

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

CÓRNEA

3

## Anomalías congénitas de córnea y globo ocular

Blanca Benito Pascual

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.  
Sydney Eye Hospital, Sidney, Australia.



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA

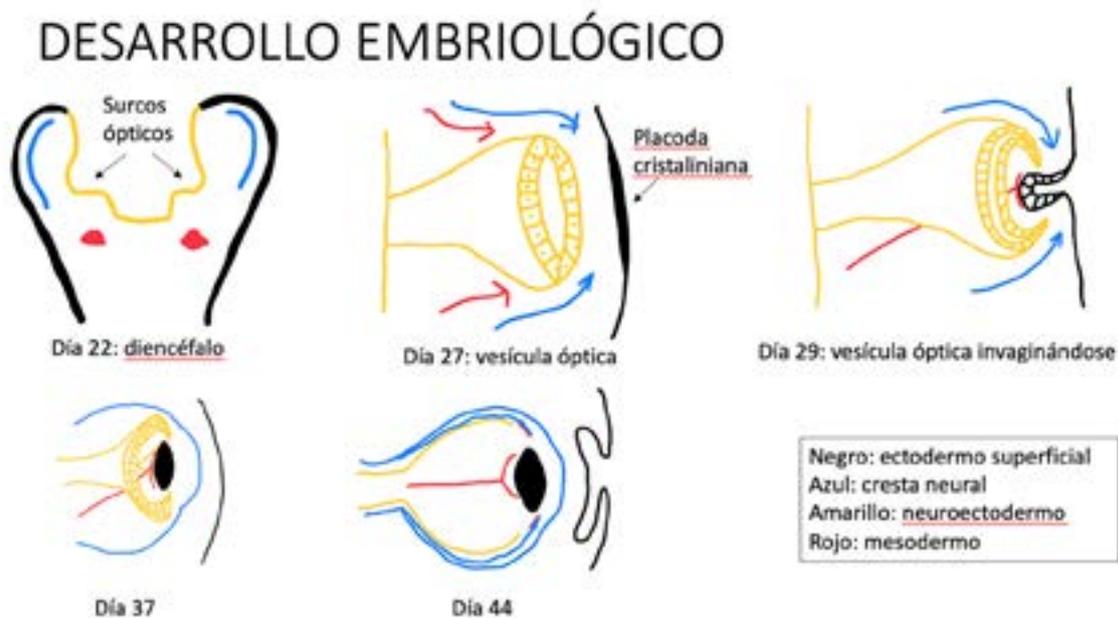
## INTRODUCCIÓN (1-3)

### Desarrollo embrionario ocular

Es necesario recordar el proceso embrionario que da lugar al globo ocular para entender la fisiopatología de este tipo de enfermedades que, en muchos casos, tienen su origen en alteraciones del mismo.

El ojo deriva del mesodermo, ectodermo superficial, neuroectodermo y cresta neural.

El desarrollo ocular comienza alrededor del 22 día de gestación con la creación de los surcos ópticos en las paredes del diencéfalo (fig. 1).



**Figura 1:** Desarrollo embriológico del globo ocular.

Alrededor del día 27 de gestación se forman las vesículas ópticas y la placoda cristaliniana como consecuencia de la relación entre el neuroectodermo y el ectodermo superficial (fig. 1). Si falla la aposición entre las vesículas ópticas y el ectodermo suprayacente se produce anoftalmia o microftalmia.

Cerca del día 32 se forma la vesícula cristaliniana, que se nutre a partir de la arteria hialoidea (túnica vasculosa lentis) y se invagina la vesícula óptica, la cual se irá cerrando progresivamente (fig. 1), fallos en este proceso generan colobomas.

