



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P  
Hospital “ Dr. Luis Sánchez Bulnes”

POLIMORFISMO DE CÉLULAS ENDOTELIALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENR EL TÍTULO DE OFTALMOLOGO GENERAL

PRESENTA:

DRA. TALIA NIETO QUINTANA

TUTORES :

Dra. Nallely Ramos Betancourt  
Dr. Everardo Hernández Quintela  
Dr. Juan Manuel Jimenez Sierra  
Dr. Cecilio Velasco Barona  
Dra Susana Peniche Moreno

MEXICO, D.F, AGOSTO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

Resumen

Introducción

Antecedentes

Justificación

Hipótesis

Objetivo

Material y métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

## **POLIMORFISMO DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO**

**Área de estudio:** Córnea, imagenología corneal

**Perfil de la investigación:** Epidemiológico

**Fecha de inicio y terminación del estudio:** Septiembre de 2013 a diciembre 2013

**Departamentos participantes:** Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva.

### **Síntesis del proyecto:**

- Se ha reportado que existe alteración de la ortogonalidad en la disposición de fibrillas
- Existe un aumento en el pleomorfismo encontrando células mas pequeñas de lo normal distribuidas en la población endotelial .
- Se encontraron células alargadas en las que su eje axial mas largo presenta tendencia de asumir cierta dirección hacia el ápex del cono.
- Pacientes después de recuperación de hidrops presentaron cambios con áreas localizadas en el que las células endoteliales eran siete a diez veces mas largas que las normales .
- Hasta el momento, no contamos con datos comparativos sobre las características de las células endoteliales en queratoconoprogresor y no progresor.

## 1. Datos generales

1.1. Título. "Polimorfismo de las células endoteliales en queratocono"

2. Investigador principal.

Dra. Talía Nieto Quintana

3. Co-investigadores.

Dra. Nallely Ramos Betancourt

Dr. Jorge Ozorno Zárate

4. Adscrito o Jefe de Servicio Responsable del Protocolo

Dr. Everardo Hernández Quintela

5. Departamentos participantes

Córnea

6. Instituciones participantes.

Asociación Para Evitar la Ceguera en México IAP. Hospital

"Dr. Luis Sánchez Bulnes"

### 1.1. Antecedentes.

El queratocono es una ectasia corneal no inflamatoria y bilateral que lleva a protrusión, distorsión y cicatrización de la córnea.<sup>1</sup> Sus signos clínicos están bien definidos, pero las formas tempranas de la enfermedad pueden pasar desapercibidas a menos de que se realice el estudio topográfico.<sup>2</sup>

El queratocono suele presentarse en la pubertad y progresa hasta la tercera o cuarta décadas de la vida, siendo en esta etapa donde se estabiliza. Sin embargo, puede comenzar, progresar o estabilizarse a cualquier edad.<sup>2</sup>

### **Epidemiología**

Es un padecimiento poco frecuente; su incidencia anual se estima en 50 a 230 pacientes por 100,000 personas en la población general (aproximadamente 1 por 2,000 habitantes). Ocurre en todos los grupos étnicos y no tiene predominio por sexo. En una evaluación de topografía corneal de familiares en primer grado de los pacientes con queratocono, se encontró una incidencia de la enfermedad del 11%, comparado al 0.05% de la población general.<sup>3,4</sup>

### **Características clínicas**

La córnea asume una forma cónica como resultado de un adelgazamiento estromal corneal, lo cual induce astigmatismo irregular, miopía y protrusión, llevando a pérdida visual leve o marcada.<sup>1</sup> Es un trastorno progresivo que suele ser bilateral, pero asimétrico.<sup>2</sup>

Los síntomas son muy variables y dependen de la etapa de progresión en que se encuentre. En etapas tempranas de la enfermedad, pueden no existir síntomas y el queratocono puede sospecharse por el Oftalmólogo cuando el paciente no alcanza una capacidad visual de 20/20 al ser refractado. En enfermedad avanzada, hay una distorsión significativa de la córnea, que se acompaña de pérdida visual profunda.<sup>2</sup>

Los signos clínicos también difieren de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y se presentan en la siguiente tabla:

<i>Signos de queratocono</i> <sup>2</sup>
---

Signos externos Signo de Munson Fenómeno de Rizzuti
Hallazgos en la biomicroscopía Adelgazamiento estromal Estrías de Vogt Anillo de Fleischer Cicatrización (epitelial o subepitelial) Engrosamiento de los nervios corneales
Signos por retroiluminación Signo de tijera Signo de Charleaux

