

CÓRNEA

19

Queratopatías metabólicas

Valentín Huerva Escanilla

Sección de Cornea y Superficie Ocular. Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida.
Profesor Agregat de Oftalmología. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía. Universidad
de Lleida.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Numerosas enfermedades sistémicas del metabolismo pueden presentar manifestaciones corneales (1,2). Su importancia radica en que en algunos casos su reconocimiento precoz puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad sistémica y mejorar el pronóstico como por ejemplo en la enfermedad de Wilson. En la mayoría de ellas existe un defecto específico de alguna enzima lo que va a provocar el acúmulo de depósitos en varios órganos, entre ellos la cornea. Estos depósitos pueden ocasionar alteración de la transparencia corneal y la necesidad de una queratoplastia lamelar o penetrante. En la tabla 1 se sintetizan las enfermedades del metabolismo que pueden originar queratopatías. Existen, además, alteraciones metabólicas deficitarias por problemas de malabsorción o déficit nutricional que pueden dar alteraciones corneales y/o en la superficie ocular como ocurre en la hipovitaminosis A que puede originar las manchas de Bitot.

Tabla 1. Queratopatías metabólicas

Alteraciones en el metabolismo de los Carbohidratos
Diabetes Mellitus
Mucopolisacaridosis
Alteraciones en el metabolismo de los lípidos
Hiperlipoproteinemias
Hipolipoproteinemias
Esfingolipidosis
Mucopolidosis
Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos
Cistinosis
Tirosinemia
Alcaptonuria
Alteraciones en el metabolismo de las proteínas
Amiloidosis primaria local o sistémica
Amiloidosis Secundaria
Alteraciones en el metabolismo de los Nucleótidos
Gota
Alteraciones en el metabolismo de las Porphirinas
Porfiria Cutanea Tarda
Porfiria hepatoeritropoyetica
Porfirias secundarias
Alteraciones en el metabolismo de los minerales
Enfermedad de Wilson
Hipercalcemia
Hemocromatosis

ENFERMEDADES DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad mas común en la alteración del metabolismo de los carbohidratos. En la DM puede existir alteraciones de los nervios corneales provocando hipoestias, aparición de ulceraciones neurotróficas etc, (1-3) que se comen-

tan en otros capítulos. Adicionalmente pueden observarse manifestaciones inespecíficas como epitelopatías punteadas, cambios en la membrana basal y plegamientos en la membrana de Descemet (2,3). La epitelopatía diabética corneal es una enfermedad degenerativa de los pacientes diabéticos. Aunque la mayoría de las alteraciones ocurren a nivel del epitelio, otras manifestaciones pueden ocurrir en otros niveles debido a la hipoestesia, como la aparición de úlceras neurotróficas, falta de re-epitelización y edema corneal (3). Todo ello puede verse más acentuado si el paciente es portador de lentes de contacto. Los defectos de reepitelización pueden conducir a fenómenos de cicatrización corneal, falta de transparencia y neovascularización (fig. 1).



Figura 1: Mujer de 86 años con DM de larga evolución, opacificación central, cicatrización y alteración de la membrana basal tras episodios de erosiones recurrentes.

Los pacientes con DM presentan cambios ultraestructurales de la membrana basal lo que origina situaciones anormales en la adhesión epitelio-estroma. La acumulación de sorbitol u otros componentes de la glicación contribuyen a alteraciones en el epitelio y en el endotelio además de la hipoestesia comentada. A nivel del plexo nervioso sub-basal existen cambios como reducción en la densidad y morfología. Esto provoca cambios significativos en la sensibilidad corneal y la homeostasis de la película lagrimal traduciendo en los defectos de re-epitelización, aparición de defectos epiteliales y erosiones recurrentes (3). La eliminación del epitelio corneal en un proceso quirúrgico origina un prolongado proceso de reepitelización por estas cuestiones. El endotelio también puede verse afectado en pacientes diabéticos. Hasta en un 78% de los pacientes pueden mostrar alteración en la densidad de células endoteliales (4). Pueden observarse pliegues verticales (líneas de Waite-Beetham) que no son específicos de la DM pero traducen disfunción endotelial y edema estromal (2).

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades sistémicas raras, de carácter hereditario, que provocan alteraciones del almacenaje lisosomal (1,2). La incompleta degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs) puede depositarse y provocar alteraciones de transparencia a nivel del epitelio, keratocitos y endotelio además de la matriz extracelular de la cornea (5-9) (figs. 2 y 3).

