

11234



**INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA  
"FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA"**

---

---

**DEPARTAMENTO DE GENETICA  
DEPARTAMENTO DE CORNEA**

**ESTUDIO CLINICO OFTALMOLOGICO Y GENETICO  
DE LAS DISTROFIAS CORNEALES**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA**

**P R E S E N T A :  
DRA. GLORIA STELLA RENGIFO SOLIS**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. MARIA OFELIA NIÑO DE RIVERA OYARZABAL**



**MÉXICO, D.F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**Dr. ENRIQUE GRAUE WIECHERS**  
Profesor Titular del Curso

SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**Dra. MARIA OFELIA NIÑO DE RIVERA OYARZÁBAL**  
Directora de Tesis

**Dra. CLAUDIA MURILLO CORREA**  
Jefe de Enseñanza



INSTITUTO DE  
OFTALMOLOGIA  
FUNDACION CONDE DE VALENCIANA  
JEFATURA DE ENSEÑANZA  
Chimalpopoca 14 México 8, D. F.,  
Cal. Obrera

**ESTUDIO CLÍNICO OFTALMOLÓGICO Y GENÉTICO DE LAS DISTROFIAS  
CORNEALES**

## ÍNDICE

1. Resumen.
2. Antecedentes Generales.
3. Antecedentes Directos.
4. Justificación.
5. Objetivos Generales.
6. Objetivos Específicos.
7. Material y métodos.
8. Criterios de Inclusión.
9. Criterios de exclusión.
10. Criterios de eliminación.
11. Resultados.
12. Discusión.
13. Conclusiones.
14. Perspectivas
15. Tablas y Gráficos.
16. Referencias.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la doctora Ofelia Niño de Rivera, por su entusiasta y decidida participación y orientación; sin los que no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A los doctores : Raúl Suárez Sánchez y Enrique Graue Wiechers, por sus enseñanzas, su tiempo, y disposición para guiarme en este proyecto.

Al Doctor Celis Quintal , quien con la mejor disposición, colaboró en la parte estadística, gracias por su apoyo oportuno.

Al señor José Luis Ortiz por su valiosa colaboración en el diseño, y la elaboración de los gráficos y tablas.

## DEDICATORIA

A Dios, fuente de todo conocimiento.

A mis padres y hermanos, por su amor, su apoyo incondicional y esa presencia que nunca faltó, siendo ellos mi mayor motivación .

A mis maestros : por la confianza depositada en mí, por sus enseñanzas y su tiempo y sobre todo por formarme para ejercer con dignidad mi profesión.

A Teo: cuyo amor y ejemplo de tenacidad y fé en sí mismo, fueron y serán siempre mi inspiración.

A Marina y Adriana: sin cuyo cariño y apoyo, no hubiera sido posible sobrellevar las dificultades del camino.

A mis compañeros de quienes aprendí mucho no solo en el aspecto académico, sino en lo personal, gracias por su afecto y amistad.

## RESUMEN

Se define como distrofia corneal a una lesión, la cual es bilateral, progresiva, generalmente central y que se manifiesta después del nacimiento, no es de carácter inflamatorio, ni asociada a enfermedad sistémica. Las distrofias corneales están determinadas genéticamente, presentando la mayoría un patrón de herencia mendeliano. Se clasifican anatómicamente en: distrofias anteriores: que comprometen el epitelio, la membrana basal y la capa de Bowman; estromales; pre Descemet y posteriores o endoteliales. Actualmente se han identificado varios cromosomas asociados a distrofias corneales específicas, y mutaciones en sus genes se sabe son los responsables de algunas de ellas.(2) Así algunas distrofias que previamente se creyó eran entidades clínico patológicas distintas están íntimamente relacionadas a nivel molecular produciendo diferentes fenotipos es decir que pueden ser causadas por diferentes mutaciones en el mismo gen. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19). Con estos nuevos hallazgos y el aporte de la biología molecular, se ha planteado la reclasificación de las distrofias, tomando en cuenta además del fenotipo los aspectos genotípicos de este grupo de alteraciones. Los dos abordajes no son excluyentes mutuamente y el fenotípico, basado en la evaluación de las características clínicas y estructurales aunado al conocimiento molecular de estas alteraciones, ha proporcionado una mejor comprensión sobre estas enfermedades.

El objetivo general de este trabajo fue conocer el comportamiento clínico y genético de las distrofias corneales en la población atendida en el Instituto, para lo cual se diseñó un estudio retrospectivo y observacional. Con dos fases: la primera en la que se revisaron los expedientes de los pacientes del servicio de córnea con diagnóstico de distrofia corneal (casos índice), durante el período comprendido entre enero de 1992 y diciembre del 2002, se localizó y se actualizó el expediente clínico y el examen oftalmológico completo, realizándose además: microscopía especular, confirmación del diagnóstico por uno de los asesores, y completada esta primera etapa se envió a los pacientes al departamento de

Genética con la hoja de recolección de datos (fenotipo) en donde se les practicó su historia clínica genética completa, y análisis del árbol genealógico; de igual manera a los familiares se les practicó su valoración oftalmológica completa y a aquellos en quienes se encontró la patología se realizó el mismo procedimiento antes descrito para los casos índice.

Resultados: se incluyeron en el estudio 129 individuos, de estos 15 correspondieron a casos índice(11.62%), 114 familiares valorados; de estos últimos 8 estuvieron afectados(6.2% del total). La edad de la población osciló entre 2 y 86 años con un promedio de 43.3 años, el promedio de edad de familiares fue de 31.5 y el de los casos índice de 50.4% y de 46.2 años para los familiares afectados. En cuanto al sexo predominó el femenino tanto entre los casos índice como entre los familiares con 10 y 5 casos respectivamente. La mayor frecuencia fue para la distrofia de Fuchs con 8 casos, seguida de la distrofia lattice y de Avellino, (3 casos) y finalmente la endotelial congénita hereditaria y polimorfa posterior, (con 2 casos cada una ). Entre los casos índice la distribución por sexo estuvo así : fuchs' 87.5% femeninos, lattice y Avellino 66.6 % femeninos y en el grupo de distrofia polimorfa posterior y endotelial congénita hereditaria no hubo diferencia significativa en cuanto a sexo. En cuanto al tipo de presentación se refiere solo se encontraron dos formas familiares, que correspondieron a distrofia de lattice. La agudeza visual promedio entre los casos índice fue de 20/100. Hubo síntomas comunes a varias distrofias, los principales fueron : visión borrosa(86.9%), disminución de agudeza visual (78.2%) y ardor (47.8%); los signos clínicos fueron similares para pacientes con el mismo tipo de distrofia, pero no lo fue la severidad de presentación de los mismos.

Discusión : nuestro estudio mostró una alta frecuencia de distrofia de fuchs' en población mexicana, con mayor incidencia en sexo femenino , similar a lo encontrado en estudios previos en otras ciudades occidentales, siguiéndole en su orden la distrofia lattice. Aunque la muestra es pequeña nuestros resultados son similares a otros reportados previamente. Las características clínicas de las distrofias varían entre familiares afectados y en algunos casos hubo manifestaciones simultáneas de más de una distrofia y síntomas comunes esto

podemos atribuirlo a que varias distrofias se deben a mutaciones diferentes en un mismo gen, por lo cual agrupamos los tipos encontrados de estas en tres grupos: a) distrofia de fuchs', b) distrofia lattice - Avellino, y c) distrofia endotelial congénita hereditaria - polimorfa posterior, como lo vemos en nuestros antecedentes. Creemos que la baja incidencia de presentación familiar (solo 2 casos) se debe a que el promedio de edad de los familiares no rebasa el promedio de edad en que inician las manifestaciones clínicas, dado que la edad promedio de los familiares valorados fue de 31.5 lo que es menor a la edad de los casos índice cuyo promedio fue de 50.4 y a la de los familiares afectados de 46.2

Conclusión: Los resultados encontrados son comparables a estudios previos en otras poblaciones. Para la población estudiada la distrofia de fuchs' y la distrofia endotelial congénita hereditaria- polimorfa posterior son las más frecuentes. En cuanto al sexo el más afectado fue el femenino tanto en distrofia de fuchs' como en el grupo de distrofia lattice - Avellino y no hubo diferencia estadísticamente significativa para el grupo de distrofia endotelial congénita hereditaria -polimorfa posterior. Fueron síntomas comunes a todas las distrofias: visión borrosa, disminución de la agudeza visual, ardor, lagrimeo y fotofobia. Solo hubo dos casos de presentación familiar que correspondieron a la distrofia de lattice, se considera que esto se debe a que la edad promedio de los familiares estudiados no rebasa la edad de inicio de las manifestaciones clínicas para los diferentes tipos de distrofia hallados. Es necesario ampliar la muestra para realizar estudios familiares más completos y determinar así con certeza, en población mexicana la frecuencia de casos esporádicos y familiares.

## ANTECEDENTES GENERALES

La córnea es el tejido transparente, avascular y de forma esférica que está localizado en la parte anterior del ojo. Su superficie anterior está cubierta por la película lagrimal, y la superficie posterior está directamente bañada por el humor acuoso. La córnea se continúa con la esclera y la conjuntiva; la zona de transición entre la córnea y la esclera es muy vascularizada y se denomina limbo, este contiene células pluripotenciales que son responsables de la diferenciación del epitelio corneal. La forma de la parte anterior de la córnea es convexa y esférica es decir el radio de curvatura no es constante en toda la superficie, el centro es más alto que la periferia. En los 3 mm centrales (zona óptica), el radio de curvatura está entre 7.5 y 8.0mm haciendo la superficie casi esférica. La córnea periférica es menos curva. En el adulto la córnea mide de 11 a 12mm en sentido horizontal y de 9 a 11 en sentido vertical, su grosor central es de 0.50 mm y se incrementa gradualmente hacia la periferia donde es de 0.7mm. La superficie corneal posterior es casi esférica y su radio de curvatura es de 6.8mm, así el poder de refracción de la superficie anterior de la córnea es de + 48.8 dioptrías y el de la superficie posterior de 5.8 dioptrías, por lo que el poder refractivo neto es de 43 dioptrías, o sea el 70% del poder refractivo total del ojo.

Las propiedades ópticas de la córnea están determinadas por: la transparencia, la homogeneidad de la superficie, su contorno o diámetro y el índice refractivo.

Microscópicamente la córnea está formada de 3 capas celulares diferentes y dos interfases. Las capas son: epitelio, estroma y endotelio y las interfases: membranas de Bowman y Descemet.

**Epitelio:** se continúa con el epitelio conjuntival y junto a este forma la superficie ocular. El epitelio corneal es escamoso estratificado no queratinizado, tiene un grosor de 50µm, es decir un 10% del grosor de la córnea, consta de 5 a 6 capas, con 3 tipos diferentes de células: 2 a 3 capas de células superficiales, 2 a 3 capas

de células aladas y una monocapa de células basales, estas últimas unen a la membrana basal adyacente a la membrana de Bowman y son las únicas que tienen actividad proliferativa produciendo células hijas que emergen a la superficie de la córnea en forma gradual; estas células hijas se diferencian en células aladas y subsecuentemente en células superficiales. El epitelio corneal es una barrera externa contra el daño causado por diversos agentes y la invasión de microorganismos.

El epitelio tiene además una membrana basal localizada entre el epitelio y el estroma subyacente, con un grosor de 40 a 60 micras y compuesta por la lámina lúcida adyacente a la membrana celular y lámina densa, los principales componentes de esta membrana son la colágena tipo IV y la laminina. La membrana basal epitelial aporta una matriz mediante la cual las células pueden migrar adecuadamente, por lo que juega un papel importante en la cicatrización epitelial.

**Membrana de Bowman:** es una zona acelular en la interfase entre el epitelio corneal y el estroma. No es en realidad una membrana sino una simple condensación de fibras de colágeno y proteoglicanos. Tiene un grosor de 12 $\mu$ , compuesta de colágena tipo I y III. Se considera que es la porción anterior del estroma corneal. Las fibras de colágena de la capa de Bowman son sintetizadas y secretadas por los queratocitos estromales, lo que le da continuidad a estas capas. No se conoce bien la función de la membrana de Bowman.

**Estroma:** constituye aproximadamente el 90% de la córnea, consta de fibras de colágeno, células del estroma y sustancia fundamental. El 78% es agua. Las fibrillas de colágeno corresponden al 80% del peso seco de la córnea, la sustancia fundamental al 15% y los elementos celulares solo al 5%. Las principales propiedades de la córnea están determinadas por las características anatómicas y bioquímicas del estroma, aunque también contribuye a la transparencia el endotelio.

La colágena del estroma es principalmente de tipo I, y en menor cantidad contiene tipos III, V y IV. Las fibras de colágeno en el estroma son extremadamente uniformes en diámetro, así también lo es la distancia entre las fibras; este ordenamiento regular contribuye a la transparencia corneal. En el estroma las fibras de colágena forman alrededor de 300 lamelas cada una corre paralela a la superficie de la córnea de limbo a limbo, varios glucosaminoglicanos están presentes entre las fibras de colágena y se unen a las proteínas formando proteoglicanos. El glucosaminoglicano mas abundante en la córnea es el queratan sulfato(65%), el resto esta compuesto por condroitin y dermatan sulfato. Los glucosaminoglicanos tienen la capacidad de absorber y retener grandes cantidades de agua. Aunque la regulación de la hidratación es mantenida principalmente por la función de la bomba endotelial, también es el resultado de varios factores que incluyen la barrera epitelial, evaporación en la superficie, presión intraocular y presión de hinchazón estromal. Los glucosaminoglicanos juegan un rol significativo en este proceso homeostático. Los componentes celulares en el estroma son los queratocitos, esparcidos entre las lamelas y unidos por uniones "junction" y elaboran colágena y matriz extracelular del estroma. En respuesta a la lesión del estroma los queratinocitos se transforman en fibroblastos y emigran a la zona de la herida contribuyendo a la cicatrización mediante proliferación y formación de colágena. El queratocito puede producir abundante lámina basal en la distrofia endotelial y en otros procesos patológicos pueden aparecer inclusiones, por ejemplo gotitas de lípidos. Los queratocitos acumulan diferentes productos metabólicos en numerosos trastornos. En el estroma normal también se encuentran otras células como: leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos entre las láminas de colágena.

**Membrana de Descemet:** es una lámina basal densa producida por el endotelio, con un grosor aproximado de 10µm, por microscopía electrónica se ha observado que se compone de una zona anterior en banda y una posterior homogénea. La zona anterior se produce in útero a los 4 meses de gestación y la posterior se forma después del nacimiento y aumenta su grosor con la edad. Contiene

colágena tipo IV y tipo VIII y fibronectina. En la distrofia de Fuchs se ha encontrado depósito atípico de colágena en la parte posterior. Clínicamente las fibras de colágena no se continúan con la membrana de Descemet, como normalmente ocurre con la membrana de Bowman. Esta fuertemente adherida a la parte posterior del estroma y refleja los cambios producidos en este como pliegues cuando hay edema.

**Endotelio:** capa única de células hexagonales, que cubre la superficie posterior de la Descemet, en forma homogénea; esta formado por células muy uniformes, lo cual se ha demostrado por microscopia especular. No hay actividad mitótica en el endotelio después del nacimiento. La densidad celular normal en un adulto es de 3500 células por  $\text{mm}^2$ . La variabilidad en cuanto al área se llama polimegatismo. La hexagonalidad normal debe estar entre un 70 a 80% de las células. Después de traumatismos las células endoteliales se deslizan sobre la zona lesionada, actuando como elemento reparador que fabrica nueva Descemet, allí donde no existía. En casos de daño endotelial el valor de hexagonalidad se disminuye y el área celular aumenta. Las alteraciones en la hexagonalidad se llaman pleomorfismo. Por sus complejas uniones el endotelio es una barrera al humor acuoso impidiendo así el edema estromal, esta es su principal función. El endotelio tiene un sistema de transporte de iones que contrarresta la penetración acuosa en el estroma corneal.

Cualquiera de estas o en algunas ocasiones varias de ellas se pueden afectar en las distrofias lo cual dependerá del gen mutado, la proteína producida por el mismo y las células en las que se expresen dichos genes.(73)

## **ANTECEDENTES DIRECTOS**

El término distrofia corneal se usa para definir un desorden primario, hereditario, bilateral que afecta la transparencia de la córnea o la refracción. Estos desordenes pueden o no alterar la visión. En el pasado se decía ser de inicio temprano, simétrica axialmente, lentamente progresiva o estacionaria, la córnea debería estar libre de vascularización y no asociada con enfermedad sistémica. Pero hay excepciones a cada una de estas características en condiciones que son generalmente aceptadas como distrofias corneales. El término distrofias corneales se refiere a un grupo de enfermedades corneales, genéticamente determinadas. La mayoría de ellas presentan un patrón de herencia mendeliano, con diversidad fenotípica y un grado variable de penetrancia.(74) De acuerdo a esto, se han reportado distrofias de Meesmann y lattice asimétricas y aún unilaterales, y la vascularización que es una característica de queratitis autosómica dominante y eventualmente, una característica de la distrofia gelatinosa en gota. La distrofia de Fuchs es de inicio tardío, y la distrofia corneal lattice tipo II es una manifestación de una polineuropatía amiloide sistémica. La distrofia macular se acompaña de alteraciones de antígenos séricos para el queratan sulfato, implicando compromiso extraocular. (2) Se sabe que las distrofias corneales son el resultado de un defecto congénito que frecuentemente no se hace evidente clínicamente hasta la edad adulta temprana. Excepto para la distrofia macular, la variedad de distrofias involucran una sola capa de la córnea. Las características biomicroscópicas e histopatológicas generalmente proporcionan un diagnóstico preciso. En general cada distrofia exhibe una característica histopatológica propia, sin embargo la expresión del defecto genético puede resultar en variaciones en la historia natural de la distrofia, lo que se traduce en un gran reto diagnóstico. (4)

Las distrofias corneales se han clasificado tradicionalmente con respecto a la capa de la córnea involucrada, pero sabemos ahora que esto no refleja la patobiología y etiología subyacentes. Hasta 1997, el diagnóstico se basó únicamente en las características clínicas e histopatológicas.

Sin embargo en numerosas formas atípicas, el análisis histopatológico con frecuencia causaba un diagnóstico ambiguo, por lo que éstas formas permanecieron sin clasificar o mal diagnosticadas.

