

Manifestaciones corneales no inflamatorias en las enfermedades sistémicas

RI. Barraquer¹
E. Barraquer²

¹Titular de la cátedra
"J.Barraquer"
Institut Universitari
Barraquer
²Director médico
adjunto
Centro de Oftalmología
Barraquer
Barcelona

Resumen

La combinación única de complejidad anatómica (representación de la mayoría de tipos de tejidos, características especializadas) y funcional (óptica, sensorial, vegetativa) del órgano de la visión explica la gran variedad de enfermedades sistémicas que en él pueden manifestarse. Es cierto que el aislamiento relativo de la córnea, por su carencia de vasos, limita su afectación en procesos generales: esto sucede con menor frecuencia que, por ejemplo, en la retina. Sin embargo, la córnea es vulnerable a cambios patológicos secundarios a múltiples condiciones de origen extraocular, sea directamente o a través de alteraciones de los anexos (conjuntiva, párpados, aparato lagrimal, etc.). Presentamos una revisión de las manifestaciones corneales no inflamatorias en patologías sistémicas.

Resum

La combinació única de la complexitat anatómica (representació de la majoria de tipus de teixits, característiques especialitzades) i funcional (òptica, sensorial, vegetativa) de l'òrgan de la visió explica la gran varietat de malalties sistèmiques que s'hi poden manifestar. És cert que l'aïllament relatiu de la còrnia, per la manca de vascularització, limita la seva afectació en processos generals, a diferència de la retina on és més freqüent. Tanmateix, la còrnia és vulnerable a canvis patològics secundaris a múltiples condicions d'origen extraocular, ja sigui directament o a través de l'alteració dels anexos (conjuntiva, parpelles, aparell llagrimal...). Presentem una revisió de les manifestacions corneals no inflamatories en patologies sistèmiques.

Summary

The anatomic, histologic and physiologic characteristics of the eye can explain the reasons why many systemic diseases present ocular symptoms. Maybe, the corneal involvement in systemic pathologies is minimal because of its unique avascular condition. Nevertheless, the cornea is also vulnerable to primary and secondary changes due to systemic diseases affecting the eye. We present in this article a review of the non-inflammatory changes of the cornea in systemic diseases.

Introducción

Las manifestaciones corneales de las enfermedades sistémicas pueden estudiarse desde dos perspectivas:

1. la categorización clásica por sistemas (defectos congénitos del metabolismo de los carbohidratos, lípidos, o proteínas y productos nitrogenados;

endocrino; enfermedades del colágeno y autoinmunes; dermatológico; neurológico; etc.), o bien,

2. Un abordaje por problemas, según sea el síntoma o signo principal con el cual se presentan al oftalmólogo: cambios no inflamatorios en la propia córnea (erosiones recidivantes, depósitos superficiales, opacidades estromales, en el tamaño o espesor, ectasias, etc.), en el limbo o en es-

Correspondencia:
Rafael I. Barraquer
Muntaner, 314
08021 Barcelona
Email:
rib@co-barraquer.es

estructuras vecinas, y cambios inflamatorios (con o sin ulceración corneal, infiltrados, etc.).

El primer método tiene la ventaja de ser más exhaustivo por sistemático. Sin embargo, el segundo refleja mejor el proceso real de la consulta con el paciente, a menudo previa al establecimiento de un diagnóstico general. En algunos casos, las alteraciones corneales serán la primera pista hacia una patología extraocular subyacente, todavía subclínica. En otros, ayudarán a confirmar un diagnóstico de sospecha. La presente revisión intenta conjugar las ventajas de ambas estrategias, aun a riesgo de cierta repetición: empezaremos con las categorías por problemas, en los primeros niveles de clasificación, para desarrollarlos en grupos según el sistema afectado.

Conceptos y clasificación

Para abordar este vasto grupo de patologías, será útil disponer de un algoritmo de selección. En primer lugar, cabe distinguir entre los casos con o sin componente inflamatoria. En un segundo término, precisar si los cambios se localizan en alguno de los niveles histológicos de la córnea (epitelial, estromal, endotelial) o bien al conjunto del las capas corneales, y si afectan al limbo y/o estructuras anejas (conjuntiva, esclerótica, párpados). Un esquema de clasificación se presenta en las Tablas 1 a 7.

Existen varios de conceptos fundamentales que se solapan en relación con las entidades en este campo y que conviene aclarar. Solamente tomando el grupo

Alteración corneal		Enfermedad sistémica		
Nivel	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica	
Epitelial y subepitelial (excepto las relacionadas con células madre limbares)	Erosión recidivante (excluyendo sicca, inflamatoria, exposición)	Endocrino	Diabetes (post quirúrgico)	
		Nefrológico	S. de Alport	
	Queratopatía pseudodendrítica Depósitos cristalinos	Metabólico (proteínas / nitrogenados)	Medicamentoso	Amiloidosis (S. de Meretoja, a. subepitelial en gotas gelatinosas, etc.)
				Tirosinemia tipo II (S. de Richner-Hanhart)
				Gota (forma intraepitelial)
	Queratopatía en vórtice	Metabólico (glicolípidos) Inducido por medicamentos		Paraproteinemias (mieloma múltiple, etc.)
				Sales de oro (crisisis)
	Queratopatía (degeneración) en banda (cálcica)		Endocrino (calcio/fosfato)	Enf. de Fabry (glicoesfingolipidosis)
			Nutricional	Amiodarona, cloroquina, fenotiacina, indometacina
				Colágeno-vascular/ autoinmune
				Hipercalcemia infantil idiopática
Dermatológico			Hiperfosfatemia	
Varios (causando hipercalcemia)	Hipofosfatasia			
Degeneración en banda no cálcica Deg. esferoidal	Metabólico (urato) Medicamentoso		Toxicidad por vitamina D	
			Artritis reumatoide juvenil (Enf. de Still)	
Degeneración nodular (tipo Salzmann)	Alt. congénitas dermo-esqueléticas		Sarcoidosis	
			Alt. congénitas dermo-esqueléticas	Lupus eritematoso
Degeneración reticular (tipo Koby)	Metabólico (nitrogenados) Dermatológico		Ictiosis	
				Fallo renal
			Enfermedad metastásica	
			Mieloma múltiple	
			Enf. de Fanconi	
			Gota (deg. en banda úrica)	
			Hidrargirosis (colirios Hg)	
			Enf. de Paget	
			Distrofia dermocondro-corneal de François	
			S. de Lowe (queloides corneales)	
			Ictiosis	

Tabla 1.
Alteraciones corneales de "tipo distrófico" en enfermedades sistémicas
Parte I: Queratopatías superficiales (epiteliales y subepiteliales): opacidades, depósitos, erosiones recidivantes, etc.

Tabla 2.
Alteraciones corneales de "tipo distrófico" en enfermedades sistémicas. (excluyendo el limbo)
Parte II: Opacidades estromales y profundas (lineales, puntiformes, moteadas, velo, edema, opacificación difusa nebulosa o amorfa) depósitos (cristalinos, cálcicos, lipídicos, etc), y otros cambios (pliegues, vesículas)