Otras estructuras oculares como el trabeculum, retina y nervio óptico pueden verse involucradas además de las manifestaciones sistémicas (1,2,5-9). Su frecuencia es 1/10.000 nacimientos. El oftalmólogo juega un papel crucial en el diagnóstico precoz

19. Queratopatías metabólicas

Valentín Huerva Escanilla



Figura 2: Opacificación corneal moderada en paciente de 12 años con MPS I (Síndrome de Hurler). Permiso de reproducción de Reumatology (Oxford University Press) (Ref. n.º 6).



Figura 3: Mucopolisacaridosis Tipo I-S (Síndrome de Sheie). Opacificación de predominio periférico, progresando hacia el centro. Reproducción con permiso de Annals d’Oftalmología. Editorial Esmon (Ref. n.º 7)

y seguimiento de estos pacientes. En general todas MPS presentan alteraciones oculares en especial la MPS I , MPS VI y MPS VII (2,5,8). El enturbamiento corneal aparece en un 70% a los 4 años en la MPS I y a los 10 años en la IS. Del total de 9 mucopolisacaridosis, 8 entidades presentan afectación corneal (tabla 2).

La herencia es autosómico recesiva con excepción de la enfermedad de Hunter que es ligada al sexo (1,2,5-9). El enturbamiento y falta de transparencia corneal es debido a la progresiva acumulación de GAGs en las capas corneales desplazando la fibras de colágeno del estroma además de variar el tamaño de los queratocitos. La falta de transparencia es progresiva y va ocupando toda la cornea de limbo a limbo con la consiguiente opacificación y pérdida visual y dificultad en la exploración del segmento anterior y posterior ocular tal como se ve en la figura 4.

GRADO	ASPECTO DE LA CORNEA	
I		Cornea Transparente, Normal
II		Opacidad Corneal media, los detalles del Iris y del fondo son visibles
III		La opacificación corneal interfiere con la visibilidad de detalles del Iris y del fondo
IV		Opacificación Intensa, no es posible identificar detalles de la cámara anterior ni del fondo

Figura 4: Evolución del enturbamiento u opacificación corneal en las mucopolisacaridosis. Reproducido con permiso de Italian Journal of Pediatrics, editorial Springer Nature (Ref. n.º 8).

Este fenómeno va ir ocurriendo en usencia de la administración del enzima que esta afectado. En la tabla 2 se resumen las alteraciones corneales que pueden estar presentes en estas enfermedades. El tratamiento en los casos donde esta afectada la visión es la queratoplastia penetrante o queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), sin embargo los depositos pueden volver a a originarse provocando nueva falta de transparencia (2). Actualmente existe terapia de reemplazamiento encimal (ERT) para las MPS I, II, IV A, VI y VII (10). Esta terapia no cura la enfermedad pero mediante infusiones intravenosas se re-emplaza la encima deficiente o ausente en el organismo de cada caso. Otras alternativas son el transplante de stem cells hematopoyeticas y nuevos tratamientos emergentes que se van instaurando par mejorar la calidad de vida de estos pacientes (10).

Tabla 2. Tipos de Mucopolisacaridosis (MPS) / Síndromes con afectación corneal

MPS/ Síndrome	Defecto enzimatico	Herencia	Material Acumulado	Afectación corneal/ edad de aparición	Otros cambios oculares
MPS I-H (Hurler)	α -L-Iduronidasa	AR	DS, HS	+++ / Primeros años de la vida. Opacidades difusas en el estroma y epitelio. Endotelio no afectado	Retinosis pigmentaria, Glaucoma, atrofia óptica, hipertelorismo
MPS I-S (Sheie)	α -L-Iduronidasa	AR	DH,HS	+ / Opacificación mas prominente en periferia, perdida visual en la segunda década de la vida	Glaucoma Anomalías en el nervio óptico
MPS I-HS (Hurler-Sheie)	α -L-Iduronidasa	AR	DS, HS	++ / Opacidad difusa	Glaucoma, retinopatía, anomalías del nervio óptico
MPS II (Hunter)	Iduronato-2-sulfatasa	Ligada al X (recesivo)	DS, HS	+ / La opacidad corneal aparece en épocas tardías de la vida	Glaucoma, retinopatía, anomalías del nervio óptico, exoftalmos, hipertelorismo.
MPS III (A-D) (Sanfilippo)	4 déficits encimáticos (Heparan-N-Sulfatasa en la A)	AR	HS	+ / No es común la afectación corneal	Retinosis pigmentaria (Moderada a severa), mas raro el glaucoma y alteraciones del nérvio óptico
MPS IV (A-B) (Morquio)	Galactosa.-6-Sulfatasa/ β galactosidasa	AR	KS /CH	+ / Opacidades a partir de los 10 años de edad	Retinosis pigmentaria Glaucoma, anomalías del nervio óptico
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	N-acetilgalatosamina-4-sulfatasa	AR	DS	+++ / Severas opacidades corneales en épocas tempranas de la vida, edema corneal	Glaucoma, anomalías del nervio óptico
MPS VII (Sly)	β -glucuronidasa	AR	DS,KS,CS	++ /Opacidades corneales descritas	Glaucoma, anomalías del nervio óptico
MPS IX (Natowicz)	Hialuronidasa 1	AR	CS	No descritas	Desconocidas