Los genes que causan distrofias corneales no sindromáticas han sido mapeados en los cromosomas 1p,5q, 9q,10q,12q,16q,17p, y 20p, Xq. (1,19 )

En la actualidad el estudio molecular contribuye enormemente a precisar y refinar el diagnóstico de distrofias corneales, en especial en los casos atípicos. (2,49)

Actualmente se han identificado diferentes cromosomas que se han asociado a distrofias corneales específicas, y mutaciones en varios genes se sabe actualmente que son las responsables de algunas de ellas.(2) Así algunas distrofias que previamente se creyó eran entidades clínico patológicas distintas en realidad están íntimamente relacionadas a nivel molecular es decir diferentes fenotipos pueden ser causados por diferentes mutaciones en el mismo gen.(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19) ver tabla 1. Con estos nuevos hallazgos y el aporte del desarrollo en este campo, se ha planteado la reclasificación de las distrofias, tomando en cuenta además de los aspectos fenotípicos de este grupo de alteraciones, las características genotípicas que las mismas presentan. Los dos abordajes no son excluyentes mutuamente y el fenotípico, basado en la evaluación de las características clínicas y estructurales aunado al conocimiento molecular de estas alteraciones, proporciona una mejor comprensión sobre estas enfermedades.

Las distrofias corneales se han clasificado clínicamente según el compromiso anatómico de las diferentes capas de la córnea en:

- **ANTERIORES:** involucran el epitelio corneal, en ocasiones ,la membrana basal del epitelio y la membrana de Bowman.
- **ESTROMALES:** inician en la porción superficial del estroma y pueden extenderse mas posteriormente, en su evolución.

- **DISTROFIAS PRE-DESCEMET:** esta categoría abarca varios y raros subgrupos: Córnea Farinata, Distrofia de Grayson Wilbrandt, Distrofia Filiforme Profunda. Son generalmente compatibles con buena agudeza visual y confort y su patrón hereditario no siempre es evidente.
- **DISTROFIAS POSTERIORES O ENDOTELIALES:** que agrupan a la distrofia de Fuchs, Endotelial Congénita Hereditaria y Polimorfa Posterior.

**TABLA No. 1 CORRELACIÓN FENOTIPO/ GENOTIPO EN DISTROFIAS CORNEALES**

DISTROFIA	PATRON HEREDITARIO	LOCUS/GEN	PROTEÍNA	MUTACION
DISTROFIA DE MESSMAN	AD	Gen KRT3,KRT12. 12q13,17q12	Queratina	Glu509Lys
				Val143Leu
				Arg135Gly
				Arg135 Ile
				Tyr429Asp
				Leu140Arg
DISTROFIA DE STOCKER-HOLT	AD	Gen KRT12. 17q12	Queratina	Arg19Ile
DISTROFIA GRANULAR TIPO I	AD	Gen BIGH3. 5q31		Arg555Trp
DISTROFIA GRANULAR TIPO II	AD	Gen BIGH3. 5q31		Arg124His
DISTROFIA LATTICE TIPO I	AD	Gen BIGH3. 5q31	Amiloide	Arg124Cys
				Ala546Asp
				Pro551Gln
				Leu518Pro
DISTROFIA LATTICE TIPO II	AD	9q34	Gelsolina	ASP187ASN
				Asp187Tyr
DISTROFIA LATTICE TIPO IIIA	AD	Gen BIGH3. 5q31	Amiloide	Pro501Thr
				Ala622His
				His626Ala
DISTROFIA LATTICE TIPO IIIA – LIKE	AD	Gen BIGH3. 5q31	Amiloide	Ser538Cys
DISTROFIA LATTICE TIPO IV	AD	Gen BIGH3. 5q31	Amiloide	Leu527Arg
DISTROFIA AVELLINO	AD	Gen BIGH3	Amiloide	Arg124His
DISTROFIA DE THIEL- BEHNKE	AD	Gen BIGH3. 5q31	Amiloide	Arg124Leu
				Arg555Gln
<b>CORNEA FARINATA Y DISTROFIA FILIFORME PROFUNDA</b>	Ligada a X	Gen STS. Xp22.32	Sulfatasa esteroide	Trp372Arg

				Cys446Tyr
				Ser341Leu
				Trp372Pro
				His44Arg
DISTROFIA CRISTALINA CENTRAL	AD	1p34,1-p36	Fosfolípidos y Colesterol	
DISTROFIA DE THIEL-BEHNKE	AD	10q23-q24		
DISTROFIA MACULAR TIPO I	AR	16q21		
DISTROFIA MACULAR TIPO IA	AR	16q21		
DISTROFIA MACULAR TIPO II	AR	16q21		
DISTROFIA ENDOTELIAL CONGÉNITA HEREDITARIA TIPO I	AD	20p		
DISTROFIA ENDOTELIAL CONGÉNITA HEREDITARIA TIPO II	AR	20tel		
DISTROFIA POLIMORFA POSTERIOR	AD	20q11		

### DISTROFIAS ANTERIORES:

Las distrofias corneales de la membrana basal anterior o de la membrana basal epitelial son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por dolor, erosiones recurrentes y bilaterales de la córnea, que a menudo provocan disminución de la agudeza visual. La distrofia de la membrana basal anterior es la más común. Se ha denominado también distrofia en mapa-puntos –huellas dactilares o distrofia microquística de Cogan, con el fin de resaltar los microquistes de color blanco crema observados en ocasiones en esta alteración. (20) Desde el punto de vista histológico, la distrofia de la membrana basal anterior esta causada por una anomalía en la producción, la maduración y la renovación de las células epiteliales, lo que origina una membrana basal con mal funcionamiento de los complejos de adherencia, los hemidesmosomas y las fibras de anclaje. Esto puede conducir a la reduplicación de las células epiteliales con formación de capas superpuestas de la membrana basal, el cuadro clínico puede ser asimétrico.

***Distrofia epitelial juvenil de Meesmann. En huella de dedo o mapa.*** Frecuentemente es asintomática y se detecta ocasionalmente en un examen

oftalmológico de rutina. (21). Se manifiesta en la infancia. Clínicamente la enfermedad se caracteriza por opacidades corneales como puntos y vesículas intraepiteliales, que pueden visualizarse por retroiluminación, con erosiones recurrentes punteadas que pueden producir sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, blefaroespasma y fotofobia. La visión con frecuencia no está afectada. Los quistes intraepiteliales de tamaño y forma uniforme se ven en la fisura interpalpebral como opacidades punteadas claras a blanco grisáceas vistas a la iluminación directa y como vesículas claras y esféricas por retroiluminación. El examen histológico revela que todas las anomalías están limitadas al epitelio mostrando un epitelio irregularmente engrosado y queratinocitos vacuolados.(22) Puede haber engrosamiento de la membrana basal epitelial sin anomalías de la capa de Bowman. La característica patognomónica es la acumulación de quistes intraepiteliales de material celular degenerado y membrana basal como detritus, compuestos de un material electrodensito de composición desconocida. La densidad de los quistes aumenta en las capas más superficiales del epitelio. (21). Los hallazgos por microscopía electrónica se han descrito como colecciones de material fibrogranular (sustancia peculiar) dentro del citoplasma de los queratocitos(Fine y cols.,1977; Kuwara y Ciccarelli, 1964;Stocker y Holt, 1955). Los síntomas relacionados a la distrofia de Meesmann son moderados o inexistentes. Debido a que los hallazgos histopatológicos son limitados al epitelio corneal, y los microquistes individualmente son pequeños, la superficie corneal es homogénea. Generalmente no requieren intervención quirúrgica. Se sabe que el patrón de transmisión es autosómico dominante, con probable penetrancia incompleta o inicio tardío de la expresión fenotípica.(21) Estudios previos en ratones mediante ingeniería genética han demostrado que una red de filamentos intactos de queratinas 3 y 12, denominadas respectivamente como, K3 y K12 es esencial para mantener la integridad estructural en el epitelio corneal. Se encontró que estos ratones que carecían de un gen funcional K12 tenían un epitelio corneal extremadamente frágil, que se podía remover simplemente por barrido de la superficie corneal con micro esponjas. Estudios moleculares subsecuentes en humanos han mostrado que la distrofia de Meesmann es causada por mutaciones

específicas en los genes para queratina K3 y K12 (Irvine y cols 1997). Las mallas de queratina de los queratinocitos corneales están menos fuertemente ligados que los filamentos de queratina de otros epitelios estratificados (Kao y cols, 1996). Los genes para queratina K3 y K12 son expresados específicamente por los queratinocitos dentro de todas las capas del epitelio central de la córnea adulta y se les considera marcadores de diferenciación corneal avanzada (Rodríguez y cols 1987). Se ha demostrado que las mutaciones en estos genes producen alteraciones en el ensamblaje de los filamentos de la queratina, lo que resulta en agregados intracelulares de queratina. La organización del gen humano K12 (KRT1) y su secuencia genómica parcial ya se ha reportado (Nishida y cols, 1997). El gen fue mapeado en el cromosoma 17 q12 por Fish. Corden y cols reportan la secuencia genómica completa del gen K12 y demuestran el rol de este sistema gen proteína en la patogénesis molecular de la distrofia corneal de Meesmann. (22) Actualmente se ha mapeado el gen para la queratina tipo I en el cromosoma 17q12 y para la queratina tipo II en el cromosoma 12q13. (22,23)

### **Distrofias de la capa de Bowman:**

Afecta la capa de Bowman, generalmente es bilateral, simétrica y evidente entre la primera y segunda década de la vida. Es considerada por algunos autores como una variante de la distrofia granular, superficial. Se asocia a erosiones recurrentes dolorosas que aparecen en la niñez y llevan a pérdida temprana de la visión. Con el tiempo los paciente desarrollan cicatrices de la superficie e irregularidad del epitelio corneal con astigmatismo. A la biomicroscopía, hay un epitelio irregular con opacidades grises en parches en la capa de Bowman con un patrón reticulado y opacidad estromal superficial difusa. La patogénesis puede ser la fragmentación de las fibras colágenas de la capa de Bowman y las lesiones epiteliales pueden ocurrir secundariamente. La destrucción de la capa de Bowman y su reemplazo por material fibrilar son los cambios que definen a esta entidad y la distinguen de las otras distrofias. La irregularidad de la superficie corneal produce astigmatismo. Las erosiones corneales recurrentes se hacen menos frecuentes con el tiempo en

la medida en que la membrana de Bowman es reemplazada por tejido cicatrizal. El trasplante o la queratectomía pueden ser útiles pero la distrofia puede recurrir. El gen de crecimiento Beta Inducido o  $\beta$ ig-h3 fue clonado por primera vez por Skonier y cols, Munier y cols. El gen fue mapeado en el cromosoma 5q31 y se expresa casi exclusivamente en el epitelio corneal, aunque se ha encontrado en la piel o en la matriz de muchos tejidos conectivos y se le considera ligado a la función de estos tejidos. No se conoce como las mutaciones en esta proteína alteran la función normal de la córnea y resultan en depósitos anormales (11). Este gen tiene mas de 17 exones que codifican para una proteína única que se ha denotado como queratoepitelina. Aunque la función de la queratoepitelina es desconocida, su secuencia sugiere un rol potencial de la adhesión celular.(2,9) La queratoepitelina es expresada preferentemente en el epitelio corneal y en menor cantidad por otras células corneales. Es secretada por el epitelio y esta presente en el estroma normal, ligada en forma covalente con la colágena tipo IV. El estudio de las mutaciones puntuales de este gen, en pacientes con estas distrofias ha mostrado variabilidad fenotípica. Se ha encontrado que mutaciones en el gen transformador de crecimiento  $\beta$  inducido o *BIGH3* o *TGF1*, ocurren en muchas distrofias corneales fenotípicamente diferentes (distrofia granular tipo I, II, III; distrofia lattice tipos I ,III A y IV y en distrofia de Thiel Behnke), evidencias de laboratorio sugieren que los fenotipos dependen de la mutación específica en el gen BIGH3. El producto proteico anormal se deposita en la córnea en estas entidades aparentemente distintas y dependiendo de la mutación se acumula en forma de bastones, estructuras cristaloides, amiloides o una combinación de cuerpos con forma de bastón con amiloide o fibras rizadas. La apariencia de las opacidades depende de la localización y naturaleza de los depósitos corneales y esto es presumiblemente influenciada por la estructura tridimensional de la proteína mutante. Los pacientes homocigotos desarrollan una forma más severa de distrofias con grandes opacidades corneales. Se reportan varias mutaciones heterocigotas en el gen, en los codones 555 y 124. La mutación R124L en familias con distrofia de Reis – Bücklers o distrofia corneal de la capa de Bowman tipo I ; y la mutación R555Q para la distrofia de Thiel-Behnke o distrofia de la capa

de Bowman tipo II ; R555W para distrofia granular clásica y R124H en distrofia de Avellino. (1,2,3,5,7,9,10,11,12,13,14,24) Son reconocidas las similitudes entre las distrofias de Reis-Bücklers y Thiel-Behnke; KÜchle y cols han demostrado que la mayoría de distrofias corneales de la membrana basal tipo I o Reis-Bücklers , son en la actualidad descripciones de distrofias tipo II o de Thiel- Behnke que al parecer son mas comunes que la tipo I. Por lo que ellos sugieren que los hallazgos de microscopía electrónica proporcionan una mayor confiabilidad que la diferenciación por las características clínicas solamente permitiendo diferenciar entre CDBI y CDBII y también proporciona información útil en la distrofia de Avellino donde los depósitos amiloides son enmascarados por agregados granulares.(9,25) Debido a la confusión existente en la literatura acerca del diagnostico de la distrofia corneal de Reis-Bücklers, KÜchle y cols intentan aclarar este punto. La distrofia de la capa de Bowman tipo I,( conocida como CDBI)fue descrita como una distrofia geográfica o forma original de distrofia de Reis-Bücklers descrita en Alemania, o variante superficial de distrofia granular; la distrofia de Bowman tipo II (CDB2) fue denotada como distrofia en panal de abejas, o distrofia de Thiel-Behnke. Hay una fuerte correlación fenotipo : genotipo entre CDBI(R124L) y CDBII(R555Q). Se piensa que estas distrofias son entidades distintas debido a que los depósitos corneales son diferentes ultraestructuralmente en cada forma; CDBI se caracteriza por cuerpos en forma de vara y CDBII por fibras rizadas. En contraste con la distrofia granular clásica, la CDBI (mutación R124L ) se caracteriza por empeoramiento de la agudeza visual a edad temprana(adolescentes), necesidad de intervención quirúrgica rápida y abundantes lesiones que tienden a permanecer superficiales, recurrencia temprana después de queratoplastía( menor a 7 años) y los hallazgos histopatológicos y ultra estructurales. (10,25,26). El análisis del gen TGFBI es esencial para diagnosticar o confirmar una distrofia en particular pero también desde otro punto de vista es importante para la elección del manejo terapéutico.(9) El reconocimiento de esta distrofia es importante debido a que la queratoplastía penetrante no debe realizarse como un procedimiento inicial, en realidad la queratoplastía corre el riesgo de rechazo y de recurrencia en las capas

profundas. Debido a que los depósitos son superficiales, la queratectomía superficial con excímer láser es el tratamiento de elección para esta distrofia. (26)

### **DISTROFIAS ESTROMALES:**

Son enfermedades que afectan la superficie central, o las capas profundas del estroma. La mayoría muestran un patrón de herencia autosómico dominante y aparecen en las primeras décadas de la vida. Ver tabla No. 2.

***Distrofia Gelatinosa.*** Es la manifestación clínica de una amiloidosis primaria localizada en la córnea.(27,28,30). Es un desorden familiar con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se describió por primera vez en el Japón, siendo la mayoría de los reportes provenientes de este país y esporádicamente de E.U., África, Europa y el cercano Oriente. Se presenta en la segunda o tercera década de la vida, con síntomas de lagrimeo bilateral, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo y visión borrosa. En estadios tempranos de la enfermedad, se observan lesiones blanco amarillentas, subepiteliales, nodulares, en la córnea central, las cuales más tarde coalescen tomando el aspecto de mora. Las lesiones frecuentemente involucran el epitelio y el estroma anterior. Los estudios histopatológicos han mostrado amiloide interpuesto entre el epitelio y la capa de Bowman así como también depósitos fusiformes en el estroma profundo, similares a distrofia lattice. La enfermedad moderada muestra discretos depósitos amorfos subepiteliales de material amiloide en la córnea central. El epitelio subyacente a los depósitos se observa moderadamente atrófico y la capa de Bowman detrás de los depósitos esta rota. Se encuentra fibrosis focal mas evidente en el estroma superficial y en algunos casos neovascularización superficial y cicatrización. También se han observado en la forma moderada variaciones en el fenotipo lo que sugiere una penetrancia variable. En la forma severa, capas de depósitos amiloides se observan intra y subepiteliales y en el estroma superficial placas de colágeno vascularizado remplazan los dos tercios anteriores del estroma corneal y

envuelven los depósitos amiloides. Se puede observar neovascularización estromal anterior en la base de los depósitos, donde también se ven agregados de linfocitos y células plasmáticas. La microscopía electrónica de estas áreas muestra asés de colágeno dispuestos en forma irregular, rodeando los depósitos de amiloide, y células epiteliales degeneradas sobre los depósitos subepiteliales. Se ha demostrado que los depósitos amiloides inducen una respuesta inflamatoria crónica, incluyendo reacción de células gigantes a cuerpo extraño con cicatrización corneal subsecuente. Por lo tanto la presencia de la placa de colágeno se presume es debida a la larga evolución de la enfermedad. En general la naturaleza y origen de los depósitos amiloides permanece controversial en la distrofia gelatinosa. (27)

El hallazgo mas significativo en la distrofia gelatinosa es la excepcional permeabilidad del epitelio, que se demostró tanto en la córnea central con depósitos, como en la periférica libre de ellos. La forma irregular de las células epiteliales podría ser explicado como resultado del abultamiento causado por el depósito de material gelatinoso subepitelial. (28) La recurrencia de la enfermedad en el trasplante es común y especialmente subepitelial. Suhui y cols opinan que el epitelio corneal podría ser el origen del amiloide. (26) En un estudio de Atsuyoshi se demostró que la distrofia gelatinosa no es causada por mutación en el gen *βig-h3* como en otras distrofias caracterizadas por depósito de amiloide.(33) Estudios genéticos recientes de familias en Japón identificaron el gen responsable para la distrofia gelatinosa como M1S1 en el cromosoma 1p. El análisis de las mutaciones en distrofia gelatinosa reveló que hay cuatro mutaciones deletéreas en la proteína M1S1, siendo la mutación Q118X la mas común(82.5%) de los casos examinados. La proteína M1S1 es un marcador pancreático de cáncer cuyo rol común en epitelio corneal aun se desconoce. Sin embargo parece probable que la gran anomalía de los bordes intercelulares en las células epiteliales con distrofia gelatinosa sean un efecto directo del producto anormal MISI(28). No se conoce como es que podría provocar este efecto. Algunos estudios sugieren que el incremento en la permeabilidad epitelial se debe a que este producto anormal compromete el funcionamiento normal de las células epiteliales. (28,29,30,31)