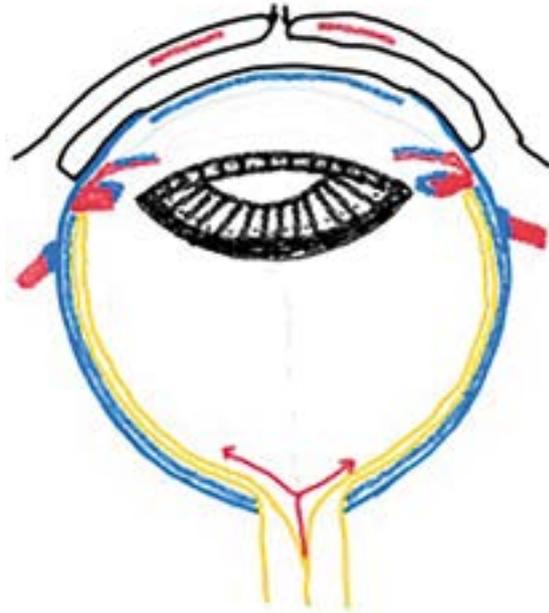
El ectodermo superficial y las células de la cresta neural irán formando el segmento anterior (párpados, conjuntiva, esclera, córnea, cámara anterior, iris, cuerpo ciliar, coroides y cristalino) y el neuroectodermo el posterior (retina neural, epitelio pigmentario y nervio óptico). El mesodermo juega su papel en la formación de la musculatura ocular.

Alrededor de la quinta semana se producen tres oleadas de migración de células de la cresta neural entre el ectodermo superficial y la vesícula cristaliniana que van a ir for-

mando sucesivamente el endotelio corneal y la malla trabecular, el estroma iridiano y el estroma corneal junto con los queratocitos (fig. 1).

La cámara anterior inicia su formación alrededor de la semana ocho hasta el tercer mes de gestación, cuando la córnea se empieza a incurvar y a agrandarse (9,6 mm a término) y se desarrolla el limbo (fig. 2).

El desarrollo ocular depende de los genes Homeobox (HOX) que regulan la expresión de otros genes. Dentro de los genes HOX, son importantes en el desarrollo ocular los siguientes: PAX6 (aniridia, anomalía de Peters, coloboma y microftalmia), PAX2 (síndrome de coloboma renal), RAX (microftalmia) y PITX2 (anomalía de Peters, síndrome Axenfeld-Rieger) entre otros.



**Figura 2:** Desarrollo embriológico semana 9. Amarillo: neuroectodermo, negro: ectodermo de superficie, azul: cresta neural, rojo: mesodermo.

## Historia clínica

Los niños con alteraciones congénitas de córnea y globo ocular requieren una cuidadosa anamnesis en la primera visita para orientar tanto el diagnóstico como el consejo genético.

Es importante conocer los detalles de la gestación y el parto que nos puedan indicar una posible teratogenia o iatrogenia. Así mismo, es importante conocer la existencia de enfermedades de los demás miembros de la familia que puedan orientar hacia enfermedades hereditarias.



**Figura 3:** Exploración bajo anestesia general de un recién nacido con opacidad de medios.

A menudo la exploración en estos niños es complicada debido a la mala colaboración y hay que recurrir a exploración bajo anestesia general la cual deberemos optimizar para realizar todas aquellas pruebas que consideremos de interés (fig. 3). En algunos casos, como la aniridia congénita, es necesario recurrir a diagnóstico genético.

Tabla 1: clasificación de las opacidades corneales congénitas (3-7)

Antiguamente: «STUMPED»	Actualmente
S: ESCLEROCÓRNEA T: ROTURAS EN LA MB DE DESCEMET (glaucoma congénito, iatrogenia) U: ÚLCERAS (virales, bacterianas, fúngicas, neurotróficas) M: METABÓLICO (mucopolisacaridosis, mucopolisacaridosis) P: ANOMALÍA DE PETERS E: DISTROFIAS ENDOTELIALES (endotelial hereditaria congénita, polimorfa posterior) D: DERMOIDES	Primarias <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distrofias               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estromal hereditaria congénita</li> <li>– Endotelial hereditaria congénita</li> <li>– Polimorfa posterior</li> <li>– Endotelial ligada a X</li> </ul> </li> <li>• Dermoides</li> <li>• Esclerocórnea periférica</li> <li>• Citopatía CYP1B1</li> </ul>
	Secundarias <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congénitas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Disgenesia querato-irido-lenticular                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adhesiones irido-corneales (Peters 1)</li> <li>▪ Adherencias corneo-lenticulares (Peters 2)</li> <li>▪ Cese de desarrollo lenticular</li> <li>▪ Adhesión lenticular posterior</li> <li>▪ Afaquia primaria</li> </ul> </li> <li>– Disgenesia irido-trabecular                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glaucoma congénito primario (CYP1B1)</li> <li>▪ Quistes intracorneales</li> <li>▪ Axenfeld-Rieger</li> <li>▪ Aniridia congénita</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Adquiridas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Úlcera: viral, bacteriana, fúngica</li> <li>– Trauma: fórceps, amniocentesis</li> <li>– Metabólico: mucopolisacaridosis IV</li> </ul> </li> </ul>

## Enfermedad corneal primaria

### *Distrofias corneales* (tabla 2)

Hay cuatro distrofias corneales que pueden presentarse al nacimiento.