MPS (mucopolisacaridosis), AR (Autosómico recesivo), DS (Dermatan Sulfato), HS (Heparan Sulfato), KS (Keratan sulfato), CH (Condroitin Sulfato). + Ligera, ++ moderada, +++ severa.

ENFERMEDADES DE LOS LÍPIDOS

Hiperlipoproteinemias

Esta enfermedad provoca depósitos de colesterol, fosfolípidos u triglicéridos lo que origina la enfermedad vascular periférica y la enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica. Las manifestaciones corneales son similares al arco senil (fig. 5) de color blanco grisáceo en la periferia corneal en unos 360° (1,2).

Puede evolucionar en fases en mitad superior o inferior, posteriormente en las dos hasta cerrarse el anillo. Este arco es la traducción de depósitos de colesterol y fosfolípidos entre las capas de Bowman y Descemet. En una persona de edad a partir de los 60 años no traducen patología específica, a partir de los 80 puede ser simétrica y bilateral. Cuando se observa en menores de 40 años y es asimétrica debe investigarse que no padezcan esta entidad mediante la determinación de lipoproteínas HDL y LDL, además de colesterol, y triglicéridos en sangre. Este signo puede ser la primera manifestación de la enfermedad y poner de aviso para un tratamiento eficaz y prevención de daños cardiovasculares sistémicos mayores. Su presencia en menores de 50 años con hiperlipoproteinemias es un factor elevado de riesgo cardiovascular (11,12).



Figura 5: Arco corneal en paciente de 48 años con hipercolesterolemia, depósitos marcados de colesterol predesceméticos.

Hipolipoproteinemias

Existen 3 hipolipoproteinemias de carácter autosómico recesivo que provocan depósitos corneales: (LCAT) (Deficiencia de Lecitin-Colesterol Aciltransferasa), Enfermedad de Tangier y la enfermedad en ojo de pez (1,2). El déficit de enzimas que favorecen la eliminación de los ésteres de colesterol de los tejidos hacia el hígado hace que este quede acumulado en los diversos órganos. A nivel corneal pueden aparecer depósitos en forma de arco y depósitos nebulosos a nivel del estroma y membrana de Bowman (fig. 6).



Figura 6: Déficit de LCAT. Depósitos corneales grisáceos en forma de arco y opacificación corneal. Reproducido con permiso de la Academia Americana de Oftalmología.

En la enfermedad de ojo de pez que es una variante del déficit de LCAT predominando los cambios corneales sobre los sistémicos, estos depósitos van progresando desde la periferia originando el aspecto del nombre de la enfermedad (7) (fig. 7). Los depósitos aparecen en segunda década de la vida y van progresando. La pérdida visual aparece en etapas tardías (1,7). La enfermedad de Tangier no muestra el arco periférico, en ella aparece un enturbiamiento difuso y opacidades estromales posteriores. Además debido a la neuropatía que existe puede aparecer un lagofthalmos con las lesiones corneales pertinentes (2).

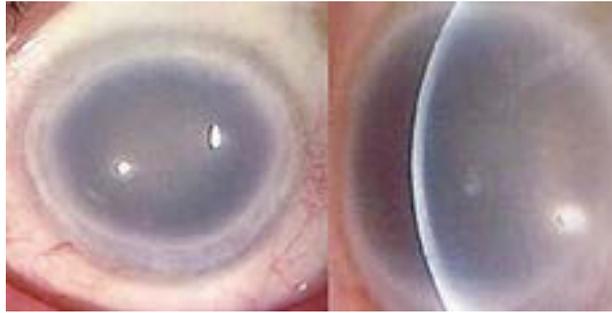


Figura 7: Aspecto de la cornea en la enfermedad de ojo de pez. Reproducción con permiso de Annals d'Oftalmologia. Editorial Esmon (Ref. n.º 7).

