

Transplante de limbo en patología de la superficie ocular

Limbal trasplantation in ocular surface pathology

RODRÍGUEZ MARTÍN J¹, MARTÍN BARRERA F², ARTEAGA HERNÁNDEZ V¹,
ABREU REYES J², AGUILAR ESTÉVEZ J¹, GONZÁLEZ DE LA ROSA M²

RESUMEN

El concepto de células madre limbares ha ayudado a potenciar un procedimiento quirúrgico llamado transplante limbar, técnica poco empleada hasta ahora en la cirugía de la superficie ocular y que puede, no obstante, servir de gran ayuda para resolver casos complejos, en ocasiones con resultados espectaculares.

La aplicación del transplante de células madre limbares debería ser realizado de forma rutinaria para reconstruir la superficie ocular en los ojos con enfermedades oculares avanzadas, bien de forma individual o combinado con otros procedimientos como el transplante de membrana amniótica.

Consideramos que la difusión de la técnica contribuirá a mejorar el pronóstico de patología complicada de la superficie ocular.

Realizamos una revisión actualizada del tema mostrando alguna imagen ilustrativa de nuestra experiencia.

Palabras clave: Trasplante, limbo, amniótica, superficie, reconstrucción.

SUMMARY

Limbal stem cells concept is the reason for limbal transplantation developing, a technique not much used nowadays in ocular surface surgery but with excellent results in complicated cases.

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. Islas Canarias. España.

¹ Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología.

² Doctor en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Javier Rodríguez Martín

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario de Canarias

Carretera La Cuesta-Taco, s/n

38320 La Laguna (Tenerife)

España

Limbal transplantation technique it should be undertaken in routine practice as a first order therapeutic tool for ocular surface pathology, alone or combined with others procedures like amniotic membrane transplantation.

We believe that the spreading of the technique will contribute to improve the evolution of complicated ocular surface pathology.

We carry out an updated review of the subject, showing some images from our experience.

Key words: Transplantation, limb, amniotic, surface, reconstruction.

INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos en la comunidad oftalmológica internacional están surgiendo conceptos que dan un nuevo enfoque a muchas patologías oculares que hasta ahora contaban con limitadas posibilidades diagnósticas y de abordaje, y de pronóstico desalentador.

Dentro de estos nuevos conceptos se encuentra el de superficie ocular propuesto por Thoft (1), que pretende integrar en una subespecialidad dentro de la Oftalmología el estudio de todos aquellos componentes oculares en relación directa con el medio exterior al órgano sensitivo, así como todos los aspectos, anatómicos, funcionales, patológicos, diagnósticos y terapéuticos. Por tanto, no sólo se incluyen los tejidos externos del globo, sino aquellos tejidos o glándulas que contribuyen al sostén y buen funcionamiento del mismo.

Estos conceptos vienen determinados por el hallazgo de nuevos conocimientos estructurales y fisiológicos y han permitido el mejor estudio y clasificación de determinadas enfermedades, así como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este senti-

do destacamos dos procedimientos quirúrgicos que han supuesto un cambio drástico en el pronóstico de determinadas enfermedades: el trasplante de membrana amniótica (2) y el trasplante de limbo esclero-corneal (3).

RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO

Anatómicamente, la superficie ocular está compuesta por el epitelio no queratinizado de la córnea y conjuntiva. El epitelio corneal necesita poseer transparencia para aportar calidad óptica, pero para ello debe contar con una constante humectación lograda por la película lagrimal y un sistema de mantenimiento constituido por el aparato lagrimal, los párpados, la conjuntiva y todo el soporte neuroanatómico (4).

