

## **Classificazione IC3D delle Distrofie Corneali —Terza Edizione**

Jayne S. Weiss MD<sup>1</sup>, Christopher J. Rapuano MD<sup>2</sup>, Berthold Seitz MD<sup>3</sup>, Massimo Busin MD<sup>4,5</sup>, Tero T. Kivelä MD, FEBO<sup>6</sup>, Nacim Bouheraoua MD, PhD<sup>7</sup>, Cecilie Bredrup MD, PhD<sup>8</sup>, Ken K. Nischal MD, FAAP, FRCOphth<sup>9</sup>, Harshvardhan Chawla MD<sup>10</sup>, Vincent Borderie MD, PhD<sup>7</sup>, Kenneth R. Kenyon MD<sup>11</sup>, Eung Kweon Kim MD, PhD<sup>12,13</sup>, Hans Ulrik Møller MD, PhD<sup>14</sup>, Francis L. Munier MD<sup>15</sup>, Tim Berger MD<sup>3</sup>, Walter Lisch MD<sup>16</sup>

### Affiliazioni Istituzionali degli Autori

<sup>1</sup> Departments of Ophthalmology, Pathology and Pharmacology  
Louisiana State University Eye Center of Excellence  
Louisiana State University Health Sciences Center  
New Orleans, LA, USA

<sup>2</sup> Cornea Service  
Wills Eye Hospital  
Jefferson Medical College presso Thomas Jefferson University  
Philadelphia, PA, USA

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology  
Saarland University Medical Center  
Homburg/Saar, Germania

<sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale  
Università degli Studi di Ferrara  
Ferrara, Italia

<sup>5</sup> Istituto Internazionale per la Ricerca e Formazione in Oftalmologia  
Forlì, Italia

<sup>6</sup> Department of Ophthalmology  
Helsinki University Hospital  
University of Helsinki  
Helsinki, Finlandia

<sup>7</sup> Department of Ophthalmology  
Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital e Sorbonne Université  
Parigi, Francia

<sup>8</sup> Department of Clinical Medicine  
University of Bergen  
Bergen, Norvegia

<sup>9</sup> Division of Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Adult Motility  
University of Pittsburgh Medical Center Children's Hospital of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA, USA

<sup>10</sup> Department of Ophthalmology  
Louisiana State University Health Sciences Center  
New Orleans, LA, USA

<sup>11</sup> Department of Ophthalmology  
Tufts University School of Medicine e Harvard Medical School  
Schepens Eye Research Institute e New England Eye Center  
Boston, MA, USA

<sup>12</sup> Corneal Dystrophy Research Institute  
Yonsei University College of Medicine  
Seoul, Corea

<sup>13</sup> Saevit Eye Hospital  
Goyang, Corea

<sup>14</sup> Department of Pediatric Ophthalmology  
Aarhus University Hospital  
Aarhus, Danimarca

<sup>15</sup> Retinoblastoma and Oculogenetic Units  
Jules-Gonin Eye Hospital e Fondation Asile des Aveugle  
University of Lausanne  
Lausanne, Svizzera

<sup>16</sup> Department of Ophthalmology  
Johannes Gutenberg University Mainz  
Mainz, Germania

Corresponding Author

Jayne S. Weiss MD

Department of Ophthalmology

LSU School of Medicine

533 Bolivar Street, Room 459

New Orleans, Louisiana 70112

+1 (504) 568 3156

jweiss@lsuhsc.edu

Parole chiave: distrofia corneale, malattie corneali ereditarie, cornea, patologia corneale,  
malattia genetica

Conflitti di interesse e fonti di finanziamento

- Jayne S. Weiss MD: sostegno al progetto da parte della Louisiana Lions Eye Foundation
- Christopher J. Rapuano MD: compensi per consulenze da parte di Avellino Lab USA, Bio-Tissue, Inc.
- Eung Kweon Kim MD, PhD: pagamenti e/o onorari da parte di Avellino Lab USA, partecipazione al comitato consultivo medico di Avellino Lab USA e azioni e/o opzioni su azioni detenute da parenti in Avellino Lab USA.

**English to Italian Translation-** Antonio Cartabellotta, Angeli Christy Yu MD, and Massimo Busin MD

## **Abstract**

**Scopo:** Il Comitato Internazionale per la Classificazione delle Distrofie Corneali (IC3D) è stato creato nel 2005 con l'obiettivo di sviluppare un nuovo sistema di classificazione delle distrofie corneali che integrasse le informazioni attuali sul fenotipo, l'istopatologia e l'analisi genetica. Questo aggiornamento è la terza edizione della nomenclatura IC3D.

