



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN CONDE DE  
VALENCIANA**



**ANÁLISIS CLÍNICO Y MUTACIONAL EN UNA FAMILIA MEXICANA  
CON DISTROFIA CORNEAL GELATINOSA EN FORMA DE GOTA**

**TESIS DE POSGRADO**

Para obtener el título de especialidad en

**OFTALMOLOGÍA**

Presenta

**Dr. Jesús Cabral Macías**

Director de Tesis

**Dra. en Biol. Exp. Beatriz Buentello Volante**

Asesores

**Dr. en C. Juan Carlos Zenteno Ruiz**

**M. en C. Alejandro Navas Pérez**

**México, D. F. 2014**

Facultad de Medicina





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 de Curso**

---

**Dra. en Biol. Exp. Beatriz Buentello Volante**

**Director de Tesis**

---

**Dr. José Luis Rodríguez Loiza**

**Jefe de Enseñanza**

## ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	4
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
III.	JUSTIFICACIÓN.....	20
IV.	OBJETIVOS.....	20
V.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
	a. Tamaño de la muestra.....	20
	b. Metodología.....	21
VII.	ÉTICA.....	22
VIII.	RESULTADOS.....	22
IX.	DISCUSIÓN.....	27
X.	CONCLUSIONES.....	28
XI.	APÉNDICES.....	29
XII.	REFERENCIAS.....	32



## I. INTRODUCCIÓN

### HISTORIA

La palabra distrofia deriva del griego (dys = mal, difícil; trophe = nutrición) (1) y se introdujo en la literatura médica por Wilhelm Erb en 1884, en la descripción de una enfermedad muscular (2). En 1890, Arthur Groenouw (1862-1945) y Biber realizaban publicaciones sobre enfermedades corneales que posteriormente serían reconocidas como distrofias (3,4).

Previo a la época de la lámpara de hendidura, la evaluación clínica de la córnea era muy limitada. Fuchs en 1910 utilizó la palabra distrofia para referirse a una enfermedad oftalmológica, en donde postuló que los tejidos distróficos resultan de la falta de alimentación, las hormonas, la sangre y la inervación (5).

### DEFINICIÓN DE DISTROFIA CORNEAL

Existen distintas definiciones de la palabra “distrofia” en la literatura médica (1), el término es más utilizado para describir un trastorno hereditario que afecta a las células, tejidos u órganos, solos o en combinación. En oftalmología, el término “distrofia corneal” se ha utilizado para referirse a un grupo de enfermedades hereditarias de la córnea que se caracterizan por su bilateralidad, simetría, lenta progresión y falta de relación con factores ambientales o sistémicos (6). Se han observado excepciones a estas definiciones como en la distrofia de membrana basal epitelial que no tienen un patrón hereditario; o en la distrofia corneal polimorfa posterior donde sólo se manifiestan cambios unilaterales. En la distrofia macular, el nivel del antígeno sérico queratán sulfato se correlaciona con los inmunofenotipos de la enfermedad, lo que indica que las alteraciones sistémicas son parte integral de la evolución de los cambios característicos de la córnea.

En consecuencia, la separación de las entidades en la categoría denominada distrofias corneales puede tener un significado más histórico que práctico.

### CLASIFICACIÓN DISTROFIAS CORNEALES

Bücklers en 1938 (7), publicó la primera clasificación de las distrofias corneales al señalar las diferencias entre las distrofias corneales granular, en encaje y macular. Aunque las distrofias se pueden clasificar de acuerdo al patrón genético, la gravedad y las características histopatológicas o bioquímicas; el sistema de clasificación más comúnmente utilizado se ha basado en la anatomía (6). Según el nivel de la córnea involucrado, las distrofias se separan en distrofias epiteliales y subepiteliales, las presentes en la capa de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y las endoteliales (Tabla 1) (8-10).

<b>Tabla 1. La Clasificación IC3D – Abreviaturas y Número MIM</b>			
	Abreviaturas MIM	Abreviaturas IC3D	# MIM
<b>Distrofias Epiteliales y Subepiteliales</b>			
Distrofia Membrana Basal Epitelial	EBMD	EBMD	121820
Distrofia Epitelial de Erosión Recurrente	Ninguna	ERED	122400
Distrofia Corneal Subepitelial Mucinoso	Ninguna	SMCD	Ninguno
Distrofia corneal de Meesmann	Ninguna	MECD	122100
Distrofia Corneal Epitelial de Lisch	Ninguna	LECD	Ninguno
Distrofia Corneal Gelatinosa en forma de gota	GDLD, CDGDL	GDLD	204870
<b>Distrofias de Capa de Bowman</b>			
Distrofia Corneal Reis–Bücklers (Granular tipo 3)	CDB1, CDRB,RBCD	RBCD	608470
Distrofia Corneal Thiel–Behnke	CDB2, CDTB	TBCD	602082
Distrofia Corneal Grayson –Wilbrandt	Ninguno	GWCD	Ninguno
<b>Distrofias Estromales</b>			
Distrofias Corneales TGFβ1			
A. Distrofia Corneal en Encaje			
1. Distrofia Corneal en Encaje Clásica	CDL1	LCD1	122200
2. Distrofia Corneal en Encaje tipo Gelsolina	Ninguno	LCD2	105120
B. Distrofia Corneal Granular			
1. Distrofia Corneal Granular, tipo 1	CGDD1	GCD1	121900
2.Distrofia Corneal Granular, tipo 2 (granular-en encaje)	CDA, ACD	GCD2	607541
Distrofia Corneal Macular	MCDC1	MCD	217800
Distrofia Corneal Schnyder	Ninguno	SCD	121800
Distrofia Corneal Estromal Congénita	CSCD	CSCD	610048
Distrofia Corneal en Punto	Ninguno	FCD	121850
Distrofia Corneal Amorfa Posterior	Ninguno	PACD	Ninguno
Distrofia Central nubosa de François	Ninguno	CCDF	217600
Distrofia Corneal Pre-Descemet	Ninguno	PDCD	Ninguno
<b>Distrofias de Membrana de Descemet y Endoteliales</b>			
Distrofia Corneal Endotelial de Fuchs	FECD1	FECD	136800
Distrofia Corneal Polimorfa Posterior	PPCD1	PPCD	122000
Distrofia Endotelial Hereditaria Congénita 1	CHED1	CHED1	121700
Distrofia Endotelial Hereditaria Congénita 2	CHED2	CHED2	217700
Distrofia Corneal Endotelial ligada al X	Ninguno	XECD	Ninguno
<i>MIM en línea (McKusick VA et al <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez</a>)</i>			
<i>MIM Herencia Mendeliana en el Hombre (siglas en inglés)</i>			

**Tabla 1. Clasificación actual de las Distrofias Corneales según la capa corneal afectada.**

## GENÉTICA

El desarrollo de los análisis genotípicos ha revolucionado nuestro conocimiento acerca de las distrofias corneales y su nomenclatura. La caracterización genética de las distrofias corneales reveló tanto la heterogeneidad genética, es decir, diferentes genes (KRT3 y KRT12) causando un solo fenotipo de distrofia (distrofia de Meesmann), y la heterogeneidad fenotípica con un solo gen (TGFβ1) que causa diferentes fenotipos o diferente tipo de distrofia (RBCD, TBCD, granular tipo 1 y 2 y en encaje tipo 1). En consecuencia, mediante la mejora de nuestra comprensión de las distrofias, la información genética reciente ha hecho que el sistema de clasificación fenotípica sea poco preciso.

## DISTROFIAS EPITELIALES Y SUBEPITELIALES

### **Distrofia de Membrana Basal Epitelial (EBMD) MIM #121820**

La EBMD tiene como nombres alternativos: Distrofia en Mapa-Punto-Huella digital, Distrofia Epitelial Microquística de Cogan o Distrofia Anterior de Membrana Basal.

Aunque no se ha documentado su patrón de herencia en la mayoría de casos, sí se han reportado casos familiares. Esta distrofia es considerada degenerativa o secundaria a traumatismo. En pocos casos se ha reportado genes asociados a esta; sin embargo, el gen reportado para esta entidad es el Factor de crecimiento transformante beta (TGFβ1) ubicado en el locus genético 5q31.

Generalmente inicia en la vida adulta y rara vez se ve en niños. Los principales signos clínicos son:

- Mapas definidos como islas irregulares de epitelio corneal espeso, grisáceo y opaco con bordes circunscritos y festoneados con distribución central o paracentral.
- Puntos (Cogan) que son opacidades, grisáceas, irregulares, redondas, ovaladas o en forma de coma, que no tiñen. Se agrupan en forma de archipiélago en el centro de la córnea. Por lo general se combina con el patrón en mapa.
- Líneas de huellas dactilares que se caracterizan por ser líneas curvas paralelas, generalmente paracentrales que se aprecian mejor en retroiluminación. Se manifiestan aisladas o combinadas con el patrón en mapa.
- Patrón de ampolla (Bron), siendo un patrón subepitelial como el cristal de guijarros, se ve mejor por retroiluminación.

Existe una predisposición a erosiones recurrentes y se postula que es debido a una mala adhesión de las células epiteliales basales al material anormal de la lámina basal. Los principales síntomas son dolor, lagrimeo y visión borrosa debido a las erosiones recurrentes. En ocasiones de presenta de manera asintomática. Excepto por el patrón de la ampolla, las lesiones en el eje también pueden causar visión borrosa debido a un astigmatismo irregular. La ubicación y el grado de patología pueden fluctuar con el tiempo (11-15).

### **Distrofia Epitelial de Erosión Recurrente (ERED) MIM #122400**

También conocida como Erosiones corneales hereditarias recurrentes (Franceschetti) o también como la variante Distrofia Smolandiensis.

