
Manifestaciones corneales en las enfermedades sistémicas

Corneal manifestations in systemic diseases

J. Zarranz-Ventura, E. De Nova, J. Moreno-Montañés

RESUMEN

Un gran número de enfermedades sistémicas presentan manifestaciones corneales dentro de su espectro de enfermedad. El estudio detallado de todos los cuadros que asocian patología corneal resulta inabarcable, por ello se presentan las enfermedades más prevalentes o características. Este estudio contempla las enfermedades pulmonares y conectivopatías (colagenosis, enfermedades reumatológicas y enfermedades inflamatorias idiopáticas), las enfermedades dermatológicas, cardiovasculares, hematológicas y la patología digestiva y hepatopancreática.

Se contemplan también, por ocasionar alteraciones corneales, las enfermedades endocrinas y metabólicas con algunas situaciones de malnutrición y estados carenciales, las infecciones sistémicas y las enfermedades renales.

Otro área que produce afectación corneal es la patología otorrinolaringológica y las enfermedades genéticas. Se repasa brevemente la toxicidad y las alteraciones corneales provocadas por fármacos.

Palabras clave. Enfermedades sistémicas. Córnea.

ABSTRACT

Systemic diseases affecting the cornea have a wide range of manifestations. The detailed study of all pathologies that cause corneal alteration is unapproachable, so we have centered our interest in the most prevalent or characteristic of them. In this paper we have divided these pathologies in sections to facilitate their study. Pulmonar and connective tissue (like collagen, rheumatologic and idiopathic inflammatory diseases), dermatologic, cardiovascular, hematologic, digestive and hepatopancreatic diseases with corneal alteration are described. Endocrine and metabolic diseases, malnutrition and carenial states are also studied, as well as some otorhinolaryngologic and genetic diseases that affect the cornea. Finally, a brief report of ocular toxicity induced by drugs is referred.

Key words. Systemic diseases, cornea.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 3): 155-170.

Departamento de Oftalmología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

J. Zarranz-Ventura
Dpto. de Oftalmología
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
Tfno. 948 29 63 31 - Ext. 4242
Email: jjzarranz@unav.es

INTRODUCCIÓN

Un gran número de enfermedades sistémicas presentan manifestaciones corneales dentro de su espectro de enfermedad. En algunos casos dicha afectación se produce en estadios avanzados y su hallazgo resulta meramente anecdótico, mientras que en otros la detección precoz de la alteración corneal puede ser determinante para alcanzar un pronto diagnóstico del cuadro sistémico e instaurar el tratamiento oportuno. Ambas situaciones justifican el estudio detallado de dichas entidades para identificarlas en nuestra práctica diaria y contribuir a definir el diagnóstico adecuado para cada paciente en particular. Se exponen los principales cuadros sistémicos con correlato patológico a nivel corneal por grupos de enfermedades, para realizar un repaso ordenado de la mayoría de ellos.

ENFERMEDADES PULMONARES

En casos de tuberculosis pulmonar la incidencia de manifestaciones oculares es del 1-2%¹. En la primoinfección la afectación corneal es rara y se produce en forma de queratoconjuntivitis por inoculación directa, mientras que en reinfecciones y en las formas sistémicas puede darse de forma poco frecuente queratitis intersticial por reacción alérgica a las tuberculinas, mediada por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV². Un síndrome de Sjögren secundario puede aparecer en casos de silicosis y enfermedad por polvo de grano. El síndrome de Kartagener puede producir diversas alteraciones corneales, pero a menudo se presenta sin repercusión clínica. Los broncodilatadores empleados en el asma crónico como el bromuro de ipratropio y algunos antihistamínicos producen un síndrome de ojo seco con disminución de la secreción mucoide y lagrimal, causando una intolerancia a las lentes de contacto o agravamiento de una queratoconjuntivitis seca.

CONECTIVOPATÍAS

Colagenosis

Un 25% de los casos de esclerodermia cursan con queratoconjuntivitis seca, con presencia de filamentos mucosos aparen-

tes en tinción con rosa de bengala y test de Schirmer alterado. Menos frecuente es el queratocono, aunque existen casos descritos en la bibliografía³. La granulomatosis de Wegener debuta en el 16% de los casos con alteraciones oculares, siendo la manifestación más frecuente la queratitis marginal ulcerativa (hasta en un 28% según las series) que característicamente deja una zona libre entre el limbo y la zona afecta. Se ha postulado la vasculitis oclusiva necrotizante de las arterias ciliares anteriores a su paso entre los músculos rectos y la esclera como mecanismo patogénico. Con menor frecuencia se describen casos de granulomas corneales en esta entidad⁴.

La manifestación ocular más frecuente (88%) en el lupus eritematoso sistémico es la queratopatía epitelial puntiforme, estando descrita la queratoconjuntivitis seca por síndrome de Sjögren secundario y una queratitis periférica con adelgazamiento marginal no infiltrativo asintomático, así como nódulos límbicos flictenulares necróticos⁵. Puede darse una infiltración en banda del estroma corneal por material blanco-grisáceo en algunos casos. La panarteritis nodosa cursa con un surco ulcerativo periférico que puede llegar a extenderse circularmente por todo el limbo hasta formar un anillo ulcerado. A esta afectación puede suceder una queratitis central, con vascularización, cicatrización, y hasta perforación asociada⁶. La queratoconjuntivitis seca (Fig. 1) es la princi-

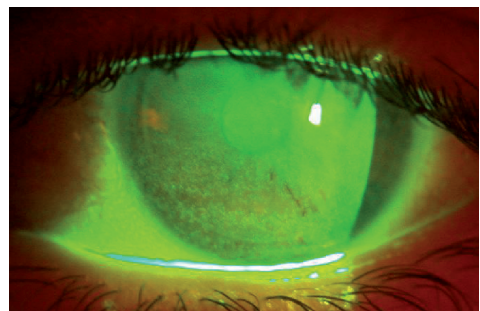


Figura 1. Queratoconjuntivitis seca en síndrome de Sjögren. Tinción con fluoresceína sódica.

pal manifestación ocular del síndrome de Sjögren, cursando con sequedad por destrucción de glándulas lagrimales y salivares con infiltración linfocitaria. En estadios iniciales el diagnóstico puede ser difícil ya que puede haber de forma paradójica crisis de lagrimeo antes de la completa destrucción de los acini por la infiltración linfocitaria⁷. Existen 3 grados de afectación, reflejados en la tabla 1. El síndrome de Ehlers-Danlos asocia de forma característica ectasias corneales como el queratocoma y el queratogloblo, llegando a alcanzar valores paquimétricos de un tercio del grosor normal. Esta fragilidad corneal motiva roturas espontáneas de la córnea ante pequeños traumatismos e hidrops agudos por roturas de la membrana de Descemet⁸. El subtipo VI o forma "oculus fragilis" puede presentar afectación corneal más severa, con embriotoxon anterior (halo corneal periférico), microcórnea o megalo-córnea con glaucoma asociado, esclerocórnea periférica y córnea plana además de los cuadros antes citados⁹.

