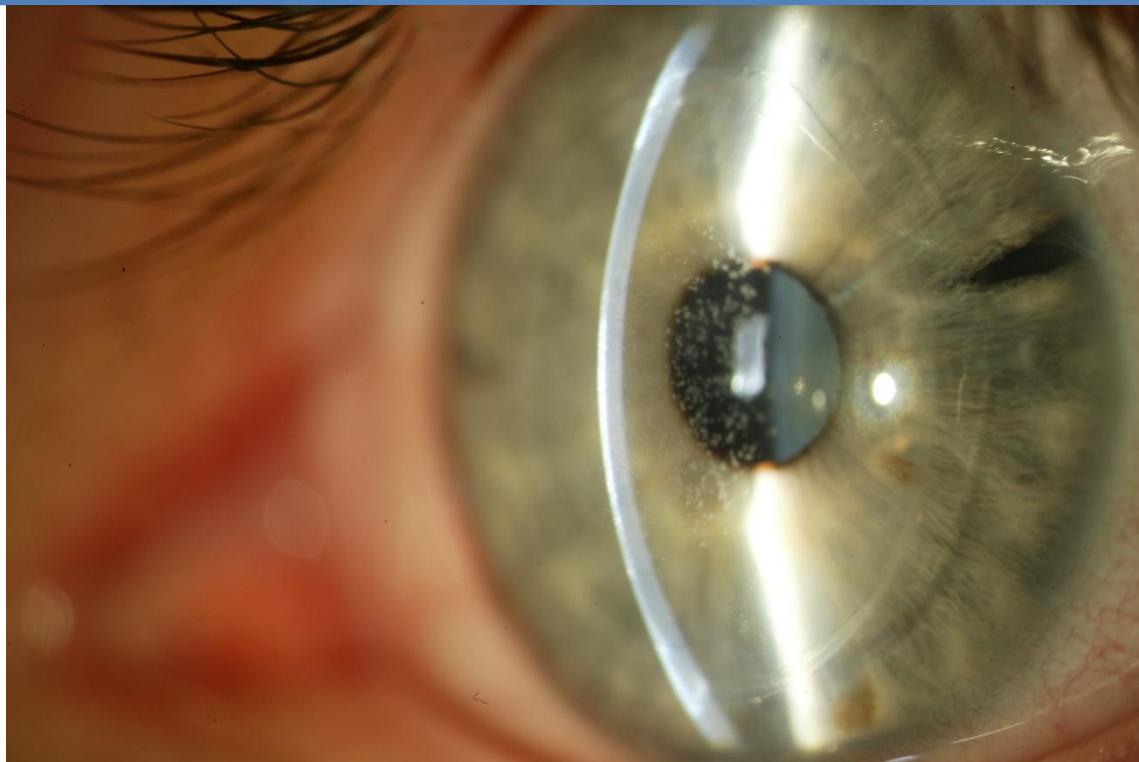


Departamento de Cirugía  
/Universidad Autónoma de  
Barcelona.

**2010**

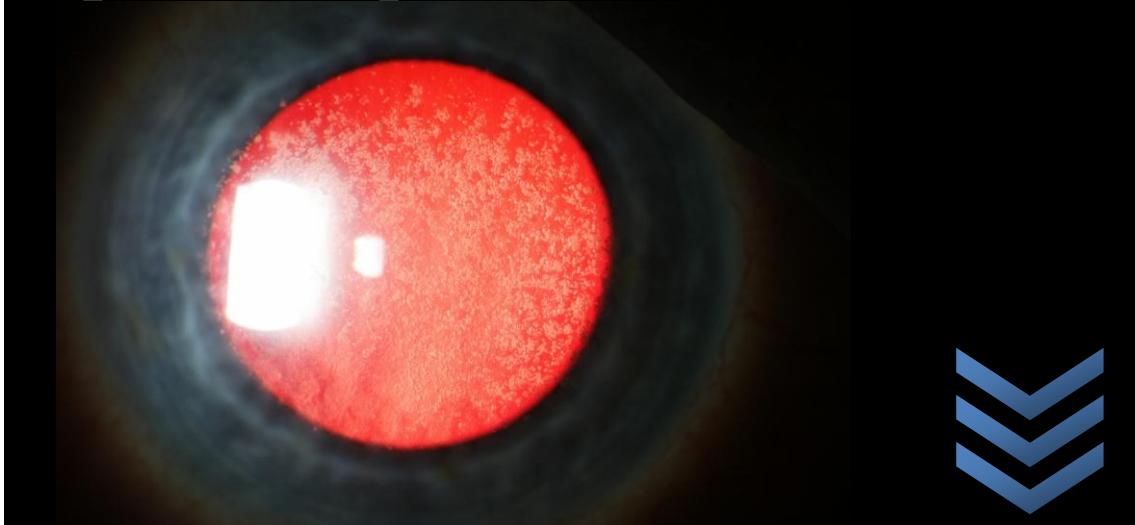
## Recurrencia de distrofias corneales estromales tras queratoplastia



**Memoria escrita del trabajo de  
investigación de la convocatoria de  
Septiembre del año 2010**  
**Autor: Ania Buigues LLull**  
**Codirector: Juan Alvarez de Toledo  
Elizalde**  
**Director: Profesor Joaquín Barraquer  
Moner**



# Recidiva de distrofies estromals corneals posteriors a queratoplastia



Departament de Cirugia /Universitat Autònoma  
de Barcelona

**Treball de recerca de la convocatòria de  
setembre del 2010**

Autor: **Ania Buigues LLull**

Codirector: **Juan Alvarez de Toledo Elizalde**

Director: **Profesor Joaquin Barraquer Moner**





## ÍNDICE:

Introducción .....	9
Revisión y actualización bibliográfica.....	28
Hipótesis.....	29
Objetivo del trabajo.....	29
Material y métodos.....	31
Resultados.....	42
Discusión.....	46
Conclusiones.....	47
Bibliografía.....	51



## INTRODUCCIÓN:

Entre la patología corneal, el grupo de las distrofias corneales, a pesar de su baja frecuencia, representa un reto para el oftalmólogo, tanto en su diagnóstico, anatomopatológico y genético, como en su tratamiento, apoyado hoy por nuevas tecnologías que aumentan su precisión.

Las distrofias comprenden una variada serie de afecciones corneales que quedan al margen de los tipos etiopatológicos clásicos como las inflamaciones, infecciones, traumatismos, o neoplasias. Se manifiestan, en su mayoría, como alteraciones de la transparencia corneal, provocadas habitualmente por la formación de depósitos de materiales anómalos, que en ocasiones llevan a una pérdida severa de la agudeza visual. Aunque también engloban entidades como el queratocono u otras ectasias en las que son la curvatura y espesores corneales los más afectados

Las distrofias corneales presentan unos rasgos clínicos característicos que nos permiten definirlas y nos ayudan a diferenciarlas de otras patologías como las degeneraciones corneales o ciertas anomalías del desarrollo. Pudiendo denominar con el término “distrofia” a toda afectación corneal primaria y espontánea, de inicio en edades tempranas de la vida y progresión lenta; que se manifiesta en la mayoría de casos de modo bilateral y simétrico, con un predominio en el área central de la córnea. Estas características fenotípicas nos orientan hacia la idea de la presencia de un defecto o fallo genético responsable de esta alteración corneal, que ha sido demostrado en recientes estudios para diversos tipos de distrofias (Klintworth G. , 1999) (Gruenaer-kloevekorn, 2009)

De todos modos, esta definición no es inequívoca, y algunos casos aislados pueden presentar dificultades en el diagnóstico, tanto por no presentar una evidencia clara de



su origen primario o hereditario, como por no existir tampoco una patología previa de la que hacer secundaria la alteración corneal (inflamación, trauma, patología sistémica, etc). Para estos casos dudosos la literatura a recurrido al uso de un término más genérico: "Queratopatía", por ejemplo: "Queratopatía lipoidea".

En cualquier caso podríamos definir como distrofia, en un sentido más amplio, a cualquier patología de origen genético y hereditario con expresión fenotípica en la fisiología de alguno de los tipos celulares corneales. Usualmente no está asociada a enfermedades sistémicas y, al contrario que las degeneraciones corneales, no suele presentar vascularización, ni signos de inflamación o de agresión ambiental secundarios. Además de no estar presente, salvo alguna excepción, en el momento del nacimiento, a diferencia de las anomalías congénitas del desarrollo.

Actualmente el mejor conocimiento de la patogenia de estas entidades; especialmente con los avances en el área de la genética, nos permite una mayor precisión en el diagnóstico y clasificación de las distrofias corneales. Esto nos ayudará en la orientación terapéutica como veremos más adelante, pero hoy día es todavía insuficiente para definir con precisión una clasificación de todos los tipos de distrofias corneales. De modo que en nuestro estudio nos apoyaremos en la clasificación clásica basada en los rasgos clínicos e histopatológicos que exponen Barraquer et .al. en su tratado. . (Barraquer, 2004). En ella se clasifican las distrofias y degeneraciones corneales de un modo estratificado en función de las capas histológicas de la córnea donde se presentan las principales expresiones fenotípicas, no necesariamente coincidentes con el lugar de origen de la alteración genética (en el caso de las distrofias ), ni con el de la alteración primaria (en el caso de las degeneraciones). En el caso de las ectasias, donde la alteración corneal afecta a todas las capas de la anatomía corneal; las clasifica en función de su localización en el plano frontal de la córnea. ('Figura 1')

# TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

## Recidiva de distrofias corneales estromales tras queratoplastia



**Figura 1: Clasificación general de las distrofias y degeneraciones corneales:**

Rasgo principal afecto	Nivel histológico	Subniveles, materiales o patrones	
<b>Transparencia (opacidades)</b>	Anteriores (Epiteliales y subepiteliales)	Distrofias epiteliales	(D.Meesmann, D.Lisch)
		Degeneraciones epiteliales	(Q.en Vórtice, Q. pseudodendritica, Siderosis, etc.)
		Distrofias de la membrana basal epitelial	D. en mapa-punto-huella o de Cogan
		Distrofias de la capa de Bowman	D. de Reis Bücklers, D. de Thiel-Benke, D.G-W.
		Depósitos subepiteliales	Amiloide, Mucina, Calcio, Elastosis, cicatrización nodular, patrón reticular
	Estromales	Depósitos de queratoepitelina	D.Granular, D. en enrejado o Lattice.
		Depósitos de mucopolisacáridos	D. Macular, Fleck
		Depósitos de lípidos	Distrofia de Schnyder, Deg lipoideas, etc.
		Profundas	Predesceméticas
		Otras	CHSD,2 <sup>a</sup> sistémicas,etc.
	Endoteliales	Distrofias endoteliales	D.Fuchs, PPD, CHED
		Degeneraciones endoteliales	S.endotelial iridocorneal, Q.Edematosa.
<b>Curvatura y espesor (deformidad, ectasia)</b>	Todos	Central	Queratocono
		Difusa	Queratoglobo, Megalocórnea
		Periférica	DMP, Terrien

Abreviaturas: D. distrofia; Q: queratopatía; Deg.: degeneración; S.: síndrome; CHED: distrofia endotelial hereditaria congénita; CHSD: distrofia estromal congénita hereditaria; DMP: degeneración marginal pelúcida; G-W: Grayson-Wilbrandt; PPD: distrofia polimorfa posterior;



La incidencia de las distrofias corneales es en general baja, a pesar de alguna excepción como la Distrofia de Fuchs o córnea guttata. Y su repercusión funcional en el paciente es muy variable; desde ser un simple hallazgo de exploración asintomático, hasta provocar una pérdida de visión severa o ser el origen de erosiones corneales de repetición y constituir una indicación para el trasplante de córnea o la Fotoqueratectomía terapeútica (PTK), que son los principales tratamientos.

De modo que el enfoque terapeútico de los casos con distrofias sintomáticas va dirigido principalmente a la restauración de la transparencia corneal; con el fin de mejorar la agudeza visual del paciente y eliminar las células alteradas responsables de las opacidades o de las erosiones corneales. La queratoplastia penetrante constituye el tratamiento clásico que sigue vigente hoy día por permitir una restructuración corneal anatómica completa, de todas sus capas celulares. Para los casos de distrofias corneales anteriores, que afecten al epitelio o capas más superficiales del estroma, se han desarrollado otras técnicas de queratoplastia que permiten conservar el endotelio corneal: como la queratoplastia lamelar, hoy día mejorada con la técnica de Melles de la “Queratectomía lamelar profunda no perforante (DALK)”. Y desde hace más de 10 años, se ha incrementado el uso del Láser excimer (PTK) como tratamiento de muchos casos con distrofias corneales estromales anteriores.

