

Revisión de Queratocono y su Enfoque como Enfermedad Inflamatoria

¹Abel M. Martínez Afanador MD

²Tatiana Urrea-Victoria MD

Resumen

El queratocono es una condición ectásica de la córnea, que se ha descrito desde hace muchos años, y en los últimos años ha despertado mucho interés por el desarrollo de la cirugía refractiva. Clásicamente se ha considerado como un proceso no inflamatorio y se disponen varias definiciones, considerando si es un desorden clínico, topográfico o biomecánico. Los nuevos enfoques de esta enfermedad, no sólo consideran los procesos conocidos relacionados con la posible patogenia, como la alergia ocular y el frote de los párpados, sino que además consideran que se puede tratar de un problema inflamatorio crónico,

Recibido: 09/06/15

Aceptado: 10/09/15

¹Médico Oftalmólogo,
Supra-Especialista en Córnea y Segmento Anterior.
Profesor Asistente Unidad de Oftalmología, Hospital
Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad
Javeriana. Bogotá, Colombia

²Residente Oftalmología de III año,
Hospital Universitario San Ignacio.
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Contacto:

Email: abelmauricio@gmail.com

relacionados con los procesos de microtrauma corneal. En esta revisión se pretende hacer una exploración de estos conceptos y relacionarlos con los conceptos clásicos de la enfermedad.

Abstract

Keratoconus is a corneal ectatic disorder that has been described several years ago, and in recent times has aroused much interest in it because the development of refractive surgery. It has traditionally been considered a non-inflammatory process and various definitions are provided, considering whether it is a clinical, topographic or biomechanical approach. New approaches to this disease, not only considering the known processes related to the possible pathogenesis, such as allergy and eye rubbing of the eyelids, but also the theory that it can be related to a chronic inflammatory condition related to the processes of corneal microtrauma. This review is intended to make an exploration of these concepts and relate them to the classical concepts of disease.

Introducción

El Queratocono ha sido descrito desde hace más de 100 años, sin embargo recientemente se ha aumentado el interés en la investigación de sus mecanismos etiopatogénicos, reconociéndose la importancia del papel de la inflamación, la genética y la biomecánica en esta enfermedad.²⁰

El queratocono, cuya etiología proviene del griego, querato: córnea; konos: Cono¹, descrita desde 1854¹³, es una condición progresiva en donde hay adelgazamiento y protrusión de la córnea, simulando la forma de un cono (Fig. 1).

Esta condición ectásica descrita como no inflamatoria, causa adelgazamiento de la córnea generando aumento progresivo de la curvatura corneal, con miopía y astigmatismo irregular²⁰. Suele ser bilateral, asimétrica y compromete los dos tercios centrales de la córnea¹, es la ectasia primaria más común¹³, afecta a aproximadamente 1 de cada 2.000 personas^{21,22} de todas las etnias y tiene distribución equitativa entre hombres y mujeres².

Definición

Existen diferentes conceptos del queratocono que involucran una definición según de donde se contemple esta enfermedad. Hoy en día el término anglosajón *corneal ectatic disorder* (desorden ectásico corneal) se utiliza para referirse a todos los procesos en los que se produce un adelgazamiento progresivo del espesor corneal con aumento de su curvatura, es decir un **concepto clínico**.²⁰

Con la aparición de la cirugía refractiva, especialmente el LASIK (*laser-assisted in situ keratomileusis*) se prestó un interés especial a esta entidad, se estableció entonces como una contraindicación absoluta para realizar este tipo de cirugía, por lo que se empezaron a utilizar la topografía y la tomografía corneal para la detección de queratoconos mucho antes de sus manifestaciones clínicas (**concepto topográfico**).²⁰

Con el desarrollo de los primeros dispositivos para la evaluación de los parámetros biomecánicos de la córnea desde el año 2005, continúa la investigación para validar si es posible detectar mediante dichos parámetros manifestaciones más precoces que los cambios morfológicos, **concepto biomecánico**.²⁰

Patogenia

El queratocono, según la clasificación de las ectasias teniendo en cuenta la forma, se trata de una ectasia local axial localizada (central o paracentral)²⁰, la patogenia aún es desconocida, pero se han encontrado fuertes asociaciones con la atopía y frotarse los ojos.^{2,7} Existen dos teorías principales que explican la patogenia; la primera, que la protuberancia es debida a un adelgazamiento del estroma corneal y la segunda, a una disminución de la rigidez mecánica lo que conduce a un adelgazamiento y protrusión.²

