

La Clasificación IC3D de Las Distrofias Corneales

Jayne S. Weiss, MD,*† H. U. Møller, MD, PhD,‡ Walter Lisch, MD,§ Shigeru Kinoshita, MD,¶
 Anthony J. Aldave, MD,|| Michael W. Belin, MD,** Tero Kivelä, MD, FEBO,†† Massimo Busin, MD,‡‡
 Francis L. Munier, MD,§§ Berthold Seitz, MD,¶¶ John Sutphin, MD,||| Cecilie Bredrup, MD,**
 Mark J. Mannis, MD,††† Christopher J. Rapuano, MD,‡‡‡ Gabriel Van Rij, MD,§§§
 Eung Kweon Kim, MD, PhD,¶¶¶ y Gordon K. Klintworth, MD, PhDkkk|||

Antecedentes: Los estudios genéticos modernos han demostrado las limitaciones de la clasificación tradicional de las distrofias corneales basada en el fenotipo. Las alteraciones aparecidas en diferentes genes pueden dar lugar a un solo fenotipo mientras que defectos diferentes en un solo gen pueden originar diferentes fenotipos. Algunas alteraciones previamente denominadas “distrofias corneales” no se asocian con una base genética.

Objetivo: El objetivo de este estudio es desarrollar un nuevo sistema de clasificación de las distrofias corneales que integre la información actualizada acerca de la descripción fenotípica, del examen anatomopatológico y del análisis genético.

Métodos: El Comité Internacional de Clasificación de las Distrofias Corneales (IC3D) nació con la finalidad de diseñar una nomenclatura funcional y precisa.

Resultados: Esta clasificación anatómica clasifica las distrofias de acuerdo a la parte de la córnea que se encuentra más afectada. Cada distrofia se corresponde con una plantilla que resume la información genética, clínica y anatomopatológica que le corresponde. Se le asigna un número de categoría de 1 a 4 que refleja el nivel de evidencia que apoya la existencia de una determinada distrofia. Las distrofias mejor definidas se corresponden con la categoría 1, una distrofia corneal bien definida en la cual se realiza el mapeo y la identificación de un gen y se estudian las mutaciones específicas, y las peor definidas pertenecen a la categoría 4 (una sospecha de distrofia en la cual la evidencia genética y clínica no es convincente). La nomenclatura puede actualizarse con el tiempo a medida que se vaya disponiendo de nueva información referente a la distrofia.

Conclusiones: La clasificación IC3D de distrofias corneales es un nuevo sistema de clasificación que incorpora muchos aspectos de las definiciones tradicionales de las distrofias corneales con la nueva información genética, clínica y anatomopatológica. Las plantillas estandarizadas proporcionan información clave que incluye un nivel de evidencia acerca de la situación de un proceso como distrofia corneal. El sistema es sencillo de usar y actualizable y puede descargarse de la página web www.corneasociety.org/ic3d.

Palabras Clave: distrofia corneal, enfermedad corneal hereditaria, enfermedad corneal genética, histopatología corneal, gen, mutación,

referencia clave, epónimo, distrofia de la membrana basal epitelial, distrofia erosión epitelial recidivante, distrofia corneal subepitelial mucinosa, distrofia corneal de Meesmann, distrofia corneal epitelial de Lisch, distrofia corneal gelatinosa en gota, distrofia corneal de Grayson-Wilbrandt, distrofia corneal lattice, distrofia corneal lattice gelsolina, distrofia corneal granular de tipos 1 y 2, distrofia corneal de Avellino, distrofia corneal de Reis-Bückler, distrofia corneal de Thiel-Behnke, distrofia corneal macular, distrofia corneal de Schnyder, distrofia corneal cristalina de Schnyder, distrofia corneal congénita estromal, distrofia corneal moteada, distrofia corneal posterior amorfa, distrofia corneal central nubosa de François, distrofia corneal pre-Descemet, distrofia corneal endotelial de Fuchs, distrofia corneal posterior polimorfa distrofia corneal endotelial congénita hereditaria de tipo 1 y 2, distrofia corneal endotelial ligada al cromosoma X.

(*Córnea* 2008;27(Supl. 2):S43–S83)

HISTORIA

La palabra distrofia deriva del griego (dys: malo, difícil; trophe: nutrición)¹ y fue introducida en la literatura médica por Wilhelm Erb (1840–1921) en 1884, describiendo una enfermedad muscular.² En 1890 Arthur Groenouw (1862–1945) publicó su artículo clásico en el que describía dos pacientes con nódulos corneales (“noduli corneae”), uno de ellos con una distrofia corneal granular y el otro con una distrofia corneal macular.³ Simultáneamente Biber publicaba su tesis sobre la distrofia corneal en lattice.⁴

En aquella era pre-lámpara de hendidura, el alcance del examen de la córnea era muy limitado. Pero aunque inicialmente Groenouw no apreciaba las diferencias entre las distrofias corneales granular o macular ni reconocía su predisposición familiar, ambas enfermedades terminaron siendo conocidas como distrofias corneales.⁵ Fuchs⁶ empleó el término distrofia para referirse a una enfermedad oftalmológica y postuló que los tejidos distróficos eran el resultado de una falta de nutrición, hormonas, riego sanguíneo e inervación. Uthoff⁷ y posteriormente Yoshida⁸ mantuvieron dicho término en sus trabajos.

DEFINICIÓN DE DISTROFIA CORNEAL

Pese a las muchas definiciones existentes en la literatura del término “distrofia”¹, la expresión se emplea sobre todo para describir una enfermedad hereditaria que afecta a las células, a los tejidos o a los órganos, de forma aislada o en

Reimpresiones: The Cornea Society, 4000 Legato Road, Suite 700, Fairfax, VA 22033 (info@corneasociety.org)
 Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

combinación. En oftalmología el término distrofia corneal se ha utilizado para referirse a un grupo de enfermedades corneales hereditarias que son típicamente bilaterales, simétricas, lentamente progresivas y que no guardan relación con factores ambientales o sistémicos.⁹ El aumento de la información disponible ha permitido diferenciar excepciones a esta definición. Así, la mayoría de los pacientes con una distrofia de la membrana basal no tienen un patrón hereditario, y algunos pacientes con distrofia corneal posterior polimorfa pueden presentar sólo alteraciones unilaterales. En la distrofia macular los niveles de keratan sulfato sérico antigénico se correlacionan con los inmunofenotipos de la enfermedad, lo cual sugiere que las anomalías sistémicas guardan relación con el desarrollo de las alteraciones corneales características. De igual modo hay una serie de procesos corneales hereditarios bilaterales como la córnea plana que no han llegado a ser clasificados tradicionalmente entre las distrofias corneales y que se pueden acomodar de forma alternativa entre las queratopatías congénitas.

En consecuencia, la experiencia ha demostrado que la separación de entidades en la categoría de distrofias corneales puede tener un sentido histórico más que práctico. No hay consenso respecto a la definición precisa de distrofia corneal, pero de acuerdo con la tradición hemos elegido tratar en primer lugar las entidades previamente conocidas como distrofias corneales.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE LAS DISTROFIAS CORNEALES

Bücklers,¹⁰ cuyo nombre se añadió posteriormente a la distrofia corneal de Reis-Bücklers (RBCD), publicó la primera clasificación de las distrofias corneales cuando describió las diferencias entre las distrofias corneales granular, lattice, y macular. Aunque las distrofias pueden clasificarse de acuerdo con un patrón genético, de gravedad, histopatológico o bioquímico, la clasificación más ampliamente extendida es la anatómica.⁹ Las distrofias se clasifican típicamente de acuerdo a la capa corneal afectada, lo que las divide en epiteliales, subepiteliales, de la capa de Bowman, estromales, de la membrana de Descemet y endoteliales.¹¹⁻¹⁴

Defectos de la Clasificación de las Distrofias Corneales

La revisión crítica de la bibliografía sobre las distrofias corneales revela múltiples errores e ideas equivocadas. Por ejemplo, muchas publicaciones enfatizan la necesidad de demostrar la presencia de cristales estromales para llegar al diagnóstico de la distrofia corneal de Schnyder (SCD).^{15,16} Sin embargo, el estudio de grandes pedigrís de pacientes con SCD demuestra que tan sólo el 50% de los pacientes afectados llegan a tener cristales corneales.¹⁷ Las publicaciones de las últimas décadas enfatizaron erróneamente que los cristales eran necesarios para su diagnóstico.¹⁸ La consecuencia directa es que el diagnóstico se puede retrasar décadas en aquellos pacientes de SCD que carecen de cristales estromales.¹⁷ Una vez que estos errores se establecen en los libros de texto es extremadamente difícil purgar la información incorrecta acerca de las enfermedades poco frecuentes. Así se

perpetúan muchos mitos porque pocos oftalmólogos han llegado a ver un número suficiente de casos de las distrofias corneales menos frecuentes. Otro inconveniente de la literatura es la tendencia a poner demasiado énfasis en una observación nueva o poco frecuente en lugar de esperar al análisis completo de una nueva enfermedad. Por ejemplo, algunos de los primeros artículos que describieron la ultraestructura de RBCD habían analizado en realidad tejidos de pacientes con una distrofia corneal de Thiel-Behnke (TBCD).¹⁹ En una publicación la entidad conocida como RBCD fue “rebautizada” como una variante poco frecuente de distrofia granular.^{20,21} Estas faltas de coherencia de la literatura han confundido nuestra comprensión de los hallazgos precisos de las distrofias corneales específicas.

¿EXISTEN REALMENTE TODAS LAS DISTROFIAS CORNEALES?

Antes de los años 70 las nuevas distrofias corneales se identificaban y caracterizaban exclusivamente por su aspecto clínico, con la ayuda en ocasiones de histopatología de microscopía óptica. En ocasiones la descripción de una distrofia se basaba en los datos de una sola familia.^{22,23} En otros casos una distrofia nueva era clasificada por error como variante de otra ya conocida. Durante años la distrofia de Waardenburg y Jonkers²⁴ apareció en las referencias y en los libros de texto. En realidad estos pacientes presentaban una distrofia corneal de Thiel-Behnke.^{25,26}

A menudo es imposible confirmar o excluir todas las distrofias corneales que se han abierto paso hasta los libros de texto como entidades independientes. Además, los errores iniciales han persistido mucho después de que se resolvieran. Por ejemplo, ¿qué fue lo que Reis y Bücklers vieron en realidad cuando describieron lo que ahora se conoce como distrofia de Reis-Bücklers?^{22,23} El pedigrí original se ha perdido para el seguimiento y su descripción clínica tan sólo esboza los signos y síntomas específicos. Sin embargo aún presumimos que la entidad que describieron probablemente fuera lo que ahora se conoce como distrofia de Reis-Bücklers (RBCD), aunque los pacientes originales probablemente tuvieran lo que ahora se llama TBCD.

Antes de que Thiel y Behnke describieran la distrofia en panal en 1967,²⁵ e incluso después de esta descripción, los pacientes con esta distrofia eran clasificados como ejemplos de RBCD.¹⁹ Llevó más de³⁰ años que la literatura separara estas dos distrofias.

Por otro lado Grayson y Wilbrandt²⁷ describieron una familia con una distrofia de la capa de Bowman que inicialmente consideraron RBCD aunque carecía de evidencia suficiente para determinar con precisión si los hallazgos específicos de la distrofia de Grayson-Wilbrandt (GWCD), apuntaban a una entidad independiente o a una variante de la misma distrofia de la capa de Bowman.

Aunque la publicación original sobre la distrofia central nubosa de François²⁸ describe una opacificación corneal hereditaria, ha habido sólo unas pocas publicaciones más que describieran una familia entera con esta enfermedad.^{29,30} Ambos artículos se escribieron antes de que se dispusiera de genotipado, por lo que carecemos de información genética. La

distrofia corneal central nubosa de François es clínicamente indistinguible de la forma degenerativa shagreen posterior en piel de cocodrilo.³¹ No se puede determinar si las publicaciones previas que describían un paciente con una distrofia corneal central nubosa de François describían en realidad pacientes con un shagreen posterior en piel de cocodrilo.³² A falta de nuevos pedigrís afectados confirmando el patrón de herencia, es posible que la distrofia corneal central nubosa de François y el shagreen posterior en piel de cocodrilo sean la misma entidad. Sin genotipado puede resultar imposible determinar si las distrofias poco frecuentes o recién descritas son en realidad nuevas enfermedades o representan variaciones fenotípicas de entidades ya descritas.

GENÉTICA

El desarrollo de los estudios genotípicos ha revolucionado nuestro conocimiento de las distrofias corneales y aclarado las imprecisiones en la nomenclatura de las distrofias. La caracterización genética de las distrofias corneales ha revelado tanto heterogeneidad genética, es decir, que diferentes genes (KRT3 and KRT12) pueden causar un solo fenotipo de distrofia corneal (distrofia de Meesmann), como fenotípica con un solo gen (TGFBI) dando lugar a diferentes alelos fenotípicos de distrofia (RBCD, TBCD, granular tipo 1, granular tipo 2, y lattice tipo 1). Consecuentemente, la mejor comprensión de las distrofias ha dejado anticuada la clasificación fenotípica.

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS DISTROFIAS CORNEALES

La base de conocimientos ha crecido exponencialmente desde las primeras descripciones de las distrofias corneales granular, macular y lattice hace más de un siglo. No sólo ha perdido importancia el término “distrofia”, sino que también el nombre distintivo de muchas de las distrofias individuales ha perdido significado. La base del sistema de nomenclatura parece ser más histórico que científico. Al asumir el sistema de clasificación las implicaciones históricas, se ha propuesto que sean clasificadas “bajo la rúbrica de las enfermedades corneales hereditarias”, aunque reconociendo que “la designación popular de distrofia corneal probablemente se siga manteniendo”.³³

RECLASIFICACIÓN DE LA NOMENCLATURA EN OTRAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

La Oftalmología no es el único campo médico que ha descubierto que la nomenclatura de algunas enfermedades se ha quedado obsoleta. Los rápidos avances del estudio genético han desafiado la nomenclatura de otras enfermedades en otras especialidades. Algunas especialidades han recogido el guante diseñando nuevos sistemas de nomenclatura. En 2001 la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica publicó un artículo proponiendo una nueva clasificación de la alergia tras discutirla con “muchos pediatras europeos durante muchos años”.³⁴ Uno de los autores escribió que “había reunido un panel de referencia de pediatras de las diferentes

subespecialidades y que a intervalos les preguntaba su opinión sobre la propuesta”. Los artículos posteriores en este campo subrayaban la importancia de la nomenclatura en la atopía, la enfermedad atópica y la alergia en la clasificación de la enfermedad específica de cada paciente y para dirigir los tratamientos futuros.³⁵ La desconexión entre el lenguaje de científicos básicos y el lenguaje de los clínicos también ha presentado cambios en la nomenclatura de las distrofias musculares. Dubovitz³⁶ escribió acerca de su preocupación respecto a “un problema en el campo de los tratamientos para la distrofia muscular, derivado de una nomenclatura inapropiada”, es decir “que tiene un efecto negativo en todo el campo”. Klein escribió que “desde una perspectiva histórica, ha habido dos eras doradas que han conformado los esquemas de clasificación actuales y en desarrollo: 1.- la definición de las entidades clinicopatológicas al principio del siglo XX, y 2.- la aplicación de la neurogenética molecular en los últimos 10–15 años”. Concluyó que los inconvenientes de la clasificación actual derivan no sólo de la naturaleza compleja de estas enfermedades, sino también que “los esquemas de clasificación modernos se basan en criterios clínicos, patológicos y genético/moleculares en un intento de integrar los tres niveles” y aunque “las clasificaciones genéticas se utilicen ahora ampliamente, el diagnóstico clínico experto sigue siendo un paso importante en el diagnóstico y la clasificación correctos”.³⁷ El autor proponía esquemas de clasificación basados en rasgos clínicos, genéticos y de mecanismos moleculares o funciones proteicas.

LA FORMACIÓN DEL COMITÉ INTERNACIONAL PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFIAS CORNEALES (IC3D)

En Abril de 2005, durante la reunión del World Congress meeting, la sesión sobre distrofias corneales concluyó que los problemas de nomenclatura no sólo no eran adecuados para SCD sino también para otras distrofias. Esa misma tarde, J.S.W. se acercó a otros miembros de la Dirección de la Cornea Society para solicitar su apoyo en la creación de un comité internacional para revisar la nomenclatura de las distrofias corneales. El objetivo era reclutar un panel internacional de expertos mundiales interesados que poseyeran una experiencia de primera mano en los hallazgos clínicos, genéticos e histopatológicos de todas las distrofias corneales. De este modo se podría re evaluar la literatura existente de forma crítica con el fin de destilar los hechos, y poder reconocer y extirpar la información errónea o imprecisa. Con el apoyo del Presidente de la Cornea Society (M.W.B.) se entró en contacto con distintas sociedades oftalmológicas internacionales de los 5 continentes para reclutar especialistas en córnea, patólogos oculares, y genetistas unidos en este esfuerzo de cooperación. El Comité Internacional para la Clasificación de las Distrofias Corneales (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies, IC3D) se reunió por primera vez en Chicago en Octubre de 2005 con motivo de la asamblea de la American Academy of Ophthalmology, que fue seguida de otras reuniones en Sao Paulo en Febrero de 2006 en el World Ophthalmology Congress, en Ft. Lauderdale en Mayo de 2006 en la

Association for Research in Vision and Ophthalmology, en Las Vegas en Octubre de 2006 en la American Academy of Ophthalmology, y en San Diego en Abril de 2007 en la asociación de cirujanos de cataratas y refractivos. Durante este tiempo, miles de correos electrónicos permitieron discutir on line los avances del proyecto.

CARACTERÍSTICAS DE LA NUEVA NOMENCLATURA

En la reunión inicial el grupo discutió cuáles serían las características necesarias de la nueva nomenclatura que definitivamente la harían más precisa, más informativa y al mismo tiempo fueran fáciles de utilizar de modo que pudieran reemplazar la nomenclatura que había estado en uso durante más de un siglo – una tarea gigantesca, sobre cuyo éxito sólo sabremos con el paso de los años. La nueva nomenclatura debería reflejar los conocimientos actuales clínicos, patológicos y genéticos, ser fácilmente adaptable a los avances en la comprensión derivados de los continuos descubrimientos de nuevos genes y mutaciones, y por motivos de facilidad de uso, guardar relación con la vieja nomenclatura.

LAS PLANTILLAS DE LA IC3D

Se acometió el desarrollo de una serie de plantillas que permitieran encajar la información precisa y actualizada sobre cada distrofia y facilitar el desarrollo y mantenimiento de una nomenclatura revisada. Cada plantilla era un breve resumen actualizado de la información genética, clínica y patológica sobre la enfermedad e incluía imágenes clínicas representativas. Esta aproximación también ofrecía la oportunidad de corregir y enmendar los errores de la literatura. Todos los miembros del comité, y en especial aquéllos que tenían experiencia con una distrofia en especial, revisaban la información publicada. Pese a que hubo alguna distrofia respecto a la cual ninguno de los miembros poseía una experiencia directa, tales distrofias eran extremadamente infrecuentes y en ocasiones sólo había una referencia a ellas en la literatura. Se consideró por tanto que el proceso fue muy eficaz.

CLASIFICACIÓN Y EVOLUCIÓN DE UNA DISTROFIA CORNEAL

El mayor desafío para el comité fue cómo diseñar una clasificación lo suficientemente flexible como para permitir la expansión del conocimiento procedente de otras fuentes, incluyendo el estudio genético. La evidencia de la existencia de una distrofia corneal comienza con la identificación de un fenotipo clínico y puede proseguir con la caracterización de la mutación del gen responsable. Cuando se describe una distrofia corneal por primera vez, suele haber una cadena de acontecimientos predecible. Inicialmente la entidad se identifica y se caracteriza clínicamente. En aquellas afecciones corneales que suponen un deterioro de la visión lo suficientemente importante como para necesitar una queratoplastia, el estudio de los tejidos extraídos permite establecer las diferentes entidades clínico patológicas. Incluso a falta del

estudio patológico, la siguiente fase implica estudios de linkage genético que permiten un mapeo del locus cromosómico afectado en la enfermedad, especialmente si la enfermedad posee un patrón de herencia mendeliano simple. Esta tarea es mucho más tediosa y requiere más tiempo si se afecta más de un gen o hay una interacción entre la genética y los factores ambientales. El mapeo genético viene finalmente seguido de la identificación del gen responsable y de las mutaciones responsables de las diferentes formas fenotípicas de la enfermedad. A largo plazo la identificación del producto del gen proporcionará una mejor comprensión del mecanismo de la enfermedad y permitirá ofrecer algunas opciones terapéuticas. El comité IC3D desarrolló una serie de categorías descriptivas para indicar el nivel de evidencia que refuerza la existencia de una posible distrofia corneal:

Categorías

Categoría 1: Una distrofia corneal bien definida en la cual el gen responsable ha sido mapeado e identificado y se conocen las mutaciones específicas.

Categoría 2: Una distrofia corneal bien definida en la cual el gen responsable ha sido mapeado hasta 1 o más loci cromosómicos específicos, pero aún no se ha identificado el gen.

Categoría 3: Una distrofia corneal bien definida en la cual aún no se ha mapeado el gen responsable.

Categoría 4: Se reserva esta categoría para las distrofias de nueva descripción o para formas ya conocidas en las cuales no hay suficiente evidencia de que se trate de entidades diferenciadas.

La categoría asignada a una distrofia corneal específica puede variar con el tiempo a medida que se adquieren nuevos conocimientos sobre ellas. A largo plazo todas las distrofias corneales válidas deberían llegar a la categoría 1; la distrofia corneal macular es un ejemplo de distrofia corneal de categoría 1. Por otro lado, con el tiempo y nueva información, puede ocurrir que algunas entidades de la categoría 4 resulten no ser enfermedades diferenciadas y se eliminen. Por ejemplo, la distrofia corneal central discoide³⁸ (CDCD), una distrofia corneal de la categoría 4 ha resultado ser fenotípicamente idéntica a SCD sin cristales. En consecuencia el comité IC3D continuó revisando un case report de CDCD para determinar si se trataba de una distrofia diferenciada o una variante de SCD. Cuando se identificó el gen causante de SCD (UBIAD1),^{39,40} se realizó el estudio genético del probando con CDCD, que mostró una única mutación en el gen UBIAD1 (correspondencia personal con J.S.W.), que no fue detectada en 100 sujetos de control. Con una mutación en el gen UBIAD1 y un estudio patológico que demostró la presencia de vacuolas estromales en relación con lípidos disueltos, parece que CDCD es en realidad SCD. Así se eliminó esta distrofia de la categoría 4 y se re clasificó como SCD. Este caso ilustra con claridad la importancia y la utilidad de la nueva clasificación. Si una entidad se clasifica inicialmente en la categoría 4, la nueva información permitirá determinar si se trata de una nueva entidad o si es una variante de una enfermedad ya descrita.