La recurrencia de las distrofias corneales tras su tratamiento con PTK o queratoplastia ha sido descrita en numerosas publicaciones de casos clínicos o series de casos. Siendo uno de los principales parámetros para evaluar la eficacia del tratamiento quirúrgico escogido, además de la valoración de la calidad visual y las complicaciones postquirúrgicas que conlleva cada técnica. El objetivo de nuestro estudio es evaluar los resultados postquirúrgicos a largo plazo, especialmente el índice de recidivas, tras la realización de queratoplastia en los principales tipos de distrofias estromales anteriores; las que afectan al estroma anterior o a la membrana de Bowman.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Recidiva de distrofias corneales estromales tras queratoplastia





## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ACTUALIZACIÓN:

La mayor parte de las distrofias presentan una herencia autosómica dominante y unos rasgos clínicos similares característicos que les otorgan una respuesta particular a las diferentes técnicas quirúrgicas. A continuación describimos en detalle las características propias que definen a los diferentes tipos de distrofias elegidas para este estudio, y el comportamiento predecible que presentan tras los diferentes enfoques terapéuticos en base a los estudios clínicos realizados hasta el momento.

### *Distrofia de La capa de Bowman :*

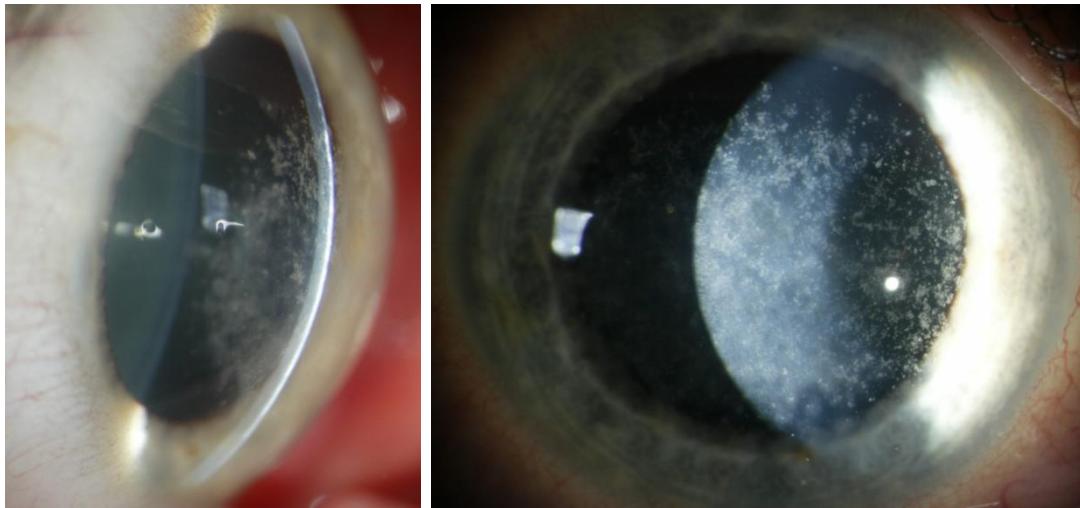
Las distrofias (D.) que afectan a la capa de Bowman (CDB) presentan rasgos clínicos similares y un patrón de herencia autosómico dominante (AD). Existen 2 tipos principales, además de algunas variantes:

- La D. de la capa de Bowman tipo I o D. de Reis Bücklers (CDB-I o CDRB): con patrón geográfico y en ocasiones en anillo. Se considera en muchos tratados como una variante superficial de la distrofia granular y se clasifica como distrofia granular tipo III (CDG-III)
- La distrofia de la capa de Bowman tipo II (CDB-II o CDTB): descrita por Thiel Behnke como patrón en panal de abeja. Es dudosa su relación con la distrofia granular. Su similitud clínica a la CDB-I conlleva a que sea diagnosticada y tratada en diversas publicaciones como distrofia de Reis–Bücklers.
- Una de las variantes es la distrofia de la membrana limitante anterior descrita por Graysont Wilbrandt en 1966; se trata de una forma clínica más benigna y de presentación más tardía, quizá más similar a la distrofia de la membrana basal.

Un rasgo clínico común de estos tipos de distrofias, especialmente la CDRB y la CDTB, es la aparición en la infancia de erosiones corneales recidivantes que cursan con



episodios de dolor, fotofobia, etc. Sus molestias disminuyen al cabo de los 5 a 20 años, en las etapas más cicatriciales, cuando desarrollan cierto grado de hipostesia corneal. Los pacientes pueden presentar unos 3 o 4 episodios al año, que a largo plazo dejan opacidades corneales subepiteliales que acaban invadiendo la zona central de la córnea con la consecuente disminución de la agudeza visual (AV) en torno a la tercera década de la vida. El patrón de las opacificaciones es discoidal, dejando un ribete de cornea transparente antes de llegar al limbo. Su aspecto, geográfico o en panal de abeja, nos orienta en el diagnóstico clínico del tipo de distrofia, CDRB o CDTB respectivamente, pero también se ha considerado un signo del grado de evolución de la distrofia, considerando al patrón de abeja como consecuencia de la confluencia de varias opacidades geográficas, de ahí la confusión existente entre ambas entidades./ (Sorour, 2005) (Barraquer, 2004)



La variante Grayson-Wilbrandt es de inicio más tardío, sobre la cuarta década de la vida, y presenta un cuadro clínico más leve. Las opacidades corneales son más tenues y tienden a formar líneas geográficas en anillo con córnea transparente entre ellas. Las erosiones corneales son infrecuentes. De modo que solo requieren tratamiento los casos con evolución tardía. (Wilbrandt, 1996) (Kurome, 1993)



La histopatología de la CDRB y CDTB muestra, en ambas distrofias, un tejido fibrocelular anómalo, eosinófilo y PAS + que sustituye la capa de Bowman y se proyecta hacia el epitelio provocando cambios en la membrana basal, que parece ausente. La microscopia electrónica nos ayuda a diferenciar entre ambas distrofias por la presencia, a nivel de la capa de Bowman y el subepitelio, de unos "corpúsculos alargados electrodensos" en los pacientes con CDRB y de unos "filamentos rizados" en la CDTB. Los filamentos rizados parecen provenir del colágeno y están presentes también en la variante de Grayson-Willbrand; Mientras que los corpúsculos electrodensos podrían ser similares a los presentes en el estroma de las distrofias granulares. Estas posibles asociaciones se van aclarando con los avances del campo de la genética. (Küchle M, 1995 ).

De hecho los estudios genéticos más recientes han hallado un origen común de las distrofias estromales anteriores como la D. de lattice , la D.granular y la D.de Abelino, junto al de las distrofias de la membrana de Bowman (CDRB y CDTB) y la distrofia de la membrana basal del epitelio. Todas ellas presentan un patrón de herencia autosómico dominante, y están asociadas a diversas mutaciones del gen  $\beta$ ig-h3 (TGFBI gene), situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31). Estas mutaciones desencadenan la producción anómala de la queratoepitelina, proteína de 67kD inducida por el factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ). En el caso de la CDRB la mutación consiste en un reemplazo de la arginina por la leucina en el locus 124 (Arg124Leu: mutación R124L), y en el caso de la CDTB la mutación es en el mismo locus pero reemplaza la arginina por glutamina (Arg 555Gln: mutación R555Q). Aunque la CDTB también se ha asociado en otros estudios a un gen del cromosoma 10 (10q23-q24). (Yee, 1997)) (Gruenaer-kloevekorn, 2009) (Sorour, 2005) (Zhao, 2007)

Los estudios genéticos nos ayudan, a su vez, a esclarecer la patogenia de este tipo de distrofias. La queratoepitelina es una proteína que se expresa en el epitelio corneal, y aunque se desconoce su función, se ha visto que se deposita en su mayoría en el



epitelio corneal y penetra en el estroma por su bajo peso molecular. La queratoepitelina alterada por las mutaciones no se puede metabolizar, de modo que se va depositando progresivamente en el estroma anterior formando los depósitos característicos de cada una de estas distrofias. (Gruenaer-kloevkorn, 2009)

La genética, además, puede ser muy útil en el diagnóstico prequirúrgico, especialmente en los pacientes que van a ser tratados con PTK y no se les podrá realizar un análisis anatomico-pathológico postquirúrgico. Para estos casos, se puede recurrir a otras técnicas como la microscopía confocal, que nos permitirá diferenciar entre una CDRB u una CDTB de un modo inmediato y sencillo; según recogen en su estudio Kobayashi et al. (Kobayashi, 2007).

Todas estos progresos diagnósticos nos van a ayudar a mejorar el enfoque terapéutico de las distrofias. Hasta ahora se han descrito varias modalidades de tratamientos paliativos como las lentes terapéuticas blandas, la punción estromal superficial, la fotoqueratectomía terapéutica (PTK) o la queratoplastia (QP) (lamelar, penetrante, con y sin injerto limbar). La elección de una u otra técnica dependerá de la gravedad y recurrencia de las erosiones; así como de la localización de las opacidades o disminución de la agudeza visual derivada de las mismas.

En el caso de las distrofias de la membrana de Bowman (CDB) la tendencia a la recidiva tras el tratamiento clásico mediante queratoplastia penetrante o lamelar se ha descrito como relativamente rápida, en torno a unos 34 meses, con clínica significativa a los 52 meses En este estudio no hacen diferenciación diagnóstica entre los casos con CDRB y CDTB. Ambas en conjunto presentaron un 88.2 % de recidiva simple a los 5 años de seguimiento (Marcon, 2003). Kückle et al. en un estudio de 28 casos de CDB, con diagnóstico diferencial entre CDRB y CDTB mediante microscopia electrónica, describen un mejor pronóstico de recidiva y agudeza visual tras queratoplastia en los casos con CDBT. (Küchle M, 1995 ) Por otro lado, en publicaciones de casos clínicos aislados, diagnosticados de CDRB, se muestra un tiempo de recurrencia



significativamente mayor, de 10 y 15 años tras la queratoplastia penetrante. (Cadwell, 1978).) (Olson, 1978)).

En todo caso, la literatura más actual se inclina por la PTK como tratamiento inicial en los pacientes con CDB, por ser un tratamiento menos invasivo y con menores complicaciones y cuidados postquirúrgicos para un tipo de distrofia con alto índice de recidivas. Además, la PTK permite un retratamiento con PTK o QP en caso de que fuera necesario. (Szentmáry, 2004) Y aunque se ha cuestionado su eficacia en la eliminación total de las opacidades corneales, se ha demostrado su eficacia en el retraso de la reaparición de las erosiones y en la mejoría clínicamente significativa de la AV en este tipo de distrofias. (El Aouni, 1998).) (Amm, 1999))

Existen múltiples estudios de series de casos de CDB tras la realización de PTK. Entre los más relevantes destacamos que Dihm et al. muestran un índice de recurrencia clínicamente significativa del 47% tras un tiempo medio de supervivencia de 21.6 meses postPTK; en una serie de 13 ojos diagnosticados de CDRB tras un seguimiento de 1.1 a 71.2 meses. (Dinh, 1999) En el caso de la CDTB, Amm et al. describen una recurrencia de 2 de 6 casos tras 4 años de seguimiento, mientras que Sorour et al. describen la recurrencia del 100% de los casos de CDBT ligados al locus 10q23-q24 locus cuando presentan un largo a tiempo de seguimiento ( $9.7 \pm 7.97$  años): A pesar de este alto porcentaje de recidiva, remarcan que el área de cornea central es la última en afectarse y los pacientes pueden presentar una buena agudeza visual durante más de 8 años (en un rango de 8 meses a 8 años), además de un retraso en la reaparición de erosiones corneales recidivantes. (Amm, 1999) (Sorour, 2005)



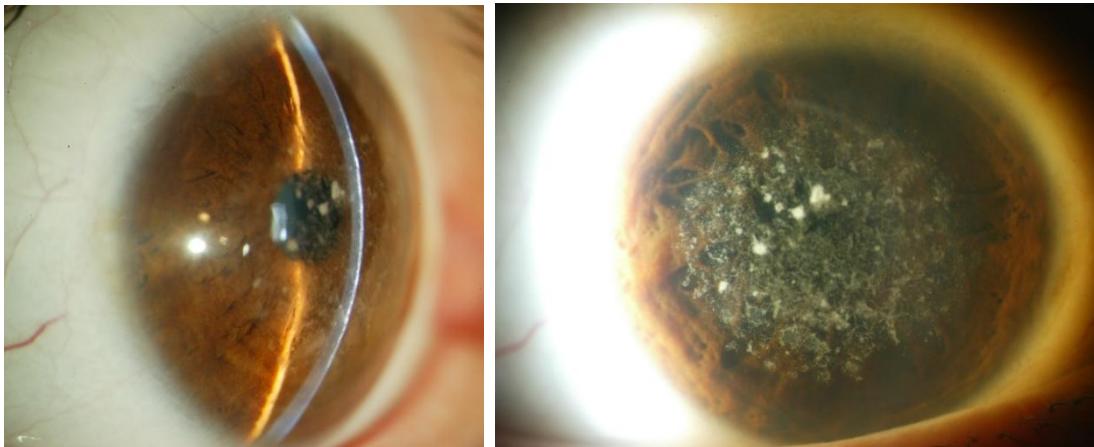
### Distrofia granular:

Es una de las distrofias estromales más frecuentes. Presenta, a su vez, una herencia autosómica dominante y se ha asociado con el gen de la Big-h3 de la queratoepitelina.