Aunque la queratoplastía lamelar o penetrante es el único tratamiento para la rehabilitación visual, los ojos sometidos a ellas se complican con frecuencia con recurrencia de la enfermedad, por lo que los pacientes requieren múltiples cirugías que incrementan el riesgo de complicaciones, como catarata, glaucoma e infección. Las opacidades subepiteliales, son un signo temprano de recurrencia y se desarrollan aproximadamente 8 meses después de la cirugía. Con base en estas observaciones se ha lanzado la hipótesis de que las células del epitelio receptor son las responsables de los depósitos amiloides, por lo que se considera que el allo-transplante de células madre limbales puede ser efectivo para el tratamiento de la distrofia gelatinosa. Esto ha reducido marcadamente la recurrencia. (32)

**TABLA NO. 2 CARACTERISTICAS CLÍNICO- PATOLÓGICAS DE LAS DISTROFIAS ESTROMALES.**

<b>DISTROFIA</b>	<b>HERENCIA</b>	<b>SUSTANCIA ANORMAL</b>	<b>TINCION</b>
<b>Macular</b>	<b>A Recesiva</b>	<b>Glicosaminoglicano</b>	+ PAS
		<b>Material fibrillogranular.</b>	+ Alcian blue
			+ hierro coloidal
<b>Granular</b>	<b>A Dominante</b>	<b>Degeneración Hialina</b>	+ Tricrómico Masson
			+ PAS
<b>Lattice</b>	<b>A Dominante</b>	<b>Amiloide</b>	+ Tricrómico Masson
			+ PAS
			+ Birefringencia
			+ Dicroismo
<b>Fleck</b>	<b>A Dominante</b>	<b>Glicosaminoglicanos y lípidos</b>	+ Alcian blue
			+ Hierro coloidal
			+ Oil red O
<b>Cristalina Central</b>	<b>A Dominante?</b>	<b>Grasas neutras, colesterol</b>	+ Oil red O
			+Tricrómico de Masson,
<b>Gelatinosa</b>	<b>¿? A recesiva</b>	<b>Amiloide</b>	+ Tricrómico de Masson
			+ PAS
			+Birefringencia
			+ Dicroismo
<b>Central Cloudy</b>	<b>A. Dominante</b>		+ Thioflavin T

**Distrofia macular.** Es un desorden autosómico recesivo caracterizado por opacidad estromal corneal difusa, que aparece en la mitad de la primera década de la vida. Se encuentran depósitos anormales de glicosaminoglicanos en el estroma corneal, queratocitos, membrana de Descemet y endotelio corneal.(34) Es mucho menos común que la distrofia granular y lattice. Diferente a las distrofias por alteración de la queratoepitelina los cambios corneales se extienden al limbo corneal, sin dejar una zona clara. Con el tiempo, la opacidad se incrementa en

densidad y se acompaña de maculas densas superficiales, las cuales elevan la superficie corneal y contribuyen a la pérdida visual. El adelgazamiento de la córnea se atribuye a disminución de la separación de las fibras de colágeno y posiblemente a alteración de las propiedades de los glicosaminoglicanos estromales. Los portadores son asintomáticos. Es asimétrica, con frecuencia es benigna al inicio pero lleva a un deterioro progresivo de la visión cuando el estroma se opacifica, el epitelio permanece homogéneo hasta los estadios tardíos de la enfermedad. La agudeza visual falla hacia la segunda o tercera década de la vida y la queratoplastía puede requerirse hacia la tercera o quinta década. La recurrencia después de la queratoplastía es rara. Los pacientes pueden tener una historia de erosiones corneales recurrentes y disminución de la sensibilidad corneal. En algunos pacientes la presentación es tardía hacia la quinta o sexta década. La distrofia macular es el resultado de una deficiencia de enzimas hidrolíticas (sulfotransferasa) y debe ser considerada como una mucopolisacaridosis localizada. Es una alteración del metabolismo de los glicosaminoglicanos involucrando al queratan sulfato y acompañado por depósitos anormales intra y extracelulares de proteoglicanos. Las células mueren a medida que se incrementa el material almacenado. Los depósitos no solo comprometen el estroma sino también el endotelio corneal. El queratan sulfato, el mayor glicosaminoglicano del estroma corneal, está compuesto de unidades repetidas de un disacárido. La gran naturaleza aniónica del sulfato medio de esta molécula le confiere habilidad para contener el agua y mantener la transparencia corneal. Se ha sugerido baja sulfatación en córnea cicatrizada, heridas corneales y queratocono, e incremento en la córnea que adquiere transparencia durante el desarrollo. Se han purificado y clonado varias sulfotransferasas que participan en la biosíntesis del queratan sulfato y condroitin sulfato. Estas sulfotransferasas muestran especificidad estricta en el tipo de glicosaminoglicanos y el sitio de sulfatación en cada azúcar residual. Para la síntesis del queratan sulfato al menos dos tipos de sulfotransferasas son requeridas. Así se han clonado dos enzimas: una de ellas ha sido mapeada en el cromosoma 11p11. Es posible que ambas enzimas puedan estar involucradas en la síntesis del queratan sulfato en la

córnea. Para aclarar el mecanismo por el cual el queratan sulfato con baja sulfatación se sintetiza en córneas con distrofia macular, se midió la actividad de las dos sulfotransferasas contenidas en la córnea. Se encontró que el nivel de actividad de Gal6ST en córneas con distrofia macular, fue inicialmente igual que en córneas normales o con queratocono, pero el nivel de GlcNAc6ST fue mucho más bajo. De estas observaciones se deduce que es posible que la reducción de la actividad de la GlcNAc6ST pueda resultar en la formación de queratan sulfato con niveles bajos de sulfatación que se acumula en las córneas con distrofia macular. Existen tres formas mayores de distrofia macular: I, IA y II, de acuerdo a la presencia y distribución de epítopes de queratan sulfato en el suero y la córnea. Por inmunohistoquímica del tejido corneal y de sus depósitos junto con el nivel de queratan sulfato, a través de la prueba de ELISA, con anticuerpo monoclonal (5D4), se ha podido subdividir a los pacientes con distrofia macular en los tipos ya descritos : La mayoría de los pacientes tienen la tipo I, en la cual no hay en la córnea ni en el suero anticuerpos dirigidos contra el queratan sulfato que es normal; en la forma II, hay cantidades normales de queratan sulfato antigénico tanto en el suero como en la córnea. Ambos subtipos pueden ser encontrados dentro de un mismo pedigrí, lo que sugiere que pueden ser variantes de un mismo desorden. En la distrofia macular IA, hay evidencia inmunohistoquímica de queratan sulfato en la córnea pero no en el suero. (1,2,4,34,35,37,38,40,41). En la distrofia macular tipo I las cadenas no sulfatadas de queratan son menos solubles que lo normal. Con el tiempo, se precipitan causando desorganización de la red de colágeno, adelgazando el estroma corneal y con pérdida de su transparencia. (40)

La distrofia macular tipo I se ha mapeado en el cromosoma 16q22. Recientemente se encontró la mutación en el gen de la carbohidrato sulfotransferasa 6 (CHST6) que causa la distrofia macular corneal, esto se logró por reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) y secuenciación directa. (2,34,35,36,37,38). Dighiero y colaboradores encontraron 12 diferentes mutaciones puntuales, pero a pesar de ello el diagnóstico histológico diferencial de las formas atípicas es difícil lo que lleva a un diagnóstico equivocado. (42)

***Distrofia granular.***

También denominada distrofia de Groenouw I, distrofia en miga de pan, y distrofia anular de Bücklers o Bücklers I. (43) Es una enfermedad autosómica dominante, que se caracteriza por opacidades como gránulos de azúcar en la córnea, que empiezan a depositarse durante la primera o segunda década de la vida. Los síntomas iniciales se desarrollan durante la segunda década de la vida como erosiones dolorosas recurrentes y compromiso visual, resultado de la opacificación progresiva de la córnea(44). Se han encontrado casos asintomáticos a 9 y 18 meses de edad y también a los 5 años.(43) Con el tiempo estas opacidades se agrandan y se extienden en profundidad y producen serios problemas visuales , requiriendo con frecuencia transplante o queratectomía fototerapéutica. Las lesiones son relativamente claras y definidas. Las opacidades consisten en gránulos blanco grisáceos con bordes definidos, en forma de disco, inician en la zona central y superficial de la córnea a nivel del estroma anterior. La córnea periférica y la córnea entre las lesiones permanece clara. En la medida en que la enfermedad progresa los depósitos se incrementan en número y se extienden posteriormente hasta el epitelio a través de la capa de Bowman. (44,43). Hay tres variedades descritas: en la tipo I, caracterizada por opacidades blanco grisáceas inicialmente pequeñas en el estroma anterior de la parte central, hay espacio indemne entre las opacidades y la córnea periférica permanece clara, y a medida que avanza, las opacidades crecen en tamaño y número, coalescen y se extienden a capas mas profundas; la visión se deteriora hasta aproximadamente 20/200 alrededor de la cuarta década de la vida; y hay síntomas de erosión recurrente. En la tipo II, las lesiones son menores en número y no hay síntomas de erosión recurrente y su progresión es lenta.(10,34,35) En una tercera variante en niños , puede haber erosiones recurrentes dolorosas, la capa de Bowman esta destruida. Se ha encontrado asociada a distrofia reticular como distrofia granular atípica, a queratocono y a distrofia de conos de la retina.(44,45) La asociación de queratocono con un desorden relativamente raro tanto como la distrofia granular; en especial cuando se presenta en dos

generaciones sugiere que puede haber un ligamiento genético entre las dos entidades. Así el cromosoma 5 que se ha identificado para distrofias granular, lattice tipo 1 y de Avellino, puede tener un posible locus para por lo menos una forma de queratocono hereditaria como se ha demostrado para el cromosoma 21, aunque la posible asociación no se puede excluir. (45). Se presentan variaciones interfamiliares e intra familiares en la enfermedad.

Por medio de técnicas histoquímicas, Garner concluyó que los depósitos correspondían principalmente a una sustancia hialina eosinofílica que es una proteína no colágena que contiene tirosina, triptófano, arginina y aminoácidos que contienen sulfuro y esta proteína anormal se origina en el epitelio, queratocitos y en fuentes extracorneales. Se observan a la microscopía electrónica, depósitos electrodensos como bastones de material amorfo y son probablemente producidos por queratocitos anormales.(43) Generalmente no requieren tratamiento puesto que la agudeza visual se mantiene bien en la mayoría de los pacientes. Las erosiones recurrentes pueden causar síntomas. En casos raros, es necesario raspado corneal o queratoplastia penetrante o lamelar. Pueden presentar recurrencia en el injerto la que es con frecuencia anterior y periférica(42-43). La distrofia granular fue la primera enfermedad oftálmica en la que se identificaron homocigotos para un alelo dominante mediante técnicas de biología molecular (Okada y cols. 1998). El gen causal de la distrofia granular ha sido localizado en el cromosoma 5q31. La mutación identificada en el gen *TGFBI* esta el codón 555 donde se sustituye una arginina por triptófano (arg555Trp). Munier y cols 1997.(2,7,9,11,14,15,19,25)

### ***Distrofia Lattice.***

Es una de las distrofias estromales más comunes, en la que el paciente afectado presenta erosiones corneales recurrentes, dolorosas; ocasionalmente esta distrofia causa disminución severa de la visión; esta distrofia pertenece a un grupo heterogéneo que a su vez se ha clasificado en cuatro diferentes subtipos (I, II, III, IIIA) (ver tabla No. 3 ) y se caracterizándose por presentar acúmulo de

amiloide (6, 48,49,50) Muchos reportes publicados han documentado la naturaleza de los depósitos en la distrofia Lattice. En 1961, Jones y Zimmerman sugirieron que el desorden era debido a degeneración amiloide de las fibras colágenas estromales. En 1967, Klintworth confirmó que era una forma de amiloidosis familiar limitada a la córnea y demostró que el material fibrilar se teñía con rojo Congo y mostraba la refringencia y el dicroísmo típicos del amiloide. El endotelio corneal y la membrana de Descemet no están involucradas y no se han encontrado depósitos amiloides en otros tejidos en pacientes con distrofia Lattice. La distrofia corneal lattice se caracteriza por líneas refráctiles con doble contorno en el estroma.

La tipo I es bilateral y simétrica caracterizada por finas líneas translucidas que se asocian con puntos blancos y haze tenue localizado en el estroma anterior y medio central. Los síntomas aparecen en la primera década de la vida. La lattice tipo II esta asociada con amiloidosis sistémica (síndrome de Meretoja). Las líneas son más gruesas y mas periféricas que en la tipo I. Lattice tipo III es de inicio tardío y se presenta con disminución de la visión en la 5ª a 7ª décadas de la vida. Este tipo de lattice se caracteriza por líneas delgadas que se extienden de limbo a limbo en el estroma corneal medio y en algunas ocasiones asociado a depósitos nodulares en el centro corneal. No hay erosiones epiteliales en la distrofia lattice III. Es común la asimetría de los hallazgos y en ocasiones puede presentarse en forma unilateral. Lattice IIIA es otro tipo de inicio tardío que es muy similar en las características clínicas a la distrofia lattice III. La alteración visual ocurre alrededor de la 4ª a 6ª décadas de la vida, las líneas lattice se extienden de limbo a limbo en el estroma medio a profundo. Se caracteriza por las erosiones frecuentes y recurrentes y heredándose con patrón de herencia autosómico recesivo. Se han reportado mutaciones en el gen responsable de las distrofias lattice tipo I, II, y IIIA pero aun no para la distrofia lattice III; el gen responsable para la tipo I, y las distrofias granular tipo I, Avellino y Reis Bückler se han mapeado en el cromosoma 5q31. Estudios recientes han demostrado que estas 4 distrofias resultan de la mutación en el gen transformador de crecimiento  $\beta$  inducido (*TGFBI* o *Big-h3* también denotado en varias publicaciones como *BIGH3* y que fue

identificado por Munier y cols. El producto proteico de este gen ha sido llamado queratoepitelina. La inmunohistoquímica realizada por Streeten y cols mostró expresión importante de queratoepitelina en la membrana de Bowman, estroma y membrana de Descemet en córneas normales y por este método también se ha demostrado que los depósitos que se observan en estas distrofias son altamente ricos en queratoepitelina, lo cual sugiere que la mutación que ocurre en los diferentes tipos de distrofia resultan en precipitados anormales de queratoepitelina para formar los depósitos que dan a cada una de estas condiciones sus características clínicas e histológicas. Estas cuatro distrofias íntimamente relacionadas parecen ser causadas por mutaciones puntuales en el gen altamente conservado de la queratoepitelina. Es interesante que la naturaleza de los depósitos corneales es dependiente de la mutación, encontrándose diferente tipo de depósitos según las diferentes mutaciones, aun cuando estas se relacionan con el mismo codón. Todas las mutaciones afectan principalmente los codones 555 y 124 (arg555 distrofia de Reis Bückler y granular) y Arg 124 (distrofia lattice y Avellino). (2,7,9,10,11,12,13,14,15,19,25,48,49,50). El exón 4 es el punto caliente para las distrofias de Avellino y los diferentes fenotipos de lattice, mientras que el exón 12 lo es para la granular y la de Reis Bückler. (44)En pacientes japoneses con distrofia lattice tipo I se encontró la mutación en el gen *BIGH3* en R124C y L518P en H626A y A622H, en familias británicas, con distrofia lattice tipo IIIA. Fujiki y Koji Hirano encontraron la mutación heterocigota en L527R en 6 pacientes no relacionados entre sí, con distrofia lattice de presentación tardía; clínicamente estos pacientes mostraban hallazgos comunes: inicio tardío, disminución de agudeza visual moderada, sin episodios de erosión epitelial y patrón asimétrico;. Debido al inicio tardío parece ser de patrón autosómico recesivo o de expresión esporádica, y en estos pacientes puede encontrarse un patrón asimétrico y unilateral. Stewart y colaboradores propusieron una clasificación considerando los hallazgos genéticos moleculares. Con esta nomenclatura esta última forma de distrofia lattice debería clasificarse como distrofia corneal lattice de inicio tardío mutación *TGFBI* (L527R) (2,5,6,10,48,49,50,). Fenotípicamente varias de estas formas de amiloidosis corneal corresponden a distintos grupos de distrofia lattice

tipo intermedio entre I y IIIA. (7,8,10,12,25,52) En la distrofia corneal tipo II, mutaciones en el *BIGH3* causan colección de depósito amiloide como una malla de delicadas ramas interdigitadas orientadas radialmente y en otras distrofias (Lattice tipo I, IIIA, IV) opacidades filamentosas. (3) La distrofia lattice tipo IIIA se ha asociado con el gen *BIGH3* mutación Pro 501Thr, la proteína mutada se acumula y colocaliza con el amiloide. Esta variante de distrofia lattice también se acompaña de otras mutaciones en el gen *BIGH3* (Ala622His e His626Ala). La distrofia lattice tipo IV se asocia a mutación Leu527Arg en el gen *BIGH3*. La distrofia lattice tipo II, junto con otras amiloidosis sistémicas son causadas por mutaciones en el gen de la gelsolina en el brazo largo de cromosoma 9 (9q34). (3) La amiloidosis sistémica puede estar asociada con distrofia Lattice (distrofia Lattice tipo II, síndrome de Meretoja, o polineuropatía amiloidotica tipo IV) el inicio de los cambios corneales es usualmente tardía con episodios erosivos menos comúnmente. Las manifestaciones sistémicas incluyen neuropatía progresiva periférica y craneal, y cambios en la piel y cutis laxo. Otras variables características incluyen: policitemia vera, hipertrofia ventricular. Biomicroscópicamente las líneas Lattice son pocas, orientadas mas radialmente, e involucra principalmente la periferia de la cornea con escaso compromiso central los depósitos amorfos son pocos y mas confinados que en la distrofia Lattice clásica (tipo I). Con frecuencia se encuentra glaucoma de ángulo abierto y la pseudoexfoliación con o sin glaucoma también son frecuentes.(2,48,54)

Se ha reportado una rara variante de distrofia Lattice tipo III que es unilateral caracterizada probablemente por un patrón autosómico recesivo que se inicia en forma tardía con compromiso sistémico o episodios de erosión corneal recurrente. La distrofia puede desarrollarse en el otro ojo muchos años después. El tratamiento de este desorden es sintomático, dependiendo de la agudeza visual y de la incomodidad del paciente. La queratoplastía penetrante tiene un excelente pronóstico aunque puede haber recurrencia de la distrofia en el injerto.(7,55)

El patrón mutacional del *BIGH3* está altamente correlacionada con el curso clínico de cada distrofia y será útil en el diseño de estrategias terapéuticas apropiadas. En particular, mutaciones en el aminoácido 124 que conduce al reemplazo de

arginina por leucina, asociada o no con deleciones en los aminoácidos 125-126, resultan en rápida disminución de la agudeza visual.