EL NUEVO SISTEMA DE CLASIFICACION

El sistema de clasificación de distrofia corneal que proponemos tiene una base anatómica de forma que las distrofias se clasifican según la capa predominantemente afectada (www.corneasociety.org/ic3d). Así pueden ser epiteliales y subepiteliales, de la capa de Bowman, estromales o de la membrana de Descemet y del endotelio. La mayoría de los nombres de las distrofias son idénticos se parecen a la nomenclatura actual. Sin embargo, las distrofias con una base genética común, es decir, las distrofias TGFBI se han agrupado.

Cada plantilla proporciona los rasgos clave genéticos, clínicos y patológicos que son característicos de esa distrofia. A cada una se le asigna una categoría de nivel de evidencia 1, 2, 3 ó 4, dependiendo de la información disponible sobre ella. En el Apéndice se incluye una descripción más detallada de las mutaciones genéticas.

REFERENCIAS

- Warburg M, Møller HU. Dystrophy: a revised definition. *J Med Genet.* 1989;26:769–771.
- Erb W. Ueber die "juvenile Form" der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen der sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln. *Dtsch Arch Klin Med.* 1884;34:467–519.
- Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd.* 1890;21:281–289.
- Biber H. Ueber einige seltene Hornhauterkrankungen: die oberflächliche gitrige Keratitis [Inaugural dissertation]. A Diggelmann Zürich, ed; 1890.
- Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1991; 69(suppl 198):1–40.
- Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1910;76:478–508.
- Uthoff W. Ein Fall von doppelseitiger zentraler, punktförmiger, sup epithelialer knötchenförmiger Keratitis, Groenouw mit anatomischem Befunde. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1915;54:377–383.
- Yoshida Y. Über eine neue Art der Dystrophia corneae mit histologischem Befunde. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1924;114:91–100.
- American Academy of Ophthalmology. External diseases and cornea. In: Sutphin JE, ed. *Basic and Clinical Sciences Course 2007–2008*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2007:305–329.
- Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1938;Beiheft 3:1–135.
- Duke-Elder S, Leigh AG. Corneal dystrophies. In: Duke-Elder S, ed. *System of Ophthalmology*. Vol 8. Part 2. London, England: Kimpton; 1965:864–867.
- Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol.* 1978;23:71–122.
- Klein D, Franceschetti A. Heredo-familiäre Hornhautdystrophie. In: Becker PD, ed. *Humangenetik*. Vol 4. Stuttgart, Germany: Georg Thieme; 1964:80–81.
- Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies—current status. *Front Biosci.* 2003;8:687–713.
- Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea.* 1992;11:93–100.
- Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology.* 1996;103:465–473.
- Weiss JS. Visual morbidity in 34 families with Schnyder's crystalline corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:616–648.
- McCarthy MM, Innis S, Dubord P, et al. Panstromal Schnyder corneal dystrophy. A clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. *Ophthalmology.* 1994;101:895–901.
- Kanai A, Kaufman HE, Polack FM. Electron microscopic study of Reis-Bücklers dystrophy. *Ann Ophthalmol.* 1973;5:953–962.
- Haddad R, Font RL, Fine BS. Unusual superficial variant of granular dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:213–218.

- Møller HU. Interfamilial variability and intra-familial similarities of granular corneal dystrophy Groenouw type I with respect to biomicroscopical appearance and symptomatology. *Acta Ophthalmol.* 1989;67:669–677.
- Reis W. Familiäre, fleckige Hornhautentartung. *Dtsch Med Wochenschr.* 1917;43:575.
- Bücklers M. Über eine weitere familiäre Hornhautdystrophie (Reis). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1949;114:386–397.
- Waardenburg PJ, Jonkers GH. A specific type of dominant progressive dystrophy of the cornea, developing after birth. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1961;39:919–923.
- Thiel H-J, Behnke H. Eine bisher unbekannt subepitheliale hereditäre Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1967;150:862–874.
- Wittebol-Post D, Van Schooneveld MJ, Pels E. The corneal dystrophy of Waardenburg and Jonkers. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989;10:249–255.
- Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). *Am J Ophthalmol.* 1966;61:345–349.
- François J. Une nouvelle dystrophie hérédito-familiale de la cornée. *J Genet Hum.* 1956;5:189–196.
- Strachan IM. Cloudy central corneal dystrophy of François. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:192–194.
- Bramsen T, Ehlers N, Baggesen LH. Central cloudy corneal dystrophy of François. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1976;54:221–226.
- Meyer JC, Quantock AJ, Thonar EJ, et al. Characterization of a central corneal cloudiness sharing features of posterior crocodile shagreen and central cloud dystrophy of François. *Cornea.* 1996;15:347–354.
- Karp CL, Scott IU, Green WR, et al. Central cloudy corneal dystrophy of François. A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1058–1062.
- Klintworth GK. Genetic disorders of the cornea: from research to practical diagnostic testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33:231–232.
- Johansson G, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813–824.
- Dreborg S. The implications of nomenclature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:S83–S85.
- Dubovitz V. Current and future therapy in muscular dystrophy; need for a common language between basic scientists and clinicians. *Acta Myol.* 2004;23:V–IX.
- Klein C. Movement disorders: classification. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28:425–439.
- Aldave AJ, Edward DP, Park AJ, et al. Central discoid corneal dystrophy. *Cornea.* 2002; 21:739–744.
- Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the *UBIAD1* gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5007–5012.
- Orr A, Sube MP, Marcadier, et al. Mutations in the *UBIAD1* gene encoding a potential prenyltransferase are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE.* 2007;2:e685.

LA CLASIFICACIÓN IC3D (C= CATEGORÍA)

Distrofias Epiteliales y Subepiteliales

- Distrofias de la membrana basal del epitelio (EBMD)—mayoritariamente degenerativas, algunas C1.
- Distrofia con erosión epitelial recurrente (ERED) C4, (Variante Smolandiensis) C3.
- Distrofia corneal subepitelial mucinosa (SMCD) C4.
- Mutación en los genes de la queratina: Distrofia corneal de Meesmann (MECD) C1.
- Distrofia corneal epitelial de Lisch (LECD) C2.
- Distrofia corneal gelatinosa en gotas (GDL) C1.

Distrofias de La Capa de Bowman

- Distrofia corneal de Reis-Bücklers (RBCD) — Distrofia corneal granular tipo 3 C1.
- Distrofia corneal de Thiel-Behnke (TBCD) C1, posible variante C2.
- Distrofia corneal de Grayson –Wilbrandt (GWCD) C4.

Distrofias Estromales

1. Distrofias corneales TGFBI.
 - A. Distrofia corneal lattice.
 - a. Distrofia corneal lattice, tipo TGFBI (LCD): Distrofia corneal lattice clásica (LCD1) C1, variantes (III, IIIA, I/IIIA, y IV) son C1.
 - b. Distrofia corneal lattice de tipo gelsolin (LCD2) C1 (no es una auténtica distrofia corneal pero se incluye aquí por facilitar el diagnóstico diferencial).
 - B. Distrofia corneal granular C1.
 - a. Distrofia corneal granular, tipo 1 (clásica) (GCD1) C1.
 - b. Distrofia corneal granular, tipo 2 (granular-lattice) (GCD2) C1.
2. Distrofia corneal macular (MCD) C1.
3. Distrofia corneal de Schnyder (SCD) C1.
4. Distrofia corneal estromal congénita (CSCD) C1.
5. Distrofia corneal moteada (FCD) C1.
6. Distrofia corneal posterior amorfa (PACD) C3.
7. Distrofia corneal central nubosa de François (CCDF) C4.
8. Distrofia corneal pre Descemet (PDCD) C4.

Distrofias de La Membrana de Descemet y Endotelio

1. Distrofia corneal endotelial de Fuchs (FECD) C1, C2, o C3.
2. Distrofia corneal posterior polimorfa (PPCD) C1 o C2.
3. Distrofia corneal endotelial congénita hereditaria 1 (CHED1) C2.
4. Distrofia corneal endotelial congénita hereditaria 2 (CHED2) C1.
5. Distrofia corneal endotelial ligada a X (XECD) C2.

DISTROFIAS EPITELIALES Y SUBEPITELIALES

Distrofia de la membrana basal epitelial (EBMD) MIM #121820.

Nombres alternativos, epónimos:

Distrofia mapa punto huella.

Distrofia epitelial microquística de Cogan.

Distrofia de la membrana basal anterior.

Herencia

La mayoría no tienen un patrón hereditario documentado. Se considera que muchos son degenerativos o postraumáticos. Se han comunicado casos familiares.

Locus Genético

5q31.

Gen

TGFBI en algún caso.

Inicio

Presente en la vida adulta, rara vez en niños.

Signos (Fig. 1)

Mapas: islas irregulares de epitelio engrosado, gris, turbio con bordes dentados circunscritos que afecta predominantemente la córnea central o paracentral. Aislada o asociada a otros signos.

Puntos (Cogan): Opacidades irregulares redondeadas, ovaladas o en forma de coma, que no tiñen y de color grisáceo. Se agrupan como archipiélagos en la córnea central y típicamente se asocian a otros signos, en especial a los mapas.

Huella: líneas paralelas, curvadas, habitualmente paracentrales, visibles sobre todo con retroiluminación. Aisladas o combinadas con otros signos, en especial mapas.

Patrón en ampolla (Bron): Patrón subepitelial en forma de cristal esmerilado, que se visualiza mejor a la retroiluminación, aislado o asociado a otros signos.

La mala adherencia de las células epiteliales basales al material anormal de la lámina basal parece ser el responsable de las erosiones recurrentes.

TABLA 1. La Clasificación IC3D —Abreviaturas y Número De Herencia Mendeliana (MIM)

Distrofia de la membrana basal epitelial	EBMD	EBMD	121820
Distrofia erosión epitelial recurrente	No	ERED	122400
Distrofia corneal subepitelial mucinosa	No	SMCD	No
Distrofia corneal Meesmann	No	MECD	122100
Distrofia corneal epitelial de Lisch	No	LECD	No
Distrofia corneal gelatinosa en gotas, GDLD	CDGDL	GDL	204870
Distrofia corneal Reis-Bücklers, CDB1, CDRB	RBCD	RBCD	608470
Distrofia corneal Thiel-Behnke CD CDB2,	CDTB	TBCD	602082
Distrofia corneal Grayson -Wilbrandt	No	GWCD	No
Distrofia corneal Clásica Lattice CD	CDL1	LCD1	122200
Distrofia corneal Lattice, tipo Meretoja	No	LCD2	105120
Distrofia corneal Granular, tipo 1	CGDD1	GCD1	121900
Distrofia corneal Granular CD, tipo 2 (granular-lattice)	CDA, ACD	GCD2	607541
Distrofia corneal macular	MCDC1	MCD	217800
Distrofia corneal Schnyder	No	SCD	121800
Distrofia corneal congénita estromal	CSCD	CSCD	610048
Distrofia corneal moteada	No	FCD	121850
Distrofia corneal posterior amorfa	No	PACD	No
Distrofia corneal central nubosa de François	No	CCDF	217600
Distrofia corneal pre-Descemet	No	PDCD	No
Distrofia corneal endotelial de Fuchs	FECD1	FECD	136800
Distrofia corneal posterior polimorfa	PPCD1	PPCD	122000
Distrofia corneal endotelial congénita hereditaria 1	CHED1	CHED1	121700
Distrofia corneal endotelial congénita hereditaria 2	CHED2	CHED2	217700
Distrofia corneal endotelial ligada a X	No	XECD	No

MIM online (McKusick VA et al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)

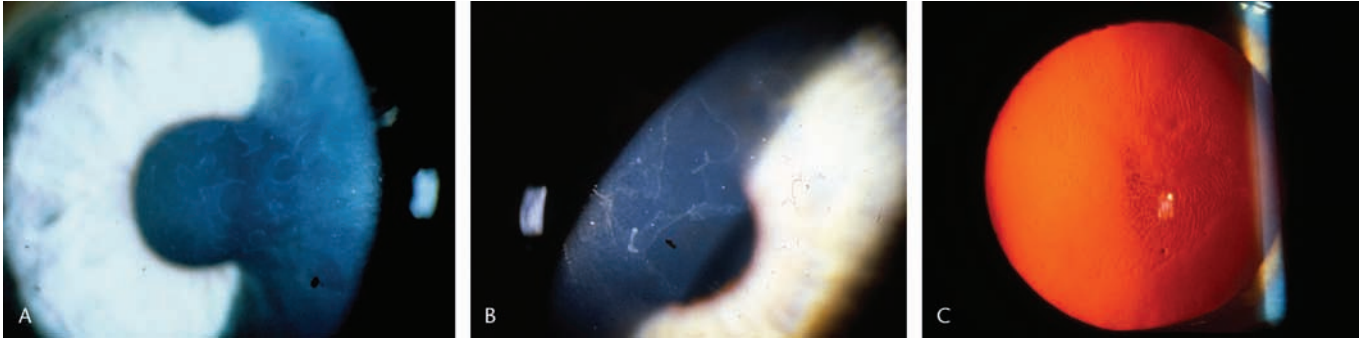


FIGURA 1. Distrofia endotelial de la membrana basal. Cambios tipo mapa. B opacidades intraepiteliales en punto por debajo de figuras en mapa. C líneas de huella a transluminación.

Síntomas

Erosiones asintomáticas o recurrentes con dolor, lagrimeo y visión borrosa. Salvo en el caso del patrón en ampolla, las lesiones en el eje visual pueden causar visión borrosa por el astigmatismo irregular.

Curso

La localización y el grado de patología pueden fluctuar con el tiempo.

Microscopía Óptica

Mapas: Capas de material laminar basal intraepitelial multilamelar.

Huellas: Extensiones intraepiteliales de material de la lámina basal en forma de costillas.

Puntos: Pseudoquistes intraepiteliales con restos de material citoplásmico.

Ampollas: Acúmulos irregulares de material fibrogranular en localización subepitelial.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Mapa: Membrana basal engrosada que se extiende hacia el epitelio en forma de hojas multilamelares de 2 a 6 nm de espesor.

Huella: Sustancia fibrogranular fina añadida a la membrana basal. Las fibrillas tienen unos 17nm de diámetro y el material granular unos 8 nm.

Punto: Pseudoquistes intraepiteliales con restos de células degeneradas con núcleos picnóticos y material citoplásmico.

Ampollas: la superficie anterior de este material forma pequeños montículos que indentan las células basales epiteliales suprayacentes. Puede imitar clínicamente el aspecto de quistes pero estos no aparecen en la microscopía.

Microscopía Confocal

Mapa-huella-punto: Membrana basal intraepitelial que aparece separada de las células epiteliales basales normales.

Configuración en forma de gotas en el epitelio. Estructura anular en el epitelio basal.

Categoría

La mayor parte son esporádicos y pueden ser degenerativos.

Categoría 1 en los menos casos.

REFERENCIAS

- Boutboul S, Black GCM, Moore JE, et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFBI/BIGH3. *Hum Mutat.* 2006;27:553–557.
- Bron AJ, Brown NA. Some superficial corneal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1971;91:13–29.
- Bron AJ, Tripathi RC. Cystic disorders of the corneal epithelium II. Pathogenesis. *Br J Ophthalmol.* 1973;57:361–375.
- Cogan DG, Donaldson DD, Kuwabara T, et al. Microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1964;62:213–225.
- Guerry D. Fingerprint-like lines in the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:724–726.
- Laibson PR, Krachmer JH. Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975;14:397–399.
- Laibson PR. Microcystic corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:488–531.
- Lisch W, Lisch C. Die epitheliale Hornhautbasalmembrandystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1983;183:251–255.
- Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
- Rodrigues MM, Fine BS, Laibson PR, et al. Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:475–482.
- Vogt A. Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges (1. Teil). Berlin, Germany: Springer; 1930:119–121.

Distrofia Erosión Epitelial Recurrente (ERED)

MIM #122400

Nombres Alternativos, Epónimos

Erosión corneal recurrente hereditaria (Franceschetti).

Variantes

Distrofia Smolandiensis.

Herencia

Autosómica dominante.

Locus Genético

Desconocido.

Gen

Desconocido; COL8A2, TGFBI, GSN, KRT3 y KRT12 excluido en la variante Smolandiensis.

Inicio

Primera década.

Signos (Fig. 2)

Las erosiones corneales recurrentes aparecen típicamente a los 4 –6 años de vida, y en ocasiones puede adelantarse hasta los 8 meses. Pueden desencadenarse por traumas mínimos o ser espontáneas. La córnea puede mostrar turbidez subepitelial o ampollas entre los ataques. En la variante Smolandiensis la mitad de los pacientes desarrollan opacidades corneales centrales subepiteliales permanentes únicas o poco abundantes, y pueden aparecer a partir de los 7 años de edad. Varían desde fibrosis subepiteliales hasta nódulos queloides protruyentes.

Síntomas

La mayoría de los pacientes tienen ataques de ojo rojo, fotofobia, epífora y dolor ocular. Algunos tienen sensación de quemazón y refieren sensibilidad ocular durante años. La exposición a la sequedad, al sol, al humo y la falta de sueño pueden precipitar los ataques. En la variante Smolandiensis la cuarta parte de los pacientes llegan a precisar trasplantes corneales hacia los 44 años de edad. Las opacidades reaparecen dentro de los 15 años en la periferia del injerto pero el centro del injerto puede permanecer claro durante muchos años.

Curso

Los ataques suelen declinar en su frecuencia e intensidad y cesar sobre los 50 años. En la variante Smolandiensis las opacidades centrales subepiteliales progresan.

Microscopía Óptica

No hay alteraciones consistentes en la EBMD o en la distrofia de la capa de Bowman en la variante Smolandiensis.

Microscopía Electrónica de Transmisión

No se han comunicado.

Microscopía Confocal

No se han comunicado.

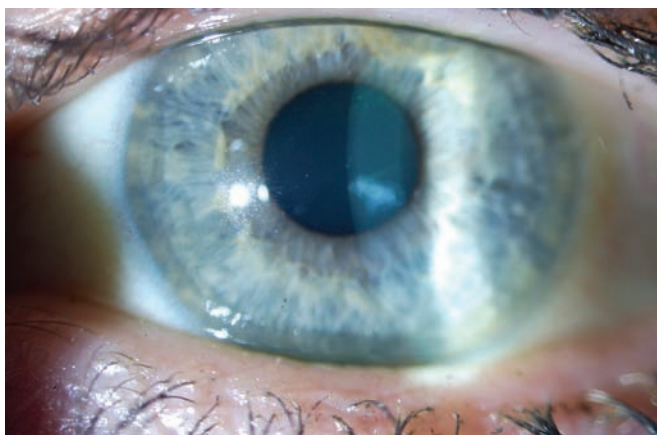


FIGURA 2. Distrofia corneal erosión epitelial recurrente (variante Smolandiensis). El ojo derecho de una mujer de 41 años con una opacificación central de aspecto queloide que aparece en la mitad de los miembros afectados de la familia.

Categoría

4, 3 (variante Smolandiensis).

REFERENCIAS

1. Hammar B, Björck E, Lagerstedt K, et al. A new corneal disease with recurrent erosive episodes and autosomal dominant inheritance. *Acta Ophthalmol Scand*. In press.
2. Franceschetti A. Hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut. *Z Augenheilk*. 1928;66:309–316.
3. Valle O. Hereditary recurring corneal erosions: a family study, with special reference to Fuchs' dystrophy. *Acta Ophthalmol*. 1967;45: 829–836
4. Wales HJ. A family history of corneal erosions. *Trans Ophthalmol Soc NZ*. 1956;8:77–78.

Distrofia Corneal Subepitelial Mucinoso (SMCD)

MIM: No.

Nombres Alternativos, Epónimos

No.

Herencia

Autosómoca dominante.

Locus Genético

Desconocido.

Gen

Desconocido.

Inicio

Primera década.

Signos (Fig. 3)

Opacidades bilaterales subepiteliales y turbidez más densa en el centro que afecta a toda la córnea.

Síntomas

Episodios dolorosos de erosiones corneales recurrentes que se reducen en la adolescencia (1 publicación de 1 familia).



FIGURA 3. Distrofia corneal subepitelial mucinoso. Opacidades y turbidez subepitelial que afectan a toda la córnea, siendo más densos hacia el centro (imágenes oblicua y de hendidura)

Curso

Pérdida progresiva de visión durante la adolescencia.

Microscopía Óptica

Banda subepitelial anterior a la capa de Bowman de material eosinofílico, PAS (ácido periódico de Schiff) positivo, Azul Alcian positivo, sensible a la hialuronidasa.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Depósitos subepiteliales de material fibrilar fino.

Inmunohistoquímica

Combinación de condroitin-4-sulfato y dermatan sulfato.

Microscopía Confocal

No se han comunicado.

Categoría

4.

REFERENCIAS

1. Hammar B, Björck E, Lagerstedt K, et al. A new corneal disease with recurrent erosive episodes and autosomal dominant inheritance. *Acta Ophthalmol Scand*. In press.
2. Franceschetti A. Hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut. *Z Augenheilk*. 1928;66:309–316.
3. Valle O. Hereditary recurring corneal erosions: a family study, with special reference to Fuchs' dystrophy. *Acta Ophthalmol*. 1967;45:829–836.
4. Wales HJ. A family history of corneal erosions. *Trans Ophthalmol Soc NZ*. 1956;8:77–78.

Mutaciones En Los Genes de La Queratina: Distrofia Corneal de Meesmann (MECD)

MIM #122100.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal epitelial juvenil hereditaria.

Variante

Variante de Stocker–Holt.

Herencia

Autosómica dominante.

Loci Genéticos

Locus 12q13 (KRT3).

Locus 17q12 (KRT12) variante de Stocker–Holt.

Genes

Keratin K3 (KRT3).

Keratin K12 (KRT12) variante de Stocker–Holt.

Inicio

Primera infancia.

Signos (Fig. 4)

Múltiples pequeñas vesículas epiteliales que se extienden hacia el limbo y son más numerosas en el área interpalpebral rodeadas de epitelio claro. Se han comunicado

patrones en remolino y en cuña. La córnea puede estar algo adelgazada y ser hipoestésica. La iluminación indirecta muestra opacidades variables en gris difuso en diferentes patrones que pueden tener bordes bien delimitados. Puede haber zonas sanas en la córnea central o periférica. Las opacidades grises adquieren un aspecto de quistes transparentes con la iluminación indirecta. La coalescencia de los quistes puede originar opacidades lineales refráctiles en la córnea clara.

Variante de Stocker–Holt:

Toda la cornea muestra opacidades epiteliales grisáceas en un punteado fino que tiñen con fluoresceína y opacidades lineales finas que pueden presentar un patrón en remolino.

Curso

Lentamente progresivo.

Síntomas

Típicamente asintomáticos o una leve reducción visual aunque algunos refieren deslumbramiento y sensibilidad a la luz. Pueden aparecer erosiones epiteliales puntiformes dolorosas. Con menos frecuencia la irregularidad corneal y su cicatrización puede causar visión borrosa.

Los pacientes con inicios más precoces muestran signos y síntomas de mayor gravedad comparados con la forma clásica.

Microscopía Óptica

El epitelio siempre presenta quistes intraepiteliales, llenos de restos celulares PAS positivos con fluorescencia. El epitelio puede estar engrosado y desorganizado. La membrana basal está engrosada, con muchas láminas y con proyecciones hacia el epitelio basal.

