

OFTAMOLOGÍA

DISTROFIA DE FUCHS

Oscar Camacho Esquivel*
Alexander Gómez Quirós**

SUMMARY

Fuchs endothelial corneal dystrophy is a primary, progressive disorder characterized by loss of the corneal endothelium cells that results in corneal edema and loss of vision. The clinical course usually spans 10–20 years, the initial stages typically begin in the fifth through seventh decades of life and are characterized by progressive accumulation of focal excrescences, termed “guttae,” and thickening of Descemet’s membrane, a collagen-rich layer secreted by endothelial cells. Eventually, there is loss

of endothelial cell density and functionality as the “pump” of the cornea, causing corneal edema.

Keywords: Descemet membrane, DSEK, endothelium, Fuchs’ corneal dystrophy, guttae.

INTRODUCCIÓN

La córnea humana es un tejido de unas 550 micras de espesor y es la primera lente del sistema óptico ocular. Es un tejido que está compuesto por 5 capas, la capa más externa el epitelio, con propiedades defensivas y sus células tienen capacidad de

renovación. La segunda capa es la membrana de Bowman. La tercera capa llamada estroma es la más gruesa representado aproximadamente un 90% del espesor total, está formada por colágeno y queratocitos. El endotelio corneal es la capa más profunda, y está compuesto por una única capa de células hexagonales de 10 a 20 micras de espesor, que se asientan sobre la membrana de Descemet, es la capa más delgada del tejido corneal.⁽¹⁰⁾ El endotelio está formado por una única capa de células hexagonales, cuya función es mantener el equilibrio

* Medicina y Cirugía General

** Medicina y Cirugía General

hídrico corneal, estas células se van perdiendo con el paso del tiempo y al carecer de capacidad mitótica, el lugar que ocupaba la célula es ocupado por la células vecinas que aumentan de tamaño y pierden su forma (pleomorfismo).

DISTROFIA DE FUCHS (DF)

Descrita por primera vez en el año 1910 por Ernest Fuchs, describió casos de “opacidades corneales centrales bilaterales”. Estos cambios observados eran más frecuentes en mujeres de edad avanzada y no se asociaban con inflamación previa. La DF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante bilateral de la córnea, normalmente asimétrica que aparece más frecuentemente en mujeres mayores de 40 años y progresa lentamente. Se caracteriza por una pérdida gradual de células endoteliales, lo que provoca un edema corneal crónico al perderse el equilibrio mantenido por el endotelio. Esta enfermedad que afecta al endotelio, resulta en varios grados de edema epitelial o estromal que causa dolor y disminución de la agudeza visual.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de DF es difícil de estimar debido a su presentación

en edad tardía, lenta progresión y poca sintomatología en las etapas tempranas. Además puede existir presencia de guttas en individuos normales con edad avanzada, trauma, inflamación o glaucoma. Se puede manifestar de una manera temprana (3era década de la vida) o de manera tardía (5ta década). Ambas predominan en el sexo femenino con una razón 2.5-3:1. Es una enfermedad extremadamente rara en japoneses y no se presenta diferencias significativas entre otras razas, manteniendo prevalencias similares de aproximadamente 4% en personas mayores a 40 años.⁽⁸⁾

Transmisión hereditaria y patofisiología

En 1978, Krachmer describió 64 familias con DF, encontrando un patrón consistente con herencia autosómica dominante. Mientras no todos los pacientes con DF están conscientes de historia familiar de la enfermedad, es posible que algunos casos esporádicos sean la primera presentación en una familia de individuos con enfermedad subclínica. La transmisión de 2 diferentes genotipos a un individuo puede acelerar la aparición de la enfermedad.⁽⁵⁾