Alteración corneal		Enfermedad sistémica	
Nivel	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica
Opacidades o depósitos estromales (excluyendo limbo)	Opacidades lineales (tipo distrofia en enrejado)	Metabólico (proteínas)	Amiloidosis sistémica (S. de Meretoja)
		Alt. cromosómicas	S. de Klinefelter (XXY)
	Nervios prominentes (engrosados)	Neurológico	S. de Riley-Day Neurofibromatosis S. de Siple (N.E.M.)
		Metabólico (lípido)	Enf. de Refsum (fitánico)
	(arrosariados)	Dermatológico	Ictiosis Pénfigo
		Varios	Queratocono
	Depósitos de muco- polisacáridos o de glicolípidos (velo, opacidad difusa)	Infecioso	Lepra, Linfogranuloma venéreo
		Metabólico (carbohidratos / glicolípidos)	Mucopolisacaridosis (I-H, I-S, I H-S, IV, VI, VII) Mucopolisidosis (I, II, III, IV) Gangliosidosis (GM1, GM2) Enf. de Goldberg
	Depósitos lipoideos (punteados, amorfos)	Metabólico (lípidos / lipoproteínas)	Def. familiar de LCAT Enf. de "ojos de pescado" Enf. de Tangier
	Depósitos cristalinos (a veces amorfos)	Metabólico (nitrogenados, proteínas)	Hipercolesterolemia Gota (cristales de urato) Cistinosis Paraproteinemias
Velo difuso (edema)	Varios (causando glaucoma secundario)	S. de Lowe S. de Sturge-Weber S. de Pierre Robin Enf. de Recklinghausen Rubéola congénita	
Alteraciones del estroma profundo y endoteliales	Opacidades en pre-Descemet	Endocrino / metabólico	Diabetes mellitus Hipercolesterolemia Paraproteinemias Hiperocupremia
		Dermatológico	Ictiosis Pseudoxantoma elástico
	Pliegues en la m. de Descemet	Endocrino / metabólico	Diabetes mellitus Alcaptonuria (ocronosis)
	Vesículas endoteliales	Nefrológico	S. de Alport
	Hiperplasia endotelial	Alt. cromosómicas	S. de Edwards (trisomía 18)

de alteraciones corneales no inflamatorias (opacidades, depósitos, etc.) asociadas a enfermedades sistémicas, existen aspectos en común con las distrofias y degeneraciones corneales, así como las anomalías del desarrollo. Las distrofias corneales propiamente dichas se caracterizan por cambios primarios, bilaterales y simétricos, de inicio relativa-

mente precoz, lo que revela su origen hereditario, y en general evolucionan poco o lentamente. Por el contrario, las degeneraciones corneales son secundarias a otras patologías locales o sistémicas, y tienden a ser unilaterales o al menos asimétricas; su origen es relativamente tardío y son más claramente progresivas.

Alteración de la superficie ocular		Enfermedad sistémica	
Zona/Nivel	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica
Limbar superficial (epitelial, subepitelial y/o conjuntival/ escleral perilábica)	Deficiencia de células madre limbares (produciendo cicatrización corneal superficial)	Alt. cromosómicas	Aniridia-WAGR (S. de Miller) S. Edwards. (trisomía 18) S.KID (queratit.-ictiosis-sordera)
		Alt. congénitas multisistémicas (ectodermo - esqueléticas)	S. ACL (acromegaloidismo- cutis verticis gyrata-leucoma) S. EEC (displasia ectodérmica- ectrodactilia-paladar hendido)
	Depósitos amorfos (infiltrados limbares no inflamatorios)	Metabólico (proteínas)	Paraproteinemias Leucemias
	Depósitos pigmentados	Metabólico (lípidos)	Histiocitosis X (HSC, LS)
	Depósitos "tipo pingüecula"	Metabólico (proteína) Dermatológico	Alcaptonuria (ocronosis) Incontinentia pigmenti
Limbar estromal (corneal periférica)	Depósitos "tipo pingüecula"	Metabólico (glicolípidos)	Enf. de Gaucher (esfingolipidosis)
		Alt. cromosómicas Alt. dermo-esquelét.	S. de "cri-du-chat" S. de Goldenhar
	Arco corneal (lipoideo, juvenil)	Nefrológico Metabólico (lípidos/lipoproteínas)	S. de Alport Hiperlipoproteinemias (IIa-b,III) Def. familiar de LCAT Enf. de "ojos de pescado"
	Dep. lipoideos (3-9h)		Enf. de Tangier
Conjuntiva (periférica o en otra posición)	Anillo de Kayser-Fleischer	Metabólico (cobre)	Enf. de Wilson
	Infiltrado periférico pardo (discreto)	Metabólico (carbohidratos)	Enf. de von Gierke (depósitos de glicógeno)
	Placas (blanquecinas, céreas...)	Metabólico (nitrogenados)	Tirosinemia tipo II Amiloidosis
Párpados	Depósitos cristalinos		Gota Cistinosis Paraproteinemia
	Dep. de colesterol Depósitos de mucopolisacáridos o glicolípidos	Metabólico (lípidos) Metabólico (carbohidratos / glicolípidos)	Hipercolesterolemia Mucopolisacaridosis (todas ellas en las biopsias) Mucopolipidosis
	Tortuosidad vascular, aneurismas, telangiectasias	Facomatosis	Enf. de Fabry Gangliosidosis GM1 S. de Louis-Bar (ataxia-telang.)
	Pápulas piel palpebral	Metabólico (proteína)	Amiloidosis (primaria sistémica)
	Pápulas margen palp. (nódulos céreos)	Metabólico (lipoproteínas)	Proteinosis lipoide (enf. de Urbach-Wiethe)
	Xantelasma Xantomas tuberosos		Hiperlipoproteinemias (I,IIa,III,IV)
	Angioqueratoma	Metabólico (glicolípidos)	Enf. de Fabry

Tabla 3.
Alteraciones no inflamatorias del limbo corneal (y de la conjuntiva/esclerótica pericorneal), conjuntivales, y de los párpados (depósitos, etc.) en enfermedades sistémicas

Aunque en la mayoría de los casos las manifestaciones corneales en las enfermedades sistémicas corresponden al segundo grupo, especialmente cuando se trata de depósitos más o menos pasivos y

periféricos (como ejemplo típico, el anillo de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson), es difícil excluir en todo caso factores locales. Dado que los defectos genéticos se hallan en todas las células

Tabla 4.
Alteraciones no inflamatorias del tamaño y forma corneal (ectasia y adelgazamiento) asociadas a enfermedad sistémica
Parte I: Ectasia central o paracentral

Zona	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica
Ectasia central o paracentral	Queratocono	Alt. cromosómicas	S. de Down (trisomía 21) S. de Turner (X0) S. de Noonan (S. de Ullrich)
		Alt. conectivo-esqueléticas	S. de Crouzon. (craneosinostosis) S. de Apert (ídem + sindactilia) Displasia congénita de cadera S. de Ehlers-Danlos (tipo VIa) Hiper movilidad articular S. de Marfan Prolapso de la válvula Mitral S. de uña-rótula S. óculo-dento-digital Osteogénesis imperfecta (esclera azul) Osteopetrosis (S. de Albers-Schönberg) S. de Rieger (iris + dental) S. Rubinstein-Taybi (pulgar ancho) Pseudocuerdas tendinosas ventriculares
		Alt. dermatológicas / neurocutáneas (+ facomatosis)	Anetoderma (tipo Jadassohn) S. de Angelman (albinismo +) Dermatitis atópica Autografismo S. Goltz-Gorlin (Hipoplasia dérmica focal) Ictiosis Angiomatosis neurocutánea Pseudoxantoma elástico S. de Rothmund-Thomson Esclerosis tuberosa (Bourneville) Xeroderma pigmentoso
		Metabólico (glicolípidos)	Enfermedad de Gaucher (portadores)
		Neurológico y varios	S. de Aicardi (agenesia cuerpo calloso) S. de Alagille (displasia arteriohepática) S. de Gilles de la Tourette S. de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Retraso mental (no Down) S. de Mulvihill-Smith S. de Thalessis
		Queratocono posterior	Alt. cromosómicas
		Alt. conectivo-esqueléticas	Enanismo dismórfico Craneosinostosis

del organismo, una enfermedad sistémica podría ir acompañada de una alteración intrínseca de las células corneales, lo que entraría en la definición de distrofia corneal. Las anomalías congénitas tienen entidad propia, diferente de las distrofias y degeneraciones, ya que implican un fallo en el proceso de desarrollo. Existen, no obstante, casos fronterizos como los cambios corneales secundarios a malformaciones extraoculares, que pueden considerarse como fenómenos degenerativos. Por otro lado, al-

gunas distrofias endoteliales se deberían a un fallo en los mecanismos de desarrollo o diferenciación celular.