Enfermedades reumáticas

Dentro de las enfermedades reumatológicas, la artritis reumatoide, la artropatía psoriásica y la policondritis recidivante presentan como afectación más frecuente la queratoconjuntivis seca, a menudo como consecuencia de un síndrome de Sjögren secundario. Afecta más frecuentemente a mujeres (9:1) y suele aparecer entre la cuarta y quinta década de la vida, con irritación ocular crónica, sensación de cuerpo extraño y sequedad. Pueden llegar a producir úlceras estériles periféricas (Fig. 2), que dan lugar a adelgazamientos progresivos e indoloros que pueden evolucionar a perforación o queratitis necrotizantes¹⁰.

En su forma juvenil, la artritis reumatoide asocia en algunos casos queratopatía en banda al síndrome de ojo seco antes citado. La espondilitis anquilopoyética cursa con uveítis anteriores de repetición, que pueden provocar precipitados endoteliales (Fig. 3). Por último, el síndrome de Reiter es una artritis reactiva con combi-

Tabla 1. Síndrome de Sjögren. Grados de afectación clínica.

Grado 1	Escozor, prurito, sensación cuerpo extraño, inestabilidad película lagrimal, disminución tamaño del menisco lagrimal
Grado 2	Ruptura película lagrimal, lágrima con filamentos y placas mucoepiteliales precorneales, erosiones corneales, hipoestesia corneal
Grado 3	Úlceras corneales estromales, pannus, opacificación corneal, simblefaron, infecciones, perforaciones

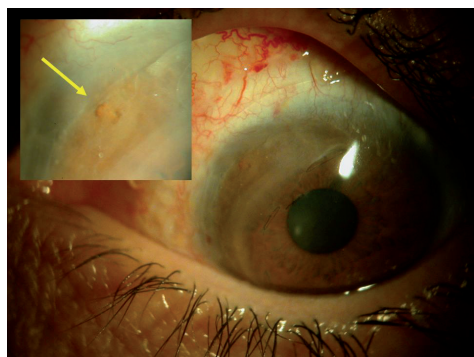


Figura 2. Úlcera corneal periférica en artropatía psoriásica tratada con trasplante de membrana amniótica y lente de contacto terapéutica. Recuadro: Microperforación (Flecha amarilla).

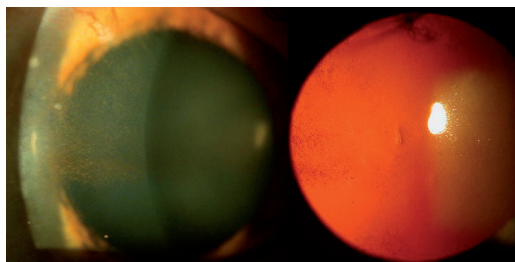


Figura 3. Depósitos endoteliales inflamatorios por uveítis en paciente con espondilitis anquilopoyética.

naciones variables de lesiones urogenitales y mucocutáneas asociada al HLA-B27 que puede acompañarse de forma poco frecuente con queratitis punteadas epiteliales, infiltrados estromales y erosiones con pérdida del epitelio central de la córnea que habitualmente no dejan secuelas.

Enfermedades inflamatorias de origen desconocido

La queratitis punteada o marginal es la afectación corneal más frecuente en la enfermedad granulomatosa crónica y en la enfermedad de Kawasaki, acompañada de pannus e infiltrados perilimbales en el primer lugar y de precipitados endoteliales post-uvéíticos en el segundo¹¹. En la sarcoidosis se produce una hiposecreción lagrimal con queratitis intersticiales de repetición, con presencia de precipitados queráticos. Aunque infrecuente, puede producirse una descompensación endotelial en estas zonas, llegando a producir opacidades estromales focales.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

La dermatitis atópica cursa con queratitis punctata superficial, xeroftalmía, pannus, opacidades estromales y más raramente adelgazamiento periférico con opacificación, vascularización y queratocono¹². En casos en que es preciso realizar una queratoplastia penetrante el pronóstico es peor en estos pacientes por alteración de la lágrima y de la superficie ocular asociada¹³. La afectación corneal más frecuente en la psoriasis es la queratitis punctata por sequedad ocular, pudiendo aparecer opacidades estromales periféricas o infiltrados subepiteliales diseminados¹⁴. En ocasiones se produce un adelgazamiento corneal periférico progresivo que puede conducir a la perforación del globo¹⁵. El tratamiento de la enfermedad sistémica con luz ultravioleta empeora el cuadro de ojo seco inicial¹⁶. Similar cuadro presenta el acné rosácea, con queratopatía punctata superficial secundaria a xeroftalmía y ocasional pérdida visual debida a complicaciones corneales. La más severa de ellas es la queratitis ulcerativa, que empieza en forma de pannus en hemicórnea inferior con opacidades subepiteliales y evolucio-

na a ulceración y vascularización, llegando incluso a producir perforación y endoftalmítis¹⁷.

La afectación corneal en el pénfigo es rara pero severa, pudiendo producirse laceración, ulceración e incluso perforación corneal. Más frecuente es la queratopatía por exposición del penfigoide cicatricial, con defectos epiteliales, neovascularización corneal y leucomas, con la consiguiente pérdida visual¹⁸. En ocasiones se produce la obliteración de los conductos de salida de la glándula lagrimal, causando un síndrome de ojo seco severo, y en última instancia un anquilobléfaron completo con obliteración de los fondos de saco conjuntivales y superficie ocular totalmente queratinizada y opaca^{19,20}. Este síndrome de ojo seco severo por afectación de los conductos puede darse en otras patologías, como en la necrolisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell, estando descritos casos con perforación corneal y pérdida del globo ocular subsiguiente²¹. En el eritema multiforme y especialmente en su forma más severa, el síndrome de Stevens-Johnson, la córnea puede llegar a ulcerarse y perforarse durante el estadio de conjuntivitis severa purulenta. En estos casos pueden producirse cicatrices conjuntivales o lesiones permanentes en los anejos oculares, con síndrome de ojo seco, queratitis por exposición y neovascularización corneal²².

La epidermolisis bullosa cursa con pequeños quistes en las capas basales del epitelio en la periferia media de la córnea, que al migrar hacia planos más superficiales producen erosiones corneales recurrentes. Estas lesiones son debidas a la vacuolización de las células basales del epitelio corneal, causando opacidades puntiformes, difusas y granulares que alteran la visión. Además, puede aparecer triquiasis, neovascularización corneal, infiltrados granulomatosos e incluso perforación corneal en estos casos²³. En la ictiosis vulgar ligada al X aparecen múltiples y finas opacidades puntiformes en el estroma corneal profundo, inmediatamente anteriores a la membrana de Descemet. Estas lesiones normalmente asintomáticas ayudan a identificar a mujeres portadoras, dado que están presentes en ellas y en

pacientes con la forma ligada al X pero no en la ictiosis vulgar²⁴.