### Clasificación de queratocono: Amsler-Krumeich<sup>5</sup>

ESTADIO	CRITERIOS CLÍNICOS
<b>Estadio I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adelgazamiento corneal excéntrico</li> <li>• Miopía y/o astigmatismo inducidos <math>\leq 5.00D</math></li> <li>• Queratometría promedio <math>\leq 48.00D</math></li> <li>• Ausencia de cicatrización central</li> </ul>
<b>Estadio II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopía y/o astigmatismo inducidos <math>&gt;5.00D</math> a <math>\leq 8.00D</math></li> <li>• Queratometría promedio <math>\leq 53.00D</math></li> <li>• Ausencia de cicatrización central</li> <li>• Grosor corneal mínimo <math>\geq 400\mu m</math></li> </ul>
<b>Estadio III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopía y/o astigmatismo inducidos <math>&gt; 8.00D</math> a <math>\leq 10.00D</math></li> <li>• Queratometría promedio <math>&gt; 53.00D</math></li> <li>• Ausencia de cicatrización central</li> <li>• Grosor corneal mínimo de 200 a <math>400\mu m</math></li> </ul>
<b>Estadio IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refracción no medible</li> <li>• Queratometría promedio <math>&gt; 55.00D</math></li> <li>• Cicatrización central</li> <li>• Grosor corneal mínimo <math>200\mu m</math></li> </ul>

En el queratocono, se ha reportado que existe alteración de la ortogonalidad en la disposición de las fibrillas . En la zona de vértice del queratocono, se encuentran células epiteliales alargadas dispuestos en forma de espiral . Cerca de la membrana de Bowman, hay cambios como plegamiento y en el estroma anterior también se encuentra un aumento en la reflectividad.

Se define progresion :

Definición conceptual de progresión: Pacientes con aumento en mas de 1.5 dioptrias en queratometria central

Predictores significativos de progresion en queratocono

1. Punto mas alto de la elevación anterior de la esfera de mejor ajuste  $> 0.04\text{mm}$
2. Indice de irregularidad a 3mm  $\geq 6.5\text{ D}$
3. Indice de irregularidad a 5mm  $\geq 6.0\text{ D}$
4. Paqimetriadelgada  $<$  de 350 en primer consulta
5. Rango de cambio anual en esfera de mayor ajuste  $> 0.1\text{ D/y}$
6. Queratometrias centrales  $> 0.1\text{ D/y}$
7. Queratometrias simulada en maximo  $> 0.150\text{ D/y}$
8. Quertometrias simulada en minimo  $> 0.2\text{ D/y}$

Astigmatismos con la regla en primeras consultas cambiaban su eje a un astigmatismo oblicuo

KC levestienden a ser progresivos en aproximadamente el 25% de los pacientes, y la progresión tarda 3.5 años en promedio.

Cambios longitudinales en la topografía índice cuantitativos corneales pueden ser utilizados como predictores de progresión de KC.

### **Microscopía especular**

La microscopia especular exige reflexiones claras de las células epiteliales y endoteliales para obtener mediciones de espesor fiables. Como tal su uso clínico se limita a las córneas que están libres de edema , formación de cicatrices, depósitos u opacidades que puedan distorsionar la transmisión de luz. Sin embargo, las ventajas incluyen independencia operador y técnica no invasiva



Una alteración que se produce en el endotelio corneal de ojos con queratoconos es el desarrollo de las anomalías morfológicas (polimegatismo y pleomorfismo). Estas fueron observadas por vez primera en 1981, son visibles en fotografías endoteliales o en imágenes de video tomadas con el microscopio especular y se cuantifican midiendo las células individualmente en dichas imágenes.<sup>13</sup>

Analisis cualitativo mirando la morfología celular y dando interpretación

Cuantitativo contando densidad y realizando análisis morfométrico

La microscopia especular en personas jóvenes muestran mosaico de células hexagonales de aproximadamente el mismo tamaño.