Dado el espacio disponible, el recorrido de esta revisión se limitará a las patologías sistémicas que provocan cambios corneales no inflamatorios, sean superficiales (Tabla 1), estromales o profundos (Tabla 2). La Tabla 3 resume los cambios no inflamatorios que afectan al limbo, conjuntiva y otras

Alteración corneal		Enfermedad sistémica	
Zona	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica
Ectasia periférica	Degeneración marginal pelúcida (Queratotoxo)	Alt. cromosómicas	S. de Down (trisomía 21)
		Endocrino	Tiroides, hipofísis, etc...
	Enf. de Terrien	Dermatológico	Dermatitis atópica/conjuntivitis
		/enf. inmunológicas y colágeno-vasculares	Acné rosácea Psoriasis (artritis psoriásica)
Ectasia generalizada (o aumento de tamaño)	Queratoglobos	Alt. cromosómicas	S. de Down (trisomía 21)
		Endocrino	Hipertiroidismo
	Megalocórnea y megaloftalmos anterior	Alt. conectivo-esqueléticas	S. de Ehlers-Danlos. (tipo VIa) Hiper movilidad articular Osteogénesis imperfecta (esclera azul)
		Alt. cromosómicas	S. de Down (trisomía 21)
		Alt. conectivo-esqueléticas	S. de Aarskog (displasia faciogenital) S. de Apert (craneosin. + sindact.) S. de Romberg (hemiatrofia facial) S. de Marfan S. de Neuhäuser (enanismo dismorf. +) S. de Rieger
		Metabólico (carbohidratos /glicolípidos)	S. de Hurler (MPS I-H) Mucopolidosis tipo II (enf. cel I)
		Nefrológico	S. de Alport
Opacidad generalizada /periférica (+ reducción curvatura / diámetro)	Esclerocórnea (con o sin cornea plana/microcórnea)	Alt. cromosómicas	S. de Patau (trisomía 13) S. Xp22.3 (X:Y trans, pseudo-Goltz) Defecto 12q (cornea plana familiar)
		Alt. conectivo-esqueléticas	S. de Ehlers-Danlos (tipo VIa) S. Hallerman-Streiff (MOF discefalia) S. de Mieten S. de uña-rótula S. de Rieger (periférico) (varios defectos craneofaciales) (varias deformidades de extremidades)
		Genitourinario	S. de Zellweger (cerebro-hepato-renal) (varias malform. genitourinarias)
Disminución de tamaño	Microcórnea(con o sin microftalmía)	Alt. cromosómicas	S. de Turner (XO)
		Alt. conectivo-esqueléticas	S. de De Lange S. de Dinno et al. S. de uña-rótula (malformaciones varias)
		Genitourinario	S. acro-renal ocular
		Varios	(con microftalmía)

Tabla 5.
Alteraciones no inflamatorias del tamaño y forma corneal (ectasia y adelgazamiento) asociadas a enfermedad sistémica
Parte II: Periféricas o generalizadas

partes de la superficie ocular. Las Tablas 4 y 5 recogen las múltiples entidades sistémicas que se han relacionado con ectasias corneales, sean de tipo central (queratocono), periféricas (degeneraciones marginales pelúcida y de Terrien), o globales

(queratoglobos y megalocórnea), así como la esclerocórnea y microcórnea. Las Tablas 6 y 7 resumen, respectivamente, el grupo de afecciones sistémicas con manifestaciones de tipo inflamatorio corneales y pericorneales.

Tabla 6.
Alteraciones corneales inflamatorias (queratitis, úlceras, fusión) en enfermedades sistémicas (excluyendo el limbo)

Alteración corneal		Enfermedad sistémica	
Nivel/Zona	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica
Epitelio corneal (con eventual invasión de todo el espesor)	Queratopatía punteada / úlcera superficial / cicatrización / fusión central / perforación	Autoinmune /colágeno-vascular	Artritis reumatoide (con sicca) S. de Sjögren Lupus eritematoso (sist. o disc.) Poliarteritis nodosa Policondritis recurrente Esclerodermia S. de Reiter Enf. de injerto contra huésped (otras causas de q. sicca)
		Infeccioso	Oncocercosis (copos de nieve) (varias enf. víricas)
		Dermatológico	Acné rosácea Dermatitis atópica Ictiosis Enfermedad de Kyrle
		Varios (exposición / lagofthalmos)	Ss. mucosinequiantes Exoftalmos (endocrino, etc.) Distrofia miotónica Parálisis de nervio oculomotor Osteogénesis imperfecta Porfirias (de Gunther, variegata) Xeroderma pigmentoso
Estroma corneal	Queratitis intersticial (no ulcerativa)	Infeccioso	Sífilis Tuberculosis Lepra Linfogranuloma venéreo Brucelosis Filariosis (oncocercosis, etc.) (varios parásitos intestinales) Herpes zoster (varios exantemas cut. víricos)
		Hematológico	Linfomas /enf. de Hodgkin
		Dermatológico	Micosis fungoide Incontinentia pigmenti
		Autoinmune / colágeno-vascular	S. de Cogan Sarcoidosis Lupus eritematoso (sist. o disc.)

Alteraciones superficiales

Entre los cambios corneales epiteliales y/o subepiteliales no inflamatorios asociados a enfermedades sistémicas, podemos distinguir, por un lado, las erosiones recurrentes y por otro los que siguen uno de los siguientes patrones: pseudodendrítico, en vórtice, cristalino, en banda, esférico, nodular, y reticular.

Erosiones recurrentes

Si excluimos los casos relacionados con traumatismos, ojo seco, exposición o queratitis, las erosio-

nes recurrentes pueden asociarse a problemas sistémicos: con la diabetes mellitus sobre todo y con entidades raras como el síndrome de Alport y ciertas amiloidosis. El epitelio corneal en los diabéticos presenta alteraciones en la composición de la membrana basal, mayor permeabilidad y menor sensibilidad. La adherencia a la capa de Bowman está disminuida, lo que favorece erosiones extensas en las que la membrana basal se desprende junto con la hoja epitelial¹.

El síndrome de Alport (nefritis más sordera hereditarias) se debe a mutaciones en diversos genes del colágeno IV (COL4A3 y 4, en 2q36-q37; COL4A5 y

Alteración de la superficie ocular		Enfermedad sistémica	
Nivel/Zona	Cambio específico	Grupo principal	Entidad específica
Limbo y periferia corneal	Infiltrados corneales periféricos / engrosamiento / vascularización / ulceración / fusión / perforación	Dermatológico	Acné rosácea Dermatitis atópica Psoriasis
		Gastrointestinal	Enf. de Crohn. (ileítis regional) Colitis ulcerosa
		Metabólico (proteína)	Porfirias (de Gunther, variegata)
		Infeccioso	Disentería bacilar (úlceras en anillo)
		Autoinmune /colágeno-vascular	Lupus eritematoso (sist. o disc.) S. de Sjögren Eritema nodoso Artritis reumatoide Poliarteritis nodosa (fusión) Granulomatosis de Wegener
			Artritis reumatoide Poliarteritis nodosa Granulomatosis de Wegener
		Queratitis esclerosante (escleroqueratitis)	
			Oncocercosis
		Masas limbares (granulomas)	Lepra Tuberculosis Tularemia
			Xantogranuloma juvenil
Conjuntiva	Conjuntivitis (cicatrización conjuntival, eventual afectación corneal)	Dermatológico	Atopia, rosácea, etc. Pénfigo Penfigoide buloso Penfigoide cicatrizal ("benigno") Eritema multiforme (Stevens-Johnson) Necrolisis epidérmica tóxica (S. Lyell) Epidermolisis bullosa Dermatitis herpetiforme Hydroa vacciniforme Acrodermatitis enteropática
		Enf. vesiculosas de la piel y mucosas	
		Metabólico (proteína)	Porfirias (de Gunther, variegata)
		Metabólico (purinas)	Gota (también conjuntivitis)
		Autoinmune / colágeno-vascular	Artritis reumatoide Lupus eritematoso (sistémico) Poliarteritis nudosa
			Proteinosis lipóide (enf. de Urbach-Wiethe)
		Metabólico (proteína)	Porfiria (de Gunther, variegata)
		Dermatológico	Psoriasis, Ictiosis, Atopia, etc. (varias cicatrizaciones conjuntivales y enf. vesiculosas)
			Xeroderma pigmentoso
Epiesclera / Esclerótica	Epiescleritis / Escleritis		
Párpados	Blefaritis, crónica Ectropion cicatricial Atrofia progresiva	Metabólico (lípidos/lipoproteínas)	
		Metabólico (proteína)	
		Dermatológico	