El xeroderma pigmentosum cursa con opacidades corneales severas secundarias a queratitis por exposición con neovascularización asociada, formando leucomas que en ocasiones llegan a ulcerarse, pudiendo originar carcinomas escamosos. También se ha encontrado asociación con distrofia nodular en banda y queratocono²⁵. En los casos que precisan queratoplastia, la microscopía de los botones corneales a los meses del injerto muestra severa desestructuración corneal a todos los niveles, degeneración de las células basales del epitelio, rotura de la membrana de Bowman (sustituida por epitelio degenerativo que se introduce en el estroma), acúmulos de colágeno en la membrana de Descemet y gránulos de melanina en células endoteliales, cuyo recuento está disminuido²⁶. La afectación corneal en la acrodermatitis enteropática consiste en presencia de opacidades corneales subepiteliales, además de adelgazamiento, pérdida de la membrana de Bowman, neovascularización, prominencia de los nervios y cicatrización del estroma anterior²⁷.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La afectación corneal en las enfermedades cardiovasculares es derivada de una hipoperfusión del segmento anterior por un defecto a nivel de los troncos supraaórticos. Así, puede darse una isquemia crónica del segmento anterior con edema corneal difuso y pliegues en endotelio en casos de insuficiencia carotídea y en la aterosclerosis, pudiendo aparecer una queratitis neuroparalítica por ateromas en grandes vasos cerebrales²⁸. Las fístulas carótido-cavernosas con fístula directa manifiestan dicho cuadro en un 20%, mientras que la arteritis de Takayasu puede asociar rubeosis de iris y glaucoma neovascular en casos avanzados²⁹⁻³⁰.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

En el mieloma múltiple se produce un exceso de síntesis de inmunoglobulinas que aumenta los niveles plasmáticos de las mismas a títulos muy elevados, lo que

causa su depósito en distintos lugares del organismo. A nivel corneal se produce el acúmulo de estos cristales en epitelio y estroma, pudiendo afectar a la visión si el depósito se da en la región central de la córnea. En estos casos puede ser precisa la realización de una queratoplastia lamelar o penetrante para recuperar la función visual del paciente. Asimismo, se ha documentado la presencia de acúmulos de células mielomatosas en el endotelio corneal y se han descrito casos de córnea verticilata en pacientes afectos de mieloma múltiple^{31,32}. Por último, si se produce una hipercalcemia prolongada puede aparecer como secuela queratopatía en banda, haciendo necesario instaurar tratamiento con quelantes de calcio. En algunas leucecias se produce infiltración directa de las estructuras oculares por las células blásticas, produciendo infiltrados y ulceraciones corneales límbicas aparentes a la biomicroscopía con lámpara de hendidura³³.

Otra entidad que cursa con afectación corneal por depósito es la macroglobulinemia de Waldenström, en la que se puede observar el depósito de cristales en estroma posterior de córnea y el agrupamiento y segmentación de la columna de eritrocitos en los vasos conjuntivales tras examen cuidadoso en lámpara de hendidura³⁴. La gammapatía monoclonal benigna cursa con depósito de cristales en córnea, y clínicamente se manifiesta como opacidades amarillas, blanco-grisáceas o marrón-grisáceas, distribuidas de forma localizada o difusa en el espesor corneal, pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad³⁵. Los pacientes trasplantados de médula ósea presentan una serie de alteraciones corneales típicas, derivadas de la toxicidad de los fármacos empleados en algunos casos como la queratoconjuntivitis por metotrexate y azatioprina o la aparición de patógenos oportunistas ante el estado de inmunosupresión del paciente, como queratitis bacterianas y herpéticas de repetición. Mención especial merece la enfermedad del injerto contra el huésped, proceso de rechazo inmunológico en el que se produce una marcada sequedad de mucosas conocida como síndrome Sjögren-like, apareciendo una severa queratoconjuntivitis seca, con xerostomía, vagini-

tis y xerosis cutánea acompañante³⁶. A nivel ocular se pueden producir erosiones y ulceraciones corneales graves y recurrentes, que pueden llegar a la perforación, tanto de origen trófico como infeccioso. Habida cuenta de la severidad del cuadro, es preciso llevar a cabo un estrecho control en estos pacientes para detectar alteraciones de modo precoz e instaurar tratamiento con lubricantes e inmunosupresores en estadios iniciales, incluso presintomáticos³⁷⁻³⁸.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y HEPATOPANCREÁTICAS

Entre el 6 y el 20% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan algún tipo de afectación ocular, y de éstos entre un 4,5 y un 11,7 % presentan afectación corneal, en forma de infiltrados epiteliales y subepiteliales de localización periférica y yuxtalimbar, con formación de pequeñas elevaciones nodulares. La respuesta de estos infiltrados a la corticoterapia es variable, tendiendo a la cronicidad y dejando un ligero adelgazamiento parenquimatoso a la remisión de los mismos. Otras manifestaciones corneales son la aparición de opacidades intraparenquimatosas periféricas o ulceraciones paralelas al limbo con evolución tórpida y mala respuesta a tratamiento local, que desaparecen con la remisión del brote intestinal³⁹. Por el contrario, la colitis ulcerosa presenta manifestación ocular en menos del 10% de los casos, siendo la uveítis anterior no granulomatosa el cuadro más frecuente, sin afectación corneal de interés.⁴⁰ La cirrosis biliar primaria presenta queratoconjuntivitis seca en el 75% de los pacientes, pudiendo aparecer síntomas oftalmológicos propios del amplio espectro de enfermedades asociadas, como esclerodermia, artritis reumatoide, anemia perniciososa, tiroiditis, síndrome Cres⁴¹.

La afectación más característica de la degeneración hepatolenticular o enfermedad de Wilson es el anillo corneal de Kayser-Fleischer, constituido por el depósito en periferia de granulaciones de cobre muy finas de color verde-dorado, que se sitúan en la parte más posterior del estroma y en la membrana de Descemet. Crono-

lógicamente aparece en las porciones superior e inferior de la córnea para después formar el anillo completo, cuyo grosor oscila entre 2 y 3 mm. No produce ningún tipo de alteración anatómica ni funcional de las estructuras corneales, y no es específico de esta patología, apareciendo también en la cirrosis biliar primaria y otras enfermedades que cursen con retención de cobre⁴². La enfermedad de Whipple rara vez presenta afectación ocular (<3%) y la afectación corneal es casi anecdótica, estando descrita la presencia de infiltrados corneales y casos de queratitis filamentososa en el contexto de un síndrome seco⁴³. Los estados de malabsorción presentan alteraciones diversas, como opacidades corneales por déficit de zinc, queratomalacia por déficit de proteínas o distrofia corneal y xeroftalmia por déficit de vitamina A⁴⁴. La cirrosis hepática y las hepatitis autoinmunes cursan con queratoconjuntivitis seca, además de asociar estados carenciales determinados en cada caso particular.

