

Autoinjerto de mucosa bucal, membrana amniótica, bioadhesivos autólogos y cirugía palpebral en deficiencia limbar total

Alejo Vercesi, Juan Carlos de Pedro, Mónica Zampierin, Alejandra Dalmau, Emilio Ladeveze, Guadalupe Garasa, Gastón Dachesvky

Cátedra de Oftalmología de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

Recibido: 18 de mayo de 2015.

Aprobado: 28 de septiembre de 2015.

Correspondencia:

Dr. Alejo Vercesi
Laprida 1288
2000 Rosario (Santa Fe)
alvercesi@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2015; 8(4): 141-145.

Resumen

Objetivos: Restaurar la biología de la superficie ocular en un caso de insuficiencia limbar total.

Material y métodos: Se trata de un paciente que sufrió quemadura grave por cal con alteración de la córnea (opacificación) y conjuntiva y entropión cicatricial superior de su ojo izquierdo.

Resultados: Se constata mejoría leve de la agudeza visual y disminución franca de síntomas como prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y picazón. La córnea se restauró y presentó una superficie homogénea y transparente.

Conclusiones: Mediante la técnica que se describirá se logra normalizar la superficie ocular con una transparencia aceptable de la córnea y una reepitelización a partir del "limbo sustituto", proveedor de células madre.

Palabras clave: insuficiencia limbar, autoinjerto, mucosa bucal, bioadhesivos autólogos, membrana amniótica.

Oral mucosa autograft, amniotic membrane transplantation, autologous bioadhesives and eyelid surgery in total limbal deficiency

Abstract

Objective: To restore the biology of the ocular surface in a case of total limbal insufficiency.

Material and methods: Patient who had a serious lime burn causing corneal and conjunctival alteration (opacification) and upper left eyelid cicatricial entropion.

Results: There was a mild improvement of visual acuity and clear reduction of symptoms such as pruritus, tearing, foreign body sensation and itching. The cornea was restored, with a resulting homogeneous and transparent surface.

Conclusions: The technique that will be described achieves normalization of the ocular surface, with acceptable corneal transparency and reepithelialization from the “substitute limbus”, the stem cell provider.

Keywords: limbal insufficiency, autograft, oral mucosa, autologous bioadhesives, amniotic membrane.

Auto-enxerto de mucosa bucal, membrana amniótica, bioadesivos autólogos e cirurgia palpebral em deficiência limbar total

Resumo

Objetivo: Restaurar a biologia da superfície ocular em um caso de insuficiência limbar total.

Material e métodos: Trata-se de um paciente que sofreu queimadura grave por cal com alteração da córnea (*opacificação*) e conjuntiva e entropion cicatricial superior de seu olho esquerdo.

Resultados: Se constata melhora leve da acuidade visual e grande diminuição de sintomas como prurido, lacrimejamento, sensação de corpo estranho e coceira. A córnea foi restaurada e apresentou uma superfície homogênea e transparente.

Conclusões: Mediante a técnica que se descreverá se consegue normalizar a superfície ocular com uma transparência aceitável da córnea e uma *reepitelização* a partir do transplante de limbo provedor de células-tronco.

Palavras chave: insuficiência limbar, auto-enxerto, mucosa bucal, bioadesivos autólogos, membrana amniótica.

Introducción

El abordaje de las quemaduras graves por álcalis de la superficie ocular constituye un desafío para el médico oftalmólogo. A la luz de los nuevos conocimientos de las células madre adultas que se hallan en el limbo esclerocorneal se proponen nuevas alternativas terapéuticas. Cuando hay una destrucción del limbo se produce una alteración en la producción del epitelio fenotípicamente corneal, con una “conjuntivización de la córnea”, aumento de las *globet cells* y vascularización de la córnea. Las implicancias clínicas de este proceso son la aparición de síntomas y signos secundarios a la alteración de la superficie ocular: sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, ojo rojo doloroso, ardor, prurito, edema epitelial, vascularización, erosiones y úlceras corneales de difícil cicatrización, entre otros. El déficit en la reepitelización y la vascularización de la córnea disminuyen el éxito de los injertos de córnea en la mayoría de los pacientes. La disminución de la visión está relacionada con el grado de alteración del epitelio corneal y del estroma subyacente.

Material y métodos

Paciente masculino de 30 años de edad con quemadura grave aguda con cal de su ojo izquierdo producida en enero de 2001. Se le realizaron dos injertos de membrana amniótica criopreservada con un intervalo de 3 años entre ambas.

Si bien durante un lapso de varios meses el paciente refirió mejoría en cuanto a la sintomatología y se evidencia una disminución de los signos derivados de la quemadura ocular, transcurridos el año del último injerto, el cuadro clínico se complicó.