Existen 3 variantes:

- Tipo I: Distrofia de Groenouw (CDG-I): Es la forma clásica (*noduli corneae*). Presenta una penetrancia completa. Se ha asociado a la mutación Arg555TRp del gen Big-h3. (Spelsberg, 2004) (Bron, 2000). Los homocigotos manifiestan una variante agravada.
- Tipo II: Distrofia de Avellino (CDG-II): Distrofia combinada granular-enrejado o granular con amiloide. En homocigotos es también más severa y de inicio en edad infantil. Se ha asociado a la mutación Arg 124 His del gen Big-h3. (Spelsberg, 2004) (Bron, 2000).
- Tipo III: (CDG-III): es la variante superficial de la D granular o “verdadera” Reis-Bücklers con patrón geográfico (CDB-I o CDRB) descrita anteriormente.

En la primera década de la vida pueden aparecer los primeros signos biomicroscópicos de las opacidades corneales; aunque la progresión suele ser lenta y no da alteraciones visuales ni erosiones hasta más allá de la 4<sup>a</sup> década. El patrón de las opacidades corneales recuerda a migas de pan o gránulos blanquecinos que tienden a coalescer y adoptar el aspecto de “copos de nieve” o, en ocasiones, forman líneas entrelazadas en “huella de esponja”. El espacio entre ellas es transparente (aunque en homocigotos pueden ser severas y confluentes), y nunca se extienden hasta el limbo. La sensibilidad corneal está conservada.



Existe una gran variabilidad clínica entre las diferentes familias con CDG-I:

- En algunas son frecuentes las erosiones recurrentes.
- Otras sólo muestran pequeñas motas q no progresan.
- Otras presentan una opacidad difusa subepitelial.

Los casos con CDG-II o Distrofia de Avelino presentan, también, una gran variabilidad dentro de las familias. En pacientes jóvenes predomina una apariencia granular típica, que con el tiempo dará lugar a la aparición de opacidades más profundas de tipo enrejado grueso como los de las distrofias tipo III o en “copos de nieve”. Requeriendo entonces un estudio genético o histológico para el diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de distrofia; CDG-I, CDB- I. CDG-II o CD de lattice o en enrejado.

El análisis histopatológico muestra unos depósitos típicamente hialinos y eosinófilos, localizados a cualquier nivel del estroma (Homocigotos: capa continua en estroma superficial). La microscopia electrónica muestra gránulos electrodensos. Son depósitos de queratoepitelina (principal componente), aunque también se ha detectado colesterol no esterificado (como en la distrofia en enrejado y macular). En la CDA o CDG-II los depósitos de segundo tipo son de tipo amiloide (como en la distrofia en enrejado) y están en el estroma profundo. Prácticamente no hay alteraciones en los queratocitos, ni en la membrana de Descemet, ni en el endotelio corneal. El epitelio irregular (erosiones recurrentes ocasionales), la membrana basal es irregular o ausente y la capa de Bowman está afectada. (Barraquer, 2004)



En el caso de las distrofias granulares se han descrito, a su vez, técnicas diagnósticas no invasivas que nos ayudan a orientar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes como la microscopía confocal o la UBM (Biomicroscopia ultrasónica de alta frecuencia). La microscopía confocal es un método de imagen diagnóstica que puede proporcionar nueva información en la micro-anatomía de las distrofias, y puede ser particularmente útil en el diagnóstico precoz de lesiones distróficas en los injertos corneales. Traversi et al., a través de 2 casos clínicos, nos presentan la microscopía confocal como técnica útil en la detección temprana de recidiva de la distrofia tras queratoplastia, mediante la observación de unos gránulos superficiales en el injerto de ambos pacientes, que con el tiempo adoptaron un patrón más profundo y clásico de la distrofia granular, apoyando a su vez con estos hallazgos el probable origen epitelial de los depósitos de este tipo de distrofia. (Traversi, 2006)

Además de la microscopía confocal y la UBM recientemente se ha descrito de especial utilidad otro método en la planificación y selección del mejor procedimiento terapéutico de la CDG: la FD-OCT (Fourier-domain optical coherence tomography). Esta técnica permitió determinar con bastante precisión la profundidad y localización de los depósitos en 6 pacientes con CDG, antes de elegir la profundidad de acción del láser (en la PTK) o la técnica de queratoplastia; lamelares (superficial o profunda no perforante) o penetrante; asegurando una mayor efectividad en la eliminación de los depósitos granulares junto a la mayor preservación del estroma y endotelio sanos. (Kim T. H., 2010)

Los depósitos típicamente centrales de la distrofia granular se localizan en un plano más superficial, próximo a la membrana de Bowman, en los estadios más precoces; y van profundizando y adoptando una morfología focal, confluente y blanquecina en fases tardías. La mayoría de los pacientes mantienen una buena AV y no requieren tratamiento hasta los 40 o 50 años de la aparición de la distrofia. En estadios precoces, cuando las lesiones son superficiales, se han probado tratamientos como la abrasión



epitelial, que han demostrado una rápida progresión de la enfermedad con la aparición de la recurrencia a largo plazo. (Moller H., 1989) (Moller H., Granular corneal dystrophy Groenow type I. Clinical aspects and treatment., 1990) La PTK ha demostrado ser más efectiva en estos casos, pues se trata de una técnica mínimamente invasiva que puede conseguir una mejoría de la agudeza visual a corto plazo en algunos de estos pacientes y conlleva un menor riesgo de complicaciones y cuidados postquirúrgicos que la queratoplastia. (Barraquer, 2004) Dihn et al. muestran un intervalo de recurrencia de 22 a 48 meses (40.3 meses de media) en el 23% de los 11 ojos intervenidos de PTK. (Dinh, 1999) .Gruenauer-Kloeverkorn et al. muestran un tiempo medio de recidiva similar, mayor de 40 meses, en 4 ojos de CDA (asociados a mutación Arg124His); y no tan similar en 9 ojos diagnosticados genéticamente de CDGG-I (asociado a la mutación Arg555TRp). Este es uno de los escasos estudios con diferenciación genética entre ambas variantes de la distrofia granular. Y describen, para ambas, una mejoría de la agudeza visual en más de 3.1 líneas, junto a la ausencia de complicaciones postquirúrgicas en esta serie de casos. (Gruenaer-kloevekorn, 2009) Esta mejoría de la AV es confirmada por Das et al. en el 79% de los 50 pacientes que intervinieron de PTK. (Das, 2005) Szentmary et al., tras estudiar los cambios histológicos y ultraestructurales tras la QP de 6 pacientes con CDG y 8 pacientes con distrofia macular, tres de los cuales habían sido operados anteriormente de PTK, valoran la PTK como tratamiento efectivo para la eliminación de las placas estromales subepiteliales y para la disminución del número de recidiva de las erosiones, por aumentar la densidad de hemidosmosomas. Aunque describen algún caso con presencia de "haze" tras la PTK. (Szentmary, 2006). Por otra parte, la PRK ha demostrado regularizar la superficie corneal en estos casos y no generar tanto astigmatismo como la QP. Aunque también ha mostrado un aumento del equivalente esférico, especialmente de la hipermetropía.

La queratoplastia se reserva para los casos con disminución de la AV, opacidades profundas, o erosiones recidivantes que no responden a tratamientos menos invasivos. Varios estudios están de acuerdo en el patrón superficial o epitelial de la



recurrencia postquirúrgica de este tipo de distrofia, que invade planos corneales más profundos con el paso del tiempo. (Lyons, 1994) (Auw-Haedrich, 1996). El tiempo medio de aparición de la recidiva es variable según el estudio. Duke- Elder et al. describen unos 10 a 15 años mientras que Moller y Alkin apuntan hacia los 7 años, y Marcon et al. hacia los 3.2-3.8 años con una frecuencia del 43% de los 7 casos presentados. (Moller H., Granular corneal dystrophy Groenow type I. Clinical aspects and treatment, 1990) (Arkin, 1962). (Marcon, 2003) De todos modos la invasión central del injerto y la disminución de la AV esta descrita en torno a los 81 meses postquirúrgicos. (Barraquer, 2004) En 1994 Lyons et al. realizaron una comparación de los resultados visuales, porcentaje y patrón de recidiva de distrofia granular en 20 pacientes operados de queratoplastia penetrante frente a 11 pacientes operados de queratoplastia lamelar (QL). El tiempo medio de recurrencia era similar tras ambos procedimientos quirúrgicos, de unos 4 años, y la diferencia de AV no era estadísticamente significativa. Por lo que estos autores se inclinan por las ventajas que ofrece la queratoplastia lamelar, como la preservación del endotelio del paciente. Estos mismos autores tampoco hallaron una relación estadísticamente significativa entre el diámetro del injerto y el tiempo de recurrencia. (Lyons, 1994) Salouti et al. se inclinan también por la técnica lamelar, en este caso la DALK ( queratoplastia lamelar anterior profunda no perforante) o técnica de Melles. Y en una serie de 5 casos muestran una mejoría de la AV a los 6 meses que se incrementa hasta valores de 20/50 con el tiempo. Además presentan un 71% de recurrencia simple con un tiempo medio de aparición de 15.6 meses, y un 43% de recidiva clínicamente significativa a los 34 +/- 2 meses. (Salouti, 2009) Roters et al., a propósito de un caso, muestran el posible efecto beneficioso del uso permanente de una lente de contacto (LC) blanda tras la realización de una queratoplastia, como prevención de la recurrencia de la distrofia granular. Este efecto puede estar relacionado con la reducción de la regeneración celular causada por la hipoxia y la alteración de la lágrima secundarias al uso de LC. (Roters, 2004)

Apoyando la teoría etiopatogénica del origen epitelial de este tipo de distrofias, varios autores se inclinan por la asociación de homoinjerto limbar a la queratoplastia.



Sundmacher et al. operaron con esta técnica 5 casos de CDG y 4 casos de CDL, aplicando un tratamiento postquirúrgico de Ciclosporina A durante al menos 6 meses. En un seguimiento de 12 a 35 meses observaron solo un caso de recurrencia, posiblemente relacionado con una reacción inmunológica a las células limbares transplantadas. Más adelante, Spelsberg et al. realizaron un estudio comparativo de 36 trasplantes limbares en pacientes con CDG y CDL, frente a 33 QP simples. No hallaron una diferencia estadísticamente significativa, pero si observaron una menor tendencia a la recidiva en los casos que asociaron homoinjerto limbar, y se observó una posible correlación con la confirmación, mediante análisis genético, de la supervivencia durante años de las células madre limbares transplantadas en los casos con menor índice de recidiva. (Spelsberg, 2004) (Sundmacher, 1999)



### *Distrofia de lattice o en enrejado (CDL):*

Se caracteriza por depósitos de amiloide en forma de líneas ramificadas formando una reja o retículo. Se conocen 5 o 6 tipos relacionados con el gen Big-h3:

- Tipo I: Forma clásica de Biber-Haab- Dimmer (CDL-I): bilateral, simétrica, AD : Esta asociada al gen Big-h3 (mutación Arg124Cys). (Gruenaer-kloevekorn, 2009) (Gupta, 1998)
- Tipo II: Síndrome de Meretoja (CDL- II): AD, pero no se asocia con la queratoepitelina, sino con la gelsolina (proteínas capaz de formar depósitos de amiloide). Se asocia a un cuadro sistémico de amiloidosis (tipoV) con afectación de pares craneales (polineuropatía amiloide familiar tipo IV). (Gruenaer-kloevekorn, 2009) (Klintworth G. e., 2004) (Eifrig, 2004)
- Tipos III y IV: Formas atípicas con enrejado grueso (CDL-III (AR), CDL-IIIa (AD)): de inicio tardío, opacidades lineales especialmente gruesas.
- Tipo V: otra forma atípica de inicio tardío y opacidades estromales profundas. Incluyendo aquí también los casos asimétricos tardíos y unilaterales.