Un cuadro raro es el síndrome de Allgrove o de la triple A (Alacrimia-Acalasia-Insuficiencia adrenocortical), rara enfermedad congénita cuya manifestación más precoz y frecuente es la alacrimia, basal y refleja, que puede pasar desapercibida y ser asintomática o producir cuadros de xeroftalmía con queratitis punteada superficial e hipoestesia corneal⁴⁵. El cuadro se debe a una anomalía en la inervación vegetativa del sistema lagrimal secretor, habiéndose observado en algún caso la agenesia de la glándula lagrimal⁴⁶. Las manifestaciones típicas del síndrome de Alagille o displasia arterio-hepática consisten en agenesia del segmento anterior con embriotoxon y anomalía de Axenfeld, estando descritas otras anomalías como queratopatía en banda. Algunas líneas de quimioterapia empleadas en neoplasias de estómago producen daño corneal y síndrome de Sjögren secundario.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

La afectación corneal más frecuente de la diabetes mellitus es la disminución de la sensibilidad corneal y la escasa respuesta cicatricial epitelial. Ambos concep-

tos están relacionados, dado que la hipoestesia corneal se correlaciona con el grado de sensibilidad vibratoria presente en el paciente, que a su vez ocasiona la falta de estímulo necesario para el crecimiento epitelial y la regeneración adecuada de las lesiones⁴⁷⁻⁴⁸. Este hecho asociado a la existencia de anomalías en los hemidesmosomas y en la membrana basal engrosada del epitelio corneal, favorecen la aparición de queratitis punteadas superficiales, erosiones recidivantes o úlceras estériles neurotróficas.

Cualquier tipo de depresión del sistema inmune asociada en estos pacientes facilita la sobreinfección de estas heridas por patógenos habituales y oportunistas. Asimismo, pueden producirse pliegues en la membrana de Descemet, indicando la presencia de células endoteliales anómalas⁴⁹⁻⁵⁰. La enfermedad de Graves-Basedow cursa con exoftalmos de grado variable, llegando en casos severos a producir retracciones palpebrales importantes que hacen que el cierre activo del párpado sea ineficaz provocando una continua exposición de la córnea con el desarrollo de úlceras, que pueden sobreinfectarse e incluso perforarse. Puede aparecer en estos pacientes queratoconjuntivitis límbica superior, siendo un signo de mal pronóstico para la oftalmopatía tiroidea⁵¹.

La afectación corneal más característica del hiperparatiroidismo es la queratopatía en banda que, aunque rara, es uno de los signos más frecuentes asociados con la

hipercalcemia secundaria a la alteración hormonal de estos pacientes⁵². Se produce por el depósito intracelular de cristales de hidroxiapatita cálcica en las células basales del epitelio de la córnea, membrana de Bowman y estroma anterior, provocando opacidades blancogrisáceas en área interpalpebral a lo largo del meridiano horizontal de la córnea (Fig. 4). El epitelio que descansa sobre la queratopatía permanece intacto en la mayoría de los casos. Inicialmente los depósitos comienzan en periferia separados del limbo por una estrecha banda de córnea normal, y progresan centripetamente de forma gradual, dejando multitud de pequeños agujeros relacionados con la entrada de nervios corneales no calcificados, hasta que ocupan la porción central de la córnea afectando a la visión de forma severa. Esta entidad no es exclusiva de este cuadro, y puede aparecer en diversas enfermedades, algunas de las cuales están recogidas en la tabla 2.

En el hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo se produce una queratoconjuntivitis con inyección conjuntival, queratopatía superficial con vascularización marginal y fotofobia, relacionadas con el descenso de secreción lagrimal y en el contexto de un proceso autoinmune⁵³. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2B asocia de forma característica la existencia de prominentes nervios corneales presentes desde temprana edad en el 100% de los pacientes⁵⁴. Histológicamente estos nervios corresponden a nume-



Figura 4. Queratopatía en banda.

Tabla 2. Queratopatía en banda.

Enfermedades que cursan con queratopatía en banda

Sarcoidosis
Intoxicación por vitamina D
Insuficiencia renal
Uveítis anterior crónica
Gota

rosos axones desmielinizados y a multitud de células de Schwann, que los hace visibles a la biomicroscopía con lámpara de hendidura⁵⁵. Se ha descrito esta alteración en el MEN subtipo 2A, por lo que varios autores sugieren un posible origen genético común entre ambas entidades, sitas en el cromosoma 10⁵⁶⁻⁵⁷. Ambos síndromes cursan con queratoconjuntivitis seca (hasta en el 67% en el subtipo 2B) asociando en menor frecuencia la presencia de vasos prominentes alrededor del limbo.

ENFERMEDADES METABÓLICAS

La amiloidosis produce afectación corneal variable en sus distintas formas, localizadas y generalizadas. En las amiloidosis localizadas se producen distintos cuadros englobados en el término amiloidosis corneal primaria, como las distrofias reticulares tipo I de Biber-Haab-Dimmer o los tipos II y III. La afectación corneal en las amiloidosis sistémicas es rara y varía en función del subtipo. En la amiloidosis hereditaria tipo I se produce xeroftalmía por alteración de la glándula lagrimal, asociando una queratitis neuroparalítica con úlceras, neovascularización e incluso perforaciones de la córnea mientras que en la forma hereditaria tipo IV puede aparecer distrofia reticular de tipo II, comenzando a aparecer en la tercera década de la vida⁵⁸. La hemocromatosis cursa con depósitos de hierro próximos al limbo y asocia frecuentemente un síndrome de ojo seco, además de córnea pseudoverticillata⁵⁹. En la gota se produce la llamada distrofia úrica de la córnea, que consiste en la presencia de opacidades amarillentas subepiteliales próximas al limbo con extensión central que pueden acompañarse de úlceras y neovascularización asociada. Este cuadro poco frecuente se origina por depósitos de cristales de urato monosódico y al igual que las porfirias puede cursar con queratopatía en banda.

Alteraciones en el metabolismo de aminoácidos

En la cistinosis se produce el acúmulo intralisosomal de cristales de cistina, siendo la alteración corneal la más típica de las manifestaciones oculares, con una inciden-

cia del 90% en niños menores de un año. Los cristales se localizan tanto en la región central como periférica de la córnea y se acumulan en el epitelio para después progresar hacia el endotelio, afectando a todo el espesor corneal. Son frecuentes las úlceras de repetición, que llegan a inducir neovascularización asociada. En casos avanzados esta indicada la realización de una queratoplastia penetrante, a pesar de que el injerto será invadido por los cristales⁶⁰. En la homocistinemia aparece queratitis en el 3% de los casos y en la ocronosis o alcaptonuria se puede producir pigmentación del estroma paralámbrico, aunque de forma poco frecuente. La tirosinosis cursa con episodios de queratoconjuntivitis bilateral, recidivante y pseudodendrítica que en ocasiones pueden asociar úlceras geográficas con edema corneal (Fig. 5) y neovascularización asociada que evolucionan hacia opacidades corneales⁶¹.

Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos

En la glucogenosis tipo I subtipo enfermedad de Von Gierke por déficit de glucosa-6-fosfatasa se producen depósitos de colágeno en el epitelio y estroma, formando opacidades corneales periféricas nubosas y delimitadas. Similar afectación se da en las mucopolisacaridosis de Hurler, Hun-

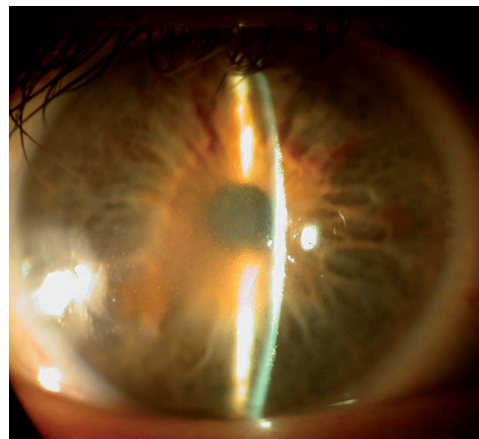


Figura 5. Edema corneal.

ter, Morquio, Sanfilippo, Sheie, Maroteaux-Lamy o Sly, en las que se producen depósitos de distintos hidratos de carbono en función del nivel metabólico al que actúe la enzima deficitaria. La frecuencia de afectación varía desde el 80% del síndrome de Hurler a la muy rara afectación en el síndrome de Sanfilippo. Otras enfermedades de este grupo con cuadro similar son la fucosidosis o enfermedad de Durand, manosidosis, mucopolisacaridosis, lipomucopolisacaridosis y galactosialidosis o síndrome de Goldberg.

Alteraciones en el metabolismo de lípidos

Las hiperlipoproteinemias (sobre todo la tipo II y en menor frecuencia III, IV y V) asocian arco senil o gerontoxon en sujetos jóvenes⁶². Constituido por depósitos de colesterol y fosfolípidos entre las membranas de Bowman y Descemet, consiste en una opacidad periférica blanco-grisácea arciforme, separada del limbo por una estrecha banda de córnea clara que disminuye a medida que evoluciona en tres fases (Tabla 3). Suele aparecer hacia los 60 años bilateralmente de forma fisiológica, momento en el que se denomina arco senil y no tiene relación alguna con las dislipemias. Su presencia en gente joven aunque no es patognomónica se relaciona con hipercolesterolemia, y aparece en el 47% de pacientes con hiperlipoproteinemia, aumentando su incidencia si se asocia a diabetes, HTA o tabaquismo. Su presencia en menores de 50 años es un índice de riesgo cardiovascular importante, dado que suele coexistir con ateromas coronarios, angor y antecedentes de infarto de miocardio⁶³. En estos casos se debe hacer diagnóstico diferencial con la distrofia cristalina de Schnyder, de transmisión autosómica dominante, que se manifiesta en la segunda década de la vida y además del arco senil

periférico cursa con finos cristales de fosfolípidos y colesterol en el tercio anterior del estroma corneal asociados a opacidad central gris que provoca deslumbramiento, sin otras alteraciones sistémicas.

Dentro de las hipolipoproteinemias la enfermedad de Tangier puede presentar opacidades corneales finas y difusas en el estroma profundo de la córnea central hasta en el 50% de los pacientes, aumentando con la edad y siendo casi constantes a los 50 años. La enfermedad de los ojos de pez cursa con opacidades corneales finas blanco-grisáceas dispuestas en mosaico que por su extensión e intensidad recuerdan a los ojos de un pez hervido. Debuta en la segunda década de la vida y progresa con deterioro gradual de la agudeza visual, produciéndose las opacidades por depósito de colesterol en estroma y membrana de Bowman, con respeto característico del epitelio⁶⁴. Las esfingolipidosis como la enfermedad de Gaucher, la cerebrosidosis y la enfermedad de Fabry cursan con depósitos corneales en bigotes de gato o córnea verticillata (Fig. 6), mientras que las esfingomielinosis como la enfermedad de Niemann-Pick tipo A o las gangliosidosis como la enfermedad de Norman-Landing presentan opacidades corneales por depósito de distintos metabolitos.

MALNUTRICIÓN Y ESTADOS CARENCIALES

Las hipovitaminosis pueden producir distintos tipos de afectación corneal. Tras la nictalopia o ceguera crepuscular por disminución de síntesis de rodopsina en los bastones, la manifestación más grave de la hipovitaminosis A es la xeroftalmía. Se produce xerosis corneal en forma de queratitis punctata y xerosis conjuntival con presencia de manchas de Bitot, pudiendo aparecer opacidades superficiales queratinizadas con neovasos que llegan desde el limbo y úlceras superficiales con edema estromal subyacente⁶⁵. En casos graves puede llegarse a la queratomalacia, forma en que se produce de forma aguda una necrosis de la córnea seca y queratinizada. La infiltración masiva de polimorfonucleares en el estroma corneal hace que estos liberen enzimas colagenolí-

Tabla 3. Fases evolutivas de gerontoxon.

Fases evolutivas gerontoxon	
I	Banda única superior o inferior
II	Banda doble superior e inferior
III	Anillo completo

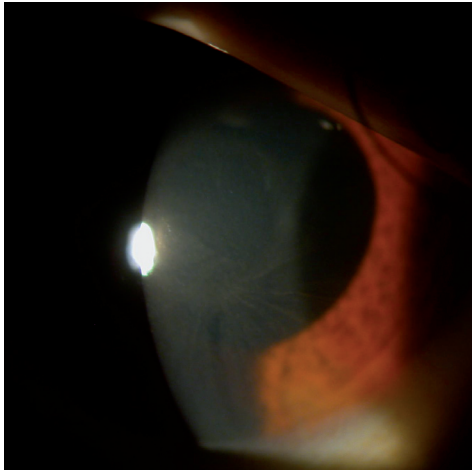


Figura 6. Córnea verticillata en enfermedad de Fabry.

ticas, ablandando la córnea y produciendo el denominado melting corneal que en determinados casos puede evolucionar hacia la ulceración y perforación de la córnea⁶⁶. En estos casos el iris puede ocluidar las perforaciones provocando glaucoma secundario y estafiloma corneal, agravando el cuadro. Este proceso ocurre de forma brusca en pacientes con malnutrición severa y presencia de enfermedad infecciosa aguda concurrente, pudiendo causar ceguera total si la afectación es bilateral. La queratomalacia puede considerarse un importante marcador de mortalidad, dado que en niños no tratados ésta oscila entre un 50 y 90%⁶⁷. El déficit de vitamina B2 (riboflavina) puede cursar con queratitis punctata superficial y neovascularización periférica del estroma corneal, mientras que el déficit de B3 (niacina) lo hace con erosiones epiteliales e infiltración estromal. Por el contrario, las hipervitaminosis también pueden provocar alteraciones corneales, como la hipervitaminosis D (colecalfiferol) que puede cursar con calcificaciones en córnea en forma de queratopatía en banda.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La tuberculosis sistémica afecta a la córnea en forma de queratitis intersticial

por el mecanismo de hipersensibilidad tipo IV a las tuberculinas antes citado, produciendo frecuentemente afectación de modo unilateral con presencia de infiltrados en la capa media y profunda de la córnea. En la lepra se producen queratitis avasculares en sector temporal superior, con presencia de lepromas corneales patentes a la exploración con lámpara de hendidura como esférulas blanquecinas en el estroma. Está descrito el engrosamiento de los nervios corneales en las formas tuberculoides, asociado muy frecuentemente con hipoestesia corneal y conjuntival. La enfermedad de Lyme producida por *Borrelia burgdorferi* puede cursar con queratoconjuntivitis y úlceras corneales por exposición, como complicación de la parálisis facial frecuente en estos pacientes. Puede producirse también queratitis estromal con edema corneal asociado o precipitados queráticos finos, con buena respuesta a corticoides, pero recidivas frecuentes si suspensión brusca.