Esfingolipidosis

Son enfermedades hereditarias de carácter recesivo, excepto la enfermedad de Fabry que es de carácter ligado al sexo. Existen 4 entidades que pueden afectar a la cornea. La enfermedad de Fabry, la deficiencia múltiple de Fosfatasa, la gangliosidosis tipo I (GM_1) y la enfermedad de Tay Sachs (2). Clínicamente en la cornea aparecen como líneas espirales o en forma de bigotes de gato en las capas basales del epitelio que van convergiendo hacia al centro, generalmente en parte inferior de la cornea (Cornea Vorticilata) (fig. 8).

Esta alteración, en ausencia administración de algunos fármacos como la amiodarona, debe de hacer sospechar el déficit de α -galactosidasa. Las manifestaciones son más evidentes en los hemizigotos en la enfermedad de Fabry, sin embargo van apareciendo

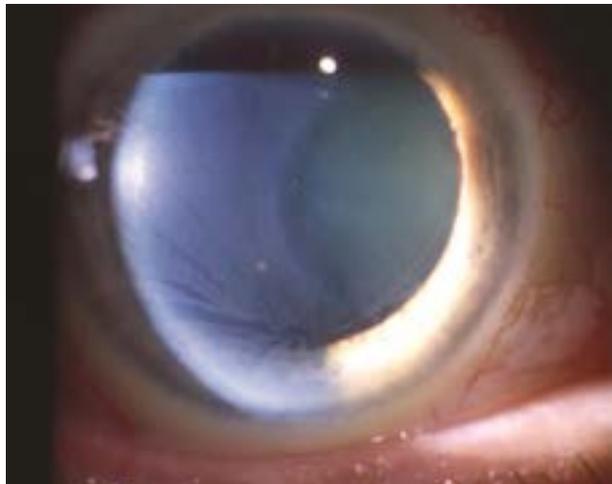


Figura 8: Cornea Vorticilata en la enfermedad de Fabry. Líneas espirales que van convergiendo hacia al centro. Reproducido con permiso de la Academia Americana de Oftalmología.

nuevas mutaciones genéticas donde esta hallazgo corneal no está presente (13). Diversas opacidades corneales pueden aparecer en las otras esfingolipidosis. La enfermedad de Tay Sachs, aunque es típicamente retiniana, a nivel corneal puede mostrar alteraciones endoteliales como la presencia de membranas con abundantes vacuolas. El tratamiento en la enfermedad de Fabry consiste en la administración de la enzima α -galactosidasa.

Mucopolipidosis

Son enfermedades raras de herencia autosómico recesiva con características comunes a las mucopolisacaridosis y lipidosis. Existen 4 tipos (ML I-IV), además del Síndrome de Goldberg, manosidosis y fucosidosis. A nivel corneal todas se caracterizan por enturbiamiento de diferente grado que puede ser progresivo (2). El origen es el depósito de proteínas, mucopolisacaridos y lípidos complejos a nivel epitelial (14).

ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Existen 3 alteraciones del metabolismo de los amino ácidos de carácter autosómico recesivo que pueden involucrar a la cornea: Cistinosis, Tirosinemia y Alcaptonuria.

Cistinosis

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el acumulo de aminoácido cisteína a nivel lisosomal por fallo en su transporte al citoplasma (1). La elevada concentración de cisteína precipita formando cristales en diversos órganos con atención en el riñón y la cornea (15). Se caracteriza por depósitos cristalinos en la conjuntiva, la mácula trabecular y el estroma corneal originándose en periferia corneal sin causar pérdida visual hasta alcanzar la parte central en fases avanzadas. Existe la forma infantil que es la más frecuente y otra de aparición más tardía llamada juvenil. Los cristales policromados se depositan en mayor abundancia en el estroma anterior de la periferia corneal (fig. 9) conservándose la agudeza visual, pero pueden provocar erosiones epiteliales y fotofobia (2,7,15). El tratamiento consiste en la aplicación de cisteamina 0,1-0,3% tópica lo que consigue la reducción de los depósitos de cristales de cisteína (15,16).



Figura 9: Cistinosis, Depósitos de cristales de cisteína, comenzando en la periferia corneal. Reproducido con permiso de la Academia Americana de Oftalmología.