Tabla 7.
Alteraciones inflamatorias pericorneales de la superficie ocular (úlceración/ fusión limbar, conjuntivitis, cicatrización, epiescleritis, escleritis) en enfermedades sistémicas

6, en Xq22.3), principal componente de las membranas basales, lo que explicaría su asociación con erosiones corneales². Las amiloidosis sistémicas tam-

bién pueden causar erosiones cuando producen depósitos subepiteliales, aunque esto ocurre más frecuentemente en amiloidosis locales, como las

distrofias en gotas gelatinosas (Figura 1) y en enrejado. Entre éstas, sólo el tipo II (síndrome de Meretoja) es propiamente sistémico: amiloidosis V o polineuropatía familiar tipo IV. Se sabe causada por un defecto en el gen de la gelsolina (GSN, en 9q34), una proteína relacionada con la función de la actina³.

Queratopatía pseudodendrítica

Reciben este nombre aquéllas lesiones que remedan el aspecto típico de la queratitis epitelial por herpes

simple. Esta configuración puede deberse a otras causas infecciosas como herpes zoster, *Acanthamoeba*, incluso en la malaria, o adoptarla las líneas de cierre en la regeneración epitelial (Figura 2). Un patrón similar aparece en el síndrome descrito por Richner y Hanhart, conocido como tiosinemia tipo II o queratosis palmo-plantar. Cursa con cierto retraso mental, hiperqueratosis dolorosas en manos y pies, y lesiones corneales (con las que puede debutar) que recuerdan a las úlceras herpéticas, con fotofobia y lagrimeo. Se debe a un defecto en el gen del enzima tiosina-aminotransferasa (TAT, en 16q22.1-q22.3), lo que causa la formación intracelular de cristales de tiosina, ruptura celular y atracción de leucocitos⁴.

Queratopatía en vórtice

Consiste en líneas radiales y arremolinadas, formadas por depósitos puntiformes de color cremoso a pardo, en el epitelio o subepitelio. Se asocia típicamente a la enfermedad de Fabry (o de Anderson-Fabry), un defecto familiar del metabolismo que incluye lesiones cutáneas (angioqueratoma difuso), vasculares, renales y en otros órganos, con frecuente sordera. Se debe a un defecto en el gen del enzima alfa-galactosidasa A (GLA, en Xq22), que da lugar a acúmulo progresivo de glicoesfingolípidos en los lisosomas. Los cambios corneales son asintomáticos y se dan tanto en los varones afectados como en las portadoras⁵. Más frecuentemente, lesiones similares aparecen en pacientes que toman crónicamente el antiarrítmico amiodarona (Figura 3), y también se han descrito con el uso de diversos antipalúdicos, fenotiacinas e indometacina. La regeneración epitelial también da con frecuencia patrones en remolino, que han sido denominados “queratopatía en huracán”, especialmente tras queratoplastia⁶.

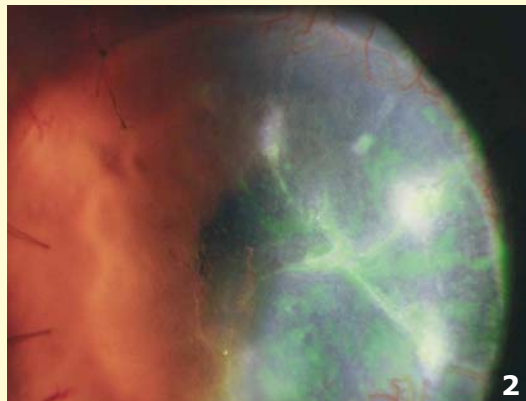
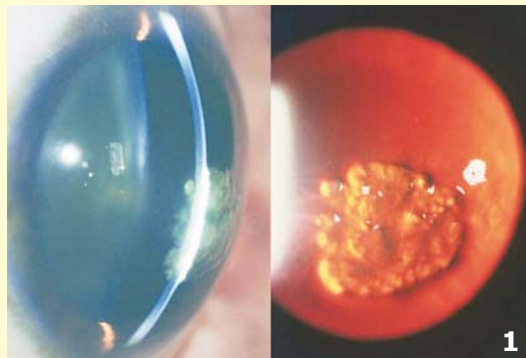
Depósitos cristalinos superficiales

Diversas patologías pueden manifestarse por la formación de cristales iridiscentes o policromáticos a diferentes niveles de la córnea. Cuando se limitan a las capas superficiales su origen puede ser lagrimal o por síntesis epitelial⁷. Esta localización ocurre en ciertos casos de gota, en el mieloma múltiple y otras causas de paraproteinemia⁸. Ambas patologías pueden presentarse como finos cristales intraepiteliales diseminados, aunque también existen formas amorfas, en banda o en anillo periférico. Entre los depósitos causados por medicamentos orales, tienen aspecto cristalino los de sales de oro (crisíasis corneal, Figura 4). También se han descrito depósitos de plata y de mercurio por el uso de

Figura 1.
Amiloidosis subepitelial, tipo distrofia en gotas gelatinosas, en un paciente esporádico con afectación bilateral y síntomas desde la segunda década

Figura 2.
Patrón pseudodendrítico en la regeneración epitelial, en un injerto de córnea.

Figura 3.
Queratopatía en vórtice medicamentosa, por uso crónico de amiodarona



ciertos colirios, si bien éstos no son de aspecto cristalino.

Queratopatía o degeneración en banda

Consiste en depósitos subepiteliales con dicha forma en la zona interpalpebral (Figura 5). Aunque en general se trata de cristales de hidroxapatita (fosfato cálcico), otros materiales pueden disponerse en banda, como los uratos en la gota, o las sales de mercurio. A menudo se debe a patologías locales, como las uveítis crónicas, exposición (que a su vez pueden tener causa sistémica como una enfermedad de Still o un síndrome de Sjögren), o contacto con silicona intraocular. Por otro lado, numerosas entidades sistémicas pueden causarla. En general se trata de procesos que cursan con hipercalcemia o hiperfosfatemia, como el hiperparatiroidismo, la toxicidad por vitamina D, o la hipofosfatasa, así como el fallo renal, síndrome de Fanconi, enfermedad metastásica, y más raramente mieloma múltiple, sarcoidosis, lupus eritematoso, tuberculosis y fiebres recurrentes⁹.

Degeneración esferoidal

También llamada *queratopatía climática en gotículas*, consiste en la acumulación de pequeñas partículas translúcidas como gotitas amarillentas en la superficie corneal y conjuntival, a veces dispuestas en banda (Figura 6). Típicamente se relaciona con la exposición crónica a rayos ultravioleta, aunque se han descrito casos familiares, y alguno asociado a la osteítis deformante de Paget¹⁰. Esta enfermedad, debida a la activación excesiva de los osteoclastos, tiene carácter familiar, si bien es genéticamente heterogénea¹¹. Curiosamente, uno de los locus relacionados (PDB4 en 5q31) se encuentra muy cerca del BIGH3 (TGFB1), donde se producen las mutaciones responsables de varias distrofias corneales (granular, enrejado, Avellino, Reis-Bücklers y Thiel-Behnke)¹².