### ***Distrofia de Avellino:***

Se define como una entidad que presenta características clínicas tanto de distrofia granular como lattice. En sus primeras manifestaciones los depósitos granulares son pequeños, discretos y bien definidos. A medida que progresa, los depósitos discretos blanco grisáceos localizados en el estroma anterior de la córnea aumentan de tamaño en forma gradual, se incrementan en número, coalescen y se esparcen en el estroma profundo y periférico. Se observa un haze estromal entre los depósitos granulares. En general las tres características de la distrofia de Avellino son : 1. discretos depósitos granulares blanco amarillentos en el estroma anterior, 2. lesiones lattice en estroma medio a posterior y 3. haze estromal anterior. La mayoría de los pacientes con distrofia de Avellino mantienen su visión por muchos años y pueden llegar a presentar incapacidad visual solo a edades muy tardías en la vida. Si es necesario se les realiza queratoplastia penetrante o queratectomía fototerapéutica (PTK) solo en la sexta o séptima década de la vida. Se hereda con patrón autosómico dominante, con penetrancia elevada y expresividad variable moderada, se afectan por igual ambos sexos, se presenta en la primera década de la vida; el paciente más joven visto con los depósitos granulares se ha reportado con 6 años de edad (57). Se diagnostica por la presencia de depósitos granulares y la evidencia histológica de depósito de amiloide en las corneas afectadas. Se ha demostrado que los pacientes con distrofia de Avellino tienen una mutación puntual en R124H (Arg124His) en el gen *BIGH3*. Aunque pacientes con mutación R124H tienen depósitos granulares no siempre tienen depósitos amiloides, por lo que las distrofias resultantes de esta mutación no corresponden exactamente con distrofia de Avellino. Es de notar que la distrofia granular se ha reportado como el resultado de las mutaciones *BIGH3* R124H y R555W.(2,3,9,11,14,25,44,51,56) En un estudio reportado por Yamamoto y colaboradores se encontró que el 90% de los pacientes japoneses con diagnóstico clínico de distrofia granular en realidad

tenían la mutación R124H en el gen *BIGH3*, indicando que la secuenciación de este gen es necesaria para distinguir entre distrofia granular y distrofia de Avellino. (15, 57) La recurrencia en la distrofia de Avellino, depende de si el paciente es homocigoto o heterocigoto para la mutación R124H , así el genotipo permite informar al paciente acerca del patrón de recurrencia. Después de PTK, son mas severos los casos en pacientes homocigotos pero estos a su vez son muy escasos excepto en casos de matrimonios consanguíneos. Es aun incierto porque el patrón de recurrencia es diferente de acuerdo al tipo de mutación en el gen *BIGH3*. Las diferencias en el inicio y la severidad de los depósitos recurrentes puede depender de las dosis –efecto del alelo mutante anormal del *BIGH3*. (5, 51)

### ***Distrofia Cristalina Central de Schnyder.***

Es una distrofia que puede ser de presentación esporádica, en la cual hay depósitos anormales de colesterol en la córnea. Se caracteriza por depósito simétrico y bilateral de cristales finos policromáticos en forma de agujas en la córnea central, predominantemente en el tercio anterior del estroma. La apariencia clínica varia ampliamente. La sensibilidad corneal puede estar disminuida. Tiene cuatro componentes clínicos que se presentan en diferentes combinaciones: 1. cristales minúsculos, 2. opacidad gris estromal difusa, 3. arco corneal denso, 4. anillo limbal. El 50% de los pacientes presentan variedad de cristales minúsculos. Los cristales centrales se acumulan por detrás de la Bowman, algunas veces extendiéndose en el estroma profundo y ocasionalmente se fusionan con el arco corneal. El patrón en disco consiste en una opacidad amorfa sin cristales o de cristales en la periferia o bien de cristales orientados radialmente acompañados de un anillo de opacidad en la periferia. El patrón de anillo consiste de material gris amorfo ausente de cristales o solo con algunos presentes. Los cristales finos semejan fibra de vidrio en diferentes colores, se agregan en forma de esponja o crean una palizada periférica. El estroma que no se ha afectado permanece claro, aunque en ocasiones existen pequeñas opacidades blanquecinas puntiformes. El estroma parece difusamente opalescente. La apariencia liquida de cristales

corresponde a acumulación de colesterol dentro de los queratocitos y extracelularmente. Las grasas neutras son distribuidas dentro del estroma entre la fibra de colágeno. Los hallazgos histopatológicos muestran una distribución estromal superficial y medio de los depósitos de lípidos ricos en colesterol los cuales se tiñen con Aceite Rojo O y tinción de Schultz, indicando la presencia de colesterol esterificado y/o triglicéridos. Los depósitos pueden afectar la totalidad del estroma corneal. El epitelio con frecuencia es normal, aunque las células epiteliales basales muestran glucógeno y raros cristales de colesterol. La membrana epitelial basal es regular, con engrosamientos focalizados, sin embargo, estos no son tan severos para causar astigmatismo irregular o erosión epitelial. La densidad del arco corneal y del anillo limbal son similares a las encontradas en corneas añosas. La Descemet y el endotelio son normales. El estroma periférico no se compromete, no hay inflamación o vascularización corneal. Se puede encontrar arco juvenil e hiperlipidemia asociados a las manifestaciones corneales, pero el defecto metabólico parece estar en los queratocitos.(60) Es frecuente su asociación a dos alteraciones sistémicas: hipercolesterolemia y genu valgum, lo cual es una excepción a la definición de distrofia como desorden corneal aislado.(58) La agudeza visual no se afecta con frecuencia y la distrofia recurre después de la queratoplastia. La densidad de la opacidad corneal no se relaciona con el nivel de lípidos en el suero. Permanecen asintomáticos hasta que se forma una densa opacidad corneal central entre la tercera y cuarta década de la vida, por lo que se ha descrito como estacionaria con poca progresión de las lesiones o disminución de la visión; sin embargo recientes reportes han cambiado este concepto. Estudios de seguimiento en familias con esta condición han mostrado que esta distrofia puede progresar lentamente y eventualmente llevar a la necesidad de realizar queratoplastia penetrante, con alta tasa de recurrencia de las opacidades. Otros autores han reportado que el cuadro progresa con la edad. (60) La causa de la distrofia cristalina central es desconocida aunque se ha ligado al cromosoma 1. Debido a que el desorden se estabiliza con el tiempo sólo ocasionalmente algunos pacientes requieren injerto corneal por una opacidad severa. Es importante

realizar un estudio de colesterol y lípidos en estos pacientes, aunque la severidad de las anomalías sistémicas lipídicas no necesariamente se correlacionan con la severidad de la enfermedad corneal. (58,59,60).

### ***Distrofia Fleck (Francois Neetens).***

También llamada puntiforme. Es una distrofia rara, autosómica dominante con discretas opacidades a través de la totalidad del estroma, típicamente en forma de masa y bilateral. Con retroiluminación, las manchas se observan refráctiles. Las pequeñas opacidades solo progresan lentamente. La visión no se compromete o solo en forma mínima. El diagnóstico a menudo es erróneo debido a la falta de síntomas y hallazgos a la biomicroscopía. Histológicamente, los queratocitos anormales con grandes vacuolas citoplasmáticas se encuentran distribuidos a través del estroma. Las vacuolas contienen un material granular o fibrogranular que se tiñe positivamente para mucopolisacáridos. La matriz extracelular de casi todos los queratocitos es normal. Usando microscopía confocal in vivo se puede confirmar que las inclusiones son intracelulares en las células estromales. Se encontraron nervios anormales con múltiples inclusiones. (61)

### ***Distrofia Nebulosa Central – Central Cloudy.***

Francois la describió como un grupo de opacidades estromales principalmente axial y predominantemente posterior con un estroma claro. Es una distrofia estromal central, simétrica, bilateral, no progresiva de herencia autosómica dominante. Se presenta esporádicamente entre los 8 a 87 años de edad. No presenta disminución en la agudeza visual. La opacidad estromal ocupa el tercio central, la córnea periférica se mantiene clara. Es más densa en el estroma posterior, pero puede involucrar la totalidad del estroma. A la iluminación oblicua o directa la opacidad presenta zonas grisáceas en forma poligonal, pequeñas y múltiples, separadas por zonas claras. El epitelio, membrana de Bowman y Descemet permanecen normales. La localización central posterior diferencia esta distrofia de la degeneración en mosaico o en piel de cocodrilo que afecta la capa de Bowman o el área de la periferia de la Predescemet. Las opacidades grisáceas

probablemente correspondan a la presencia extracelular de proteoglicanos anormales en el estroma y colágeno anormal en las lamelas corneales. No se requiere ningún tratamiento. (58)

### **DISTROFIAS PRE-DESCEMET**

En este grupo no se ha reconocido un patrón de herencia específico, aunque es probable suponer un patrón autosómico dominante. Se le conoce como distrofia filiforme profunda. Son formas variadas de cambios pre-Descemet que han sido descritos con especial atención a la morfología de las opacidades que se presentan, las cuales son estromales profundas de color grisáceo que muestran variedad de formas lineales y punteadas. Las opacidades se hacen aparentes a partir de los 30 años y no reducen la agudeza visual. Estas opacidades pre – Descemet pueden acompañar a la distrofia polimorfa posterior, distrofia epitelial en mapa, queratocono y distrofia nebulosa central. Histopatológicamente se encuentran algunos queratocitos pre-Descemet que contienen material PAS positivo teñido por lípidos con Negro Sudan, Aceite Rojo 0, y fosfolípidos. Se incluyen en este grupo a : la distrofia pre-Descemet, ya descrita antes y a la distrofia polimorfa estromal, y a la cornea farinata. Este último desorden representa una degeneración más que una distrofia. Se le asocia a mutación en el gen para la sulfatasa esteroide.(57)

### **DISTROFIAS ENDOTELIALES.**

Son un grupo de desordenes hereditarios que incluyen a : Distrofia Polimorfa Posterior(PPCD), Distrofia Endotelial Congénita Hereditaria(CHED) y Distrofia Endotelial de Fuchs' (FED). La morfología y la función endotelial se afectan llevando a descompensación corneal. Cada uno de estos desordenes tiene sus propias características que los distinguen unos de otros. Las similitudes en la expresión fenotípica puede indicar un mecanismo genético común. ( S .Biswas, F.L Munier y cols )

***Distrofia Endotelial Congénita Hereditaria.***

Caracterizada por opacidad bilateral y edema y puede ser heredada con patrón autosómico dominante o recesivo. Se presenta al nacimiento o poco tiempo después. El defecto primario de esta patología parece ser una disfunción endotelial lo cual conlleva a cambios en las células endoteliales, su membrana basal y otras capas de la córnea. Puede ser el resultado de una degeneración de las células endoteliales durante o después del quinto mes de la gestación. Es común en niños de Arabia Saudita.(63) La CHED y la distrofia polimorfa posterior tienen tres características comunes: 1. edema estromal y epitelial debido a ruptura de la función normal de las células endoteliales. 2. las células endoteliales son anormales en apariencia, reducidas en número, o ausentes; y 3. la disfunción endotelial causa engrosamiento de la membrana de Descemet. Histológicamente estas córneas muestran variados grados de edema epitelial y estromal, fibrosis subepitelial, calcificación, degeneración esferoidal y engrosamiento de la membrana de Descemet. En total la característica histológica de esta distrofia es la epitelización del endotelio. Estas células similares a células epiteliales producen colágeno, lo cual causa engrosamiento de la membrana de Descemet. Se ha reportado depósitos amiloides subepiteliales similares a los hallados en la distrofia gelatinosa, siendo diagnosticadas como distrofia endotelial congénita hereditaria(CHED). Estos depósitos se ven con frecuencia en la distrofia gelatinosa pero rara vez en condiciones no relacionadas como el queratocono, queratopatía climática, triquiasis y enfermedades localizadas de la córnea. Esto puede representar la concurrencia de dos distrofias primarias.(61,63)

Se ha descrito patrón de herencia autosómico dominante y recesivo, las cuales son muy similares, y generalmente se diferencian entre ellas por la edad de inicio y la presencia o ausencia de síntomas asociados. En la forma autosómica recesiva, la opacidad corneal se observa al nacimiento, o dentro del periodo neonatal, con mínima progresión a través del tiempo. Los signos adicionales que con mayor frecuencia se observan son: nistagmus, lo cual se presume es causado por la severa opacidad corneal desde etapas tempranas de la vida. En contraste, en la forma autosómica dominante, la opacidad frecuentemente no se ve sino

hasta el primer o segundo año de vida, y con frecuencia la evidencia inicial de este desorden es la presencia de fotofobia y epifora. Los signos disminuyen en la medida en que la opacidad progresa. El nistagmus es raro.

Se ha considerado a la distrofia polimorfa posterior y a la distrofia endotelial congénita hereditaria como parte de un espectro clínico de una única distrofia endotelial hereditaria. (Chan CC y cols, Mc Cartney y cols, Cibis GW y cols). El locus para la distrofia polimorfa posterior se ha identificado en el cromosoma 20, y subsecuentemente el locus para la forma autosómica dominante de la distrofia endotelial congénita hereditaria se ha mapeado en la región pericentromérica del cromosoma 20. Se demostró que en 5 generaciones de cosanguíneos con CHED autosómica recesiva el locus para la enfermedad está fuera de la región pericentromérica del cromosoma 20, región en que se ha mapeado el gen para la forma dominante de la CHED y para la distrofia polimorfa posterior.

La distrofia polimorfa posterior es más frecuentemente heredada en forma autosómica dominante, pero también la forma autosómica recesiva se ha reportado. El rasgo distintivo es la epitelización del endotelio, similar a lo que sucede en la CHED. Sin embargo la distrofia polimorfa posterior rara vez compromete la visión. Por lo tanto en ambos cuadros se demuestra disfunción del endotelio. Durante el desarrollo normal, el endotelio produce una membrana basal gruesa, membrana de Descemet. Tanto en CHED dominante o recesiva y en la distrofia polimorfa posterior, esta membrana es mucho más gruesa. En la distrofia polimorfa posterior y en la forma AD de la CHED, la zona no bandada (4<sup>o</sup>. mes de gestación) es delgada y multilamelar, implicando que el inicio de la distrofia es a causa de una diferenciación terminal poco antes del nacimiento. La zona bandada es normal, sugiriendo que el estadio temprano del desarrollo es normal. Además el engrosamiento de la Descemet es causada por la forma desorganizada en patrón de nido de pájaros de una membrana colágena posterior. Estas diferencias sugieren que tal vez la forma autosómica dominante de CHED y la distrofia polimorfa posterior comparten un defecto básico común, que es apoyado por el ligamiento de ambas distrofias a la misma región del cromosoma 20, y que la forma autosómica recesiva presenta un defecto distinto,

posiblemente envolviendo un locus crítico en un estadio diferente del desarrollo y regulación de las células endoteliales. Como las células endoteliales producen la membrana de Descemet, cualquier anomalía de estas células es reflejada en el estado de la membrana de Descemet. Esto puede explicar el amplio espectro de cuadros clínicos vistos en todos estos desórdenes. (64,65) Dado que la forma autosómica recesiva es genéticamente distinta de la autosómica dominante, debe realizarse análisis genético para definir claramente el patrón de herencia en especial en los casos esporádicos de CHED. Además deben realizarse los estudios necesarios para establecer cual locus se identifica en el cromosoma 20.(64) Los resultados inmunohistoquímicos mostraron marcadores de las células epiteliales en el endotelio anormal así como las características histomorfológicas de CHED y PPCD sugieren que estas distrofias pueden ser parte de un mismo espectro de la enfermedad. (67)Se le ha asociado a glaucoma congénito y a queratopatía en banda (65,66). El manejo de estos pacientes en un principio puede ser a base de soluciones hipertónicas en ungüento. Debido al edema corneal tan importante y la opacidad se sugiere queratoplastia penetrante. Las recurrencias en el injerto son altas por lo que el pronóstico visual en estos pacientes es sombrío. (58)

### ***Distrofia Polimorfa Posterior.***

Es la más frecuente de las distrofias endoteliales, con patrón de herencia dominante con alta penetrancia, pero también se ha reportado la forma autosómica recesiva, frecuentemente estacionaria o ligeramente progresiva y no interfiere con la función visual. Puede ser congénita o desarrollarse en los primeros años de vida. Hay depósitos vesiculares o anulares polimorfos rodeados por halos claros a nivel de la membrana de Descemet. En algunos casos la superficie posterior de la córnea puede tener apariencia de piel de naranja o de metal martillado. Otro patrón es el engrosamiento linear y gris de la membrana de Descemet. Esta puede aparecer como ondas irregulares en líneas paralelas con bandas claras intermedias. Rara vez la progresión causa descompensación endotelial. Aunque frecuentemente este es un evento aislado, se ha asociado a

queratopatía en banda, sinequia periférica anterior, glaucoma, guttata u otras disgenesias del segmento anterior (línea de Schwalbe prominente, adhesiones iridocorneales). Mosjegov y cols han concluido que la prevalencia de la distrofia es probablemente subestimada debido a que la gran mayoría de estos pacientes son asintomáticos y los cambios biomicroscópicos fueron sutiles. Green y cols describieron astigmatismo marcado y ectasia progresiva de la córnea asociadas con variaciones en el grosor corneal. (71) Se ha demostrado en muchos estudios patológicos que las células endoteliales en la distrofia polimorfa posterior, morfológica e inmunológicamente semejan células epiteliales. Por microscopia electrónica se ha observado que estas células tienen micro vellosidades y contienen queratina epitelial y han desarrollado muy bien los desmosomas. Otros estudios han mostrado similitud de estas células con fibroblastos(71). El endotelio anormal puede extenderse a través de la red trabecular hasta el iris. Por lo tanto la enfermedad parece representar una diferenciación aberrante de células de la cresta neural similar al síndrome endotelial iridocorneal, con el que puede ser confundido siendo la única diferencia es que el síndrome endotelial iridocorneal es unilateral y esporádico. Su característica es la epitelización del endotelio, similar a lo que sucede en la CHED. Sin embargo la distrofia polimorfa posterior rara vez compromete la visión. Por lo tanto en ambos cuadros se demuestra disfunción del endotelio.(67) No se requiere tratamiento para la distrofia polimorfa posterior. El edema epitelial leve es tratado como en la distrofia de Fuchs, es raro que se necesite queratoplastía, pero la enfermedad puede recurrir en el injerto.(71)

