

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Rosario Gulias Cañizo

FECHA: 21 sept 2004

FIRMA: 

**DISTROFIA MACULAR DE LA CÓRNEA: CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y ULTRAESTRUCTURALES**

**TESIS**

**Que para obtener el grado de Especialista en Oftalmología**

**P r e s e n t a**

**Dra. Rosario Gulias Cañizo**

**Director de tesis: Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes**



ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.  
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

JEFATURA DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## INDICE

Introducción .....	8
Objetivos .....	12
Material y Método .....	13
Resultados .....	15
Discusión .....	18
Referencias .....	20

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características clínicas, histopatológicas y ultraestructurales de nueve pacientes con DMC así como las alteraciones genéticas en dos de ellos y compararlas con lo informado en la literatura.

**Material y Método:** Se analizaron todos los casos con diagnóstico histopatológico de distrofia macular de la córnea registrados en los archivos del Laboratorio de Patología Oftálmica del Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de 1957 a 2004. Se reevaluaron los cortes histológicos. De uno de los casos se realizaron a su vez cortes semifinos para estudio de microscopía electrónica. En dos de los pacientes se tomaron muestras sanguíneas para análisis genético.

**Resultados:** Se recopilaron 9 pacientes en total. Clínicamente todas las corneas presentaban opacidades estromales de color blanco grisáceo de bordes difusos. Histológicamente todas las córneas presentaron depósitos de un material finamente granular entre las laminillas del estroma corneal positivos con las tinciones de azul alciano y hierro coloidal. Por ultraestructura se demostró dilatación del retículo endoplásmico y vacuolas intracitoplásmicas con glicosaminoglicanos. El análisis genético demostró mutaciones de novo en el gen CHST6.

**Conclusiones:** Las características clínicas, histopatológicas, ultraestructurales y el gen afectado en la distrofia macular de la córnea son las mismas en los pacientes mexicanos estudiados que las informadas en la literatura para pacientes de otras regiones.

Palabras clave: córnea, corneal, distrofia macular.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To assess the clinical, histological and ultrastructural abnormalities of nine patients with macular corneal dystrophy as well as the gene affected in two of the patients and compare the results with those previously reported.

**Methods:** We analyzed all the cases with histopathologic diagnosis of macular corneal dystrophy registered in the Ophthalmic Pathology Laboratory of the Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P., Hospital "Dr. Luis Sanchez Bulnes", from 1957 to 2004. In one of the cases electron microscopy was performed. In two of the patients blood samples for genetic analysis were taken.

**Results:** Clinically corneas showed focal gray-white stromal opacities that corresponded histologically to glycosaminoglycans that stain positive with Alcian blue and colloidal iron. By ultrastructure the same deposits cause dilation of endoplasmic reticulum and intracitoplasmic vacuoles. Genetic analysis showed novel mutations in CHST6 gene.

**Conclusions:** Clinical, histological, ultrastructural and genetic abnormalities in macular corneal dystrophy in Mexican patients are the same as those previously reported of patients from other countries.

Key words: cornea, corneal, macular dystrophy.

## **INTRODUCCIÓN**

La distrofia macular de la córnea es un trastorno autosómico recesivo cuya alteración básica es a nivel del metabolismo del queratán sulfato.

De las distrofias estromales es la menos común, pero la que da manifestaciones a una edad más temprana.

Se han localizado mutaciones a nivel del cromosoma 16q22, en un gen que tiene función de sulfotransferasa de carbohidratos (CHST6) que codifica la enzima corneal glucosamina N-acetil-6 sulfotransferasa (C-GlcNac-6-ST). Estas mutaciones de novo se cree son las responsables de una pérdida en la función de la sulfotransferasa, lo cual a su vez explica el fenotipo de la distrofia macular de la córnea, el cual se forma de manera secundaria a una pérdida de la organización y estructura normal de la sustancia del estroma corneal (1).

Los pacientes con distrofia macular de la córnea no presentan alteraciones sistémicas, aunque existe un informe de caso de un paciente con esta distrofia asociada con hipotricosis (2).

Se han descrito dos tipos que son indistinguibles clínica e histológicamente:

- Tipo I, caracterizado por carecer de queratán sulfato en córnea, suero y cartílago, y
- Tipo II, con presencia del mismo en estas localizaciones pero con una síntesis 30% menor de lo normal.

El cuadro clínico en estos pacientes consiste en una córnea clara al nacimiento que comienza a opacificarse a partir de los 3 años de edad.

Clínicamente se observa la presencia de opacidades focales a nivel del estroma de color blanco grisáceo, que al inicio de la enfermedad son superficiales y de localización central pero a medida que avanza la misma se extienden hacia la periferia y el estroma profundo. Cuando existe afección endotelial, se aprecia clínicamente como córnea guttata.

Las manifestaciones de esta distrofia consisten en disminución de la agudeza visual y fotofobia principalmente.

Histológicamente se observa la presencia de depósitos extracelulares de mucosustancias ácidas (glicosaminoglicanos- GAG) tanto entre las lamelas estromales como en las células endoteliales. Estos depósitos tiñen intensamente con azul alciano y hierro coloidal.

Por ultraestructura se observa dilatación del retículo endoplásmico debido a la presencia de los GAG, que progresivamente provocan la formación de vacuolas intracitoplasmáticas que contienen a los mismos.