**Metodi:** Sono state valutate le pubblicazioni su riviste "peer-reviewed" dal 2014 al 2023. Le nuove informazioni sono state utilizzate per aggiornare la classificazione anatomica e ciascuno dei 22 modelli standardizzati, compreso il livello di evidenza per definire una distrofia corneale [dalla categoria 1 (evidenza massima) alla categoria 4 (evidenza minima)].

**Risultati:** Le distrofie epiteliali da erosione ricorrente includono attualmente la distrofia epiteliale da erosione ricorrente, categoria 1 (mutazioni *COL17A1*, cromosoma 10). I segni e i sintomi sono simili alla distrofia corneale di Franceschetti, alla distrofia Smolandiensis e alla distrofia Helsinglandica, categoria 4. La distrofia corneale epiteliale di Lisch, precedentemente segnalata come legata al cromosoma X, è stata successivamente identificata come autosomica dominante (mutazioni *MCOLN1*, cromosoma 19). La distrofia corneale reticolare (lattice corneal dystrophy, LCD) classica è determinata dalla mutazione *TGFBI* R124C. Il gruppo delle varianti LCD comprende oltre 80 distrofie con mutazioni *TGFBI* non-R124C, depositi di amiloide e fenotipi spesso simili a quelli della LCD classica. Si raccomanda una nuova nomenclatura per le varianti patogene specifiche della LCD aggiungendo alla sigla LCD l'abbreviazione di una lettera che indica l'amminoacido mutato. Le distrofie corneali pre-Descemetiche includono la categoria 1, autosomica dominante, distrofia corneale pre-Descemetica puntiforme e policromatica (PPPCD) (mutazioni *PRDX3*, cromosoma 10). Tipicamente asintomatica, può essere distinta fenotipicamente dalla distrofia corneale pre-Descemetica, categoria 4. Viene inclusa una tabella di gestione della distrofia corneale.

**Conclusioni:** La terza edizione dell'IC3D fornisce una sintesi aggiornata delle informazioni sulla distrofia corneale. L'articolo è disponibile online all'indirizzo <https://corneasociety.org/publications/ic3d>.

## **COS'E L'IC3D?**

### **IC3D Storia Della Prima Edizione**

Il Comitato Internazionale per la Classificazione delle Distrofie Corneali (IC3D) è stato creato nel 2005 per affrontare le difficoltà presentate dalla nomenclatura antiquata delle distrofie corneali e per correggere gli errori presenti in letteratura.<sup>1</sup> L'obiettivo era quello di creare un nuovo sistema di classificazione che conservasse alcuni aspetti della nomenclatura tradizionale delle distrofie corneali, incorporando al contempo nuove informazioni genetiche, cliniche e patologiche.

Era ormai ben noto che una nomenclatura errata aumentava la difficoltà di una diagnosi corretta. Più di dieci anni fa, un autore (J.S.W.) suggerì di cambiare il nome della distrofia corneale cristallina di Schnyder in distrofia corneale di Schnyder (SCD) proprio perché la nomenclatura ingannevole causava diagnosi errate.<sup>2</sup> Poiché solo il 50% dei pazienti affetti da SCD presentava effettivamente cristalli corneali, il restante 50% dei pazienti senza cristalli riceveva ripetutamente diagnosi errate. A causa del nome, molti oftalmologi e patologi oftalmici presumevano che la presenza di cristalli corneali fosse un requisito fondamentale per la diagnosi. Di conseguenza, i pazienti con caratteristiche cliniche e/o istopatologiche di SCD spesso sfuggivano alla diagnosi clinica corretta perché privi dei cristalli corneali descritti nel nome originale della distrofia.<sup>3</sup> Questo rappresentava solo uno dei numerosi esempi delle difficoltà derivanti dalla nomenclatura antiquata delle distrofie corneali.

Il problema di fondo era che la nomenclatura originale risaliva al 1890, prima dell'invenzione della lampada a fessura e più di un secolo prima della disponibilità della mappatura genetica.<sup>4,5</sup> Sebbene le conoscenze sul tema fossero notevolmente aumentate, il sistema di nomenclatura era rimasto invariato. Un aggiornamento della nomenclatura obsoleta era quindi atteso da tempo.

Il comitato IC3D iniziale e quelli successivi erano composti da medici, patologi e genetisti con conoscenza diretta delle distrofie corneali. Sono stati elaborati modelli standardizzati di sintesi di una pagina per ciascuna distrofia, contenenti una breve riassunto delle informazioni genetiche, cliniche e patologiche attuali relative alla malattia, corredato da immagini rappresentative.<sup>1</sup> Allo stesso tempo, il comitato IC3D ha inoltre corretto gli errori che erano perpetuati nella letteratura. Uno degli obiettivi della revisione iniziale della nomenclatura era non solo elaborare una nomenclatura accurata, ma anche sufficientemente flessibile da favorire l'integrazione delle conoscenze provenienti da altre fonti, compresa la genotipizzazione.<sup>1</sup> La nuova nomenclatura, pubblicata nel 2008, è stata ben accolta. Alla stesura del presente articolo, era stato citato 245 volte secondo Web of Science di Clarivate Analytics. Nel 2015, la continua espansione delle conoscenze sulla distrofia corneale ha reso necessaria la pubblicazione della seconda edizione dell'IC3D.<sup>6</sup>