Degeneración nodular

Descrita por Salzmann como “distrofia” en realidad no es hereditaria. Los típicos nódulos avasculares, blanco-grisáceos o azulados, parecen ser un tipo de respuesta cicatricial aberrante a diversas condiciones inflamatorias crónicas de la superficie ocular. En ocasiones se describen nódulos similares, pero aislados y de mayor tamaño, como *queloides corneales*, secundarios a traumatismo, inflamación o edema

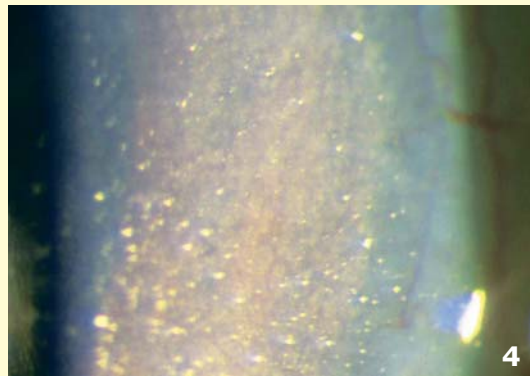


Figura 4.
Depósitos corneales cristalinos, secundarios a tratamiento sistémico con sales de oro

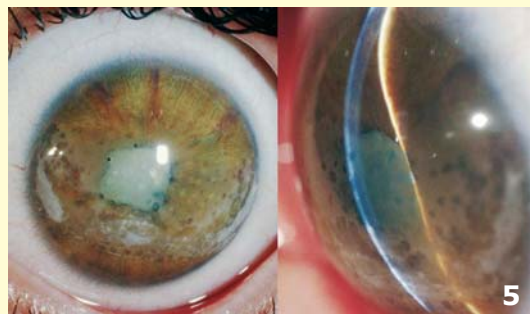


Figura 5.
Degeneración en banda cálcica, con los típicos orificios “en queso suizo”, en un caso de uveítis crónica

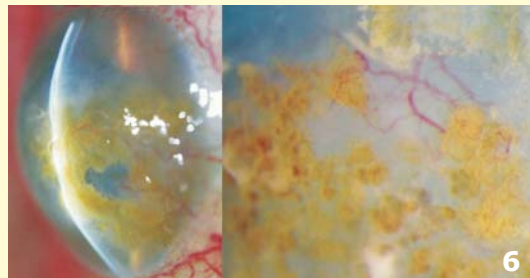


Figura 6.
Degeneración esferoidal, en este caso asociada a un leucoma preexistente vascularizado

corneal crónico. Existen, sin embargo, casos infantiles idiopáticos (Figura 7), y se asocian al síndrome óculocerebral de Lowe¹³. Éste es causado por un defecto en el gen del enzima fosfatidilinositol polifosfato 5-fosfatasa (OCRL1, en Xq26.1), que afectaría a la polimerización de la actina¹⁴. Nódulos similares aparecen también en la distrofia dermocondro- corneal de François, caracterizada además por deformidades esqueléticas en manos y pies, y nódulos xantomatosos en nariz, orejas, y las superficies dorsales de las articulaciones de los dedos y codos¹⁵.

Figura 7.
Queloides corneales
progresivos idiopáticos, en
una niña de 7 años



Figura 8.
Degeneración reticular,
semejante a la de Koby, en
un paciente con ictiosis
congénita ligada al
cromosoma X

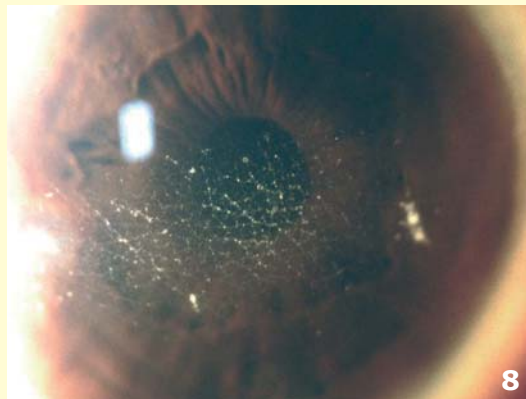


Figura 9.
Nervios corneales
engrosados, en un caso de
queratocono



Degeneración reticular

Este patrón, descrito por Koby, posiblemente sea una forma peculiar de degeneración en banda cálcica. Revelaría cierto rasgo arquitectónico o modo de reacción de la córnea superficial, como también ocurre en el chagrín de cocodrilo anterior y en la

cicatrización aberrante o *haze* reticular tras queratectomía fotorrefractiva. Una lesión de aspecto similar (Figura 8) y que constaba de cristales de hidroxiapatita, se halló en un caso de ictiosis ligada al cromosoma X, debida a mutaciones en el gen del enzima aril-sulfatasa C (STS, en Xp22.32)¹⁶.

Alteraciones estromales y profundas

Los cambios no inflamatorios en el estroma corneal que pueden asociarse a enfermedades sistémicas incluyen sobre todo diversos tipos de opacidades, que pueden clasificarse según su forma (lineal, punteado, velo, difusa, cristalina, amorfa, etc.), su composición (mucopolisacáridos, lípidos, proteínas, metales, etc.), o su posición (superficial, profunda o predescemética, y de espesor completo). Más raramente se han descrito cambios puramente endoteliales. En algunos casos un velo difuso se debe a edema, a menudo asociado a glaucoma secundario, como ocurre en casos de los síndromes de Lowe, de Sturge-Weber, de Pierre Robin, de la enfermedad de Recklinghausen, o en la rubéola congénita.

Opacidades lineales

La aparición de líneas, más o menos radiales, en el estroma de una córnea no inflamatoria (aunque puede haber irritación secundaria a erosiones), se da ante todo en las distrofias en enrejado, de las que el tipo II, con líneas gruesas que alcanzan la periferia, es parte de un cuadro sistémico ya mencionado (síndrome de Meretoja). También se han descrito líneas corneales en el síndrome de Klinefelter (XXY), junto con un pseudopannus superior¹⁷. Es preciso, además, distinguir éstas de los *nervios engrosados*, que pueden aparecer en condiciones tan diversas como el queratocono (Figura 9), neurofibromatosis, ictiosis, pénfigo, enfermedad de Refsum y síndromes de Riley-Day y de Sipple (neoplasia endocrina múltiple tipo II), así como en forma arrosariada en la lepra y el linfogranuloma venéreo.[9]

Alteraciones del metabolismo de carbohidratos y glicolípidos

Es éste uno de los principales grupos de enfermedades sistémicas de origen congénito que producen velo u opacidad corneal difusa, sea de predominio periférico o afectando a toda su extensión. Incluye las mucopolisacaridosis, mucopolipidosis y gangliosidosis. En general las opacidades se deben al acúmulo del producto que no es catabolizado en los lisosomas.

En las *mucopolisacaridosis*, se trata de glicosaminoglicanos (GAGs) parcialmente degradados, y típicamente cursan con enanismo, cifosis lumbar extrema y aumento de GAGs en orina. Aunque en todos los tipos se han demostrado histológicamente depósitos de GAGs en córnea y conjuntiva, el velamiento corneal se da sobre todo en los tipos I-H (Hurler), I-S (Scheie), I-H/S y VI (Maroteaux-Lamy), de forma variable en los tipos IV (Morquio) y VII (Sly), y sólo rara y tardíamente en los tipos II (Hunter, tipo B) y III (Sanfilippo). La opacidad, difusa grisácea o lechosa, se compone de pequeños puntos y progresa de la periferia al centro (Figura 10). Por ello la visión puede estar respetada hasta estadios avanzados, si no se ha perdido antes por atrofia óptica, glaucoma o degeneración retiniana. Todos los tipos tienen herencia autosómica recesiva, excepto el síndrome de Hunter, ligado al cromosoma X¹⁸⁻²⁰.

Las *mucopolisacaridosis* (ML) son un grupo de enfermedades más raras, de herencia autosómica recesiva. Presentan muchos rasgos clínicos similares a las mucopolisacaridosis (especialmente al síndrome de Hurler), aunque se deben a errores en el catabolismo de las glicoproteínas y los niveles de GAGs en orina son normales. De los cuatro tipos, los dos primeros (ML-I o sialidosis tipo I, y ML-II o enfermedad de células de inclusión) afectan a la conjuntiva y poco o tardíamente a la córnea. La polidistrofia pseudo-Hurler (ML-III) produce opacidad progresiva, severa hacia el final de la infancia, mientras en la sialolipidosis o enfermedad de Berman (ML-IV) la afectación corneal es congénita o muy precoz, entrando en el diagnóstico diferencial de las opacidades corneales en recién nacidos²¹.

