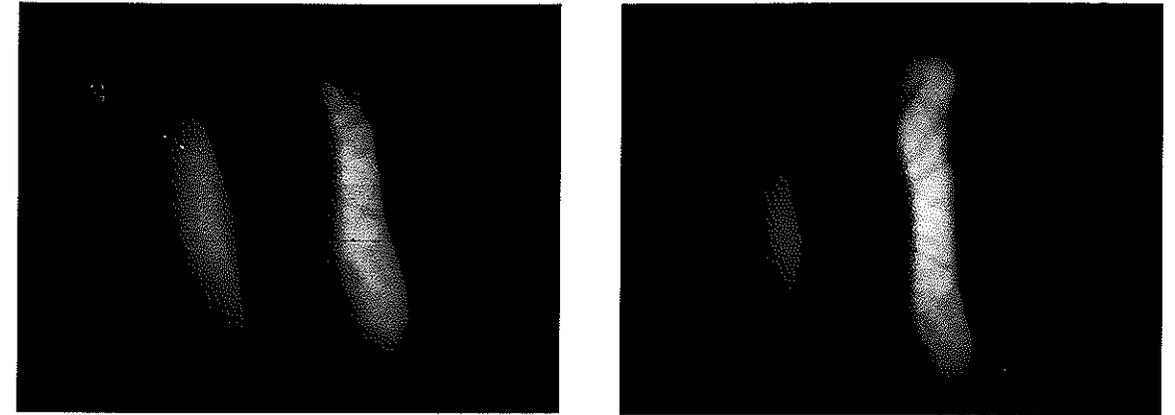
Se desconoce el porqué de la epitelización del endotelio, tal vez sea por la "totipotencialidad" de las células provenientes de la cresta neural<sup>17</sup>.

### Distrofia endotelial de Fuchs

Es bilateral y de lenta progresión. Habitualmente no da síntomas antes de los 50 años. Las mujeres tienen con más frecuencia esta distrofia, pero en los hombres da edema más comúnmente. Se observan microgotas "guttæ" que son áreas con ausencia endotelial. Se ven como puntos negros en la biomicroscopía a nivel endotelial<sup>18-19</sup>. Obsérvese en las figuras 15 y 16 diferentes pacientes con distrofias de Fuchs observadas con distintos focos a igual aumento. Cuando el edema se inicia es bien estromal posterior<sup>20</sup>.



Figura 14. Vesículas y bandas de distrofia polimorfa posterior.



Figuras 15 y 16. Distrofias de Fuchs.

Si la función endotelial se encuentra muy comprometida la cuantía del edema se incrementa tomando incluso el epitelio (fig. 17).

La Academia Americana de Oftalmología establece que un conteo celular menor a 1000 células/mm<sup>2</sup> tiene un alto riesgo de descompensación futura si al paciente se le debe realizar una cirugía de cataratas. Pero Abbot demostró que hay córneas transparentes años después de efectuado un injerto con 500 células por milímetro cuadrado<sup>21</sup>.

Pero no debe tenerse criterios solamente anatómicos. Debe estudiarse la función endotelial. Su funcionamiento se evalúa por medio de los espesores corneales, es decir de la existencia o no de edema. A mayor valor paquimétrico el funcionamiento endotelial se encuentra más comprometido. *Walter Stark ha*



Figura 17. Edema que toma el epitelio debido a que la función endotelial se encuentra muy comprometida.

descrito que numerosos pacientes aún con paquimetrías previas superiores a los 600 micrones no descompensaron sus córneas tras las cirugías de cataratas<sup>22</sup>. Este grupo del John Hopkins recomienda aumentar el valor a 640 micrones como valor de paquimetría prequirúrgico de referencia para indicar un triple procedimiento, sobre todo si no hay una necesidad de visión postoperatoria de 20/20.

La patología de la distrofia de Fuchs radica en su endotelio, el cual produce una membrana basal anormal. El endotelio tiene un aumento en su volumen celular y cierta irregularidad.

Con microscopía electrónica pueden observarse zonas a medida que se conformó su membrana de Descemet. La zona anterior bandiforme (ABZ) es normal, ya que es secretada hasta el cuarto mes de la vida fetal, pero la PNBZ es muy escasa.

En esta distrofia hay una permanente pérdida de células endoteliales, probablemente debido a apoptosis.

La función anormal del endotelio implica un aumento del espesor del estroma e incluso del epitelio. También se incrementa el espesor de la membrana de Descemet debido a un depósito aberrante de fibras de colágeno.