Analisis cuantitativo

- Cell Area  $\pm$  S.D. ( $\mu\text{m}^2$ )
- Cell Density (cells /  $\text{mm}^2$ )
- Polymegethism (CV)
- Pleomorphism (% 6 sided)

## INDICACIONES

La microscopia especular es clínica y científicamente importante en la evaluación del endotelio corneal. La evaluación de la densidad (cel/ $\text{mm}^2$ ), de la homogeneidad de los tamaños, de la alteración de las formas y del aspecto de los límites celulares nos da una evaluación indirecta de la vitalidad del endotelio corneano. Alteraciones específicas del endotelio observadas en la microscopia especular son de gran utilidad en el diagnóstico de distrofias endoteliales como Distrofia de Fuchs, y Polimorfa Posterior. Es útil también en la evaluación de técnicas quirúrgicas (cataratas-faco, EECC-glaucoma, lasik, cirugías de retina intracamerulares y eficiencia de los medios de preservación de la cornea, utilización de los lentes de contacto, traumas oculares (quemaduras).

LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENDOTELIO CORNEAL SON:

Densidad: La densidad de las células endoteliales decrece con la edad. Normalmente exceden las 3500 cel/ $\text{mm}^2$  en los niños y gradualmente declinan

con la edad hasta cerca de 2000 células/mm<sup>2</sup> en los viejos. Un valor medio para adultos es de 2400 células/mm<sup>2</sup> con un tamaño celular medio de 150-350 micras/m<sup>2</sup>.

Coeficiente de variación: es el área celular principal dividida por el desvío medio del área de la célula principal, resultando en un coeficiente de variación normalmente menor que 0,3. El Polimegatismo endotelial es una variación del aumento del área de célula.

Porcentaje de células hexagonales: El porcentaje de células con seis ápices debe alcanzar el ideal de aproximadamente 100%. Valores menores indican un estado de salud disminuido del endotelio. El Pleomorfismo es el aumento en la variabilidad del formato celular.

El polimegatismo es el aumento en la diversidad de tamaños de las células, medido por la elevación del coeficiente de variación (desviación típica/media) de la superficie celular. La palabra deriva de los radicales griegos *poli* (muchos) y *megethos* (tamaño). El pleomorfismo es el aumento de la diversidad en las formas de las células, medido por la disminución del porcentaje de células hexagonales (la siguiente disminución de la hexagonalidad de las células endoteliales).

Microscopía confocal obtiene imágenes de las capas de la cornea reconstruyendo imágenes tridimensionales in vivo, se pueden analizar tres estructuras principalmente: epitelio, estroma, y endotelio. Las imágenes se obtienen por estudio de contacto dando el resultado de una imagen de aproximadamente 250 x 350 micras de la parte central de la cornea.

## 1.2 Justificación.

1.3 Mientras este estudio no descubrió alguna evidencia que el endotelio es el primer sitio en la patogénesis del queratocono , si demostró la presencia de anormalidades endoteliales . Un mayor eje axial de estas células que parecía estar orientado hacia el ápex del queratocono y las células parecían estar estiradas por el proceso de ectasia.

Justificación: poner artículo viejito En nuestro medio, no contamos con datos epidemiológicos de polimorfismo endotelial en pacientes con queratocono

1.4 Planteamiento del problema: ¿Cuáles son las características de la microscopía especular en pacientes con queratocono?

## 1.2. Objetivos e hipótesis

### 1.1.1. Objetivos.

#### 1.1.1.1. Objetivos Generales.

1.1.1.2. Evaluar las características de la microscopia especular en queratoconoprogresor y no progresor

#### 1.1.1.3. Objetivos Específicos.

- Evaluar las características de la microscopía especular en pacientes con queratocono
- Evaluar el eje de astigmatismo y compararlo con el eje de mayor longitud de las células endoteliales
- Reportar las características topográficas de estos pacientes

### 1.1.2. Hipótesis.

#### 1.1.1.1. Hipótesis general

Las características de la microscopía especular en pacientes con queratoconoprogresor y no progresor son diferentes

#### 1.1.1.2. Hipótesis específicas

- El eje de astigmatismo coincide con el eje de mayor longitud de las células endoteliales en pacientes con queratoconoprogresor

### 3. Diseño del estudio.

- De acuerdo con el momento en que se capta la información:  
Prospectivo
- De acuerdo al número de veces en que se mide o determina la variable de interés principal: Transversal
- De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: Observacional
- De acuerdo con el análisis de la población de estudio: Descriptivo

### 4. Metodología

#### 1.1. Lugar y duración.

- Servicio de córnea y cirugía refractiva
- Septiembre a diciembre del 2013

#### 1.2. Población.

##### 1.1.1. Unidad de observación.

Topografía

Microscopía especular

##### 1.1.2. Universo. Pacientes con queratocono

##### 1.1.3. Método de muestreo. Reclutamiento consecutivo

##### 1.1.4. Obtención de la población.

Pacientes con queratocono que acuden a consulta al servicio de córnea

### 1.3. Criterios de inclusión.

- Pacientes con queratocono que cuenten con topografías previas (al menos de seis meses)