Se han revisado botones corneales de los pacientes con queratocono que han sido sometidos a trasplante de córnea y se ha revelado *grosso modo*, dos tipos de conos desde el punto de vista morfológico: los conos tipo “pezón” (nipple-type), localizados centralmente, y los conos tipo “oval”, combados o en silla de montar (*sagging*) localizados en la zona inferior o inferotemporal.¹⁵

La fuerte asociación que existe entre la atopía y el queratocono ha sido indagada por muchos investigadores, quienes han encontrado asociación entre dermatitis atópica, conjuntivitis vernal (figura 2) y el asma. Se ha reportado la incidencia de asma en pacientes con queratocono entre el 15 y el 70%.

Desde 1937, Hilgartner describe la asociación entre la alergia ocular y el queratocono⁵, los últimos estudios proponen recientemente la liberación de mediadores inflamatorios, debido al frote de los ojos y a la liberación continua por células inflamatorias en la superficie ocular, los cuales podrían alterar el colágeno de la córnea generando posteriormente la ectasia corneal.⁴

La película lagrimal aunque no forma parte estrictamente de la córnea, no se puede dejar de

considerar en el contexto de la patología ectásica, ya que la córnea no debe entenderse de forma aislada sino como una unidad funcional, que es la superficie ocular, concepto propuesto por Thoft y Friend hace mas de 30 años.¹⁵

Los componentes de la película lagrimal han sido motivo de estudio por su accesibilidad y por ser el vehículo de muchos factores implicados en la etiopatogenia de las enfermedades de la superficie ocular.¹⁵ Se ha demostrado la presencia de productos de degradación de colágeno aumentados en la lágrima de estos pacientes y se han detectado niveles aumentados de interleuquinas IL-6, factor de necrosis tumoral y metalonoproteinasas (MMP-9) en la lagrima de pacientes con queratocono comparado con los niveles en sujetos sin esta enfermedad.^{14,15}

El adelgazamiento estromal progresivo y la pérdida de la membrana de Bowman encontrada en córneas con queratocono son el resultado del aumento en la expresión de enzimas proteolíticas como lisosimas y de la disminución en la concentración de inhibidores de proteasas lo que genera alteración en la configuración del colágeno.⁴ Se ha descrito el rol de la interleuquina-1 como modulador de la proliferación, diferenciación y la muerte de queratocitos y por ende se ha sugerido que la pérdida de queratocitos del estroma anterior podría ocurrir debido a un exceso de muerte celular por apoptosis y pérdida de masa estromal.¹³ En estadíos tempranos del queratocono se ha identificado aumento en la expresión de la interleuquina-6 que apoya el desarrollo de eventos inflamatorios crónicos en la cascada de la patogénesis de la enfermedad.¹⁴ También se ha encontrado degradación de la capa epitelial basal.⁶

Ahora bien, se sabe que en la conjuntivitis alérgica existe liberación constante de

mediadores inflamatorios que permanecen en la película lagrimal, dentro de estas moléculas inflamatorias se encuentran la histamina, proteasas, Factor de necrosis tumoral alfa (FNT), interleuquinas y metaloproteinasas. Estas últimas implicadas en la degradación de la matrix extracelular y en la activación de la apoptosis.⁷

Los mediadores inflamatorios y sustancias relacionadas con la actividad inflamatoria de la superficie ocular, no sólo se han detectado en pacientes con queratocono sino también se han visto aumentados en otras enfermedades, como el ojo seco y la alergia ocular.¹⁵

En la tabla 1 se resumen algunos de los diferentes mediadores inflamatorios que han sido identificados en estudios de fisiopatología del queratocono.

Otra característica molecular e histológica encontrada en córneas con queratocono ha sido la disminución de la proteína total, de los niveles de proteoglicanos sulfatados y del contenido total de colágeno. En el siguiente esquema (Fig. 3) se representan los cambios estructurales.

Se ha estudiado la influencia del frote ocular asociado a la liberación de moléculas inflamatorias como la proteasa y su concentración a nivel de las lágrimas.⁷

En general los pacientes con queratocono se frotan más los ojos que los controles sanos²⁰, de igual manera se ha visto que el rascado sistemático de un solo ojo y durante un tiempo prolongado puede desencadenar la aparición de un queratocono unilateral.²⁰

De acuerdo con las observaciones realizadas por Carlson⁸, es característico el frote en pacientes con queratocono (Fig. 4 A y B), ya que se genera un movimiento circular que es restringido a la córnea; pacientes con otro tipo

de patologías que generan prurito utilizan frote horizontal, con la palma de la mano y sobre la carúncula (Fig. 4 C, D y E) generando una mínima presión sobre la córnea.

