



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.

“HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”

DISTROFIA MACULAR

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA:

DRA. ANA MERCEDES GARCÍA ALBISUA

TUTOR:

DR. EVERARDO HERNÁNDEZ QUINTELA

JEFE DEL SERVICIO DE CÓRNEA Y CIRUGÍA REFRACTIVA

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.

“HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”

MÉXICO D.F., NOVIEMBRE 2015



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.

Índice

Índice	2
Resumen	3
Antecedentes	4
Objetivo	7
Material/Pacientes y métodos	8
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	15
Bibliografía	16

Resumen

Objetivo: Reportar los hallazgos clínicos y patológicos en un paciente mexicano con distrofia macular corneal.

Palabras clave: Distrofia corneal macular, autosómico recesivo

Material/pacientes y métodos: Se realiza una exploración exhaustiva tanto sistémica como oftalmológica. El paciente es sometido a queratoplastia penetrante y el tejido obtenido se envía a estudio histopatológico con microscopía de luz (hematoxilina y eosina, azul Alciano y hierro coloidal).

Resultados y conclusiones: En la biomicroscopía se observaron opacidades subepiteliales y estromales con un patrón circular. El paciente refería mala agudeza visual desde la infancia, la cual había empeorado con la edad. En el departamento de genética se evaluó al paciente y se detectó un patrón autosómico recesivo. Se realizó una tomografía de coherencia óptica de segmento anterior y fue sometido a una queratoplastia penetrante, los resultados clinicopatológicos concluyeron que el paciente tenía una distrofia corneal macular, se utilizó hematoxilina y eosina, azul Alciano y hierro coloidal para confirmarlo. A los nueve meses postquirúrgicos la agudeza visual del paciente se encontraba en 20/40, sin signos de rechazo o de recurrencia. La distrofia macular, pertenece a la categoría 1 del IC3D, es una entidad autosómica recesiva. Es una condición rara caracterizada por opacidades blanco-grisáceo múltiples en el estroma corneal que se extiende hasta la periferia y a diferencia de la distrofia granular, no hay áreas claras entre ellas.

Antecedentes

Las distrofias corneales son un grupo de enfermedades raras en su mayoría, las cuales se caracterizan por tener un patrón hereditario, típicamente bilaterales, simétricas, lentamente progresivas y que no guardan relación con factores ambientales o sistémicos. Las distrofias corneales están descritas desde la era pre-lámpara de hendidura donde se vieron como nódulos corneales, sin embargo el alcance de la exploración era muy limitado por lo que no se llegó a hacer la distinción entre una distrofia granular y una macular, fue hasta la llegada de la lámpara de hendidura cuando se empezaron a realizar clasificaciones, siendo muchas las que existen actualmente, dependiendo de la anatomía o localización, el gen afectado, la descripción histológica.

Las distrofias son entidades poco reconocidas y mal diagnosticadas por lo que la importancia de realizar un diagnóstico adecuado y poder diferenciar entre cada una de ellas, nos lleva a ofrecer un mejor tratamiento, pronóstico y consejo genético. Ya que la mayoría de las distrofias presentan un patrón autosómico dominante por lo que el consejo genético es esencial, una de las excepciones a esta regla es la distrofia macular, la cuál presenta un patrón autosómico recesivo, sin embargo también es importante realizar estudio genético y realizar estudios moleculares para identificar la mutación en el gen responsable. Además si se logra clasificar de manera correcta se puede ofrecer un mejor seguimiento, ya que dependiendo de la distrofia la recurrencia de las queratoplastias penetrantes es diferente.

La distrofia corneal macular se trata de una distrofia estromal con un patrón de herencia autosómico recesivo, la cual inicia desde la infancia con turbidez estromal difusa que se extiende hacia el limbo, la cual en etapas posteriores tiende a hacerse central, superficial, y elevada en forma de opacidades blanquecinas irregulares (máculas) de las cuales adquiere el nombre. Dichas opacidades son depósitos intracelulares y extracelulares; no se presentan zonas claras entre las opacidades y las lesiones se caracterizan

por ser más periféricas y posteriores que en la distrofia granular. El gen afectado es CHST6, gen de 1 carbohidrato sulfotransferasa 6 y su locus genético se encuentra en 16q22. Por lo que según el IC3D se puede catalogar como categoría 1.