Definición conceptual de progresión: Pacientes con aumento en más de 1.5 dioptrías en queratometría central

Predictores significativos de progresión en queratocono

9. Punto más alto de la elevación anterior de la esfera de mejor ajuste  $> 0.04$  mm
10. Índice de irregularidad a 3 mm  $\geq 6.5$  D
11. Índice de irregularidad a 5 mm  $\geq 6.0$  D
12. Paqimetria delgada  $<$  de 350 en primer consulta
13. Rango de cambio anual en esfera de mayor ajuste  $> 0.1$  D/y
14. Queratometrías centrales  $> 0.1$  D/y
15. Queratometrías simulada en máximo  $> 0.150$  D/y
16. Queratometrías simulada en mínimo  $> 0.2$  D/y

Astigmatismos con la regla en primeras consultas cambiaban su eje a un astigmatismo oblicuo

KC levemente progresivos en aproximadamente el 25% de los pacientes, y la progresión tarda 3.5 años en promedio.

Cambios longitudinales en la topografía índice cuantitativos corneales pueden ser utilizados como predictores de progresión de KC

### 1.4. Criterios de exclusión.

- Pacientes con antecedente de queratoplastia (penertrante o lamelar anterior)
- rechazaron o no cooperaron con el examen (pacientes pediátricos, portadores de patologías psiquiátricas o Síndrome de Down), los portadores de malformaciones oculares asociadas al queratocono, los que presentaban cirugía ocular previa (queratoplastia, catarata, queratocono, *pterygium*, y otros)

1.5. Variables en estudio.

1.1.1. Variable(s) principal(es) de desenlace.

Nombre de la variable	Independiente o Dependiente	Tipo de variable: Nominal /ordinal/ Dimensional	Unidad de medición	Instrumento de Medición	Momento de la medición
Edad	Independiente	Numérica	Años	Expediente	Único
Género	Independiente	Nominal Dicotómica	Femenino/ Masculino	Expediente	Único
Ojo	Independiente	Nominal	OD, OI, AO	Expediente	Único
K1	Independiente	Numérica	Dioptrías	Topografía	Topografía previa y actual (2)
Eje K1	Independiente	Numérica	Grados	Topografía	Topografía previa y actual

K2	Independiente	Numérica	Dioptías	Topografía	Topografía previa y actual
Eje K2	Independiente	Numérica	Grados	Topografía	Topografía previa y actual
Conteo celular endotelial	Independiente	Numérica	Cél/mm <sup>2</sup>	Microscopía especular	Único
Coefficiente de variación	Independiente	Numérica	Coefficiente	Microscopía especular	Único
% hexagonalidad	Independiente	Numérica	%	Microscopía especular	único
Diámetro mayor de células endoteliales	Independiente	Numérica	Micras		único
Eje del diámetro mayor de las células	Independiente	Numérica	Grados		Único



PROGRESOR	Independiente	Nominal	Si/ No	Topografía	
-----------	---------------	---------	--------	------------	--

#### 1.6. Tamaño de la muestra.

30 pacientes por grupo de queratoconoprogresor y 30 pacientes de queratocono no progresor

#### 1.7. Método.

MICROSCOPIA ESPECULAR (como definición, función, etc.)

DEFINIR: coeficiente de variación, hexagonalidad, conteo celular endotelial, etc.

MICROSCOPIA CONFOCAL Se medirá el eje longitudinal de células endoteliales. Se hará un índice de esfericidad en el que entre más se aleje de uno estará más alargado.

#### 1.8. Métodos estandarizados.

Se realizará reclutamiento consecutivo de pacientes que acudan al servicio de córnea y que cuenten con diagnóstico de queratocono. En caso de antecedente de queratoplastia penetrante de un ojo, se tomará en cuenta el ojo contralateral para el estudio.

Se revisarán los expedientes por la mañana y se solicitará PENTACAM y microscopía especular antes de su consulta AL IGUAL QUE MICROSCOPIA ESPECULAR.