El microtrauma epitelial genera liberación de interleuquina-1, la cual ha sido postulada como un modulador de la proliferación, diferenciación y muerte de queratocitos, por lo que el aumento en su concentración puede conducir a un exceso en la muerte celular y por lo tanto pérdida de espesor estromal.¹⁰

Otro de los componentes implicados en la patogénesis del queratocono es el daño oxidativo; dentro de los principales factores relacionados con el aumento del daño oxidativo se encuentran la radiación ultravioleta, la atopia y el trauma mecánico; éste último asociado una vez más al frote y uso de lentes de contacto.¹⁰

Cambios Morfológicos del Queratocono según sus Capas:

La córnea consta de 6 capas: el epitelio corneal, la capa de Bowman, el estroma corneal, la recientemente descrita membrana de Dua, la membrana de Descemet y el endotelio corneal. Los pacientes con queratocono pueden mostrar las siguientes alteraciones:

En el epitelio corneal¹⁵:

- Adelgazamiento del epitelio corneal
- Las células basales presentan degeneración con acúmulo de ferritina tanto intra como estromalmente. Anillo de Fleischer
- Membrana basal del epitelio irregular y fragmentada en varios lugares. Cambio de composición del colágeno, de las laminillas y diferentes tipos de integrinas

En la membrana de Bowman:

- Rupturas y discontinuidades, que se acompañan de atrofia del epitelio corneal en la zona de la ruptura
- Espacios anteriores vacíos (*anterior clear spaces*)²³

En el estroma corneal:

- Compactación y pérdida de la organización de las fibrillas en el estroma anterior, disminución del número de laminillas de colágeno, y fibroblastos degradados.
- Disminución de la densidad de los queratocitos in vivo, estudiado por microscopía confocal
- Apoptosis de queratocitos
- Nervios prominentes

En la capa de Dua: cambios aún no descritos

En la membrana de Descemet:

- Presencia de pliegues (estrías de Vogt)
 - Se cree que la aparición de estas estrías es la consecuencia de la distensión del tejido conforme avanza la enfermedad
- Rupturas de esta capa
 - Asociada clínicamente con la aparición de hidrops corneal

En el endotelio corneal:

- Puede ser normal o pérdida del contenido celular endotelial y edema
- Apoptosis de células endoteliales

A pesar que el queratocono continúe definiéndose como una enfermedad no inflamatoria, como se mencionó anteriormente

se sabe que cada vez la actividad inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo y progresión del mismo.

La presentación aislada del queratocono es la forma mas frecuente, sin embargo se ha encontrado en la literatura patologías asociadas²⁰:

- Síndrome de Down
- Amaurosis congénita de Leber
- Atopía
- Alergia
- Síndrome del párpado flácido
- Usuarios de lentes de contacto
- Enfermedades del tejido conectivo
- Hipermotilidad articular
- Prolapso de la válvula mitral
- Síndrome de Marfan
- Rosácea
- Síndrome Ehlers- Danlos
- Osteogénesis Imperfecta
- Traumatismo contuso

Enfoque de Tratamiento ante Una Visión Inflamatoria

El primero en describir el uso de lentes de contacto como tratamiento para el queratocono fue Adolf Fick en 1888¹⁰, tratamiento que continúa vigente en la actualidad. Teniendo en cuenta el componente inflamatorio del queratocono, se podría plantear que el uso de los lentes de contacto exacerbaría esta condición dado el microtrauma descrito previamente. Es conocido que la mejor corrección en pacientes con esta entidad se logra con lentes de contacto, sin embargo nuevos materiales y modelos terapéuticos como lentes blandos de apoyo escleral podrían ser la mejor opción de tratamiento refractivo, dada su tolerabilidad y

menor contacto con la superficie corneal. En estos casos, en teoría el menor trauma generaría menor lesión en la superficie corneal y por lo tanto la disminución de mediadores inflamatorios. Cabe resaltar que ésta propuesta de corrección óptica no sustituye el tratamiento requerido en los diferentes estadios de queratocono y realizados diariamente en la práctica clínica: crosslinking, implante de segmentos anulares intracorneales y queratoplastias.