La evolución natural de la enfermedad inicia en la infancia con adelgazamiento central, sin embargo en fases posteriores el endotelio se afecta y la Descemet desarrolla guttas, por lo que el estroma se engrosa, se hidrata y lleva a la descompensación corneal. Los pacientes se presentan con una pérdida visual grave entre los 10 y los 30 años, tiene un curso lentamente progresivo, en el cual la sensibilidad corneal se reduce y se presenta fotofobia, también se describen ataques de dolor relacionado a erosiones corneales recurrentes.

En la microscopía óptica se encuentra acúmulo intracelular y extracelular de glucosaminoglucanos en el estroma, endotelio y Descemet, que tiñen con hierro coloidal de Hale, con azul Alciano, tinciones metacrómicas y PAS. Recordemos que suelen aparecer guttas en Descemet ya antes descritas. En la microscopía electrónica de transmisión los queratocitos y las células endoteliales tiñen positivo para glucosaminoglucanos y contienen vacuolas y cuerpos lamelares. La matriz extracelular contiene grumos de material fibrogranular que también tiñe para glucosaminoglucanos. En la microscopía confocal se pueden apreciar acúmulos poco delimitados, con baja reflectividad de material en el estroma anterior.

Se han descrito tres variantes de la distrofia corneal macular basadas en la inmunorreactividad de los depósitos maculares, que son clínicamente indiferenciables. El inmunofenotipo de la distrofia corneal macular determina la reactividad de los depósitos con un anticuerpo específico para los epítomos sulfatados del queratán sulfato antigénico (AgKS). Los AgKS séricos se correlacionan con los inmunofenotipos del tejido corneal: en la tipo I no se presenta reactividad de AgKS en la córnea ni en el suero; en la tipo IA los queratocitos tienen reactividad ante AgKS pero no la matriz extracelular y el

suero carece de ellos; y por último en la tipo II todos los acúmulos anormales reaccionan con AgKS y el suero tiene niveles normales o bajos de AgKS.

El posible mecanismo patológico es que los queratocitos y las células endoteliales sintetizan material fibrillogranular anormal que consiste en glucosaminoglucanos, glicoproteínas y lípidos en lugar de queratán sulfato. El defecto enzimático preciso no ha sido determinado pero puede involucrar la activación de sulfotransferasas específicas. La distrofia macular ha manifestado heterogenicidad con al menos dos variables distintas basadas en la diferencia del almacenamiento del material: queratán sulfato negativo (tipo 1) y queratán sulfato positivo (tipo 2). Se han reportado algunos casos de distrofia macular que se acompañan de mucopolisacaridosis sistémica.

De las tres distrofias estromales clásicas, la distrofia macular es la menos común y la menos severa. En estadios muy tempranos de la enfermedad la distinción clínica entre la distrofia macular y la granular es muy difícil, se debe recordar la historia recesiva, lo cual nos puede orientar al diagnóstico; de manera frecuente se cuenta con el antecedente de consanguinidad.

El tratamiento depende de los síntomas del paciente. Se pueden ofrecer lentes oscuros para reducir la fotofobia. Las erosiones recurrentes se pueden tratar con lentes de contacto terapéuticos o lubricantes tópicos. Se han realizado queratectomías fototerapéuticas en estadios tempranos de la enfermedad, y en algunos casos selectos se ha realizado queratoplastia lamelar con mejoría de la visión. Sin embargo el tratamiento más común es la queratoplastia penetrante, el éxito quirúrgico es bueno, sin embargo se presentan recurrencias tanto en queratoplastias lamelares como penetrantes. Y presentan el mismo patrón que la patología primaria afectando el estroma periférico del botón donador y las capas superficiales y profundas.