Tabla 2: Distrofias corneales congénitas

	Distrofia estromal hereditaria congénita	Distrofia endotelial hereditaria congénita	Distrofia corneal polimorfa posterior	Distrofia corneal endotelial ligada a X
Tipo de herencia	AD	AR	AD	Dominante ligada a X
Alteración genética	Gen decorina (DCN)	SLC4A11 (BTR1)	PPCD 1: desconocido. PPCD 2: COL8A2. PPCD 3: ZEB1.	Desconocido
Locus	12q21.33	20p11.2-q11.2 20p13	PCD 1: 20p11.2q11.2. PPCD 2: 1p34.3p32.3. PPCD 3: 10p11.2.	Xq25

	Distrofia estromal hereditaria congénita	Distrofia endotelial hereditaria congénita	Distrofia corneal polimorfa posterior	Distrofia corneal endotelial ligada a X
Fisiopatología	Lamelas estromales separadas y con depósitos	>Permeabilidad endotelio Mb Descemet anormal	Endotelio multicapa con características epiteliales/fibroblásticas	Endotelio en cráteres Depósitos subepiteliales
Clínica	Opacidad difusa limbo a limbo con opacidades «en copos» en el estroma	Edema corneal difuso más o menos simétrico	Opacidades corneales +/- edema corneal +/- alteraciones iridianas. Puede asociar glaucoma.	Opacidad corneal profunda variable
Progresión	No/lentamente progresivo	Puede progresar	No/lentamente progresivo	No progresivo
Tratamiento	Buenos resultados con TxC	Buenos resultados del TxC	No suele afectar a eje visual	Buenos resultados del TxC

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva, TxC: trasplante corneal.

**1. Distrofia endotelial hereditaria congénita:** Antiguamente se dividía en dos subtipos, autosómica dominante (subtipo 1) y recesivo (subtipo 2), pero actualmente se considera solo un tipo, autosómico recesivo. Se han objetivado mutaciones en el gen SLC4A11. Se caracteriza por edema corneal difuso, más o menos simétrico y usualmente no progresivo. Las células endoteliales están afectadas, tienen aumentada su permeabilidad y secretan una membrana de Descemet anormal. El trasplante corneal, preferiblemente DSAEK, tiene buenos resultados en estos casos con pronóstico relativamente bueno.

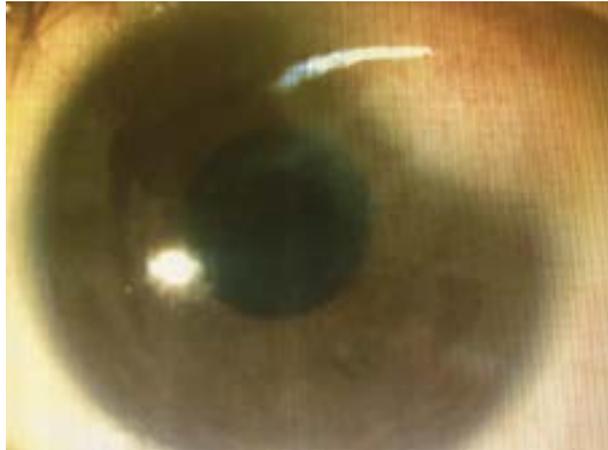
**2. Distrofia corneal polimorfa posterior:** Herencia autosómica dominante. Se han localizado tres locus: PPCD1, del cual no se conoce el gen; PPCD2, gen COL8A2; y PPCD3 gen ZEB1 o TCF8. Se caracteriza por opacidades endoteliales (en vías de ferrocarril, vesículas...) y/o edema corneal y alteraciones iridianas (corectopia o sinequias). Encontramos un endotelio multicapa con características epiteliales y fibroblásticas. Se relaciona con mayor riesgo de padecer glaucoma. En caso de afectación del eje visual, la queratoplastia penetrante o DSAEK tiene buenos resultados si no se asocian otras anomalías.