Esta distrofia presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Aún no se conoce ni el gen ni locus genético causante; sin embargo los genes TGF $\beta$ 1, el de la Colágena tipo VIII alfa 2 (COL8A2), Gelsolina (GSN), Queratina 3 (KRT3) y Queratina 12 (KRT12) han sido excluidos en la variante Smolandiensis. Tiene un comienzo en la primera década de la vida.

Los signos clínicos son erosiones corneales recurrentes y espontáneas o bien ocasionadas por un trauma mínimo, que aparecen entre los 4 a 6 años de edad, pero en ocasiones desde los 8 meses de edad. La córnea puede presentar opacidad subepitelial o ampollas entre los ataques. En la variante Smolandiensis, la mitad de los pacientes desarrollan opacidades permanentes subepiteliales (varían de fibrosis subepitelial a nódulos protruyentes con aspecto queiloide) en el centro de la córnea, que por lo general aparecen a los 7 años de edad.

Los síntomas son enrojecimiento, fotofobia, lagrimeo, dolor, ardor e hipersensibilidad ocular. En la variante Smolandiensis, una cuarta parte de los pacientes finalmente necesitan trasplantes de córnea con recurrencia en los primeros 15 meses en la periferia del injerto, pero el centro mantiene su claridad por muchos años.

Los ataques suelen disminuir en frecuencia e intensidad cesando a la edad de 50 años. En la variante Smolandiensis, las opacidades subepiteliales centrales progresarán (15-17).

### **Distrofia Corneal Subepitelial Mucinososa (SMCD) MIM: Ninguno**

Esta entidad inicia en la primera década de la vida. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, sin identificarse aún el gen causal ni su locus.

Los principales signos son opacidades subepiteliales bilaterales con mayor densidad central e involucro de toda la córnea. Los síntomas son episodios recurrentes de erosión corneal dolorosa, que disminuyen durante la adolescencia. La pérdida de visión es progresiva en la adolescencia (15,18).

### **Distrofia corneal de Meesmann (MECD) MIM #122100**

Esta entidad también se le conoce con el nombre de Distrofia Epitelial Hereditaria Juvenil y tiene una variante llamada Stocker–Holt. El patrón de herencia es autosómico dominante. Se han identificado como genes responsables KRT3 y KRT12 en la variante Stocker–Holt. Los Loci identificados son 12q13 (KRT3) y 17q12 (KRT12).

Los signos comienzan en la niñez temprana caracterizados por vesículas epiteliales pequeñas que se extienden al limbo, siendo más numerosas en el área interpalpebral con epitelio circundante sano. Se han reportado patrones en remolino y en cuña. La córnea puede estar ligeramente adelgazada y la sensibilidad disminuida. En la variante Stocker–Holt se muestran múltiples opacidades epiteliales puntiformes, que tiñen con fluoresceína y aparecen en patrón de gusano. Esta entidad tiene un curso lentamente progresivo.

Los pacientes se muestran típicamente asintomáticos o pueden tener una baja visual leve, aunque algunos experimentan fotofobia. Pueden existir erosiones epiteliales puntiformes dolorosas. Rara vez se tiene mala visión debido a la irregularidad y cicatrización. Los pacientes con la variedad Stocker–Holt demuestran síntomas más severos (15, 19, 20).

**Distrofia Corneal Epitelial de Lisch (LECD) MIM: Ninguno.**

También conocida como Distrofia Epitelial Corneal Microquística en banda y remolino. Aunque no se conoce el gen afectado, se ha identificado al Locus Xp22.3 como responsable.

Generalmente los signos iniciales se presentan en la niñez y tiene un modo de herencia dominante ligada al X.

Los signos corneales característicos son opacidades grisáceas en diferentes patrones (gusano, en banda, en flama, emplumado y en bastón). La iluminación indirecta muestra múltiples quistes claros densamente agrupados con epitelio circundante sano. El grado de severidad es similar para ambos sexos. Los pacientes afectados pueden presentarse asintomáticos o con visión borrosa si se involucra la zona pupilar. Es una enfermedad con progresión lenta (15, 21-23).

#### DISTROFIAS DE CAPA DE BOWMAN

**Distrofia Corneal Reis–Bücklers (RBCD)—Distrofia Corneal Granular tipo 3 MIM #608470**

También conocida como Distrofia Corneal de la Capa de Bowman tipo 1 (CDB I), Distrofia Corneal Geográfica (Weidle), Distrofia Corneal Granular-Superficial, Distrofia Corneal Granular-Atípica, Distrofia Corneal Granular tipo 3 y Distrofia de Membrana Limitante Anterior (ALMD I).

El gen responsable es TGFβ1 en el locus 5q31. Se hereda de manera autosómica dominante y comienza por lo regular en la niñez.

Se caracteriza por presentar opacidades corneales irregulares en un patrón geográfico confluyente y con diferentes densidades que se desarrollan en la capa de Bowman y el estroma superficial. Se pueden extender al limbo y al estroma profundo. Se puede confundir con TBCD.

Hay baja visual desde la niñez. Las erosiones corneales recurrentes pueden causar dolor el cual se vuelve menos severo al final de la segunda década de la vida. Las erosiones son típicamente más frecuentes y severas que en TBCD (13, 15, 24, 25).

**Distrofia Corneal Thiel–Behnke (TBCD) MIM #602082**

Se conoce también con los nombres alternativos de Distrofia Corneal de capa de Bowman tipo II (CDB2), Distrofia Corneal en panal de abeja, Distrofia de Membrana Limitante Anterior tipo II, Distrofia Corneal de fibras rizadas o Distrofia Corneal de Waardenburg–Jonkers.

Se ha identificado al gen TGFβ1 como el responsable localizado en 5q31 y también se ha asociado el locus 10q24. Esta distrofia se hereda de manera autosómica dominante.

Se caracteriza por la aparición desde la niñez de opacidades reticulares subepiteliales simétricas (en patrón de panal de abeja) sin involucro de la periferia. La variedad de patrones de opacificación hacen imposible distinguir de los casos tempranos de RBCD. Las opacidades pueden progresar al estroma profundo y la periferia corneal.

Las erosiones corneales recurrentes causan dolor en las dos primeras décadas de la vida, las cuales son menos frecuentes respecto a RBCD. El deterioro visual es lentamente progresivo. Tiene un curso similar pero menos agresivo que RBCD aunque es muy difícil la distinción entre ambos (15,26-28).

**Distrofia Corneal Grayson –Wilbrandt (GWCD) MIM: Ninguno.**

Esta entidad no tiene ningún gen causal identificado; sin embargo, el patrón de herencia identificado es autosómico dominante.

Inicia entre la primera y segunda década de la vida con patrones variables de opacidad en capa de Bowman desde un punteado difuso hasta opacidades blanco-grisáceas que se extienden al epitelio. La córnea se mantiene clara entre los depósitos. Los cuerpos refráctiles se encuentran en el estroma corneal.

Las erosiones corneales recurrentes son menos severas que en RBCD y TBCD. Generalmente tiene un curso progresivo disminuyendo la visión o incluso en algunos casos puede mantenerse (15, 29).

DISTROFIAS ESTROMALES

**Distrofias Corneales TGFβ1**

**A. Distrofia Corneal en Encaje**

**Distrofia Corneal en Encaje, tipo TGFβ1 (LCD): Distrofia Corneal en Encaje Clásica (LCD1) MIM #122200.**

Los epónimos de esta distrofia son LCD Clásica, LCD tipo 1 (Biber-Haab-Dimmer). Es una entidad que se hereda de forma autosómica dominante y se debe a una mutación en el gen TGFβ1 situado en el locus 5q31.

Desde la primera década de la vida, se presentan líneas delgadas refráctiles arboriformes con extensión centrífuga y profunda, respetando 1 mm de periferia, de la membrana de Descemet y del endotelio o puede presentarse como puntos subepiteliales, blanquecinos, ovoides. Se desarrolla una opacidad estromal difusa en aspecto de vidrio despolido. Se han descrito casos unilaterales.

Los principales síntomas son dolor y baja visual. Las erosiones recurrentes son muy frecuentes. Tiene un curso progresivo, produciendo discapacidad visual que conduce a queratoplastia con frecuencia en la cuarta década de la vida (15, 30-34)

### **Distrofia Corneal en Encaje tipo Gelsolina (LCD2) MIM #105120**

Esta entidad también es conocida como Amiloidosis Familiar Finnish (FAF), Síndrome de Meretoja, Amiloidosis V, Polineuropatía amiliodótica tipo IV (FAP-IV). El gen identificado es GSN en el Locus9q34.

El patrón de herencia identificado es autosómico dominante. Los pacientes inician entre la tercera y cuarta década de la vida con alteraciones corneales. Los signos característicos son líneas en forma de encaje que aparecen en el estroma corneal y se extienden centripetamente desde el limbo. Son más periféricas y menos numerosas que la distrofia en encaje tipo 1. Típicamente existe una pronunciada dermatochalasis y lagofthalmos.

Los signos sistémicos son neuropatía craneal (paresia, parálisis bulbar y piel facial laxa). La polineuropatía periférica afecta principalmente las sensaciones de vibración y tacto. Se ha descrito también síndrome del túnel de carpo. Las alteraciones autonómicas incluyen hipotensión ortostática y anomalías en la conducción cardíaca.

Los pacientes manifiesta hipoestesia o anestesia corneal. La agudeza visual es normal hasta la sexta década de la vida debido a que la distrofia progresa de la periferia al centro de la córnea. Los síntomas de ojo seco son frecuentes y las erosiones corneales pueden ocurrir en etapas tardías.

Tiene una progresión lenta. En homocigotos (poco frecuentes), el componente sistémico es severo, manifestándose con síndrome nefrótico y falla renal debido a depósitos amiloides glomerulares (15, 35-37).