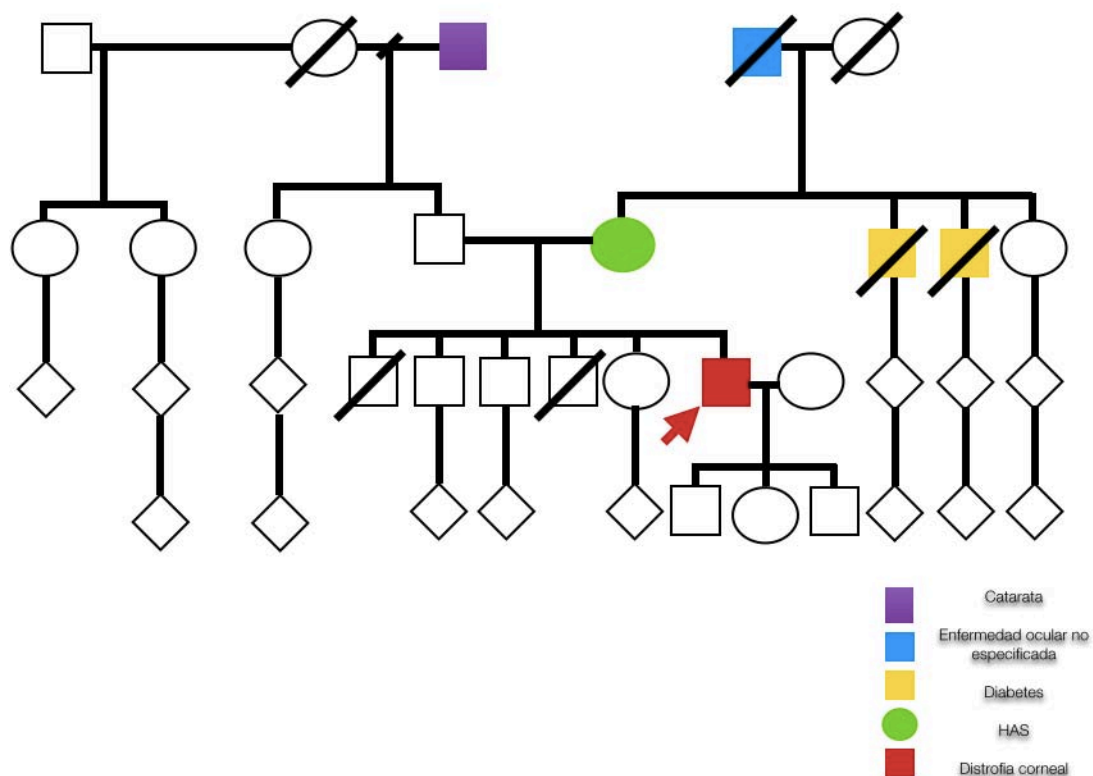
Objetivo

Reportar los hallazgos clínicos de un paciente mexicano que acudió a la Asociación Para Evitar la Ceguera en México I.A.P. “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes”, a quien se le realizó el diagnóstico de distrofia corneal macular. También se busca reportar la exploración oftalmológica y la valoración genética con las cuales se llegó al diagnóstico, posteriormente el paciente fue sometido a una queratoplastia penetrante y se describirán los hallazgos patológicos.

Material/Pacientes y métodos

Se trata de un masculino de 34 años de edad, originario de Santa Cruz Papalutla, Oaxaca, México; una comunidad endogámica de 1500 habitantes, de ocupación campesino, casado, quien ingresa a la Asociación Para Evitar la Ceguera en México I.A.P. "Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes" en mayo de 2013. Solicitando una segunda opinión ya que el paciente refería tener cicatrices corneales, mala agudeza visual de los 10 años de edad y se quejaba de presentar fotofobia extrema, situaciones que impedían su actividad laboral.