El tratamiento, cuando la capacidad visual se ha visto comprometida, consiste en queratoplastia penetrante (3).

Aunque se ha reportado recurrencia de la distrofia en el injerto, la tasa de la misma es la más baja en comparación con las otras distrofias estromales (4-7).

## **OBJETIVOS**

Determinar las características clínicas, histopatológicas y ultraestructurales de nueve pacientes con distrofia macular de la córnea así como las alteraciones genéticas en dos de ellos y compararlas con lo informado en la literatura hasta el momento.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se analizaron todos los casos con diagnóstico histopatológico de distrofia macular de la córnea registrados en los archivos del Laboratorio de Patología Oftálmica de la Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P., Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de 1957 a 2004.

Se reevaluaron los cortes histológicos de los casos, usando las siguientes tinciones: hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, azul alciano y hierro coloidal.

De uno de los casos se realizaron a su vez cortes semifinos, se tiñeron con azul de toluidina y se seleccionaron áreas específicas para el estudio de microscopia electrónica.

En 2 de los pacientes se tomaron muestras sanguíneas para análisis genético el cual fue realizado en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, por el Dr. Gordon Klintworth.

Para la toma de muestra sanguínea se obtuvo consentimiento informado de los pacientes.

## RESULTADOS

Se recopilaron un total de nueve pacientes, siete correspondieron al género femenino y dos al masculino, con un intervalo de edad entre los 26 y los 42 años.

	Sexo	Edad
1	F	36
2	F	38
3	F	36
4	F	26
5	M	42
6	M	34
7	F	36
8	F	33
9	F	27

Clínicamente todas las corneas presentaban opacidades estromales de color blanco grisáceo de bordes difusos.

Histopatológicamente todas las córneas presentaron depósitos de un material finamente granular entre las laminillas del estroma corneal, de predominio superficial. Estos mismos depósitos estuvieron presentes en el citoplasma de las células endoteliales de la córnea. Los depósitos resultaron intensamente positivos con las tinciones de azul alciano y hierro coloidal.

Por ultraestructura se demostró dilatación del retículo endoplásmico y la presencia de vacuolas intracitoplásmicas con un material electrodensito, correspondiente a glicosaminoglicanos.

En cuanto al análisis genético, en uno de los pacientes se encontraron dos mutaciones, mientras que en otro paciente solo se encontró una mutación, las cuales se describen a continuación.

<b>Paciente</b>	<b>Cambio de nucleótidos</b>	<b>Cambio de aminoácidos</b>	
1	G888T	Val66Phe	Heterocigoto
2	nts 1293 a 1313	Delección de aa 201 al 207	Homocigoto
	G1693A	Arg334Cys	Heterocigoto

## **DISCUSIÓN**

En nuestra serie esta distrofia mostró predominio por el género femenino.

El promedio de edad en nuestros pacientes fue de 34.2 años, mayor al informado en la literatura. Creemos que esto se debe a que se tomó en cuenta la edad en el momento del diagnóstico y no la edad en la que los síntomas iniciaron, ya que ésta distrofia no disminuye la agudeza visual de manera importante en estadios tempranos de la enfermedad, por lo que los pacientes buscan atención de manera tardía.

Debido a que esta distrofia se hereda con patrón autosómico recesivo, es de esperarse que cada individuo afectado tenga dos mutaciones en el gen CHST6. Sin embargo, en uno de los pacientes solamente se encontró una mutación en este gen. Los investigadores que realizaron el análisis genético creen que el paciente contiene otra mutación pero que, sin embargo, ésta no es fácil de hallar. Hay diversos informes de la literatura que constatan la presencia de homocigotos para esta enfermedad, probablemente por la dificultad técnica que conlleva encontrar ambas mutaciones.

La importancia de la presente investigación radica en que, hasta donde es de nuestro conocimiento, esta es la primera serie de distrofia macular de la córnea informada en Latinoamérica, la cual constata que los cambios clínicos, histológicos, ultraestructurales y genéticos que presenta esta enfermedad, son los mismos previamente descritos por la literatura internacional para pacientes de otras regiones del mundo.

## REFERENCIAS

1. Edward DP, Thonar EJ-MA, Srinivasan M, Yue BYJT, Tso MOM.  
Macular dystrophy of the cornea, a systemic disorder of keratan sulfate metabolism. *Ophthalmology*. 1990; 97:1194-200.
2. Becker M, Rohrschneider K, Tilgen W, Weber BH, Völcker HE.  
Familial juvenile macular dystrophy with congenital hypotrichosis capitis. *Ophthalmology* 1998; 95:233-40.
3. Lang GK, Naumann GO. The frequency of corneal dystrophies requiring keratoplasty in Europe and the U.S.A. *Cornea* 1987; 6:209-11.

4. Klintworth GK, Reed J, Stainer GA, Binder PS. Recurrence of macular corneal dystrophy in grafts. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95:60-72.
  
5. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2003. Jan 22:19-21.
  
6. Kühle M, Cursiefen C, Fischer DC, et.al. Recurrent macular corneal dystrophy type II 49 years after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:528-31.
  
7. Meyer HJ. Prognosis of keratoplasty in hereditary stromal dystrophies. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1996; Jun 208:446-9.

8. Yanoff M., Duker J.S. Ophthalmology. Ed. Mosby, 1999.

9. External Disease and Cornea. American Academy of Ophthalmology. Section 8, 2002-2003.