PREVALENCIA

Aparición temprana de la

distrofia

En 1979, Magovern describió una familia con córnea guttata en la cual la herencia era autosómica dominante. Sin embargo, en vez de la predominancia en mujeres de edad avanzada, afectaba igualmente a mujeres y varones de edades menores de 40 años. Estudios 25 años más tarde demostraron mutaciones en el gen Col8A2 y SLC4A11. Esta entidad denominada distrofia corneal de Fuchs de aparición temprana representa una enfermedad diferente de la distrofia de aparición tardía descrita por Fuchs por los hallazgos encontrados por la histología y estudios de inmunohistoquímica corneales.⁽¹⁾

- Distrofia de Fuchs de aparición tardía

Se han descrito varios locus cromosomales y mutaciones genéticas implicados con la enfermedad algunos son locus 13pTel-13q12.13; 18q21.2-q21.32; 5q33.1-q35.2.⁽⁶⁾ En todos los casos clínicos de DF de aparición tardía, las anomalías estructurales de la membrana de Descemet están presentes y son distintas de los que se pueden encontrar en córneas con la entidad de aparición temprana o córneas normales. La pérdida de la función endotelial corneal en dicha distrofia puede ser secundaria a cambios a nivel de la membrana de Descemet o

por fallo primario de las células endoteliales. Está demostrado que la densidad celular endotelial en pacientes afectados está significativamente reducida. La disminución prematura de la densidad celular endotelial puede ser causada por la aumentada susceptibilidad al estrés oxidativo y la apoptosis. Una investigación en corneas afectadas usando el “serial analysis of gene expression” (SAGE) demuestra una disminución significativa de la expresión de algunos genes asociados con la oxidación y apoptosis consistente con la reducida tolerancia de las células endoteliales al daño asociado a la oxidación.⁽¹¹⁾ El análisis por SAGE también encontró una expresión alterada de los genes importantes en la función de las bombas endoteliales.⁽⁴⁾

Presentación clínica y diagnóstico diferencial

Las guttas o excrecencias endoteliales se consideran el hallazgo principal de la enfermedad. La DF debuta como guttas corneales centrales primarias, una condición común en gente mayor en la cual la córnea se queda transparente y sin edema durante toda la vida. Ocasionalmente, estas guttas progresan y causan descompensación endotelial e hidratación corneal. En este estadio, se puede diagnosticar la

condición como DF. Las guttas de la DF se pueden confundir con los corpúsculos de Hessel-Henle que tienen una estructura similar a las guttas pero existen en la periferia de casi todas las corneas a partir de cierta edad y no evolucionan hacia edema corneal. Las guttas secundarias o pseudoguttas también se incluyen en el diagnóstico diferencial y aparecen después de inflamación secundaria a trauma, toxinas o infecciones. Otras condiciones que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son la queratitis disciforme que se asocia con inflamación, la queratopatía bullosa después de una extracción de catarata, la distrofia posterior polimorfa y el edema corneal glaucomatoso.

Estadaje clínico

El curso clínico se divide en 4 estadios que pueden requerir hasta 3 décadas para desarrollarse.⁽⁵⁾

Estadio 1: El paciente es asintomático, pero en la biomicroscopía se aprecian guttas corneales centrales con pigmentación variable en la superficie posterior de la córnea y engrosamiento de la membrana de Descemet sin edema de la córnea. Este estadio es indistinguible de las guttas benignas sin edema corneal.

Estadio 2: En este estadio las guttas comienzan a unirse y aumentar de tamaño, aparecen

hacia la periferia de la córnea. Hay un adelgazamiento de las células endoteliales debido a su alargamiento. El número de guttas es inversamente proporcional a la densidad de células endoteliales. Se caracteriza por disminución indolora de la visión particularmente severa por la mañana al despertarse. Estos síntomas son secundarios a los grados variables de edema a nivel del estroma y epitelio. La disminución de la evaporación de la lágrima durante el sueño disminuye su osmolaridad y resulta en edema y disminución de la agudeza visual al despertarse. Las guttas son abundantes y las células endoteliales tienen forma y tamaño variables.