### ***Distrofia Endotelial de Fuchs':***

Es un desorden primario del endotelio corneal y es una de las indicaciones más comunes de trasplante en países desarrollados. Más frecuente en mujeres que en hombres. Es bilateral, a menudo asimétrica y afecta la cornea central de pacientes de edad mediana y mayor. El cuadro inicia con excrecencias en la membrana de Descemet (guttata) y ocasionalmente con aspecto de polvo de pigmento en el endotelio. La guttata consiste en excrecencias como verrugas endoteliales que por iluminación directa aparecen como excavaciones refráctiles

circulares en la superficie endotelial y como agujeros negros en la microscopía especular. Se desarrollan centralmente y se diseminan a la periferia. Con el tiempo el engrosamiento de la membrana de Descemet da la apariencia de metal martillado. El edema estromal por disfunción de las células endoteliales causa deslumbramiento y visión borrosa y gradualmente el epitelio desarrolla quistes claros pequeños y adquiere aspecto burdo. Puede asociarse a cámara anterior plana y glaucoma de ángulo abierto. Los estadios tempranos se caracterizan por engrosamiento colágeno de la membrana de Descemet producida por las células endoteliales anormales. Este engrosamiento se presenta con guttata corneal visible en diferentes patrones. Guttata corneal simple se presenta en el 70% de los casos en pacientes con edad mayor a 40 años. El diagnóstico de distrofia de Fuchs se hace clínicamente, con los hallazgos característicos; en algunas ocasiones no es evidente la guttata pero si es visible el engrosamiento de la membrana de Descemet. Es raro que la enfermedad sea subclínica. El edema es peor en la mañana por el tiempo que han permanecido los párpados cerrados y mejora durante el día, asociado a la evaporación. Cuando el edema aparece se presenta como quistes finos, claros, con elevaciones nodulares de la superficie mejor vistas con retroiluminación, con un patrón fino. Cuando los quistes coalescen, se forma una bula grande que se puede romper causando dolor o interferir la visión. Parece que el implicado es el gen *COL8A2*, que codifica para la cadena alfa 2 de colágeno tipo VIII y es el mayor componente de las membranas basales endoteliales, incluyendo la membrana de Descemet. Recientemente, se ha identificado mutaciones en este gen en pacientes con distrofia de Fuchs. El colágeno tipo VIII esta compuesto de dos cadenas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  que existen in vivo como hetero u homotrímeros. Estos hallazgos inducen a investigar el gen *COL8A1* que codifica para la cadena  $\alpha 1$  del colágeno tipo VIII en el cromosoma 3q11 como un gen candidato para distrofia de Fuchs'. Sin embargo se ha demostrado heterogeneidad para la distrofia endotelial de Fuchs. (S.A. Hastrong , G.T. Pauer y cols y C.J. Coulson , R.L. Ritter y cols 2000)

La morfología diversa en la membrana basal epitelial en la distrofia de fuchs' sugiere una anomalía en la síntesis de colágena tipo VII o en la actividad de

colagenasa. Los depósitos anormales en la matriz extracelular y su degradación pueden jugar un rol en la patogénesis de esta distrofia. (68,69) Se han encontrado células endoteliales y algunas epiteliales apoptóticas en pacientes con distrofia de Fuchs' avanzada. (70)

## **JUSTIFICACION**

Proponemos este trabajo tomando en cuenta que no se ha realizado ningún estudio en nuestro Instituto que permita conocer el comportamiento clínico-epidemiológico y genético de las distrofias en la población atendida en él, pensando que en un futuro se pueda llevar a cabo el estudio molecular, en una entidad que en pacientes en edad productiva compromete la agudeza visual en diferentes grados.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el comportamiento clínico epidemiológico y genético de las distrofias corneales en la población atendida en el Instituto.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Conocer los tipos de distrofias corneales más frecuentes en los pacientes atendidos en el Instituto de oftalmología "Fundación Conde de Valenciana".
2. Identificar edades de inicio de los diferentes tipos de distrofias.
3. Establecer el grado de disfunción visual dependiendo del tipo de distrofia.
4. Establecer uniformidad en los criterios diagnósticos de las diferentes distrofias.
5. Elaborar una guía de diagnóstico clínico de las diferentes distrofias corneales  
Identificar si la presentación es esporádica o familiar.
6. Establecer el patrón hereditario en las formas familiares, así como los riesgos de recurrencia.
7. Definir estrategias de prevención a través de consejo genético y educación para la salud.

## **Materiales y Método.**

1. Revisión de todos los expedientes del departamento de Córnea para identificar a los pacientes con diagnóstico de Distrofia Corneal, durante el periodo comprendido de Enero de 1992 a Diciembre del 2002. De estos se identificó: origen y procedencia, edad, sexo, ocupación, antecedentes heredo familiares, antecedentes patológicos personales y oftalmológicos, motivo de consulta, edad de inicio
  - a) Actualización del expediente clínico de los pacientes a quienes se localizó, reinterrogándoles y realizándoles el examen oftalmológico nuevamente para confirmar el diagnóstico.
2. Evaluación oftalmológica completa de cada paciente la cual consistió en :
  - a) toma de agudeza visual con cartilla de Snellen,
  - b) -biomicroscopía de párpados y anexos así como del segmento anterior utilizando lámpara de hendidura;
  - c) en el segmento anterior se evaluó: aspecto de la conjuntiva tarsal y bulbar y de los fondos de saco, amplitud de la cámara anterior, valoración de la córnea con iluminación difusa, iluminación indirecta y retroiluminación anotando los hallazgos;
  - d) se observó el estado del epitelio corneal mediante tinción con fluoresceína y así mismo el tiempo de ruptura de la película lagrimal,
  - e) se tomó la PIO por medio de tonometría de aplanación,
  - f) se revisó el segmento posterior usando lupa de 78 Dp ;
  - g) se anotó el tratamiento;
  - h) a todos los pacientes con la patología se les realizó microscopia especular y paquimetría con el Microscopio Especular Iconan y se anexó la foto a la hoja de recolección de datos para la correlación con el genotipo: anotando paquimetría central que se determinó para el estudio así: normal entre 450-650 micras, mayor de 651 se anotará como aumento en el grosor corneal ; se

evaluó así mismo el recuento celular endotelial para cada ojo y si hay polimegatismo y polimorfismo.

3. se revisó de la misma forma a los familiares en primer grado, para definir si la distrofia es familiar;
4. a los familiares enfermos se realizó la misma valoración oftalmológica que a los casos índice.
5. Se presentó el caso índice y los casos encontrados entre los familiares en primer grado, a uno de los asesores a fin de confirmar el diagnóstico.
6. Se filmó para documentar los casos índices y familiares.
7. Tanto al caso índice como a los familiares en primer grado sanos o no, se les envió al Departamento de Genética para su valoración con una hoja de recolección de datos y la carta de consentimiento informado para el estudio genético. En este departamento se les realizó
  - a) La historia clínica genética.
  - b) El análisis del árbol genealógico.
  - c) En los casos familiares toma de muestras para iniciar un banco de DNA.

## **DISEÑO:**

Estudio retrospectivo (revisión de expedientes clínicos para localizar los pacientes diagnosticados) y prospectivo (pacientes detectados durante enero a diciembre del 2002), observacional. La primera fase fue el estudio clínico-epidemiológico en el que se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados en el servicio de córnea durante 1992 a 2002 para determinar la frecuencia de las diferentes distrofias, grupos de edades en que se presenta, signos y síntomas asociados, hallazgos a la biomicroscopía y evolución y la segunda comprendió la valoración genética familiar, para lo cual se captó a todos los pacientes nuevos y a los ya diagnosticados en control actual en el servicio de córnea y se les realizó historia clínica genética completa, así como análisis del árbol genealógico.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Todos los pacientes con distrofia corneal diagnosticada clínicamente.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes con distrofia corneal y enfermedad sistémica con compromiso ocular.
2. Con expedientes incompletos.
3. Que no se les pudo localizar para confirmar el diagnóstico.
4. Que se pudo valorar a los familiares en primera grado, para el estudio genético.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes que no firmaron la carta de consentimiento informada para el estudio genético.

## RESULTADOS

La muestra estuvo formada por un total de 129 individuos, de los cuales identificamos a 15 casos índices (11.62%) diagnosticados con algún tipo de distrofia corneal y 114 familiares en primer grado (88.3%); en este grupo de familiares se encontraron 8 individuos igualmente afectados, lo que representa el 6.20% del los familiares valorados, encontrándose clínicamente sanos al momento del examen oftalmológico a los 106 restantes (82.17%). (Grafica No. 1). La edad de la población estudiada se encontró en un rango entre 2 y 86 años con un promedio de 44.3 años; el promedio de edad del grupo de familiares fue de 31.5 años. La edad promedio de los casos índice fue de 50.4 años y la de los familiares afectados de 46.2 años respectivamente (Tabla No. 1). La distribución por edades entre los casos índice se muestra en la Gráfica No. 2, en la que podemos observar que la mayor parte de los casos se presentó a edades mayores a 41 años con un total de 11 pacientes( 73.3%), de los cuales 3 están en el grupo de 71 y más años. En cuanto al sexo de la población total estudiada , 77 fueron femeninos (59.7%) y 52 masculinos (40.3 %) Gráfica No. 3. Del total de individuos afectados (23 pacientes)15 correspondieron al sexo femenino y 8 al masculino, de los casos índice 10 pertenecieron al sexo femenino (66.6%) y 5 al masculino (33.3%). (ver tabla No. 2) Entre los familiares afectados encontramos 5 femeninos(62.5%) y 3 masculinos (37.5%) (Tabla No.3 y gráfica No. 4). La edad promedio al momento de la valoración entre los casos índice y teniendo en cuenta el tipo de distrofia fue: a) para distrofia de Fuchs' 74.2 años, b) distrofia lattice - Avellino 52.5 y c) para distrofia endotelial congénita hereditaria de 21.2 años respectivamente. (Gráfica No. 5)\_El inicio de los síntomas presentó una estrecha relación con el tipo de distrofia, encontrándose que en la distrofia de fuchs' el promedio de edad fue de 63 años y para la distrofia lattice de 44 años, las distrofias congénitas como su nombre lo indica iniciaron su cuadro en la primera infancia. En general el 60% de los pacientes inició sintomatología después de los cuarenta años y de éstos, 6 la presentaron después de los 50 años. Para la clasificación de los pacientes en grupos, de acuerdo al tipo de distrofia, se

tomaron en cuenta además de las características clínicas presentes, aquellas características genotípicas ahora conocidas y ya mencionadas en los antecedentes; de acuerdo a esto tuvimos tres grupos, un 1° con distrofia de Fuchs', un 2°. con distrofia polimorfa posterior - endotelial congénita hereditaria y un 3° con distrofia lattice - Avellino. El diagnóstico para los casos índice se encontró así : 8 pacientes en el primer grupo, 4 en el segundo y 3 en el tercer grupo, lo que representó el 53.3%, 26.6% y 20% respectivamente, para el total de los casos índice estudiados ver Gráfica No.6

En cuanto al sexo según tipo de distrofia tenemos que entre los casos índice en distrofia de fuchs' 7 correspondieron al sexo femenino(87.5%) y 1 al masculino(12.5%); lattice - Avellino: 1 femenino (33.3%) y 2 masculinos( 66.6%); distrofia polimorfa posterior - distrofia endotelial congénita hereditaria 2 femeninos y 2 masculinos (50% respectivamente).Gráfica No. 7

En cuanto al tipo de presentación se refiere solo se encontraron dos formas familiares ver (gráfica No. 8), que correspondieron a distrofia de lattice, entre los familiares afectados por este tipo de distrofia (8 en total), 5 correspondieron al sexo femenino (62.5%) y 3 al masculinos(37.5%). Los pacientes con otro tipo de distrofia tuvieron una presentación aparentemente esporádica. El número de familiares valorados por cada tipo de distrofia fue de : 68 en distrofia de fuchs', 40 en lattice –Avellino y 21 en distrofia polimorfa posterior - distrofia endotelial congénita hereditaria (tabla No. 4)

La agudeza visual mejor corregida osciló en la población estudiada en un rango entre no percepción de luz a 20/20. La agudeza visual promedio, al igual que la capacidad visual entre los casos índice fue de 20/100; en los familiares afectados la agudeza visual promedio fue de 20/60. En cuanto a la capacidad visual esta se encontró en un rango entre 20/20 y no percepción de luz(NPL), esto último se debió a glaucoma absoluto posterior a transplante en dos de los pacientes. Los síntomas comunes encontrados en todos los pacientes afectados tanto en casos índice como en familiares(15 y 8 casos respectivamente): fueron: visión borrosa( 20 pacientes 86.9%), disminución de la agudeza visual(18 = 78.2%), ardor (11= 47.8%),lagrimeo y fotofobia(8 pacientes para cada uno 34.7%). (Tabla No. 5) En

cuanto al tipo de distrofia encontramos que los síntomas específicos fueron: para la distrofia de fuchs' : visión borrosa, sensación de cuerpo extraño y destellos; en distrofia lattice y Avellino: visión borrosa, disminución de agudeza visual, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño; en distrofia endotelial congénita hereditaria y en la polimorfa posterior: visión borrosa, disminución de agudeza visual y destellos. Ver tabla No. 6. Los signos clínicos fueron similares para los pacientes con el mismo diagnóstico (Tabla No. 6), no así la severidad de los mismos. La microscopía especular fue anormal en la mayoría de los pacientes encontrándose: polimorfismo, polimegatismo, bajo conteo celular o no registro, la paquimetría se encontró anormal en 2 pacientes con distrofia lattice (25%) (en ellos no se obtuvo registro por edema corneal), y en 7 pacientes con distrofia de fuchs' ( 87.5%), en estos últimos el grosor corneal fue mayor a 651 micras, lo cual corresponde con el cuadro clínico ya descrito.

Clínicamente las características de las distrofias variaron en sus manifestaciones entre ojos o entre miembros de una misma familia. Durante nuestro estudio al revisar a los familiares en primer grado encontramos 4 casos nuevos, de estos dos se habían diagnosticado erróneamente y los otros dos fueron pacientes aún asintomáticos con hallazgos clínicos mínimos detectados en la valoración oftalmológica. También encontramos a un familiar de uno de los casos índice de distrofia de Fuchs' el cual presentaba queratocono bilateral, y un paciente entre los familiares afectados de distrofia lattice presentó simultáneamente: glaucoma secundario a esteroides y catarata probablemente por esta misma causa. Otro hallazgo fue que un paciente de 7 años con diagnóstico inicialmente de queratocono en realidad no reunía los criterios diagnósticos, y se confirmó por topografía corneal gran esfericidad de la córnea, y al examen oftalmológico observamos opacidades de color grisáceo, mal definidas en forma asimétrica en ambos ojos, a nivel de la membrana de Descemet, con engrosamiento de ésta; con lo que se hizo el diagnóstico de distrofia polimorfa posterior, este caso se correlaciona con lo descrito en la literatura(71) en que se describe asociado a alteraciones en el segmento anterior, grosor corneal y astigmatismo elevado.

## DISCUSIÓN

El conocimiento sobre el comportamiento de las distrofias corneales en la población, representa una valiosa ayuda para su diagnóstico, atención y tratamiento oportunos, así como para su prevención mediante el asesoramiento genético. En el presente trabajo estudiamos a un grupo de pacientes del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, diagnosticados con algún tipo de distrofia corneal. Se estudiaron 15 familias con un total de 129 individuos valorados, de los cuales 15 fueron casos índice y 114 pertenecieron al grupo de familiares en primer grado de los casos índice. En el grupo de familiares, solo se encontraron 8 individuos con manifestaciones clínicas de distrofia tipo lattice, pertenecientes a dos familias, que representan el 13.33% del total de familias estudiadas. En las trece familias restantes (86.66%) únicamente los casos índice presentaron algún tipo de distrofia corneal, no encontrándose familiares con manifestaciones clínicas de distrofia al momento de la valoración.

Estudios previos en pacientes con distrofias corneales muestran una frecuencia que varía del 4 al 14.8%, (Lindquist TD y cols, 1991, Mamalis N y cols 1992 ; Arentsen y cols). Revisiones de países occidentales citan a la distrofia de Fuchs como la más frecuente, así mismo la tabla de frecuencias para distrofias en especímenes de pacientes sometidos a queratoplastía reportada en población norteamericana (Baltimore), alemana, árabe y japonesa, muestran una frecuencia para distrofia de Fuchs' de 67.8%, 71.4%, 14.0% y 0.6% respectivamente(4), lo que comparado con el 53.3% encontrado en la población que estudiamos, resulta similar a lo establecido para población occidental, teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra en los trabajos mencionados fue mas grande en relación a la nuestra y el período de tiempo cubierto mayor .El hallazgo de una mayor frecuencia para distrofia de Fuchs' (87.5%) en el sexo femenino, resultó similar a lo encontrado en otros trabajos previos.

Las distrofias de fuchs' y Lattice-Avellino que se transmiten de manera autosómica dominante, con un riesgo teórico de recurrencia del 50%, representaron el 53.3 y

20% respectivamente en los casos índice, con una frecuencia de formas familiares del 13.33%, la frecuencia encontrada es aparentemente muy baja, lo que podría explicarse considerando que el promedio de edad de los familiares valorados en esta muestra fue de 31.5 años y las manifestaciones clínicas en éstas distrofias se inician en la 6ª y 4ª. décadas de la vida.