Se constató una alteración severa de la superficie ocular: conjuntivización corneal con células calciformes conjuntivales (de acuerdo con la citología por impresión), lesión de 360° del limbo esclerocorneal, pannus vascular que invadió toda

la córnea y simbléfaron en zonas temporales y nasal inferior. A nivel palpebral existió un entropión superior. La agudeza visual era bultos a 30 cm.

Ante tal situación clínica se planificó realizar una cirugía reparadora del entropión para evitar la lesión corneal por las pestañas. En ese sentido, se practicó la fractura tarsal del párpado superior llevada a cabo por MZ con éxito, lo que determinó una mejoría importante del estado clínico de la superficie ocular.

Al mes de transcurrido la cirugía palpebral se decidió reconstruir la zona esclerocorneal mediante la creación de un limbo sustituto que pudiese proveer células madre que generen células epiteliales que reemplacen el epitelio corneal.

Técnica quirúrgica

Bajo anestesia general se realizó peritomía de 360°; se removió el pannus fibrovascular que recubre la córnea con tijeras de Vannas y cuchillito Beaver hasta dejarla libre. Se cubrió la córnea y la esclera paralimbar con una lámina de membrana amniótica liofilizada utilizando gel plaquetario autólogo adherente, reforzado con 4 suturas separadas absorbibles 7/0.

Se tomó un injerto libre de mucosa bucal de 20 x 7 mm mediante marcado con hoja de bisturí, completándose la escisión con tijeras de conjuntiva y removiéndose el tejido adiposo de la cara estromal del injerto llevado a cabo por C de P.

El injerto de mucosa fue colocado y suturado con nylon 10/0 (puntos separados) sobre el limbo esclerocorneal. El injerto de mucosa bucal y la córnea se cubrieron con membrana amniótica liofilizada, previa colocación del gel plaquetario autólogo¹⁻³ sobre la superficie limbar paralimbar (bioadhesivo autólogo) para cubrir la cara estromal de aquella a la superficie ocular, reforzado por suturas separadas 7/0.

Al finalizar la cirugía se colocó ungüento oftálmico de tobramicina y dexametasona y se cubrió el ojo con un parche ocular. El tratamiento postoperatorio consistió en la aplicación de colirios con ofloxacina y corticoides cuatro veces al día. Las primeras semanas se instilaron lágrimas superfi-

ciales cada 4 horas al día, luego fueron reemplazadas con suero autólogo con la misma frecuencia.

Resultados

Luego de 2 meses de control postoperatorio se constató una mejoría importante del estado de la superficie ocular con una disminución franca de síntomas como prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y picazón. La córnea se hallaba reepitelizada con una superficie homogénea y transparente.

El paciente refirió mejoría de su visión que pasó de bultos a 30 cm a visión cuenta dedos a 1,5 m. La nébula córnea posquemadura inicial podría ser la causa de una falta de mayor mejoría de la visión, que deberá ser evaluada con el transcurrir del tiempo para ver si es posible de una queratoplastia laminar que, sin el tratamiento realizado de la insuficiencia limbar, no podría ser llevado a cabo.

Discusión

Edward Holland realiza un completo resumen sobre el manejo de la insuficiencia limbar de células madre donde resalta la perspectiva histórica en la relación con el pasado, el presente y el futuro⁴. Reseña el informe del Dr. Barraquer cuando, en el I Congreso Mundial de Córnea en 1964, comunicó el tratamiento con epitelio limbar del ojo sano para la quemadura de la superficie ocular. No obstante, recién en 1898 Kenyon y Tseng, al explicar la teoría de las células madre limbares, reportan el autotransplante limbar utilizando conjuntiva y tejido limbar del ojo contralateral. Tsai y Tsengin describen una variación del transplante del limbo esclerocorneal utilizando tejido de donante cadavérico en 1994. Kwitko y colaboradores por primera vez utilizan células limbares de un pariente del paciente, mientras Kenyon y Repoza modifican esta técnica incluyendo limbo y conjuntiva de un pariente vivo, publicando el primer transplante alogénico.

El Comité de la Sociedad Internacional de Córnea desarrolló una clasificación de las dife-

rentes técnicas propuestas para el trasplante de células madre de la superficie ocular tomando en cuenta la zona anatómica utilizada para la toma de material a transplantar y si es de carácter homo o alogénico: 1) autotrasplante limbar conjuntival, 2) alotrasplante limbar conjuntival de pariente vivo, 3) trasplante queratolimbar donante cadavérico, 4) autotrasplante o alotrasplante limbo-conjuntival de pariente vivo. Los pacientes que reciben trasplantes alogénicos requieren de un tratamiento inmunosupresor. El rechazo inmunológico de los alotrasplantes es la primera causa de fracasos en los trasplantes por deficiencia limbar de *stem cells*.