Estadio 3: El edema estromal progresa hasta la capa epitelial lo que ocasiona formación de bullas epiteliales y subepiteliales que se rompen causando dolor. Esta ruptura ocasiona riesgo de infección para el paciente al romperse esta barrera. Se nota edema corneal difuso, dando un aspecto de vidrio esmerilado. La membrana de Descemet, que es inelástica, se empuja posteriormente por la hidratación estromal formando estrías y pliegues.

Estadio 4: La mayoría de los ojos se intervienen quirúrgicamente antes de llegar a este estado. Se caracteriza por cicatrización subepitelial, las erosiones

epiteliales son menos frecuentes y la neovascularización superficial puede ocurrir. La córnea se torna densamente opaca y la AV puede ser muy disminuida aunque el paciente no presenta episodios de dolor. El tejido fibroso disminuye la formación de bullas que pueden causar dolor al romperse por lo que este síntoma puede disminuir.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento temprano no son específicas para DF, sino que se aplican comúnmente a todas las etiologías de edema a nivel de la córnea. Dentro de las opciones utilizadas se encuentra aumentar artificialmente la osmolaridad de la lágrima, incluyendo soluciones salinas hipertónicas en ungüentos, así como el uso de lentes de contacto blandas con el fin de aliviar el dolor ocasionado por la erosión recurrente del epitelio y a la misma vez reducir el astigmatismo en los casos que ha progresado a queratopatía bullosa. Los agentes ciclopéjicos y antiinflamatorios no esteroideos pueden ayudar a disminuir el dolor. El uso de medicamentos para disminuir la presión intraocular puede ayudar a reducir el edema corneal.⁽⁹⁾ Cuando el manejo conservador no brinda adecuada claridad de la córnea para el paso de la luz, o alivio del dolor se debe considerar

el tratamiento quirúrgico. La queratoplastia penetrante o PK (Penetrating keratoplasty) es el reemplazo de la porción central de la córnea en todo su espesor, se estableció como el procedimiento para los pacientes con descompensación corneal importante, con resultados de AV 20/40 o mejor hasta en un 50% de los casos a los 3 meses después de la cirugía y hasta 80% a los 24 meses. Los injertos tienen una tasa de éxito a los 5 años de un 97% y a los 10 años de un 90%, la causa más común de fallo es por rechazo inmunológico a nivel de endotelio. El astigmatismo irregular que no es posible corregir, es otra de las causas de pobre AV postquirúrgica. Debido a que muchos pacientes con DF y descompensación corneal también presentan cataratas, se ha centrado la atención en la cirugía combinada o por separado de catarata y cornea.⁽⁷⁾ La Asociación Americana de Oftalmología sugiere que aquellas córneas con grosor mayor a 600µm presentan un pronóstico poco favorable cuando ambos procedimientos se realizan por separado por lo que se debe considerar realizarlos simultáneamente. Existen técnicas selectivas que permiten el reemplazo únicamente del endotelio como la queratoplastia laminar o PLK (posterior laminar keratoplastia) por sus siglas en inglés. Que consiste en una

disección manual tanto del tejido donante y del receptor a una profundidad estromal del 80-90% y trasplantar el disco laminar del donante reemplazando las capas más externas. Esta técnica posteriormente se modificó y se conoció como queratoplastia laminar profunda (deep lamellar keratoplasty, DLEK) la cual tiene la ventaja sobre PK de ser una técnica sin sutura, por lo cual se evitan las eventuales complicaciones como infección y errores refractivos. Además tiene la ventaja de mantener la fuerza tensil de la córnea, algo que no es posible lograr con PK. Su mayor desventaja es una técnica quirúrgica difícil aun para los cirujanos experimentados, y el potencial de desarrollar opacidades creadas por las irregularidades en la etapa de disección lamelar.