#### Análisis estadístico:

1. Se realizará el análisis por medio del paquete SPSS versión 21.0. Se determinará la proporción de pacientes que presentan los cambios en las

variables de estudios mencionadas , para las variables cuantitativas se realizara la pueba de T de student y nominales prueba de Chi 2

3. La significancia estadística se considerará cuando la P sea menor a 0.05

## RESULTADOS

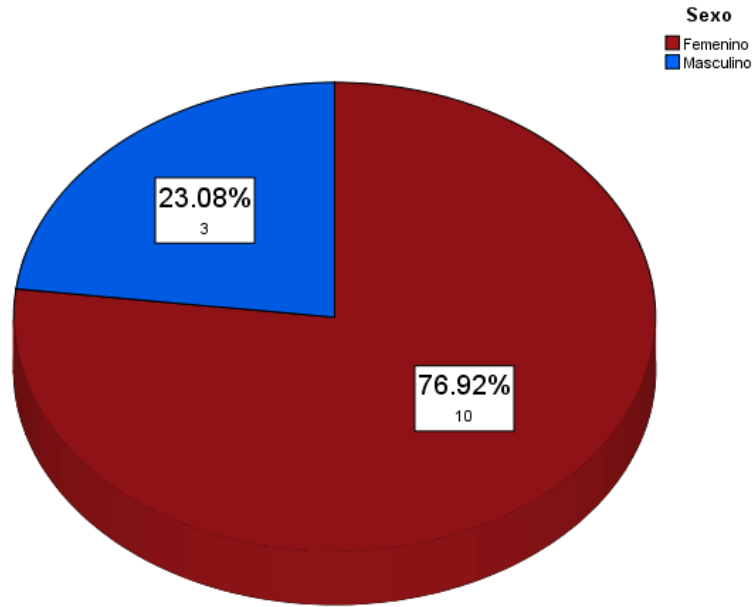
Se estudiaron 13 ojos. En Cuanto a las características demográficas el 76.92% fueron mujeres y el 23.08% fueron hombres la media de edad fue de 27.7 años (+/- 10.19) rango de edad de 19-46 .

Las queratometrías promedio por topografía inicial 50.14 (+/- 3.33) rango 45.50-56.15 . Paquimetria inicial promedio 465.31(+/- 46.79) rango de 361-540 .

Queratometrias promedio por topografía actual 49.91+/- 3.18 (rango 44.60-56.65) . Paquimetria actual 458.46+/- 32.39 (rango 393-509).

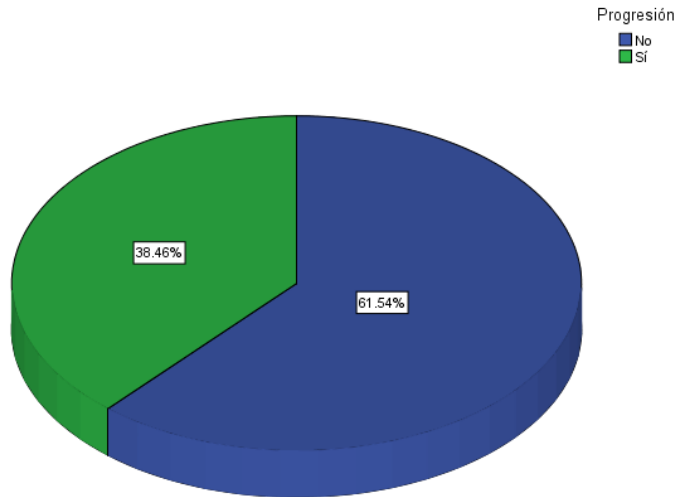
Progresión documentada por topografía en el 38.5% (5) pacientes ; una vez determinado que pacientes eran progresores, se separaron en dos grupos y se analizo la microscopia especular .

La densidad de células endoteliales en el grupo no progresor fue de 2520.25 +/- 639.15 (1130-3279) y en progresores (5) 2515.60+/- 687.48 (1353 - 3027) como podemos observar no hay diferencia entre ambos grupos en los valores de microscopia especular. En ambos grupos el coeficiente de variabilidad es alto



	<b>Topografía previa</b>	<b>Topografía actual</b>
Queratometría promedio	50.14 ± 3.33 (rango 45.40-56.15)	49.91 ± 3.18 (rango 44.60-56.65)
Paquimetria	465.31 ± 46.79 (rango 361-540)	458.46 ± 32.39 (rango 393-509)

Progresión topográfica



#### Microscopia especular

	<b>NO PROGRESORES (N=8)</b>	<b>PROGRESORES (N=5)</b>
Densidad celular (cél/mm <sup>3</sup> )	2520.25 ± 639.15 (1130-3279)	2515.60 ± 687.48 (1353-3027)
CV	61.25 ± 31.61 (31-128)	61.80 ± 15.41 (35-73)

#### CONCLUSIONES

No encontramos diferencias significativas en pacientes con queratoconoprogresor y no progresor en microscopia especular .