### **B. Distrofia Corneal Granular**

#### **Distrofia Corneal Granular, tipo 1 (clásica) (GCD1) MIM #121900.**

El epónimo de esta entidad es Distrofia Corneal Groenouw tipo I. Se ha identificado a TGFβ1 como gen causal en el locus 5q31. Esta enfermedad comienza en la niñez y puede presentarse desde los 2 años de edad con un patrón de herencia autosómico dominante.

A nivel corneal aparecen gránulos blanquecinos bien definidos que a la retroiluminación, se observan compuestos de puntos translúcidos pequeños con apariencia de vacuolas, migajas de pan o astillas de vidrio. Las opacidades no se extienden al limbo, sin embargo en etapas tardías, los gránulos se extienden al estroma profundo alcanzando la membrana de Descemet. Las erosiones recurrentes se presentan con frecuencia. El principal síntoma es la fotofobia. A medida que la condición progresa, las opacidades confluyen en la córnea superficial, produciendo una baja visual significativa y se ha reportado los homocigotos tienen manifestaciones más severas (15, 38-41).

#### **Distrofia Corneal Granular, tipo 2 (granular-en encaje) (GCD2) MIM #607541.**

Algunos nombres alternativos son Distrofia Corneal Combinada Granular-En encaje y Distrofia Corneal de Avellino.

Aproximadamente durante 100 años, esta entidad fue considerada como una variedad leve de la distrofia granular. Bücklers y Weidle realizaron las primeras descripciones clínicas y la subdivisión. En 1988, Folberg y col. realizaron la descripción histopatológica encontrando depósitos hialinos y amiloides en estos pacientes. En 1992, se realizó la denominación de Distrofia corneal de Avellino a esta combinación de distrofia granular y en encaje.

Se ha reportado una asociación con el gen TGF $\beta$ 1 (5q31) y con una herencia autosómica dominante. Los pacientes homocigotos pueden iniciar con manifestaciones desde los 3 años de edad mientras que los heterocigotos lo hacen a los 8 años e incluso hasta la adolescencia. Inicialmente se presentan puntos blanquecinos sutiles en el estroma superficial de la córnea y posteriormente, anillos o estelas de opacidades estromales superficiales en copos de nieve. Algunos pacientes muestran líneas en encaje en estroma profundo. En el estadio final, hay opacidades traslúcidas en migajas de pan, caleciendo en el estroma anterior. Los pacientes con GCD2 tienen menos opacidades que los afectados con GCD1.

La visión disminuye con la edad conforme el centro del eje visual se afecta. Pueden existir erosiones corneales leves y dolorosas. Es una enfermedad lentamente progresiva, con rápida progresión en homocigotos (15,42-44).

#### **Distrofia Corneal Macular (MCD) MIM #217800.**

Algunos epónimos para esta entidad son Distrofia Corneal Groenouw tipo II corneal, Distrofia en puntos de Fehr. Se ha asociado al gen Carbohidrato-sulfotransferasa 6 (CHST6) en el locus 16q22 como la causa de esta enfermedad con un patrón de herencia autosómica recesiva.

Generalmente estos pacientes inician en la niñez con manifestaciones corneales como nubosidad estromal difusa que se extiende al limbo; opacidades blanquecinas (máculas) elevadas, irregulares, centrales y superficiales que le dan el nombre a esta condición. A diferencia de la distrofia granular no hay áreas transparentes entre las opacidades. En estadios avanzados, el endotelio y la membrana Descemet se ven afectados, desarrollando "gutas". Existe baja visual severa entre los 10 y 30 años. Además manifiestan hipoestesia corneal y fotofobia, así como dolor ocasional debido a erosiones recurrentes. Tiene un curso progresivo y lento (15, 45-47).

#### **Distrofia Corneal Schnyder (SCD) MIM #21800.**

También conocida como Distrofia Corneal Cristalina de Schnyder (SCCD) o Distrofia Estromal Cristalina. Es ocasionada por una mutación en el gen Ubiquitin-protein transferase 1 (UBIAD1) situado en el locus 1p36.

Presenta un tipo de herencia autosómico dominante. Puede iniciar desde la niñez aunque el diagnóstico se realiza en la segunda o tercera década de la vida. El diagnóstico puede retardarse en pacientes con la forma acristalina.

Los pacientes por debajo de 23 años de edad tienen cristales corneales subepiteliales con discreta opacidad central. Entre los 23 y 28 años aparece el arco lipídico. Posterior a los 38 años, la opacidad corneal se hace global. Sólo el 50% de los pacientes desarrollan los cristales corneales los cuales pueden presentarse de forma unilateral.



Los síntomas son baja visual y deslumbramiento que empeora con la edad. La visión escotópica puede permanecer adecuada. Existe hipoestesia corneal progresiva. Los miembros afectados y sanos de la familia pueden sufrir de hiperlipoproteinemia (tipo IIa, III, o IV).

En general, es una distrofia lenta y progresiva, aunque la mayoría de los pacientes mayores de 50 años requieren queratoplastia (15,48-51).

#### **Distrofia Corneal Estromal Congénita (CSCD) MIM #610048.**

Esta distrofia es debida a la mutación de gen de la Decorina (DCN) en el locus 12q21.33. Se hereda de manera autosómica dominante. De manera congénita, se presentan opacidades corneales estromales blanquecinas, bilaterales y difusas en aspecto de hojuela de distribución global. No hay vascularización o tinción con fluoresceína. La baja visual suele ser de moderada a severa. Progresión de manera lenta (15,52,53).

#### **Distrofia Corneal en Punto (FCD) MIM #121850.**

Esta enfermedad tiene como epónimo Distrofia Corneal Moteada de Franxcois-Neetens. Es una entidad autosómica dominante, debida a la mutación del gen Fosfatidilinositol-3-fosfato/ fosfatidilinositol 5-quinasa tipo III (PIP5K3) en el locus 2q35.

Se caracteriza por presentar de manera congénita a nivel corneal opacidades discoides, translúcidas, pequeñas u opacidades en forma de caspa (a veces en anillos), dispersas a través de cualquier nivel estromal. Los puntos pueden extenderse hasta el limbo. El epitelio, la capa de Bowman, la membrana de Descemet y el endotelio no se involucran. Puede haber involucro asimétrico e incluso unilateral. Es una entidad asintomática y no progresa (15,54-56).

#### **Distrofia Corneal Amorfa Posterior (PACD) MIM: Ninguno.**

Un nombre alternativo es la Distrofia Estromal Amorfa Posterior. No se conoce el gen causal y presenta una herencia autosómica dominante.

Comienza en la primer década de la vida, incluso se ha reportado desde los 4 meses de edad, sugiriendo una naturaleza congénita.

Los signos clínicos corneales son opacidades difusas, grisáceas, en forma de hoja que involucran cualquier capa estromal, siendo más prominentes en la parte posterior. Las lesiones son centrales entendiéndose al limbo en donde las opacidades s son menos severas. Existen rupturas estromales y hay adelgazamiento corneal de hasta 380 micras, topografía corneal plana (41.00 D) e hipermetropía. La membrana de Descemet y el endotelio pueden indentarse por las opacidades y se han observado anomalías focales endoteliales. Se acompaña de procesos iridianos finos, remanentes pupilares, adherencias iridocorneales, corectopia, pseudopolicoria, y marcadores de estroma anterior. No se ha descrito asociación con glaucoma.

Usualmente la visión es mejor a 20/40. La progresión es lenta aunque en ocasiones no progresa. No se requiere tratamiento, aunque en ocasiones se requiere queratoplastia penetrante (15,57-59).

### **Distrofia Central nubosa de François (CCDF) MIM #217600.**

Es una distrofia con un patrón de herencia desconocido aunque se ha descrito en algunos artículos un patrón autosómico dominante. Esta entidad es fenotípicamente indistinguible de la degeneración de Shagreen posterior.

Aparecen en la primera década de la vida (el paciente más joven es de 8 años) con opacidades estromales redondas o poligonales que se desvanecen anterior y periféricamente y están rodeadas de tejido sano. Los cambios son muy similares a la degeneración de Shagreen posterior. La mayoría de los pacientes están asintomáticos y no muestran progresión (16, 60, 61).

### **Distrofia Corneal Pre-Descemet (PDCD) MIM: Ninguno.**

Aunque no hay un patrón de herencia definida, se han descrito familias con 4 generaciones afectadas. Comienza después de los 30 años pero se ha reportado en niños de 3 años (Distrofia pre-Descemet policromática y puntiforme).

Esta distrofia tiene varios subgrupos; muchos pueden presentar cambios secundarios, esporádicos o degenerativos relacionados con la edad. Hay opacidades grisáceas, finas, focales en estroma profundo inmediatamente anteriores a la membrana de Descemet con una variedad de formas. Las opacidades pueden ser centrales, anulares o difusas.

En el subtipo puntiforme y policromático, los cambios son más uniformes, mientras que el resto de la córnea es normal. Se han observado opacidades similares asociadas con enfermedades oculares y sistémicas como el pseudoxantoma elástico, ictiosis recesiva ligada al X, queratocono, PPCD, EBMD y CCDF. La visión no se afecta y los pacientes permanecen asintomáticos. En general, no progresa (15,62-64).

## **DISTROFIAS DE MEMBRANA DE DESCOMET Y ENDOTELIALES**

### **Distrofia Corneal Endotelial de Fuchs (FECD) MIM #136800.**

Se han reportado algunos casos autosómicos dominantes, aunque la mayoría es de herencia desconocida.

Los loci genético relacionados son 13pTel -13q12.13, 15q, 18q21.2 -q21.32. En la Distrofia Corneal Endotelial de Fuchs variante de inicio temprano es 1p34.3 - p32. En la variante de inicio temprano el gen responsable es COL8A2.