La manifestación corneal más característica de la sífilis es la queratitis intersticial, siendo más frecuente en las formas congénitas que en las adquiridas, donde suele ser unilateral y con menor vascularización. A diferencia de la queratitis intersticial tuberculosa, en estos casos típicamente se da respeto epitelial y endotelial, con invasión del estroma corneal por vasos profundos desde la conjuntiva límbica con infiltración celular asociada, produciendo la característica "placa salmon". Tras varios meses de evolución la córnea se aclara y los vasos quedan exangües, sin perfusión, son los llamados vasos fantasma⁶⁸. La infección por clamidias puede presentar distintos cuadros. En primer lugar produce el tracoma, que supone la causa más importante de ceguera prevenible a nivel mundial y consiste en una conjuntivitis folicular crónica que conduce a cicatrización de la conjuntiva y de la córnea con neovascularización asociada. La afectación corneal en estadios iniciales varía con queratitis punteada subepitelial entre leve y moderada y presencia de infiltrados periféricos epiteliales o subepiteliales, para evolucionar hacia un cuadro de conjuntivalización corneal en estadios avanzados.

Por otro lado, la infección por clamidias puede desencadenar un síndrome de Reiter, antes citado. La tularemia puede producir infección corneal en raras ocasiones, con presencia de infiltrados corneales periféricos y edema corneal agudo, mientras que en la difteria puede producirse ulceración y necrosis corneal. Las endoftalmitis bacterianas endógenas cursan con edema corneal. El virus del *Herpes simple* produce afectación corneal casi siempre de forma primaria. El virus varicela-zóster puede producir afectación ocular en forma de queratoconjuntivitis con adenopatías, queratitis punteada o dendrítica y lesiones numulares que pueden permanecer muchos meses, además de hipoestesia corneal asociada. El virus de Epstein-Barr cursa con queratitis estromales e infiltrados subepiteliales similares a los que aparecen en las queratitis por adenovirus, mientras que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce un síndrome de ojo seco. En pacientes VIH positivos con queratitis epitelial punteada refractaria a tratamiento se debe descartar la queratitis por microsporidiosis, casi exclusiva de SIDA y por lo tanto indicador de progresión de la enfermedad. En pacientes afectados de candidiasis sistémica pueden aparecer úlceras corneales si coexiste patología corneal predisponente y tratamiento prolongado con corticoides, por lo que deben tenerse en cuenta ambos factores.

La afectación corneal por amebas difiere según el mecanismo de infección. Si esta se produce por vía digestiva, en forma parasitaria, pueden aparecer manifestaciones oculares como úlceras corneales tórpidas y recidivantes, aunque son raras. Como amebas libres pueden producir queratitis en individuos sanos, sin afectación sistémica, típicamente asociadas a uso de lentes de contacto, traumatismo corneal o exposición a polvo o agua contaminada. La queratitis en su estadio inicial cursa con afectación epitelial de patrón dendrítico que independientemente del tratamiento puede desaparecer y recidivar, por lo que en ocasiones este cuadro se puede confundir con una queratitis por herpes simple o micótica. Más adelante aparecen infiltrados estromales densos únicos o múltiples y en anillo, que provocan la destrucción del epitelio corneal y del estroma, pudiendo

evolucionar en estadios finales a desmetocele y perforación corneal. La perineuritis de los nervios corneales es muy característica de esta entidad, pero se da de forma poco frecuente. La tripanosomiasis y la leishmaniasis pueden cursar con queratitis intersticial, perforación corneal y panoftalmía, mientras que en la malaria la invasión corneal directa no ha sido descrita, pudiendo existir queratitis por exposición en la malaria cerebral. La oncocercosis o ceguera de los ríos es una de las cinco causas de ceguera prevenibles más importantes por la OMS, produciéndose manifestaciones oculares en el 50-90% en áreas endémicas. Puede aparecer queratitis punteada con opacidades lineales en relación con la migración intracorneal de las microfilarias, para luego evolucionar a queratitis esclerosante con disminución severa de la agudeza visual.

ENFERMEDADES RENALES

En la insuficiencia renal crónica se produce un hiperparatiroidismo secundario que altera el metabolismo fosfocálcico, provocando un aumento de los niveles de calcio sérico. A consecuencia de ello pueden aparecer depósitos cálcicos (fosfato cálcico y apatita) en córnea y conjuntiva produciendo inflamación, ojo rojo e incluso queratopatía en banda.⁶⁹ Este cuadro puede presentarse también en pacientes sometidos a tratamiento con hemodiálisis. En el trasplante renal pueden darse complicaciones derivadas de la inmunosupresión inherente al trasplante como queratitis infecciosas por herpes simple.

La afectación corneal en el síndrome de Alport es variable, pudiendo aparecer vesículas endoteliales compatibles con distrofia polimorfa posterior, opacidades subepiteliales, arco senil, microcórnea y erosiones epiteliales recurrentes⁷⁰. El síndrome WARG (Tumor de Wilms-Aniridia-Retraso mental-Malformaciones genitourinarias) es un cuadro raro que puede cursar con opacidades corneales.

ENFERMEDADES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

El síndrome de Cogan asocia sordera neurosensorial progresiva, acúfenos y sín-

tomas vestibulares con queratitis intersticial bilateral no supurativa con infiltrado celular y vascularización del estroma corneal sin afectación epitelial o endotelial⁷¹. La queratitis intersticial es dolorosa y suele acompañarse de inyección mixta, de iritis leve y edema palpebral. La forma inicial de presentación son unas opacidades numulares bilaterales, periféricas y subepiteliales que suelen responder bien a corticoides tópicos, pudiendo aparecer en fases tardías opacificación corneal progresiva de patrón dendritiforme alrededor de vasos neoformados en el estroma profundo con engrosamiento de la membrana de Descemet, formación de tejido conectivo y depósito de cristales siguiendo el curso de los vasos sanguíneos⁷².

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La cromosopatía más frecuente es el síndrome de Down que cursa con queratocono en el 10% de los pacientes, pudiendo evolucionar en más de un 15% de una manera aguda.⁷³ La afectación oscila desde queratoconos iniciales sólo detectables por estudios topográficos corneales hasta casos avanzados con un manifiesto signo de Munson (Fig. 7). La causa de una mayor incidencia de queratocono es desconocida, aunque algunos investigadores han sugerido como origen el frotamiento ocular, aunque no debe excluirse la posibilidad de alteraciones moleculares en la composición corneal. La trisomía 18 o síndrome de Edwards presenta un engrosamiento irregular de la membrana de Descemet



Figura 7. Queratocono. Signo de Munson y Topografía OD. La zona en rojo indica el pico del queratocono.

con múltiples pliegues en el endotelio, mientras que el Síndrome de Patau (Trisomía 13) y la trisomía 8 presentan opacidades corneales como alteración más característica⁷⁴⁻⁷⁵. Por último, el síndrome de Klinefelter puede presentar de forma infrecuente queratocono posterior.