Tirosinemia

Enfermedad autosómica recesiva rara caracterizada por el déficit de la enzima tirosin aminotransferasa, provocando exceso de tirosina en sangre y orina lo que daña

las membranas lisosomales afectando sobre todo al hígado y riñón. Existen 3 tipos de esta enfermedad. La tipo I es la más frecuente sobre todo en niños de ascendencia franco-canadiense o escandinava. A nivel corneal aparecen episodios de pseudodendritas que no captan bien la fluoresceína o rosa de bengala (fig. 10).

Estas alteraciones del epitelio corneal provocan neovascularización y aparición de leucomas (2). Además puede aparecer inyección conjuntival y reacción papilar gigante ocasionando lagrimeo y fotofobia. Debe de hacerse diagnóstico diferencial con queratitis recurrente por herpes simple. El tratamiento consiste en la eliminación en la dieta de tirosina y alanina y la administración de 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (NTBC) (17).

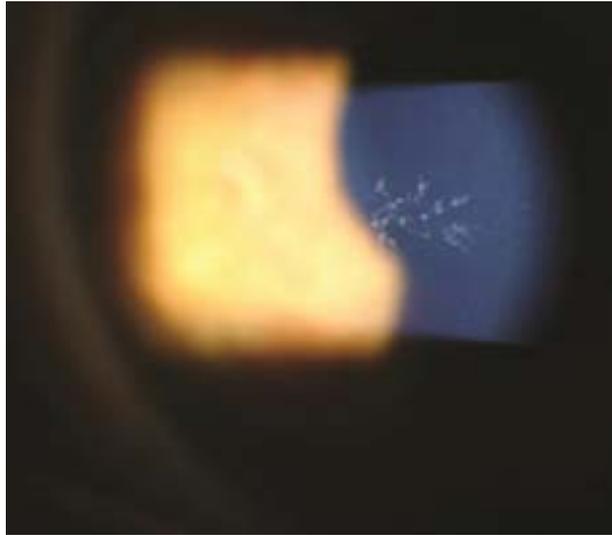


Figura 10: Imagen de pseudodendrita corneal en paciente afecto de tirosinemia. Reproducido con permiso de la Academia Americana de Oftalmología.

Akcaptonuria

Esta enfermedad mucho mas rara es debido a la alteración metabolismo de la fenilalanina y tirosina por deficit de la encima homogentisato dioxigenasa, que degrada el acido homogentisico en la vía de degradación de estos aminoácidos. Al acumularse se polimeriza y oxida provocando al aparición del alcapton que es un pigmento negrozco que tiñe la orina, de ahí su nombre (Alcapton-uria). Tambien se deposita en el tejido conjuntivo de oscuro (Ocronosis). A nivel corneal pueden aparecer depositos pigmentarios en el epitelio y membrana de Bowman en la proximidad del limbo (1,2). En el tratamiento se realizan estudios con la nitinisona, inhibidor de la encima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa que impide la formación del acido homogentisico.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LAS PROTEINAS

La alteración de los productos de la deegración de las proteinas origina la amiloidosis.

Amiloidosis

Se trata de un grupo muy heterogeneo de enfermedades caracterizadas por el acúmulo del material amiloide en varios organos, pudiendose acumular en conjuntiva y

19. Queratopatías metabólicas

Valentín Huerva Escanilla

cornea (1,2). Mediante la tinción con el rojo Congo se confirma el diagnóstico de los depósitos de amiloide (fig. 11). El origen de estas proteínas puede ser diverso incluyendo la degradación de las inmunoglobulinas.

La amiloidosis puede ser primaria o secundaria y a su vez localizada a nivel ocular o sistémica (1,2). Los procesos de amiloidosis primaria y localizada de

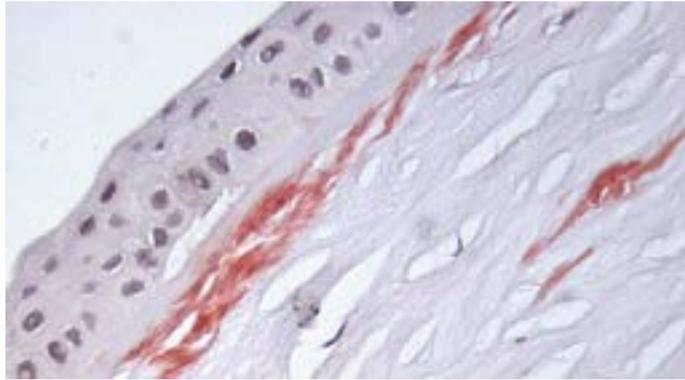


Figura 11: Tinción con Rojo Congo. Obsérvese el depósito lineal de amiloide debajo de la capa de Bowman.

la cornea ocurren en casos como las distrofias estromales reticulares 1 y 3, distrofias granulares y distrofia de Avelino que son tratadas en otro capítulo. Las amiloidosis primarias sistémicas constituyen otro grupo heterogéneo de enfermedades familiares. A nivel corneal destaca la distrofia reticular tipo 2 o Síndrome de Meretoja debido a alteración en el gen de la Gelsolina (18). En este síndrome o distrofia se observan nervios prominentes y depósitos de amiloide de bajo de la Bowman (fig. 12).