Comienza a partir de la cuarta década de la vida o después, aunque la variante de inicio temprano se presenta en la primer década de la vida. Se caracteriza por una córnea guttata acompañada de edema estromal debido a descompensación endotelial (cambios endoteliales en apariencia de metal amartillado con o sin pigmento). Existe edema intraepitelial (bulas epiteliales), queratopatía bulosa. Puede haber cicatrización fibrosa subepitelial y vascularización superficial periférica en casos de edema crónico.

La baja visual es intermitente debido al edema estromal y epitelial. La agudeza visual empeora por las mañanas debido al aumento en el edema. El dolor, la fotofobia y la epífora se deben a

las erosiones epiteliales que son resultado de las bulas epiteliales que revientan. Tiene un curso progresivo (15,65-67).

**Distrofia Corneal Polimorfa Posterior (PPCD)** MIM PPCD1 #122000, PPCD2 #609140, PPCD3 #609141.

También conocida como Distrofia Polimorfa Posterior (PPMD) o Distrofia de Schlichting. Es una entidad que se hereda de manera autosómica dominante. Existen casos unilaterales aislados, con fenotipos similares pero no hereditarios.

No se conoce en el gen causal para PPCD1 aunque se sabe que la alteración se encuentra en el locus 20p11.2–q11.2, mientras que para PPCD2 es el de COL8A2 (locus 1p34.3–p32.3). Por su parte el gen homeobox 1 con unión al dedo de zinc E (ZEB1) situado en el locus 10p11.2 que es el responsable de PPCD3.

Tiene una presentación asimétrica. Desde la niñez temprana (rara vez de manera congénita) aparecen lesiones corneales profundas nodulares, vesiculares (aisladas, en racimos o confluentes) y en forma de ampolla. Las lesiones adquieren una apariencia en “vías de ferrocarril”. La membrana de Descemet se torna de un color grisáceo. En raras ocasiones se presenta edema estromal y epitelial que va desde un aspecto de vidrio esmerilado a aspecto lechoso debido a la descompensación endotelial. Las sinequias iridocorneales periféricas se presentan en el 25% de los casos. En aproximadamente 15% de los casos, se eleva la presión intraocular y rara vez, se produce queratopatía en banda subepitelial.

A menudo es asintomática y rara vez produce discapacidad visual, debido a opacificación estromal. Tiene una progresión lenta de las vesículas polimórficas y hay un aumento del espesor de la membrana de Descemet causando descompensación endotelial a través de los años (15,68-71).

**Distrofia Endotelial Hereditaria Congénita 1 (CHED1)** MIM #121700.

El locus genético en donde se ha identificado una asociación con este padecimiento es 20p11.2–q11.2, sin conocer aún el gen causal. Esta distrofia presenta un patrón de herencia autosómica dominante y comienza entre el primer y segundo año de vida, siendo ocasionalmente congénita.

Esta distrofia tiene una presentación asimétrica y se caracteriza por una opacidad corneal difusa con apariencia variable de un aspecto de vidrio esmerilado hasta una apariencia lechosa con puntos radiales focales. Existe engrosamiento corneal y rara vez se presenta queratopatía en banda subepitelial.

Los pacientes asintomáticos solo tienen cambios endoteliales con aspecto de cráteres lunares y piel de naranja. El resto se queja de visión borrosa, fotofobia y lagrimeo. Existe empeoramiento matutino de la visión. La progresión es lenta con alteraciones endoteliales que descompensan el endotelio en un periodo prolongado (15,72-74).

### **Distrofia Endotelial Hereditaria Congénita 2 (CHED2) MIM #217700.**

Su epónimo es Distrofia Corneal de Maumenee. Esta distrofia está relacionada con el gen de la familia transportadora de solutos-transportador de bicarbonato de sodio 11 (SLC4A11) en el locus 20p13. El modo de herencia es autosómico recesivo.

Es una entidad asimétrica y es más común y severa que la CHED1. El grado de opacidad corneal es muy variable produciendo una visión borrosa y frecuentemente con nistagmus. Tiene un curso relativamente estacionario (15,75-78).

### **Distrofia Corneal Endotelial ligada al X (XECD) MIM: Ninguno.**

No se conoce el gen causal de esta enfermedad aunque se ha identificado una asociación con en el locus Xq25. La herencia de esta entidad es Dominante ligada al X. En hombres la opacidad congénita es variable y en ocasiones hay nistagmus. Los cambios endoteliales dan un aspecto de cráter lunar y algunas veces aparece queratopatía en banda subepitelial. En las mujeres sólo se dan cambios endoteliales en aspecto de cráter lunar.

La mayoría de las mujeres cursan asintomáticas, mientras que los hombres manifiestan visión borrosa progresiva (15,79).

### **Distrofia Corneal Gelatinosa en forma de Gota**

La distrofia corneal gelatinosa en forma de gota (GDLD, amiloidosis corneal subepitelial familiar; OMIM 204870) es una rara entidad corneal bilateral autosómica recesiva que fue descrita por primera vez en Japón por Nakaizumi en 1914 (10, 80-81).

La enfermedad ha sido reportada con mayor frecuencia en la población japonesa, con una prevalencia estimada de 1 en 33.000 (82-91). Sin embargo, esta enfermedad también ha sido reportada en familias Vietnamitas (92) Hindúes (93,94), Tunecinas (94-96), Chinas (97), Iraníes (98) y Turcas (99). Unos pocos casos han sido reportados en pacientes europeos y norteamericanos (94,100-102).

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en la primera década de la vida con lesiones bilaterales, axiales, elevadas y gelatinosas en forma de mora, debido al depósito amiloide en las regiones subepitelial y estromal anterior de la córnea. En resumen, en la etapa temprana de la enfermedad, aparecen lesiones nodulares blanco-amarillentas subepiteliales en el centro de la córnea, las cuales aumentan en número y profundidad, extendiéndose periféricamente para formar una opacidad corneal extendida blanco-amarillenta en forma de mora (88, 96, 103). La neovascularización subepitelial y superficial del estroma ha sido descrita en casos avanzados, lo cual conduce a una opacificación corneal progresiva llevando a graves daños visuales, fotofobia y sensación de cuerpo extraño (104).

Se han descrito cuatro grupos clínicos para esta entidad que son: queratopatía en banda, opacidad estromal, en patrón de naranja china y forma de mora (105). El tratamiento para GDLD consiste en queratoplastia penetrante, queratoplastia lamelar, fotoablación con láser excimer o raspado corneal y en los casos graves se requiere de un trasplante de córnea para la recuperación de la claridad y la rehabilitación visual; aunque presenta una alta tasa de

recurrencia (87, 89, 105-107).

No existen reportes de anomalías sistémicas asociadas. Algunos estudios indican que las córneas con GDLD presentan alta permeabilidad epitelial que correlaciona con anomalías estructurales del epitelio que incluyen irregularidades en las uniones celulares, todo esto apoya el origen epitelial de esta distrofia (105).

El trasplante de células madre limbales (LSCT) se ha propuesto como una alternativa de tratamiento a este desorden corneal, se ha reportado que se puede mantener un epitelio claro hasta 30 meses, lo que es un período más largo que por queratoplastia (108). El LSCT combinado con queratoplastia/queratectomía es eficaz y seguro en el mantenimiento de la claridad corneal y una superficie suave, así como una visión que permite a los pacientes con GDLD desplazarse solos hasta 2 años después de la cirugía (109).

Un análisis de ligamiento genético de 20 familias japonesas con GDLD estableció un intervalo de 2.6 centimorgan (cM), en el cromosoma 1p como el segmento que alberga el gen causal (81). Más tarde, se identificó en ese cromosoma al marcador de superficie 1, componente de membrana, (M1S1), anteriormente denominado GA733-1 o TROP2, como el gen causante (110). M1S1, de acuerdo con la nomenclatura de la Organización del Genoma Humano (HUGO), ha pasado a denominarse TACSTD2 (transductor de señal de calcio asociado a tumores tipo 2). La ubicación del gen ha sido establecida en 1p32 (111). TACSTD2 consta de un solo exón que abarca aproximadamente 1.8 kb del ADN genómico. Codifica para una proteína de 323 aminoácidos, que es una glicoproteína monomérica de superficie celular expresada en la córnea, epitelio multiestratificado y trofoblastos, también se encuentra en la mayoría de los carcinomas donde se reportan elevados niveles de expresión (110, 112). Los dominios de la proteína incluyen un repetido parecido al del factor de crecimiento epidérmico (EGF), un repetido similar al de tiroglobulina tipo 1A (TY), un dominio transmembranal (TM) y otro dominio de unión a fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) (108). La función fisiológica de TACSTD2 no ha sido completamente dilucidada, sin embargo se sabe funciona como un receptor a factores de crecimiento e interviene en procesos como la proliferación celular, en la regulación negativa de la formación de fibras por estrés, en la percepción visual y en la regulación de la proliferación de células de epitelio (112).

Cerca de 24 diferentes mutaciones han sido reportadas en el gen *TACSTD2*, sobre todo en pacientes de Asia con GDLD (97, 98). Los cambios moleculares se encuentran dispersos a lo largo de toda la secuencia del gen; sin embargo, se ha reportado en particular en la población japonesa con GDLD que la mutación p.Q118X tiene una muy alta frecuencia (90%) y se considera una mutación fundadora para en esta población (110, 113).