## ANEXO I .

1. Masters BR: David Maurice's contributions to ophthalmic instrumentation: roots of the scanning slit confocal microscope. *Exp Eye Res* 2004; 78:315–326.
2. In vivo photomicrography of the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1975; 93:143–145.
3. Specialized microscopy of the cornea. In: Leibowitz HM, Waring GO, eds. *Corneal disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:83–122.
4. Koester CJ: Scanning mirror microscope with optical sectioning characteristics: applications in ophthalmology. *Appl Optics* 1980; 19:1749–1757.
5. Masters BR, Bohnke M: Three-dimensional confocal microscopy of the living human eye. *Annu Rev Biomed Eng* 2002; 4:69–91.
6. Ohno K, Nelson LR, McLaren JW, et al: Comparison of recording systems and analysis methods in specular microscopy. *Cornea* 1999; 18:416–423.

7. Geroski DH, Edelhauser HF: Morphometric analysis of the corneal endothelium. Specular microscopy vs. alizarin red staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:254–259.
8. Hara M, Morishige N, Chikama T, Nishida T: Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium. *Cornea* 2003; 22:512–515.
9. Modis L, Langenbucher A, Seitz B: Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:1763–1769.
10. Jester JV: Specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. *Cornea* 2000; 19:712–722.
11. Yeh PC, Colby K: Corneal endothelial dystrophies. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, eds. *Smolin and Thoft's the cornea*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005:849–874.
12. Wilson SE, Bourne WM: Fuchs' dystrophy. *Cornea* 1988; 7:2–18.
13. Colby K: Corneal endothelial dystrophies. *Contemp Ophthalmol* 2004; 3:1–8.
14. Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF: Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:584–590.
15. Abbott RL, Fine BS, Webster RG, et al: Specular microscopic and histologic observations in nonguttate corneal endothelial degeneration. *Ophthalmology* 1981; 88:788–800.
16. Borboli S, Colby K: Mechanisms of disease: Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15:17–25.
17. Olsen T: On the significance of a low endothelial cell density in Fuchs' endothelial dystrophy. A specular microscopic study. *Acta Ophthalmol* 1980; 58:111–116.
18. Minsky M: Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 1988; 10:128–138.
19. Petráň M, Hadravský M, Egger MD, Galambos R: Tandem-scanning reflected-light microscope. *J Opt Soc Am* 1968; 58:661–664.
20. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, et al: In vivo confocal microscopy of human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:225–236.
21. Cavanagh HD, Ladage PM, Petroll WM, Jester JV: Clinical confocal microscopy. In:

Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, eds. Smolin and Thoft's the cornea. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005:187-198.

22. McLaren JW, Nau CB, Kitzmann AS, Bourne WM: Keratocyte density: comparison of two confocal microscopes. *Eye Contact Lens* 2005; 31:28-33.

23. Erie JC, Nau CB, McLaren JW, et al: Long-term keratocyte deficits in the corneal stroma after LASIK. *Ophthalmology* 2004; 111:1356-1361.

24. Avanduk AM, Senft CJ, Emerab S, et al: Corneal healing after uncomplicated LASIK and its relationship to refractive changes: a six-month prospective confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1334-1339.

25. Kaufman SC, Musch DC, Belin MW, et al: Confocal microscopy. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; 111:396-406.

26. Winchester K, Mathers WD, Sutphin JE, Daley TE: Diagnosis of Acanthamoeba keratitis in vivo with confocal microscopy. *Cornea* 1995; 14:10-17.

27. Mathers WD, Sutphin JE, Folberg R, et al: Outbreak of keratitis presumed to be caused by Acanthamoeba. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:129-142.

31. Mathers WD, Nelson SE, Lane JL, et al: Confirmation of confocal microscopy diagnosis of acanthamoeba keratitis using polymerase chain reaction analysis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:178-183.

32. Kaufman SC, Beuerman RW, Kaufman HE: Diagnosis of advanced Fuchs' endothelial dystrophy with the confocal microscope. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:652-653.

33. Chiou AGY, Kaufman SC, Beuerman RW, et al: Confocal microscopy in posterior polymorphous corneal dystrophy. *Ophthalmologica* 1999; 213:211-213.

34. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, et al: In vivo confocal microscopy of Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea* 1998; 17:493-503, 416-423.

35. Chiou AGY, Kaufman SC, Beuerman RW, et al: Confocal microscopy in cornea guttata and Fuchs' endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:185-189.

36. Klais CMC, Bühren J, Kohnen T: Comparison of endothelial cell count using confocal and contact specular microscopy. *Ophthalmologica* 2003; 217:99-103.

37. Bochert R, Zhivov A, Kraak R, et al: Contribution to comprehension of image formation on confocal microscopy of cornea with Rostock cornea module. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1351-1355.

38. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R: In vivo confocal microscopic

evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium.

Graefes Arch ClinExpOphthalmol 2005;243:1056–1061.

39. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al: Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178–1181.

40. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA: A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol 1986; 101:267–273.

41. Pobelle-Frasson C, Velou S, Huslin V, et al: Keratoconus: what happens with older patients? J FrOphthalmol 2004;27:779–782.

42. Toledo JA, Paz MF, Barraquer RI, Barraquer J: Long-term progression of astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus. Cornea 2003; 22:317–323.

43. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM et al: Prognostic factors for the progression of keratoconus. Ophthalmology 1994;101:439–447.

44. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B: Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol 2000; 84:834–836.

45. Rabinowitz YS: Keratoconus. SurvOphthalmol 1998; 42:297–319.

45. Rabinowitz YS: The genetics of keratoconus. OphthalmolClin N Am 2003;16:607–620.

46. Feder RS, Kshetry P: Noninflammatory ectatic disorders. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:955–974.

47. Smolek MK, Klyce SD: Is keratoconus a true ectasia? Arch Ophthalmol 2000; 118:1179–1186.

48. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al: Corneal scarring and vision in keratoconus: a baseline report from the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study, Cornea 2000; 19:804–812.

49. Grewal S, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ: Acute hydrops in the cornea ectasias: associated factors and outcomes. Tr Am Ophthalmol Soc 1999; 97:187–198.

50. Corneal topography. American Academy of Ophthalmology. Committee on ophthalmic procedures assessment cornea panel. Ophthalmology 1999; 106:1628–1638.

51. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, et al: Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. Ophthalmology 2004;111:867–874.

52. Perry HD, Buxton JN, Fine BS: Round and oval cones in keratoconus. Ophthalmology 1980; 87:905–909.

53. Rabinowitz YS: Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. J Refract Surg 1995; 11:371–379.

54. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK: Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. Arch Ophthalmol 1995;113:870–874.

55. Rabinowitz YS, Rasheed K: KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for



diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1327–1335.

56. Tang M, Shekhar R, Miranda D, Huang D: Characteristics of keratoconus and pellucid marginal degeneration in mean curvature maps. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:993–1001.

57. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H: Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004; 111:440–446.

58. Tretter T, Rabinowitz YS, Yang H, et al: Aetiological factors in keratoconus. *Ophthalmology* 1995; 102:156.

59. Jafri B, Lichter H, Stulting RD: Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. *Cornea* 2004; 23:560–564.

60. Krachmer JH: Eye rubbing can cause keratoconus. *Cornea* 2004; 23:539–540.

61. Culbertson WW, Tseng SCG: Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea* 1994; 13:33–42.

62. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, et al: Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology* 1991; 98:1674–1678.

63. Harstein J: Keratoconus developed in 4 patients wearing conreal contacts. *Arch Ophthalmol* 1968; 80:345–246.

64. Gasset AR, Houde WL, Garcia-Bengochea M: Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1978; 85:339–341.

65. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH: Development of keratoconus after contact lens wear. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:534–538.

66. Kenney MC, Brown DJ, Rajeev B: The elusive causes of keratoconus: a working hypothesis *CLAO* 2000; 26:10–13. Atiliano SR, Coskun P, Chwa M, et al: Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:1256–1263.

67. Udar N, Kenney MC, Chalukya M, et al: Keratoconus – No association with the transforming growth factor beta-induced gene in a cohort of American patients. *Cornea* 2004; 23:13–17.

68. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, et al: VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet* 2002; 11:1029–1036.

68. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G: Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for the NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;

69:1239–1246. Cameron JA: Keratoglobus. *Cornea* 1993; 12:124–130.