Variante de Stocker–Holt

Epitelio engrosado de forma variable con células vacuoladas y evidencia de degeneración. Membrana basal engrosada de forma variable que se extiende hacia el epitelio. Bowman y estroma normales.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Sustancia intracitoplásmica “peculiar” que representa una colección focal de material fibrogranular rodeado de filamentos citoplásmicos. Lesiones quísticas redondeadas bien delineadas (10–50 micras). Algunas lesiones con puntos hiperreflectantes en el citoplasma probablemente se correspondan con núcleos celulares.

Variante de Stocker–Holt

No se ha comunicado.

Microscopía Confocal

Áreas hiporreflectivas en el epitelio basal de 40 a 150 micras de diámetro con puntos potencialmente reflectantes.

Variante de Stocker–Holt

No se ha comunicado.



FIGURA 4. Distrofia corneal de Meesman. A múltiples microquistes solitarios más prominentes en la zona interpalpebral, vistos a retroiluminación. B Opacidad gris difusa vista a iluminación oblicua y múltiples microquistes solitarios a retroiluminación.

Categoría

1, incluyendo la variante Stocker–Holt.

REFERENCIAS

- Behnke H, Thiel HJ. Über die hereditäre epitheldystrophie der Horhaut (Typ Meesman-Wilke) in Schleswig-Holstein. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1965;147:662–672.
- Burns RP. Meesman's corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1968;66:530–635.
- Fine BS, Yanoff M, Pitts E, et al. Meesman's epithelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:633–642.
- Meesmann A. Über eine bisher nicht beschriebene dominant vererbte Dystrophia epithelialis corneae. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.* 1938;52:154–158.
- Stocker FW, Holt LB. A rare form of hereditary epithelial dystrophy of the cornea: a genetic, clinical and pathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1954;52:133–144.
- Thiel HJ, Behnke H. On the extent of variation of hereditary epithelial corneal dystrophy (Meesman-Wilke type). *Ophthalmologica.* 1968;155: 81–86.
- Tuft S, Bron AJ. Imaging the microstructural abnormalities of Meesman corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2006; 25: 868–870.
- Wittebol-Post D, Van-Bijsterveld OP, Delleman JW. Meesman's epithelial dystrophy of the cornea. Biometrics and a hypothesis. *Ophthalmologica.* 1987;194:44–49.

Distrofia Epitelial Corneal de Lisch (LECD)

MIM: No

Locus Genético

Xp 22.3.

Gen

Desconocido.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia del epitelio corneal en forma de banda y microquística en remolino.

Herencia

Dominante ligada a X.

Inicio.

Infancia.

Signos (Fig. 5)

La iluminación directa muestra opacidades grises localizadas en diferentes patrones: remolino, radial, en banda, en llamarada, en forma de pluma o de maza. La iluminación indirecta muestra múltiples quistes claros en acúmulos muy densos. El epitelio que los rodea está claro, y las opacidades se observan de forma similar en hombres y mujeres.

Síntomas

Asintomáticos o visión borrosa si se afecta el área pupilar.

Curso

Lenta progresión de las opacidades con posible deterioro visual.

Microscopía Óptica

Vacuolización citoplásmica difusa de todas las células de área afectada.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Extensa vacuolización del citoplasma en el epitelio afectado. Las vacuolas son ópticamente vacías o contienen material débilmente osmofílico, parcialmente homogéneo y en parte lamelar secundario al colapso y coalescencia de las vacuolas.

Inmunohistoquímica

Tinción difusa Ki67. La inmunohistoquímica no indica evidencia de aumento de la actividad mitótica.

Microscopía Confocal

Muchas lesiones solitarias oscuras y bien delimitadas de 50-100 micras, redondeadas u ovaladas. Algunas lesiones muestran puntos centrales reflectantes que probablemente sean núcleos celulares.

Categoría

2.

REFERENCIAS

- Alvarez-Fischer M, Alvarez de Toledo J, Barraquer RI. Lisch corneal dystrophy. *Cornea.* 2005;24:494–495.

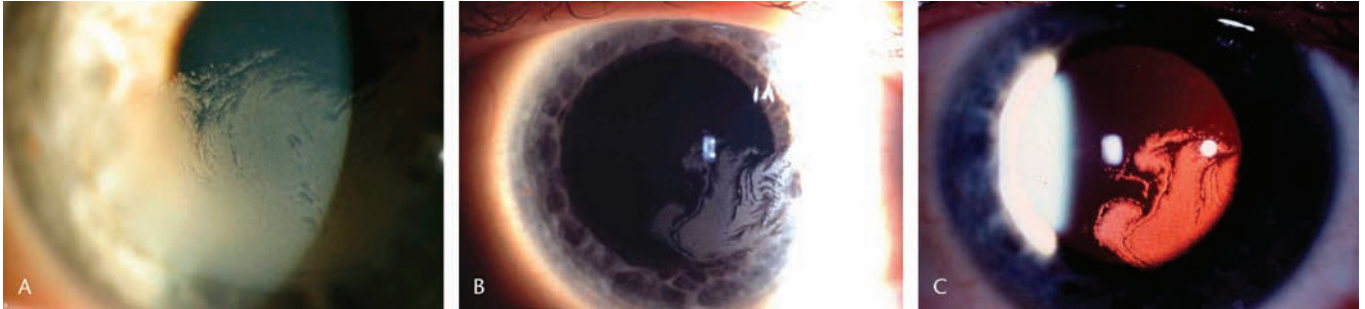


FIGURA 5. Distrofia corneal epitelial de Lisch. A Opacidad grisácea, localizada en remolino, vista a iluminación directa. B Difusión escleral que revela la opacidad grisácea en remolino. C Retroiluminación que muestra el acúmulo de microquistes.

2. Butros S, Lang GK, Alvarez de Toledo J, et al. Die verschiedenen Trübungsmuster der Lisch-Hornhaut-dystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006;223:837-840.
3. Charles NC, Young JA, Kunar A, et al. Band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Ophthalmology.* 2000; 107:1761-1764.
4. Lisch W, Steuhl KP, Lisch C, et al. A new, band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114:35-44.
5. Lisch W, Büttner A, Offner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:461-468.
6. Robin SB, Epstein RJ, Kornmehl EW. Band-shaped, whorled microcystic corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:543-544.
7. Rohrbach JM, Grüb M, Szurman P. Einseitige, rezidivierende Trübung des Hornhautepithels. *Ophthalmologie.* 2007;104:72-74.

Distrofia Corneal Gelatinosa En Gotas (GDLG)

MIM #204870.

Nombres Alternativos, Epónimos

Amiloidosis subepitelial.
Amiloidosis familiar primaria (Grayson).

Locus Genético

1p32.

Gen

Transductor de la señal de calcio asociado a tumor 2 (TACSTD2, previamente M1S1).

Herencia

Autosómico recesivo.

Inicio

Primera a segunda décadas.

Signos (Fig. 6)

Al principio las lesiones subepiteliales pueden parecer similares a las de una queratopatía en banda o como grupos de pequeños nódulos múltiples, en forma de mora, que muestran tinción tardía con fluoresceína lo que indica que el epitelio corneal es extremadamente permeable. Suele verse vascularización corneal superficial. Más tarde en la vida se puede desarrollar una opacificación corneal o lesiones nodulares de mayor tamaño, en forma de kumquat.

Síntomas

Reducción significativa de la visión, irritación, fotofobia, ojo rojo, lagrimeo.

Curso

Progresión de los depósitos subepiteliales que protruyen y opacidad estromal. Casi todos los pacientes desarrollan recurrencias tras queratectomías superficiales, queratoplastias lamelares o penetrantes, típicamente en los primeros años.

Microscopía Óptica

Depósitos amiloides subepiteliales o estromales.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Rotura de las uniones estrechas (tight junctions) epiteliales superficiales, y material amiloide en la capa basal epitelial.

Microscopía Confocal

No se ha comunicado.



FIGURA 6. Distrofia corneal gelatinosa en gota. A Tipo mora. B Tipo queratopatía en banda. C Tipo en aspecto de Kumquat.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Ide T, Nishida K, Maeda N, et al. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in Japan. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137:1081–1084.
2. Kinoshita S, Nishida K, Dota A, et al. Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea.* 2000;19: 551–555.
3. Klintworth GK, Valnickova Z, Kielar RA, et al. Familial subepithelial corneal amyloidosis—a lactoferrin-related amyloidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2756–2763.
4. Nakaizumi GA. A rare case of corneal dystrophy. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1914;18:949–950.
5. Ren Z, Lin PY, Klintworth GK, et al. Allelic and locus heterogeneity in autosomal recessive gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Hum Genet.* 2002;110:568–577.
6. Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, et al. Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Nat Genet.* 1999;21: 420–423.
7. Yoshida S, Kumano Y, Yoshida A, et al. Two brothers with gelatinous drop-like dystrophy at different stages of the disease: role of mutational analysis. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:830–832.

DISTROFIAS DE LA CAPA DE BOWMAN**Distrofia Corneal de Reis–Bücklers (RBCD)**

MIM #608470.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal de la capa de Bowman, tipo I (CDB I).

Distrofia corneal geográfica (Weidle).

Distrofia corneal superficial granular.

Distrofia corneal granular atípica.

Distrofia corneal granular, tipo 3.

Distrofia de la membrana limitante anterior tipo I (ALMD I).

Locus Genético

5q31.

Gen

TGFBI.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Infancia.

Signos (Fig. 7)

Opacidades de aspecto geográfico confluyentes, irregulares y rugosas de densidad variable a nivel de la capa de Bowman y del estroma superficial, inicialmente separadas entre sí. Con el tiempo las opacidades pueden extenderse hacia el limbo y el estroma profundo. Puede confundirse con TBCD.

Síntomas

La visión se ve alterada desde la infancia. Puede haber molestias y dolor por erosiones recurrentes durante la primera década que se hacen menos graves al final de la segunda década. Típicamente las erosiones son más frecuentes y graves que en TBCD.

Curso

Deterioro visual lentamente progresivo. Las erosiones recurrentes pueden resolverse con el tiempo. El curso es similar pero suele ser más agresivo que en TBCD, de la cual un caso individual puede no ser diferenciable.

Microscopía óptica

La capa de Bowman se ve reemplazada por un lámina de tejido conectivo con depósitos granulares que tiñen de rojo con tricrómico de Masson y que en casos avanzados pueden llegar al estroma subepitelial.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Depósitos subepiteliales electrodensos en forma de bastón idénticos a los de GCD1, pero sin las fibras rizadas de TBCD. La microscopía electrónica es necesaria para el diagnóstico histopatológico diferencial definitivo frente a TBCD.

Microscopía Confocal

Depósitos bien diferenciados en la Bowman y en el epitelio. Los depósitos de la capa basal epitelial muestran una reflectividad extremadamente alta por el material granular pequeño, sin sombras. La capa de Bowman se ve sustituida por un material irregular muy reflectante, aún más que en TBCD (5q31). Pueden aparecer depósitos difusos finos en el estroma anterior.

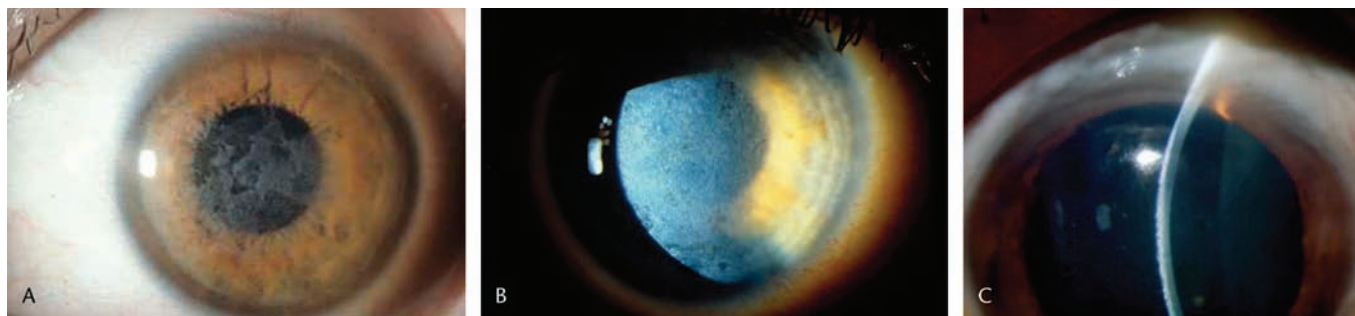


FIGURA 7 Distrofia Corneal de Reis–Bücklers. A Aspecto geográfico rugoso de la superficie corneal. B Iluminación oblicua que muestra opacidades superficiales reticulares densas. C Imagen de hendidura con irregularidades en la capa de Bowman.

Inmunohistoquímica

Los cuerpos en forma de bastón son inmunopositivos para la proteína keratoepitelina inducida por el transforming growth factor beta.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Bücklers M. Über eine weitere familiäre Hornhaut-dystrophie (Reis). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1949;114:386–397.
2. Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology.* 2007;114:69–75.
3. Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, et al. Immunohistology of keratoepithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. *Curr Eye Res.* 2000;21:891–896.
4. Kühle M, Green WR, Völcker HE, et al. 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.* 1995;14:333–354.
5. Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
6. Reis W. Familiäre, fleckige Hornhautentartung. *Dtsch Med Wochenschr.* 1917;43:575.
7. Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3286–3292.
8. Small KW, Mullen L, Barletta J, et al. Mapping of Reis-Bücklers corneal dystrophy to chromosome 5q. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:384–390.
9. Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GO, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet.* 1994;6:47–51.
10. Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:67–75.
11. Weidle EG. Klinische und feingewebliche Abgrenzung der Reis-Bücklers'schen Hornhaut-dystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1989;194:217–226.
12. Wittbol-Post D, Pels E. The dystrophy described by Reis and Bücklers. *Ophthalmologica.* 1989;199:1–9.

Distrofia Corneal de Thiel-Behnke (TBCD)

MIM #602082.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia Corneal de la capa de Bowman, tipo II (CDB2).

Distrofia en panal.

Distrofia de la membrana limitante anterior, tipo II.

Distrofia corneal de fibras rizadas.

Distrofia corneal de Waardenburg-Jonkers.

Loci Genéticos

5q31.
10q24.

Gen

5q31: TGFBI.
10q24: Desconocido.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Infancia.

Signos (Fig. 8)

Opacidades subepiteliales reticulares en panal sin afectación de la córnea periférica. Lo patrones de la opacidad pueden variar y hacer imposible su distinción frente a RBCD en los casos aislados o al principio. Las opacidades pueden evolucionar hacia las capas profundas del estroma y la córnea periférica.

Síntomas

Las erosiones corneales recurrentes pueden producir molestias y dolor durante la primera y segunda décadas. La pérdida de agudeza visual se desarrolla más tarde. Las erosiones son menos frecuentes y el inicio de la pérdida visual es más tardío que en RBCD.

Curso

Deterioro de la visión lentamente progresivo con aumento de la opacidad corneal. Las erosiones corneales terminan resolviéndose con el tiempo. Curso similar pero menos agresivo que RBCD pero los casos aislados pueden no ser diferenciables.

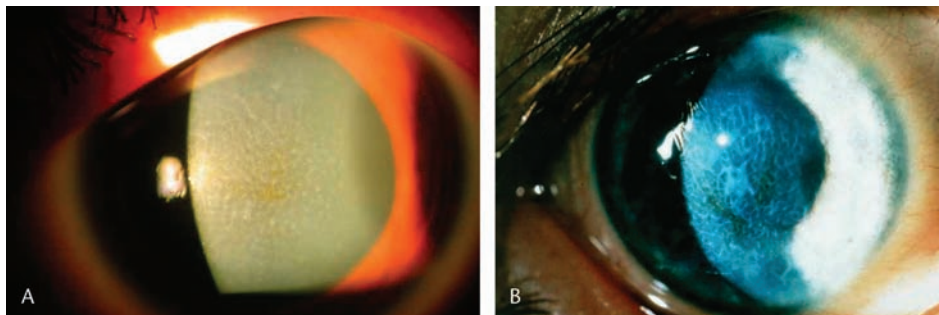
Microscopía Óptica

Engrosamiento irregular de la capa epitelial a costa de pequeñas crestas del estroma subyacente con ausencias focales de la membrana basal epitelial. La capa de Bowman se sustituye por una capa fibrocelular entre el epitelio y el estroma con un patrón aserrado patognomónico.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Aparecen fibras de colágeno rizadas con un diámetro de unos 9–15 nm que son patognomónicos y diferencian esta distrofia de la RBCD.

FIGURA 8. Distrofia corneal de Thiel-Behnke. A patrón reticular en panal de Thiel-Behnke con confirmación genética de Arg555Gin en TGFBI. B opacificación corneal superficial en la forma avanzada de la enfermedad.



Microscopía Confocal

Depósitos bien diferenciados en el epitelio y en la Bowman. Los depósitos de la capa basal epitelial muestran una reflectividad homogénea con bordes redondeados y sombras oscuras. La capa de Bowman se sustituye por un material irregular reflectivo, pero menos que en RBCD.

Inmunohistoquímica

Las fibras rizadas son inmunopositivas para keratoepitelina en TBCD.

(5q31).

Categoría

13. (TGFBI).

14. (10q24).

REFERENCIAS

1. Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology*. 2007;114:69–75.
2. Kuchle M, Green WR, Völcker HE, et al. 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*. 1995;14:333–354.
3. Lohse E, Stock EL, Jones JC, et al. Reis-Bücklers corneal dystrophy. Immunofluorescent and electron microscopic studies. *Cornea*. 1989;8:200–209.
4. Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997;15:247–251.
5. Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3286–3292.
6. Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:67–75.
7. Thiel HJ, Behnke H. Eine bisher unbekannte subepitheliale hereditäre Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1967;150:862–874.
8. Weidly EG. Die wabenförmige Hornhautdystrophie (Thiel-Behnke) Neubewertung und Abgrenzung gegenüber der Reis-Bücklerschen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1999;214:125–135.
9. Wittebol-Post D, Van Schooneveld MJ. The corneal dystrophy of Waardenburg and Jonkers. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1989;10:249–255.
10. Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, et al. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics*. 1997;46:152–154.

Distrofia Corneal de Grayson–Wilbrandt (GWCD)

MIM: No.

Nombres Alternativos, Epónimos

No.

Locus Genético

Desconocido.

Gen

Desconocido.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Primera a segunda décadas.

Signos (Fig. 9)

La capa de Bowman muestra patrones variables de opacificación, desde un moteado difuso hasta opacidades difusas blanco-grisáceas que se extienden anteriormente hacia el epitelio. La córnea está clara entre los depósitos. Se han descrito cuerpos refráctiles en el estroma corneal.

Síntomas

Agudeza visual normal o reducida, erosiones recidivantes menos graves que en RBCD y TBCD.

Curso

Progresivo.

Microscopía Óptica

Material eosinófilo homogéneo entre la Bowman y el epitelio que no tiñe con azul Alcian ni tricrómico de Masson pero es PAS positivo.

Microscopía electrónica de transmisión

No se ha comunicado.

Microscopía Confocal

No se ha comunicado.

Categoría

4.

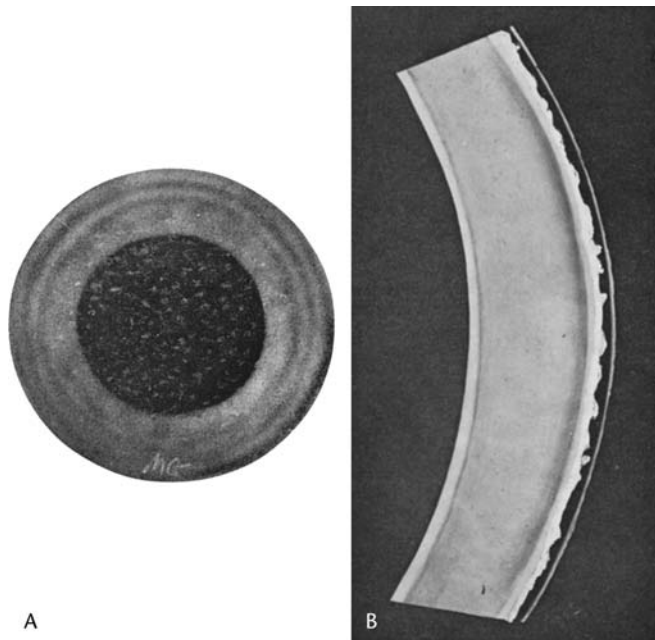


FIGURA 9. Distrofia corneal de Grayson–Wilbrandt. A, Opacidades irregulares distribuidas por toda la superficie corneal, que se aprecian mejor con iluminación difusa. B Opacidades irregulares desde la capa de Bowman que se extienden hacia el epitelio y afectándolo con nervios corneales prominentes (reimpresión con autorización de American Journal of Ophthalmology 1966;61:345–349).

Nota: Sólo hay 1 publicación referente a 1 sola familia. La comunicación no permite un diagnóstico definitivo o exclusión de la teoría de que sea una distrofia de la capa de Bowman o una variante de EBMD.

REFERENCIAS

1. Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). *Am J Ophthalmol.* 1966;61:345-349.

DISTROFIAS ESTROMALES

Distrofias TGFBI.
Distrofia Corneal Lattice, TGFBI Tipo (LCD): Clásica
Distrofia Corneal Lattice (LCD 1) y Variantes.
MIM #122200.

Nombres Alternativos, Epónimos

Clásica LCD.
LCD, tipo 1.
Biber-Haab-Dimmer.

Locus Genético

5q31.

Gen

TGFBI.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Primera década.

Signos (Fig. 10)

Líneas refráctiles delgadas, ramificadas, y/o puntos ovalados blanquecinos subepiteliales, hacia el final de la primera década. Las líneas comienzan en el centro de la córnea y en superficie y se extienden en profundidad y hacia periferia, dejando libre 1 mm en periferia y la Descemet y endotelio. Más tarde suele desarrollarse una turbidez estromal difusa en vidrio esmerilado asociada a erosiones recurrentes. El número de líneas de lattice puede variar de uno ojo al contralateral y se

han descrito casos unilaterales. La distrofia puede ser difícil de diferenciar en algunos de los pacientes más jóvenes.

Síntomas

Molestias, dolor, disminución de visión, a veces incluso en la primera década de la vida. Son frecuentes las erosiones recidivantes, y hacia la 4ª década aparece una afectación de la visión.

Curso

Progresivo, a menudo lleva a la queratoplastia durante la 4ª década.

Microscopía Óptica

Atrofia y disrupción epitelial con degeneración de las células epiteliales basales; adelgazamiento focal o ausencia de la Bowman, que se acentúa con la edad. Capa eosinofílica entre la membrana basal epitelial y la Bowman y depósito estromal de amiloide que distorsiona la estructura de las lamelas corneales. Los depósitos de amiloide tiñen de forma característica con rojo Congo y muestran una birrefringencia verde con un filtro polarizado y dicroísmo rojo/verde cuando se añade un filtro verde a esta tinción. Aparece metacromasia con violeta cristal y fluorescencia con tinción de tioflavina T.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Aparecen masas extracelulares de fibrillas finas electron-densas, de unos 8-10 nm de diámetro y alineadas al azar. Hay menos queratocitos en las áreas de depósito amiloide, algunos están degenerados, y con vacuolización citoplásmica, otros son activos metabólicamente. La Descemet y el endotelio son normales.