Consideramos conveniente ampliar el tamaño de la muestra y llevar a cabo el seguimiento de los familiares valorados, con el fin de detectar a aquellos que teniendo el gen mutado, aún no presenten las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

Solo se encontraron tres tipos de distrofias corneales que se han asociado a mutaciones en tres genes distintos y que correspondieron a cinco fenotipos o formas consideradas clínicamente como diferentes.

La frecuencia del 1.3% de formas familiares resultó aparentemente baja, lo que pudiera estar relacionado con la edad de los individuos al momento de la valoración.

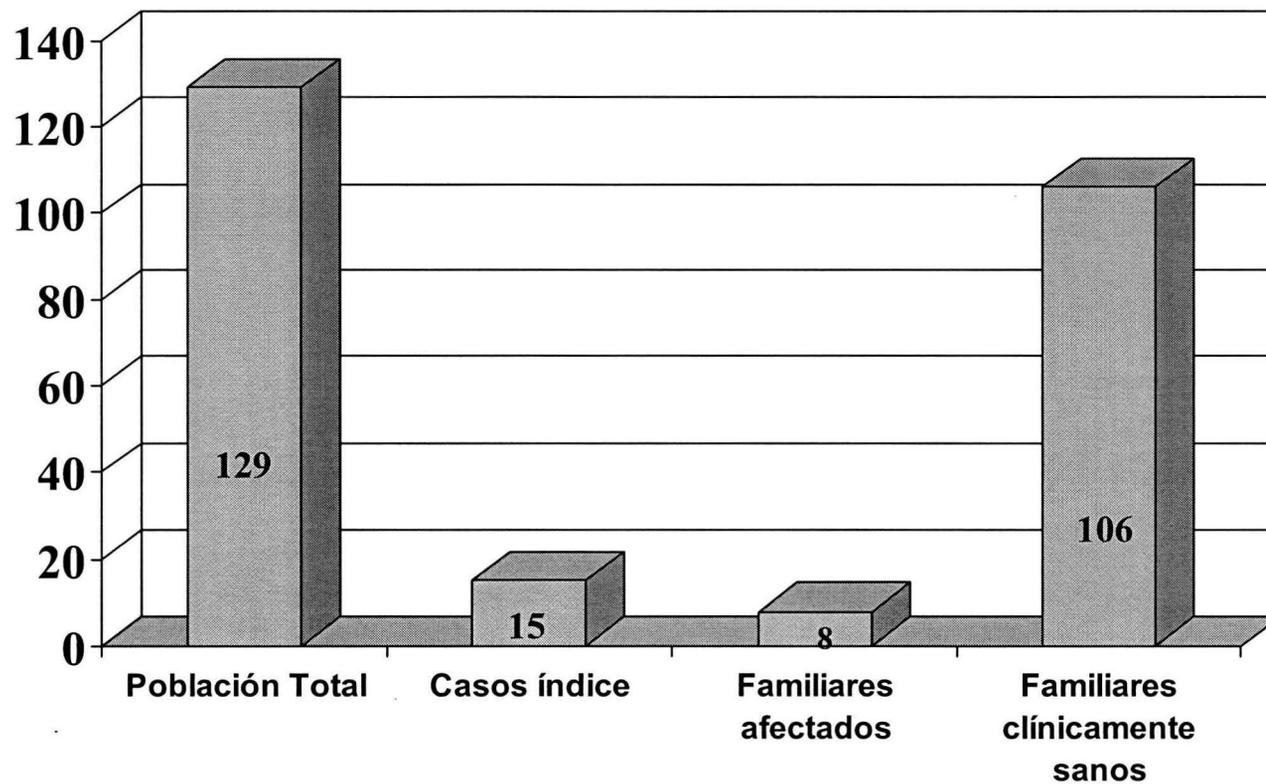
La distrofia de fuchs' es aparentemente la que se encuentra con mayor frecuencia, sin embargo será necesario confirmar esto con el apoyo de técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular.

Los síntomas comunes encontrados en los pacientes con algún tipo de distrofia corneal son: visión borrosa, disminución de la agudeza visual, ardor, lagrimeo y fotofobia.

## **PERSPECTIVAS**

Se tiene planeado llevar a cabo el estudio de los pacientes a nivel molecular, para poder establecer el tipo de mutaciones, con el fin de proporcionar un consejo genético con certeza.

# DISTRIBUCIÓN DE AFECTADOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA



**Gráfica No. 1**

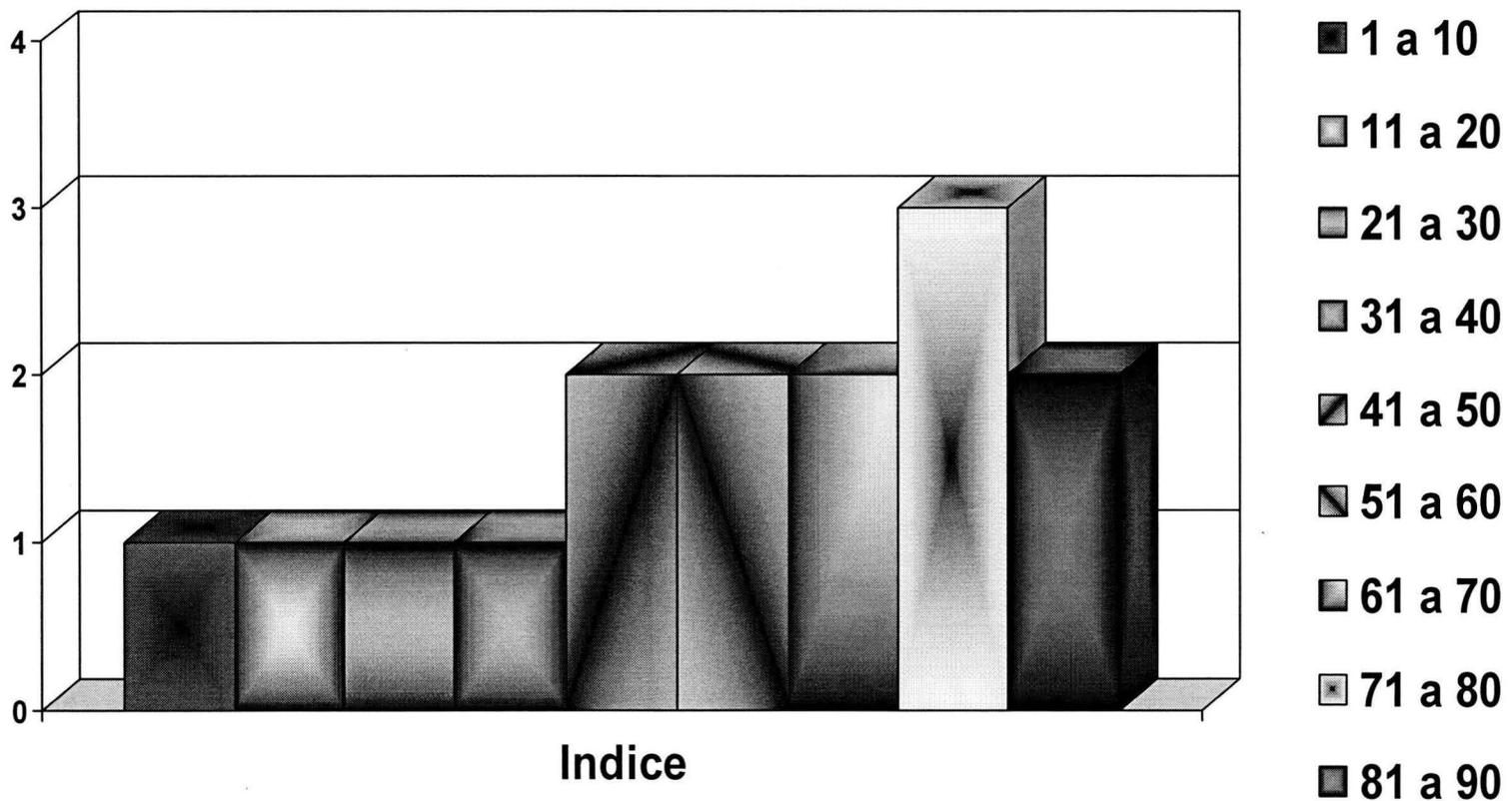
# EDAD PROMEDIO EN LA POBLACION ESTUDIADA

<b>GRUPO</b>	<b>EDAD PROMEDIO</b>
<b>POBLACIÓN TOTAL</b>	<b>44.3</b>
<b>FAMILIARES NO AFECTADOS</b>	<b>31.5</b>
<b>CASOS ÍNDICE</b>	<b>50.4</b>
<b>FAMILIARES AFECTADOS</b>	<b>46.2</b>

Tabla No. 1

# GRUPOS ETÁREOS

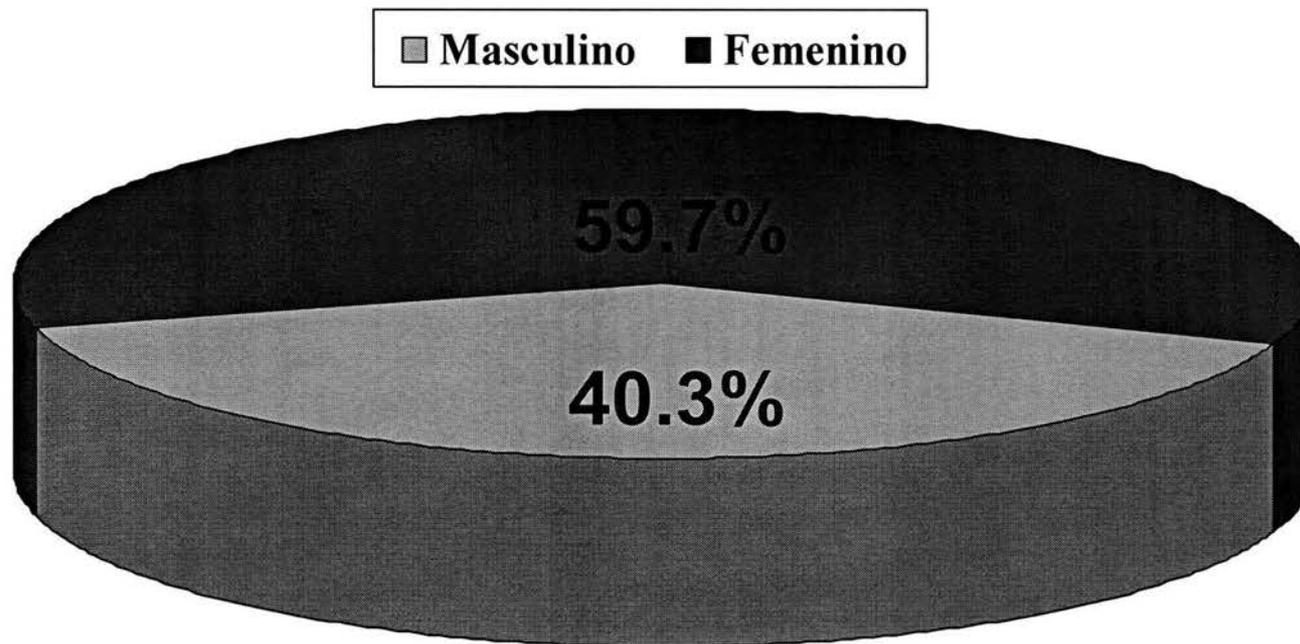
## CASOS INDICE



Gráfica No. 2

# DISTRIBUCIÓN POR SEXO POBLACIÓN ESTUDIADA

---



Gráfica No. 3

# DISTRIBUCIÓN DE DISTROFIAS POR SEXO CASOS ÍNDICE

TIPO DE DISTROFIA	SEXO FEMENINO	SEXO MASCULINO
D. FUCHS´	7	1
D. LATTICE – D. AVELLINO	1	2
D. P.M.P. – D. E.C.H.	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>5</b>