Por ser ampliamente investigado y reportado previamente se podría considerar el queratocono una patología ectásica y además una entidad asociada a un proceso inflamatorio crónico. Esto lleva a plantear la posibilidad del uso de antiinflamatorios o mediadores de la respuesta

inflamatoria por periodos prolongados de tiempo, como prevención de la aparición y progresión del queratocono. Se sabe que si la inflamación está limitada al ojo, la mejor opción terapéutica es la aplicación local de antiinflamatorios, idealmente inmunomoduladores, para que su largo uso no desencadene efectos adversos. En casos de alergia y atopía, donde el compromiso es sistémico el apoyo interdisciplinario con otras especialidades ayudaría a la administración adecuada de medicamentos moduladores en este tipo de condiciones asociadas. Se requieren estudios clínicos que soporten la validez de esta hipótesis y poder generar tratamientos desde casos sospechosos o en etapas tempranas de la vida.

Figuras



Figura 1. Signo de Munson.

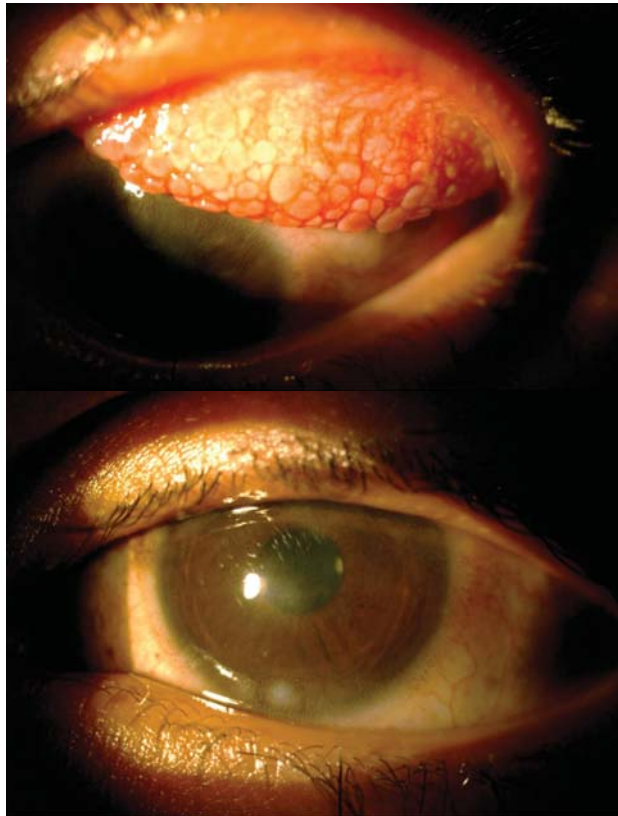


Figura 2. Paciente con reacción papilar por conjuntivitis alérgica y cambios ectásicos.

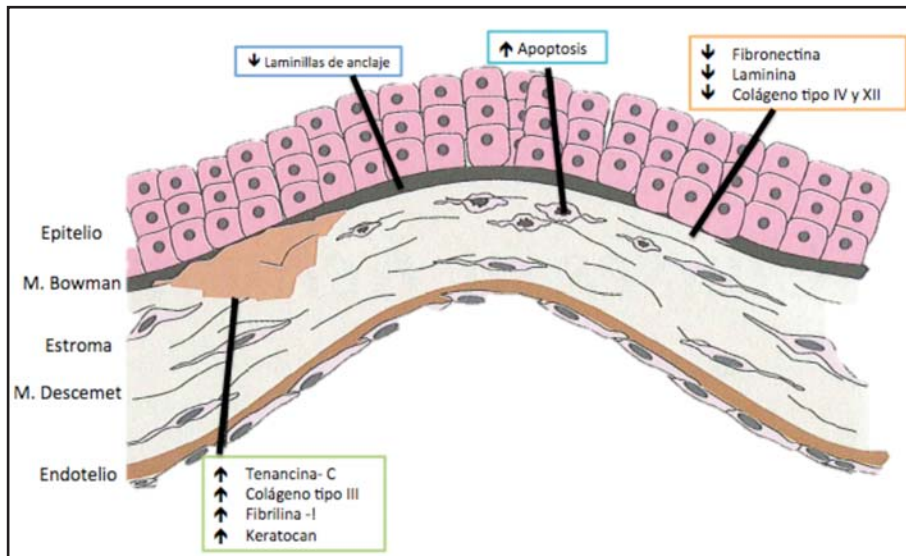


Figura 3. Cambios estructurales en córnea con Queratocono. Esquema modificado de Kenney (2008) ⁶