Microscopía Confocal

Estructuras estromales lineales y ramificadas con cambios de reflectividad y márgenes mal delimitados. Se deben diferenciar estas líneas de otras imágenes similares como los hongos.

Categoría

1.

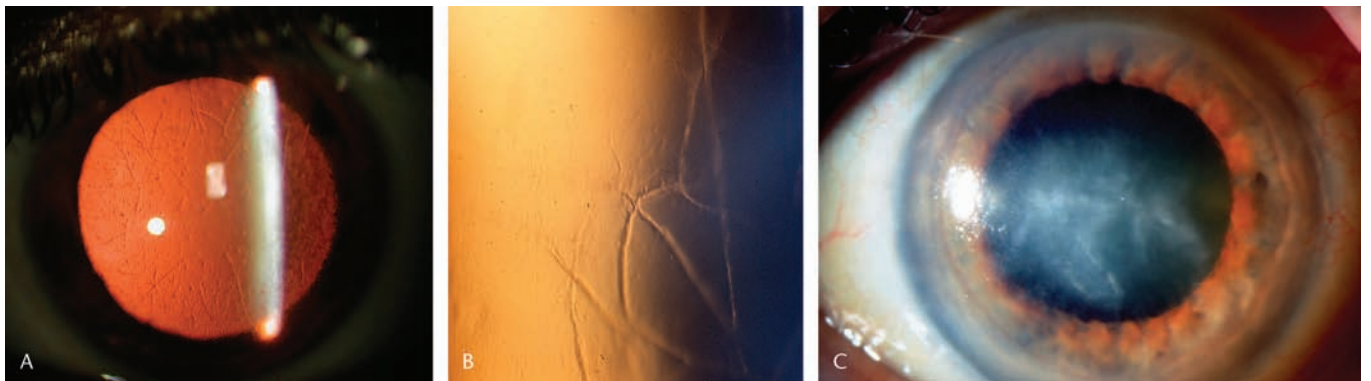


FIGURA 10. Distrofia corneal lattice TGFBI tipo (lattice clásico). A Distrofia corneal lattice (LCD1) precoz con puntos y líneas de lattice a la retroiluminación con confirmación genética de Arg124Cys en TGFBI. B Imagen magnificada de líneas y puntos de lattice de LCD1. C. Opacificación central en LCD1 avanzada.

Nota: Históricamente se crearon múltiples subtipos de distrofias en lattice sobre la base de variabilidad fenotípica y genotípica. Las variantes LCD se deben a más de dos docenas de mutaciones heterocigotas diferentes amiloidogénicas, casi todas ellas localizadas en el cuarto dominio FAS1 de TGFB1. Las variantes de LCD (tipo IIIA, I/IIIA, IV, y amiloidosis polimórfica) tienen un retraso de su inicio comparado con la LCD clásica (LCD, tipo I). Las líneas de lattice pueden ser mayores, con un aspecto de sogá de limbo a limbo (tipo IIIA), más fino (tipo I/IIIA), o ausente (amiloidosis polimórfica), aunque debemos recordar que el patrón del lattice es dependiente de la edad. Las erosiones corneales son un signo de presentación de LCD tipo IIIA y I/IIIA, pero faltan en LCD, tipo IV y en la amiloidosis polimórfica. Esta semiología erosiva probablemente refleja la progresión de la distrofia de delante hacia atrás (tipo IIIA y I/IIIA) o de atrás hacia delante (tipo IV).

REFERENCIAS

- Biber H. Ueber einige seltene Hornhautkrankungen: die oberflächliche gittrige Keratitis [Inaugural dissertation]. Zurich; 1890.
- Chiou AG, Beuermann RW, Kaufman SC, et al. Confocal microscopy in lattice corneal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:7697-7701.
- Dighiero P, Drunat S, Ellies P, et al. A new mutation (A546T) of the β ig-h3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:248-251.
- Dighiero P, Niel F, Ellies P, et al. Histologic phenotype-genotype correlation of corneal dystrophies associated with eight distinct mutations in the TGFB1 gene. *Ophthalmology*. 2001;108:818-823.
- Ellies P, Renard G, Valleix S, et al. Clinical outcome of eight BIGH3-linked corneal dystrophies. *Ophthalmology*. 2002;109:793-797.
- Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. A new L527R mutation of the beta1GH3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet*. 1998;103:286-289.
- Funayama T, Mashima Y, Kawashima M, et al. Lattice corneal dystrophy type III in patients with a homozygous L527R mutation in the TGFB1 gene. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:62-64.
- Hida T, Proia AD, Kigasawa K, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of lattice corneal dystrophy type III. *Am J Ophthalmol*. 1987;104:249-254.
- Hotta Y, Fujiki K, Ono K, et al. Arg124Cys mutation of the beta1g-h3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1998;42:450-455.
- Kannabiran C, Klintworth GK. TGFB1 gene mutations in corneal dystrophies. *Hum Mut*. 2006;27:615-625.
- Kawamoto K, Morishige N, Yamada N, et al. Delayed corneal epithelial wound healing after penetrating keratoplasty in individuals with lattice corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:173-174.
- Klintworth GB, Bao W, Afshari NA, et al. Two mutations in the TGFB1 (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1382-1388.
- Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997;15:247-251.
- Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, et al. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:949-954.
- Nakagawa AS, Fujiki K, Enomoto Y, et al. Case of late onset and isolated lattice corneal dystrophy with Asn544Ser (N544S) mutation of transforming growth factor beta-induced (TGFB1, BIGH3) gene. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004;108:618-620.
- Schmitt-Bernard CF, Guittard C, Arnaud B, et al. BIGH3 exon 14 mutations lead to intermediate type I/IIIA of lattice corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1302-1308.
- Seitz B, Weidle E, Naumann GOH. Einseitige gittrige stromale Hornhautdystrophie Typ III (Hida). *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1993;203:279-285.
- Snead DR, Mathews BN. Differences in amyloid deposition in primary and recurrent corneal lattice dystrophy type I. *Cornea*. 2002;21:308-311.
- Stewart H, Black GCM, Donnai D, et al. A mutation within exon 14 of the TGFB1 (BIGH3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric, late-onset form of lattice corneal dystrophy. *Ophthalmology* 1999;106:964-970.
- Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, et al. Lattice corneal dystrophy type IIIA. Clinical and histopathologic correlations. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:354-358.
- Stix B, Leber M, Bingemer P, et al. Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing C-terminal fragments of keratoepithelin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1133-1139.
- Suesskind D, Auw-Haedrich C, Schorderet DF, et al. Keratoepithelin in secondary corneal amyloidosis. *Graefes Arch Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;244:725-731.
- Tian X, Fujiki K, Wang W, et al. Novel mutation (V505D) of the TGFB1 gene found in a Chinese family with lattice corneal dystrophy, type I. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49:84-88.
- Tsujikawa K, Tsujikawa M, Yamamoto S, et al. Allelic homogeneity due to a founder mutation in Japanese patients with lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Med Genet*. 2002;113:20-22.
- Yamada N, Chikama TI, Morishige N, et al. Homozygous mutation (L527R) of TGFB1 in an individual with lattice corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:771-773.
- Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. A kerato-epithelin (beta1g-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet*. 1998;62:719-722.
- Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. The spectrum of beta 1g-h3 gene mutations in Japanese patients with corneal dystrophy. *Cornea*. 2000;19:S21-S23.

Distrofia Corneal Lattice, Tipo Gelsolin (LCD2) (Ver nota)

MIM #105120.

Locus Genético

9q34.

Gen

Gelsolin GSN (Ver nota).

Nombres Alternativos, Epónimos

Parte de las amiloidosis familiares, finlandesa (FAF).
Síndrome de Meretoja.
Amiloidosis V.
Polineuropatía familiar amiloidótica IV (FAP-IV).

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Tercera a cuarta décadas.

Signos (Fig. 11)

Líneas de lattice en el estroma corneal y centripetas desde el limbo, más periféricas y menos numerosas que en la distrofia lattice tipo I. La córnea central está relativamente respetada. Suele haber una marcada dermatocalasia y lagofthalmos más adelante. Puede aumentar el riesgo de glaucoma de ángulo abierto.

Signos Sistémicos

Neuropatía de los pares craneales en forma de paresias faciales, parálisis bulbar y laxitud de la piel de la cara. Inicio gradual de descolgamiento de la piel de la cara: las cejas caen sobre los ojos, lagofthalmos, descolgamiento del labio inferior con babeo. La polineuropatía periférica afecta los sentidos del tacto y la vibración. Síndrome del túnel carpiano, afectación

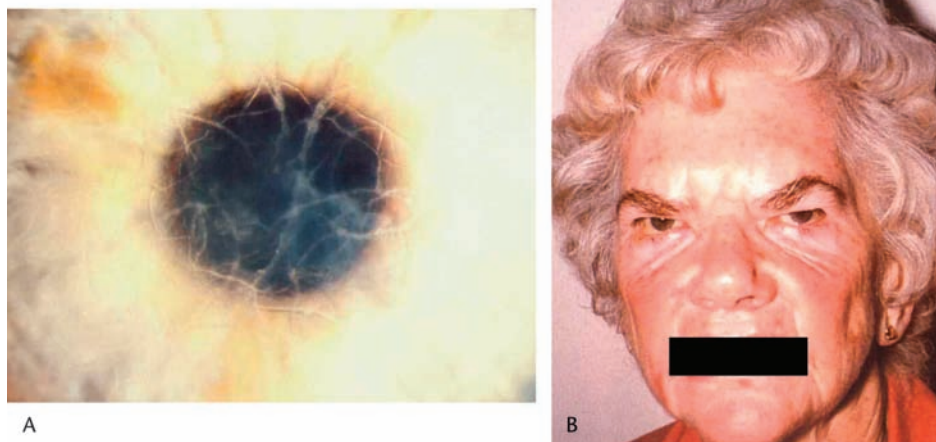


FIGURA 11. Distrofia corneal en lattice de tipo gelsolin (Meretoja) A. Líneas difusas de lattice en el estroma. B Facies típica de síndrome de Meretoja.

del sistema autónomo con hipotensión ortostática, alteraciones de la conducción cardíaca, y dishidrosis.

Síntomas

Oculares: Reducción o ausencia de la sensibilidad corneal. Agudeza visual normal hasta la 6ª década por progresión de la distrofia desde la periferia hacia el centro de la córnea.

Son frecuentes los síntomas de ojo seco y pueden aparecer erosiones corneales más adelante.

Curso

Lentamente progresivo, la mayoría están bien hasta la 7ª década.

Variantes

En algunos casos homocigotos (poco frecuentes) la afectación sistémica es muy grave y se manifiesta en forma de síndrome nefrótico e insuficiencia renal con grandes depósitos de amiloide.

Microscopía Óptica

El amiloide se deposita en la cornea en líneas de lattice como una banda discontinua bajo la capa de Bowman y dentro de la esclera. Pueden aparecer depósitos lineales entre las lamelas corneales especialmente en el limbo corneal.

Inmunohistoquímica

Se detectan depósitos de gelsolin mutante en la conjuntiva, en la esclera, en el estroma del cuerpo ciliar, a lo largo de la coriocapilar, en el perineuro de los nervios ciliares, en las paredes de los vasos ciliares y en el nervio óptico. A nivel extraocular se encuentra amiloide en las paredes arteriales, nervios periféricos y glomérulos.

Microscopía Confocal

Aparecen depósitos prominentes, probablemente de amiloide contiguas a las células basales epiteliales y los nervios del estroma. En las córneas muy afectadas los nervios

subbasales y estromales están reducidos o ausentes. El estroma anterior muestra fibrosis y anomalías en la matriz extracelular. Son visibles filamentos gruesos anteriores y en el espesor del estroma y estructuras onduladas finas que se corresponden con las líneas de lattice.

Categoría

1.

Nota: No se trata de una distrofia corneal auténtica pero aparece en este listado porque se puede confundir con las distrofias lattice verdaderas, que pueden retrasar el diagnóstico de la amiloidosis sistémica subyacente durante muchos años, especialmente en las poblaciones en las que este tipo de amiloidosis familiar es poco frecuente.

REFERENCIAS

1. Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, et al. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J Exp Med.* 1990;172:1865–1867.
2. Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid.* 1998;5:55–66.
3. Kivelä T, Tarkkanen A, McLean I, et al. Immunohistochemical analysis of lattice corneal dystrophies types I and II. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:799–804.
4. Kivelä T, Tarkkanen A, Frangione B, et al. Ocular amyloid deposition in familial amyloidosis, Finnish: an analysis of native and variant gelsolin in Meretoja's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3759–3769.
5. Meretoja J. *Inherited Systemic Amyloidosis with Lattice Corneal Dystrophy* [MD thesis]. Helsinki, University of Helsinki; 1973.
6. Rosenberg ME, Tervo TM, Gallar J, et al. Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (familial amyloidosis, Finnish type). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:634–641.

Distrofia corneal granular, Tipo 1 (Clásica) (GCD1)

MIM #121900.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal Groenouw tipo I.

Locus Genético

5q31.

Gen

TGFBI.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Infancia, puede aparecer desde los 2 años de vida.

Signos (Fig. 12)

El examen a la lámpara de hendidura muestra gránulos blancos bien definidos a la iluminación directa. La retro-iluminación revela que estos gránulos están formados por punto traslúcidos extremadamente pequeños con aspecto de vacuolas, de migas de pan o de astillas de vidrio. Las opacidades no se extienden hacia el limbo. En los niños puede aparecer un patrón verticilado de gránulos marrones superficiales a la capa de Bowman. Más adelante los gránulos se pueden extender hacia el estroma profundo y llegar a la Descemet. Las manifestaciones son más graves en los homocigotos.

Síntomas

El deslumbramiento y la fotofobia aparecen precozmente. La agudeza visual disminuye a medida que la opacificación avanza con la edad. Frecuentemente aparecen erosiones recidivantes. Las manifestaciones son más graves en los homocigotos.

Curso

Con el avance de la enfermedad las opacidades se hacen más confluyentes en la superficie corneal dando una reducción significativa de la agudeza visual.

Microscopía Óptica

Los depósitos estromales pueden extenderse desde el epitelio profundo hasta la Descemet. Las opacidades hialinas se tiñen con tricrómico de Masson.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Aparecen cuerpos en forma de bastón de aspecto similar a los de RBCD.

Inmunohistoquímica.

Los depósitos reaccionan con los anticuerpos antikeratoepitelina.

Microscopía confocal.

Opacidades hiperreflectivas.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1938;Beiheft 3:1-135.
2. Eiberg E, Møller HU, Berendt I, et al. Assignment of granular corneal dystrophy Groenouw type I (CDGG1) to Chromosome 5q. *Eur J Hum Genet.* 1994;2:132-138.
3. Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd.* 1890;21:281-289.
4. Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:394-410.
5. Matsuo N, Fujiwara H, Ofuchi Y. Electron and light microscopic observations of a case of Groenouw's nodular corneal dystrophy. *Folia Ophthalmol Jpn.* 1967;18:436-447.
6. Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol.* 1991;69 (suppl 198):1-40.
7. Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247-251.
8. Seitz B, Behrens A, Langenbacher A, et al: Morphometric analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy — histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2004;23:380-385.
9. Stone E M, Mathers WD, Rosenwasser GOD, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet.* 1994;6:47-51.
10. Weidle EG, Lisch W. Die verschiedenen Trübungsformen der bröckeligen Hornhaut-dystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1984;185:167-173.
11. Wittebol-Post D, van der Want JJJ, van Bijsterveld OP. Granular dystrophy of the cornea (Groenouw's type I). *Ophthalmologica.* 1987;195:169-177.

Distrofia Corneal Granular, Tipo 2 (Granular-Lattice) (GCD2)

MIM #607541.

Nombres alternativos

epónimos.

Distrofia Corneal Combinada Granular-Lattice

Distrofia corneal de Avellino.

Durante casi 100 años se ha considerado una variante más leve de la distrofia corneal granular (Groenouw tipo I).

Bücklers, en 1938, describió una gran familia con imágenes ilustrativas de este fenotipo. Cincuenta años más tarde Weidle publicó a los mismos pacientes y subdividió la distrofia granular de acuerdo a sutiles diferencias en su apariencia clínica. En 1988 Folberg et al describieron la histopatología del depósito de amiloide y material hialino en estos pacientes. En 1992 se publicaron los hallazgos clínicos de estos pacientes. La

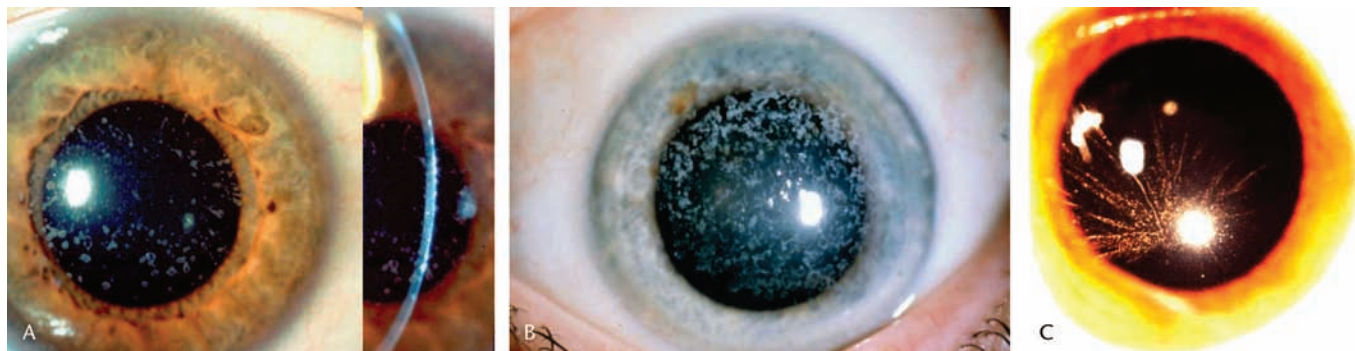


FIGURA 12. Distrofia corneal granular de tipo 1. A Depósitos estromales discretos y confluyentes de distribución axial en el estroma anterior. B Opacidades granulares difusas en el adulto. C Opacidades subepiteliales vorticiladas precoces en un niño de 6 años.

distrofia combinada granular LCD se llamó distrofia de Avellino. Avellino es el distrito italiano del progenitor de este pedigrí y se convirtió en el nombre popular que aparece en la mayoría de los libros de texto que describen este proceso.

Locus Genético

5q31.

Gen

TGFBI.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Los pacientes homocigotos tienen un inicio más precoz y se diagnostican desde los 3 años de edad, frente a los heterocigotos que se suelen diagnosticar a partir de los 8 años. A menudo se diagnostica GCD2 en la adolescencia o la edad adulta.

Signos (Fig. 13)

Inicialmente la lámpara de hendidura muestra pequeños puntos blanquecinos en el estroma superficial. En la siguiente fase aparecen opacidades estromales anulares, estrelladas o en copo de nieve entre el estroma superficial y el estroma medio. En ocasiones pueden verse líneas de lattice en la profundidad de la córnea. Típicamente estas líneas se localizan más

profundas que las opacidades estromales en copo de nieve. En la fase final aparecen opacidades en forma de migas de pan más superficiales, traslúcidas, aplanadas que pueden coalescer en el estroma anterior. Algunos pacientes sólo presentan múltiples puntos blancos. Los pacientes de GCD2 presentan menos opacidades que los de GCD1. Los homocigotos inicialmente presentan múltiples puntos de pequeño tamaño en la córnea superficial en la primera infancia. Al llegar a la edad adulta muestran opacidades subepiteliales densas, irregulares, de mayor tamaño que con el tiempo se hacen más profundas.

Síntomas

La visión se reduce con el tiempo al verse afectado el eje visual. Las erosiones corneales leves pueden acompañarse de dolor.

Curso

Lentamente progresivo, más rápido en los homocigotos.

Microscopía Óptica

Las opacidades corneales se extienden desde el epitelio basal hacia el estroma profundo. Aunque hay deposición tanto de GDC1 y de amyloide, una determinada opacidad sera manchada ya sea per Masson tricrómico, o por Congo mancha roja. Los cambios son más graves en los homocigotos.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Depósitos en forma de bastón en el estroma anterior, muy electrodensos, similares a los que aparecen en GCD1. A

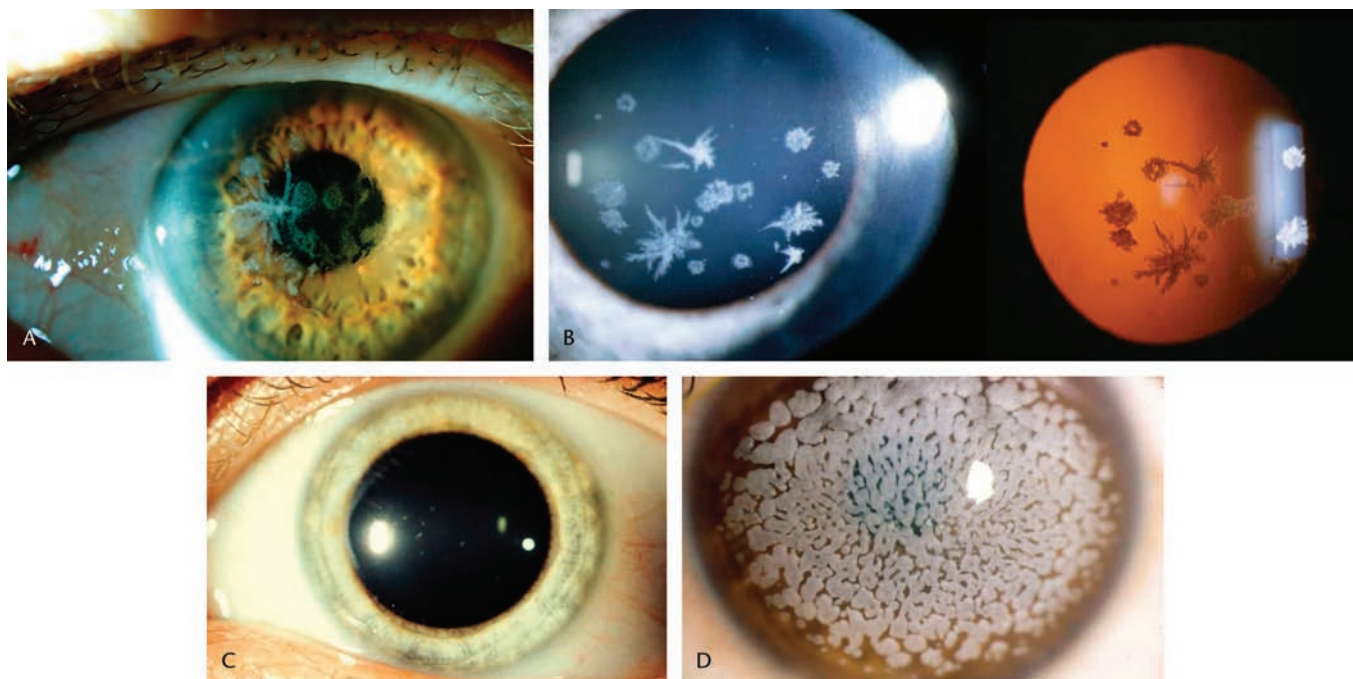


FIGURA 13. Distrofia corneal granular de tipo 2 (granular – lattice). Opacidades estromales en forma de carámbano y de estrella entre opacidades en forma de disco en un heterocigoto con confirmación histopatológica de distrofia corneal granular tipo 2 (GCD2), y confirmación genética de la mutación R124H. B, Estrellas y discos en forma de dedo bajo iluminación difusa y retroiluminación. C, Paciente de 17 años con puntos blancos e historia familiar de GCD2. D, Homocigoto con opacidades más densas y confluyentes.

mayores aumentos se aprecia que los depósitos están formados por masas de finas fibrillas extracelulares electrodensas muy alineadas. Un hallazgo ultraestructural muy frecuente es la presencia de fibrillas de amiloide alineadas al azar (véase el esquema de LCD1).