El tratamiento to consiste en la queratoplastia cuando la agudeza visual se afecta por el progresivo enturbiamiento. La amiloidosis puede ser recurrente en el nuevo botón tras una queratoplastia ya que la alteración metabólica sistémica perdura en el tiempo al carecer de terapia efectiva (18,19).

La amiloidosis secundaria localizada es más frecuente y es debido a depósitos en corneas con procesos inflamatorios de larga evolución. En estas situaciones pueden observarse depósitos de color amarillento rosáceo o grisáceo a nivel perivascular o estroma profundo (1,2). En los casos de amiloidosis secundaria sistémica asociada a enfermedades crónicas sistémicas como la artritis reumatoidea o mieloma múltiple no se suele afectar la cornea.



Figura 12: Amiloidosis Familiar tipo V; Distrofia reticular tipo 2, nervios prominentes y depósito de amiloide central en paciente de 69 años.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS NUCLEOTIDOS

La alteración mas común y conocida es la gota.

Gota

Es una enfermedad producida por alteración del metabolismo de las purinas lo que origina un incremento de ácido úrico depositandose en forma de cristales de urato a nivel de articulaciones y riñones provocando la clínica. La afectación corneal no es frecuente. Pueden observarse depósitos amarillentos muy finos en el epitelio, originandose próximos al limbo progresando hacia el centro, depósitos estromales, ulceraciones corneales perifericas (PUK) y neovascularización y en casos excepcionales una queratopatía en banda (1,2,20). El tratamiento es el de la enfermedad sistémica, pudiendose extraer mecanicamente los depositos corneales si causan molestias.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LAS PORFIRINAS

La hemoglobina es una proteína dentro de los hematíes que transporta el oxígeno. En este grupo de enfermedades ocurre que no se forma apropiadamente una parte de la hemoglobina llamada hemo. El hemo también está presente en la mioglobina muscular. Existen diversas enfermedades por la alteración de su metabolismo. La más común es la Porfiria Cutánea Tarda. Se trata de una enfermedad autosómica dominante debido a la ausencia de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa provocando acúmulo de porfirinas a nivel hepático y en circulación. En ocasiones el abuso de alcohol, drogas, infecciones u estrogénos pueden desencadenar ataques de ciertos tipos de porfiria. A nivel conjuntival puede aparecer vesículas, fenómenos de cicatrización y necrosis simulando un penfigoide. A nivel de la cornea se puede observar adelgazamientos y perforaciones periféricas (2).

ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE LOS MINERALES

Las principales alteraciones del metabolismo de los minerales que afectan a la cornea son debidas al cobre, calcio y hierro.

Enfermedad de Wilson

En una enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por un defecto en la eliminación del cobre, por alteración del gen ATP7B. Los gránulos de cobre se

acumulan en el hígado, cerebro y en la cornea formando un anillo pigmentado anular y periférico a nivel estroma profundo delante de la membrana de Descemet (1,2). Tiene unos 2-3 mm de anchura. En la OCT se objetiva como una banda hiper-reflectiva a nivel de la Descemet (21). El color puede variar desde un marrón, rojo rubí o verde grisáceo (1,2) (fig. 13). A este anillo se le llama anillo de Kaiser- Fleisher. No todos los pacientes afectados lo presentan. Con el tratamiento mediante quelantes de cobre como la penicilamina o trasplante hepático en casos de cirrosis puede ir desapareciendo el anillo (22).



Figura 13: Anillo de Kaiser Fleischer en la enfermedad de Wilson. Reproducido con permiso de la Academia Americana de Oftalmología.

Hipercalcemia



Figura 14: Queratopatía calcarea (depósitos en banda) en paciente con alteración del metabolismo fosforo-cálcico.

Las alteraciones del metabolismo del calcio pueden dar la aparición de una queratopatía en banda (fig. 14). Esta queratopatía es una degeneración que afecta a la membrana de Bowman. La Queratopatía en banda suele ser idiopática, pero puede aparecer en enfermedades del metabolismo del calcio y de los fosfatos como en la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, toxicidad por vitamina D, síndrome de la leche y alcalinos, Sarcoidosis, etc.