El epitelio corneal está formado por 5 ó 6 capas de células estratificadas que se renuevan semanalmente. En la unión esclero-límbica existe una zona de transición entre el epitelio corneal y el conjuntival que denominamos *limbo*. En esta zona el epitelio consta de más de diez capas de células, siendo el más grueso de toda la superficie ocular. Estudios realizados han demostrado que a este nivel existen unas células precursoras que se han denominado como «células madre» («stem cells»), y que son la última fuente de regeneración de las células epiteliales corneales, gracias a un suministro continuo de células basales o «de larga vida» y a la migración centrípeta de las denominadas células de tránsito amplificadas, o «de vida corta» (fig. 1). Estas células madre crean una barrera física y previenen la migración epitelial conjuntival hacia la superficie corneal.

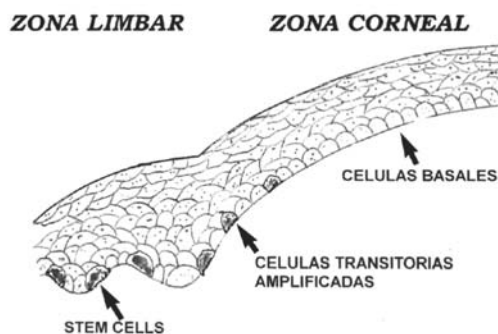


Fig. 1:
Modificada de
Álvarez de Toledo
J. Transplantes de
limbo, cirugía de
la superficie
ocular.
Oftalmología
práctica 1996;
30-47.

Clínicamente, se ha podido observar que es la fuente de proliferación y la migración de células epiteliales, para sanar un defecto epitelial de la córnea, y lo hace mediante emigración centrípeta, aunque también se ha descrito la migración centrífuga y lateral (5). Ello ha sido demostrado estudiando la queratina de 64 Kd (kilodaltons) específica de la córnea, así como otros métodos como la timidina tritiada, anticuerpos monoclonales 4G10.3 y AE5.

Esto tiene gran importancia en la patología de la superficie ocular, y avala el planteamiento de técnicas como el transplante de limbo. La razón por la que las células madre del epitelio corneal se localizan en el área limbar es debido al rico soporte vascular local y a la pigmentación perilímbica, que protege de la radiación solar. Cuando hay una herida corneal la localización de esta «barrera celular» evita que las células conjuntivales invadan la córnea para repararla.

Ello explica por qué los trasplantes limbares regeneran el epitelio corneal. Las células limbares preservadas pueden funcionar como injertos que, permanentemente, restauran el epitelio de la córnea después de un daño severo en la superficie ocular.

El concepto de células *stem* limbares ha ayudado a potenciar el procedimiento quirúrgico llamado transplante limbar, que ha demostrado ser más eficaz para la restauración de la superficie corneal que el transplante conjuntival (3,6).

INDICACIONES DE TRANSPLANTE DE LIMBO

Cuando las células *stem* limbares están en un estado disfuncional (deficiencia limbar) dan lugar a un estado patológico con manifestaciones comunes de epitelización pobre (defectos persistentes o erosiones recurrentes), inflamación estromal crónica (queratitis cicatricial), vascularización corneal y transdiferenciación epitelial conjuntival («conjuntivalización corneal»). También hay que destacar que la displasia y neoplasia de la superficie ocular son conocidas por tener una predilección limbar, como en el caso de tumores

dermoides, enfermedad de Bowen, papilomas,...

Cuando el grosor total del epitelio limbar está completamente dañado o cuando una parte del epitelio limbar es extirpado, se produce un sector de superficie corneal anormal. Todos ellos se caracterizan por una prolongación del crecimiento interno del epitelio conjuntival, vascularización, inflamación crónica, pobre integridad epitelial manifestada como superficie irregular, erosión recurrente, úlcera persistente, destrucción de la membrana basal y crecimiento interno fibrilar (7).

Pacientes con deficiencias limbares sufren frecuentemente disminución de la visión y, generalmente, son pobres candidatos para el transplante corneal convencional, ya que sólo presenta células de amplificación de tránsito corneal de vida corta; además, si preexiste vascularización corneal e inflamación, el riesgo de rechazo se incrementa.