AFECTACIÓN CORNEAL POR FÁRMACOS Y DROGAS

Un amplio grupo de fármacos pueden producir alteraciones corneales. La más frecuente de ellas es la queratitis, que puede ser provocada por los conservantes de los colirios o las soluciones de limpieza de lentes de contacto (p. ej. cloruro de benzalconio, clorhexidina, timerosal) e incluso por anestésicos tópicos, corticoides, antivíricos como el aciclovir y antibióticos como la tobramicina administra-

dos de forma tópica. La tabla 4 recoge las principales alteraciones corneales de fármacos de uso común⁷⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. BODAGHI B, LE HOANG P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 443-448.
2. HELM EJ, HOLLAND GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 229-256.
3. FOSTER CS. Systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus and progressive systemic sclerosis. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37: 93-110.
4. HARMAN LE, MARGO CE. Wegener's granulomatosis. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 458-480.
5. GLOOR P, KIM M, McNIFF JM, WOLFLEY D. Discoid Lupus erythematosus presenting as asymmetric posterior blepharitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 707-709.

Tabla 4. Afectación corneal por fármacos y drogas.

Fármacos sistémicos	
Amiodarona	Depósitos asintomáticos amarillentos situados en epitelio corneal. Producen la córnea verticillata o en "bigotes de gato"
Antipalúdicos	Pequeños puntos blanco-grisáceos en la parte inferior de la córnea sobre la membrana de Bowman
Fenotiazinas	Pequeños depósitos amarillentos en estroma posterior y endotelio junto con línea horizontal en epitelio en área de hendidura palpebral
Sales de oro (Crisis)	Depósito de pigmento fino granulado dorado o violeta en celdillas posteriores del estroma
Sales de plata (Argirosis)	Pigmento granulado azul grisáceo o verde en la región anterior de la córnea
Bismuto	Depósitos epiteliales en una fina línea blanca
Indometacina	Depósitos en finas estrías
Isotretinoína	Depósitos blanquecinos
Tamoxifeno	Depósitos subepiteliales
Vitamina D	Depósitos de sales de calcio, grisáceos, heterogéneos, en el área de exposición
Fármacos tópicos	
Productos con azul de metileno	Pigmentación en celdillas superficiales de la córnea
Productos con sales de plata	Fina pigmentación gris azulada o verde
Productos con sales de mercurio	Ligera pigmentación azul o a modo de queratitis en banda
Sulfonamidas	Placas blanquecinas en la superficie de la cornea
Crack (derivado de cocaína)	Su consumo se ha relacionado con úlceras corneales estériles o infecciosas en relación al efecto anestésico de la cocaína

6. AKOVA YA, JABBUR NS, FOSTER CS. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. *Ophthalmology* 1993; 100: 1775-1781.
7. HIKICHI T, YOSHIDA A, TSUBOTA K. Lymphocytic infiltration of the conjunctiva and the salivary gland in Sjögren's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 21-22.
8. McDERMOTT ML, HOLLADAY J, LIU D, PUKLIN JE, SHIN DH, COWDEN JW. Corneal topography in Ehlers-Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1212-1215.
9. CAMERON JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos Syndrome type VI. *Cornea* 1993; 12: 54-59.
10. HARPER SL, FOSTER CS. The ocular manifestations of rheumatoid disease. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38: 1-19.
11. OHNO S, MIYAJIMA T, HIGUCHI M, YOSHIDA A, MATSUDA H, SAHEKI Y et al. Ocular manifestations of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 713-717.
12. DOGRU M, NAKAGAWA N, TETSUMOTO K, KATAKAMI C, YAMAMOTO M. Ocular surface disease in atopic dermatitis. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 53-57.
13. REINHARD T, MOLLER M, SUNDMACHER R. Penetrating keratoplasty in patients with atopic dermatitis with and without systemic cyclosporin A. *Cornea* 1999; 18: 645-651.
14. CATSAROU-CATSARI A, KATSAMBAS A, THEODOROPoulos P, STRATIGOS J. Ophthalmological manifestations in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 557-559.
15. VARMA S, WOBOSO AF, LANE C, HOLT PJ. The peripheral corneal melting syndrome and psoriasis: coincidence or association? *Br J Dermatol* 1999; 141: 344-346.
16. LINDEN KG, WEINSTEIN GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
17. AKPEK EK, MERCHANT A, PINAR V, FOSTER CS. Ocular Rosacea: Patient characteristics and follow up. *Ophthalmology* 1997; 104: 1863-1867.
18. SMITH RJ, MANCHE EE, MONDINO BJ. Ocular cicatricial pemphigoid and ocular manifestations of pemphigus vulgaris. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37: 63-75.
19. KAYE SB, MORTON CE, NEEDHAM A, SCOTT JA, WATSON A, HISCOTT P. Superior tarsal conjunctival bullae in cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 405-407.
20. DONNENFELD ED, PERRY HD, WALLERSTEIN A, CARONIA RM, KANELLOPOULOS AJ, SFORZA PD et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999; 106: 72-78.
21. BINAGHI M, KOSO M, SAIAG P, ROUJEAU JC, COSCAS G. Ocular involvement in Lyell's syndrome. Incidence, evolution, prognosis. *Ophthalmologie* 1988; 2: 121-122.
22. POWER WJ, GHORAI M, MERAYO-LLOVES J, NEVES RA, FOSTER CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmol* 1995; 102: 1669-1676.
23. TONG L, HODGKINS PR, DENYER J, BROSNAN D, HARPER J, RUSSELL-EGG I et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 323-326.
24. KEMPSTER RC, HIRST LW, DE LA CRUZ Z, GREEN WR. Clinicopathologic study of the cornea in X-linked ichtiosis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 409-415.
25. GOYAL JL, RAO VA, SRINIVASAN R, AGRAWAL K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 295-297.
26. JALALI S, BOGHANI S, VEMUGANTI GK, RATNAKAR KS, RAO GN. Penetrating keratoplasty in xeroderma pigmentosum. Case reports and review of the literature. *Cornea* 1994; 13: 527-533.
27. CAMERON JD, McCLAIN CJ. Ocular histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 662-667.
28. SÁNCHEZ SALORIO M, PAZOS GONZÁLEZ B. Enfermedades cardiovasculares. En: Sánchez Salorio M, Díaz-Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez Ares MT. Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. 77ª Ponencia oficial de la S.E.O. 2001; 1: 35.
29. LEWIS JR, GLASER JS, SCHATZ NJ. Pulseless (Takayasu) disease with ophthalmic manifestations. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13: 242-249.
30. DURCAN FJ. Carotid cavernous fistula. En: Gold DH, Weingeist TA. Color atlas of the eye in the systemic disease. Lippincot. Philadelphia 2001; 627-629.
31. BAKER TR, SPENCER WH. Ocular findings in multiple myeloma: A report of two cases. *Arch Ophthalmol* 1974; 91: 110.