Más recientemente, se ha desarrollado DSEK (Descemet's stripping with endothelial keratoplasty) que elimina la necesidad de realizar la disección laminar y excisión posterior del DLEK, reemplaza la labor de disección por simplemente remover la membrana de Descemet y endotelio. El tejido donante se inserta en la cámara anterior del receptor y se desdobra adyacente a la superficie estromal, mientras se mantiene la orientación adecuada del endotelio. Se utiliza una burbuja de aire intracameral

para promover la unión del tejido con el estroma. Se puede utilizar tomografía de coherencia óptica (TCO) para comprobar la unión del tejido al receptor. Inicialmente este era procedimiento manual para obtener la lámina de tejido a trasplantar, sin embargo actualmente la preparación del tejido donante se ha simplificado con el uso de máquinas automatizadas que se encargan de realizar dicho corte. Esta variación se ha llamado DSAEK (Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty). Los procedimientos DSEK/DSAEK han suplantado al DLEK en el tratamiento de DF, cuyas ventajas como técnica quirúrgica más simple al remover el endotelio dañado, menos trauma al tejido donante, una mejor arquitectura del estroma receptor y una fluidez entre los tejidos corneales. DSEK ha demostrado corrección de AV a los 6 meses, $\geq 20/40$ en 62% de los casos.⁽²⁾ La complicación más común de DSEK es el desprendimiento del disco laminar, que se ha reportado en 15-30% de los casos en el postoperatorio temprano. Esta complicación puede corregirse en el postoperatorio inmediato con reposicionamiento del tejido o inyectando aire en la cámara anterior para mejorar la colocación y adherencia.⁽³⁾

RESUMEN

La distrofia endotelial de Fuchs es una enfermedad primaria del endotelio corneal que se caracteriza por pérdida de células endoteliales y alteraciones de la membrana de Descemet. Estos cambios resultan en una disminución de la capacidad del endotelio para deshidratar y mantener la transparencia óptica del estroma, lo que resulta en disminución de la AV y dolor. Estudios experimentales en DF sugieren como apoptosis y fisiología anormal del endotelio como mediadores de la patogénesis de la enfermedad. La PK ha sido utilizada ampliamente para el tratamiento de los estadios avanzados de DF, nuevas técnicas se han desarrollado como DLEK, DSEK y DSAEK, las cuales disminuyen las complicaciones de PK, por el contrario aumentan la integridad del globo ocular, cambio refractivo mínimo, y una recuperación más rápida. Dentro de los avances futuros se incluyen avances en queratoplastia, trasplante de células endoteliales, ingeniería genética y terapia génica, lo cual representa opciones prometedoras para el tratamiento de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldave A., Han J, Frausto R. Genetics of the Corneal Endothelial Dystrophies: An Evidence- Based Review. *Clin Genet.* 2013 August ; 84(2).
2. Bruinsma M., Tong C., Melles G. What does the future hold for the treatment of Fuchs endothelial dystrophy; will 'keratoplasty' still be a valid procedure?. *Nature Publishing Group Eye* (2013) 27, 1115–1122
3. Eghrari A. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010 April ; 5(2): 147–159.
4. Elhalis H., Azizi B., Jurkunas U. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ocul Surf.* 2010 October ; 8(4): 173–184.
5. Hamill C., Schmedt T. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol.* 2013 ; 28(0): 281–286
6. Hemadevi B, Srinivasan M, Arunkumar J, Prajna NV, Sundaresan P. Genetic analysis of patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy in India. *BMC Ophthalmol* 2010;10:3.
7. Kopplin L., Przepyszny K., Schmotzer B. Relationship of Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Severity to Central Corneal Thickness. *Arch Ophthalmol.* 2012 April ; 130(4).
8. Louttit M., Kopplin L., Igo R., A Multi-Center Study to Map Genes for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: Baseline Characteristics and Heritability. *Cornea.* 2012 January ; 31(1): 26–35
9. Nagarsheth M., Singh A., Schmotzer B. The Relationship between Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Severity and Glaucoma and/or Ocular Hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2012 November ;

- 130(11): 1384–1388.
10. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors, Section 4. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology 2011-2012.
11. Wojcik K., Kaminska A. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Keratoconus and Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 19294-19308