**3. Distrofia estromal hereditaria congénita:** De herencia autosómica dominante, se produce por una mutación en gen decorina (DCN) en 12q22. Se caracteriza por opacidad difusa de limbo a limbo con otras opacidades de aspecto «en copos» en el estroma. No progresa o lo hace muy lentamente. Se han obtenido buenos resultados con el trasplante corneal penetrante que se suele necesitar en la edad adulta temprana.

**4. Distrofia corneal endotelial ligada a X:** Caracterizada por opacidad corneal profunda variable. Los resultados del trasplante corneal han mostrado ser buenos.

### **Dermoides corneales**

Se trata de coristomas de piel y anejos, en casos más complejos pueden incluir otros tipos de tejidos como cartílago o hueso. Suelen aparecer en la zona epibulbar inferotemporal originando un aplanamiento corneal (fig. 4). Si ocurren en el centro de la córnea tapando el eje visual, se puede realizar queratoplastia penetrante o lamelar con buenos resultados.



**Figura 4:** Dermoides.

Se relacionan con el síndrome Goldenhar; estos pacientes pueden presentar además deformidades en las orejas, hipoplasia mandibular o maxilar, deformidades vertebrales, colobomas de párpados o síndrome de Duane; o con el síndrome de nevus epidérmicos.

### **Esclerocórnea periférica**

Consiste en la esclerotización de la córnea periférica, suele ser bilateral y no progresivo. Puede ser autosómico dominante, recesivo (más grave) o esporádico y se asocia a cornea plana, glaucoma y, más raramente, a otras disgenesias de la cámara anterior. Aparece en el síndrome MIDAS, que asocia microftalmia, aplasia dérmica y esclerocórnea, también se conoce como síndrome MLS o síndrome de la microdelección Xp22.3. Una buena corrección óptica suele ser suficiente para estos pacientes, el trasplante corneal cuando se necesita por afectación del eje visual tiene mal pronóstico.

### **Citopatía CYP1B1**

En los casos en los que la opacidad corneal no se relaciona con el aumento de la presión intraocular del glaucoma congénito y persiste a pesar de su normalización. El cuadro se asemeja a la úlcera interna de Von Hippel. Se deben descartar signos de distrofia estromal hereditaria congénita.

## **Enfermedad corneal secundaria**

### **Congénita: debido a alteraciones en el desarrollo del segmento anterior**

**1. Disgenesia querato-irido-lenticular:** Anomalía de Peters tipo 1: alteración en el desarrollo del segmento anterior, hay una falta de membrana de Descemet y endotelio

subyacente asociado a opacidad corneal avascular asociado a adherencias iridocorneales. Se asocian mutaciones en los genes PITX2, FOXC1, CYP1B1, PAX6 entre otros.

Anomalía de Peters tipo 2: la opacidad corneal en este caso suele estar vascularizada y asocia adherencias queratolenticulares, suele asociar catarata. Se asocian mutaciones en el gen FOXE3.

Síndrome de Peters se refiere a la anomalía de Peters asociada con anomalías sistémicas como paladar hendido, corta estatura, anomalías auriculares, pérdida de audición, deficiencia intelectual, defectos cardíacos, déficit del sistema nervioso central, defectos en la médula espinal, defectos gastrointestinales y genitourinarios y anomalías esqueléticas.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito herencias autosómica dominante y recesiva. La queratoplastia tiene mejor pronóstico en el tipo 1. Asocian glaucoma un 50% de los casos.

Este grupo también incluye entidades como: el cristalino se separa del ectodermo suprayacente, pero cesa su desarrollo, el cristalino se forma correctamente, pero hay una adherencia corneal posterior o el cristalino no se forma (afaquia primaria, que incluye opacidad corneal y otros defectos oculares asociados como microftalmia). En este último caso se han visto mutaciones en FOXE3.

**2. Disgenesia irido-trabecular:** Incluye glaucoma primario congénito y otras entidades en las que glaucoma y anomalías iridianas se encuentran junto a opacidades corneales.

Glaucoma congénito primario (fig. 5): debido a mutaciones en CYP1B1 y LTBP2. La alta presión intraocular en las córneas en crecimiento genera roturas en la membrana de Descemet e hidratación del estroma suprayacente generando opacidades corneales que suelen ser reversibles si se logra controlar la presión ocular a tiempo.

Quistes intracorneales: se relacionan con glaucoma. La presencia del quiste da una apariencia de claridad corneal.