Los cambios son más graves en los homocigotos.

Microscopía Confocal

Los hallazgos son una combinación de los de GCD1 y LCD.

Depósitos reflectantes redondeados, en forma de migas de pan con bordes bien definidos o depósitos hiperreflectantes de forma trapezoidal irregular en el estroma anterior, similares a los de GCD1. También aparecen depósitos lineales y ramificados de reflectividad variable (similares a LCD).

Categoría

1.

Nota: Los traumatismos en el centro de la córnea producen exacerbaciones de la distrofia y aumentan su opacificación. El LASIK está contraindicado.

REFERENCIAS

- Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1938; Beiheft 3:1–135.
- Folberg R, Alfonso E, Croxatto JO, et al. Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits: a study of three families. *Ophthalmology.* 1988;95:46–51.
- Holland EJ, Daya SM, Stone EM, et al. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology.* 1992;99:1564–1568.
- Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:394–410.
- Jun RM, Tchah H, Kim TI, et al. Avellino corneal dystrophy after LASIK. *Ophthalmology.* 2004;111:463–468.
- Lee JH, Chung SH, Stulting RD, et al. Effects of corneal neovascularization on the manifestations of Avellino corneal dystrophy (granular corneal dystrophy type II). *Cornea* 2006;25:914–918.
- Matsuo N, Fujiwara H, Ofuchi Y. Electron and light microscopic observations of a case of Groenouw's nodular corneal dystrophy. *Folia Ophthalmol Jpn.* 1967;18:436–447.
- Moon JW, Kim SW, Kim T, et al. Homozygous granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy): natural history and progression after treatment. *Cornea.* 2007;26:1095–1100.
- Munier FL, Korvatska E, Djemai A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
- Roh MI, Chung SH, Stulting RD, et al. Preserved peripheral corneal clarity after surgical trauma in patients with Avellino corneal dystrophy. *Cornea.* 2006;25:497–498.
- Roh MI, Grossniklaus HE, Chung SH, et al. Avellino corneal dystrophy exacerbated after LASIK: scanning electron microscopic findings. *Cornea.* 2006;25:306–311.
- Weidle EG. Granular corneal dystrophy: two variants. In: Ferraz de Olivera LN, ed. *Ophthalmology Today.* Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1988:617–619.

Distrofia Corneal Macular (MCD)

MIM #217800.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal Groenouw tipo II.
Distrofia punteada de Fehr.

Locus Genético

16q22.

Gen

Gen de 1 carbohidrato sulfotransferasa 6 (CHST6).

Herencia

Autosómica recesiva.

Inicio

Infancia.

Signos (Fig. 14)

Se inicia con una turbidez estromal difusa que se extiende hacia el limbo, para más tarde hacerse central, superficial, elevada en forma de opacidades blanquecinas irregulares (máculas) que le dan nombre. A diferencia de la distrofia granular no hay áreas claras entre las opacidades. También hay lesiones blancas periféricas más posteriores. La córnea está adelgazada al inicio de la enfermedad. En las fases avanzadas el endotelio se afecta y la Descemet desarrolla

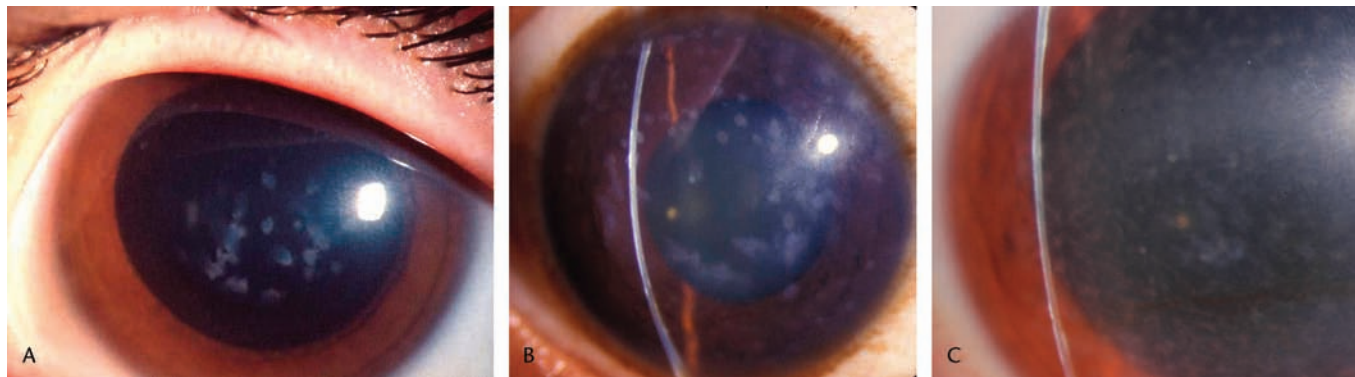


FIGURA 14. Distrofia corneal macular. A Distrofia corneal macular precoz con pocas opacidades centrales. B Fotografía de lámpara de hendidura de un caso con distrofia macular avanzada que muestra opacidades estromales a múltiples niveles y turbidez estromal difusa. C Distrofia macular más avanzada con más magnificación que revela opacidades corneales más numerosas y difusas y turbidez estromal.

excrecencias en forma de gotas (guttae). Además, el estroma se engrosa y se embebe de agua por descompensación endotelial.

Síntomas

Se produce una pérdida visual grave entre los 10 y los 30 años. La sensibilidad corneal se reduce. Fotofobia. Ataques de dolor en relación a erosiones recurrentes.

Curso

Lentamente progresivo.

Microscopía Óptica

Acúmulo intracelular y extracelular de glicosaminoglicanos (GAGs) en el estroma, endotelio y Descemet, que tiñen con hierro coloidal de Hale o azul Alcian. Suelen aparecer gotas en la Descemet.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Los queratocitos y las células endoteliales tiñen positivo para GAGs y contienen vacuolas y cuerpos lamelares. La matriz extracelular contiene grumos de material fibrogranular que tiñe para GAGs.

Microscopía Confocal

Acúmulos poco delimitados, poco reflectantes de material en el estroma anterior.

Hallazgos Adicionales

Hay tres variantes de distrofia corneal macular basadas en la inmunoreactividad de los depósitos maculares, que son clínicamente indiferenciables.

El inmunofenotipo de la distrofia corneal macular determina la reactividad de los depósitos con un anticuerpo específico para los epitopos sulfatados en el keratan sulfato antigénico (AgKS).

Los AgKS séricos se correlacionan los inmunofenotipos del tejido corneal.

Distrofia corneal macular tipo I: No tiene reactividad AgKS en la córnea ni en el suero.

Distrofia corneal macular tipo IA: Los queratocitos tienen reactividad ante AgKS pero no la matriz extracelular. El suero carece de AgKS.

Distrofia corneal macular tipo II: Todos los acúmulos anormales reaccionan con AgKS y el suero tiene niveles normales o bajos de AgKS.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet.* 2000;26:237–241.
2. Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd.* 1890;21:281–289.
3. Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. *Mol Vis.* 2006;12:159–176.

4. Klintworth GK, Vogel FS. Macular corneal dystrophy: an inherited acid mucopolysaccharide storage disease of the corneal fibroblast. *Am J Pathol.* 1964;45:565–586.

5. Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, et al. Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2006;25:257–263.

6. Vance JM, Jonasson F, Lennon F, et al. Linkage of a gene for macular corneal dystrophy to chromosome 16. *Am J Hum Genet.* 1996;58:757–762.

Distrofia corneal de Schnyder (SCD)

MIM #21800.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal cristalina de Schnyder (SCCD).

Distrofia corneal cristalina de Schnyder sin cristales.

Distrofia estromal cristalina hereditaria de Schnyder.

Distrofia estromal cristalina.

Distrofia corneal estromal central cristalina.

Distrofia corneal cristalina de Schnyder.

Locus Genético

1p36.

Gen

Dominio UbiA preniltransferasa conteniendo 1—UBIAD1.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Puede aparecer desde la infancia, pero suele diagnosticarse en la segunda o tercera décadas, y se puede retrasar aún más el diagnóstico en los pacientes que presentan la forma sin cristales.

Signos (Fig. 15)

Los cambios corneales son predecibles en función de la edad.

Por debajo de los 23 años aparece una turbidez corneal central y/o cristales subepiteliales. Entre los 23 y los 38 se aprecia un arcus lipoides. A partir de los 38, aparece una turbidez en todo el espesor del estroma en media periferia que le da un aspecto turbio a toda la córnea. A pesar del nombre, tan sólo el 50% de los casos presenta cristales corneales. Los cristales pueden ser unilaterales, raramente desaparecen y pueden aparecer en fases más tardías de la enfermedad.

Síntomas

La agudeza visual se reduce con la edad, y aumentan las quejas por deslumbramiento. Pese a que la visión escotópica puede ser bastante buena (considerando el aspecto a la lámpara de hendidura), la visión fotópica puede estar desproporcionadamente reducida. La sensibilidad corneal se reduce con los años. Tanto los miembros afectados de los pedigrís como los no afectados, pueden presentar hiperlipoproteinemia (tipo IIa, III, o IV).

Curso

Lentamente progresivo, aunque la mayor parte de los pacientes puede precisar una queratoplastia a partir de los 50 años por la reducción de la visión fotópica.

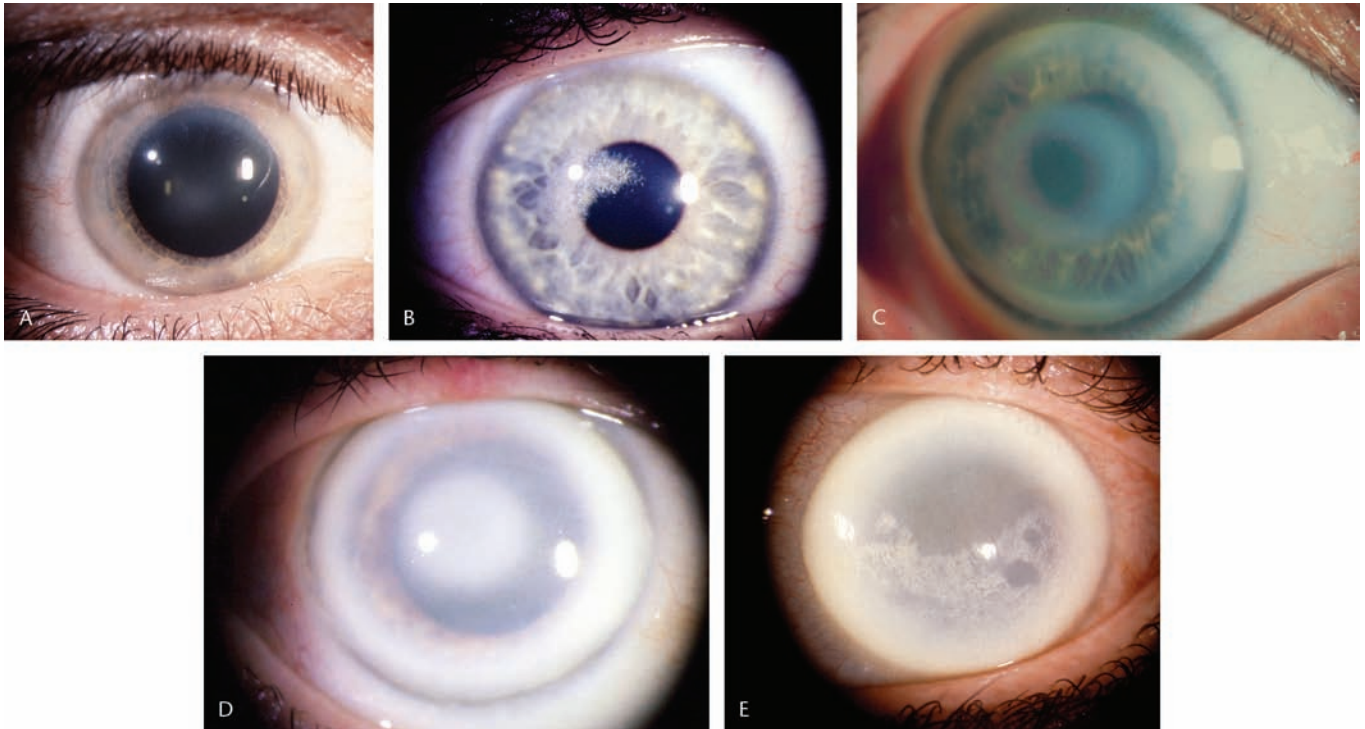


FIGURA 15. Distrofia corneal de Schnyder (SCD). A Opacidad estromal central en SCD precoz sin cristales. B Cristales centrales subepiteliales en la SCD precoz con cristales. C Opacidad central anular con arcus lipoides periférico prominente y turbidez moderada en media periferia en un individuo de edad media con un Schnyder sin cristales. D Opacidad central densa, con arcus lipoides periférico y marcada turbidez en media periferia. E SCD avanzada con una opacificación corneal densa, cristales subepiteliales y arcus lipoides periférico.

Microscopía Óptica

Depósitos anormales intra y extracelulares de fosfolípidos y colesterol esterificados y sin esterificar, en las células epiteliales basales, capa de Bowman, y estroma.

Los disolventes orgánicos y las resinas pueden disolver los lípidos por lo que para permitir tinciones especiales de lípidos como el rojo aceite O, ó el negro Sudan, el oftalmólogo debe advertir al patólogo acerca de la necesidad de tinciones para lípidos antes de fijar el tejido.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Acúmulos anormales intra y extracelulares de fosfolípidos y colesterol esterificados y sin esterificar, en epitelio, capa de Bowman, y por todo el estroma. Rara vez se ha comunicado la presencia de lípidos en endotelio.

Microscopía Confocal

Depósitos intra y extracelulares hiperreflectantes que pueden llevar a la rotura del plexo nervioso subepitelial/del epitelio basal.

Categoría

1.

Nota: Aunque la denominación de distrofia corneal cristalina de Schnyder ha sido el nombre más frecuentemente empleado en este cuadro, ha llevado frecuentemente a la confusión diagnóstica porque sólo el 50% de los pacientes

presentan cristales. Por ello, debería preferirse el nombre de distrofia corneal de Schnyder. Si el oftalmólogo no sospecha la distrofia corneal de Schnyder al realizar una queratoplastia penetrante se puede perder la oportunidad de realizar una tinción de lípidos si la muestra no se procesa adecuadamente y se disuelven los lípidos. Se ha publicado un caso de tinción rojo Congo positiva que sugiere un depósito de amiloide en un paciente con distrofia corneal de Schnyder. Más recientemente se descubrió que un paciente que presentaba lo que antes se conocía como distrofia corneal central discoide tenía una mutación en el gen UBIAD1, que causa la distrofia corneal de Schnyder. Aunque la patología corneal mostraba la presencia de GAGs, el fenotipo era idéntico al de la distrofia corneal de Schnyder sin cristales, el genotipo mostraba la mutación UBIAD1 y la herencia era autosómica dominante. La entidad denominada distrofia corneal central discoide es realmente la distrofia corneal de Schnyder, pese al hallazgo de GAGs.

REFERENCIAS

1. Aldave AJ, Edward DP, Park AJ, et al. Central discoid corneal dystrophy. *Cornea*. 2002;21:739-744.
2. Delleman JW, Winkelman JE. Degeneratio corneae cristallinea hereditaria. A clinical, genetical and histological study. *Ophthalmologica*. 1968;155:409-426
3. Eiferman RA, Rodrigues MM, Laibson PR, et al. Schnyder crystalline dystrophy associated with amyloid deposition. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol*. 1979;3:15.
4. Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, et al. Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in

- Schnyder's corneal dystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:993-999.
5. Lisch W, Weidle EG, Lisch C, et al. Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986;7:45-56.
 6. Orr A, Sube MP, Marcadier, et al. Mutations in the *UBIAD1* gene encoding a potential prenyltransferase are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE.* 2007;2:e685.
 7. Pameijer JK. Über eine fremdartige familiäre oberflächliche Hornhautveränderung. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1935;95:516-517.
 8. Schnyder WF. Mitteilung über einen neuen Typus von familiärer Hornhauterkrankung. *Schweiz Med Wschr.* 1929;10:559-571.
 9. Schnyder WF. Scheibenförmige Kristalleinlagerungen in der Hornhautmitte als Erbleiben. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1939;103:494-502.
 10. Vesaluoma MH, Linna TU, Sankila EM, et al. In vivo confocal microscopy of a family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 1999;106:944-951.
 11. van Went JM, Wibaut F. En zeldzame erfelijke hoornvliessandoening. *Niederl Tijdschr Geneesks.* 1924;68:2996-2997.
 12. Weiss JS, Rodrigues MM, Kruth HS, et al. Panstromal Schnyder's corneal dystrophy. Ultrastructural and histochemical studies. *Ophthalmology.* 1992;99:1072-1081.
 13. Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea.* 1992;11:93-101.
 14. Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology.* 1996;103:465-473.
 15. Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder's corneal dystrophy. *Trans Am Soc Ophthalmol.* 2007;105:1-33.
 16. Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the *UBIAD1* gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5007-5012.

Distrofia Corneal Estromal Congénita (CSCD)

MIM #610048.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia estromal congénita hereditaria.
Distrofia corneal estromal congénita.

Locus Genético

12q21.33.

Gen

Decorin—DCN.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Congénita.

Signos (Fig. 16)

Nublamiento difuso, bilateral, de la cornea con opacidades estromales blanquecinas en copos por todo el estroma.

Los cambios presentan la misma intensidad por toda la córnea. No hay signos de vascularización ni tinción con fluoresceína. La paquimetría revela un aumento del espesor corneal.

Síntomas

Pérdida visual moderada a grave.

Curso

No progresivo o lentamente progresivo.

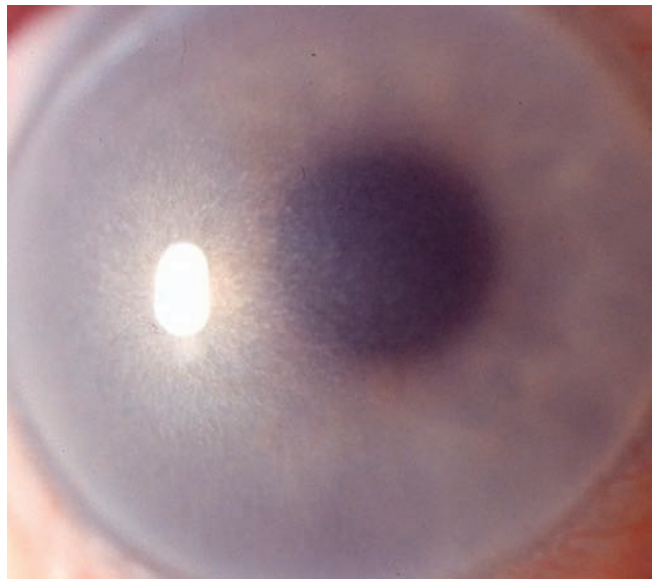


FIGURA 16. Distrofia corneal estromal congénita: nublamiento difuso bilateral con opacidades en copo por todo el estroma.

Microscopía Óptica

Las lamelas estromales se encuentran separadas a intervalos regulares, pueden aparecer áreas de depósito de material amorfo.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Las lamelas normales se encuentran separadas por capas anormales de lamelas formadas por finos filamentos dispuestos al azar en una sustancia electrolucente. Estos cambios pueden aparecer por todo el espesor del estroma. El diámetro de las fibrillas de colágeno de las lamelas es aproximadamente la mitad que el del colágeno normal. Las capas anormales son más anchas en el estroma posterior. Los queratocitos y el endotelio son normales, aunque se ha comunicado en algunos casos la desaparición de la banda anterior de la Descemet.

Microscopía Confocal

Las células epiteliales tienen aspecto normal. La alta reflectividad del estroma anterior dificulta el estudio.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, et al. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:420-426.
2. Desvignes P, Vigo. A propos d'un cas de dystrophie cornéenne parenchymateuse familiale à hérédité dominante. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1955;4:220-225.
3. Odland M. Dystrophia corneae parenchymatosa congenita. A clinical, morphological and histochemical examination. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1968;46:477-485.
4. Pouliquen Y, Lacombe E, Schreiner C et al. La dystrophie congénitale héréditaire du stroma cornéen de Turpin. *J Fr Ophthalmol.* 1979;2:115-125.

5. Turpin R, Tisserand M, Sérane J. Opacités cornéennes héréditaires et congénitales réparties sur trois générations et atteignant deux jumelles monozygotes. *Arch Ophthalmol.* 1939;3:109–111.
6. Van Ginderdeuren R, De Vos R, Casteels I, et al. Report of a new family with dominant congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Cornea.* 2002;21:118–120.
7. Witschel H, Fine BS, Grützner P et al. Congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:1043–1051.

Distrofia Corneal Moteada (FCD)

MIM #121850.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal moteada de François-Neetens.

Locus Genético

2q35.

Gen

Fosfatidilinositol-3-fosfato/fosfatidilinositol 5-Kinasa tipo III—PIP5K3.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Congénita.

Signos (Fig. 17)

Aspecto característico con “pequeñas opacidades dis-coides traslúcidas” u “opacidades discretas, aplanadas, blanco-grisáceas con aspecto de caspa, o en ocasiones en forma de anillo” distribuidas con poca densidad por todo el estroma, que por lo demás es claro. Pueden aparecer motas hasta en el limbo esclerocorneal. El epitelio, la capa de Bowman, la membrana de Descemet y el endotelio no están afectados. La afectación corneal puede ser unilateral o asimétrica.

Síntomas

Asintomática.

Curso

No progresivo.

Microscopía Óptica

Queratocitos hinchados y vacuolados rellenos de GAG y lípidos complejos (el exceso de GAG tiñe con azul Alcian y con hierro coloidal; las grasas con Sudan negro y con aceite rojo O).

Microscopía Electrónica de Transmisión

Algunos pueden presentar inclusiones de membrana con un material granular fino.