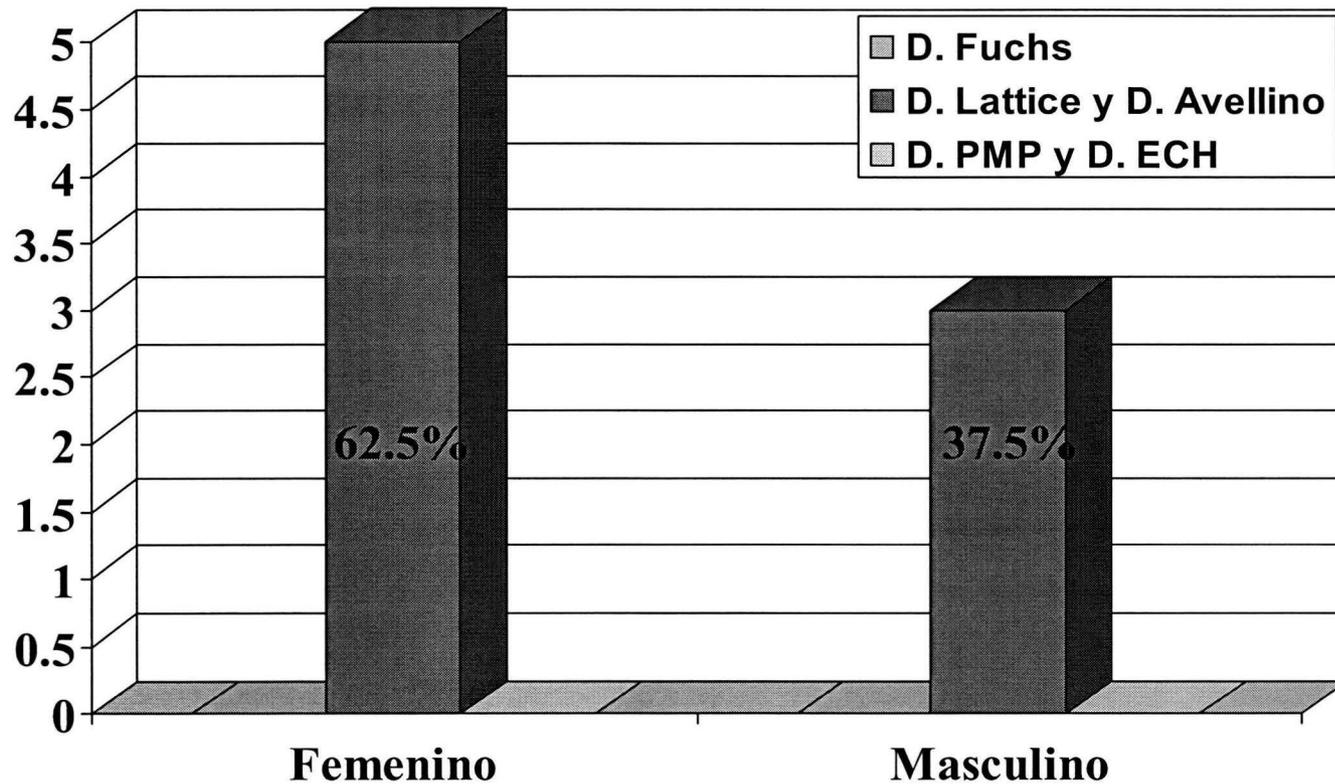
Tabla No. 2

# DISTRIBUCIÓN DE DISTROFIAS POR SEXO FAMILIARES AFECTADOS

TIPO DE DISTROFIA	SEXO FEMENINO	SEXO MASCULINO
D. FUCHS'	0	0
D. LATTICE – D. AVELLINO	5	3
D. P.M.P. – D. E.C.H.	0	0

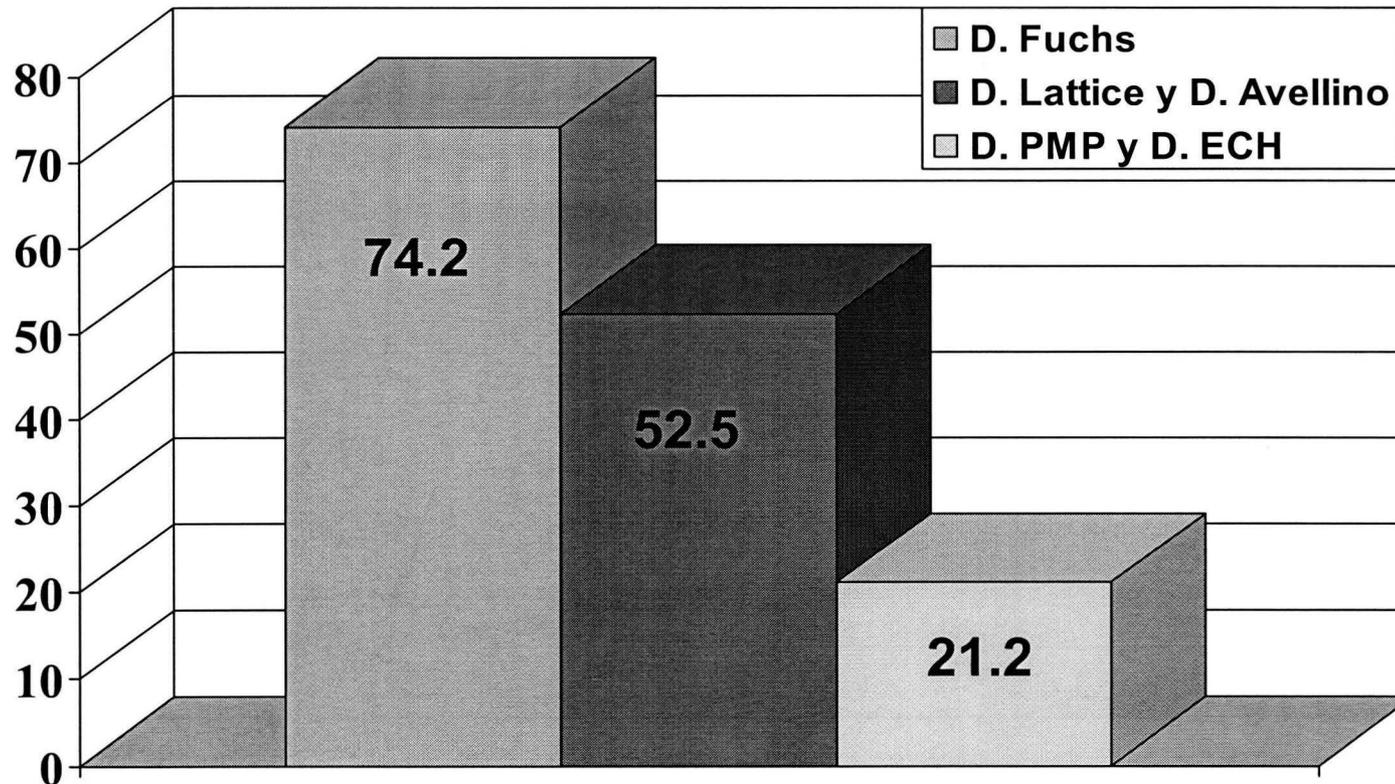
Tabla No. 3

# DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y TIPO DE DISTROFIA EN LOS FAMILIARES AFECTADOS



Gráfica No. 4

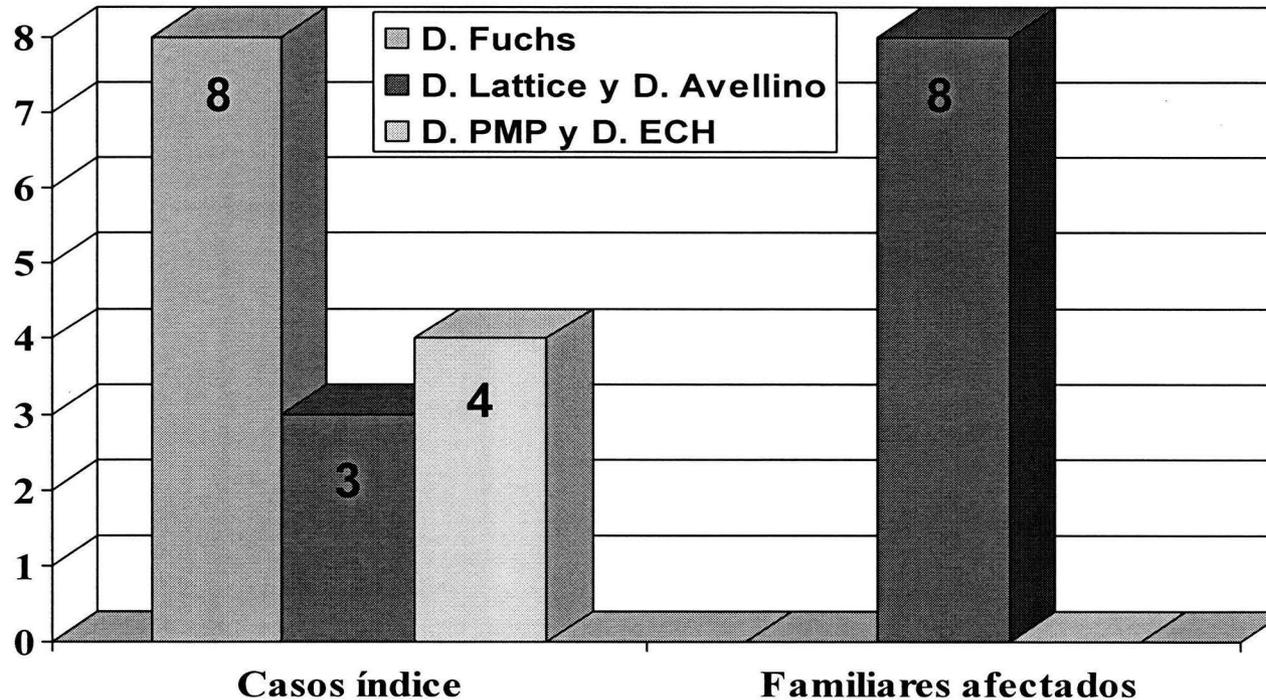
# EDAD PROMEDIO POR DISTROFIA CASOS ÍNDICE



Edad Promedio

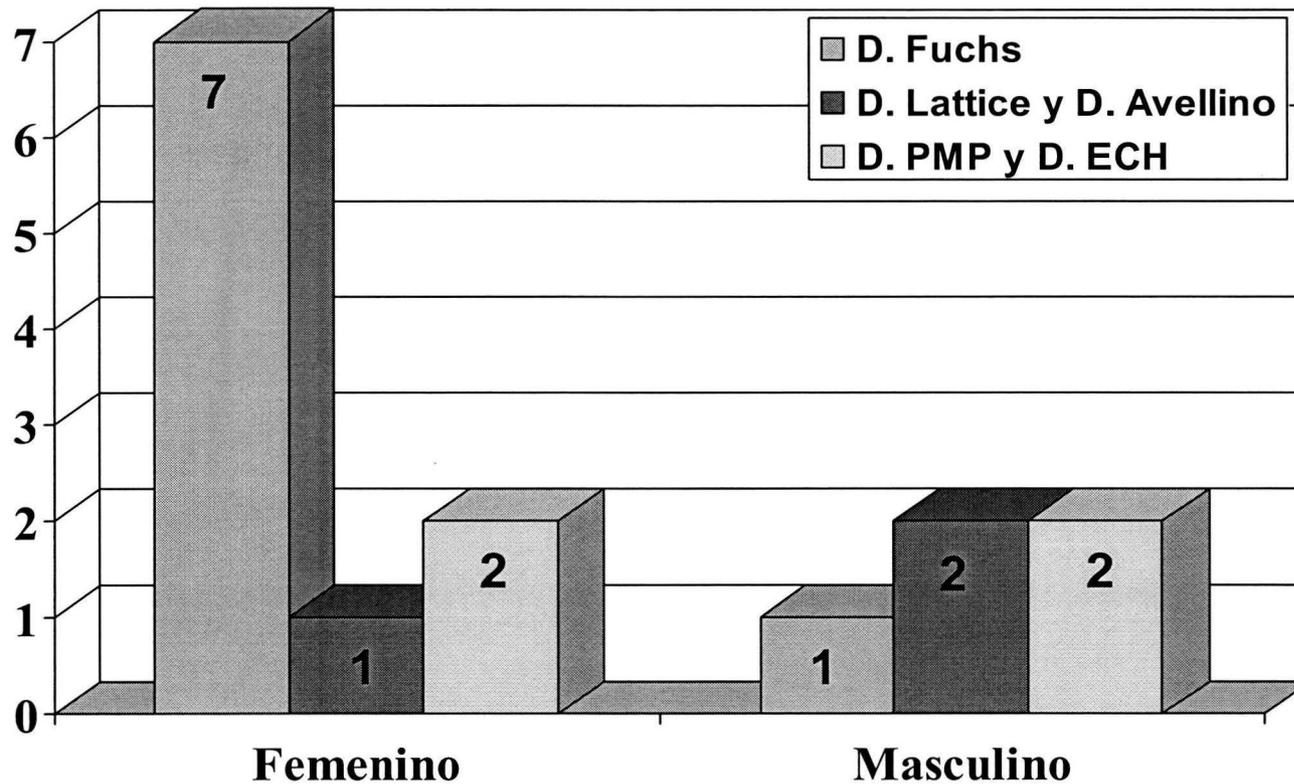
Gráfica No. 5

# DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE DISTROFIA EN LOS CASOS ÍNDICE Y FAMILIARES AFECTADOS



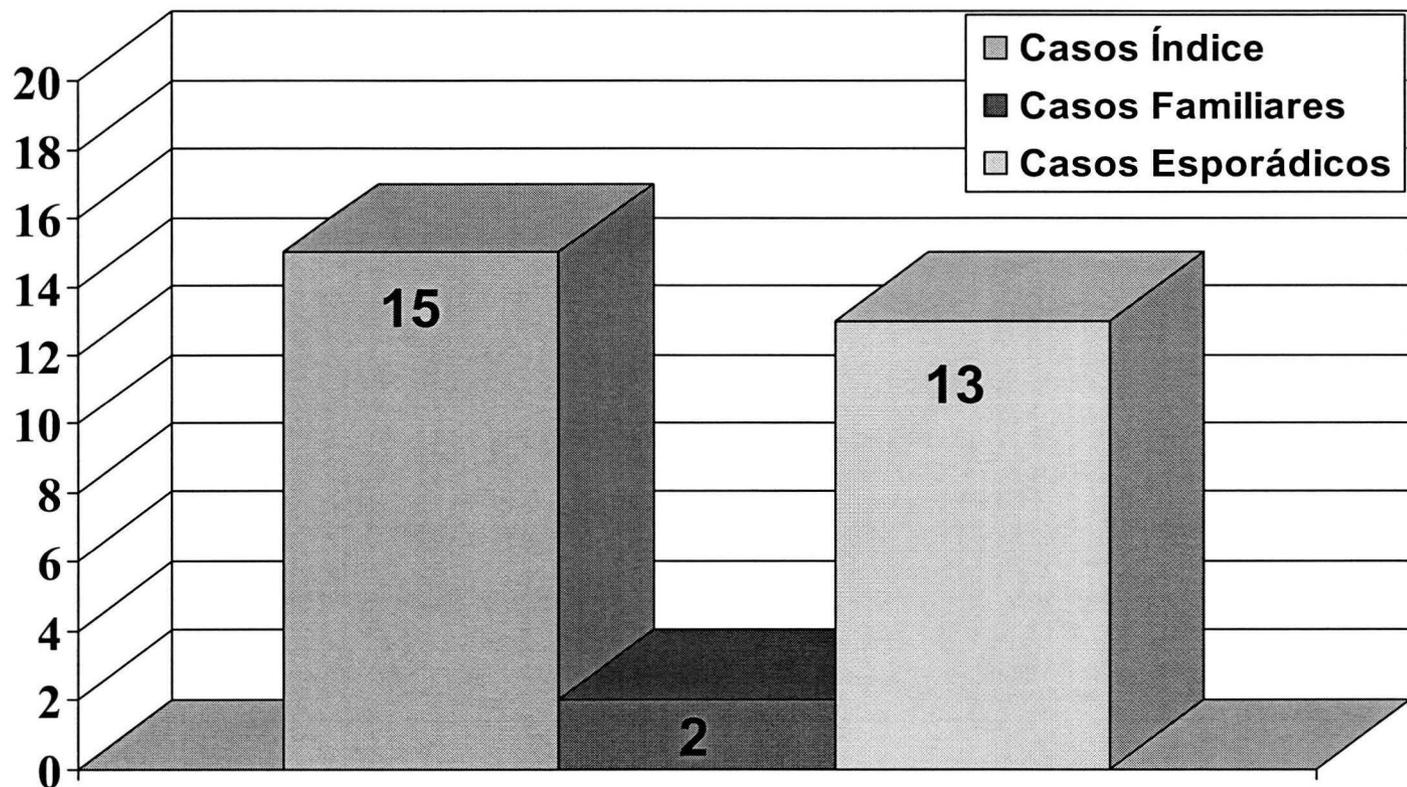
Gráfica No. 6

# DISTRIBUCIÓN DE DISTROFIAS POR SEXO CASOS ÍNDICE



Gráfica No. 7

# FRECUENCIA DE FORMAS FAMILIARES Y ESPORÁDICAS EN LOS CASOS ÍNDICE



Frecuencia

Gráfica No. 8

# DISTRIBUCIÓN DE DISTROFIAS EN LOS FAMILIARES DE LOS CASOS ÍNDICE

TIPO DE DISTROFIA	No. FAMILIARES	AFECTADOS	CLINICAMENTE SANOS
D. FUCHS´	68	0	68
D. LATTICE – D. AVELLINO	40	8	32
D. P.M.P. – D. E.C.H.	21	0	21

Tabla No. 4

# SINTOMAS COMUNES EN PACIENTES AFECTADOS

<b>Sintomas</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Visión borrosa</b>	<b>20</b>	<b>86.9%</b>
<b>Dism. A.V.</b>	<b>18</b>	<b>78.2%</b>
<b>S. C. E.</b>	<b>9</b>	<b>40.9%</b>
<b>Ardor</b>	<b>11</b>	<b>47.8%</b>
<b>Lagrimeo</b>	<b>8</b>	<b>34.7%</b>
<b>Fotofobia</b>	<b>8</b>	<b>34.7%</b>
<b>Destellos</b>	<b>3</b>	<b>13.6%</b>

Tabla No.5

# SINTOMAS ESPECÍFICOS SEGÚN DISTROFIA

<b>Distrofias</b>	<b>Lattice, Avellino</b>	<b>Fuchs</b>	<b>DECH, DPMP</b>
<b>Visión Borrosa</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
<b>Disminución A.V.</b>	<b>Si</b>	<b>---</b>	<b>Si</b>
<b>Lagrimeo</b>	<b>Si</b>	<b>---</b>	<b>---</b>
<b>S. C. E.</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>	<b>---</b>
<b>Ardor</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>
<b>Ojo Rojo</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>
<b>Dolor</b>	<b>Si</b>	<b>---</b>	<b>Si</b>
<b>Fotofobia</b>	<b>Si</b>	<b>---</b>	<b>Si</b>
<b>Destellos</b>	<b>---</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>

Tabla No. 6

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon K. Klinworth, MD, PhD. Advances in the Molecular Genetics of Corneal Dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1999;128: 747-754.
2. A J. Bron. F.R.C.S. Genetics of the Corneal Dystrophies. What We Have Learned in the Past Twenty-five Years. *Cornea* 2000;19(5):699-711.
3. Masaki Okada, MD, Shuji Yamamoto, MD, Hitoshi Watanabe, MD, Yoshitsugu Inoue, MD, Motokazu Tsujikawa, MD, Naoyuki Maeda , MD, Yoshikazu Shimonura, MD, Kohji Nishida, MD, Shigeru Kinoshita, MD, and Yasuo Tano, MD. Granular Corneal Dystrophy With Homozygous Mutations in the Kerato-epithelin Gene. *Am J. Ophthalmol* 1998;126:169-176.
4. Santo M. Ruth, MD, Tatsuo Yamaguchi, MD, Atsushi Kanai, MD, Shigekuni Okisaka, MD, Akira Nakajima, MD. Clinical and Histopathologic Features of Corneal Dystrophies in Japan. *Ophthalm* 1995; 102 (4): 557-567).
5. Masaki Okada, Shuji Yamamoto, Yoshitsugu Inoue, Hitoshi Watanabe, Naoyuki Maeda, Yoshikazu Shimonura, Yosuo Ishii and Yasuo Tano. Severe Corneal Dystrophy Phenotype Caused by Homozigous R124H Keratoepithelin Mutations. *I.O.V.S* 1998; 39(10): 1947-1953.
6. Shinichiro Endo, MD, Nguyen Thanh Ha, MD, Keiko Fujiki, PhD, Yoshiro Hotta, MD, Kiyoo Nakayasu, MD. Tatsuo Yamaguchi, MD, Nobou Ishida, MD, and Atsushi Kanai, MD. Leu518Pro Mutation of the  $\beta$ ig-h3 Gene Causes Lattice Corneal Dystrophy Type I. *Am J. Ophthalmol* 1999; 128(1): 104-106.
7. Stewart Helen, MRCP, Graeme C. M. Black, Dphil, FRCOphth, Dian Donnai, MRCP, Richard E. Bonshek, MD, FRCpath, John McCarthy, BM, FRCPath, Steven Morgan, FRCOphth, Michael J. Dixon, PhD, Alan A. E. Ridway, FRCOphth. A mutation within Exon 14 of the TGFBI (BIGH3) Gene on Chromosome 5q31 Causes an Asymmetric, Late-onset Form of Lattice Corneal Dystrophy. *Ophthalm* 1999;.106(5): 964-970.
8. Satoshi Kawasaki, MD, Kohji Nishida, MD, PhD, Andrew J. Quantock, PhD, Atsuyoshi Dota, MS, Kelly Bennett, PhD, and Shigeru Kinoshita, MD, PhD. Amyloid and Pro 501 Thr-Mutated  $\beta$ ig-h3 Gene Product Colocalize in Lattice Corneal Dystrophy Type IIIA. *Brief Reports. Am J. Ophthalmol* 1999;127(4):456-458.
9. Dighiero Paul, MD, Florence Niel, MD, Pierre Ellis, MD, Francois D'Hermies, MD, Michele Salvodelli, Eng, Gilles Renard, MD, Marc Delpesch, MD, PhD, Sophie Valleix, MD, PhD. Histologic Phenotype – Genotype Correlation of Corneal Dystrophies

Associated with Eight Distinct Mutations in the TGFBI Gene. *Ophthalmol* 2001; 108(4):818-823.

10. Yukihiro Mashima, MD, Shuji Yamamoto, MD, Yoshitsugu Inoue, MD, Masakazu Yamada, MD, Minako Konishi, MD, Hitoshi Watanabe, MD, Naoyuki Maeda, MD, Yoshikazu Shimonura, MD, and Shigeru Kinoshita, M.D. Association of Autosomal Dominantly Inherited Corneal Dystrophies with BIGH3 Gene Mutations in Japan. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(4): 516-517.

11. Streeten Barbara W, MD; Yue Qi, MD; Gordon K. Klinworth, MD, PhD; Ralph C. Eagle, Jr, MD; Judith A. Strauss, BS; Kelly Bennett, PhD. Immunolocalization of  $\beta$ ig-h3 Protein in 5q31-Linked Corneal Dystrophies and Normal Corneas. *Arch Ophthalmol* 1999;117:67-75.

12. Dighiero Paul, MD, Severine Drunat, MD, Pierre Ellies, MD, Pierre Ellis, MD, Francois D'Hermies, MD, Michele Salvodelli, MD, Gilles Renard, MD, PhD, Marc Delpech, MD, PhD, Gilles Gâteau, Sophie Valleix, MD, PhD. A New Mutation (A546T) of the  $\beta$ ig-h3 Gene responsible for a French Lattice Corneal Dystrophy Type IIIA. *Am J Ophthalmol* 2000;129(2):248-251.

13. Schorderet Daniel F, Maurice Menashe, Sabine Morand, Sebastian Bonnel, Valerie Büchli, Dominique Marchant, Katya Auderset, Christophe Bonny, Marc Abitbol, and Francis L. Munier. Genomic Characterization and Embryonic Expression of the Mouse BIGH3(TGFBI) Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000;274: 267-274.

14. Yukihiro Mashima, MD; Yu Nakamura, MD; Kosuke Noda, MD; Minako Konishi, MD; Misakazu Yamada, MD; Jun Kudoh, PhD; Nuboyoshi Shimizu, PhD. A novel Mutation at Codon 124(R124L) in the BIGH3 Gene Is Associated With a Superficial Variant of Granular Corneal Dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:90-93.

15. S. Yamamoto, Okada M, Tsujikawa M, Morimura H, Maeda N, Watanabe H, Inoue Y, Shimomura Y, Kinoshita S, Tano Y. The Spectrum of the  $\beta$ ig-h3 Gene Mutations in Japanese Patients with Corneal Dystrophy. *Cornea* 2000; 19 supplement :S21-S23.