Hemocromatosis

En general los elevados niveles de Hierro no suelen ocasionar depósitos corneales. En enfermedades sistémicas donde existe elevada destrucción de glóbulos rojos como la esferocitosis pueden aparecer en alguna ocasión depósitos ovalados de color marron-rojizo intraepiteliales (2). Los depósitos de hierro ocurren con mas frecuencia en alteraciones corneales locales como: en el Queratocono en forma de anillo, tras cirugía queratorefractiva en forma de líneas o en la cabeza de Pterigiums inactivos llamada línea de Stocker.

RESUMEN

Las metabopatías sistémicas pueden tener un claro reflejo en la cornea. Su descubrimiento por el oftalmólogo en primera instancia puede ser de gran ayuda para el diagnóstico de una enfermedad sistémica que puede ser letal en algunos casos y acelerar el posible tratamiento. La mayoría de estas entidades son hereditarias con patrón autosómico recesivo y constituyen el grupo de enfermedades raras. La patología de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y minerales tiene manifestaciones específicas a nivel corneal. Aunque no patogónicas, la Diabetes Mellitus puede mostrar opacificaciones secundarias a alteración en la membrana basal y episodios de erosiones recurrentes. Las mucopolisacaridosis (MPS) muestran cuadros de turbidez y opacidad corneal desde edades precoces especialmente la MPS I, VI y VII. Opacidades en forma de arco periférico son frecuentemente vistas en la patología de los lípidos, especialmente en las hiperlipoproteinemias. La cornea vorticilata aunque no patogónica suele asociarse en la esfingolipidosis como la enfermedad de Fabry. La presencia de cristales intraestromales comenzando en perifera son característicos de la cistinosis. La aparición de pseudodentritas es típico de la tirosinemia. La alteración del metabolismo de las proteínas provoca la Amiloidosis. Los casos sistémicos primarios son de carácter familiar y provocan opacidades difusas en la cornea. En la gota, en algún raro caso puede observarse depósitos finos a nivel periférico. El anillo de Kaiser Fleischer es característico de depósitos de cobre a nivel corneal en la enfermedad de Wilson.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benitez del Castillo JM, Benitez del Castillo Sanchez J, Aguilar Barbadillo S, Benítez del Castillo Sanchez JM. Enfermedades metabólicas. En: Sánchez Salorio M, Diaz-Llopis M, Benitez del Castillo Sánchez JM, Rodriguez Ares MT (eds.) Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. LXXVII Ponencia oficial de la sociedad española de oftalmología. 2001: 314-336.
2. American Academy of Ophthalmology, European Board Of ophthalmology. Systemic disorders with Corneal changes. En External disease and cornea. Basic and clinical science course, 2013-2014, section 8: 289-314.
3. Priyadarsini S, Whelchel A, Nicholas S, Sharif R, Riaz K, Karamichos D. Diabetic keratopathy: Insights and challenges. *Surv Ophthalmol*. 2020 S; 65(5): 513-529.
4. Pont C, Ascaso FJ, Grzybowski A, Huerva V. Corneal endothelial cell density during diabetes mellitus and ocular diabetes complications treatment. *J Fr Ophthalmol* 2020; 43(8): 794-798.
5. Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1467.
6. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec; 50 Suppl 5: v34-40.
7. Barraquer RI, Barraquer E. Manifestaciones corneales no inflamatorias en las enfermedades sistémicas. *Annals d´Oftalmologia* 2005; 13(4): 208-224.
8. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr* 2018 16; 44(Suppl 2): 125.
9. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1633-44.