En las *enfermedades con mancha rojo cereza* predominan los rasgos retinianos y neurológicos, aunque puede haber opacidad corneal. Especialmente en la galactosialidosis o enfermedad de Goldberg (con depósito combinado de GAGs y lípidos)²², y de forma más variable en algunas gangliosidosis: la generalizada (GM₁) y la de Sandhoff (GM₂ tipo II), así como en algunos casos de enfermedad de Niemann-Pick tipo A (lipidosis por esfingomielina)²³, pero no en la de Tay-Sachs (GM2 tipo I).[20]

Alteraciones del metabolismo lipídico y lipoproteico

Revisaremos a continuación las relacionadas con el metabolismo de los lípidos circulantes, si bien las entidades mencionadas en el párrafo precedente podrían asimismo clasificarse en este grupo. Aparte del *arco lipoideo juvenil*, asociado a las hiperlipo-

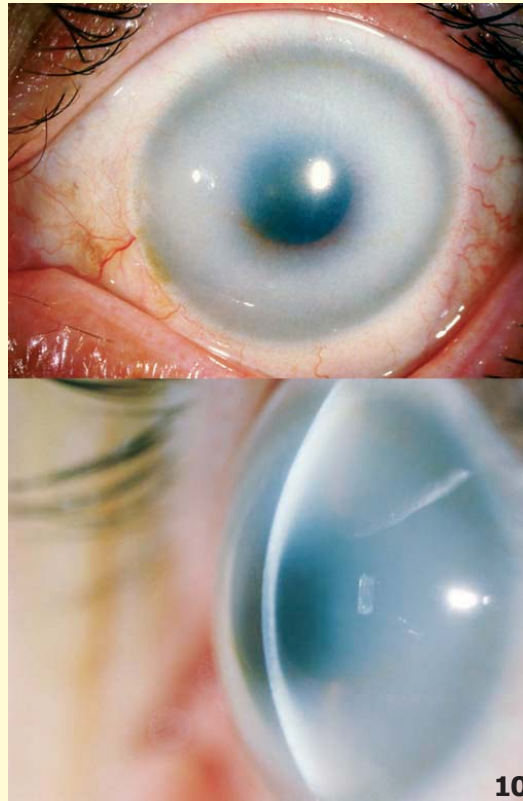


Figura 10. Opacidad corneal "lechosa", de predominio periférico, en una paciente con mucopolisacaridosis tipo I-S (síndrome de Scheie)

proteinemias (sobre todo la hipercolesterolemia familiar, tipos IIa y IIb, la combinada y el tipo III), así como la predisposición a la queratopatía lipoidea, ciertas alteraciones hereditarias causan además depósitos lipóideos corneales más o menos difusos.

La *enfermedad de Tangier* se caracteriza por un marcado déficit plasmático de lipoproteína alfa (HDL), con colesterolemia baja y triglicéridos normales o elevados. Se produce infiltración del sistema reticuloendotelial por macrófagos cargados de colesterol esterificado, con hepatoesplenomegalia y las patognomónicas amígdalas hipertróficas anaranjadas. Se debe a un defecto en la síntesis de apolipoproteína A-I, por mutaciones en el gen ABC1 (en 9q22-q31). La córnea presenta opacidades estromales punteadas y periféricas a las 3 y 9 horas. Usualmente son asintomáticas, aunque se han dado cambios secundarios a exposición por neuropatía con ectropion²⁴.

La *deficiencia familiar de lecitín-colesterol aminotransferasa* (LCAT), o enfermedad de Norum, se debe

Figura 11.
Enfermedad de los "ojos de pescado" (déficit de alfa-LCAT). Esta paciente sólo notó reducción de la agudeza visual después de la 6ª década

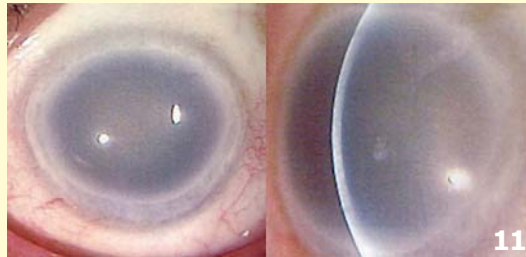


Figura 12.
Queratopatía úrica, en una paciente de 54 años con ataques de gota desde 30 años antes. Los cristales son de predominio profundo

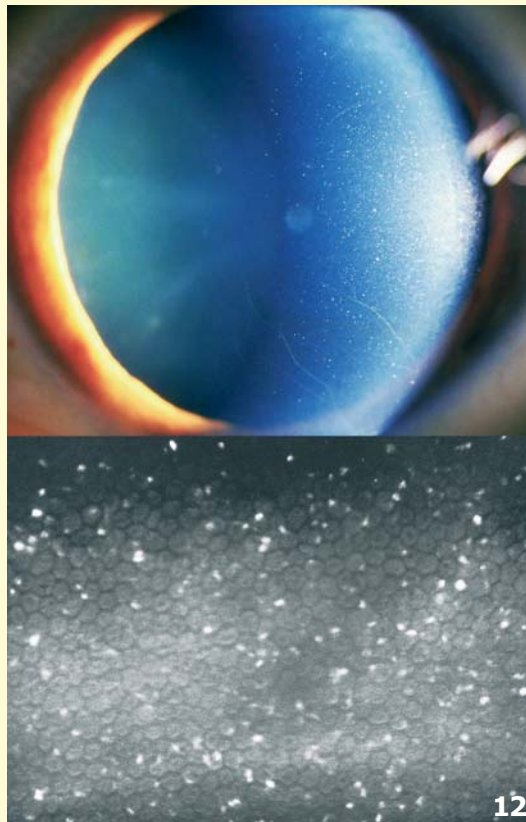


Figura 13.
Queratopatía cristalina en la cistinosis. Este paciente de 24 años presentaba una forma infantil y había sido trasplantado renal dos veces. Nótese la degeneración en banda periférica asociada



a mutaciones de transmisión autosómica recesiva en el cromosoma 16q22.1. Cursa con plasma turbio o lechoso, elevación del colesterol libre, triglicéridos, fosfolípidos y lecitina, con ausencia de lisolecitina y reducción del colesterol esterificado. Esto provoca anemia hemolítica, fallo renal, y opacidades corneales puntiformes que forman un velo difuso y un arco periférico, con escasa afectación visual²⁵.

La enfermedad de los "ojos de pescado" corresponde a una variante del déficit de LCAT limitado a su porción alfa, específica para HDL (también en 16q22.1), con esterificación normal del colesterol plasmático. En ella los cambios corneales predominan sobre los sistémicos, y los depósitos estromales de lípidos llegan a afectar progresivamente a la visión (Figura 11)²⁶.

Depósitos cristalinos y anomalías del metabolismo proteico o nitrogenado

Los compuestos nitrogenados incluyen a los aminoácidos, las proteínas y las bases nitrogenadas. Las alteraciones en su metabolismo pueden causar depósitos corneales cristalinos (o no) que deben diferenciarse de los relacionados con lípidos, especialmente con la distrofia de Schnyder o la de Bietti, y las queratopatías lipoideas.

Hemos mencionado los depósitos de urato en la forma epitelial cristalina o como degeneración en banda. En otras ocasiones afectan al espesor estromal o son de predominio profundo, también llamados "queratitis" o queratopatía úrica (Figura 12). La gota puede ser primaria o secundaria a insuficiencia renal, o a diversas enfermedades hematológicas. Se han detectado diversos defectos genéticos asociados, especialmente en el gen del enzima hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT, en Xq26-q27.2)²⁷.

La cistinosis es una rara enfermedad metabólica que causa acúmulo intracelular del aminoácido cistina, debido a un error en el gen para la cistinosina, una proteína de la membrana lisosómica (en 17p13)²⁸. En la córnea, los cristales de cistina toman aspecto de agujas iridiscentes diseminadas de forma homogénea y progresando de delante atrás hasta alcanzar el endotelio. También afectan la conjuntiva, y puede haber neovascularización periférica o degeneración en banda asociada (Figura 13). Estos cristales no suelen reducir de por sí la visión, aunque causan a menudo fotofobia y a veces se asocian a ojo seco con queratopatía punteada, filamentosa o erosiones recurrentes²⁹.