La clínica y biomicroscopía del CDL-I o forma clásica destaca depósitos visibles desde los 2-7 años. Al principio aparecen líneas finas irregulares y puntos, u opacidades subepiteliales de material amorfo no retráctil. Puede predominar un velamiento difuso (haze) estromal, central y anterior. En esta edad ya presentan cierta disminución de la AV y algunas erosiones recurrentes. Conforme la distrofia progresiona gradualmente, las erosiones son más frecuentes (cuando la superficie se hace irregular y empeora la adhesión epitelio/estroma); y al alcanzar la 3<sup>a</sup> ó 4<sup>a</sup> década se observa un empeoramiento de la AV por el astigmatismo irregular y las opacidades.

El patrón característico de las opacidades forma pequeños nódulos, quistes o espículas arrosariadas que tienden a formar líneas en enrejado, cada vez más gruesas, ramificadas y de aspecto retráctil con doble contorno (en cañería). La sensibilidad corneal suele estar reducida. En fases tardías la opacificación central aumenta



dificultando la visión del enrejado u adoptando el aspecto de un vidrio esmerilado (puede asemejarse a CDG o CDM), afectando también al epitelio y profundizándose. Esto se debe a la coalescencia de depósitos más la cicatrización subepitelial secundaria a las erosiones.

Son frecuentes en el CDL-I, el glaucoma crónico y la pseudoexfoliación, con o sin glaucoma.

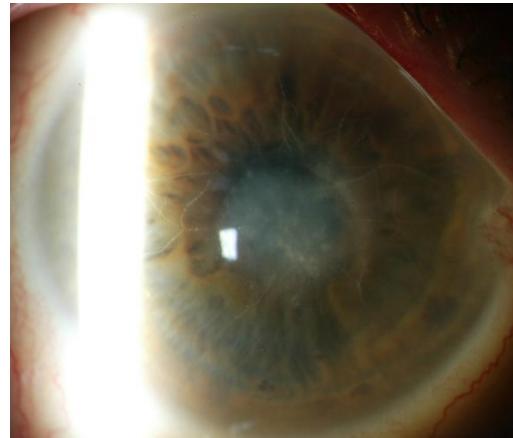
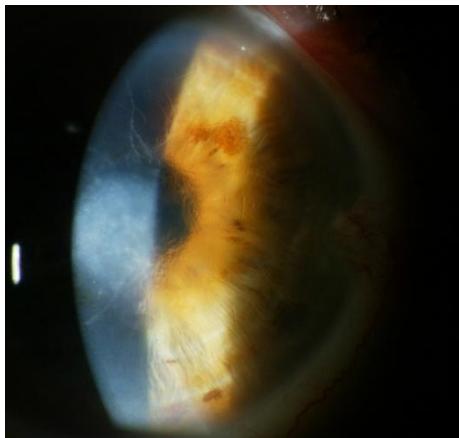
El CDL tipo II o Síndrome de Meretoja presenta cambios corneales más tardíos y erosiones menos frecuentes, con escasa afectación de la AV antes de los 65 años.

Hay menos depósitos amorfos centrales y las líneas del enrejado son más gruesas y periféricas, llegando hasta el limbo.

Las CDL tipo III y IIIa son de inicio más tardío, con raras erosiones y rara disminución de la AV, debido a la escasa frecuencia de depósitos amorfos o velo difuso. Sin embargo presenta un grosor especialmente aumentado de las líneas translúcidas del enrejado.

La CDL Tipo mixto (CDLI/IIIa) presenta su inicio en la 3<sup>a</sup> ó 5<sup>a</sup> década con episodios de dolor, fotofobia y enrojecimiento, y a veces erosiones. Tiene un predominio de depósitos subepiteliales finos (algunos con velamiento difuso), e incluso presenta depósitos intraestromales y profundos.

La CDL Tipo IV se caracteriza por opacidades de tamaño y forma variables (nodular, filiforme, enrejado...), existiendo a menudo asimetrías (en un mismo ojo o comparando ambos ojos). Se inician en el plano predescemético. (recuerda a la degeneración amiloide polimórfica), con escasa afectación superficial.



De forma análoga a la CDG, el tratamiento dependerá de los síntomas y el grado de déficit de AV.

Como tratamiento conservador destaca también la PTK, especialmente en casos de erosiones recidivantes y formas con opacidad superficial. Das et al observaron una peor respuesta a este procedimiento quirúrgico en comparación con la CDG. Aún así, un 62% de los casos presentaron mejoría de la AV y un 17% de recurrencia en un tiempo medio de seguimiento de 3 años. (Das, 2005) Porcentaje similar al observado por Dinh et al. (14% de recidiva a los 6 meses) en un plazo de seguimiento medio de 19,5 (con un rango de 1.1 a 71.2) meses. (Dinh, 1999) Chiambaretta et al. muestran, en una serie de 19 ojos con CDL-I con un seguimiento de 36 meses, una menor profundidad estromal de la recurrencia que la presentación clínica primaria y lo relacionan directamente con una mejoría de la AV, gracias a la ayuda del análisis Scheimpflug para determinar la profundidad de las opacidades corneales. A su vez, se observó una reducción de las erosiones recidivantes. (Chiambaretta, 2004)

Además de las complicaciones postquirúrgicas de esta técnica vistas anteriormente, como el aumento del equivalente esférico o el astigmatismo irregular persistente que requiere el uso de LC rígidas gas-permeables. Gruenauer-Kloevekorn destacan como complicación postquirúrgica tras la PTK de un paciente con distrofia de Lattice, el fallo



en la reepitelización postquirúrgica de la cornea. Refieren que la readhesión de las células epiteliales tras estos procedimientos quirúrgicos puede estar influenciada por varios factores como la edad o las condiciones de las fibras de anclaje subyacentes. El caso presentado había sido operado previamente de QP, pero además, remarcan que la sobreexpresión de las mutaciones de Arg124Cys y Arg555Trp, inducen una fuerte respuesta apoptótica en el epitelio corneal. (Gruenaer-kloevkorn, 2009).

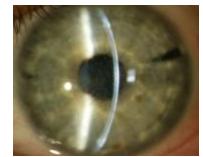
La queratoplastia penetrante se reserva para cuando hay pérdida progresiva de visión. Tiende a la recidiva, pero ésta tiende a mantenerse periférica durante años, antes de afectar la visión (tiempo medio de aparición de 87 meses, 114 para hacerse clínicamente significativa (Barraquer, 2004) (Kim S. e., 2009). Marcon et al. observaron un 60% de recurrencia simple a los 8,4 años, con un porcentaje del 17.8% a los 5 años de seguimiento. La recurrencia clínica se manifestó con erosiones corneales en el 17.1% y con disminución de la AV en el 20%. (Marcon, 2003) Meisler y Fine publicaron que 29 de los 61 casos de distrofia de lattice intervenidos de queratoplastia penetrante presentaron una recurrencia clínica en un tiempo medio de 9 años (rango, 3-26 años). La mayoría de las recurrencias se caracterizaron por opacidades subepiteliales o "haze" estromal anterior o la combinación de ambos. Cinco de los pacientes presentaron erosiones corneales recidivantes como manifestación principal de la recidiva. (Meisler, 1984).

La Queratoplastia lamelar, incluida la profunda, suele seguirse de una rápida recidiva con acúmulo de material amiloide en la entrecara. Los hallazgos histopatológicos y clínicos en el injerto primario y en el estroma receptor residual apoyan la implicación del estroma en la génesis de la recurrencia de CDL después de la queratoplastia lamelar profunda. (Yao, 2006)

La limbo-QP parece algo más efectiva para prevenir las recidivas de esta distrofia que de la granular aunque requiere un uso sistemático de inmunosupresores. (Sundmacher, 1999) (Spelsberg, 2004)

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Recidiva de distrofias corneales estromales tras queratoplastia





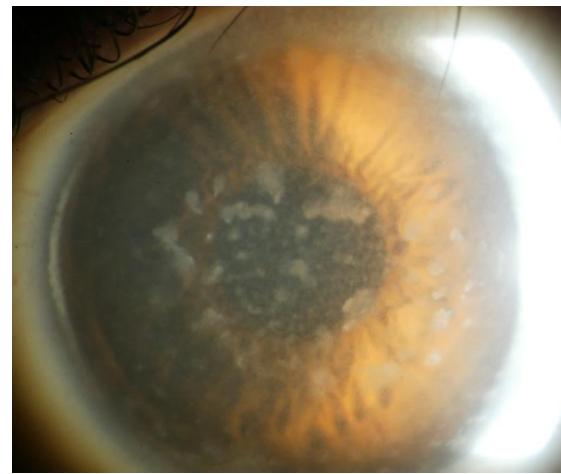
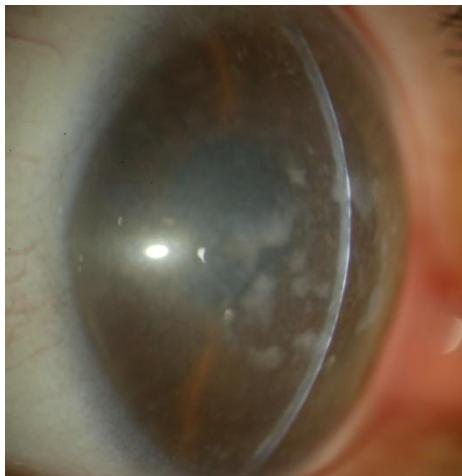
### *Distrofia macular (CDM) o D.Groenow II:*

Este tipo de distrofia destaca por su herencia autosómica recesiva(AR), con frecuente cosanguinidad, que la hace menos común y de un carácter más severo a la afectación : bilateral, simétrica, difusa y precoz.

Se trata de una alteración del metabolismo del keratán-sulfato con manifestaciones locales y sistémicas. Presenta 3 variantes:

- Tipo I (CDM-I):Distr. Groenow II (a veces llamada Distrofia de Fehr): es la más frecuente, se distingue de las demás por la ausencia de keratán-sulfato antigenico (Aks) en córnea y suero.
- Tipo IA (CDM-IA): forma atípica donde los queratocitos reaccionan con anticuerpos anti-keratan-sulfato.
- Tipo II (CDM-II): presenta anticuerpos queratan-sulfato (aKS) en suero y córnea.
- Existe otra forma atípica de inicio tardío, predominio central y superficial, y aumento de aKS em suero.

Los cambios en la anatomía corneal aparecen desde la 1<sup>a</sup> década, con una opacidad progresiva difusa sobre la que se disponen manchas grisáceas más densas y de bordes mal definidos. Inicialmente centrales, éstas pueden protruir, causando irregularidades en la superficie epitelial, origen de erosiones recurrentes, menos frecuentes que en la distrofia en enrejado. A medida que progresa la edad, la opacidad difusa se profundiza y avanza hacia el limbo y las placas aumentan, pueden confluir, y se hacen más profundas hacia la periferia. El estroma tiende a sufrir un adelgazamiento y es frecuente la aparición de irregularidades en la membrana de Descemet. (Barraquer, 2004)



En el estudio histopatológico observamos que el material que forma los depósitos de la distrofia macular no es hialino y granulado (no fibrilar), poco eosinófilo y menos birrefringente que el estroma normal. Se aprecian cambios degenerativos secundarios por encima del material acumulado, con adelgazamiento o ausencia focal de la capa de Bowman y adelgazamiento epitelial. Esta distrofia no se asocia a las mutaciones del gen TGFBI o de la queratoepitelina como las anteriores.

En cuanto al tratamiento, la PTK no presenta tan buenos resultados como las anteriores distrofias, probablemente relacionado con la profundidad de las opacidades estromales. (Szentmary, 2006) .Pero puede ser efectiva cuando la afectación es todavía superficial. Wagoner et al. muestran la precoz mejoría de la AV con este procedimiento a propósito de un caso. (Wagoner, 1999)

La reducción de la agudeza visual en la distrofia macular suele indicar una queratoplastia a partir de la cuarta década. Esto puede variar en función de la localización más o menos central de los nódulos más gruesos, pero debido a la componente difusa, prácticamente todos los pacientes acaban con un déficit visual significativo. Más adelante, aunque pueden apreciarse signos de recurrencia en el injerto, raramente se afecta a la visión. (Barraquer, 2004). Akova et al.muestran la revisión clínica de 41 transplantes corneales en 31 ojos de 16 pacientes afectos de distrofia



macular confirmada histológicamente, y con un tiempo de seguimiento fue de 25 a 408 meses. El 50% de los pacientes presentó una recurrencia a los 18 años. Y el tiempo medio de recurrencia se estableció en 182 meses. Seis de los pacientes requirieron una segunda queratoplastia tras la recurrencia clínica. En este estudio, además, si se encontró una relación inversamente proporcional entre el tamaño del injerto y el porcentaje de recidiva. (Akova, 1990). Marcon et al. sin embargo, en una serie de 14 QP con un seguimiento medio de 7.3 años, no mostraron ninguna recurrencia simple. (Marcon, 2003)



## Hipótesis:

---

La hipótesis de este trabajo es analizar, en una muestra de gran tamaño de los principales tipos de distrofias estromales anteriores con un tiempo de seguimiento amplio, si el tiempo supervivencia sin recidiva de la distrofia corneal en el injerto tras la realización de una queratoplastia es igual o mayor al presentado en la literatura.