El análisis genético molecular de los pacientes de diversos grupos étnicos mostró heterogeneidad tanto genética como alélica para GDLD (Tabla 2), (92, 95, 99, 114, 115). Asimismo, se ha reportado de variación fenotípica considerable (95, 106), se ha sugerido que los diversos fenotipos dependen de factores secundarios como las lágrimas, micro-escaras del epitelio, párpados o glándulas, así como la presencia de enfermedades sistémicas o triquiasis, sin excluir la posibilidad de que a nivel genético existan factores moduladores que afecten el fenotipo (105)

**Tabla 2. Mutaciones y variantes en el gen *TACSTD2* reportadas en varios estudios y asociadas a GDL**

<b>Estudio</b>	<b>Variante/Mutación</b>	<b>Cambio aminoácido</b>
1	c.2T>G	Met1Arg
2	c.84insG	28fsThrXGlu93X
3	c.198C>A	Cys66X
4	c.250A>T	Lys84X
5	c.322T>C	Cys108Arg
6	c.341T>G	Phe114Cys
7	c.352C>T	Gln118X
8	c.352C>G	Gln118Glu
9	c.355T>A	Cys119Ser

<b>Estudio</b>	<b>Variante/Mutación</b>	<b>Cambio aminoácido</b>
10	c.480delC	His160fs174GluX
11	c.493_494insCCACCGCC	Gly165AlafsX15
12	c.509C>A	Ser170X
13	c.519dupC	Ala174ArgfsX43
14	c.526_576del51	del.176_192
15	c.551A>G p	Tyr184Cys
16	c.557T>C	Leu186Pro
17	c.564delC	Lys189SerfsX82
18	c.581T>	Val194Glu
19	c.619C>T	Gln207X22

<b>Estudio</b>	<b>Variante/Mutación</b>	<b>Cambio aminoácido</b>
20	c. 632delA	Gln211ArgfsX60
21	c.653delA	Asp218ValfsX53
22	c.679G>A	Glu227Lys
23	c.772_783delATCTATTACCTGinsT	Ile258X 772 to 783del
24	c.811delA	Lys271SerfsX26



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La GDLD es una rara distrofia corneal bilateral con un patrón de herencia autosómico recesivo cuya principal manifestación es una severa baja visual en edades tempranas de la vida. Las mutaciones responsables de esta entidad se han identificado en el gen *TACSTD2*. En nuestro país, no existen estudios reportados acerca de las características clínicas y genéticas de esta entidad.

## **III. JUSTIFICACIÓN**

La GDLD representa una causa severa de pérdida visual en pacientes afectados con esta distrofia. Este estudio tiene como finalidad la caracterización clínica y el análisis molecular del gen *TACSTD2* en una familia mexicana afectada con GDLD, ya que es importante reconocer si existen los mismos cambios en esta familia a los ya reportados en otras poblaciones, ya que estas mutaciones podrían utilizarse como una prueba molecular que apoyen el diagnóstico clínico.

## **IV. OBJETIVOS**

- Realizar la caracterización clínica de una familia mexicana afectada con distrofia corneal gelatinosa en forma de gota (GDLD)
- Realizar el análisis molecular del gen *TACSTD2* asociado con GDLD.

## **V. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio descriptivo, observacional, transversal.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a. Tamaño de la Muestra**

El universo de la muestra constó de 5 miembros de una familia mexicana afectada con Distrofia Corneal Gelatinosa en forma de Gota. Se analizaron 4 individuos afectados y 1 sano.

## **b. Metodología**

### **PACIENTES**

Se analizó una familia mexicana con diagnóstico clínico de GDLD. El diagnóstico fue realizado por un especialista del departamento de córnea y cirugía refractiva del Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana". El diagnóstico de GDLD se basa en la exploración clínica mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura. Se obtuvieron las historias clínicas y oftalmológicas para cada miembro de la familia disponible.

### **ANÁLISIS MOLECULAR**

A cada paciente se le tomo una muestra de 4mL de sangre periférica por medio de punción venosa a partir de la cual se extrajo el ADN genómico según el protocolo automatizado para el QIAcube (Qiagen, Hilden, Germany) utilizando el kit "QIAamp DNA Mini" (Qiagen, Hilden, Germany). Una vez obtenido el ADN genómico, éste se cuantifico.

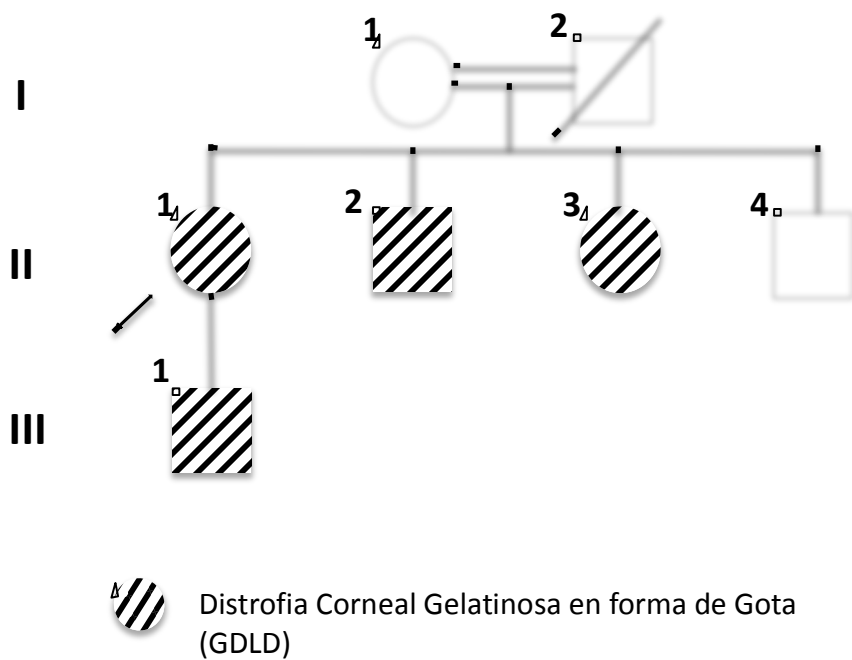
La amplificación por PCR de toda la región codificante del gen TACSTD2 se llevó a cabo utilizando el Kit "KAPA2G Fast HotStart Ready Mix" (Kapabiosystems, USA), cada reacción de 25 µL contenía 12.5 µL de 2X KAPA2G Fast HotStart Ready Mix, 50 ng de ADN genómico, 0.5µM de cada oligonucleótido sentido y antisentido (S: 5' GGG CAG GTC GGG TAG AGT AT 3'; AS: 5' AAG GAT AAA CGT CTC CTT TGC G 3'). La reacción se realizo con los siguientes pasos: una desnaturalización inicial a 95°C por 3 minutos, seguido de una desnaturalización a 95°C por 15 seg, una alineación a 58.7°C por 15 seg y una extensión a 72°C por 30 seg repetido por 35 ciclos, terminando con una extensión final a 72°C por 7 minutos. Los productos de PCR se analizarán en geles de agarosa al 1.5%, la banda correspondiente al amplificado de 1200 pb del exón se corto para la recuperación del ADN utilizando el kit "Minielute" (Qiagen, Hilden, Germany). La secuenciación directa automatizada de amplicones de PCR se realizó con el kit de secuenciación de BigDye Terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA). Se analizaron todas las muestras en un analizador genético ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Las secuencias obtenidas se compararon manualmente con la reportada en Ensembl (ENSG00000184292).

## VII. ÉTICA

Esta investigación se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y todos los sujetos dieron su consentimiento para participar previa explicación de la naturaleza de la investigación (Anexo 1).

## VIII. RESULTADOS

Se analizaron 5 integrantes de una familia mexicana afectada en 2 generaciones con evidencia de consanguinidad (Figura 1) y sin evidencia de alteraciones sistémicas asociadas ni retraso psicomotor que sugiriera una entidad sindrómica.



**Figura 1. Árbol Genealógico de la familia afectada con GDLG.**

El paciente 2.1 es el caso índice, se trata de un femenino de 35 años, quien consulta por mala visión, fotofobia y sensación de cuerpo extraño de larga evolución. A la exploración presentó una capacidad visual de percepción de luz con discriminación de colores en ambos ojos. En 2006 se sometió a queratoplastia penetrante en el ojo derecho presentando recidiva. En la exploración con lámpara de hendidura se pudo observar en el ojo derecho, un injerto corneal opaco con vascularización estromal y depósitos amiloideos con lesiones nodulares blanco-amarillentas en patrón de mora y opacidad que involucra el eje visual (Figura 2A). Mientras tanto, en el ojo izquierdo con vascularización estromal y depósitos amiloideos con lesiones nodulares blanco-amarillentas en patrón de mora y opacidad que involucra el eje visual (Figura

2B). El análisis molecular del único exón del gen TACSTD2 mostró una mutación homocigota c.331 G>T exón 1, p.E111X (Figura 3).

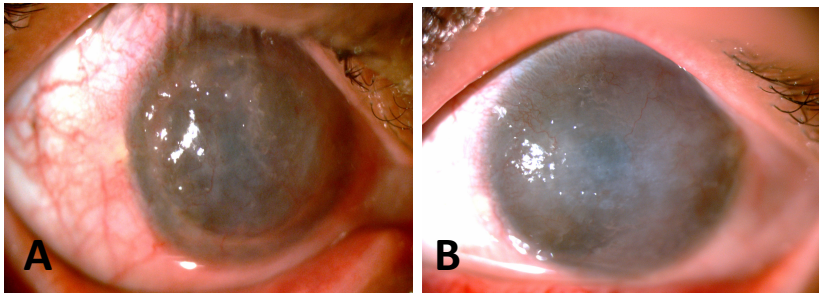


Figura 2. Fotografías de córnea, paciente 2.1 A. Ojo derecho con injerto corneal y opacidad de medios. B. Ojo izquierdo con vascularización estromal y opacidad de medios.