32. CHONG EM, CAMPBELL RJ, BOURNE WM. Vortex keratopathy in a patient with multiple myeloma. *Cornea* 1997; 16: 592-594.
33. MCLEAN H, CLARKE MP, STRONG NP, KERNAHAN J, ASHRAT S. Primary ocular relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Eye* 1996; 10: 719-722.
34. ORELLANA J, FRIEDMAN AH. Ocular manifestations of multiple myeloma, Waldenströms macroglobulinemia and benign monoclonal gammopathy. *Survey Ophthalmol* 1981; 26: 157-169.
35. HUTCHINSON K, DEL PRA M, APEL A. Immunoglobulin G crystalline keratopathy associated with monoclonal gammopathy. *Aust N Z Ophthalmol* 1998; 26: 177-179.
36. MENCUCCI R, ROSSI FERRINI C, BOSI A, VOLPE R, GUIDI S, SALVI G. Ophthalmological aspects in allogenic bone marrow transplantation: Sjögren-Like syndrome in graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 13-18.
37. NG JS, LAM DS, LI CK, CHIK KW, CHENG GP, YUEN PM et al. Ocular complications of pediatric bone marrow transplantation. *Ophthalmology* 1999; 106: 160-164.
38. KIANG E, TESAVIBUL N, YEE R, KELLAWAY J, PRZEPIORKA D. The use of topical cyclosporine. A in ocular graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 147-151.
39. SALMON JF, WRIGHT JP, MURRAY AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991; 98: 480-484.
40. LYONS JL, ROSENBAUM JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 61-64.
41. TSIANOS EV, HOOFNAGLE JH, FOX PC, ALSAUGH M, JONES EA, SCHAFER DF et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 730-734.
42. WIZNIA RA. Wilson's disease. En: Gold DH, Weingeist TA. *The eye in the systemic disease*. Lippincott JB. Philadelphia. 1990; 132: 390-392.
43. WILLIAMS JG, EDWARD DP, TESSLER HH, PERSING DH, MITCHELL PS, GOLDSTEIN DA. Ocular manifestations of Whipple's disease: an atypical presentation. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1232-1234.
44. WATSON NJ, HUTCHINSON CH, ATTA HR. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 22: 1050-1051.
45. ALLGROVE J, CLAYDEN GS, GRANT DB, MACAULAY JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284-1286.
46. CHU ML, BERLIN D, AXELROD FB. Allgrove syndrome: documenting cholinergic dysfunction by autonomic tests. *J Pediatr* 1996; 129: 156-159.
47. NIELSEN NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 1978; 56: 406-411.
48. NIELSEN NV, LUND FS. Diabetic polyneuropathy: corneal sensitivity, vibratory perception and Achilles tendon reflex in diabetes. *Acta Neurol Scandinav* 1979; 59: 15-22.
49. SCHULTZ RO, MATSUDA M, YEE RW, EDELHAUSER HF, SCHULTZ KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 401-410.
50. OLSEN T, BUSTED N, SCHMITZ O. Corneal thickness in diabetes mellitus. *Lancet* 1980; 1: 883.
51. KADRMAS DF, BARTLEY GB. Superior limbic keratoconjunctivitis. A prognostic sign for severe Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1472-1475.
52. WILLIS R. Endocrine disease and cornea. En Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea and external disease: clinical diagnosis and management*. St Louis: Mosby; 1997: 979-988.
53. STIEGLITZ LN, KIND HP, KAZDAN JJ, FRASER D, KOOH SW. Keratitis with hypoparathyroidism. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 467-472.
54. FINK A, LAPIDOT M, SPIERER A. Ocular manifestations in multiple endocrine neoplasia type 2b. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 305-307.
55. RILEY FC JR, ROBERTSON DM. Ocular histopathology in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 57-64.
56. KINOSHITA S, TANAKA F, OHASHI Y, IKEDA M, TAKAI S. Incidence of prominent corneal nerves in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 307-311.
57. TAKAI S, KINOSHITA S, TANAKA F, IKEDA M, TANAKA N, KOBAYASHI T. Prominent corneal nerves in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A: Diagnostic implications: *World J Surg* 1992; 16: 620-624.
58. ABENHAIM A, HOANG-XUAN T, GOICHOT-BONNAT L, DHERMY P, POULIQUEN Y. Un cas de perforation cornéenne spontanée au cours de l'amylose portugaise de De Andrade. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1988; 88: 225-226.

59. HOISSEN H, KOPSTAD G, ELSAS T, RINGVOLD A, TVEDT KE, ODEGAARD A. Idiopathic haemochromatosis and eye symptoms. A case report. *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 192-197.
60. MARRAKCHI S, LASRAM L, BOUGUILA H, BARBIROU I, OUERTANI A, AYED S. Apport de l'examen ophtalmologique au diagnostic des nephropaties familiales. À propos de 10 cas. *J Fr Ophtalmol* 1994 ; 17: 238-241.
61. GODDE-JOLY D, LARREGUE M, ROUSSAR B, VAN EFENTERRE G. Un cas de syndrome de Richner-Hanhart. Tyrosine a manifestations oculaires, cutanées et mentales. *J Fr Ophtalmol* 1979; 2: 23-28.
62. KANSKI J. Cornea. En: Kanski J. *Oftalmología Clínica 5ª Edición*, Madrid, Elsevier. 2006; 5: 122-123.
63. ROUFFY P, SCHILOVITZ G, BAKIR R, CHANU B, LOEPER JG, JABLON L. Contribution a l'étude des anomalies lipidiques et lipoproteïniques associés au gerontoxon. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1981; 81: 171-174.
64. CARLSON LA. Fish-eye disease: a new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 41-53.
65. SOMMER A. Nutritional factors in corneal xerophthalmia and keratomalacia. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 399-403.
66. SOMMER A. Effects of vitamin A deficiency on the ocular surface. *Ophthalmology* 1983; 90: 592-600.
67. SOMMER A, SUGANA T. Corneal xerophthalmia and keratomalacia. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 404-411.
68. KANSKI J. Cornea. En: Kanski J. *Oftalmología Clínica 5ª Edición*, Madrid, Elsevier. 2006; 5: 108.
69. DEMCO TA, Mc CORMICK AQ, RICHARDS JS. Conjunctival changes in chronic renal failure. *Can J Ophthalmol* 1974, 9: 208-213.
70. COLVILLE D, SAVIGE J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997; 18: 161-173.
71. ROBIN JB, DUGUEL R. Immunologic disorders of the cornea and conjunctiva. En: Kauffmann HE. *New York, Churchill Livingstone* 1988; 511-561.
72. CARRERAS B, GUERRERO JC. Inflamaciones de la córnea. En: Alió J, Carreras B, Ruiz-Moreno JM. *Inflamaciones oculares. 71ª Ponencia de la S.E.O. Barcelona, Edika-Med* 1995; 187-211.
73. ROIZEN NJ, METS MB, BLONDIS TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 594-600.
74. HOEPNER J, YANOFF M. Ocular anomalies in trisomy 13-15. *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 729.
75. STARK DJ, GILMORE DW, VANCE JC, PERARNE J. A corneal abnormality associated with trisomy 8 mosaicism syndrome. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 29-31.
76. DÍAZ-LLOPIS M, BENÍTEZ DEL CASTILLO JM, BELDA J, MORILLAS PJ. Toxicidad ocular por fármacos y drogas. En: Sánchez Salorio M, Díaz-Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez Ares MT. *Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. 77ª Ponencia oficial de la S.E.O.* 2001; 19: 509-518.