## Objetivo del trabajo:

---

Valorar el índice de recidiva simple o recidiva clínicamente significativa de los diferentes tipos de distrofias estromales anteriores en injertos cornéales tras cirugía de queratoplastia.



## Material y métodos:

Se ha realizado una revisión retrospectiva desde 1954 a 2008 en el Centro de Oftalmología Barraquer, identificando a todos los pacientes diagnosticados de distrofia corneal estromal anterior y de la membrana de Bowman (Distrofia de Reis Bücklers, Distrofia Granular, Distrofia reticular, Distrofia macular) que han sido intervenidos de queratoplastia penetrante (QP) o queratoplastia laminar (QL).

Los criterios de inclusión han sido el diagnóstico clínico e histopatológico de distrofia corneal estromal y el haber sido sometido a una QP o QL antes del 2008. Basándonos en estos criterios de inclusión, la selección de sujetos aptos para nuestro estudio ha sido resultado de una búsqueda en la base de datos del banco de imágenes y en la base de datos de pacientes ingresados para este tipo de cirugías en nuestro centro.

Las principales variables estudiadas han sido el tiempo de recurrencia simple y clínicamente significativa para cada tipo de distrofia. Definiendo recurrencia simple como la presencia de algún hallazgo biomicroscópico de recidiva de la enfermedad en el injerto corneal en ausencia de disminución de la agudeza visual o de erosiones recurrentes. Y recurrencia clínicamente significativa ha sido definida como la presencia de hallazgos biomicroscópicos de recidiva de la distrofia corneal, de localización central en el injerto, asociados a disminución de AV (pérdida de dos líneas o más del test de Snellen) y/o a erosiones corneales recurrentes con sintomatología acompañante.

Se ha realizado un análisis estadístico de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier, que permiten calcular cuánto tiempo tarda en producirse un evento, en nuestro caso la recidiva (simple o clínicamente significativa). A su vez se ha realizado un análisis descriptivo para mostrar la distribución de la muestra en función de las diferentes variables (edad, sexo, tipo de distrofia, tipo de queratoplastia, tamaño del injerto,



morfología de la recidiva simple en el injerto, tipo de manifestación clínica de la recurrencia clínicamente significativa)

En el estudio solo hemos considerado la recidiva tras la primera queratoplastia realizada en el ojo de cada paciente, y solo el primer episodio de recidiva; por la asunción de independencia del análisis estadístico empleado.

El tiempo medio de seguimiento asumido ha sido de un mínimo de 3 años, que corresponde al tiempo medio de recidiva simple tras QP de algunas de estas distrofias según la literatura consultada. Esta asunción nos ha servido de factor de exclusión de varios casos de la muestra inicial. El análisis de supervivencia permite incorporar en el estudio sujetos con seguimiento desigual y en los que no se ha producido evento final, han tenido un tiempo incompleto o censurado de seguimiento. Las curvas de Kaplan Meier han incluido pacientes con de 0 a 250 meses de seguimiento.

Para el cálculo del tiempo de recurrencia se ha empleado la fecha de la visita donde se diagnosticó la recidiva de la distrofia, simple o clínicamente significativa. Para los pacientes en los que no ha habido recidiva las visitas de control se ha ido realizando cada 3 a 12 meses, y el tiempo de seguimiento en estos casos ha sido determinado por la fecha de la última visita.

Por último se ha realizado una curva de supervivencia del tiempo de recidiva simple de la distrofia en función del tamaño del injerto empleado, y se ha representado mediante curvas de Kaplan Meier.



## Resultados:

La muestra total de nuestro estudio ha sido de 109 ojos de 66 pacientes con distrofias estromales anteriores operados de queratoplastia. Ha existido una mayor prevalencia de este tipo de distrofias en el sexo masculino (68 ojos), frente a 42 ojos del sexo femenino ('Figura 2').

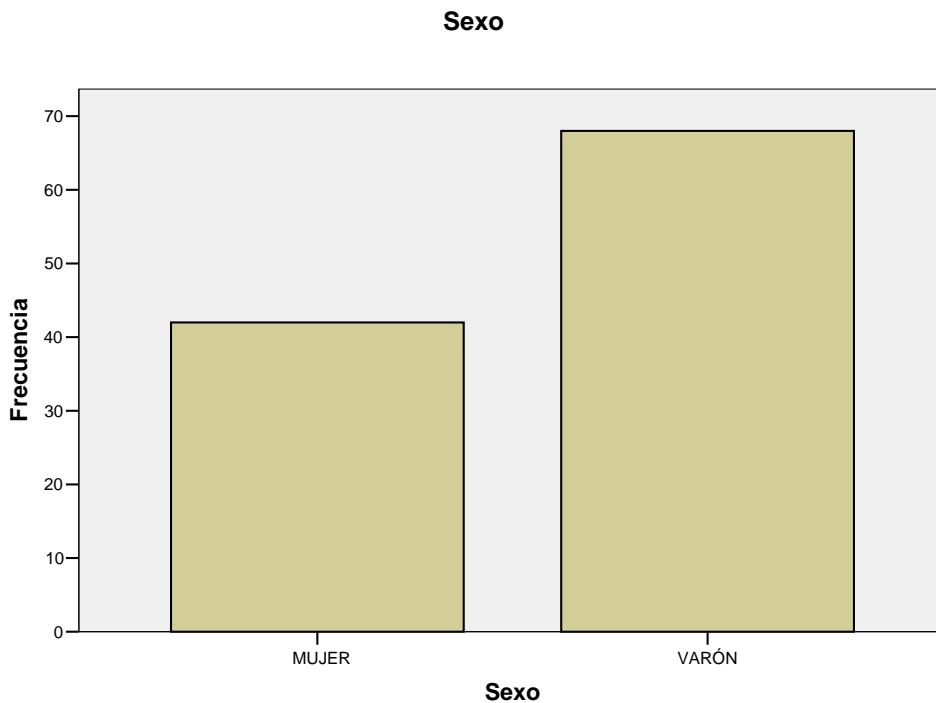
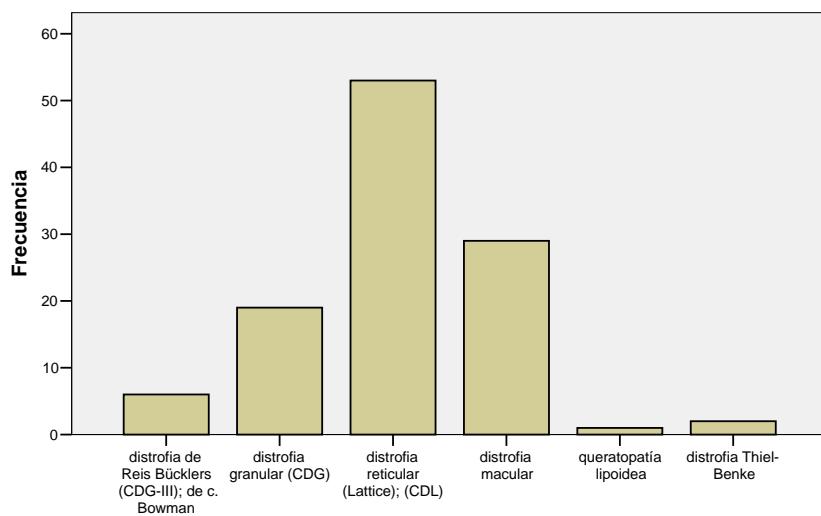


Figura 2: Distribución por sexos de la muestra estudiada.



Con el diagnóstico anatomico patológico hemos distribuido la muestra en los 4 principales grupos de distrofias estromales anteriores: 8 casos de distrofias de la capa de Bowman (6 ojos con CDRB o CDB-I o CDG-III (distrofia de Reis Bücklers), y 2 ojos con CDTB o CDB-I (Distrofia de Thiel Behnke)), 19 casos de distrofias granulares (CDG; pues no presentan diagnóstico diferencial entre los diferentes subtipos), 53 casos de distrofia de lattice (CDL) y 29 casos de distrofia macular (CDM). Uno de los casos, que había sido diagnosticado clínicamente como distrofia de Reis-Bücklers, ha sido excluido por presentar el diagnóstico histológico de queratopatía lipoidea. ('Figura 3')

**Diagnóstico anatomico patológico**



**Diagnóstico anatomico patológico**

<b>Diagnóstico anatomico patológico:</b>		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	distrofia de Reis Bücklers (CDG-III); de c.Bowman	6	5,5	5,5	5,5
	distrofia granular (CDG)	19	17,3	17,3	22,7
	distrofia reticular (Lattice); (CDL)	53	48,2	48,2	70,9
	distrofia macular	29	26,4	26,4	97,3
	queratopatía lipoidea	1	,9	,9	98,2
	distrofia Thiel-Benke	2	1,8	1,8	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

Figura 3: Distribución de la muestra según los diferentes tipos de distrofia estromal diagnosticados mediante análisis histopatológico



Hemos calculado la media de edad de cada paciente en el momento de la cirugía de queratoplastia para cada tipo de distrofia estromal. La CDRB o CDB-I se ha presentado a la media de edad de 38`6 años (con un intervalo de confianza (IC) al 95% de 22`3 a 54`4), y la distrofia de Thiel-Benke o CDB-II a la de 57`5 años. La CDG se ha presentado a la media de los 42`1 años (IC:34`0 a 50`2); la CDL a los 45`7 años (IC:41`9 – 49`5), y la CDM a los 34`6 años (IC:31`1 a 38). (Figura 4)

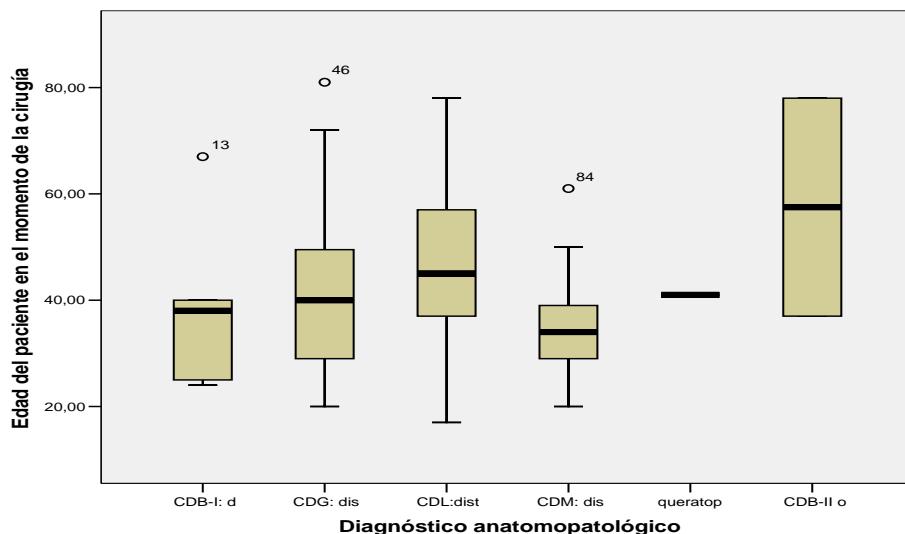


Figura 4: Media de edad (años) de los pacientes en el momento de la queratoplastia según la distribución del diagnóstico anatomicoatológico.

El tipo de intervención realizada ha sido, en su mayoría, la queratoplastia penetrante. Solo en 3 casos ( uno de CDB-I, otro de CDG y otro de CDL) se ha realizado una queratoplastia laminar. (Figura 5)

		Diagnóstico anatomicoatológico						Total
		CDB-I: distrofia de Reis Bücklers o CDG-III; de c.Bowman	CDG: distrofia granular	CDL:distrofia reticular o lattice	CDM: distrofia macular	queratopatía lipoidea	CDB-II o CDTB: distrofia Thiel- Benke	
Tipo de intervención quirúrgica	queratoplastia penetrante	5	18	52	29	1	2	107
	queratoplastia laminar	1	1	1	0	0	0	3
Total		6	19	53	29	1	2	110

Figura 5: Tipo de intervención quirúrgica según el tipo de distrofia estromal.



El tiempo medio de seguimiento (meses) para cada distrofia ha sido de 180 meses (IC: 92-268) para la CDB-I o CDRB, 75 meses para la CDTB o CDB-II, 133'3 meses (IC: 71 – 195) para la CDG, 142 meses (IC: 117-166) para la CDL y 163 meses para la CDM (IC: 118-209). (Figura 6).