Embriotoxon posterior (fig. 6): se trata de una anteriorización de la línea de Schwalbe y puede ser fisiológico hasta en un 30% de los casos en los que aparece aislado. Se suele asociar o a síndrome de Alagille o de Axenfeld-Rieger.



Figura 5: Estrías de Haab.



Figura 6: Embriotoxon posterior.

Síndrome de Axenfeld-Rieger: antiguamente se dividía en varias entidades, ahora se considera una misma entidad con un amplio espectro de manifestaciones. Comprende embriotoxon posterior con adherencias iridianas, hipoplasia de iris, corectopia y glaucoma. Pueden asociar anomalías craneofaciales, esqueléticas, dentales y umbilicales. Se han detectado mutaciones en PITX2 y FOXC1.

Aniridia congénita: se puede presentar como ausencia total o parcial de iris, hipoplasia foveal y de nervio óptico, glaucoma juvenil, nistagmo, opacidades cristalinas con o sin persistencia de membrana pupilar y posteriormente se desarrolla opacidad corneal debido a la insuficiencia limbar. Ocurre por la pérdida de función de una copia del gen PAX6. Dos tercios de los casos son de herencia autosómica dominante, el resto son esporádicos. Si además está afectado el gen WT1 (contiguo a PAX6) existe riesgo de que el paciente presente tumor de Wilms (nefroblastoma) antes de los 5 años. Se incluye dentro del síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental), que ocurre en hasta en un tercio de las aniridias esporádicas. Es importante realizar estudio genético del locus 11p13 a los niños con aniridia para descartar mutaciones en WT1 que predispongan a padecer tumor de Wilms. El síndrome de Gillespie es una enfermedad autosómica recesiva producida por una mutación heterocigota en PAX6 que genera aniridia y ataxia cerebelosa con retraso en el desarrollo.

### Adquirida

1. **Úlceras:** viral (virus herpes simple), bacteriana (Neisseria Gonorrhoea, Treponema pallidum) o fúngica.
2. **Trauma:** fórceps o amniocentesis.
3. **Metabólicas:** mucopolisacáridosis IV (genera otras alteraciones sistémicas graves como retraso psicomotor que obligan a la hospitalización del niño). Aunque se pueden mencionar otras como mucopolisacáridosis o cistinosis, estas suelen generar alteraciones oculares más tardíamente que la primera.

### ANOMALÍAS DEL TAMAÑO O DE LA FORMA (3-7)

La córnea del recién nacido tiene 9,5 a 10,5 mm de diámetro horizontal y 48 dioptrías (D) de curvatura. Alrededor de los dos años se alcanza el tamaño del adulto que se encuentra en torno a los 12 mm y alrededor del quinto año la queratometría se estabiliza en torno a las 43 D.

**Microcórnea:** córnea de menos de 9 mm de diámetro en recién nacidos (o menos de 10 mm a los dos años), patología bilateral y simétrica. Suele ser de herencia autosómica dominante y asociarse a mutaciones en PAX6. Conlleva una córnea más plana de lo normal y glaucoma la mayoría de las veces, en ocasiones, puede asociar otras malformaciones del segmento anterior. Cuando solo conlleva mayor riesgo de hipermetropía y

glaucoma de ángulo estrecho tiene buen pronóstico, si asocia otras anomalías oculares el pronóstico empeora. Puede darse en el contexto de un ojo pequeño y malformado (microftalmos) o un ojo pequeño y normal (nanofthalmos). Ciertos síndromes pueden presentar microcórnea: displasia oculodentodigital, distrofia miotónica, acondroplasia o síndrome alcohólico fetal.

**Megalocórnea:** córnea de más de 12 mm de diámetro en neonatos o más 13 en mayores de 2 años. Se trata de una entidad de herencia recesiva ligada a X causada por mutaciones en el gen *CHRDL1*. La córnea es clara, aunque puede asociar arco juvenil y distrofia corneal en mosaico. Hay que distinguirla del buftalmos asociado a glaucoma congénito (fig. 7). Puede asociar otras malformaciones del segmento anterior. Se relaciona con



Figura 7: Cribado de glaucoma en recién nacido con megalocórnea.

síndromes sistémicos como: síndrome de Down, ictinosis, enanismo, síndrome Marfan, osteogénesis imperfecta, craneosinostosis, síndrome Alport o esclerosis tuberosa.