Niega algún antecedente patológico de importancia, sin embargo refiere haber tenido un quemadura química en ambos ojos a los 20 años de edad con atención médica adecuada y sin complicaciones. Y 4 años después a los 24 años de edad refiere una cirugía laser en ambos ojos, ignora detalles. Se interroga acerca de patologías en la familia, se encuentra positivo para hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus; y comenta que su abuelo materno tiene una enfermedad ocular no conoce detalles. Se muestra árbol genealógico a continuación.



A la exploración oftalmológica en el ojo derecho se encuentra una agudeza visual de 20/800 con capacidad visual de 20/200; y de 20/400 que mejora a 20/200 en el ojo contralateral. La presión intraocular normal en ambos ojos. En el segmento anterior se observaba conjuntiva de características normales en ambos ojos, la córnea era semitransparente con leucomas multifocales subepiteliales y endoteliales que van de limbo a limbo, no teñía, de manera bilateral. La cámara anterior se encontraba amplia, sin embargo la gonioscopía no era valorable en ambos ojos; de la misma manera el iris se observaba regular y reactivo sin detalles. El cristalino y el polo posterior no eran valorables. Se muestran fotos a continuación.

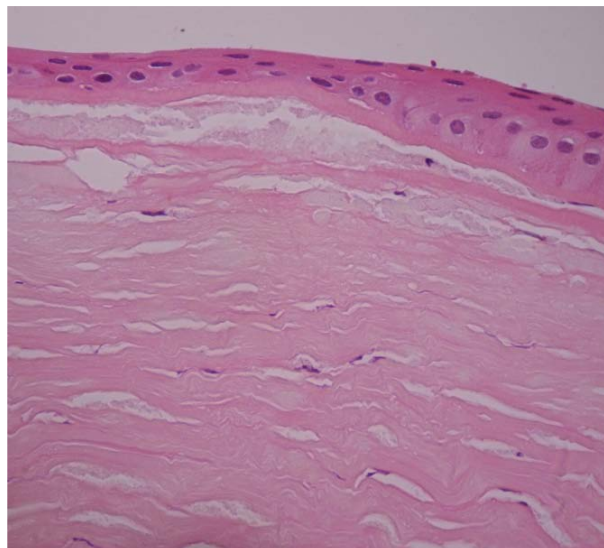


Por las características de la córnea y de los depósitos corneales se decide realizar una tomografía de coherencia óptica de segmento anterior, encontrando ligero adelgazamiento y depósitos hiperreflécticos en el estroma corneal.