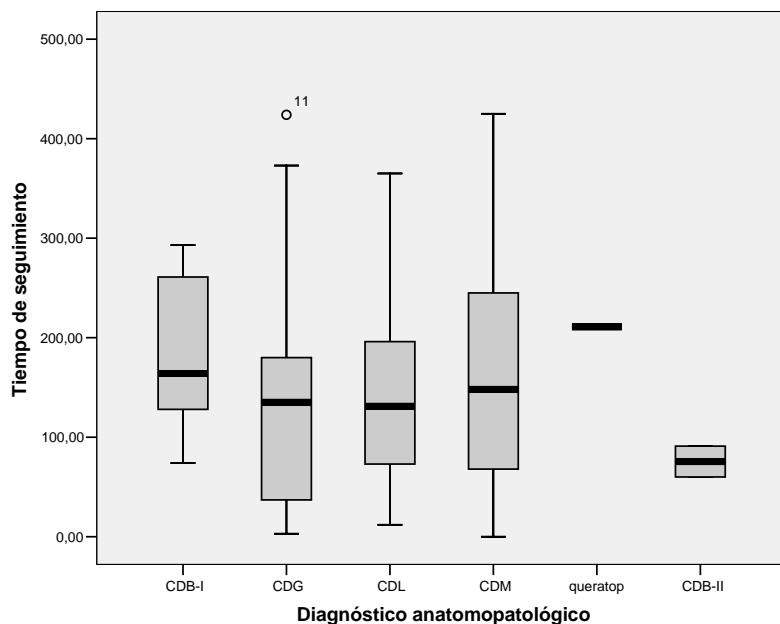


Figura 6: Tiempo medio de seguimiento para cada tipo de distrofia con su intervalo de confianza.

Para este tiempo de seguimiento ha habido recurrencia simple en el 33% (2 ojos) de los casos con CDRB, en uno de los dos casos con CDTB (50%), en el 58,8 % de los casos con CDG (10 ojos), el 41'5% de las CDL (22 casos) y en el 10% de los casos con CDM (3 casos). (Figura 7)

	CDB-I: distrofia de Reis Bücklers o CDG-III; de c.Bowman		CDG: distrofia granular		CDL:distrofia reticular o lattice		CDM: distrofia macular		CDB-II o CDTB: distrofia Thiel-Benke	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
si	2	33,3%	10	58,8%	22	41,5%	3	10,3%	1	50,0%
no	4	66,7%	7	41,2%	31	58,5%	26	89,7%	1	50,0%

Figura 7: Porcentaje de recidiva simple tras queratoplastia según el tipo de distrofia estromal anterior.



El tiempo medio para la recurrencia simple del primer ojo transplantado para cada paciente fue de 46 meses para la CDRB (IC del 95%, 14.6- 77.3) y 24 para la CDTB. La CDG presentó un tiempo medio de recidiva simple de 74.6 meses (IC: 50.1-99), que es mayor en la CDM (96 meses) y aún mayor en la CDL (106.6 meses de media con IC(78.2-135.1). ('Figura 7', '8' y '9')

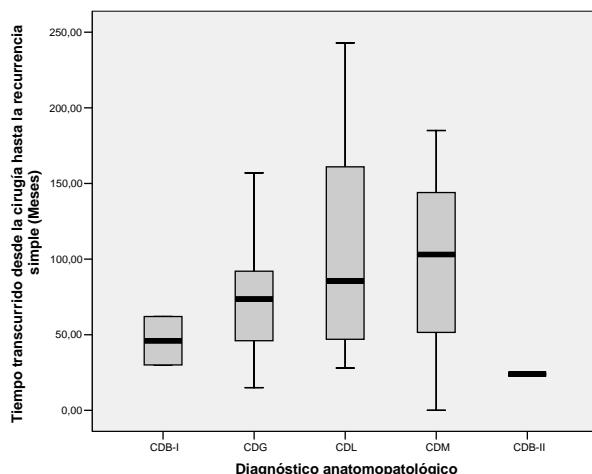


Figura 7: Diagrama de tallo y hojas: Media del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recurrencia.

Tabla de supervivencia

Diagnóstico anatomopatológico	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
CDB-I: distrofia de Reis Bücklers o CDG-III; de c. Bowman	1	30,000	si	,500	,354	1
	2	62,000	si	,000	,000	0
CDG: distrofia granular	1	15,000	si	,900	,095	9
	2	42,000	si	,800	,126	8
	3	46,000	si	,700	,145	7
	4	57,000	si	,600	,155	6
	5	63,000	si	,500	,158	5
	6	84,000	si	,400	,155	4
	7	88,000	si	,300	,145	3
	8	92,000	si	,200	,126	2
	9	102,000	si	,100	,095	1
	10	157,000	si	,000	,000	0
CDL: distrofia reticular o lattice	1	28,000	si	,955	,044	21
	2	37,000	si	,909	,061	20
	3	42,000	si	,864	,073	19
	4	43,000	si	,818	,082	18
	5	45,000	si	,773	,089	17
	6	47,000	si	,727	,095	16
	7	56,000	si	,682	,099	15
	8	62,000	si	,636	,103	14
	9	78,000	si	,591	,105	13
	10	79,000	si	,545	,106	12
	11	84,000	si	,500	,107	11
	12	87,000	si	,455	,106	10
	13	95,000	si	,409	,105	9
	14	99,000	si	,364	,103	8
	15	111,000	si	,318	,099	7
	16	123,000	si	,273	,095	6
	17	161,000	si	,227	,089	5
	18	180,000	si	,182	,082	4
	19	194,000	si	,136	,073	3
	20	221,000	si	,091	,061	2
	21	232,000	si	,045	,044	1
	22	243,000	si	,000	,000	0
CDM: distrofia macular	1	,000	si	,667	,272	2
	2	103,000	si	,333	,272	1
	3	185,000	si	,000	,000	0
CDB-II o CDTB:	1	24,000	si	,000	,000	0

Figura 8: Tabla de supervivencia para el tiempo de recidiva simple de cada tipo de distrofia estromal



### Funciones de supervivencia

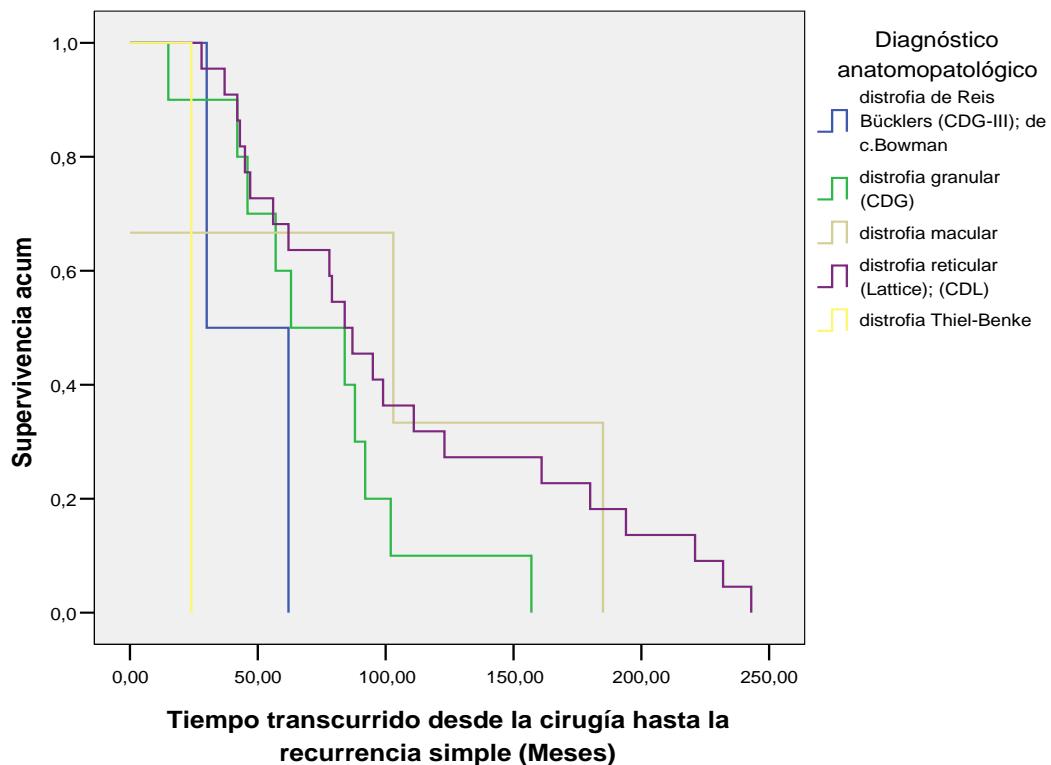


Figura 9: Curvas de Kaplan Meier: Tiempo para la recurrencia simple de la CDRB, CDTB, CDG, CDL y CDM.

Las morfología o aspecto biomicroscópico de las opacidades corneales de la recidiva observadas se ha caracterizado por ser de predominio central en la CDL y la CDG, y más periférico en las distrofias de la capa de Bowman. Mientras que la localización a nivel de los estratos corneales o profundidad de las opacidades en la recidiva, es de predominio epitelial en todos los tipos de distrofia. ('Figuras 10 y 11')

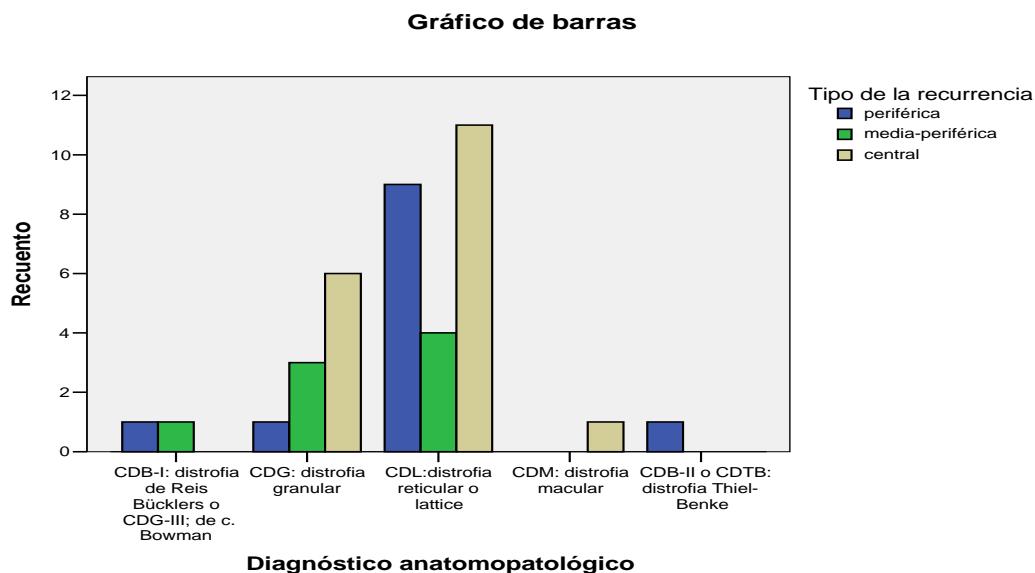


Figura 10: Morfología corneal de la recurrencia de la distrofia en el injerto.

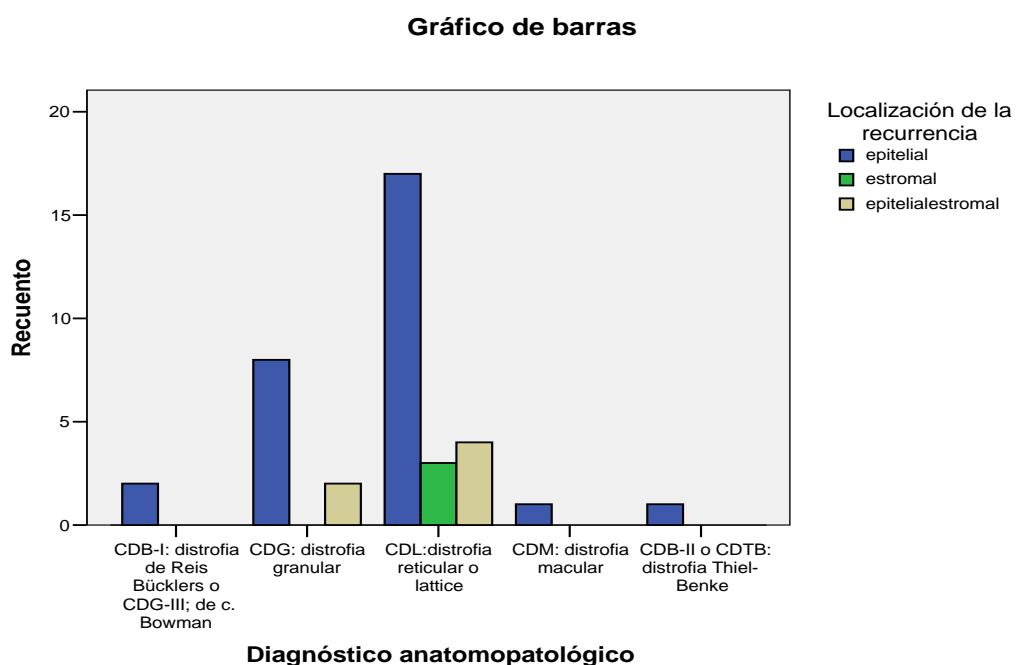


Figura 11: Profundidad de las opacidades corneales en la recidiva de la diferentes distrofias estromales.