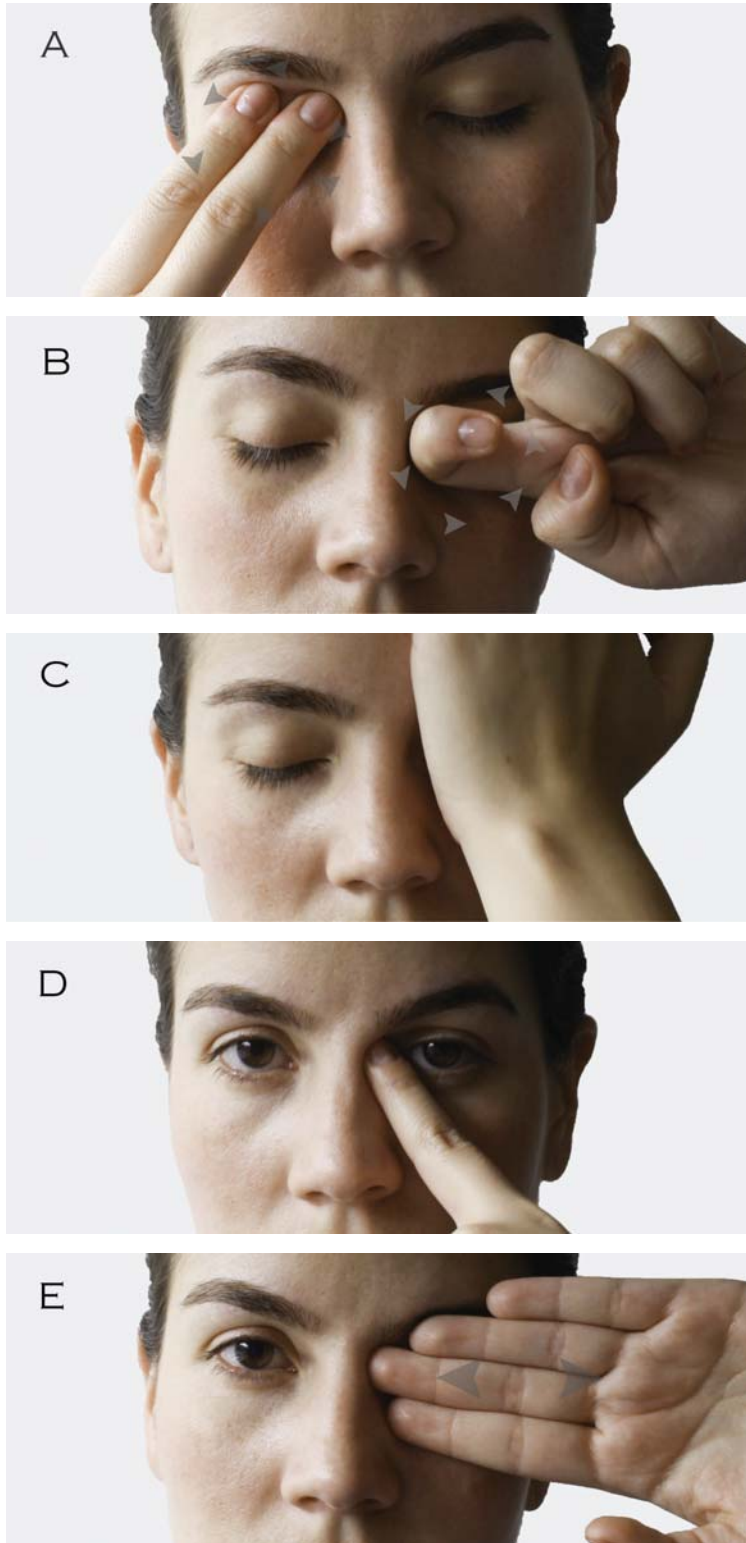


Figura 4. Patrones de frote ocular.