**Córnea plana:** queratometrías de menos de 43 D, normalmente entre 30-38 D. Puede ser de herencia autosómica dominante (CNA1) o recesiva (CNA2). Se produce por mutaciones en el gen *KERA*. La forma recesiva es más grave y puede asociar otras comorbilidades oculares. El manejo consiste en compensar el error refractivo y monitorizar la presión ocular.

**Queratoglobo:** es una ectasia congénita caracterizada por un adelgazamiento corneal bilateral y simétrico, mayor en la media periferia, asociado a una protrusión corneal. Los valores queratométricos se encuentran entre las 50-60 D. No solemos encontrar los signos típicos de queratocono (anillo de Fleischer, estrías de Vogt, leucoma apical), pero es más frecuente que haya roturas en la membrana de Descemet y *hydrops* secundario. Se puede dar en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos VIB (autosómico recesivo). Se recomienda protección ocular, no frotamiento ocular y corrección óptica. El trasplante corneal, cuando se precisa, es técnicamente más complicado que en otros casos.

## RESUMEN

La formación del segmento anterior es un proceso complejo llevado a cabo por el ectodermo de superficie, las células de la cresta neural y múltiples factores de transcripción que se relacionan entre sí.

La importancia de la historia clínica y la exploración bajo anestesia general (incluyendo toma de presión intraocular, biomicroscopía y BMU) es clave para un correcto diagnóstico y un manejo adecuados.

El conocimiento y el uso de la nueva clasificación de las anomalías congénitas corneales y de globo ocular mejora el manejo de los pacientes con este tipo de enfermedades.

## CASO CLÍNICO

# ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE CÓRNEA Y GLOBO OCULAR

DRA BLANCA BENITO PASCUAL  
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS (MADRID)

## CASOS CLÍNICOS

1. Te encuentras este hallazgo casual en la exploración de un niño en la consulta que acude para “revisión de la vista”.
  - ¿De qué se trata?
  - ¿Qué implicaciones tiene para el paciente?
  - ¿Qué exploración sería necesario realizar?



## CASOS CLÍNICOS

1. RESPUESTAS
  - Se trata de un embriotoxon posterior
  - Posiblemente ninguna, el embriotoxon posterior aislado se puede dar en ojos sanos
  - Toma de presión intraocular por su relación con malformaciones de segmento anterior que pueden ocasionar glaucoma

## CASOS CLÍNICOS

2. En el ojo contralateral encontramos este otro hallazgo...
- ¿De qué se trata?
  - ¿Qué enfermedad sospechamos?
  - ¿Qué mutación se ha relacionado con esta enfermedad?



## CASOS CLÍNICOS

2. RESPUESTAS
- Estrías de Haab
  - Glaucoma congénito
  - Mutaciones en el gen CYP1B1 (entre otros)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Barcelona, España: Elsevier España, 2014.
2. Brar VS, et al. Fundamentals and principles of ophthalmology, basic and clinical science course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2019.
3. Colby K. Corneal diseases in children, challenges and controversies. Cham, Switzerland: Springer International, 2017.
4. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2 [published correction appears in Cornea. 2015 Oct; 34(10): e32]. Cornea. 2015; 34(2): 117-159.
5. Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(5):344-354.
6. Weisenthal RW, et al. External diseases and cornea, basic and clinical science course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2019.
7. Hered RW, et al. Pediatric ophthalmology and strabismus, basic and clinical science course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2019.

**PREGUNTA TIPO TEST**

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

**1. Respecto del síndrome de Peters:**

- a) La mayoría de los casos con anomalía de Peters son esporádicos, solo una minoría son autosómicos dominantes o recesivos.
- b) La anomalía de Peters tipo I tiene mejor pronóstico que el tipo II.
- c) La anomalía de Peters consiste en opacidad corneal debida a una alteración en el estroma corneal.
- d) La anomalía de Peters se puede relacionar con alteraciones sistémicas.
- e) La anomalía de Peters se clasifica dentro de las disgenesias irido-trabeculares.

**2. Respecto de las disgenesias irido-trabeculares:**

- a) El embriotoxon posterior es una proliferación periférica de células endoteliales.
- b) La existencia de embriotoxon posterior indica la presencia de glaucoma.
- c) Si el caso de aniridia congénita es esporádico no hace falta realizar estudio genético.
- d) La aniridia congénita se puede relacionar con tumores renales.
- e) El embriotoxon posterior puede ser un hallazgo casual o asociarse a síndromes como el de Alagille o el de Axenfeld-Rieger.