16. Munier FL, Frueh Be, Othenin-Girard P, Uffer S, Cousin P, Wang MX, Heon E, Black GC, Blasi MA, Balestrazzi E, Lorenz B, Escoto R, Barraquer R, Hoeltzenbein M, Gloor B, Fossarello M, Singh AD, Arsenijevic Y, Zografos L, Schorderet DF. Bigh3 Mutation Spectrum in Corneal Dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(4):949-954.

17. Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, Schorderet DF, Stewart H, Perveen R, Bonshek RE, Odenthal MT, Dixon M, Barraquer R, Escoto R, Black GC. Ultrastructural and Molecular Analysis of Bowman's Layer Corneal Dystrophies: an epithelial origin?. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(11): 3286-3292.

18. Afshari NA, Mullally JE, Afshari MA, Steinert RF, Adamis AP, Azar DT, Talamo JH, Dohlman CH, Dryja TP. Survey of Patients with Granular, Lattice, Avellino, and Reis- Bücklers Corneal Dystrophies for Mutations in the BIGH3 and Gelsoline Genes. *Arch Ophthalmology* 2001;Jan 119(1) 16-16-22.
19. Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T, Kato T, Uesugi Y, Ha NT, Endo S, Ishida N, Lu WN, Kanai A. Six Different Mutations of TGFB1 ( $\beta$ ig-h3, keratoepithelin) Gene Found in Japanese Corneal Dystrophies. *Cornea* 2000 Nov;19(6):842-845.
20. Linkage Mapping of the Thiel Behnke Corneal Dystrophy (cdb2) to Chromosome 10q23-q24. *Genomics* 1997 Nov;46(1):152-154.
21. Ihsan A. Badr, FRC, Salim Basaffar, MD, Monzer Jabak, RN, Cot, and Michael D. Wagoner, MD. Meesmann Corneal Epithelial Dystrophy in Saudi Arabian Family. *Am J. Ophthalmol* 1998; 125:182-186.
22. Corden Laura D. Ole Swensson, Beate Swensson, Frances J.D. Smith, Rainer Rochels, Jouni Uitto and W. H. Irwin McLean. Molecular Genetics of Meesmann's Corneal Dystrophy : Ancestral and Novel Mutations in Keratin 12(K12) and Complete Sequence of the Human KRT12 Gene. *Expe Eye Res.* 2000; 70: 41-49.
23. Lisch Walter M.D, Andreas Büttner, MD, Frank Oeffner, PhD, Inke Böddeker, Hartmut Engel, Christina Lish, MD, Andreas Ziegler, PhD , and Karl-Heinz Grzeshik, PhD. Lisch Corneal Dystrophy Is Genetically Distinct from Meesmann Corneal Dystrophy and Maps to Xp22.3. *Am J. Ophthalmol* 2000;130(4): 461-468.
24. Kuchle M, Green WR, Volcker HE, et al. Reevaluation of corneal Dystrophies of Bowman's Layer and the anterior Stroma (Reis-Buckler's and Thiel- Behnke types): a Light and Electron Microscopic Study of eight Corneas and a Review of the Literature. *Cornea* 1995;14:333-354.
25. Dighiero Paul, MD, Sophie Valleix, MD, PhD Francois D'Hermies, MD, Severine Drunat, MD, Pierre Ellis, MD, Michele Salvodelli, Eng, Yves Pouliquen, MD, Marc Delpech, MD, Jean-Marc Legeais, MD, Ph D, Gilles Renard, MD, PhD. Clinical ,Histologic, and Ultrastructural Features of the Corneal Dystrophy Caused by the R124L Mutation of the BIGH3 Gene. *Ophthalmol* 2000; 107(7):1353-1357.
26. R.W. Yee, L.S. Sullivan, X. Xu, S.P. Diger. Mutational Screening in Families with Inherited Anterior Basement Membrane Corneal Dystrophies. [ARVO:2001; abstract 2602]
27. Suhui Li, M.D., Deepak P. Edward, M.D., K.S. Ratnakar, M.D. ,Madhukar Reddy, M.D., and Mark O.M. Tso, M.D. Clinicohistopathological Findings of Gelatinous Droplike Corneal Dystrophy Among Asians. *Cornea* 1996; 15(4):355-362.
28. Shigeru Kinoshita, M.D., PhD., Kohji Nishida, M.D., PhD., Atsuyoshi Dota, B.Sc., Tsutomu Inatomi, M.D., PhD., Noriko Koizumi, M.D., Andrew Elliot, B.Sc., David Lewis, B.Sc., Andrew Quantock, PhD., and Nigel Fullwood, Phd. Epithelial Barrier

Function and Ultrastructure of Gelatinous Drop- like Corneal Dystrophy. *Cornea* 2000;19(4):551-555

29.

30.Sajjadi SH, Jabado MA. Superficial Juvenil Granular Dystrophy. *Ophthalmol* 1992;99:95-102

31.T. Yamaguchi, K. Fujiki, A .Kanai. Molecular Genetic Analysis of Members of a Single Family with Different Types of Corneal Dystrophy(Gelatinous Drop- like Corneal Dystrophy and Avellino Corneal Dystrophy)[*ARVO*:2001; abstract 2608]

32.M.Tsujikawa, K. Tsujikawa, N. Maeda, H. Watanabe, Y. Inoue, Y. Mashima, Y. Shimomura, Y. Tano M1S1 Mutation in Japanese Gelatinous drop- like Corneal Dystrophy. [*ARVO* :2001;abstract 621]

33.J. Shimazaki, M.D.; Shigeto Shimmura, M.D.; Kazuo Tsubota, M.D. Limbal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Subepithelial Amyloidosis of the Cornea (Gelatinous Drop-like Dystrophy). *Cornea* 2002; 21:177-180.

34.Atsuyoshi Dota, MS, Kohji Nishida, MD, PhD, Yoichi Honma, MS, Wakako Adachi, MD, Satoshi Kawasaki, M.D. Andrew J. Quantock, PhD, and Shigeru Kinoshita, M.D, PhD. Gelatinous Drop-like Corneal Dystrophy Is Not One of the  $\beta$ ig-h3-Mutated Corneal Amiloidosis. *Am J. Ophthalmol* 1998;126(6): 832-833.

35.G.K. Klinworth, N.P. Liu, S. Dew-Knight, M. Rayner, F. Jonasson, T.O. Akama, M.N. Fukuda, W. Bao, J.R. Gilbert, J.M. Vance. Carbohydrate Sulfotransferase 6 (CHST6) Gene Mutations in Patients with Macular Corneal Dystrophy in Icelan. [*ARVO* :2001; abstract 619]

36. C. Cursiefen , C. Hofmann- Rammelt, U. Schlötzer-Schrehardt, D.C., Fischer, M. Küchle, G.O.H. Naumann. Immunohistochemical Classification of Primary and Recurrent Macular Corneal Dystrophy in Germany: Subclassification of Immunophenotype I A Using a Novel Keratan Sulfate Antibody. [*ARVO* :2000;abstract 1409] *Exp Eye Research*:2001;73(5):593-600.

37.M.F. El-Ashry, M.M. Abd El-Aziz. L.A. Ficker, S.J Tuft. J.D. Stevens, J.K.G. Dart, D.F. Larkin, D.S. Garty, S.S. Bhattachayra, N.D. Ebenezer. Identification of Novel Mutations in a Carbohydrate Sulfotransferase Gene (CHST6) Causing Macular Corneal Dystrophy. [*ARVO* :2001;abstract 622]

38.W. Bao, C.F. Smith, A. Al- Rajhl, J.W. Chandler, Z.A. Karcioğlu, T.O. Akama, M.N. Fukuda, G.K. Klinworth. Novel Mutations in the CHST6 Gene in Saudi Arabic Patients with Macular Corneal Dystrophy. [*ARVO* :2001;abstract 2609]

39.T. O. Akama, K. Nishida, J. Nakayama, H. Watanabe, Y. Inoue, N. Maeda, S. Yamamoto, E.J.M.A. Thonar, S. Kinoshita, M.N. Fukuda. Macular Corneal Dystrophy type I and type II are Caused by distinct types of Mutations in CHST6, a Gene Encoding Corneal GlcNac 6-0 sulfotransferase [*ARVO* :2001;abstract 2603]

40. Deepak P. Edward, M.D, Eugene J.-M.A. Thonar, PhD, M. Srinivasan, M.D, Beatrice J. Y.T. Yue, PhD, Mark O.M. Tso, M.D. Macular Dystrophy of the Cornea. A Systemic Disorder of Keratan Sulfate Metabolism. *Ophthalm*:1990; 97(9):1194-1200.
41. Nobuko Hasegawa, Takayoshi Torii, Takuji Kato, Hiroaki Miyajima, Atsushi Furuhata, Kiyoo Nakayasu, Atsushi Kanai, and Osami Habuchi. Decrease GlcNAc 6-0- Sulfotransferase Activity in the Cornea with Macular Corneal Dystrophy. *I.O.V.S.* 2000;41(12):3670-3677
42. F. Jonasson, M.D, Eri Oshima, MD, Eugene J.-M.A. Thonar, PhD, Clayton F. Smith, BS, Johann H. Johannsson, MD, Gordon K. Klintworth, MD, PhD. Macular Corneal Dystrophy in Iceland. A Clinical, Genealogic, and Immunohistochemical Study of 28 Patients. *Ophthalmol* 1996;103(7):1111-1117.
43. P.L. Dighiero, P. Ellies, F. Niel, G. Renard, M. Delpech, S. Valleix. Molecular Análisis of the CHST6 Gene in French MCD Patients Reveals Eleven New Mutations. [ARVO :2002;abstract 1726]
44. Lyons C.J., Mc Cartey. A.C.; Kikness, C.M.; Ficker, L.A.; Steele, A.D.; Rice, N.S. Granular Corneal Dystrophy. Visual Results and Pattern of Recurrence after Lamellar or penetrating Keratoplasty. *Ophthalm* 1994; 101(11):1812-1817.
45. Ayse Gül Kocak-Altintas, M.D.; Inci Kocak-Midillioglu, M.D.; A. Nurten Akarsu, M.D., PhD.; Sunay Duman, M.D. BIGH3 Gene Analysis in the Differential Diagnosis of Corneal Dystrophies. *Cornea* 2001; 20(1):64-68.
46. Wollensak G, M.D.; William R. Green, M.D.; Jose Temprano, M.D. Keratoconus Associated With Corneal Granular Dystrophy in a Patient of Italian Origin. *Cornea* 2002; 21:121-122.
47. Okada M, Yamamoto S, Wanatabe H, et al. Granular Corneal Dystrophy with Homozygous mutations in the Kerato-epithelin gene. *Am J Ophthalmol*: 126, 169-176. 1998.
48. Hae-Sook Kim, M.S., Sungjoo Kim Ion, Ph.D., Beon-Jin Cho, M.D., Eung Kweon Kim, M.D. and Choun- Ki Joo, M.D., Ph.D. BIGH3 Gene Mutations and Rapid Detection in Korean Patients with Corneal Dystrophy. *Cornea* 2001;20(8):844-849.
49. Pierre Ellis, M.D, Guilles Renard, MD, Sophie Valleix, MD, PhD, Pierre Yves Boelle, PhD. Clinical Outcome of Eight BIGH3- Linked Corneal Dystrophies. *Ophth* 2002; 109(4):793-797.
50. Koji Hirano, M.D., Ph.D., Yoshihiro Hotta, M.D., Ph.D.; Makoto Nakamura, M.D., Ph.D; Keiko Fujiki, Ph.D.; Atsushi Kanai, M.D., Ph.D., Noriaki Yamamoto, M.D., Ph.D. Late -Onset Form of Lattice Corneal Dystrophy Caused by Leu527Arg Mutation of the TGFB1 Gene. *Cornea* 2001;20(5):525-529.

51. David R.J. Snead, M.B.B.D., M.R.C. Path.; B. Non Mathews, M.B.B.Ch., F.R.C. Ophth. Differences in Amyloid Deposition in Primary and Recurrent Corneal Lattice Dystrophy Type I. *Cornea* 2002;21:308-311.

52. T. Inoue, M.D. ; Hitoshi Wanatabe, M.D.; Shuji Yamamoto, M.D.; N. Maeda, M.D.; Yoshitsugu Inoue, M.D.; Yoshikazu Shimonura, M.D., Yasuo Tano, M.D. Recurrence of Corneal Dystrophy Resulting from an R124H BIGH3 Mutation After phototherapeutic Keratectomy. *Cornea* 2002; 21:570-573.

53. Claire-Florent Schmitt –Bernard, M.D., Ph.D.; Christelle Schneider, M.D.; Angel Argilés, M.D., PhD. Clinical Histopathologic, and Ultrastructural Characteristics of BIGH3(TGFBI) Amyloid Corneal.

54. H. S. Stewart, Rahat Parveen, Alan E Ridgway, Richard Bonshek, Graeme C.M. Black. Late Onset Lattice Corneal Dystrophy with systemic Familial Amyloidosis, Amyloidosis V, in an English Family. *Br J. Ophthalmol* 2000;84:390-394.

55. M.S. Sridhar, M.D., Peter R. Laibson, M.D., Ralph C. Eagle. Jr., M.D. Christopher J. Rapuano, M.D., and Elisabeth J. Cohen, M.D. Unilateral Corneal Lattice Dystrophy. *Cornea* 2001; 20(8):850-852.

56. Ch. Akimune, Hitoshi Watanabe, Naoyuki Maeda, Masaki Okada, Shuji Yamamoto, Akira Kiritoshi, Y. Inoue, Y. Shimomura, Yasuo Tano. Corneal Guttata Associated With Corneal Dystrophy resulting from  $\beta$ ig-h3 R124H mutation. *Br. J. Ophth* 2000;84:67-71.

57. E.J. Holland, M.D., Sheraz M. Daya, M.D. Edwin M. Stone, M.D. PhD, Robert Folberg, M.D., Amber A. Dobler, M.D., J. Douglas Cameron, M.D., Donald J. Doughman, M.D. Avellino Corneal Dystrophy Clinical Manifestations and Natural History. *Ophth* 1992;99:1564-1568.

58. X. Hua Wan, M.D.; Hyun Chae Lee, M.S.; R. Doyle Stulting, M.D. PhD; Terry Kim, M.D.; Seung Eun Jung, M.S.; Moon Jung Kim, M.D.; Eung Kweon Kim, M.D., PhD. Exacerbation of Avellino Corneal Dystrophy After Laser In Situ Keratomileusis. *Cornea* 2002;21:223-226.

59. R. Suárez-Sánchez, M.D., J. Sánchez de Ita-Loyola M.D. Distrofias Corneales. *Rev Mex Oftalm*: 1999;73:78-90.

60. Jayne S. Weiss, M.D., Merlyn M. Rodrigues, M.D., PhD, Howard S. K Ruth, M.D. Sankaran Rajagopalan, M.D., Daniel J. Rader, M.D., Harry Kachadoorian, BFA, CRA. Panstromal Schnyder's Corneal Dystrophy. Ultrastructural and Histochemical Studies. *Ophthal* 1992;99:1072-1081.

61. Herber J. Ingraham, M.D., Henry D. Perry, M.D., Eric D. Donnenfeld, M.D., David D. Donaldson, M.D. Progressive Schnyder Corneal Dystrophy. *Ophth* 1993;100: 1824-1826.

62. B. F. Frueh, M.D. and Matthias Böhnke, M.D. In Vivo Confocal Microscopy of Fleck Dystrophy. *Cornea* 1999;18:658-660.
63. Geeta Kashyap Vemuganti, M.D.; Mittanamalli S. Sridhar; Deepak P. Edward, M.D.; Shashi Singh, Ph.D. Subepithelial Amyloid Deposits in Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. A Histopathologic Study of Five Cases. *Cornea* 2002; 21:524-529.
64. Munera A. Mahmood, M.D., and Klaus D. Teichmann, M.D. Corneal Amyloidosis Associated with Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *Cornea* 2000;19:570-573.
65. Máire Callaghan, Collette K Hand, Susan M Kennedy, J. Susan Fitz Simon, Louis M T Collum, Nollaig A Parfrey. Homozygosity mapping and linkage analysis demonstrate that autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy(CHED) and autosomal dominant CHED are genetically distinct. *Br J. Ophthalmol* 1999;83:115-119.
66. S. Akhtar, PhD., Antony J. Bron, B.Sc., Keith M. Meek, Ph.D., and Kelly Bennett, Ph.D. Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy and Band Keratopathy in an infant With Corpus Callosum Agenesis. *Cornea* 2001;20:547-552.
67. Paul B. Mullaney, FRCSI, Jose Miguel Risco, M.D. Klaus Teichmann, M.D. Lynn Millar, MScT. Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy Associated with Glaucoma. *Ophthalmol* 1995;102:186-191.
68. N.V. Laver, D.L. McCoy. Posterior Polymorphous Dystrophy and Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy : Immunohistochemical analysis and Comparison. [ARVO :2000;abstract 1420]
69. Q.Li, V.E.Revigilio,M.F. Ashraf, W.J.Stark, T.P. O' Brien. Corneal Epithelial Basement membrane Abnormalities and Expression of Matrix Metalloproteinases in Corneas With Fuchs' Endothelial Dystrophy. [ARVO :2000;abstract 1417]
70. S.C.K.Liew, S.A. Cameron. CM. Kirkness. An Immunoelectron Microscopy Study of Descemet Membrane Composition in Fuchs' Endothelial Dystrophy of the Cornea. [ARVO :2000;abstract 1415]
71. Borderie VM, Bautrimont M, Bourcier T, Moldovan M. Gray F, and Laroche L. Corneal Endothelial Cell Apoptosis in Patients with Fuchs' Dystrophy.
72. Bruno Castelo Branco, M.D., M.R. Catai Ch, M.D., F.H. Cacho C, M.D. A.Barbosa. C. Branco, M.D., N. Allemann, M.D., D. De Freitas, M.D. Posterior Amorphous Corneal Dystrophy. Ultrasound Biomicroscopy Findings in Two Cases. *Cornea* 2002;21,2:220-222.

73. Robert C. Arffa, M.D. enfermedades de la córnea. 1999; 1-25.3ª edición. Harcourt Brace.

74. Vincent AL, A Molecular Perspectives on corneal dystrophies, Dev Ophthalmol. 2003;37:50-66