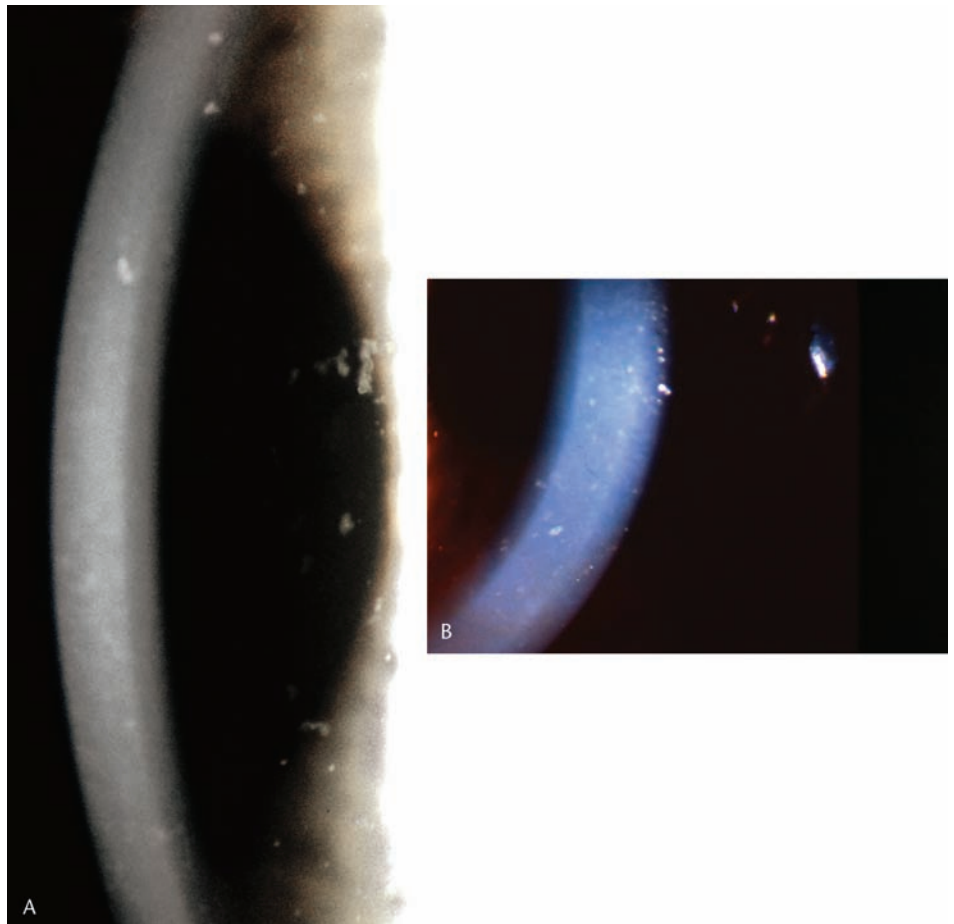


FIGURA 17. Distrofia corneal moteada. Opacidades en forma de caspa en dos pacientes diferentes por todo el estroma, empleando A iluminación oblicua y B a diferentes profundidades con la lámpara de hendidura.

Microscopía Confocal

En forma de acúmulos de material patológico en las células estromales e inclusiones en los nervios basales.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Assi A, Ebenezer N, Ficker L. Corneal fleck dystrophy in an English family. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1407–1408.
2. Gillespie F, Covelli B. Fleck (mouchetée) dystrophy of the cornea. Report of a family. *South Med J*. 1963;56:1265–1267.
3. Holopainen JM, Moilanen JA, Tervo TM. In vivo confocal microscopy of Fleck dystrophy and pre- Descemet's membrane corneal dystrophy. *Cornea*. 2003;22:160–163.
4. Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, et al. Genetic linkage of François-Neetens fleck (mouchetee) corneal dystrophy to chromosome 2q35. *Hum Genet*. 2003;112:593–599.
5. Li S, Tiab L, Jiao X, et al. Mutations in PIP5K3 are associated with François-Neetens mouchetee fleck corneal dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2005;77:54–63.
6. Patten JT, Hyndiuk RA, Donaldson DD, et al. Fleck (Mouchetee) dystrophy of the cornea. *Ann Ophthalmol*. 1976;8:25–32.
7. Purcell JJ Jr, Krachmer JH, Weingeist TA. Fleck corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:440–444.

Distrofia Corneal Posterior Amorfa (PACD)

MIM: No.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia estromal posterior amorfa (PACD).

Gen

Desconocido.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Suele aparecer en la primera década de vida, en ocasiones desde las 16 semanas lo que sugiere una naturaleza congénita.

Signos (Fig. 18)

PACD se presenta en forma de opacidades blanco grisáceas en láminas que pueden afectar cualquier capa del estroma, y que hacen protrusión posterior sobre todo. Las lesiones pueden ser centro-periféricas extendiéndose hacia el limbo; o periféricas, estas últimas con signos y síntomas menos marcados.

A menudo aparecen grietas transparentes en el estroma opacificado. El adelgazamiento corneal puede reducir su espesor hasta las 380 micras, y la córnea aplanarse hasta 41.00 D, siendo frecuente la hipermetropía, especialmente en la forma centrop periférica.

La membrana de Descemet y el endotelio pueden estar identadas por las opacidades y se han observado anomalidades endoteliales focales. También se ha comunicado línea de Schwalbe prominente, procesos irideos finos, restos de membrana pupilar, adherencias iridocorneales, corectopia, pseudopolioria, y opacidades estromales anteriores, más



FIGURA 18. Distrofia corneal posterior amorfa: opacidad central estromal profunda/pre Descemet con cierto grado de extensión periférica interrumpida por un anillo claro en la media periferia de la córnea.

frecuentemente en pacientes con patrón centrop periférico. No se ha descrito la asociación con el glaucoma.

Síntomas

La agudeza visual puede estar levemente afectada, pero suele ser superior a 20/40.

Curso

Sin progresión o si ésta aparece es muy lenta. Generalmente no se precisa tratamiento, aunque en ocasiones puede requerirse una queratoplastia penetrante.

Microscopía Óptica

Arquitectura estromal irregular inmediatamente por detrás de una Descemet adelgazada y con atenuación focal de las células endoteliales.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Las fibras de colágeno están orientadas de forma desorganizada, los queratocitos son anormales y las lamelas estromales posteriores están desorganizadas. La membrana de Descemet se encuentra interrumpida por una capa fibrilar similar al colágeno estromal.

Estos hallazgos no son patognomónicos de esta distrofia y pueden aparecer en otros contextos. Se pueden formar depósitos subepiteliales adicionales y una capa gruesa de colágeno posterior a la Descemet en pacientes con alteraciones más marcadas.

Microscopía Confocal

Aparecen micropliegues y una capa hiperreflectante en el estroma posterior.

Categoría

3.

Nota: Por su presentación posiblemente congénita, la falta de progresión y su asociación a anomalías del iris se ha sugerido que se trate de una disgenesia mesodérmica y no de una distrofia corneal.

REFERENCIAS

1. Carpel EF, Sigelman RJ, Doughman DJ. Posterior amorphous corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:629–632.
2. Dunn SP, Krachmer JH, Ching SS. New findings in posterior amorphous corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:236–239.
3. Erdem U, Muftuoglu O, Hurmeric V. In vivo confocal microscopy findings in a patient with posterior amorphous corneal dystrophy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35:99–102.
4. Johnson AT, Folberg R, Vrabec MP, et al. The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 1990;97:104–109.
5. Moshgov CN, Hoe WK, Wiffen SJ, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy. A new pedigree with phenotypic variation. *Ophthalmology.* 1996;103:474–478.

Distrofia Central Nubosa de François (CCDF)

MIM #217600.

Nombres Alternativos, Epónimos

Ninguno.

Gen/Locus Genético

No.

Herencia

Desconocida. Se ha propuesto una herencia autosómica dominante en algunos artículos. Esta entidad puede ser fenotípicamente indiferenciable del shagreen posterior (degeneración corneal).

Inicio

Primera década (el paciente afecto más joven tenía 8 años).

Signos (Fig. 19)

De forma fortuita se pueden encontrar opacidades estromales centrales poligonales o redondeadas, que se hacen más tenues anterior y posteriormente y hacia la periferia, y que se hallan rodeadas de tejido claro. Los cambios son muy similares a los del shagreen posterior de Vogt.

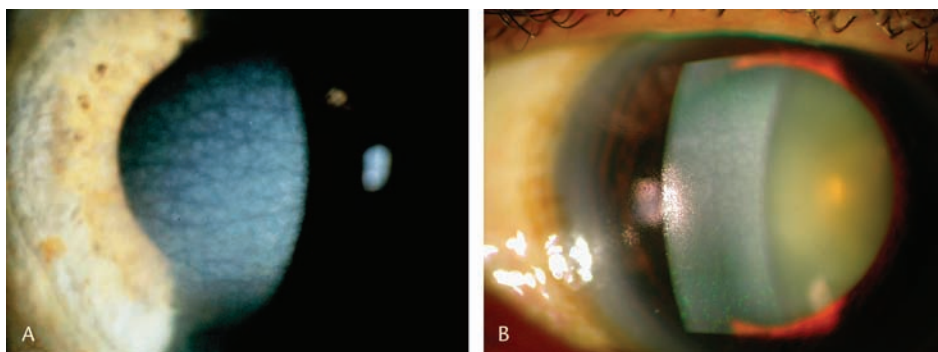
Síntomas

Casi siempre asintomática.

Curso

No progresivo.

FIGURA 19. Distrofia central nubosa de François. A Opacidades estromales de forma poligonal, blanco-grisáceas de distribución axial separadas entre sí por zonas lineales de córnea clara. B. Fotografía con iluminación ancha que demuestra opacidades estromales centrales con áreas lineales claras y aspecto de hielo roto.



Microscopía Óptica

No hay descripción de los casos familiares. Puede haber un aspecto débilmente ondulado en el estroma profundo con tinción positiva para los GAGs.

Microscopía Electrónica de Transmisión

No hay descripción de los casos familiares; hay una referencia a un paciente anciano sin historia familiar. El estudio de anatomía patológica de la córnea reveló vacuolas extracelulares, algunas de las cuales contenían material fibrocelular y depósitos electrodensos, y vacuolas endoteliales con material fibrogranular. Se ha comunicado un patrón lamelar en dientes de sierra.

Microscopía Confocal

No hay descripción de los casos familiares. En dos pacientes que no guardaban relación entre sí se encontraron pequeños gránulos hiperrefráciles y depósitos en el estroma anterior. Múltiples estrías oscuras en la matriz extracelular con aumento de la densidad en el estroma posterior, adyacente al endotelio.

Categoría

4.

Nota: Muchas de las publicaciones a las que se hace referencia no aportaban documentación acerca de que la enfermedad fuera familiar. Por tanto, es muy posible que estos casos de CCDF fueran en realidad casos de shagreen posterior en piel de cocodrilo.

REFERENCIAS

1. Bramsen T, Ehlers N, Baggesen LH. Central cloudy corneal dystrophy of François. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1976;54:221–226.
2. François J. Une nouvelle dystrophie hérédito-familiale de la cornée. *J Genet Hum.* 1956;5:189–196.
3. Karp CL, Scott IU, Green WR, et al. Central cloudy corneal dystrophy of François. A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1058–1062.
4. Kobayashi A, Sugiyama K, Huang AJ. In vivo confocal microscopy in patients with central cloudy dystrophy of François. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1676–1679.
5. Meyer JC, Quantock AJ, Thonar EJ, et al. Characterization of a central corneal cloudiness sharing features of posterior crocodile shagreen and central cloudy dystrophy of François. *Cornea.* 1996;15:347–354.
6. Strachan IM. Cloudy central corneal dystrophy of François. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:192–194.

7. Zaidi A, McLeod SD. Laser in situ keratomileusis in a patient with presumed central cloudy corneal dystrophy of François. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:376-377.

Distrofia Corneal Pre-Descemet (PDCD)

MIM: No.

Nombres Alternativos, Epónimos

No.

Gen

Desconocido.

Herencia

Se trata de una entidad que no está bien definida. Aunque no hay un patrón definido de herencia, se ha descrito en familias a lo largo de 2 a 4 generaciones. El subtipo de distrofia pre-Descemet puntiforme policromática que se ha comunicado ser autosómica dominante en una familia puede tratarse de una distrofia específica.

Inicio

Habitualmente a partir de los 30 años de edad, pero se han comunicado casos a partir de los 3 años. (distrofia pre-Descemet puntiforme policromática).

Signos (Fig. 20)

La distrofia pre-Descemet tiene múltiples subgrupos; muchos de ellos representan cambios degenerativos esporádicos, secundarios, relacionados con la edad. Se trata de opacidades focales, finas, blanco-grisáceas en el estroma profundo inmediatamente anteriores a la membrana de Descemet con una amplia gama de formas. Pueden aparecer lesiones de mayor tamaño, y las opacidades pueden ser centrales, anulares o difusas. En el subtipo distrofia pre-Descemet puntiforme policromática los cambios son más uniformes y policromáticos. El resto de la córnea es normal. Se han hallado opacidades similares asociadas a otras enfermedades oculares y sistémicas como el pseudoxantoma

elasticum, ictiosis ligada a X y recesiva, queratocono, PPCD, EBMD, y CCDF.

Síntomas

La visión no se afecta habitualmente y los pacientes son asintomáticos.

Curso

La distrofia pre-Descemet puntiforme policromática no es progresiva. Otras formas pueden mostrar progresión.

Microscopía Óptica

Los estudios de anatomía patológica no son consistentes. Se han descrito córneas normales salvo por el aumento de los queratocitos de la zona posterior del estroma con vacuolas e inclusiones intracitoplásmicas con un material lipóidico.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Vacuolas intracelulares ligadas a las membranas rellenas de un material electrondenso que parecen ser lisosomas secundarios, con inclusiones compatibles con lipoproteínas similares a la lipofucsina, sugieren un proceso degenerativo. No se aprecian depósitos extracelulares.

Microscopía Confocal

Puntos hiperreflectantes por delante de la membrana de Descemet; en un caso se ha comunicado que se hallaban por todo el estroma.

Categoría

4.

Nota: Se han descrito frecuentemente opacidades corneales profundas parecidas en pacientes con ictiosis y en portadores de la ictiosis ligada a X. (MIM #308100). No está claro si la distrofia pre-Descemet es una enfermedad degenerativa o hereditaria.

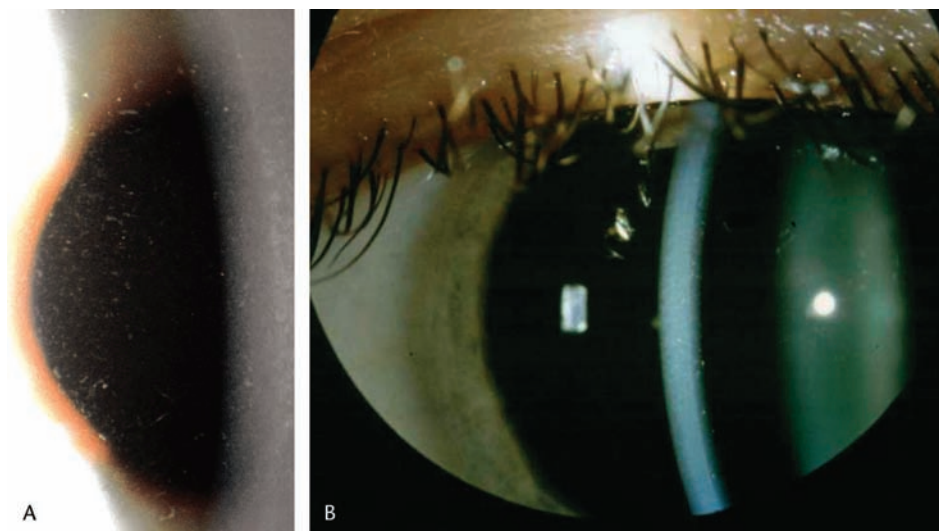


FIGURA 20. Distrofia corneal pre Descemet. Opacidades punteadas anteriores a la membrana de Descemet demostradas mediante iluminación indirecta y hendidura.

REFERENCIAS

1. Curran RE, Kenyon KR, Green WR. Pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1974;77:7110-7116.
2. Fernandez-Sasso D, Acosta JE, Malbran E. Punctiform and polychromatic pre-Descemet's dominant corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 1979;63:336-338.
3. Grayson M, Wilbrandt M. Pre-Descemet dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1967;64:227.
4. Kempster RC, Hirst LW, de la Cruz Z, et al. Clinicopathologic study of the cornea in X-linked ichthyosis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:409-415.
5. Lisch W, Weidle EG. Die posteriore kristalline Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1984;185:128-131.
6. Yassa NH, Font RL, Fine BH. Corneal immunoglobulin deposition in the posterior stroma. A case report including immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch Ophthalmol* 1987;105:99-103.
7. Ye YF, Yao YF, Zhou P, et al. In vivo confocal microscopy of pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34:614-616.

DISTROFIAS ENDOTELIALES Y DE LA MEMBRANA DE DESCOMET

Distrofia Corneal Endotelial de Fuchs (FECD) MIM #136800.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal endoepitelial.

Herencia

Lo más habitual son casos sin herencia conocida, aunque se han comunicado casos con patrón autosómico dominante.

Locus Genético

Distrofia corneal endotelial de Fuchs 13pTel-13q12.13, 15q, 18q21.2-q21.32.

Distrofia corneal endotelial de Fuchs de inicio precoz 1p34.3-p32.

Gen

No.

Variante de inicio precoz de colágeno tipo VIII, Alfa 2—COL8A2.

Inicio

Lo casos sin herencia conocida, a partir de la quinta década, la distrofia corneal endotelial de Fuchs a partir de la cuarta década, las formas de inicio precoz en la primera década.

Signos (Fig. 21)

Cornea guttata asociada a edema estromal: cambios en el endotelio normal parecidos a metal batido, con o sin pigmento. Las guttae en las formas de distrofia corneal endotelial de Fuchs de inicio precoz son más pequeñas que en las formas de inicio en el adulto. Edema estromal debido a la descompensación endotelial. Edema intraepitelial e interepitelial (bullas epiteliales); queratopatía bullosa. Puede aparecer una cicatrización fibrosa subepitelial y neovascularización superficial periférica en los casos de larga evolución secundario al edema crónico.

Síntomas

Reducción intermitente de la visión por los episodios de edema estromal y epitelial. La agudeza visual empeora por las mañanas por el mayor edema estromal y epitelial. Dolor, fotofobia y lagrimeo secundarios a las erosiones epiteliales por la rotura de bullas epiteliales. Pérdida visual progresiva.

Curso

Progresivo.

Microscopía Óptica

Engrosamiento difuso y laminación de la Descemet. Células endoteliales escasas y atróficas, con excrecencias hialinas de una Descemet engrosada (guttae). Las guttae

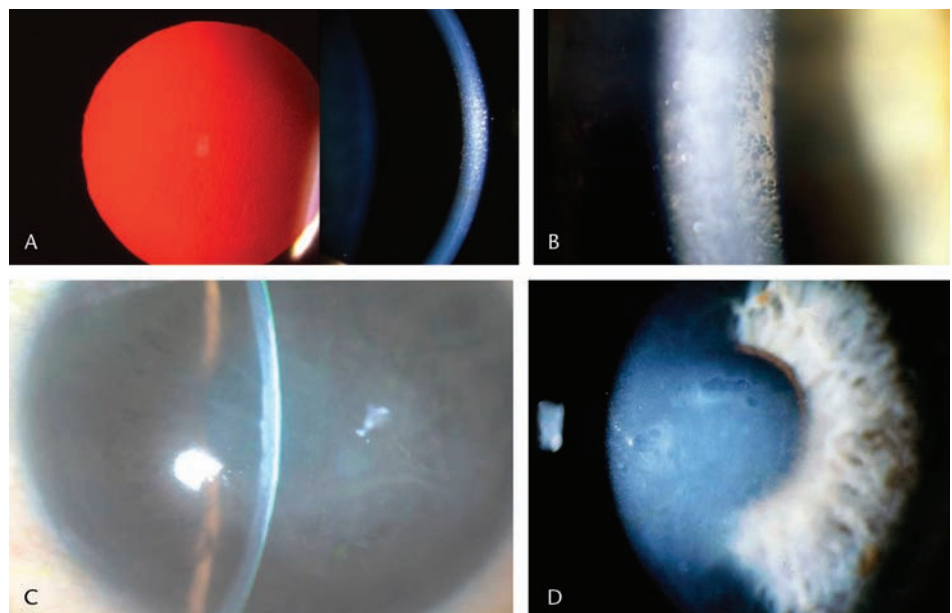


FIGURA 21. Distrofia corneal endotelial de Fuchs. A Guttae corneales centrales en retroiluminación y a la hendidura. B Guttae corneales en reflejo especular. C. Edema estromal avanzado. D. Descompensación endotelial avanzada con edema epitelial microquístico y bulloso.

pueden verse englobadas por el tejido, confluir o faltar. Degeneración, adelgazamiento y reducción del endotelio. Progresiva ondulación de las lamelas estromales de colágeno. Notable engrosamiento de la Descemet.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Múltiples capas de un material similar a la membrana basal en la parte posterior de la membrana de Descemet. Degeneración de las células endoteliales. Engrosamiento estromal con gran desorganización y disrupción del patrón lamelar.

Microscopía Confocal

Polimegetismo y pleomorfismo endotelial. Las guttae en las formas de distrofia corneal endotelial de Fuchs de inicio precoz son más pequeñas que en las formas de inicio en el adulto.

Categoría

3 Distrofia corneal endotelial de Fuchs sin patrón hereditario conocido.

2 Distrofia corneal endotelial de Fuchs con el locus genético identificado, pero sin evidenciar el gen implicado.

1 Distrofia corneal endotelial de Fuchs de inicio precoz.

REFERENCIAS

1. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1910;76:478-508.
2. Fuchs E. Erkrankung der Hornhaut durch Schädigung von hinten. *Albrecht von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1917;92:145-236.
3. Gottsch JD, Zhang C, Sundin OH, et al. Fuchs corneal dystrophy: aberrant collagen distribution in an L450W mutant of the COL8A2 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4504-4511.
4. Hogan MJ, Wood J, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1974;78:363-383.
5. Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Joung CW, et al. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:2036-2039.
6. Sundin OH, Jun A, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13ptel-13q12.13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:140-145.
7. Sundin OH, Broman KW, Chang HH, et al. A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3912-3920.
8. Waring GO III, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol*. 1978;23:147-168.
9. Zhang C, Bell WR, Sundin OH, et al. Immunohistochemistry and electron microscopy of early-onset Fuchs corneal dystrophy in three cases with the same L450W COL8A2 mutation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:85-97.

Distrofia Corneal Posterior Polimorfa (PPCD)

MIM PPCD1 #122000, PPCD2 #609140, PPCD3. #609141.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia posterior polimorfa (PPMD).
Distrofia de Schlichting.

Herencia

Autosómica dominante.
Hay casos aislados unilaterales con fenotipo similar sin patrón hereditario.

Locus Genético

PPCD 1—20p11.2-q11.2.

PPCD 2—1p34.3-p32.3.

PPCD 3—10p11.2.

Gen

PPCD 1—desconocido.

PPCD 2—colágeno tipo VIII alfa 2, COL8A2.

PPCD 3— factor 8 de transcripción de homeodominio two-handed zinc-finger —ZEB1.

Inicio

Primera infancia.