Actividad enzimática Aumento	Actividad enzimática Disminución	Mediadores estructurales Disminución	Mediadores estructurales Aumento
Enzimas lisosomales Esterasa ácida Fosfatasa ácida Lipasa Catepsinas Interleuquinas (1,4,5,6 y 8) Factor de necrosis tumoral μ Metaloproteinasa-2 Metaloproteinasa-3 Metaloproteinasa-7 Metaloproteinasa 13	Inhibidor de la alfa-1 proteinasa Alfa-2 macroglobulina Inhibidor de las metaloproteinasas	Fibronectina Laminina Entactina Colágeno tipo IV y Colágeno tipo XII	Colágeno tipo III Tenascina C Fibrilina-1 Keratocan

Tabla 1. Mediadores inflamatorios y estructurales implicados en la fisiopatología del queratocono

SIGNOS DE QUERATOCONO

Signos externos	<ul style="list-style-type: none"> · Signo de Munson · Signo de Rizzuti
Lámpara de hendidura	<ul style="list-style-type: none"> · Anillo de Fleischer · Protrusión cónica · Estrías de Vogt · Opacidad corneal superficial y profunda · Adelgazamiento estromal corneal · Nervios corneales pronunciados
Signos de retroiluminación	<ul style="list-style-type: none"> · Imagen en tijeras en la retinoscopía · Signo del reflejo en gota de aceite de Charleaux
Signos e índices videoqueratográficos- Rabinowitz (valores clásicos)	<ul style="list-style-type: none"> · Asimetría superior/inferior marcada · Potencia dióptrica aumentada de manera localizada · Valores de K mayores de 47,2 · Valor I-S (asimetría dióptrica inferior-superior) mayor de 1,6 · KISA% mayor de 100
Topografía de elevación tipo PENTACAM	<ul style="list-style-type: none"> · Elevación anterior > 15 micras · Elevación posterior > 20 micras · Índices de Queratocono: Positivos · Nomograma Belin/Ambrósio para ectasia: positivos

Tabla 2. Signos en el Queratocono.

Bibliografía

1. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: overview and update on treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17(1):15–20.
2. Keating A, Pineda R, Colby K. Corneal cross linking for keratoconus. *Semin Ophthalmol* 2010;25:249–55.
3. Kaufman, Herbert E. *The Cornea*. 1998. pag 534
4. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:407–9.
5. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmology* 1984;28:293-322.
6. Kenney, MC. Causes of Keratoconus. 5-14. En: Bryan S Boxer Wachler (Ed.) *Modern management of keratoconus*. 2008.
7. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom* 2013;96:214–8..
8. Carlson AN. Keratoconus: Time to rewrite the textbooks. *Rev Ophthalmol* 2009; 16: 66.
9. Jack J Kanski, MD, MS, FRCS, FRCOphth. Honorary Consultant Ophthalmic Surgeon, Prince Charles Eye Unit, King Edward VII Hospital, Windsor, UK
10. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:157–66; quiz 205.
11. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013 Aug;61:407-9.
12. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e303-9.
13. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33(4):157-66.
14. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93:820–4
15. Peris Martínez C, Cisneros Lanuza AL. Microscopía de la córnea sana: correlación con la córnea ectásica. En: Del Buey Sayas, M. Angeles y Peris Martínez (ed). *Biomecánica y arquitectura corneal*.2014.pp 25-43
16. Kim W-J, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 1999;69:475-81
17. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratocones: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:211-7
18. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological Variation in Keratoconic corneas. *Cornea* 1992;11:553-9
19. Benitez JM, Cuiña R. Microscopía confocal. En: Del Buey Sayas, M. Angeles y Peris Martínez (ed). *Biomecánica y arquitectura corneal*.2014.pp 77-83
20. Peris Martínez C, Lanzagorta Aresti A, Abiño Martínez J. Ectasias corneales. En: Del Buey Sayas, M. Angeles y Peris Martínez (ed). *Biomecánica y arquitectura corneal*.2014.pp 153-162
21. Barraquer RI, Toledo MC, Torres E. Distrofia y degeneraciones corneales. *Atlas y texto*. Barcelona: Espaxs S.A; 2004
22. Rabinowitz YS. Ectatic disorders of the cornea. En: Foster CS, Azar D, Dohlman CH (ed). *Smolin and Thoft's the cornea: scientific foundations and clinical*. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkims;2005. Pp 890-911
23. Shapiro MB, Rodriguez MM, Mandel MR, Krachmer JH. Anterior clear spaces in keratoconus. *Ophthalmology* 1986;93:1316-19
24. Belin, M., Ambrósio R, Khachikian, S. Keratoconus /ectasia detection with a Modified Reference surface. en: *Elevation Based corneal Tomografy*. 93-104. 2002