La recurrencia clínicamente significativa se ha manifestado en su mayoría como disminución de la agudeza visual. Siendo la distrofia con mayor número de casos de disminución de la AV la CDL (11casos), seguida de la CDG (5 casos) y de la CDRB (2 casos) o la CDM (con tan solo un caso). La manifestación clínica mediante erosiones recurrentes ha sido más frecuente en los casos de CDL, manifestándose en 3 de los 4 casos junto a una disminución de AV, y ha sido nula en el caso de las distrofias de la membrana de Bowman. ('Figura 12')

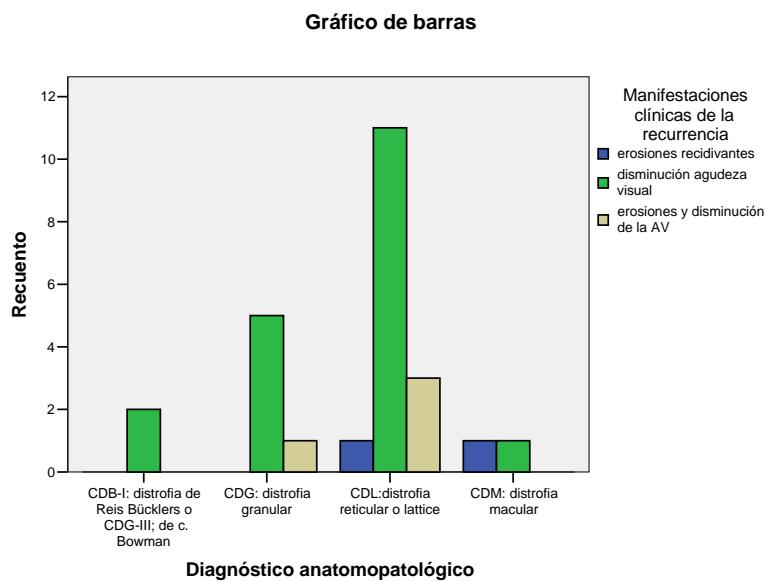


Figura 12: Frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas de la recidiva clínicamente significativa según el tipo de distrofia estromal anterior.

El tiempo medio de recidiva clínicamente significativa fue de 67 meses para la CDRB, de 124.1 meses (82-165) para la CDG, 127.6 meses (92- 162) para la CDL y 150 meses con más amplio IC (57- 242) para la CDM. ('Figuras '13'y '14').

# TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

## Recidiva de distrofias corneales estromales tras queratoplastia



**Tabla de supervivencia**

Diagnóstico anatopatológico	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
CDB-I: distrofia de Reis Bücklers o CDG-III; de c.Bowman	1	30,000	si ,500	,354	1	1
	2	104,000	si ,000	,000	2	0
CDG: distrofia granular	1	15,000	si ,875	,117	1	7
	2	67,000	si ,750	,153	2	6
	3	92,000	si ,625	,171	3	5
	4	156,000	si ,500	,177	4	4
	5	157,000	si .	.	5	3
	6	157,000	si ,250	,153	6	2
	7	161,000	si ,125	,117	7	1
	8	188,000	si ,000	,000	8	0
CDL:distrofia reticular o lattice	1	3,000	si ,941	,057	1	16
	2	43,000	si ,882	,078	2	15
	3	45,000	si ,824	,092	3	14
	4	56,000	si ,765	,103	4	13
	5	78,000	si ,706	,111	5	12
	6	84,000	si ,647	,116	6	11
	7	87,000	si ,588	,119	7	10
	8	97,000	si ,529	,121	8	9
	9	122,000	si ,471	,121	9	8
	10	157,000	si ,412	,119	10	7
	11	161,000	si ,353	,116	11	6
	12	167,000	si ,294	,111	12	5
	13	180,000	si ,235	,103	13	4
	14	194,000	si ,176	,092	14	3
	15	221,000	si ,118	,078	15	2
	16	232,000	si ,059	,057	16	1
	17	243,000	si ,000	,000	17	0
CDM: distrofia macular	1	103,000	si ,500	,354	1	1
	2	197,000	si ,000	,000	2	0

Figura 13: Tabla de supervivencia para el tiempo de recidiva clínicamente significativa de cada tipo de distrofia estromal



### Funciones de supervivencia

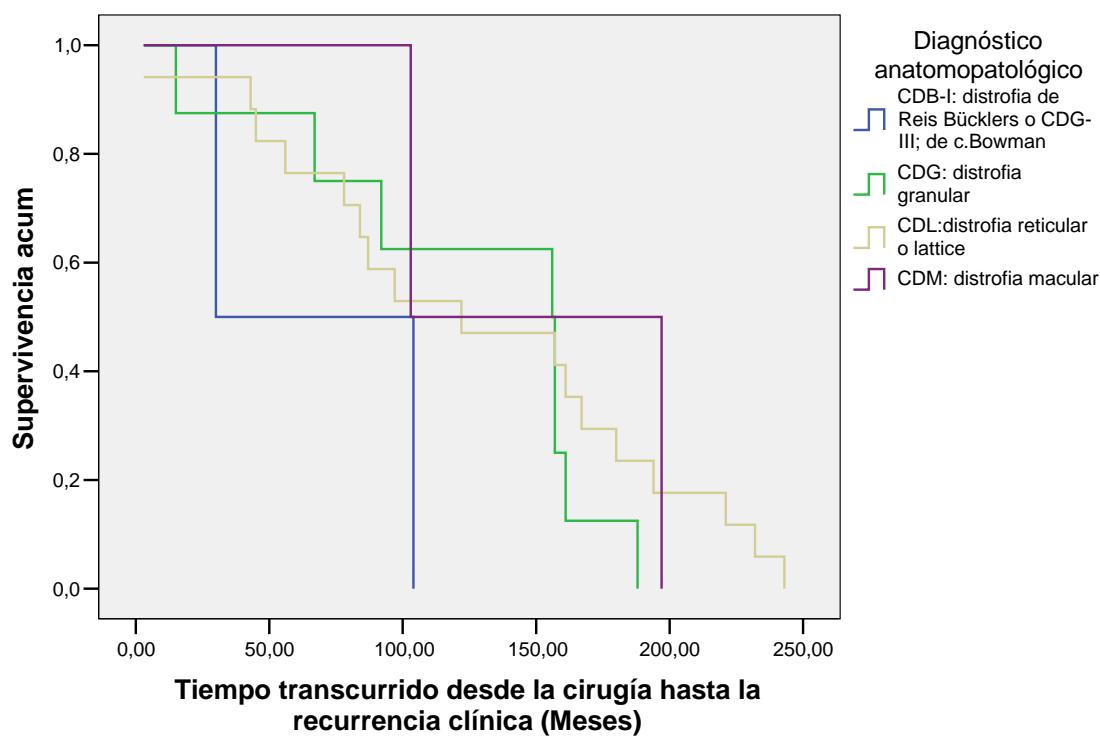


Figura 14: Curvas de Kaplan Meier: Tiempo para la recurrencia clínicamente significativa de la CDRB, CDTB, CDG, CDL y CDM.



Por último se ha realizado la curva de supervivencia de recurrencia simple según el tamaño del injerto, destacando una mayor media de seguimiento para los injertos de 8mm (104 meses de tiempo medio), seguido del de 8.5mm (93.5 meses de media y 30 de mediana) y del de 7.6mm (87 meses de media y mediana). ('Figura 13')

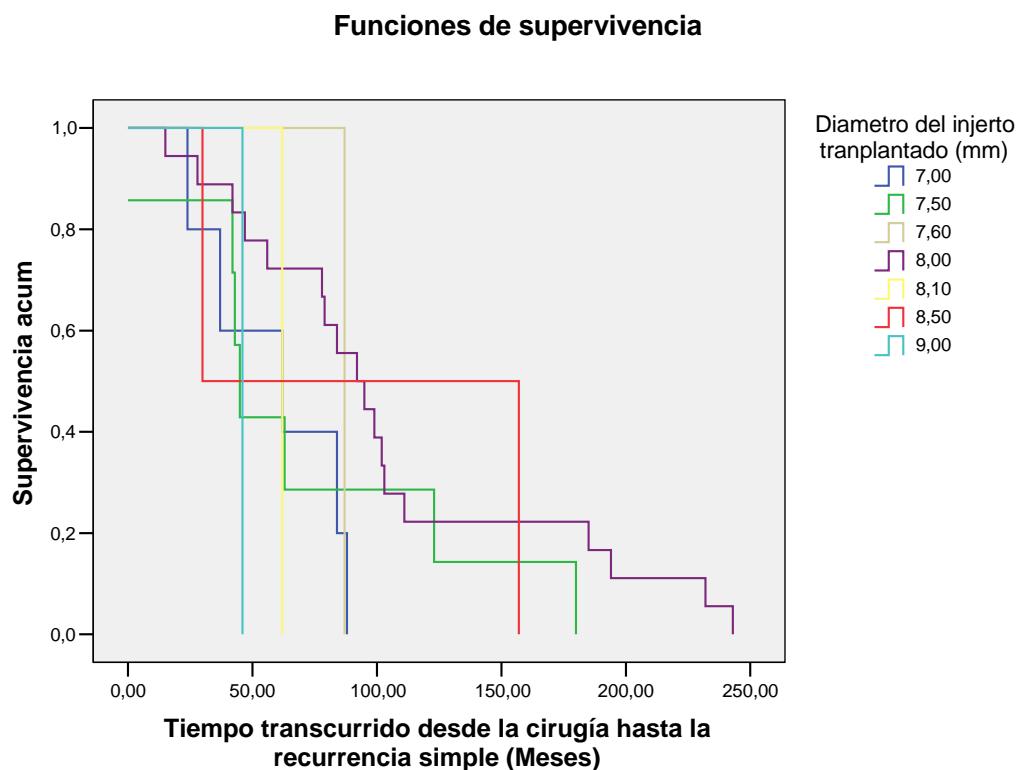


Figura 13: Tiempo de recurrencia simple de la distrofia según el tamaño del injerto.



## Discusión:

La recurrencia de las distrofias corneales tras su tratamiento mediante queratoplastia es uno de los principales parámetros para evaluar la eficacia de esta terapéutica escogida. Numerosos estudios han estudiado su tiempo de aparición, su frecuencia, su morfología y distribución, la necesidad de reoperación, etc. (Yamaguchi, 1978) . (Akova, 1990) (Kim S. e., 2009) (Lyons, 1994) (Marcon, 2003) (Meisler, 1984) (Olson, 1978).

Los hallazgos biomicroscópicos de la recurrencia descritos, no son los mismos que los observados en las manifestaciones primarias de este tipo de distrofias. Como podemos observar en nuestro estudio la aparición de la recidiva se caracteriza por su localización predominantemente en el plano epitelial. Con el paso del tiempo si se ha descrito su tendencia a adoptar un patrón más típico de la distrofia y a invadir estratos corneales más profundos. (Akova, 1990) (Traversi, 2006) La distribución en el plano corneal de las opacidades corneales de la recidiva que hemos observado es de predominio central en la CDL y la CDG, como ya señalaba Lyon et al., y más periférico en las distrofias de la capa de Bowman. (Barraquer, 2004) (Lyons, 1994)

La media de edad en la que los pacientes de nuestra muestra han requerido cirugía se corresponde con la expuesta en la literatura. A edades más tempranas en la CDRB y CDM (38.6 y 34.6 respectivamente), debido probablemente a la temprana aparición de los primeros síntomas y a su progresión. Con excepción en nuestra muestra de los casos de CDB de la variante de Thiel Behnke o CDB-II, que han sido operados en torno a los 57 años de media. Las CDG y CDL han sido intervenidos en torno a la cuarta década como señalan muchos estudios. (Barraquer, 2004)

Hemos diferenciado mediante microscopia ultrasónica las dos variantes de distrofias de la capa de Bowman. Esta descrita una peor AV en la CDB-I o CDRB, con un mejor pronóstico tras queratoplastia en la CDB-II o CDTB. (Küchle M, 1995 ) (Marcon, 2003) En



numerosos estudios no hacen diferenciación entre ambas y muestran un tiempo de recidiva relativamente corto (34 meses), de modo que muchos autores se inclinan preferentemente por la PTK como tratamiento de este tipo de distrofias. Este puede ser el motivo por el que en nuestro estudio hemos recogido una muestra pequeña que no permite obtener resultados estadísticamente significativos. Pero nos permite observar una precoz recurrencia simple en el caso de CDTB que no llega a ser clínicamente significativa en los 75 meses de seguimiento medio. Y un peor pronóstico de los 6 casos con CDRB, dos de los cuales (33%) presentan una recurrencia simple a los 46 meses de media de seguimiento, que se manifiesta con disminución de la AV a los 76 meses de tiempo medio de supervivencia.