Signos (Fig. 22)

Con frecuencia asintomático. Lesiones corneales profundas de formas variadas incluyendo lesiones nodulares, vesiculosas (aisladas, en racimos o confluyentes) y ampollas. Aparecen marcas “en vías de ferrocarril” (múltiples y aisladas). Tejido gris variable a la altura de la Descemet. Raramente, edema epitelial y estromal que puede variar en intensidad hasta un aspecto lechoso en vidrio esmerilado por la descompensación endotelial. En un 25% de los casos pueden aparecer adherencias iridocorneales periféricas. En el 15% de los casos la presión intraocular (PIO) puede estar elevada. Rara vez puede aparecer una queratopatía en banda secundaria subepitelial.

Síntomas

Las alteraciones endoteliales suelen ser asintomáticas. Rara vez aparece una disminución visual extensa y progresiva secundaria al enturbiamiento corneal.

Curso

Rara vez aparece enturbiamiento congénito de la córnea. Los defectos endoteliales pueden permanecer estables durante años. Posiblemente la lenta progresión de las vesículas polimórficas y el engrosamiento de la Descemet con los años lleven a la descompensación endotelial.

Microscopía Óptica

Membrana de Descemet con múltiples capas de colágeno sobre su cara posterior con excrecencias nodulares o fusiformes.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Adelgazamiento extremo o desaparición de la capa posterior (sin bandas) de la membrana de Descemet. Dos tipos diferentes de colágeno forman capas de hasta 25nm por detrás de la membrana de Descemet. Células epitelioides en múltiples capas con microcilios y desmosomas.

Microscopía Confocal

Lesiones vesiculosas: áreas oscuras, redondeadas con algún detalle celular en el centro y aspecto de Donut. Nidos de células en multicapas. Lesión “en vías de ferrocarril”: área oscura con aspecto de banda y bordes irregulares delimitando células más pequeñas y claras de aspecto epitelioides. Polimegetismo endotelial.

Inmunohistoquímica

PPCD 1: Positivo con anticuerpos anti-CK7.

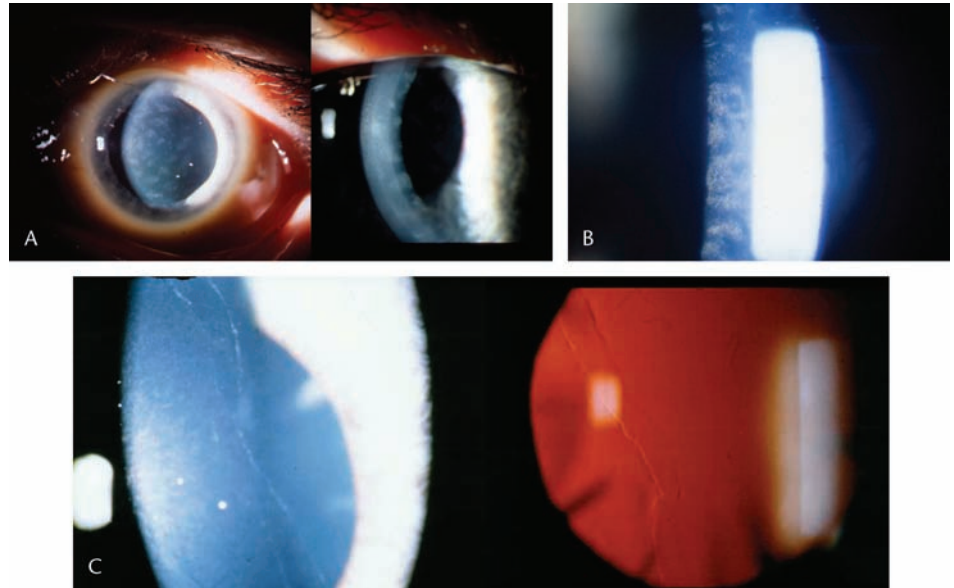


FIGURA 22. Distrofia corneal posterior polimorfa. A Lesiones endoteliales en placa. B Lesiones irregulares en cráter en la membrana de Desce-met visualizadas con reflejo especu-lar. C Opacidades en vías de ferrocarril vistas a la iluminación oblicua y retroiluminación.

Categoría

- PPCD 1—2.
PPCD 2—1.
PPCD 3—1.

REFERENCIAS

1. Aldave AJ, Yellore VS, Principe AH, et al. Candidate gene screening for posterior polymorphous dystrophy. *Cornea*. 2005;24:151–155.
2. Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, et al. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:1529–1537.
3. Heon E, Mathers WD, Alward WL, et al. Linkage of posterior poly-morphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet*. 1995;4:485–488.
4. Koeppel L. Klinische Beobachtungen mit der Nernstspaltlampe und dem Hornhautmikroskop. *Albr Graefe Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1916;91: 363–379.
5. Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, et al. Mutations in TCF8 cause pos-terior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am J Hum Genet*. 2005;77:694–708.
6. Patel DV, Grupcheva CN, McGhee CNJ. In vivo microscopy of posterior polymorphous dystrophy. *Cornea*. 2005;24:550–554.
7. Rodrigues MM, Waring GO, Laibson PR, et al. Endothelial alterations in congenital corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol*. 1975;80:678–689.
8. Shimizu S, Krafchak C, Fuse N, et al. A locus for posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD3) maps to chromosome 10. *Am J Med Genet*. 2004;130:372–377.
9. Schlichting H. Blasen-und dellenförmige Endotheldystrophie der Horn-haut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1941;107:425–435.

Distrofia Endotelial Congenital Hereditaria 1 (CHED1).

MIM #121700.

Nombres Alternativos, Epónimos

No.

Locus Genético

20p 11.2–q11.2 (región pericentromérica).

Gen

Desconocido.

Herencia

Autosómica dominante.

Inicio

Primer o segundo año, a veces congénita.

Signos (Fig. 23A)

A menudo asimétrico. Enturbiamiento corneal que puede ir desde una turbidez leve y difusa hasta un aspecto lechoso de vidrio esmerilado con algún foco grisáceo. El engrosamiento de la córnea puede multiplicar su espesor x2 ó x3 veces el normal. Rara vez puede aparecer una queratopatía subepitelial en banda.

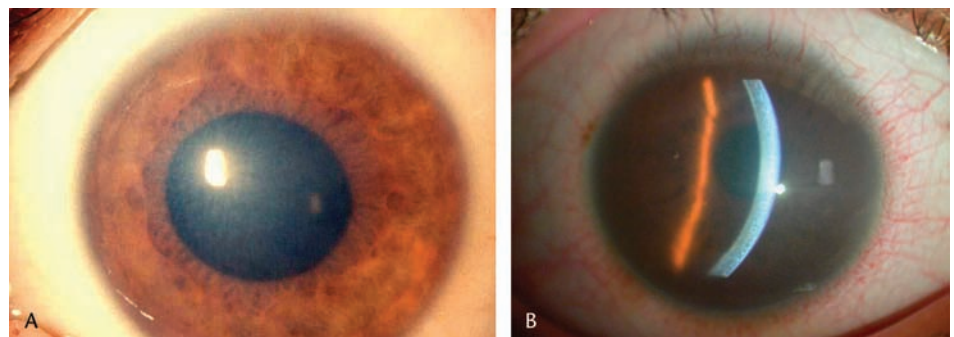


FIGURA 23. Distrofia endotelial congénita hereditaria. A, CHED1—Aspecto lechoso de la córnea a la iluminación difusa. B, CHED2—Fotografía de hendidura con engrosamiento estromal difuso en un individuo homocigoto con mutación SLC4A11

Los pacientes asintomáticos sólo presentan cambios endoteliales en forma de cráteres lunares y textura de piel de naranja. La presión intraocular es habitualmente normal, puede estar elevada.

Síntomas

Enturbiamiento corneal con visión borrosa, fotofobia y lagrimeo, habitualmente peor por la mañana. Exclusivamente lesiones endoteliales en piel de naranja, apenas sin reducción de la agudeza visual objetiva.

Curso

Progresión del enturbiamiento corneal a lo largo de 1 a 10 años. Lenta progresión de las alteraciones endoteliales con posibilidad de descompensación endotelial a lo largo de un periodo prolongado.

Microscopía Óptica

Engrosamiento difuso y laminación de la membrana de Descemet. Células endoteliales escasas y atróficas. Áreas del endotelio sustituidas por epitelio escamoso estratificado rico en queratina.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Múltiples capas de material similar a la membrana basal sobre la cara posterior de la membrana de Descemet. Células endoteliales degeneradas con múltiples vacuolas. Engrosamiento estromal con gran desorganización y disrupción del patrón lamelar.

Microscopía confocal

No se ha comunicado.

Categoría

2.

REFERENCIAS

1. Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, et al. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:1529–1537.
2. Judisch GF, Maumenee IH. Clinical differences of recessive congenital hereditary endothelial dystrophy and dominant hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:606–612.
3. Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1973;76:967–971.
4. McCartney AC, Kirkness CM. Comparison between posterior polymorphous dystrophy and congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Eye.* 1988;2:63–70.
5. Pearce WG, Tripathi RC, Morgan G. Congenital endothelial corneal dystrophy. Clinical, pathological, and genetic study. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:577–591.
6. Toma NMG, Ebenezer ND, Inglehearn CF, et al. Linkage of congenital hereditary endothelial dystrophy to chromosome 20. *Hum Mol Genet.* 1995;4:2395–2398.

Distrofia Endotelial Congenital Hereditaria 2 (CHED2)

MIM #217700.

Nombres Alternativos, Epónimos

Distrofia corneal de Maumenee.

Locus Genético

20p13 (porción telomérica).

Gen

Transportador de solutos familia 4, transportador de borato sódico miembro 11—SLC4A11.

Herencia

Autosómica recesiva.

Inicio

Congénito.

Signos (Fig. 23B)

A menudo asimétrico.

Más frecuente y grave que CHED1.

La turbidez corneal puede variar desde una turbidez difusa hasta un aspecto lechoso de vidrio esmerilado con puntos grisáceos ocasionales. El engrosamiento de la córnea puede multiplicar su espesor x2 ó x3 veces el normal. Rara vez puede aparecer una queratopatía subepitelial en banda o un aumento de la presión intraocular.

Síntomas

Turbidez corneal con visión borrosa, a menudo asociado a nistagmus. Lagrimeo y fotofobia mínimos o inexistentes.

Curso

Relativamente estable.

Microscopía Óptica

Engrosamiento difuso y laminación de la membrana de Descemet.

Células endoteliales escasas y atróficas.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Múltiples capas de material similar a la membrana basal sobre la cara posterior de la membrana de Descemet. Células endoteliales degeneradas con múltiples vacuolas. Engrosamiento estromal con gran desorganización y disrupción del patrón lamelar.

Microscopía Confocal

No se ha comunicado.

Inmunohistoquímica

Distribución de colágeno de los tipos I y III–V, y laminina por la capa colágena posterior de la membrana de Descemet. SLC4A11 codifica la proteína relacionada con el transportador de bicarbonato (BTR1). Los mutantes de BTR1 permanecen en el citoplasma mientras que el BTR1 salvaje se encuentra sobre todo en la membrana plasmática.

Categoría

1.

REFERENCIAS

1. Callaghan M, Hand CK, Kennedy SM, et al. Homozygosity mapping and linkage analysis demonstrate that autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED) and autosomal dominant CHED are genetically distinct. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:115–119.
2. Jiao X, Sultana A, Garg P, et al. Autosomal recessive corneal endothelial dystrophy (CHED2) is associated with mutations in SLC4A11. *J Med Genet.* 2007;44:64–68.
3. Kenyon KR, Antine B. The pathogenesis of congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1971;72:787–795.

4. Kirkness CM, McCartney A, Rice NS, et al. Congenital hereditary corneal edema of Maumenee: its clinical features, management, and pathology. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:130-144.
5. Maumenee AE. Congenital hereditary corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1960;50:1114-1124.
6. Sekundo W, Marshall GE, Lee WR, et al. Immuno-electron labelling of matrix components in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;32:337-346.
7. Vithana EN, Morgan P, Sundavesan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED 2). *Nat Genet.* 2006;38:755-757.

Distrofia Endotelial Ligada a X (XECD)

MIM: No.

Nombres Alternativos, Epónimos

No.

Locus Genético

Xq25.

Gen

Desconocido.

Herencia

Dominante ligada a X.

Inicio

Congénita.

Signos (Fig. 24)

Varones: La turbidez corneal puede variar desde una turbidez difusa hasta un aspecto lechoso de vidrio esmerilado. Posible nistagmus. Sólo aparecen cambios endoteliales de aspecto similar al de cráteres. Queratopatía subepitelial en banda combinada con cambios endoteliales de aspecto similar al de cráteres.

Mujeres: Sólo aparecen cambios endoteliales de aspecto similar al de cráteres.

Síntomas

Varones: frecuente vision borrosa.

Mujeres: Asintomática.

Varones: Progresivo. Mujeres: No Progresivo.

Microscopía Óptica

Cambios endoteliales de aspecto similar al de cráteres y queratopatía subepitelial en banda. Adelgazamiento irregular del epitelio y de la capa de Bowman. Estroma anterior con lamelas de colágeno de distribución irregular. Engrosamiento irregular de la Descemet con pequeñas excavaciones y fosas. Pérdida de las células endoteliales o aspecto atípico.

Microscopía Electrónica de Transmisión

Cambios endoteliales de aspecto similar al de cráteres y queratopatía subepitelial en banda. Acúmulos subepiteliales de un material granular amorfo. Adelgazamiento irregular de la capa de Bowman (hasta 0.5 micras) con muchas interrupciones y discontinuidades. Engrosamiento de la membrana de Descemet (20-35 micras) a costa de unas zonas estriadas anterior y posterior. Ausencia absoluta de la zona posterior no estriada. Capa endotelial discontinua, en parte con células de

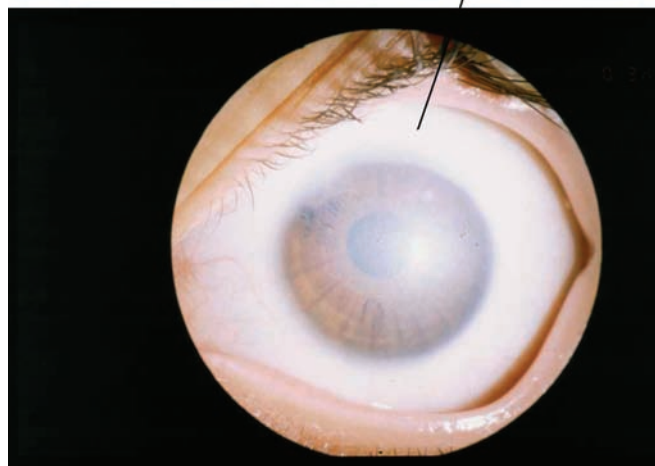


Figura 24. Distrofia corneal endotelial ligada a X. Niño de 7 años con córnea de aspecto lechoso

aspecto normal y en parte con células degeneradas. No hay evidencia de uniones adherentes del tipo de los desmosomas entre las células ni de haces de tonofilamentos en el citoplasma.

Microscopía confocal

No se ha comunicado.

Categoría

2.

REFERENCIAS

1. Lisch W. Primäre bandförmige Hornhautdegeneration und ihre Assoziation mit anderen erblichen Hornhautveränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilk.* 1976;169:717-727.
2. Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:478-487.

RECOMENDACIONES DEL IC3D-EL ESTABLECIMIENTO DE UNOS CRITERIOS ACEPTADOS PARA LA PUBLICACIÓN DE DISTROFIAS O VARIANTES POTENCIALMENTE NUEVAS

Se ha intentado presentar una revisión de la nomenclatura de las distrofias corneales que sea precisa, fácil de usar y que pueda actualizarse con los nuevos conocimientos. Durante

más de un siglo la nomenclatura de las distrofias ha venido confundida por comunicaciones referentes a comunicaciones acerca de nuevas distrofias o variantes de las mismas, sin una adecuada información de los hechos. En ocasiones estas entidades “nuevas” eran variantes de otras previamente descritas. Sin embargo, con los nuevos procedimientos de pruebas genéticas hemos tenido la ocasión de obtener información genética para respaldar con precisión los juicios sobre si una distrofia corneal determinada es realmente una forma nueva. Los oftalmólogos deberían adoptar un planteamiento más científico en el campo de las enfermedades genéticas de la córnea mediante una caracterización detallada de los cambios fenotípicos y realizando pruebas genéticas cuando esté indicado.

Esperamos que la clasificación y nomenclatura IC3D proporcionen unos criterios más científicos y objetivos para determinar si una nueva distrofia o su variante ya han sido descritas.

Instamos a los autores y a los revisores a seguir unos criterios más estrictos antes de publicar estas entidades.

AGRADECIMIENTOS

Los miembros del comité IC3D son: J. S.W., MD (Presidente), M. W. B., MD (Vice-Presidente). Miembros —Asia: E. K. K., MD, PhD, y S. K., MD; Australia: Rasik Vajpayee, MS; Europa: C. B., MD, Tony Bron, MD, M. B., MD, T. K., MD, W. L., MD, H. U. M., MD, PhD, F. L.M., MD, B. S., MD, y G. V. R., MD; y Norte América: A. J.A., MD, M. W. B., MD, J. S., MD, G. K. K., MD, PhD, M. J.M., MD, y C. R., MD, y J. S. W., MD.

Queremos agradecer la generosa ayuda económica de la Cornea Society sin la cual este trabajo no habría sido posible. Apreciamos el apoyo de la fundación Eye Defects Research Foundation and Research to Prevent Blindness. Agradecemos la contribución fotográfica de los miembros de

IC3D, Robert Feder, MD, DienneWittebol-Post, MD, y Jay Krachmer, MD.

APENDICE

Tabla de Genes y Mutaciones Asociadas con las distrofias corneales.

Las tablas se agrupan en cuatro categorías:

- _ Distrofias epiteliales y subepiteliales.
- _ Distrofias de la capa de Bowman.
- _ Distrofias estromales.
- _ Distrofias de la membrana de Descemet y endoteliales

Cada tabla se organiza en columnas:

- _ Gen (locus) —La abreviatura y localización cromosómica para cada gen.
- _ RefSeq (secuencia de referencia)—Se lista la secuencia de referencia utilizada para determinar el nucleótido y la posición de aminoácidos para cada mutación.
- _ Exon—El exón en el cual se localiza cada mutación.
- _ Cambio de nucleótidos—Cada mutación se describe al nivel del nucleótido alterado. Todos los cambios de nucleótidos se describen de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la Sociedad de Variación del Genoma Humano (HGVS), en la cual el nucleótido 1 es la A del codón de iniciación ATG.
- _ Cambio AA (cambio de aminoácidos) —Se muestra cada mutación al nivel de aminoácido. Se emplea el sistema de nomenclatura de mutación HGVS utilizando la abreviatura de los aminoácidos en tres letras, numerando el iniciador metionina como +1.
- _ Original—Se lista cada mutación tal como fue comunicada inicialmente para permitir al lector correlacionar las mutaciones listadas en las columnas de cambios en aminoácidos y nucleótidos con la nomenclatura empleada por los autores originales.
- _ Referencias—Se proporcionan referencias para cada mutación comunicada.

Distrofias Epiteliales**Distrofia Epitelial de la Membrana Basal (EBMD)**

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
TGFB1 (5q31)	NM_000358	11	c.1526T>G	p.Leu509Arg	L509R	1
		16	c.1998G>C	p.Arg666Ser	R666S	1

Distrofia Corneal del Meesman (MECD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia	
KRT3 (12q13)	NM_057088	7	c.1508G>C	p.Arg503Pro	R503P	2	
			c.1525G>A	p.Glu509Lys	E509K	3	
KRT12 (17q12)	NM_000223	1	c.386T>C	p.Met129Thr	M129T	4, 5	
			c.389A>C	p.Gln130Pro	Q130P	6	
			c.394C>G	p.Leu132Val	p.Leu132Val	7	
			c.399T>G	p.Asn133Lys	N133K	8	
			c.403A>G	p.Arg135Gly	Arg135Gly	9	
			c.404G>T	p.Arg135Ile	Arg135Ile	9	
			c.404G>C	p.Arg135Thr	R135T	3, 4	
			c.405A>C	p.Arg135Ser	Arg135Ser	10	
			c.409G>C	p.Ala137Pro	Ala137Pro	11	
			c.419T>G	p.Leu140Arg	Leu140Arg	9	
			c.427G>C	p.Val143Leu	V143L	3	
			6	c.1171_1197dup	p.Lle391_Leu399dup	1222ins27	10
				c.1276A>G	p. Ile 426Val	I426V	12
				c.1277T>G	p. Ile 426Ser	I426S	5
				c.1285T>G*	p.Tyr429Asp	Tyr429Asp	9
				c.1286A>G	p.Tyr429Cys	Y429C	2

*Comunicado como c.4046T>G (genbank accession number AF137286)

Distrofia Gelatinosa en Gotas (GDLD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
TACSTD2 (M1S1) (1p32)	NM_002353	1	c.2T>G	p.Met1Arg	M1R	13
			c.198C>A	p.Cys66X	C66X	14
			c.250A>T	p.Lys84X	K84X	15
			c.322T>C	p.Cys108Arg	C108R	15
			c.341T>G	p.Phe114Cys	F114C	14
			c.352C>T	p.Gln118X	Q118X	16-22
			c.352C>G	p.Gln118Glu	Q118E	13
			c.355T>A	p.Cys119Ser	C119S	13
			c.493_494ins CCACCGCC	p.Gly165AlafsX15	8-bp ins	13
			c.509C>A	p.Ser170X	S170X	22
			c.519dupC	p.Ala174ArgfsX43	520insC	23
			c.551A>G	p.Tyr184Cys	Y184C	16
			c.557T>C	p.Leu186Pro	L186P	14, 24
			c.564delC	p.Lys189SerfsX82	870delC	13
			c.581T>A	p.Val194Glu	V194E	13
			c.619C>T	p.Gln207X	Q207X	22
			c.632delA	p.Gln211ArgfsX60	632delA	22
			c.653delA	p.Asp218ValfsX53	c.653delA	25
			c.679G>A	p.Glu227Lys	E227K	14
			c.772_783del ATCTATTACCTGinsT	p.Lle258X	772 to 783del (ATCTATTACCTG) + 772insT	26
			c.811delA	p.Lys271SerfsX26	1117delA	13

Distrofias de la capa de Bowman

Distrofia corneal de Reis-Bücklers (RBCD) = Distrofia Corneal Granular Corneal tipo 3 (ver distrofias corneales TGFBI)

Distrofia corneal de Thiel-Benke (TBCD) (ver distrofias corneales TGFBI)

Distrofias Estromales**Distrofia Corneal Lattice de tipo Gelsolin (LCD2)**

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
GSN (9q34)	NM_000177	4	c.654G>A*	p.Asp187Asn*	G ⁶⁵⁴ →A ⁶⁵⁴	27–32
			c.654G>T*	p.Asp187Pyr*	G ⁶⁵⁴ →T ⁶⁵⁴	33–36

*La numeración de nucleótidos y codones es la utilizada por los autores que comunicaron por primera vez las mutaciones en el gen gelsolin, 28 comenzando la numeración de aminoácidos en el residuo traducido n° 28 Ala, precedido por un péptido señal de 27 residuos. Si el Met de iniciación se designa como codón +1, las mutaciones se documentarían como c.640G.A (p.Asp214Asn) y c.640G.T (p.Asp214Tyr).