### **Distrofia Corneale: Problemi con la Definizione Storica**

Nella prima edizione dell'IC3D abbiamo spiegato che il termine 'distrofia corneale' è stato utilizzato per indicare un gruppo di malattie corneali ereditarie che sono tipicamente bilaterali, simmetriche, a lenta progressione e senza alcuna relazione con fattori ambientali o sistemici.<sup>1</sup> Tuttavia, abbiamo anche riconosciuto che esistono eccezioni a ciascuna parte della definizione. Alcuni pazienti affetti da distrofia corneale polimorfa posteriore (PPCD) presentavano solo alterazioni unilaterali, indicando che la PPCD poteva manifestarsi in maniera asimmetrica. La distrofia corneale a macchie

(Fleck corneal dystrophy, FCD) rappresentava un esempio di distrofia corneale non progressiva. Gli immunofenotipi della distrofia corneale maculare (MCD) erano classificati in base al livello di cheratan solfato antigenico nel siero, il che suggeriva l'esistenza di un fattore sistemico associato. Sia la distrofia epiteliale della membrana basale (EBMD) sia la distrofia torbida centrale di François (CCDF) non sembravano avere trasmissione ereditaria.

Di conseguenza, era probabile che queste due condizioni non fossero distrofie corneali, bensì degenerazioni corneali. Abbiamo concluso che la separazione delle entità nella categoria denominata “distrofie corneali” potrebbe avere un significato più storico che pratico. Non esiste ancora un consenso sulla definizione precisa di distrofia corneale, tuttavia secondo la consuetudine abbiamo scelto di trattare principalmente le entità precedentemente denominate distrofie corneali.<sup>1</sup> Sebbene abbiamo concluso che l'EBMD e la CCDF siano probabilmente degenerazioni corneali piuttosto che malattie corneali ereditarie, sarebbe estremamente difficile modificare decenni di insegnamenti e pubblicazioni escludendole dall'elenco delle distrofie corneali. Come abbiamo osservato nella prima edizione dell'IC3D, è estremamente difficile eliminare informazioni errate una volta consolidate nei libri di testo.<sup>1</sup> Abbiamo deciso che l'approccio più pratico, attualmente, è quello di continuare a includere queste entità nell'elenco delle distrofie corneali, indicando al contempo che la mancanza di ereditarietà suggerisce che si tratti di degenerazioni.

### **Categorie di Distrofia Corneale IC3D**

Il professor Gordon K. Klintworth, MD, PhD, ha suggerito un sistema di classificazione per indicare il livello di evidenza a sostegno dell'esistenza di una determinata distrofia corneale in base alla solidità delle conoscenze relative alle sue caratteristiche cliniche, patologiche e genetiche.<sup>1</sup> Egli ha proposto che l'esistenza di una nuova distrofia corneale debba iniziare con l'identificazione di un fenotipo clinico e progredire alla caratterizzazione della mutazione o delle mutazioni genetiche causali. Un esempio di distrofia monogenica di categoria 1 è la SCD, causata da mutazioni in un solo gene, *UBIADI*. Un'altra distrofia di categoria 1, la distrofia corneale amorfa posteriore (PACD), è causata dalla delezione di più geni, cheratocan (*KERA*), lumican (*LUM*), decorina (*DCN*) ed epifican (*EPYC*). La base genetica di altre distrofie, come alcuni tipi di distrofia corneale endoteliale di Fuchs (FECD), sembra essere complessa e coinvolge più geni. Queste categorie sono state specificate come segue:

- Categoria 1: distrofia corneale ben definita in cui il gene è stato mappato e identificato e le mutazioni specifiche sono note.
- Categoria 2: distrofia corneale ben definita, mappata su uno o più loci cromosomici specifici, ma il gene o i geni devono ancora essere identificati.
- Categoria 3: distrofia corneale ben definita in cui il disturbo non è stato ancora mappato su un locus cromosomico.
- Categoria 4: questa categoria è riservata a distrofie corneali sospette, nuove o precedentemente documentate, sebbene le prove a sostegno della loro esistenza come entità distinte non siano ancora convincenti.”<sup>1</sup>

È stato ipotizzato che, con l'aumentare delle nostre conoscenze su una distrofia, la categoria dovrebbe progredire nel tempo da 4 a 3 a 2 a 1. Al contrario, "le distrofie sospette che rimangono nella categoria 4 perché non sono mai disponibili ulteriori informazioni potrebbero essere eventualmente rimosse dalla nomenclatura. Il gruppo non ha specificato ulteriori criteri per l'esclusione della distrofia dalla categoria 4".<sup>1</sup>