Las estrategias para el tratamiento de la insuficiencia limbar incluyen el cultivo de células madre del limbo esclerocorneal, cultivo de *stem cells* de mucosa autóloga o heteróloga e injerto de mucosa autóloga.

Los últimos avances en técnicas de cultivo de tejidos *in vitro* han llevado al trasplante del epitelio cultivado como una alternativa para el tratamiento de la insuficiencia limbar. Pellegrini y colaboradores fueron los primeros en aplicar esta técnica en enfermedades de la superficie ocular utilizando un segmento de tejido limbar de 1 x 2 mm del ojo sano del paciente; luego de ser cultivado el epitelio corneal fue transplantado en el ojo enfermo. Tasi y colaboradores expandieron las células cultivadas en una capa de membrana amniótica. La fuente de tejido limbar para cultivar *in vitro* puede provenir del ojo contralateral del paciente, de un pariente vivo o de un donante cadavérico. Las ventajas del trasplante de epitelio cultivado *in vitro* son las siguientes: 1) menor cantidad necesaria de células donantes, 2) mayor posibilidad de utilizar tejido autólogo y menor tiempo de tratamiento inmunosupresor sistémico, en el caso de utilizar tejido heterólogo. Las desventajas: 1) el alto costo económico del procedimiento, 2) los complejos requerimientos necesarios para el cultivo de tejido y 3) la falta de aporte de tejido conjuntival.

Con respecto de la utilización de mucosa oral, hay autores que comunican las ventajas del trasplante de mucosa oral autóloga para el tratamiento de la insuficiencia limbar total unilateral⁵. Sotozono y colaboradores comunican

un trabajo sobre 40 pacientes que recibieron el autotrasplante de epitelio de mucosa oral cultivada⁶. Nakamura y colaboradores publican el tratamiento mediante la mucosa autóloga cultivada para el tratamiento de las alteraciones cicatriciales severas de la superficie ocular⁷, mientras que otros autores aportan sus trabajos sobre experimentos clínicos en animales mediante el cultivo de mucosa autóloga *in vitro*⁸⁻⁹.

Sangwan y colaboradores describen la técnica de "trasplante simple limbar epitelial" para el tratamiento de insuficiencia limbar unilateral¹⁰, que consiste en la toma un segmento de 2 x 2 mm de limbo-esclera del ojo sano, dividirlo en ocho a diez pequeñas porciones y luego distribuir las sobre la superficie del ojo afectado de insuficiencia limbar alrededor del eje visual. Previamente se ha escindido toda cicatriz o pannus conjuntival del ojo tratado y colocado una capa de membrana amniótica criopreservada. Recientemente, Amescua, Atallah y colaboradores introducen una modificación a esta última técnica, que consiste en utilizar una capa de membrana amniótica sobre la superficie ocular luego de implantados los segmentos de córneo-esclera en lugar de una lente de contacto, como se describe en la técnica original¹¹. Estas últimas técnicas citadas pueden considerarse muy beneficiosas para el difícil tratamiento de la insuficiencia limbar unilateral, pero cuentan con un seguimiento promedio de sólo 7 meses y muy limitado número de casos.

Referencias

1. Chiaradía P *et al.* *Cirugía de la córnea: principios generales y técnicas*. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2012.
2. Vercesi A. Bioadhesivos en cirugía ocular. *Medico Oftalmol*, 2011, 24(2): 16-18.
3. Vercesi A *et al.* Evaluación del uso tópico de factores de crecimiento derivados de plaquetas en el tratamiento de úlcera de córnea en conejos. *Oftalmol Clin Exp* 2009; 3: 23-28.
4. Holland EJ. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Córnea* 2015; 34

- Suppl 10: S9-S15.
5. Liu J, Sheha H, Fu Y, Giegengack M, Tseng SC. Oral mucosal graft with amniotic membrane transplantation for total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 739-47.
 6. Sotozono C *et al.* Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology* 2013; 120: 193-200.
 7. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 942-6.
 8. Nakamura T *et al.* The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 106-16.
 9. Hayashida Y *et al.* Ocular surface reconstruction using autologous rabbit oral mucosal epithelial sheets fabricated ex vivo on a temperature-responsive culture surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1632-9.
 10. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation: a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 931-4.
 11. Amescua G, Atallah M, Nikpoor N, Gallor A, Perez VL. Modified simple limbal epithelial transplantation using cryopreserved amniotic membrane for unilateral limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 469-75.