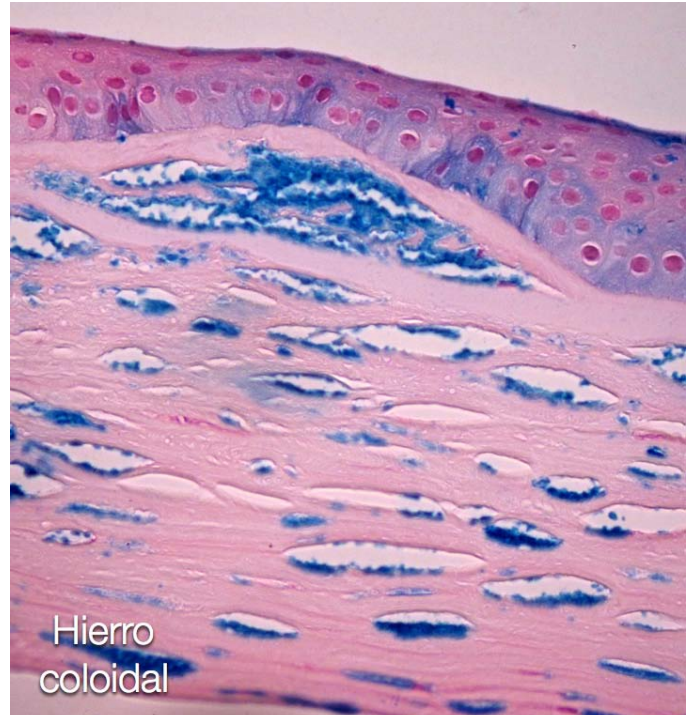
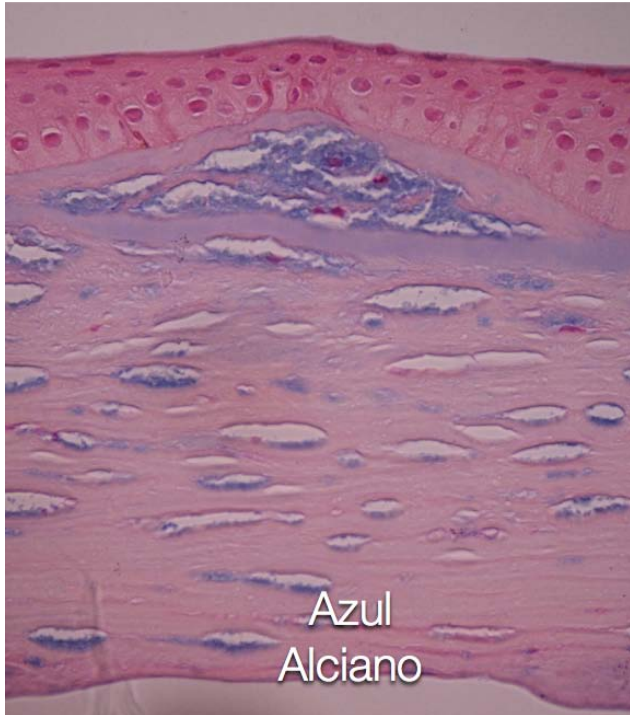


Con estos hallazgos se decidió solicitar estudios prequirúrgicos para realizar queratoplastía penetrante en ambos ojos, los cuales se encontraban dentro de rangos normales, por lo que el 20 de junio de 2013 se realiza queratoplastia penetrante sin complicaciones y se envía el botón corneal a patología.

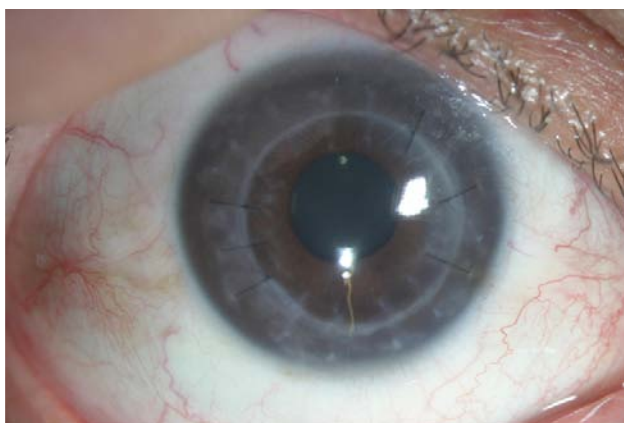
A la tinción con hematoxilina y eosina a gran aumento se observa variación del espesor del epitelio, alternando zonas de atrofia con zonas de ligera hiperplasia. La capa de Bowman se conserva en gran parte de su trayecto. En todo el espesor del estroma y por debajo del epitelio se identifican depósitos de material finamente granular positivo correspondientes a mucopolisacáridos.



Con las tinciones especiales utilizadas en las distrofias maculares, el azul Alciano y el hierro coloidal se observan los mismos depósitos estromales y subepiteliales de material granular fino que corresponden a los mucopolisacáridos.



La evolución postquirúrgica del paciente ha sido muy buena, alcanzando una capacidad visual de 20/40 con un botón transparente, sin datos de rechazo o recidiva a los 9 meses postoperatorios.