Estas enfermedades corneales pueden ser divididas en dos categorías principales si la pérdida de la población de células madre limbares es a causa de su destrucción o de su disfunción (8).

La destrucción puede ser traumática por quemaduras químicas o térmicas, síndromes mucosinequiantes (Stevens-Johnson, necroepidermolisis tóxica, síndrome de Lyell,...) operaciones múltiples o crioterapias en la región limbar, queratopatía inducida por lentes de contacto o infecciones microbianas severas, entre otras.

Las enfermedades que se caracterizan por la disfunción limbar incluyen diversas causas como aniridia, queratitis asociadas con deficiencias endocrinas múltiples, queratoconjuntivitis alérgica evolucionada, queratopatías neutrófica, inflamación periférica, queratitis ulcerativa o limbitis, queratopatía idiopática y pterigión, entre otras.

MÉTODO DE EXTRACCIÓN Y CONSERVACIÓN

Tanto la extracción del limbo esclerocorneal como su proceso de conservación e implante deben ser actividades a realizar por un equipo conocedor de los trasplantes y su

manejo, siendo preferible que se efectúe por el mismo grupo que realice los trasplantes de córnea y otros anejos oculares (trasplante de córnea, de membrana amniótica,...) ya familiarizados con todos los requisitos necesarios que refleja el Real Decreto 411/1996 que regula las actividades relativas al uso de tejidos humanos.

Las contraindicaciones para la obtención de limbo y esclera son las mismas que para el botón corneal con la excepción de que pueden ser aceptados tejidos con antecedentes de alteraciones oculares locales no limitantes como la cirugía del segmento anterior o uveítis.

La extracción del tejido ocular donante debe seguir un procedimiento específico que nos permitirá disponer, no sólo del botón corneal, sino además del limbo esclerocorneal y de la esclera, y por ello aumentar y diversificar la ejecución de trasplantes de estos tejidos oculares.

Una vez aislado el globo ocular se llevará a cabo la obtención de los diferentes tejidos de forma inmediata (botón corneal, limbo esclerocorneal y esclera), o bien diferida para proceder a su separación en las siguientes 24 horas. Si es la segunda opción la elegida los recipientes que contienen los globos oculares, se trasladarán al banco lo antes posible o en su defecto se depositarán en un refrigerador que deberá mantenerse a una temperatura aproximada de 4° C a fin de minimizar la posibilidad de crecimiento bacteriano y los procesos de autólisis. Con este método, el tejido ocular se mantiene más tiempo en estado óptimo después de la extracción.

Para la obtención del casquete córneo-escleral primero se lavará el globo ocular con solución salina y povidona yodada. Bajo campana de flujo laminar, se extraerá el casquete con un diámetro aproximado de 15 a 16 mm, con rigurosa asepsia. Se recomienda

conservar 4-5 mm de conjuntiva perilímbica en la disección.

Tras la separación de las distintas porciones se procederá a su conservación para posterior implante, y así el casquete corneo-escleral se introducirá en la solución de conservación habitual (en nuestro caso Optisol®) para su implante dentro de los 7 días siguientes.

TÉCNICA DEL TRASPLANTE LIMBAR

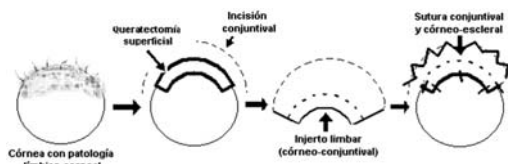
La clasificación de los tipos de trasplantes de la superficie ocular, entre los que se engloban los trasplantes limbares permanece actualmente en evolución, realizándose esfuerzos por unificar las distintas técnicas. Básicamente se describen varias técnicas: la queratoepitelioplastia, el trasplante limbar, el trasplante conjuntival, el escleral y los trasplantes de otras membranas (labial, nasal, vaginal, amniótica, etc.).