70. Macsai MS, Lemley HL, Schwartz T: Management of oculus fragilis in Ehlers-Danlos Type VI. *Cornea* 2000; 19:104–107.

71. Kanellopoulos AJ, Pe LH: An alternative surgical procedure for the management of keratoglobus. *Cornea* 2005; 24:1024–1026. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR: Anterior chamber cleavage syndrome. A step ladder classification. *Surv Ophthalmol* 1975; 20:3–27.

72. Schlaeppli V: La dystrophie marginale inférieure pellucide de la corne. *Probl Actuels Ophthalmol* 1957; 1:672–677.

73. Cameron JA: Deep corneal scarring in pellucid marginal corneal degeneration *Cornea* 1992; 11:309–310.
74. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, et al: Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:527–535.
75. McMonnies CW: Keratoconus fittings. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 147–155.
76. McMonnies CW: The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens* 2005; 31:80–92.
77. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, et al: Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* 2006; 25:16–25.
78. Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Stark WJ: Keratoconus – Contact lens or keratoplasty? *Ophthalmology* 1988;95:487–492.
79. Belin MW, Fowler WC, Chambers WA: Keratoconus – Evaluation of recent trends in the surgical and nonsurgical correction of keratoconus. *Ophthalmology* 1988;95:335–339.
80. Silbiger JS, Cohen EJ, Laibson PR: The rate of visual recovery after penetrating keratoplasty for keratoconus. *CLAO* 1996;22:266–269.
80. Lembach RG: Use of contact lenses for the management of keratoconus. *Ophthalmol Clin N Am* 2003; 16:383–394.
81. Edrington TB, Szczotka LB, Barr JT, et al: Rigid contact lens fitting relationships in keratoconus. *Optom Vis Sci* 1999;76:692–699.
82. Betts AM, Mitchell GL, Zadnik K: Visual performance and comfort with the Rose K lens for keratoconus. *Optom Vis Sci* 2002;79:493–501.
83. Edrington TB, Gundel RE, Libassi DP, et al: Variables affecting rigid contact lens comfort in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Optom Vis Sci* 2004; 81:182–188.
84. Ozbek Z, Cohen EJ: Use of the intralimbal rigid gas permeable lenses for pellucid marginal degeneration, keratoconus, and after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2006; 32:33–36.
85. Chung CW, Santim R, Weng WJ, Cohen EJ: Use of Softperm contact lenses when rigid gas permeable lenses fail. *CLAO* 2001; 27:202–208.
86. Owens H, Watters G, Gamble G: Effect of Softperm lens wear on corneal thickness and topography: a comparison between keratoconic and normal corneae. *CLAO* 2002; 28:83–87.
87. Edmonds CR, Wung SF, Husz MJ, Pemberton B: Corneal endothelial cell count in keratoconus patients after contact lens wear. *Eye Contact Lens* 2004; 30:54–58.
87. Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, et al: Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996–2000. *Cornea* 2002; 21:148–151.
88. Lass JH, Lembach RG, Park SB, et al: Clinical management of keratoconus. *Ophthalmology* 1990; 97:433–445.
89. Sray WA, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR: Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea* 2002; 21:784–786.
90. Reeves SWW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA: Risk factors for the progression to penetrating keratoplasty in patients with

- keratoconus. Am J Ophthalmol 2005; 140:607–611.
91. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AD, et al: Pellucid marginal corneal degeneration. Ophthalmology 2004; 111:1102–1107.
92. Tzelikis PF, Cohen EJ, Rapuano CJ, et al: Management of pellucid marginal corneal degeneration. Cornea 2005; 24:555–560.
93. Jastaneiah S, Al-Towerki A, Al-Assiri A: A fixed dilated pupil after penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy and keratoconus. Am J Ophthalmol 2005; 140:484–489.
94. Tuft SJ, Buckley RJ: Iris ischaemia following penetrating keratoplasty for keratoconus (Urrets-Zavalía syndrome). Cornea 1995; 14:618–622.
95. Chien AM, Schmidt CM, Cohen EJ, et al: Acute glaucoma after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1993; 115:711–714.
96. Ronald A. Laing, PhD; Sandstrom Marita M.; Berrospi A. Ruben Leibowitz Howard M. The human Corneal endothelium in Keratoconus a Specular Microscopic Study. Arch Ophthalmol 97 Oct 1971 1867:1869.
97. Choi A. Jin, Man-Soo Kim Progression of Keratoconus By Longitudinal Assessment with Corneal Topography Investigative Ophthalmology and Visual Science, February 2012 Vol. 53, No. 2 Copyright 2012.