De acuerdo con algunos de los estudios publicados, hemos observado que la distrofia con mayor índice de recurrencia simple en un tiempo de seguimiento similar es la CDG (58,8% de los casos en un tiempo medio de seguimiento de 133 meses), seguido de la CDL (41.5% de los casos en un tiempo medio de 142 meses de seguimiento). Marcon et al sin embargo presentan el mayor porcentaje de recidiva simple para las CDB, con el menor tiempo de supervivencia. (Marcon, 2003) En nuestro estudio, a pesar de encontrar un menor porcentaje de recidivas de CDB en un amplio periodo de seguimiento, si podemos atribuir el menor tiempo de supervivencia de la recidiva simple para las distrofias de la capa de Bowman (46 y 24 meses), seguidas de la CDG ( 74.6 meses ).

La CDL en nuestro estudio, además de haber presentado menor porcentaje de recidiva que la CDG, ha presentado un tiempo de supervivencia de recidiva simple mayor, de 106 meses, con un amplio intervalo de confianza. Sin embargo, presenta un tiempo de supervivencia de recidiva clínicamente significativa y un porcentaje de disminución de la AV, similar al de la CDG (en torno a los 124 meses). La manifestación clínica de erosiones recidivantes como signo de recidiva clínica, si predomina en los casos de CDL. Estos hallazgos apoyan los resultados de otros estudios similares sobre la recidiva de estos tipos de distrofias tras queratoplastia. (Meisler, 1984) (Marcon, 2003) (Moller H. , Granular



corneal dystrophy Groenow type I. Clinical aspects and treatment. , 1990) (Spelsberg, 2004) (Sundmacher, 1999) (Yao, 2006)

La CDM es la única de estas distrofias que presenta un patrón de herencia diferente, AR, y no ligado al gen de la queratoepitelina. Esto le confiere unas características clínicas singulares, con afectación de planos corneales más profundos y de la periferia, que la convierten en una de las principales indicaciones de queratoplastia de entre estos tipos de distrofias. Además los resultados postquirúrgicos de los diversos estudios, muestran un largo tiempo de supervivencia sin recidiva (182 meses según Akova et al.) (Akova, 1990). En nuestro estudio podemos apoyar el buen pronóstico de la queratoplastia en estos casos; pues de los 29 casos estudiados, solo el 10 % han presentado recidiva simple en 163 meses de seguimiento. Esta recidiva ha aparecido tardíamente, a la media de 96 meses, y solo se ha hecho clínicamente significativa en 2 casos, con un tiempo medio de supervivencia a la recidiva clínica de 150 meses.

En cuanto al tamaño del injerto se ha descrito una relación inversamente proporcional entre la talla y la probabilidad de recurrencia en los casos de CDM. (Akova, 1990) En nuestro estudio, el tiempo de supervivencia sin recidiva simple es variable, y sitúa a los injertos de 8 mm como los de menor probabilidad de recidiva. Sin embargo, esta función de supervivencia se ha calculado sin diferenciar los diferentes tipos de distrofias estromales, y hay múltiples factores que pueden influir en este resultado. De todos modos la afectación más periférica típica de la CDM podría explicar los hallazgos de estos autores.

En cuanto al tipo de queratoplastia, el gran porcentaje de queratoplastias penetrantes (QP) frente al escaso número de queratoplastia lamelar (QL), no nos permite realizar ningún análisis en este sentido. Lyons et al. si comparan los dos tipos de transplante corneal, y no encuentran diferencias significativas en el tiempo de supervivencia de la recidiva en relación con el empleo de una u otra técnica, y tampoco en relación con el tamaño del injerto empleado. (Lyons, 1994) . Yao et al.en una serie de casos en los que



emplean la técnica de Melles (DALK) apoyan un peor pronóstico de la queratoplastia lamelar, incluida la profunda, en los casos de CDL; pues suele seguirse de una rápida recidiva con acúmulo de material amiloide en la entrecara (Yao, 2006)



## Conclusión:

---

Como se ha mostrado en la literatura, actualmente hay múltiples opciones terapeúticas para el tratamiento de las manifestaciones clínicas de las distrofias estromales anteriores. La PTK es uno de los más usados, por ser un tratamiento menos invasivo y con menores complicaciones y cuidados postquirúrgicos para unos tipos de distrofias con alto índice de recidivas. Además, la PTK permite un retratamiento con PTK o QP en caso de que fuera necesario. (Szentmáry, 2004)). En este estudio hemos mostrado los resultados del tratamiento clásico mediante queratoplastia penetrante durante un largo periodo de seguimiento, junto al diferente comportamiento de los diferentes tipos de distrofias estromales. Todo esto nos ayudara, junto a la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas, a lograr un enfoque terapéutico más preciso y con mejor pronóstico a largo plazo en estas enfermedades de origen hereditario y progresión lenta



## Bibliografia:

1. Akova, Y. e. (1990). Recurrent Macular Corneal Dystrophy Following Penetrating Keratoplasty. *Eye* , 4: 698-705.
2. Amm, M. (1999). Photo-therapeutic keratectomy (PTK) a successful treatment for Thiel-Behnke dystrophy and its recurrence. . *Ophthalmologe* , 96:489–493.
3. Arkin, W. ( 1962). On the transformation of Groenow's disease to a transparent corneal graft after 7 years. *Klin Oczna* , 271-5.
4. Auw-Haedrich, e. a. (1996). Characteristic distribution of deposits in recurrent granular corneal dystrophy. *German J Ophthalmol* , 5: 132-6.
5. Barraquer, e. a. (2004). Distrofias y degeneraciones corneales. Altas y texto. *Espaxs,S.A* , 16-25.
6. Bron, A. (2000). Genetics of the corneal Dystrophies: what we have learned in the past twenty-five years. *Cornea* , 19:699-711.
7. Cadwell, D. (1978). Postoperative recurrence of Reis-Bücklers'corneal dystrophy. . *Am J Ophthalmol* , 85: 567-8.
8. Chiambaretta, F. e. (2004). Phototherapeutic keratectomy in the treatment of lattice corneal dystrophy type I. *Journal Fr Ophthalmol* , 27, 7 : 747-753.
9. Das, S. e. (2005). Excimer Laser Phototherapeutic Keratectomy for Granular and lattice Corneal Dystrophy: A Comparative Study. *Journal of Refractive Surgery* , 21: 727-31.
10. Dinh, R. e. (1999). Recurrence of Corneal Dystrophy after Excimer Lase Phototherapeutic Keratectomy. *Ophthalmology* , 106 (8): 1490-7.
11. Eifrig, D. e. (2004). Polymorphic corneal amyloidosis: a disorder due to a novel mutation in the transforming growth factor beta-induced (BIGH3) gene. *Ophthalmology* , 111: 1108- 1114.
12. El Aouni, e. a. (1998). Dystrophie de Reis Bücklers: Photoablation thérapeutique au laser Excimer. *J.Fr. Ophtalmol* , 21 (1): 23-7.



13. Gruenaer-kloevkorn, C. e. (2009). Surgical outcome after phototherapeutic keratectomy in patients with TGFBI-linked corneal dystrophies in relation to molecular genetic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* , 247:93-99.
14. Gupta, S. e. (1998). Lattice corneal dystrophy type I in a Canadian kindred is associated with the Agr124Cys mutation in the Kerato-epithelin gene. . *Am J Ophthalmol* , 125: 547-549.
15. Kim, S. e. (2009). The survival of Donor -derived Cells in a SUccessfully Grafted Corneal BUtton 10 years after penetrating keratoplasty for lattice Dystrophy. *Ophthalmologica* , 223:396-400.
16. Kim, T. H. (2010). Determination of treatment strategies for granular corneal dystrophy type 2 using Fourier-domain optical coherence tomography. . *Br J Ophthalmol* , 94(3):341-5.
17. Klintworth, G. (1999). Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies. *Am J Ophthalmo* , 128:747-754.
18. Klintworth, G. e. (2004). Two mutations in TGFBI (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* , 45: 1382-1388.
19. Kobayashi, e. a. (2007). In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology* , 114(1):69-75.
20. Küchle M, G. W. ( 1995 ). Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): a light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea* , 14(4):333-54.).
21. Kurome, H. e. (1993). A Japanese family with Grayson-Wilbrandt variant of Reis-Bücklers' corneal dystrophy;. *Jpn.Ophthalmol* , 37(2): 143-7.
22. Lyons, C. e. (1994). Granular corneal Dystrophy. Visual resuls and Pattern of Recurrence after Lamellar or Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* , 101; 1812-7.



23. Marcon, e. a. (2003). Recurrence of Corneal Dystrophies After Penetrating Keratoplasty. . *Cornea* , 22(1):19-21.
24. Meisler, D. F. (1984). Recurrence of the clinical signs of lattice corneal dystrophy (Type I) in corneal transplants. . *Am J Ophthalmol* , 97: 210-4.
25. Moller, H. (1989). Early treatment of granular dystrophy (Groenow type I). . *Acta Ophthalmol* , 67: 669-77.
26. Moller, H. (1990). Granular corneal dystrophy Groenow type I. Clinical aspects and treatment. . *Acta Ophthalmol* , 68: 384-9.
27. Moller, H. (1990). Granular corneal dystrophy Groenow type I. Clinical aspects and treatment. *Acta Ophthalmol* , 68: 384-9.
28. Olson, R. e. (1978). Recurrence of Reis Bücklers' corneal dysstrophy in a graft. . *AM J Ophthalmol* , 85: 349-51.
29. Roters, e. a. (2004). Treatment of Granular Dystrophy with soft Contact Lenses. *Ophthalmologica* , 218:70-72.
30. Salouti, R. e. (2009). Deep Anterior Lamellar Keratoplasty With Melles Technique for Granular Corneal Dystrophy. *Cornea* , 28:140–143.
31. Sorour, H. e. (2005). Recurrence of Chromosome 10 Thiel-Behnke Corneal Dystrophy (CDB2) After Excimer Laser Phototherapeutic Keratectomy or Penetrating Keratoplasty. *Cornea* , 24: 45-50.
32. Spelsberg, H. e. (2004). Penetrating Limbo-keratoplasty for Granular and Lattice Corneal Dystrophy. Survival of donor limbal stem cells and intermediate term clinical results. *Ophthalmology* , 111: 1528-1533.
33. Sundmacher, R. e. (1999). Homologus penetrating central limboqueratoplasty in granular and lattice corneal dystrophy. *Cornea* , 18(6): 664- 670.
34. Szentmáry, N. e. (2004). Impact of Phototherapeutic Keratectomy on the Outcome of Subsequent Penetrating Keratoplasty in Patients with stromal corneal Dystrophies. . *Am J Ophthalmology* .



35. Szentmary, N. e. (2006). Histologic and Ultrastructural Changes in Corneas With Granular and Macular Dystrophy After Excimer Laser Phototherapeutic Keratectomy. *Cornea* , 25(3):257-263.
36. Traversi, e. a. (2006). In vivo confocal microscopy in recurrent granular dystrophy in corneal graft after penetrating keratoplasty. . *Acta Ophthalmol* , 808-810.
37. Wagoner, M. e. (1999). Phototherapeutic keratectomy for macular corneal dystrophy. *Journal of Refractive Surgery* , 15: 481-483.
38. Wilbrandt, G. (1996). Syстыrophy of the anterior limiting membrane of the cornea(Reis-Buckler's type). *Am j Ophthalmol* , 61:345-349.
39. Yamaguchi, T. e. (1978). Recurrence of corneal dystrophy and degeneration after corneal surgery.. *Excerpta Medica Ophthalmologica* , 1677-80.
40. Yao, Y.-F. (2006). Recurrence of Lattice Corneal Dystrophy Caused by Incomplete Removal of Stroma After Deep Lamellar Keratoplasty. *Cornea* , 25: 41-46.
41. Yee, R. e. (1997). Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB") to cromosome 10q23-q24. *Genomics* , 46; 152-154.
42. Zhao, X. E. (2007). Spontaneous and inheritable R555Q mutation in the TGFB1/BIGH3 gene in two unrelated families exhibiting Bowman's layer corneal dystrophy . *Ophthalmology* , 114(11):39-46.