El homotrasplante limbar consiste en obtener un segmento arciforme o bien un anillo de tejido limbar que incluya parénquima corneal superficial periférico, capas superficiales de la esclera perilímbica y conjuntiva limbar donante, y transplantarlo sobre el limbo del ojo afecto al que previamente habremos preparado mediante una queratectomía superficial y una peritomía (resección conjuntival anular), de cara a eliminar los tejidos patológicos (fig. 2).

En el caso de enfermedad unilateral utilizamos el auto-trasplante limbar (9), en el que se transplantan uno o dos autoinjertos limbares sectoriales de unos 90-100' obtenidos del propio ojo o del adelfo, lo que mejora la supervivencia del injerto, al ser de idéntica antigeneicidad.

El injerto limbar se sutura a córnea generalmente con puntos de nylon 10-0. El borde posterior se puede fijar a la esclerótica y conjuntiva con suturas de seda de 9-0 o de Vicryl de 8-0. En todo momento hay que extremar las precauciones en las córneas con periferias muy adelgazadas; por lo que es de gran ayuda disponer de lámpara de hendidura en el

Fig. 2: Técnica para el trasplante de limbo simple.



microscopio quirúrgico.

El tratamiento postoperatorio variará en función del origen del tejido donante. En los autoinjertos únicamente será necesaria la administración de corticoides y antibióticos tópicos. Mantendremos un vendaje o una lente de contacto terapéutica hasta completar el proceso de reepitelización corneal. Una vez el epitelio esté íntegro, mantendremos la medicación tópica y humectantes por un período variable.

En los homoinjertos es además necesaria inmunosupresión prolongada. La mayoría de los autores son partidarios de utilizar la ciclosporina A oral durante un largo período de tiempo. Sin el uso de ciclosporina se ha observado una incidencia de rechazo inmunológico de un 30% de los casos (10,11).

También ha sido propuesto el uso de tejido de donante histocompatible, sea de cadáver o de algún familiar con compatibilidad ABO y/o HLA (12). Este procedimiento se llevará a cabo si existen factores que ensombrecen el pronóstico (13), ya sean inmunológicos (vascularización profunda, inflamación activa, presensibilización,...) o no inmunológicos (calidad del injerto, glaucoma, recidiva de la patología preexistente, traumatismos o sobreinfecciones y otros trastornos de la superficie ocular).

CONCLUSIÓN

El concepto de células *stem* limbares ha ayudado a potenciar un procedimiento quirúrgico llamado transplante limbar, técnica poco empleada hasta ahora en la cirugía de la superficie ocular y que puede, no obstante, servir de gran ayuda para resolver casos complejos, en ocasiones con resultados espectaculares.

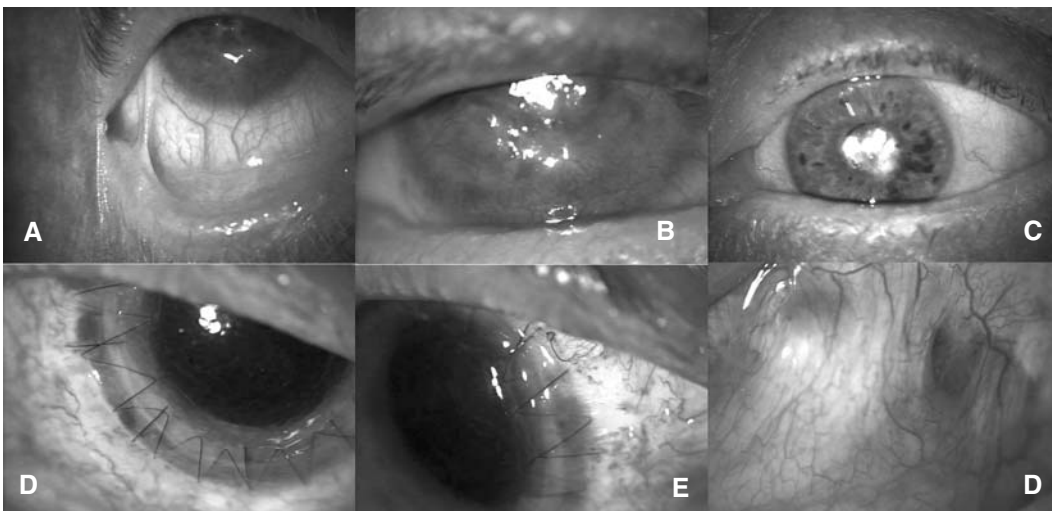
Pacientes con deficiencias limbares sufren frecuentemente disminución de la visión y, generalmente, son pobres candidatos para el transplante corneal convencional, ya que sólo presenta células de amplificación de tránsito corneal de vida corta; además, si preexiste vascularización corneal e inflamación, el riesgo de rechazo se incrementa.