Se ha encontrado en pacientes con distrofia de Fuchs una mutación en el cromosoma 1 en el gen de la cadena 2 $\alpha$  de colágeno VIII.

El tratamiento médico consiste en soluciones hipertónicas salinas, a saber: cloruro de sodio al 3% o al 5%, pudiendo administrarse en gotas o en la forma farmacéutica de ungüento.

La reducción de la presión ocular contribuye a quitar agua de la córnea (recordar el principio de la deturgescencia, véase el capítulo 2).

La lente de contacto terapéutica es útil para reducir las molestias debido a las ampollas en la córnea, pero debe evaluarse al paciente muy de cerca ya que son altas las posibilidades de infectarse.

Si se requiere tratamiento quirúrgico puede efectuarse la cauterización de la membrana de Bowman, técnica descrita en los 60 por el doctor Salleras.

También es muy útil la micropuntura del lecho corneal (fig. 18) y luego la colocación de una membrana amniótica (fig. 19).

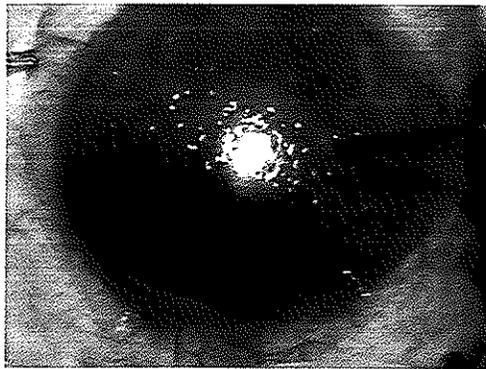


Figura 18. Micropuntura del lecho corneal.

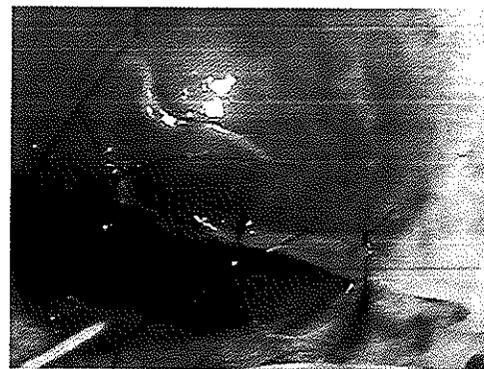


Figura 19. Colocación de una membrana amniótica.

La queratoplastia es la forma de resolver el problema visual en los pacientes con distrofia de Fuchs. Cuando esta distrofia coexiste con cataratas no es un problema menor. Existen diferencias de criterios respecto de hacer el procedimiento en dos pasos o hacer un triple.

Cuando los valores paquimétricos son más altos por la mañana o el estroma tiene edema, el riesgo de sólo operar la catarata es alta, ya que es muy probable la descompensación corneal.

### Distrofia endotelial congénita hereditaria

Es una distrofia que se hace evidente desde el nacimiento. La opacidad abarca la totalidad de la córnea y no está asociada a otra anomalía del segmento anterior (fig. 20)<sup>23</sup>.

Se describe un enorme aumento del espesor de la córnea: más de tres veces su espesor habitual.

Hay formas autosómicas dominantes y recesivas.

Ultraestructura: hay ausencia de endotelio.

La membrana de Descemet muestra una ABZ normal pero una PNBZ muy anormal compuesto por un colágeno.

Esta distrofia se debe a la ausencia primaria de células endoteliales, lo cual se correlaciona con una membrana de Descemet normal en su porción anterior, esto implica que desde el cuarto mes al octavo el endotelio logra secretar membrana. La porción posterior no bandiforme refleja que el problema está en el período final de la gestación, probablemente por la síntesis anormal de colágeno por las células endoteliales.

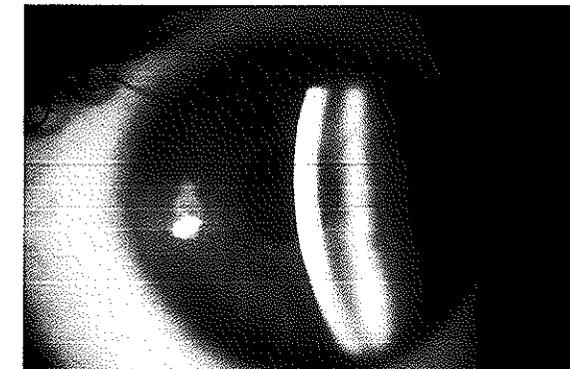


Figura 20. Distrofia endotelial congénita hereditaria.