Resultados

Por las características clínicas, los hallazgos histopatológicos y el patrón de herencia se pudo llegar al diagnóstico de distrofia corneal macular. Podemos recordar que sólo existen 3 distrofias corneales con patrón autosómico recesivo: distrofia gelatinosa en gotas, distrofia macular y distrofia endotelial congénita hereditaria tipo 2. Sin embargo por el cuadro clínico y los hallazgos histopatológicos, se confirmó el diagnóstico de distrofia macular. Además a través del estudio histopatológico se comprobó el depósito de mucopolisacáridos en el espacio subepitelial y en el estroma, con tinciones de rutina y especiales (hematoxilina y eosina, azul Alciano y hierro coloidal).

La distrofia macular no es una patología común, de hecho es la más rara de las estromales. Por lo que es importante aprender a reconocerla para ofrecer un tratamiento adecuado, nuestro paciente previamente había tenido un procedimiento con láser del cuál desconocemos los detalles, que probablemente en su momento fue adecuado. Sin embargo se ha descrito a la queratoplastia penetrante como el tratamiento de elección aunque se debe explicar al paciente el riesgo de recurrencia.

El paciente se encuentra pendiente de realizar el estudio molecular, para completar el abordaje diagnóstico, ya que como parte de la categoría 1 del IC3D, se encuentra bien localizado el gen afectado y el locus del mismo. Sin embargo el paciente no ha regresado a su seguimiento por la dificultad económica y geográfica para acudir a nuestra institución.

Discusión

La distrofia corneal macular se trata de una distrofia estromal con un patrón de herencia autosómico recesivo, la cual inicia desde la infancia con turbidez estromal difusa que se extiende hacia el limbo, en etapas posteriores tiende a hacerse central, superficial, y elevada en forma de opacidades blanquecinas irregulares (máculas) de las cuales adquiere el nombre. Dichas opacidades son depósitos intracelulares y extracelulares; no se presentan zonas claras entre las opacidades y las lesiones se caracterizan por ser más periféricas y posteriores que en la distrofia granular. El gen afectado es CHST6, gen de 1 carbohidrato sulfotransferasa 6 y su locus genético se encuentra en 16q22. Por lo que según el IC3D se puede catalogar como categoría 1.

Ya que el gen afectado y su locus están descritos lo ideal es realizar el estudio molecular a los pacientes y a sus familiares. En nuestro paciente se llegó al diagnóstico por el estudio histopatológico, sin embargo lo ideal sería realizar el estudio molecular para confirmar la mutación de CHST6. El consejo genético es realmente importante ya que en una población endogámica de 1500 habitantes los portadores tienen una probabilidad alta de relacionarse con algún otro portador. Lo cual se debe explicar a los pacientes, para futuros hijos o para el seguimiento de los hijos.

El posible mecanismo patológico es que los queratocitos y las células endoteliales sintetizan material fibrilgranular anormal que consiste en glucosaminoglucanos, glicoproteínas y lípidos en lugar de queratán sulfato. El defecto enzimático preciso no ha sido determinado pero puede involucrar la activación de sulfotransferasas específicas. La distrofia macular ha manifestado heterogeneidad con al menos dos variables distintas basadas en la diferencia del almacenamiento del material: queratán sulfato negativo (tipo 1) y queratán sulfato positivo (tipo 2). Debemos recordar que algunos casos de mucopolisacaridosis sistémica se han presentado en pacientes con

distrofias corneales por lo que la exploración física completa es importante, para descartar alguna afectación sistémica.

También se han descrito en pacientes con diagnóstico de distrofia macular corneal, identificados mediante estudio molecular y confirmada la mutación para CHST6, con adelgazamiento difuso corneal con protusión central de la superficie corneal anterior y que el software de la topografía por método de Scheimpflug integró como queratocono, sin embargo se reporta que no se encuentran otras características clínicas de queratocono.