La aplicación del transplante de células madre limbares debería ser realizado de forma rutinaria para reconstruir la superficie ocular en los ojos con enfermedades oculares avanzadas, bien de forma individual o combinado con otros procedimientos como el transplante de membrana amniótica (fig. 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Thoft RA, Friend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 14.

Fig. 3: Mujer de 75 años de edad con ceguera bilateral de más de 15 años de evolución. Fotos A-C: Insuficiencia limbar y queratopatía crónica asociado a catarata hipermadura en ojo derecho y PVR terminal antiguo de ojo izquierdo con córnea intacta. Fotos D-F: Translocación corneal con transplante de limbo en ojo derecho y EIC. Recubrimiento conjuntival de ojo izquierdo. Recuperación de visión útil en ojo derecho.



2. Rodríguez Martín J, De Bonis Redondo E, Rodríguez Santana A, Glez de La Rosa MA. Trasplante de membrana amniótica en patología de superficie ocular. *Arch Soc Canar Oftal* 2001; 12: 101-107.
3. Kenyon KR, Tseng SCG. Limbal auto-graft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1989; 96: 709.
4. Durán de La Colina JA. La Superficie Ocular. *Arch Soc Esp Oftal* 2000; 75: 11.
5. Tthoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance (letter). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 1442-1443.
6. Copeland RA, Char DH. Limbal autograft reconstruction after conjunctival squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 412-415.
7. Piñero Bustamante A. Aparato ocular. 1992; 7: 28-29.
8. Puangsricharen V, Tseng SCG. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 1995; 102: 1476-1485.
9. Álvarez de Toledo J. Transplantes de limbo, cirugía de la superficie ocular. *Oftalmología práctica* 1996; 30-47.
10. Reeh MJ et al. Cirugía ocular reparadora y plástica. *Espaxs* 1979; 76-78, 210-211.
11. Weise RA, Mannis MJ, Vastine DW. Conjunctival transplantation: autologous and homologous grafts. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1223.
12. Beyer CK, Albert DM. The use and fate of fascia lata and sclera in ophthalmic plastic and reconstructive surgery. *Ophthalmology* 1981; 88: 869.
13. Pfau B, Fruse FE, Klein U, Thorn M, Rohrschneider K, Volcker HE. Comparison between local and systemic Cyclosporin A concerning the concentration in anterior chamber and conjunctiva. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2: 272.
14. Tseng SCG, Chen JJY, Huang AJW, Kruse FE, Tsal RJ. Classification of conjunctival surgeries for corneal diseases based on stem cell concept. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3: 595.
15. Tseng SCG. Conjunctival grafting for corneal diseases, *Duane's Clinical Ophthalmology*, Vol 6, Chap 34; 1-11 co-94.
16. Barraquer RI, Kargacin M. Prognostic factors in penetrating keratoplasty, *Draeger J, Winter R(eds): New Micro-surgical Concepts II, Cornea. Posterior Segment, External Microsurgery, Dev Ophthalmol, Basel, Karger. 1989; 18: 165.*