10. <https://mpssociety.org/learn/treatments/>
11. Rouffy J, Schilovitz G, Bakir R, Chanu B, Loeper JG, Jablon L. Contribution à l'étude des anomalies lipidiques et lipoprotéiniques associées au gérontoxon [Lipid and lipoprotein anomalies associated with gerontotoxon]. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1981; 81(2): 171-74. French.
12. Sahay P, Pandya I, Maharana PK, Titiyal JS. Cloudy Cornea with Arcus Juvenilis in a Case of Dense Deposit Disease. *BMJ Case Rep*. 2018 Jun 27; 2018: bcr2018224545. doi: 10.1136/bcr-2018-224545.
13. Huerva V, Martín M, Canto LM, Yagüe J. Absence of cornea verticillata in hemizygotes of a novel mutation in Fabry disease. *Cornea*. 2008; 27(8): 970-2.
14. Chaer L, Harissi-Dagher M, Soucy JF, Ellezam B, Hamel P. Mucopolidosis type IV in a child. *J AAPOS* 2018; 22(6): 469-471.
15. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000; 71(1-2): 100-20.
16. Kaur S, Sarma P, Kaur H, et al. Efficacy and safety of topical cysteamine in corneal cystinosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2020; 1: S0002-9394(20)30418-9.
17. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101.
18. Huerva V, Velasco A, Sánchez MC, Mateo AJ, Matías-Guiu X. Lattice corneal dystrophy type II: clinical, pathologic, and molecular study in a Spanish family. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17(3): 424-9.
19. Huerva V, Soldevila J, Matias-Guiu X. Recurrent Amyloid Material in Grafts Used in Patients with Lattice Corneal Dystrophy 2 (Meretoja's Syndrome). *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014; 3(3): 99-100.
20. Yazdanyar A, Rizzuti AE, Mechel E, Denisova K, Lazzaro DR. Gout Keratitis: A Case of Peripheral Ulcerative Keratitis Secondary to Gout with a Review of the Literature. *Cornea*. 2018; 37(3): 379-381.
21. Goel S, Sahay P, Maharana PK, Titiyal JS. Ocular manifestations of Wilson's disease. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 6; 12(3): e229662. doi: 10.1136/bcr-2019-229662.
22. Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis* 2017; 21(4): 755-767.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. En la queratopatía de la Diabetes Mellitus:

- a) La Diabetes Mellitus no puede provocar una queratopaita crónica.
- b) Además de la alteración nerviosa puede aparecer otros cambios corneales.
- c) La membrana basal puede estar alterada.
- d) Los cambios en la membrana basal son patognomicos.
- e) No se afecta el endotelio.

2. Con respecto a las Mucopolisacaridosis (MPS)

- a) Son de herencia autosómico dominante.
- b) La enfermedad de Hunter es de herencia autosómico recesiva.
- c) La MPS IX es la que mas precoz muestra las alteraciones corneales.
- d) La encima deficiente en la enfermedad de Hurler es la α -L-Iduronidasa.
- e) En la enfermedad de Morquio las opacidades comienzan en al periferia corneal.

3. Patología de las liproteínas

- a) El arco corneal periférico es patognomico de las hiperlipoproteinemias.
- b) La presencia de este arco en jóvenes menores de 50 años se considera de riesco cardiovascular.
- c) Los depósitos corneales en las hipoliproteinemias aparecen a partir de la quinta decada.
- d) En la enfermedad en ojo de pez son menores las manifestaciones sistémicas.
- e) La enfermedad de Tangier no suele mostar arco corneal.

4. Esfingolipidosis

- a) La enfermedad de Fabry es de herencia autosómico recesiva.
- b) Clínicamente aparecen líneas como espirales o bigotes de gato a nivel subepitelial.
- c) Las alteraciones son más visibles en la parte superior de la cornea.
- d) El tratamiento de la enfermedad de Fabry consiste en la administración del encima α -galactosidasa.
- e) Las manifestaciones siempre son evidentes en los hemicietos.

5. Alteración del metabolismo de los amino-ácidos

- a) La administración de cisteamina no mejora el cuadro corneal en la cistinosis.
- b) En la cistinosis, los cristales se depositan preferentemente en el centro de la cornea.
- c) La aparición de pseudodendritas es típico de la Tirosinemia.
- d) En la alcaptonuria pueden aparecer depósitos pigmentarios periféricos.
- e) La tirosinemia tipo I se describe con más frecuencia en niños de ascendencia franco-canadiense.

6. Amiloidosis

- a) El amiloide se deposita subBowman.
- b) El amiloide puede volverse a depositar tras un nuevo trasplante de cornea.
- c) En amiloidosis secundarias a enfermedades crónicas no se afecta la cornea.
- d) Las amiloidosis primarias sistémicas de carácter familiar no afectan a la cornea.
- e) En la Distrofia Reticular tipo 2 no existe afectación sistémica.

7. Otras metabolopatías

- a) En la gota puede aparecer depósitos finos en el centro de la cornea.
- b) Los adelgazamientos son la manifestación corneal de la alteración de las porfirinas.
- c) La enfermedad de Wilson es una enfermedad ligada al sexo.
- d) La queratopatía en banda puede aparecer en la patología del calcio y fosfatos.
- e) La hemocromatosis cursa frecuentemente con depósitos corneales.