

# Transplante limbal alógeno. Su supervivencia determinada por la clínica y la citología de impresión

## *Limbal allograft. Its survival studied by clinical examination and impresion cytology*

CHENZHUO L<sup>1</sup>, OCAÑA M<sup>2</sup>, MURUBE E<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivos:** Investigar el efecto del transplante querato-limbal alógeno (TQLA) para tratar los defectos epiteliales corneales persistentes.

**Métodos:** Se efectuó TQLA en 5 ojos que padecían defectos epiteliales corneales que persistían durante  $21,8 \pm 11,3$  semanas. Se previno el rechazo inmunológico con Ciclosporina A. Cada caso se siguió clínicamente y por citología de impresión antes del TQLA y 1, 3, y 6 meses después de él.

**Resultados:** El defecto epitelial corneal curó en  $2,6 \pm 0,5$  semanas. Todos los casos mostraron un epitelio inestable cuando se suprimió la inmunosupresión. La citología de impresión mostró que las nuevas células epiteliales limbales sobrevivían, pero eran escasas y anormales.

**Conclusiones:** El TQLA es un procedimiento viable para la reconstrucción corneal. La inmunosupresión es obligatoria.

**Palabras clave:** Transplante limbal alógeno, citología de impresión, inmunosupresión.

### SUMMARY

**Objective:** To investigate the effect of allograft kerato-limbal transplantation (AKLT) for treating persistent corneal epithelial defects.

<sup>1</sup> Doctor en Medicina y Cirugía.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina y Cirugía.

**Methods:** AKLT was performed on 5 eyes with corneal epithelial defects, which have been present for  $21.8 \pm 11.3$  weeks. Immune rejection was prevented with Cyclosporin A. Clinical examination and impression cytology were done prior to and 1, 3 and 6 months after AKLT.

**Results:** The epithelial defects healed in  $2.6 \pm 0.5$  weeks. All cases showed unstable ocular surface when immunosuppression was discontinued. Impression cytology showed survival of the new limbal epithelial cells, but their number was scarce.

**Conclusions:** AKLT is a viable procedure for cornea reconstruction. Immunosuppression is necessary after AKLT.

**Key words:** Allograft limbal transplantation, impression cytology, immunosuppression.

## INTRODUCCIÓN

Se ha comprobado que las células madres del epitelio corneal se localizan en el anillo limbal (1). El transplante autólogo de limbo corneal fue primeramente efectuado por Strampelli (1960) y Barraquer (1964) (2), cuando aún se desconocía la localización de la células madres del epitelio corneal. Lo utilizaron en quemaduras químicas y en pterygiones recurrentes o avanzados. Recientes estudios (3) muestran que el ojo donante puede desarrollar trastornos irreversibles en el área donante. Por ello, se considera cada vez más el hacer transplantes querato-limballes alógenos (TQLA).

Una de las desventajas del TQLA es el riesgo de rechazo inmunológico. Por ello, debe determinarse el sistema HLA antes de cada uno de estos transplantes para encontrar la mayor compatibilidad donante-receptor. El uso de Ciclosporina A en el ojo receptor es necesario durante el postoperatorio.

## CASOS CLÍNICOS

Se describe una serie de 5 casos consecutivos de úlcera corneal persistente a los que se aplicó TQLA y que fueron explorados por fentobiomicroscopia, acuimetría visual y citología de impresión preoperatoriamente y 1, 3 y 6 meses tras el TQLA.

En el Hospital Ramón y Cajal, de Madrid, hemos estudiado 5 casos consecutivos de pacientes con úlceras corneales que persistían tras  $21,8 \pm 11,3$  semanas (tabla I). Estos casos incluían 3 pacientes con úlceras corneales estériles, un caso con síndrome de Stevens-Johnson y un caso con aniridia. Todos los casos tenían signos y síntomas consistentes con deficiencia limbal crónica de células madres: conjuntivalización del epitelio corneal y limbal con metaplasma escamosa, vascularización y nefelios corneales, disminución de visión y fotofobia.