Distrofias Corneales TGFBI

Distrofia	Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
Reis-Bücklers = Distrofia Corneal Granular tipo 3 (RBCD)	TGFBI (5q31)	NM_000358	4	c.371G>T	p.Arg124Leu	p.Arg124Leu	37–40
Distrofia Corneal de Thiel-Benke (TBCD)			12	c.1664G>A	p.Arg555Gln	p.Arg555Gln	37, 38
Distrofia Corneal Lattice Clásica (LCD1)			4	c.370C>T	p.Arg124Cys	p.Arg124Cys	37, 40, 41
Distrofia Corneal Granular Tipo 1 (Clásica) (GCD1)			12	c.1663C>T	p.Arg555Trp	p.Arg555Trp	37
Distrofia Corneal Granular Tipo 2 (Granular-lattice) (GCD2)			4	c.371G>A	p.Arg124His	p.Arg124His	37, 40

Variantes de Distrofia Corneal Granular

Clasificación	Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
Variante GCD	TGFBI (5q31)	NM_000358	4	c.337G>A	p.Val113Ile	Val113Ile	42
Variante GCD				c.367G>C	p.Asp123His	D123H	43, 44
Variante GCD				c.370C>A	p.Arg124Ser	R124S	45, 46
Variante GCD				c.371G>T & c.373_378delACGGAG	p.Arg124Leu & p. Thr125_Glu126del	R124L and DeltaT125-DeltaE126	47, 48

Variantes de Distrofia Corneal Lattice

Clasificación	Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
Variante LCD	TGFBI (5q31)	NM_000358	11	c.1501C>A	p.Pro501Thr	Pro501Thr	19, 20, 49–52
Variante LCD				c.1514T>A	p.Val505Asp	V501D	53
Variante LCD			12	c.1553T>C	p.Leu518Pro	p.Leu518Pro	20, 54–57
Variante LCD				c.1580T>G	p.Leu527Arg	L527R	20, 54, 55, 58–63
Variante LCD				c.1612A>C	p.Thr538Pro	Thr538Pro	64
Variante LCD				c.1613C>G	p.Thr538Arg	T538R	45
Variante LCD				c.1616T>A	p.Val539Asp	Val539Asp	65
Variante LCD				c.1618_1620delTTT	p.Phe540del	ΔF540	45, 66
Variante LCD				c.1619T>C	Phe540Ser	Phe540Ser	67
Variante LCD				c.1631A>G	p.Asn544Ser	N544S	49, 61, 68
Variante LCD				c.1636G>A	p.Ala546Thr	A546T	47, 69, 70
Variante LCD				c.1637C>A	p.Ala546Asp	A546D	71–75
Variante LCD				c.1640T>C	p.Phe547Ser	F547S	76
Variante LCD				c.1652C>A	p.Pro551Gln	P551Q	71–73
Variante LCD			13	c.1706T>G	p.Leu569Arg	Leu569Arg	77
Variante LCD				c.1714_1716delCAC	p.His572del	His572del	78
Variante LCD				c.1715A>G	p.His572Arg	H572R	79
Variante LCD				c.1781G>T	p.Gly594Val	Gly594Val	65
Variante LCD			14	c.1903T>A	p.Met619Ly	Met619Lys	80

(continued) Variantes de Distrofia Corneal Lattice

Clasificación	Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
Variante LCD				c.1864A>C	p.Asn622His	A→C transition at nucleotide 1911	81
Variante LCD				c.1866T>A	p.Asn622Lys	N622K(A)	45
Variante LCD				c.1866T>G	p.Asn622Lys	N622K(G)	45
Variante CBD I & Variante LCD				c.1868G>A	p.Gly623Asp	G623D	27, 45, 82
Variante LCD				c.1870_1875del GTGGTC	p.Val624_Val625del	Val624-Val625del	65
Variante LCD				c.1874T>A	p.Val625Asp	V625D	83
Variante LCD				c.1877A>G	p.His626Arg	H626R	45-47, 65, 84
Variante LCD				c.1877A>C	p.His626Pro	H626P	45
Variante LCD				c.1879delG	p.Val627SerfsX44	V627S	45
Variante LCD				c.1886_1894dup	p.Thr629_Asn630ins AsnValPro	NVP629-630ins	85
Variante LCD				c.1892T>A	p.Val631Asp	V631D	45

Distrofia Corneal Macular (MCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
CHST6 (16q22)	NM_021615	1	c.1A>T	p.M1?	p.M1?	86
			c.6G>A	p.Trp2X	Trp2Ter	87
			c.7C>A	p.Leu3Met	Leu3Met	87
			c.15_16delCG	p.Val6LeufsX102	delCG707-708	88
			c.16_40del25	p.Val6_Leu14> SerfsX56	c.16_40del, Val6fs, R5fs; c.708-732del, R5fs	87, 89
			c.15_16ins ATGCTGTGCG	p.Val6MetfsX106	c.15_16ins ATGCTGTGCG, V6fs	90
			c.44T>C	p.Leu15Pro	736T>C, L15P	91
			c.51delG	p.Gln18ArgfsX52	c.51delG, Gln18fs	92
			c.52C>T	p.Gln18X	c.744C>T, Q18X	89
			c.65T>G	p.Leu22Arg	Leu22Arg	88
			c.91C>T	p.Pro31Ser	783C>T, P31S	93
			c.94_100del TCGTCCC	p.Ser32GlnfsX36	c.786-792del, P31fs	89
			c.124C>T	p.His42Tyr	His42Tyr	88
			c.137T>C	p.Leu46Pro	c.137T>C, Leu46Pro	92
			c.148C>A*	p.Arg50Cys	Arg50Cys	94
			c.148C>T	p.Arg50Cys	C840T, Arg50Cys	88
			c.149G>T	p.Arg50Leu	Arg50Leu	88
			c.152C>T	p.Ser51Leu	C844T, S51L;Ser51Leu	95
			c.155G>A	p.Gly52Asp	c.847G>A, G52D	89
			c.158C>T	p.Ser53Leu	Ser53Leu	88, 89
			c.161C>T	p.Ser54Phe	Ser54Phe	87
			c.166_167 delGTinsAG	p.Val56Arg	Val56Arg	87
			c.172C>T	p.Gln58X	864C>T, Q58X	91
			c.176T>C	p.Leu59Pro	T868C, L59P	96
			c.180delC	p.Phe60LeufsX10	c.180delC, Phe60fs; c.872delC, F60fs	87, 89
			c.182A>C	p.Asn61Thr	874A>C, N61T	91
			c.189C>G	p.His63Gln	c.189C>G, His63Gln	92
			c.196G>T	p.Val66Phe	Val66Phe	97
			c.196G>C	p.Val66Leu	G888C, V66L	96
			c.198delC	p.Phe67SerfsX3	delC890; c.890delC, V66fs	88, 89

(continued) Distrofia Corneal Macular (MCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
			c.202T>C	p.Tyr68His	894T>C, Y68H	91
			c.209T>A	p.Met70Leu	891T>A, M70L	91
			C214C>T	p.Pro72Ser	906C>T, P72S, Pro72Ser	93, 95
			c.217G>A	p.Ala73Thr	Ala73Thr	87
			c.217G>C	p.Ala73Pro	c.217G>C, Ala73Pro	92
			c.226G>A	p.Val76Met	G918A, V76M	96
			c.231G>C	p.Trp77Cys	c.923G>C	95
			c.231G>A	p.Trp77X	c.231G>A, Trp77X	92
			c.244C>T	p.Gln82X	936C>T, Q82X, Gln82Stop	91, 98
			c.271_273 delGCTinsA	p.Ala91SerfsX17	962_965delGCTinsA	91
			c.274G>C	p.Val92Leu	c.274G>C, Val92Leu	92
			c.277C>A	p.Arg93Ser	c.969C>A	95
			c.278G>A	p.Arg93His	Arg93His	88
			c.290G>C	p.Arg97Pro	Arg97Pro	88
			c.293_294 delCCinsGG	p.Ser98Trp	c.985C>G, c.986C>G, S98W	89
			c.293_294 delCCinsTG	p.Ser98Leu	Ser98Leu	87
			c.304T>G	p.Cys102Gly	996T>G, Cys102Gly	91, 95
			c.305G>A	p.Cys102Tyr	Cys102Tyr	88
			c.310A>G	p.Met104Val	Met104Val	95
			c.320T>C	p.Phe107Ser	c.1012T>C, F107S	89
			c.329A>G	p.Tyr110Cys	Tyr110Cys	95
			c.340C>T	p.Arg114Cys	c.340C>T, Arg114Cys	92
			c.363C>G	p.Phe121Leu	c.1055C>G, F121L	89
			c.364dupC	p.Gln122ProfsX100	1055-1056insC	91
			c.365A>C	p.Gln122Pro	Gln122Pro	95
			c.369G>A	p.Trp123X	c.369G>A, Trp123X; c.1061G>A, W123X	87, 89
			c.369_375 dupGGCCGTG	p.Ser126GlyfsX98	1067-1068ins(GGCCGTG)	98
			c.379C>T	p.Arg127Cys	Arg127Cys	88
			c.383C>T	p.Ala128Val	p.A128V	90
			c.391T>C	p.Ser131Pro	c.391T>C, Ser131Pro; 1083T>C, S131P	87, 91
			c.392C>T	p.Ser131Leu	c.392C>T, Ser131Leu	92
			c.413_414dupTT	p.Pro139PhefsX243	2T insertion after 1106T, frameshift after 137A	94
			c.418C>T	p.Arg140X	C1110T, R140X, Arg140end	99, 100
			c.455T>C	p.Leu152Pro	1147T>C, L152P	91
			c.459C>A	p.Cys153X	c.459C>A, Cys153X; c.1151C>A, C153X	87, 89
			c.484C>G	p.Arg162Gly	p.Arg162Gly	92
			c.494G>A	p.Cys165Tyr	p.C165Y	86
			c.494_495delGCinsCT	p.Cys165Ser	c.494G>C, c.495C>T, Cys165Ser	87
			c.495C>G	p.Cys165Trp	Cys165Trp	87
			c.497G>C	p.Arg166Pro	1189G>C, R166P	91
			c.500C>T	p.Ser167Phe	Ser167Phe	87
			c.518T>C	p.Leu173Pro	p.Leu173Pro	101
			c.521A>G	p.Lys174Arg	A1213G, K174R	94
			c.529C>T	p.Arg177Cys	c.529C>T, Arg177Cys	92
			c.530G>A	p.Arg177His	R177H	102
			c.533T>G	p.Phe178Cys	Phe178Cys	87

(continued on next page)

(continued) Distrofia Corneal Macular (MCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
			c.545delA	p.Gln182ArgfsX199	c.545delA, Gln182fs; delA1237	87, 88
			c.573dupC	p.Ala192ArgfsX30	c.573_574insC, Ala192fs	92
			c.578T>C	p.Leu193Pro	Leu193Pro	87
			c.581_586 delACCTACinsGGT	p.Asn194_Arg196 delinsArgCys	ACCTAC 1273 GGT	88
			c.585_587 dupACG	p.Arg196_Lle197insArg	c.1279insACG, R195-196ins	89
			c.593T>A	p.Val198Glu	c.1285T>A, V198E	103
			c.599T>G	p.Leu200Arg	1291T>G, L200R; Leu200Arg; T1291G, L200R	91, 99
			c.604C>A	p.Arg202Ser	c.1296C>A, R202S	89, 91
			c.607G>A	p.Asp203Asn	c.607G>A, Asp203Asn	92
			c.609C>A	p.Asp203Glu	C1301A, D203E	94
			c.611C>A	p.Pro204Gln	P204Q; c.1303C>A, P204G; 1303C>A, P204Q	89, 91, 102
			c.611C>G	p.Pro204Arg	Pro204Arg	87
			c.612_614 delGCGinsAT	p.Arg205TrpfsX176	GCG 1304 AT	88
			c.614G>A	p.Arg205Gln	Arg205Gln	88
			c.614G>T	p.Arg205Leu	R205L	102
			c.616G>A	p.Ala206Thr	Ala206Thr	88
			c.617C>T	p.Ala206Val	1309C>T, A206V	93
			c.629C>T	p.Ser210Phe	c.1321C>T, S210F	89
			c.631C>T	p.Arg211Trp	C1323T, 1323C>T, R211W	94, 102
			c.632G>A	p.Arg211Gln	Arg211Gln	98
			c.649G>A	p.Ala217Thr	A217T	102
			c.656_657insCTG	p.Ala219_Arg220insTrp	c.656_657insCTG, Ala219_Arg220insTrp; c.1348insCTG, W219-220ins	87, 89
			c.661G>T	p.Asp221Tyr	c.661G>T, Asp221Tyr; D221Y	87, 89
			c.663C>G	p.Asp221Glu	c.663C>G, Asp221Glu; c.1355C>G, D221E	87, 89
			c.668G>A	p.Gly223Asp	Gly223Asp	100
			c.682_683 delACinsGA	p.Thr228Asp	c.682A>G, 683C>A, Thr228Asp	92
			c.696G>A	p.Trp232X	G1388A, W232X	96
			c.738C>G	p.Cys246Trp	c.738C>G, Cys246Trp	92
			c.740delG	p.Arg247LeufsX134	c.740delG, Arg247fs	92
			c.744C>G	p.Ser248Arg	c.744C>G, Ser248Arg	92
			c.746A>C	p.His249Pro	His249Pro	88
			c.803A>G	p.Tyr268Cys	A1495G, Y268C	96
			c.814C>A	p.Arg272Ser	Arg272Ser	87
			c.815G>A	p.Arg272His	c.815G>A, Arg272His	92
			c.820G>A	p.Glu274Lys	Glu274Lys	88, 94
			c.827T>C	p.Leu276Pro	Leu276Pro, c.1519T>C; L276P, T1519C	87, 99
			c.925G>T	p.Gly309X	c.1617G>T, G309X	89
			c.985G>C	p.Val329Leu	c.985G>C, p.V329L	90
			c.991C>T	p.Gln331X	Gln331X	95
			c.993G>T	p.Gln331His	Gln331His	100
			c.1000C>T	p.Arg334Cys	Arg334Cys	87
			c.1001G>A	p.Arg334His	c.1693G>A, Arg334Cys	97
			c.1002_1012delinsTTG	p.His335CysfsX27	His335fs	87
			c.1039G>T	p.Glu347X	c.1731G>T, E347X	89
			c.1046G>A	p.Cys349Tyr	c.1046G>A, Cys349Tyr	92
			c.1047C>G	p.Cys349Trp	c.1047C>G, Cys349Trp	92

(continued) Distrofia Corneal Macular (MCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
			c.1052_1059 dupCTGCGCTG	p.Gln354ValfsX30	c.1744_1751dupGTGCGCTG	95
			c.1056_1078del23	p.Ala352AlafsX5; p.Leu353CysfsX4	del1748-1770	88
			c.1072T>G delORF	p.Tyr358Asp Absent Protein	T1764G, Y358D delORF	99 88

*c.148C.A se traduce como p.Arg50Ser. Los autores comunicaron Arg50Cys como cambio de aminoácidos, lo que supondría que el cambio de nucleótidos sería en realidad c.148C.T.

Distrofia Corneal de Schnyder (SCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
<i>UBIADI</i> (1p36)	NM_013319	1	c.305A>G	p.Asn102Ser	p.Asn102Ser	104–107
			c.335A>G	p.Asp112Gly	p.Asp112Gly	104
			c.353A>G	p.Asp118Gly	p.Asp118Gly	107
			c.355A>G	p.Arg119Gly	p.Arg119Gly	104, 106
			c.361C>G	p.Leu121Val	p.Leu121Val	106–107
			c.511T>C	p.Ser171Pro	p.Ser171Pro	107
			c.524C>T	p.Thr175Ile	p.Thr175Ile	104, 107
			c.529G>A	p.Gly177Arg	p.Gly177Arg	105, 107
			c.556G>A	p.Gly186Arg	p.Gly186Arg	107
		2	c.695A>G	p.Asn232Ser	p.Asn232Ser	104
			c.708C>G	p.Asp236Glu	p.Asp236Glu	107

Distrofia Corneal Estromal Congénita (CSCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
<i>DCN</i> (12q22)	NM_133503	8	c.941delC	p.Pro314HisfsX14	p.Pro314fsX14	108
		8	c.967delT	p.Ser323LeufsX5	p.S323fsX5	109

Distrofia Corneal Moteada (FCD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
<i>PIP5K3</i> (2q35)	NM_015040	17	c.2098delA	p.Asn701ThrfsX7	2256delA	110
		17	c.2116_2117delCT	p.Leu706ValfsX6	2274delCT	110
		Intron 20	c.3619-1G>C	p.Val1207AlafsX11	IVS19-1G→C, intron 19	110
		20	c.2551C>T	p.Arg851X	R851X	110
		20	c.2962C>T	p.Gln988X	Q988X	110
		20	c.3088G>T	p.Glu1030X	E1030X	110
		20	c.3112C>T	p.Arg1038X	R1038X	110
		20	c.3308A>G	p.Lys1103Arg	K1103R	110

Distrofias Endoteliales y de la Membrana de Descemet

Variante de Inicio Precoz de la Distrofia Endotelial de Fuchs (FECD)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
<i>COL8A2</i> (1p34.3-1p32)	NM_005202	2	c.1349T>G	p.Leu450Trp	L450W	111
		2	c.1363C>A	p.Gln455Lys	gln455lys	112

Distrofia Corneal Posterior Polimorfa 3 (PPCD3)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
<i>TCF8</i> (10p11-10q11)	NM_030751	1	c.2T>G	p.Met1Arg	Met1Arg	113
			c.34C>T	p.Gln12X	Gln12X	113
		5	c.640C>T	p.Gln214X	Gln214X	113
			7	c.929dupA	p.Cys311ValfsX25	c.953_954insA
		c.973C>T		p.Arg325X	Arg325X	113
		c.1124delT	p.Phe375SerfsX31	p.F375fs	114	
		c.1332_1335delCAAT	p.Ile444MetfsX48	c.1332_1335delCAAT	115	
		c.1348C>T	p.Gln450X	c.1350C→T	115	
		c.1387_1390delCCTT	p.Pro463_Leu464 >TrpfsX29	p.P463fs	114	
		c.1482dupA	p.Glu495ArgfsX10	c.1506dupA	113	
		c.1568delA	p.Val526X	c.1592delA	113	
		c.1576dupG	p.Val526GlyfsX3	c.1578_1579insG	115	
		c.2157C>G	p.Tyr719X	p.Y719X	114	
		c.2182G>T	p.Glu728X	c.2184G→T	115	
		c.2324dupA	p.Glu776GlyfsX44	c.2324_2325dupA	114	
		9	c.2916_2917delTG	p.Gly973ValfsX14	c.2916_2917delTG	115
			c.2988_2989delAG	p.Glu997AlafsX7	c.3012_3013delAG	113

Distrofia Endotelial Hereditaria Congénita (CHED2)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
<i>SLC4A11</i> (20p11.2-20q11.2)	NM_032034	2	c.140delA	p.Tyr47SerfsX69	Tyr47SerfsX69	116
			c.246_247delTTinsA	p.Phe84LeufsX32	p.Arg82ArgfsX33	117
		3	c.306delC	p.Gly103ValfsX13	c.[306delC]+[?]	116
			c.334C>T	p.Arg112X	Arg112X	116
		4	c.353_356delAGAA	p.Lys118ThrfsX12	353_356delAGAA	118
			c.473_480 delGCTTCGCC	p.Arg158ProfsX4	p.Arg158ProfsX4; Arg158GlnfsX4	116, 119
		5	c.618_619delAG	p.Val208AlafsX38	Val208AlafsX38	116
			c.625C>T	p.Arg209Trp	Arg209Trp	116
			c.637T>C	p.Ser213Pro	p.Ser213Pro	119
			c.638C>T	p.Ser213Leu	Ser213Leu	116
		6	c.695G>A	p.Ser232Asn	p.Ser232Asn	120
			c.697C>T	p.Arg233Cys	Arg233Cys	116
		7	c.859_862 delGAGAinsCCT	p.Glu287ProfsX21	E287fsX21	121
			c.878_889del12	p.Glu293_Glu296del	Glu293_Glu296del	116
			c.985A>T	p.Arg329X	p.Arg329X	120
		IVS-7	c.996+26C_+44Cdel19	Unknown	Unknown	116
		IVS-8	c.1091-1G>C	Unknown	Unknown	116
		9	c.1202C>A	Thr401Lys	Thr401Lys	116
			10	c.1253G>A	p.Gly418Asp	Gly418Asp
		c.1317_1322del6ins8		p.Leu440ValfsX6	Leu440ValfsX6	116
		11	c.1378_1381 delTACGinsA	p.Tyr460_Ala461 delinsThr	p.Tyr460_Ala461 delinsThr	119
			c.1391G>A	p.Gly464Asp	G464D	118
			c.1418T>G	p.Leu473Arg	Leu473Arg	116
			c.1463G>A	p.Arg488Lys	p.Arg488Lys	119
		12	c.1466C>T	p.Ser489Leu	S489L	116, 118
			13	c.1704_1705delCT	p.Ser569ArgfsX177	p.His568HisfsX177
		c.1751C>A		p.Thr584Lys	Thr584Lys	116
		14	c.1813C>T	p.Arg605X	p.Arg605X	116-118
			c.1894G>T	p.Glu632X	p.Glu632X	116, 117

(continued) Distrofia Endotelial Hereditaria Congénita (CHED2)

Gen (Locus)	Refseq	Exón	Nucleótido Cambios	AA Cambios	Original	Referencia
		15	c.2014_2016delTTC or c.2017_2019delTTC	p.Phe672del or p.Phe673del	F672del or F673del	121
		IVS 15	c.2067 -6_-16 delinsGGCCGGCCGG	Inactivation of splice acceptor site	IVS15 -6_-16delins GGCCGGCCGG	118
		16	c.2233_2240 dupTATGACAC	p.Ile748MetfsX5	p.Thr747ThrsX6	119
		17	c.2263C>T	p.Arg755Trp	Arg755Trp	116
			c.2264G>A (g.9044G>A)	p.Arg755Gln	p.Arg755Gln	117, 118
			c.2318C>T	p.Pro773Leu	Pro773Leu	116
			c.2389_2391delGAT	p.Asp797del	Asp797del	116
			c.2407C>T	p.Gln803X	Gln803X	116
			c.2411G>A	p.Arg804His	p.Arg804His	117
			c.2420delTinsGG	p.Leu807ArgfsX71	p.Leu807ArgfsX71	117
			c.2423_2454del	p.Leu808ArgfsX110	p.Leu808ArgfsX110	119
		18	c.2470G>A	p.Val824Met	p.Val824Met	116, 119
			c.2498C>T	p.Thr833Met	p.Thr833Met	117
			c.2528T>C	p.Leu843Pro	p.Leu843Pro	119
			c.2566A>G	p.Met856Val	p.Met856Val	119
			c.2606G>A	p.Arg869His	p.Arg869His	117
			c.2605C>T	p.Arg869Cys	R869C	116, 118
		19	c.2623C>T	p.Arg875X	Arg875X	116