Las *paraproteinemias* también han sido mencionadas en el apartado superficial, pero asimismo pueden manifestarse como finos cristales disseminados en todo el espesor corneal, o bien formando una capa en el estroma profundo. Aparte del mieloma múltiple, se han asociado a la enfermedad de las cadenas pesadas, macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de significación incierta (antes llamada “benigna”) y crioglobulinemia esencial, así como en linfomas, síndromes mieloproliferativos, amiloidosis sistémica primaria, otras neoplasias y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Existen además formas estromales clínicamente no cristalinas, con variantes posterior central (Figura 14), sectorial unilateral, o la recientemente descrita *queratopatía inmunotactoide*, así denominada por la presencia de microtúbulos de inmunoproteína en los depósitos (Figura 15)³⁰.

Alteraciones del estroma profundo, predesceméticas y endoteliales

Las opacidades limitadas a las capas profundas de la córnea plantean el diagnóstico diferencial con la córnea farinata, las distrofias predesceméticas, e incluso las endoteliales. Entre las patologías endocrino-metabólicas que pueden producir depósitos cristalinos a este nivel encontramos la diabetes mellitus, frecuentemente asociada con hipercolesterolemia (Figura 16), y las ya mencionadas paraproteinemias y gota.

Aparte del anillo de Kayser-Fleischer, patognomónico de la enfermedad de Wilson (defecto en el gen ATP7B en 13q14.3-q21.1), existen formas de hipercupremia asociada a paraproteinemia que cursan sin anillo pero con depósitos de cobre difusamente “espolvoreados” sobre la membrana de Descemet (y a veces en el cristalino)³¹. Ciertas enfermedades dermatológicas también se han asociado a opacidades corneales profundas, como la ictiosis y algún caso de pseudoxantoma elástico (Figura 17)³².

La diabetes mellitus también produce cambios endoteliales, que pueden manifestarse por pliegues en la membrana de Descemet. Éstos se han observado asimismo en la alcaptonuria (ocronosis), causada por una deficiencia de la oxidasa del ácido homogentísico (en 3q21-q23), y que típicamente produce una pigmentación oscura de la esclera, conjuntiva y limbo³³. Otros cambios puramente endoteliales incluyen las vesículas endoteliales en el síndrome de Alport, a veces consideradas una forma de distrofia polimorfa posterior³⁴, o la hiperplasia endotelial descrita en el síndrome de Edwards (trisomía 18)³⁵.

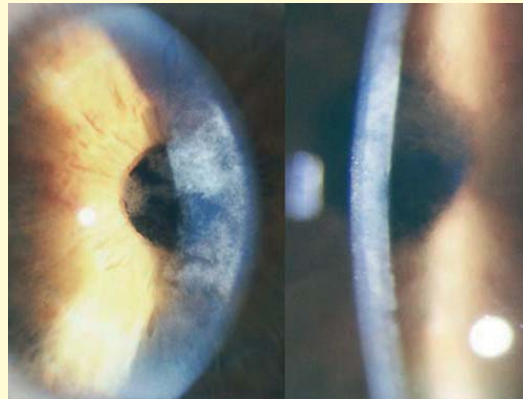


Figura 14. Queratopatía paraproteínica profunda. Este paciente notó pérdida de visión a los 52 años, pero su analítica no reveló gammapatía monoclonal hasta una década más tarde



Figura 15. Queratopatía inmunotactoide. Este paciente 65 años, con historia de linfoma esplénico, presentaba una reducción visual desproporcionada con el aspecto externo de sus córneas. La retroiluminación revela una textura esmerilada por los depósitos estromales de inmunoproteína, que resultaron tener configuración microtubular

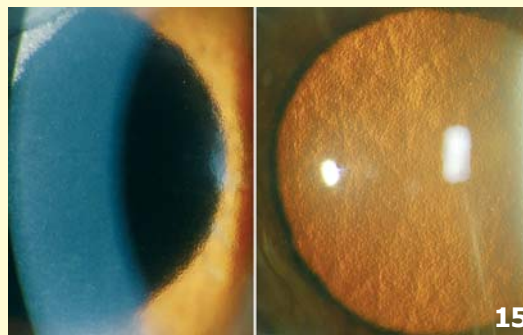
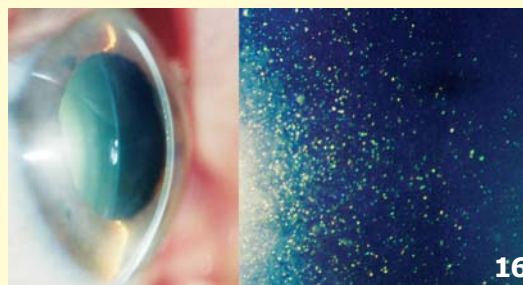
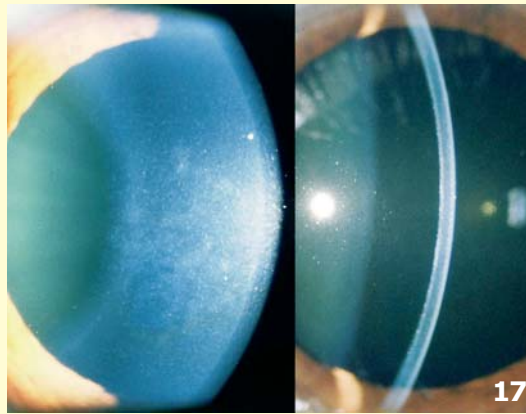


Figura 16. Finos depósitos cristalinos policromáticos (posiblemente de colesterol) en una paciente de 65 años con diabetes e hiperlipidemia. Se sitúan en el plano predescemético



16

Figura 17.
Opacidades en el estroma corneal profundo y plano de la Descemet en una paciente con pseudoxantoma elástico



Tratamiento

El pronóstico y tratamiento de las manifestaciones corneales de las patologías sistémicas depende, por norma, del de la enfermedad causal. Existen, no obstante, casos en el que pueden aplicarse ciertos tratamientos específicos, a veces particularmente efectivos para la afección ocular. En otros pueden ser útiles las medidas locales más o menos inespecíficas para cierto tipo de problema (p.ej., las erosiones recidivantes). Finalmente, la rehabilitación mediante queratoplastias u otras técnicas quirúrgicas puede resolver cierto aspecto local con relativa independencia del proceso general, en caso de opacidades, ectasias o pérdidas de sustancia corneales.

Independientemente de su causa, las erosiones recurrentes pueden tratarse mediante una serie de medidas progresivas, desde los lubricantes y soluciones hipertónicas, hasta las lentes de contacto, el desbridaje del epitelio aberrante o la queratectomía superficial, sea mediante láser (PTK) o manual. Estas últimas serán necesarias casi siempre en los casos debidos a depósitos de material extraño bajo el epitelio, como en las amiloidosis, y además de mejorar la adherencia del epitelio pueden restaurar la transparencia. Si el material es grueso e irregular o su tasa de ablación es diferente a la del estroma corneal normal, será preferible realizar una resección manual antes de (o en vez de) aplicar el láser de excímero (después, para "pulir"), o bien usar fluidos más o menos densos para enmascarar las irregularidades.

La queratectomía superficial (manual o/y láser) es el tratamiento de elección en casi todas las opacidades

corneales superficiales, como en la degeneración esférica, en banda, y la reticular. Cuando los depósitos son de calcio, los quelantes (EDTA 0,4%) facilitarán su remoción. Los nódulos de Salzmann o los queloides pueden researse de forma similar a los depósitos de amiloide (manual más láser), cuando reducen la visión o interfieren con el uso de lentes de contacto, siempre que no afecten más allá del estroma superficial.