El procedimiento quirúrgico del TQLA consistió en el transplante a cada ojo afectado

**Tabla I.**

Pacientes N.º edad sexo	Ojo	Diagnóstico	Agudeza visual corregida Preop.	Agudeza visual corregida Postop.	PDE (semanas)	Epitelización (semanas)	Tratamiento	Seguimiento (meses)
1 24 F	OD	Úlcera corneal	20/25	20/30	28	2	LCT CsA	4
2 28 M	OD	Úlcera corneal	FC 10 cm	5/10	38	3	LCT CsA	9
3 28 M	OS	Síndrome de Stevens-Johnson	FC 10 cm	FC/ 10 cm	16	3	LCT CsA	5
4 20 F	OS	Aniridia	20/100	20/100	9	3	CsA	11
5 3 M	OD	Úlcera corneal			18	2	CsA	6
					$20,6 \pm 10,4$	$21,8 \pm 11,3$	$2,6 \pm 0,5$	$7,5 \pm 4,85$

PDE: persistencia del defecto epitelial; LCT: lentilla corneal terapéutica.

de dos trapezoides queratolimbal (casos 1, 3, 4 y 5) o de un transplante circular queratolimbal (caso 2) (figs. 1 y 2) de origen alógeno. Se usó anestesia local o general. El tejido donante se tomó de cadáver en el caso 2 y de parientes vivos en los otros 4 casos. Ninguno de estos casos eran HLA-compatibles.

El ojo receptor se trató primero con peritomía conjuntival limbal (fig. 1) a nivel del área receptora. Después, se disecó y eliminó el epitelio corneal displásico y el tejido fibrovascular subyacente. La anchura de los transplantes trapezoidales fue de 4-5 mm, y su longitud radial la suficiente para cubrir aproximadamente 0,5 mm de córnea en dirección central y 2 mm de esclera en dirección periférica. Los alotransplantes se fijaron al lecho receptor con varios puntos separados de nailon 10-0. Se aplicó una lentilla vendaje para proteger el transplante del frote palpebral. Se instiló colirio Maxitrol, *quater in die*, durante 1 mes, y se administró Ciclosporina A 100 mg, *ter in die*, durante un mes postoperatorio. En los casos 4 y 5 la Ciclosporina A se administró también durante una semana preoperatoria. La concentración hemática de Ciclosporina A se mantuvo en niveles que oscilaron entre 150 y 500 ng/ml.

## RESULTADOS

El seguimiento medio tras el TQLA fue de  $7,5 \pm 4,85$  semanas. En todos los casos se consiguió una reepitelización completa en  $2,6 \pm 0,5$  semanas. La agudeza visual mejoró poco, por persistir un leucoma estromal, salvo en el caso 2, en que quedó un nefelion poco intenso. Cuando se interrumpió la medicación tópica (Maxitrol) y sistémica (Ciclosporina A) al mes de postoperatorio empeoró la situación clínica, lo que se detectó por la tinción con fluoresceína en la fentobiomicroscopia y por citología de impresión. Inmediatamente se reinstauró el tratamiento inmunosupresor sistémico, que ya se mantuvo ininterrumpidamente. La evolución clínica fue mejor en los casos 4 y 5 que recibieron Ciclosporina A antes del TQLA. El caso 4 desarrolló una hipertricosis como efecto colateral de la Ciclosporina A.

La citología de impresión mostró que la conjuntivalización corneal y limbal disminuyó tras el TQLA (figs. 3 y 4). Sin embargo, las células epiteliales no secretoras siguieron siendo más escasas, más grandes y con una ratio núcleo/citoplasma baja. Entre ellas no había células epiteliales secretoras calciformes ni células inflamatorias.

## DISCUSIÓN

El TLA es una alternativa al transplante limbal autólogo. Tiene la ventaja de que respeta y preserva el limbo normal del paciente, y de que aumenta las indicaciones a los pacientes con defectos binoculares. Sin embargo tiene también desventajas, siendo la mayor el alto riesgo de rechazo inmunológico en los casos en que el donante no es inmunológicamente compatible; el rechazo agudo en los casos sin inmunoprotección sistémica

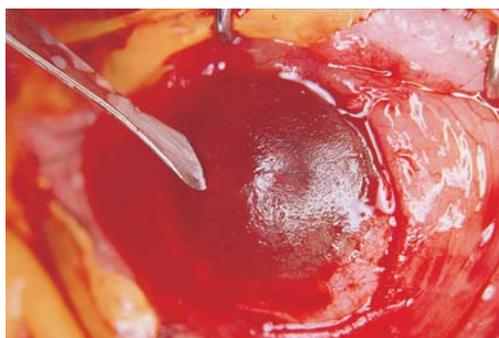


Fig. 1: Aspecto del caso 2, en el que se ha hecho una peritomía del limbo conjuntival, y se está denudando de epitelio corneal.