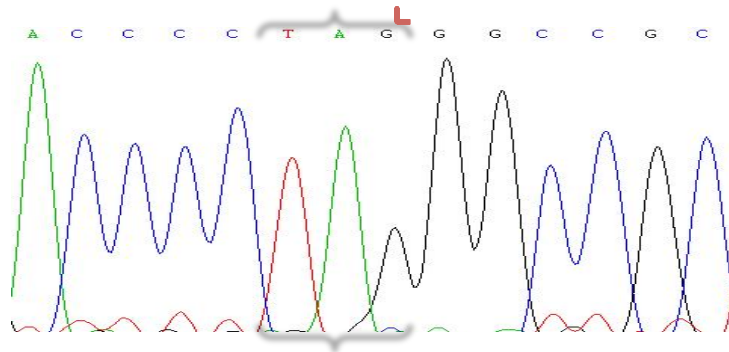


Figura 3. Electroferograma parcial de la secuencia del gen TACSTD2 en paciente 2.1 afectado con GDLD. Mutación homocigota c.331 G>T, p.E111X.

Paciente 1.1 se trata de un femenino de 67 años sin antecedentes patológicos ni oftalmológicos. A la exploración presentó una agudeza visual de 20/30 en ambos ojos con una capacidad visual de 20/25. A la evaluación oftalmológica del segmento anterior sólo tuvo facoesclerosis incipiente en ambos ojos, sin alteraciones del segmento posterior. El análisis genético indicó que la paciente es portadora ya que presenta un cambio heterocigoto c.311 G/T (Figura 4).

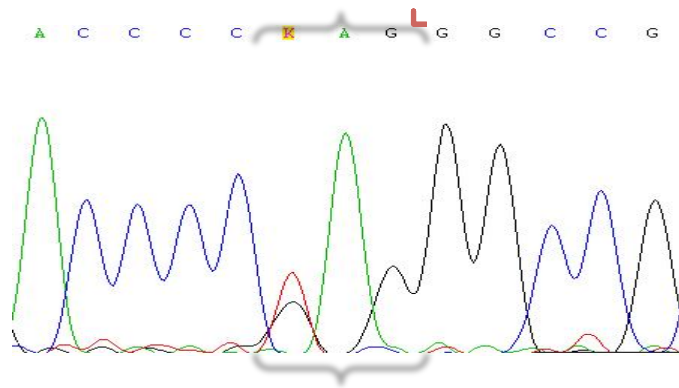


Figura 4. Electroferograma parcial de la secuencia del gen TACSTD2 en paciente 1.1. Mutación heterocigota c.331 G/T, solo portadora.

Paciente 2.2 se trata de un masculino de 21 años con mala visión, fotofobia y sensación de cuerpo extraño de larga evolución. La capacidad visual es de 2/200 en ambos ojos. La exploración con lámpara de hendidura permitió observar en ambos ojos opacidad corneal que involucra el eje visual, vascularización estromal y depósitos amiloideos con lesiones nodulares blanco-amarillentas con patrón en mora que involucran el centro de la córnea (Figura 5A y B). El análisis genético mostró la mutación homocigota c.331 G>T del exón 1 del gen TACSTD2. (Figura 6).

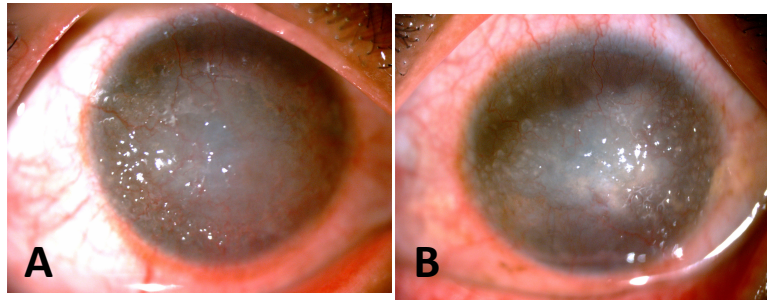


Figura 5. GDLD del paciente 2.2 A. Ojo derecho y B. Ojo izquierdo con vascularización estromal y opacidad de medios.

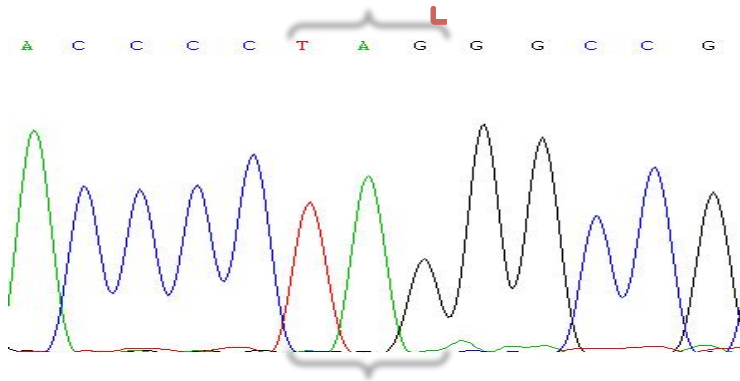


Figura 6. Electroferograma parcial de la secuencia del gen TACSTD2 en paciente 2.2 con GDLD. Mutación homocigota c.331 G>T, p.E111X.

Paciente 2.3 se trata de un femenino de 19 años con mala visión, fotofobia y sensación de cuerpo extraño de larga evolución. La capacidad visual es de 20/100 ojo derecho y 5/200 ojo izquierdo. En la exploración con lámpara de hendidura se observó en ambos ojos opacidad cornea que involucra eje visual, vascularización estromal y depósitos amiloideos con lesiones nodulares blanco-amarillentas con patrón en mora que involucran el centro de la córnea (Figura 7A y B). El análisis genético indicó que presentaba la misma mutación encontrada en los otros pacientes.

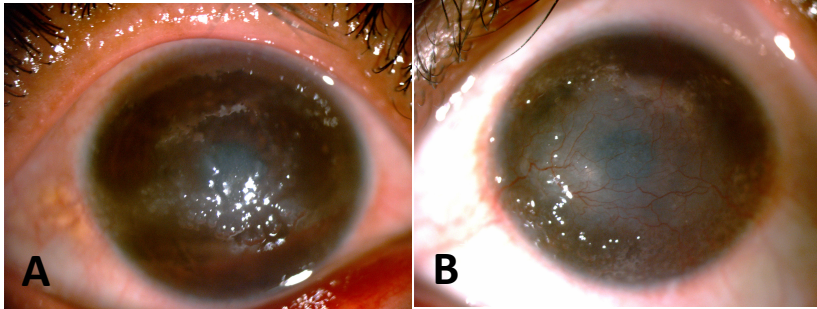


Figura 7. Paciente 2.3 con GDLD. A. Ojo derecho y B. Ojo izquierdo con vascularización estromal y opacidad de medios.

Paciente 3.1 se trata de un masculino de 14 años solo con sensación de cuerpo extraño de larga evolución. La capacidad visual es de 20/30 ojo derecho y 20/40 ojo izquierdo. En la exploración con lámpara de hendidura se observó ambos ojos con depósitos amiloideos blanco-amarillentos que en el caso del ojo derecho involucran el eje visual (Figura 8A y B), encontrándose la misma mutación antes mencionada.

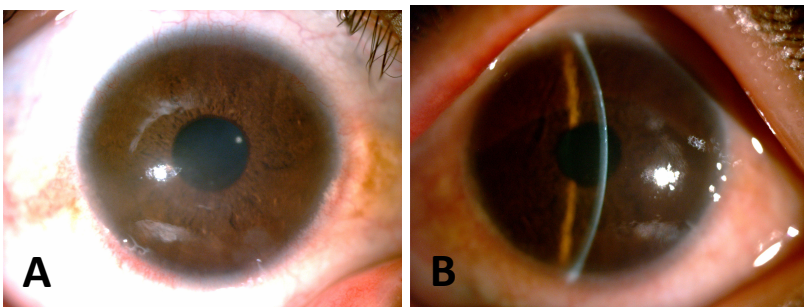


Figura 8. Fotografías de paciente 3.1. A. Ojo derecho y B. Ojo izquierdo con depósitos amiloideos blanco-amarillentos que involucran eje visual en OD.

## IX. DISCUSIÓN

La distrofia corneal gelatinosa en forma de gota es también conocida como distrofia corneal familiar subepitelial y es una rara distrofia que se presenta de manera bilateral y que se hereda de manera autosómica recesiva. Se desarrolla en la primera década de la vida iniciando con lesiones gelatinosas en forma de mora y posteriormente la córnea se caracteriza clínicamente por depósitos subepiteliales amiloides grisáceos que han sido identificados como lactoferrina, lo que ocasiona severa pérdida de la agudeza visual, además de fotofobia, exceso de lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. Por lo que muchos pacientes requieren trasplante de córnea, con una elevada tasa de recurrencia (82-91). Esta distrofia es muy rara en muchos países, sin embargo es relativamente común en Japón donde la prevalencia es de 1 en 31 500 individuos, estimada a partir de la consanguinidad parental (116).

En 1998, el gen TACSTD2 fue identificado como el gen causal de esta enfermedad, pero hasta la fecha se conocen 25 diferentes alteraciones en el gen relacionadas con GDL, las mutaciones se reparten en 9 de sentido equivocado, 6 sin sentido y 10 de corrimiento de marco de lectura (Delecciones o Inserciones) en nueve diferentes grupos étnicos que incluyen Japón, China, India, Irán, Túnez, Turquía, Estonia, Vietnam y Europa. Aproximadamente el 90% de los pacientes con GDL tienen el mismo haplotipo Q118X en TACSTD2 (92, 95, 97-99,110, 114-117). El análisis genético molecular de los pacientes de diversos grupos étnicos mostró heterogeneidad tanto genética como alélica para GDL (92, 95, 99, 114, 115). Asimismo, se ha informado de variación fenotípica considerable (95,106).