**IDISTROFIAS CORNEALES EN APUROS!****Anteriores**

*Meesman*: rara, sólo quistes epiteliales. No requiere tratamiento.

*Distrofia de la membrana basal o de Cogan*: da puntos, mapas o huellas dactilares. Es muy común. Tratamiento desde lubricantes a PTK.

*Distrofia de la membrana basal*:

CDB I (Reis Buckler): severa tiene bastones en microscopía electrónica.

CDB II o de Thiel-Behnke: menos severa tiene cuerpos de Curly en microscopía electrónica.

Tratamiento: desde PTK a injerto.

**Estromales**

*Granular*: las opacidades dejan espacios libres en la periferia. Desde PTK a injerto.

*Lattice*: opacidades en líneas de birrefringencia. Injerto.

*Macular*: opacidades que comprometen toda la córnea. Injerto.

*Avellino*: opacidades más prominentes que la granular. Injerto.

**Posteriores**

*Polimorfa posterior*: vesículas y bandas a nivel endotelial. Se asocia a goniodisgenesias, de lenta progresión.

*Fuchs*: se observan las "gotas" a nivel endotelial. Desde hiperosmóticos a injerto.

*Congénita hereditaria endotelial*: edema severo desde el nacimiento, ausencia de endotelio.

**REFERENCIAS**

1. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies I: dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv. Ophthalmol.* 1978; 23: 71-122.
2. Cogan DG [et al.]. Microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1964; 62: 213-25.
3. Werblin TP [et al.]. Prevalence of map-dot-fingerprint changes in the cornea. *Br. J. Ophthalmol.* 1981; 65: 401-409.
4. Haddad R, Font RL, Fine BS. Unusual superficial variant of granular corneal dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1977; 83: 213-18.
5. Duke-Elder SS. *System of ophthalmology*. St. Louis: Mosby, 1965, v. 8: "Diseases of the outer eye".
6. Rodrigues MM, Krachmer JH. Recent advances in corneal stromal dystrophies. *Cornea* 1988; 7: 19-29.
7. Donnemfield ED [et al.]. Corneal thinning in macular corneal dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1986; 101: 112-3.
8. Yang CJ, SundarRaj N, Thonar EJ [et al.]. Immunohistochemical evidence of heterogeneity in macular corneal dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1988; 106: 65-71.
9. Kim HS, Yoon SK [et al.]. Bigh3 gene mutations and rapid detection in Korean patients with corneal dystrophy. *Cornea* 2001; 20: 844-849.

10. Folberg R, Alfonso E, Croxatto JO [et al.]. Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits. A study of these families. *Ophthalmology* 1988; 95: 46-51.
11. Malbran ES. Corneal dystrophies: a clinical, pathological, and surgical approach. 28 Edward Jackson Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 1972; 74: 771-809.
12. Malbran ES, Fernández-Meijide RE, Croxatto JO. Atypical corneal dystrophy with stromal amyloid deposits. *Cornea* 1988; 7: 210-213.
13. Korvatska E [et al.]. On the role of kerato-epithelin in the pathogenesis of 5q31-linked corneal dystrophies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 2213-2219.
14. Klintworth GK. Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128: 747-754.
15. Hirst LW, Waring GO. Clinical specular microscopy of the posterior polymorphous endothelial dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1983; 95:143-155.
16. McCartney AC, Kirkness CM. Comparison between posterior polymorphous dystrophy and congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Eye* 1988; 2: 63-70.
17. Rodrigues MM [et al.]. Epithelization of the corneal endothelium in posterior polymorphous dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980; 19: 832-835.
18. Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv. Ophthalmol.* 1978; 23: 147-168.
19. Hogan MJ, Wood I, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. 29th Sanford Gifford Memorial lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 1974; 78: 363-383.
20. Mustonen RK [et al.]. In vivo confocal microscopy of Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea* 1998; 17: 493-503.
21. Abbott RL, Fine M, Guillet E. Long-term changes in corneal endothelium following penetrating keratoplasty: a specular microscopic study. *Ophthalmology* 1983; 90: 676-685.
22. Seitzman GD, Gottsch JD, Stark WJ. Cataract surgery in patients with Fuchs' corneal dystrophy: expanding recommendations for cataract surgery without simultaneous keratoplasty. *Ophthalmology* 2005; 112: 441-446.
23. Duke-Elder S. *System of ophthalmology*. St. Louis: Mosby, 1963, v. 3.