La queratopatía pseudodendrítica de la tirosinemia tipo II debe, en primer lugar, diferenciarse correctamente del herpes u otras lesiones similares, ya que a veces los rasgos sistémicos del síndrome aparecen más tarde. La supresión de tirosina y fenilalanina en la dieta rápidamente mejora su curso³⁶. La queratopatía en vórtice de la enfermedad de Fabry no afecta a la visión, pero asimismo puede ser su primera manifestación, previa a las sistémicas. Tampoco requieren tratamiento los casos debidos a medicamentos, si bien pueden alertar sobre la necesidad de monitorización de una posible toxicidad macular en el caso de antipalúdicos.

Los depósitos cristalinos superficiales de la gota suelen asociarse a síntomas irritativos y conjuntivitis crónica, epiescleritis y escleritis. Aunque las medidas inespecíficas pueden ser de ayuda sintomática, el tratamiento debe ser etiopatogénico con antihiperuricémicos como el alopurinol. Su uso crónico se ha asociado, sin embargo, a la formación de cataratas subcapsulares anteriores y posteriores³⁷.

El pronóstico de la cistinosis depende de si es una forma infantil, adolescente o del adulto. Sólo la última no es nefropática, las otras requieren con frecuencia hemodiálisis y trasplante renal. El tratamiento con cisteamina oral tiene cierta utilidad para la nefropatía, pero no parece revertir los cambios oculares. Éstos progresan en los pacientes trasplantados al alargarse la esperanza de vida, y el deterioro visual puede justificar una queratoplastia, si bien la recurrencia en el injerto es posible³⁸.

El impacto visual de las queratopatías paraproteinémicas es muy variable, desde pasar inadvertidas (sobretudo en la forma cristalina superficial), hasta provocar fotofobia y déficit severo (sobre todo en las profundas). Algunos casos requieren queratoplastia penetrante, aunque hay tendencia a la recidiva, a veces rápida. El efecto del control de la enfermedad sistémica sobre los cambios corneales ha sido variable.[30]

Finalmente, en muchos de los defectos congénitos del metabolismo puede existir un pronóstico vital limitado. Sin embargo, a medida que se avanza en su tratamiento general, o bien en las variantes más be-

nignas, la mayor esperanza de vida justifica un esfuerzo de rehabilitación visual, sea mediante queratoplastia o, en su caso, cirugía de catarata (p. ej., en el síndrome de Alport), etc. La frecuente asociación con retraso mental (no necesariamente severo) no es motivo para obviar este aspecto, ya que una mejoría en la función visual redundará en una mayor estimulación y posiblemente en un mejor funcionamiento general de estos pacientes.

Bibliografía

1. Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* 1991;10:156.
2. Rhys C, Snyers B, Pirson Y. Recurrent corneal erosion associated with Alport's syndrome. *Kidney Int* 1997; 52:208.
3. Maury CPJ. Homozygous familial amyloidosis, Finnish type: demonstration of glomerular gelsolin-derived amyloid and non-amyloid tubular gelsolin. *Clin Nephrol* 1993;40:53.
4. Rabinowitz LG, Williams LR, Anderson CE, et al. Painful keratoderma and photophobia: Hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995;126:266.
5. Riegel EM, Pokorny KS, Friedman AH, et al. Ocular pathology of Fabry's disease in hemizygous male following renal transplantation. *Surv Ophthalmol* 1982; 26:247.
6. Mackman GS, Polack FM, Sydry L. Hurricane keratitis in penetrating keratoplasty. *Cornea* 1983;2:31-34.
7. Slansky HH, Kuwabara T. Intranuclear urate crystals in corneal epithelium. *Arch Ophthalmol* 1968;80:338.
8. Perry HD, Donnenfeld ED, Font RL. Intraepithelial corneal immunoglobulin crystals in IgG-kappa multiple myeloma. *Cornea* 1993;12:448.
9. Ginsberg SP. Corneal problems in systemic disease. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology 2004 Edition on CD-ROM*. vol 5, chap 43. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
10. Von der Heydt R. Osteitis deformans with pigmented corneal degeneration. *Am J Ophthalmol* 1937; 20:1139.
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
12. Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, et al. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:949.
13. Cibis GW, Tripathi RC, Tripathi BJ, Harris DJ. Corneal keloid in Lowe's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982; 1000:1795.
14. Suchy SF, Nussbaum RL. The deficiency of PIP(2) 5-phosphatase in Lowe syndrome affects actin polymerization. *Am J Hum Genet* 2002;71:1420.
15. Bierly JR, George SP, Volpicelli M. Dermochondral corneal dystrophy (of François). *Br J Ophthalmol* 1992; 76:760.
16. Casaroli Marano RP, Ortiz Stradtman MA, Uxó M, Iglesias E. Ocular findings associated with congenital X-linked ichthyosis. *Ann Ophthalmol* 1991;23:167.
17. Grayson M: The cornea in systemic diseases. En: Wilson LA (ed), *External Diseases of the Eye*, chap 14. Hagerstown, Harper & Row, 1979.
18. Mora ML, Smith RE. Corneal and in systemic disease. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology 2004 Edition on CD-ROM*. vol 4, chap 15. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
19. Olitsky SE, Nelson LB. Inborn errors of metabolism affecting the eye. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology 2004 Edition on CD-ROM*. Foundation vol 3, chap 54A. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
20. Martín LJ. Neurometabolic disease affecting the eye. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology 2004 Edition on CD-ROM*. Foundation vol 3, chap 54B. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
21. Riedel KG, Zwaan J, Kenyon KR, et al. Ocular abnormalities in mucopolidosis IV. *Am J Ophthalmol* 1985;99:125.
22. Goldberg MF, Cotlier E, Fichenscher LG, et al. Macular cherry red spot, corneal clouding, and galactosidase deficiency. Clinical, biochemical and electron microscopic study of a new autosomal recessive storage disease. *Arch Intern Med* 1971;128:387.
23. Walton DS, Robb RM, Crocker AC. Ocular manifestations of group A Niemann-Pick disease. *Am J Ophthalmol* 1978;85:174.
24. Pressly TA, Scott WJ, Ide CH, et al. Ocular complications of Tangier disease. *Am J Med* 1987;83:991.
25. Weidle EG, Lisch W. Recognizing familial lecithin cholesterol acyltransferase deficiency at the slit lamp. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1164.
26. Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metabolism. *Surv Ophthalmol* 1991; 36:1.
27. Pai GS, Sprenkle JA, Do TT, et al. Localization of loci for hypoxanthine phosphate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase and biochemical evidence of nonrandom X chromosome expression from studies of a human X-autosome translocation. *Proc Nat Acad Sci* 1980;77:2810.

28. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New Eng J Med* 2002;347:111.
29. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, *et al*. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. *Cornea* 2002; 21:173.
30. Garibaldi DC, Gottsch J, de la Cruz Z, *et al*. Immunotactoid keratopathy: a clinicopathologic case report and a review of reports of corneal involvement in systemic paraproteinemias. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:61.
31. Probst LE, Hoffman E, Cherian MG, *et al*. Ocular copper deposition associated with benign monoclonal gammopathy and hypercupremia. *Cornea* 1996; 15:94.
32. Collier M. Elastorrhexie systematisée et dystrophies cornéennes chez deux soeurs. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1965;65:301.
33. Wirtschafter JD. The eye in alkaptonuria. *Birth Defects* 1976;12:279
34. Colville D, Savige J. Alport syndrome: a review of the ocular manifestations. *Ophthalm Genet* 1997;18:161.
35. Ginsberg J, Perrin EV, Sueoka WT. Ocular manifestations of trisomy 18. *Am J Ophthalmol* 1968;66:59
36. Billson FA, Danks D. Corneal and skin changes in tyrosinaemia. *Br J Ophthalmol* 1976;60:600.
37. Lerman S, Megaw J, Fraunfelder FT. Further studies on allopurinol therapy and human cataractogenesis. *Am J Ophthalmol* 1984;97:205.
38. Katz B, Melles RB, Schneider JA. Recurrent crystal deposition after keratoplasty in nephropathic cystinosis. *Am J Ophthalmol* 1987;104:190.