En este estudio se considero una familia Mexicana consanguínea con signos clínicos de GDL que presentaba depósitos amiloideos con lesiones nodulares blanco-amarillentas en patrón de mora y vascularización estromal que en algunos casos involucraba el eje visual, el análisis molecular del gen TACSTD2 indica un cambio sin sentido p.E111X no reportado con anterioridad. En el paciente 3.1 los datos clínicos no son aún tan severos esto debido a que comienza con los síntomas y eventualmente al presentar la mutación se espera que con el paso del tiempo requiera un trasplante de córnea por opacidad de la misma.

Los pacientes son habitantes de una comunidad cerrada, por lo que no se descarta la posibilidad de encontrar más casos familiares con distrofia corneal gelatinosa en forma de gota y/o portadores de esta mutación.

Las mutaciones deletéreas en el gen TACSTD2 resultan en la desestabilización de las proteínas



de las uniones celulares estrechas, como las claudinas, las de la zona ocludente y la ocludina que pueden explicar en parte los cambios en el epitelio corneal encontrados en los pacientes con GDLD (117).

## **X. CONCLUSIONES**

Hasta la fecha existen múltiples reportes de mutaciones en el gen TACSTD2 que se asocian con la distrofia corneal gelatinosa en forma de gota; sin embargo la mutación encontrada p.E111X no ha sido asociada a esta enfermedad.

## XI. APÉNDICES

### Apéndice 1

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA\*

**Título del protocolo:** Análisis clínico y molecular en una familia Mexicana con Distrofia corneal gelatinosa en forma de gota.

Investigador principal: Jesús Cabral Macías

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto de oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" I.A.P.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.** Este estudio permitirá conocer la causa de su enfermedad ocular, con lo cual se realiza el diagnóstico definitivo de la enfermedad y permite en un futuro su prevención y/o tratamiento.

#### **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo realizar el diagnóstico molecular definitivo de su padecimiento ocular.

#### **3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, antecedentes médicos y se realiza la toma de 4 ml de sangre periférica mediante punción venosa para posterior obtención de ADN genómico, amplificación mediante PCR del gen TACSTD2 y posterior secuenciación automatizada.

#### **4. MOLESTIAS O RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Debido a la punción venosa pueden presentarse efectos secundarios asociados como hemorragia, dolor, hematomas y hasta infección que puede conducir en raros casos a la muerte.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención favor de comunicarse con el investigador principal Dr. Jesús Cabral Macías.

#### **5. BENEFICIOS QUE PUEDE OBTENER DEL ESTUDIO**

Con este estudio conocerá de manera acertada el diagnóstico de su enfermedad, además si se encuentra un cambio genético que explique sus síntomas, se le hará saber mediante un asesoramiento genético.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido mediante prevención y/o tratamiento con terapia génica.

## **6.- ACLARACIONES:**

### **2. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria**

- En el proceso del estudio usted podrá solicitar información sobre cualquier pregunta y/o aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos riesgos y beneficios. Si requiere ampliar información sobre su participación en el estudio puede comunicarse al Comité de Ética en Investigación, al teléfono 54421700 ext. 3212 con la Lic. Edith Romero Chávez
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo manifestar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. Sin que esto cree perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- El investigador tiene la obligación de proporcionarle información actualizada sobre los avances del estudio.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- No recibirá pago por su participación
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación a participar en este estudio.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la

Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

## **7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

**Firma del participante o del padre o tutor**

**Fecha**

**No. Teléfono**

**Testigo 1**

**Nombre**

**Parentesco**

**Fecha**

Domicilio \_\_\_\_\_

No. Telefónico: \_\_\_\_\_

**Testigo 2**

**Nombre**

**Parentesco**

**Fecha**

Domicilio \_\_\_\_\_

No. Telefónico: \_\_\_\_\_

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

**Firma del investigador**

**No. Telefónico**

**Fecha**

**\* Este Consentimiento Informado ha sido aprobado por unanimidad en el Comité de Ética en Investigación de nuestro Instituto, con fundamento en los Artículos 20, 21, 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.**

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Warburg M, Møller HU. Dystrophy: a revised definition. *J Med Genet.* 1989;26:769–771.
2. Erb W. Ueber die “juvenile Form” der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen der sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln. *Dtsch Arch Klin Med.* 1884;34:467–519.
3. Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen *Arch Augenheilkd.* 1890;21:281–289. (Noduli corneae).
4. Biber H. Ueber einige seltene Hornhauterkrankungen:die oberflächliche gittrige Keratitis [Inaugural dissertation]. A Diggelmann Zürich, ed; 1890.
5. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1910; 76:478–508.
6. American Academy of Ophthalmology. External diseases and cornea. In: Sutphin JE, ed. *Basic and Clinical Sciences Course 2007–2008.* San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2007:305–329.
7. Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augen- heilkd.* 1938;Beiheft 3:1–135.
8. Duke-Elder S, Leigh AG. Corneal dystrophies. In: Duke-Elder S, ed. *System of Ophthalmology.* Vol 8. Part 2. London, England: Kimpton; 1965:864–867.
9. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman’s layer and stroma. *Surv Ophthalmol.* 1978;23:71–122.
10. Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies— current status. *Front Biosci.* 2003;8:687–713.
11. Boutboul S, Black GCM, Moore JE, et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFBI/BIGH3. *Hum Mutat.* 2006;27:553–557.
12. Laibson PR, Krachmer JH. Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975;14: 397–399.
13. Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
14. Rodrigues MM, Fine BS, Laibson PR, et al. Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:475–482.
15. Weiss JS, Moller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea* 2008;27(Suppl. 2):S1–S42)
16. Hammar B, Björck E, Lagerstedt K, et al. A new corneal disease with recurrent erosive episodes and autosomal dominant inheritance. *Acta Ophthalmol Scand.* In press.

17. Wales HJ. A family history of corneal erosions. *Trans Ophthalmol Soc NZ*. 1956;8:77–78 .
18. Feder RS, Jay M, Yue BY, et al. Subepithelial mucinous corneal dystrophy. Clinical and pathological correlations. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:1106–1114.
19. Burns RP. Meesmann’s corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:530–635.
20. Fine BS, Yanoff M, Pitts E, et al. Meesmann’s epithelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:633–642.
21. Alvarez-Fischer M, Alvarez de Toledo J, Barraquer RI. Lisch corneal dystrophy. *Cornea*. 2005;24:494–495.
22. Lisch W, Steuhl KP, Lisch C, et al. A new, band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1992; 114:35–44.
23. Lisch W, Buttner A, Offner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:461–468.
24. Small KW, Mullen L, Barletta J, et al. Mapping of Reis-Bücklers corneal dystrophy to chromosome 5q. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:384–390.
25. Wittbol-Post D, Pels E. The dystrophy described by Reis and Bücklers. *Ophthalmologica*. 1989;199:1–9.
26. Lohse E, Stock EL, Jones JC, et al. Reis-Bücklers corneal dystrophy. Immunofluorescent and electron microscopic studies. *Cornea*. 1989;8: 200–209.
27. Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:67–75.
28. Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, et al. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics*. 1997; 46:152–154.
29. Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). *Am J Ophthalmol*. 1966;61:345–349.
30. Dighiero P, Drunat S, Ellies P, et al. A new mutation (A546T) of the big-h3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:248–251.
31. Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. A new L527R mutation of the betaIGH3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet*. 1998;103:286–289.
32. Klintworth GB, Bao W, Afshari NA, et al. Two mutations in the TGFBI (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1382–1388.
33. Stock EL, Feder RS, O’Grady RB, et al. Lattice corneal dystrophy type IIIA. Clinical and histopathologic correlations. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:354–358.

34. Tian X, Fujiki K, Wang W, et al. Novel mutation (V505D) of the TGFBI gene found in a Chinese family with lattice corneal dystrophy, type I. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49:84–88.
35. Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, et al. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J Exp Med*. 1990;172:1865–1867.
36. Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid*. 1998;5:55–66.
37. Meretoja J. *Inherited Systemic Amyloidosis with Lattice Corneal Dystrophy* [MD thesis]. Helsinki, University of Helsinki; 1973.
38. Eiberg E, Møller HU, Berendt I, et al. Assignment of granular corneal dystrophy Groenouw type I (CDGG1) to Chromosome 5q. *Eur J Hum Genet*. 1994;2:132–138.
39. Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1961;51: 394–410.
40. Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol*. 1991;69 (suppl 198):1–40.
41. Wittebol-Post D, van der Want JLL, van Bijsterveld OP. Granular dystrophy of the cornea (Groenouw's type I). *Ophthalmologica*. 1987;195:169–177.
42. Folberg R, Alfonso E, Croxatto JO, et al. Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits: a study of three families. *Ophthalmology*. 1988;95:46–51.
43. Holland EJ, Daya SM, Stone EM, et al. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology*. 1992;99:1564–1568.
44. Moon JW, Kim SW, Kim T, et al. Homozygous granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy): natural history and progression after treatment. *Cornea*. 2007;26:1095–1100.
45. Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet*. 2000;26:237–241.
46. Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. *Mol Vis*. 2006;12:159–176.
47. Klintworth GK, Vogel FS. Macular corneal dystrophy: an inherited acid mucopolysaccharide storage disease of the corneal fibroblast. *Am J Pathol*. 1964;45:565–586.
48. Lisch W, Weidle EG, Lisch C, et al. Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1986;7:45–56.