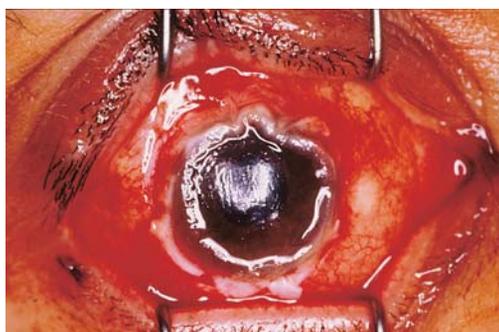
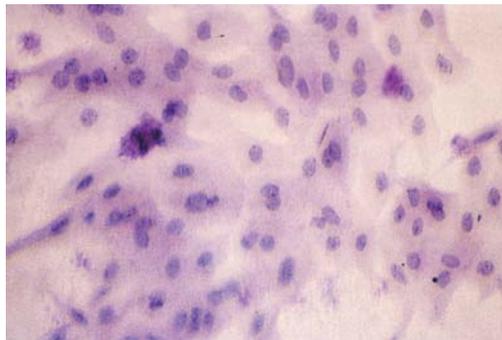


Fig. 2: Aspecto del caso 2 al día siguiente de la intervención. El anillo queratoconjuntival transplantado aparece suturado a córnea y conjuntiva. La parte conjuntival se ve blanca porque aún no se ha revascularizado.

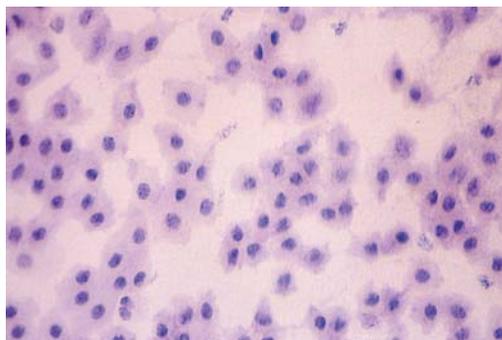
*Fig. 3: Citología de impresión del limbo de un paciente previo al trasplante limbal. Las células epiteliales están moderadamente metaplásicas con algunas alteraciones nucleares. Se observa la presencia patológica de dos células calcificiformes. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento original x40 (Dr. Luis Rivas).*



es del 30% de los casos, y en los casos de protección con Ciclosporina A es del 15-44% (4,5). La inmunotinción es otro buen método para conocer la evolución del epitelio (6). Las complicaciones potenciales a largo plazo están aún mal definidas.

Los resultados obtenidos en este estudio son estimulantes. Estos casos han mostrado diversos grados de rechazo de tipo agudo y crónico. Especialmente el caso 2, que tuvo un donante cadáver, sufrió un rechazo agudo cuando tenía una ciclosporinemia de 263 ng/ml, y que se controló al subir la inmunosupresión. En nuestra serie, todos los pacientes han tenido que continuar la inmunosupresión para impedir el rechazo. Éste es un tratamiento incómodo, caro y con riesgos potenciales secundarios. Además, la citología de impresión muestra que el epitelio limbal del alotrans-

*Fig. 4: Citología de impresión del paciente de la figura 3, 12 meses después del trasplante queratolimbal. Las células epiteliales son más pequeñas, no tienen alteraciones nucleares y están más juntas que antes de la intervención quirúrgica. La conjuntivalización corneal ha desaparecido. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento original x40 (Dr. Luis Rivas).*



plante no es un epitelio sano, sino parcialmente alterado.

## CONCLUSIÓN

Tras nuestra experiencia, concluimos que el rechazo del TQLA con donantes no perfectamente HLA-compatibles fue una manifestación constante, y que por ello, no debe ser interrumpida la inmunosupresión.

Sin embargo, el TLA es un procedimiento viable en casos de trastornos epiteliales corneales por alteración de células madres que afecten a ambos ojos. Se necesita más investigación para controlar el rechazo inmunológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ChenZhuo L, Murube J. Stem cells of eye surface and its application (review). *Dacryology News* 1998; 2: 3-6.
2. Barraquer Moner JI. Etiología y patogenia del pterigión y de las excavaciones de córnea de Fuchs. *Arch Soc Amer Oftalmol Optom* 1964; 5: 49-60.
3. Lauweryns B, van den Oord JJ, Missotten L. The transitional zone between limbus and peripheral cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1991-1999.
4. Tsubota K, Toda I, Saito H et al. Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1995; 102: 1486-1496.
5. Tseng S.C.G. Prabhaswat P, Barton K et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 431-441.
6. España EM, Grüterich M, Ti SE, Tseng SCG. Phenotypic study of a case receiving a keratolimbal allograft and amniotic membrane for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2003; 110: 481-486.