El tratamiento adecuado es a través de queratoplastia ya sea penetrante o lamelar, sin embargo la recurrencia se ha reportado hasta en 17.5% en el caso de la queratoplastia penetrante y 42.9% en la queratoplastia lamelar anterior profunda a los 5 años. Por lo que se ha planteado en la actualidad realizar un trasplante de células del limbo simultaneo a la queratoplastia, para disminuir el riesgo de recurrencia. Se han hecho varios estudios comparativos en los cuales se analiza la agudeza visual, los resultados clínicos, complicaciones y factores de riesgo para la falla de la queratoplastia penetrante y de la queratoplastia lamelar anterior profunda. En los cuales en general se ha concluido que el resultado visual y refractivo es comparable entre ambas. Sin embargo se ha encontrado más segura la queratoplastia lamelar anterior profunda en cuanto complicaciones postquirúrgicas como rechazo endotelial o glaucoma secundario, aunque la recurrencia es mayor con en dicho procedimiento.

Conclusiones

Podemos concluir que la distrofia macular corneal es una patología rara la cual debemos ser capaces de reconocer para ofrecer un tratamiento adecuado, y un pronóstico certero. Además no debemos olvidar que es la excepción a la regla de las distrofias corneales junto con la distrofia gelatinosa en gotas y la distrofia endotelial congénita hereditaria tipo 2, las cuales poseen un patrón autosómico recesivo, por lo cual los antecedentes familiares y el estudio por parte de genética resulta importante.

Debemos seguir al paciente después del tratamiento ya sea una queratoplastía penetrante o lamelar porque en ambas se reporta recurrencia. Es importante realizar el estudio molecular, ya que siendo categoría 1 del IC3D se ha ubicado el gen afectado y de esta manera el estudio del caso se encontraría completo.

Bibliografía

1. Cheng J, Qi X, Zhao J, Zhai H, Xie L. «Comparison of penetrating keratoplasty and deep lamellar keratoplasty macular corneal dystrophy and risk factors of recurrence.» Ophthalmology 120.1 (2013): 34-39.
2. Dudakova L, Palos M, Svobodova M, Bydzovsky J, Huna L, Jirsova K, Hardcastle AJ, Tuft SJ, Liskova P. «Macular Corneal Dystrophy and asociated corneal thinning.» Eye (Lond) 28.10 (2014): 1201-5.
3. Gullias-Cañizo R, Castañeda-Diez R, Gómez-Leal A, Klintworth GK, Rodríguez-Reyes AA. «Distrofia macular corneal: características clínicas, histopatológicas y ultraestructurales.» Arch Soc Esp Oftalmol 81 (2006): 315-320.
4. Karimian F, Baradaran-Rafii AR, Feizi S, Zare M, Jafarinasab MR, Javadi MA, Miderhghan SA. «Outcomes of penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy.» J Ophthlmic Vis Res 4.1 (2009): 14-8.
5. Krachmer, Mannis, Holland. Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management. 3rd. Vol. 1. Elsevier, 2011.
6. Lang SJ, Eberwein P, Reinshagen H, Sundmacher R. «Simultaneous transplantation of limbal stem cells may reduce recurrences of dystrophy after corneal transplantation: 2 long-term case reports.» Medicine (Baltimore) 94.20 (2015): 789.
7. Reddy JC, Myrthy SI, Vaddavalli PK, Garg P, Ramappa M, Chaurasia S, Rathi V, Sangwan VS. «Clinical outcomes and risk factors for graft failure after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy.» Cornea 34.2 (2015): 171-176.
8. Sogutlu Sarl E, Kubaloglu A, Unal M, Pinero D, Bulut N, Erol MK, Ozertuk Y. «Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy: a randomized trial.» Am J Ophthalmol 156.2 (2013): 278-274.
9. Weiss J, Moller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivela T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal K, Kim EK, Sutphin J, Labbé A, Kemyon KR, Knoshita S, Lisch W. «IC3D Classification of Corneal Dystrophies- Edition 2.» Cornea 34.2 (2015): 117-159.

10. Weiss J, Moller HU, Lisch W, Knoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivela T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis M, Rapuano CJ, Van Rij G, Kim EK, Klintworth GK. «La Clasificación IC3D de las distrofias corneales.» Cornea 27.2 (2008): s43-s83.
11. Yanoff M, Duker J. Ophthalmology. Elsevier, 2009.