49. Orr A, Sube MP, Marcadier, et al. Mutations in the UBIAD1 gene encoding a potential prenyltransferase are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE*. 2007;2:e685.
50. Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology*. 1996;103:465–473.
51. Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5007–5012.
52. Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, et al. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:420–426.
53. Witschel H, Fine BS, Grützner P et al. Congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:1043–1051.
54. Assi A, Ebenezer N, Ficker L. Corneal fleck dystrophy in an English family. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1407–1408.
55. Li S, Tiab L, Jiao X, et al. Mutations in PIP5K3 are associated with Franxcois-Neetens mouchetee fleck corneal dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2005;77:54–63.
56. Purcell JJ Jr, Krachmer JH, Weingeist TA. Fleck corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:440–444.
57. Carpel EF, Sigelman RJ, Doughman DJ. Posterior amorphous corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:629–632.
58. Dunn SP, Krachmer JH, Ching SS. New findings in posterior amorphous corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:236–239.
59. Johnson AT, Folberg R, Vrabec MP, et al. The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology*. 1990;97:104–109.
60. Karp CL, Scott IU, Green WR, et al. Central cloudy corneal dystrophy of Franxcois. A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1058–1062.
61. Strachan IM. Cloudy central corneal dystrophy of Franxcois. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol*. 1969;53:192–194.
62. Curran RE, Kenyon KR, Green WR. Pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1974;77:7110–7116.
63. Fernandez-Sasso D, Acosta JE, Malbran E. Punctiform and polychromatic pre-Descemet's dominant corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 1979;63: 336–338.
64. Grayson M, Wilbrandt M. Pre-Descemet dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:227.



65. Hogan MJ, Wood J, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1974;78:363–383.
66. Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Joung CW, et al. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:2036–2039.
67. Sundin OH, Jun A, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13ptel-13q12.13. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:140–145.
68. Aldave AJ, Yellore VS, Principe AH, et al. Candidate gene screening for posterior polymorphous dystrophy. *Cornea.* 2005;24:151–155.
69. Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, et al. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:1529–1537.
70. Rodrigues MM, Waring GO, Laibson PR, et al. Endothelial alterations in congenital corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:678–689.
71. Shimizu S, Krafchak C, Fuse N, et al. A locus for posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD3) maps to chromosome 10. *Am J Med Genet.* 2004;130:372–377.
72. Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1973;76: 967–971.
73. Pearce WG, Tripathi RC, Morgan G. Congenital endothelial corneal dystrophy. Clinical, pathological, and genetic study. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:577–591.
74. Toma NMG, Ebenezer ND, Inglehearn CF, et al. Linkage of congenital hereditary endothelial dystrophy to chromosome 20. *Hum Mol Genet.* 1995;4:2395–2398.
75. Jiao X, Sultana A, Garg P, et al. Autosomal recessive corneal endothelial dystrophy (CHED2) is associated with mutations in SLC4A11. *J Med Genet.* 2007;44:64–68.
76. Kenyon KR, Antine B. The pathogenesis of congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1971;72:787–795.
77. Maumenee AE. Congenital hereditary corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1960;50:1114–1124.
78. Vithana EN, Morgan P, Sundavesan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED 2). *Nat Genet.* 2006;38:755–757.
79. Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:478–487.
80. Nakaizumi K. [A rare case of corneal dystrophy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1914;18:949-50.

81. Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, et al. Homozygosity mapping of a gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy to chromosome 1p. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1073–1077.
82. Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Corneal dystrophies in Japan. *J Hum Genet* 2001; 46:431-5.
83. Akiya S, Furukawa H, Sakamoto H, Takahashi H, Sakka Y. Histopathologic and immunohistochemical findings in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Ophthalmic Res* 1990; 22:371-6.
84. Akiya S, Ho K, Matsui M. Gelatinous drop-like dystrophy of the cornea: light and electron microscopy study of superficial stromal lesion. *Jap J Clin Ophthalmol* 1972; 26:815-26.
85. Akiya S, Nagaya K, Fukui A, Hamada T, Takahashi H, Furukawa H. Inherited corneal amyloidosis predominantly manifested in one eye. *Ophthalmologica* 1991; 203:204-7.
86. Matsui M, Ito K, Akiya S. Histochemical and electron microscopic examinations and so-called “gelatinous drop-like dystrophy of the cornea”. *Nippon Ganka Kiyo* 1973; 23:466-73.
87. Nagataki S, Tanishima T, Sakimoto T. A case of primary gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 1972; 16:107-16.
88. Ohnishi Y, Shinoda Y, Ishibashi T, Taniguchi Y. The origin of amyloid in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Curr Eye Res* 1982-83; 2:225-31.
89. Shimazaki J, Hida T, Inoue M, Saito H, Tsubota K. Long-term follow-up of patients with familial subepithelial amyloidosis of the cornea. *Ophthalmology* 1995; 102:139-44.
90. Takahashi M, Yokota T, Yamashita Y, Ishihara T, Uchino F, Imada N, Matsumoto N. Unusual inclusions in stromal macrophages in a case of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:312-6.
91. Shindo S. Gelatinous drop-like corneal dystrophy: case report with histopathological findings of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1969; 23:1167-74.
92. Ha NT, Chau HM, Cung le X, Thanh TK, Fujiki K, Murakami A, Kanai A. A novel mutation of M1S1 gene found in a Vietnamese patient with gelatinous droplike corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:390-3.
93. Li S, Edward DP, Ratnakar KS, Reddy M, Tso MO. Clinicohistopathological findings of gelatinous droplike corneal dystrophy among Asians. *Cornea* 1996; 15:355-62.
94. el Matri L, Bachtobji A, Ghorbal M, Maamri J, Kamoun M, Ouertani A, Bardi R, Triki MF. [Familial form of gelatin drop corneal dystrophy]. *J Fr Ophtalmol* 1991; 14:125-9.
95. Ren Z, Lin PY, Klintworth GK, Iwata F, Munier FL, Schorderet DF, El Matri L, Theendakara V, Basti S, Reddy M, Hejtmancik JF. Allelic and locus heterogeneity in autosomal recessive gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Hum Genet* 2002; 110:568- 77.

96. Weber FL, Babel J. Gelatinous drop-like dystrophy. A form of primary corneal amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:144- 8.
97. Zhang B, Yao YF, Zhou P. Two novel mutations identified in two Chinese gelatinous drop-like corneal dystrophy families. *Mol Vis* 2007; 13:988-92.
98. Alavi A, Elahi E, Tehrani MH, Amoli FA, Javadi MA, Rafati N, Chiani M, Banihosseini SS, Bayat B, Kalhor R, Amini SS. Four mutations (three novel, one founder) in TACSTD2 among Iranian GDLN patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4490-7.
99. Markoff A, Bogdanova N, Uhlig CE, Groppe M, Horst J, Kennerknecht I. A novel TACSTD2 gene mutation in a Turkish family with a gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis* 2006; 12:1473-6.
100. Klintworth GK, Valnickova Z, Kielar RA, Baratz KH, Campbell RJ, Enghild JJ. Familial subepithelial corneal amyloidosis—a lactoferrin-related amyloidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2756-63.
101. Stock EL, Kielar RA. Primary familial amyloidosis of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1976; 82:266-71.
102. Kirk HQ, Rabb M, Hattenhauer J, Smith R. Primary familial amyloidosis of the cornea. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973; 77:OP411-7.
103. Mondino BJ, Rabb MF, Sugar J, Sundar R, Brown SI. Primary familial amyloidosis of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1981; 92:732–736.
104. Fujita S, Sameshima M, Hirashima S, Nakao K. Light and electron microscopic study of gelatinous drop-like corneal dystrophy with deeper stromal involvement. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1988;92:1744 –1757.
105. Ide T, Nishida K, Maeda N, Tsujikawa M, Yamamoto S, Watanabe H, Tano Y. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in japan. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:1081-4.
106. Santo RM, Yamaguchi T, Kanai A, Okisaka S, Nakajima A. Clinical and histopathologic features of corneal dystrophies in Japan. *Ophthalmology* 1995; 102:557-67.
107. Shinozaki K, Yoshino K, Yamagami H, Takamura E. Histo-chemical examination of recurrent cornea gelatinous drop-like dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(suppl): S1020
108. Shimazaki J, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Munkhbat B, Hagihara M, et al. Evidence of long-term survival of donor-derived cells after limbal allograft transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1664-1668.
109. Movahedan H, Anvari-Ardekani HR, MD Nowroozzadeh MH. Limbal Stem Cell Transplantation for Gelatinous Drop-like Corneal Dystrophy. *J Ophthalmic Vis Res* 2013; 8 (2): 107-112.

110. Tsujikawa M, Kurahashai H, Tanaka T, et al. Identification of the gene responsible for gelatinous corneal dystrophy. *Nat Genet.* 1999;21:420 – 423.
111. Calabrese G, Crescenzi C, Morizio E, Palka G, Guerra E, Alberti S. Assignment of TACSTD1 (alias TROP1, M4S1) to human chromosome 2p21 and refinement of mapping of TACSTD2 (alias TROP2, M1S1) to human chromosome 1p32 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 92:164-5.
112. Ripani E, Sacchetti A, Corda D, Alberti S. Human TROP-2 is a tumor-associated calcium signal transducer. *Int J Cancer* 1998; 76:671-6.
113. Tsujikawa M, Tsujikawa K, Maeda N, Watanabe H, Inoue Y, Mashima Y, Shimomura Y, Tano Y. Rapid detection of M1S1 mutations by the protein truncation test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:2466-8.
114. Taniguchi Y, Tsujikawa M, Hibino S, Tsujikawa K, Tanaka T, Kiridoushi A, Tano Y. A novel missense mutation in a Japanese patient with gelatinous droplike corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:186-8.
115. Tian X, Fujiki K, Li Q, Murakami A, Xie P, Kanai A, Wang W, Liu Z. Compound heterozygous mutations of M1S1 gene in gelatinous droplike corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:567-9.
116. Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, Fukuoka H, Matsuda A, Nishida K, Kinoshita S. Two novel mutations of TACSTD2 found in three Japanese gelatinous drop-like corneal dystrophy families with their aberrant subcellular localization. *Mol Vis.* 2011; 17:965-70.
117. Kawasaki S, Kinoshita S. Clinical and basic aspects of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Dev Ophthalmol.* 2011; 48:97-115