## IC3D Seconda Edizione

La seconda edizione dell'IC3D è stata pubblicata nel 2015 a seguito del continuo aumento delle conoscenze sulle distrofie corneali.<sup>6</sup> Oltre alle fotografie cliniche incluse nella prima edizione, sono state aggiunte anche immagini istopatologiche.<sup>6</sup> La distrofia endoteliale ereditaria congenita (CHED) è stata riclassificata. Una revisione della letteratura ha rivelato che molte, e forse tutte, le 5 famiglie precedentemente descritte come affette da CHED autosomica dominante (CHED1) molto probabilmente erano affette da PPCD.<sup>7-9</sup> Di conseguenza, la CHED1 è stata rimossa dalla nomenclatura e la CHED autosomica recessiva, precedentemente denominata CHED2, è stata rinominata CHED. Un ulteriore cambiamento ha riguardato l'introduzione di una nuova sottocategoria anatomica, le distrofie *TGFBI* epiteliali-stromali.

**TABELLA 1:** Classificazione IC3D

<b>Distrofie epiteliali e subepiteliali</b>	<b>Categoria (C)</b>
1. Distrofia epiteliale della membrana basale (EBMD)	C3
2. Distrofie da erosione epiteliale ricorrente (EREDs)	
Distrofia da erosione epiteliale ricorrente (ERED)	C1
Distrofia corneale di Franceschetti (FRCD)	C4
Distrofia Smolandiensis (DS)	C4
Distrofia Helsinglandica (DH)	C4
3. Distrofia corneale mucinosa subepiteliale (SMCD)	C4
4. Distrofia corneale di Meesmann (MECD)	C1
5. Distrofia corneale epiteliale di Lisch (LECD)	C1
6. Distrofia corneale gelatinosa a goccia (GDLD)	C1
<b>Distrofie epiteliali-stromali TGFBI</b>	
1. Distrofia corneale di Reis-Bücklers (RBCD)	C1
2. Distrofia corneale di Thiel-Behnke (TBCD)	C1
3. Distrofie corneali a lattice (LCD)	
LCD classica	C1
Varianti della LCD	C1
4. Distrofia corneale granulare, tipo 1 (GCD1)	C1
5. Distrofia corneale granulare, tipo 2 (GCD2)	C1
<b>Distrofie stromali</b>	
1. Distrofia corneale maculare (MCD)	C1
2. Distrofia corneale di Schnyder (SCD)	C1
3. Distrofia corneale stromale congenita (CSCD)	C1

4. Distrofia corneale a macchie (FCD)	C1
5. Distrofia corneale amorfa posteriore (PACD)	C1
6. Distrofia torbida centrale di François (CCDF)	C4
7. Distrofie corneali pre-descemetiche (PDCD)	
Distrofia corneale pre-descemetica (PDCD)	C4
Distrofia corneale puntiforme e policromatica pre-descemetica (PPPCD)	C1
<b>Distrofie endoteliali</b>	
1. Distrofia corneale endoteliale di Fuchs (FECD)	C1, C2, or C3
2. Distrofia corneale polimorfa posteriore (PPCD)	C1
3. Distrofia endoteliale ereditaria congenita (CHED)	C1 or C3
4. Distrofia corneale endoteliale legata al cromosoma X (XECD)	C2
<b>Distrofie rimosse</b>	
1. Distrofia corneale di Grayson-Wilbrandt (GWCD)	C4

Per la prima volta, la nomenclatura della distrofia corneale è stata guidata dalla genetica. Tutte le distrofie corneali note per essere mappate sul gene *TGFBI* sono state incluse in un'unica categoria; mentre l'approccio precedente le separava in distrofie della membrana di Bowman o distrofie stromali. La nuova categoria anatomica *TGFBI* epiteliale-stromale ha facilitato la spiegazione del motivo per cui le distrofie di questo gruppo presentassero una certa sovrapposizione dei segni clinici, dei sintomi e dei cambiamenti istopatologici.

Un altro cambiamento è stata la rimozione della categoria 4, distrofia corneale di Grayson-Wilbrandt, dalla classificazione IC3D. Il sistema di categorizzazione ha consentito la rimozione della distrofia corneale di categoria 4 “per la quale non sono disponibili ulteriori informazioni che ne provino o smentiscano l'esistenza”.<sup>1</sup> L'IC3D ha considerato questa categoria equivalente al “purgatorio della distrofia corneale”. La distrofia di Grayson-Wilbrandt è stata descritta in una sola pubblicazione nel 1966, supportata da una rappresentazione artistica dei cambiamenti. Non c'erano fotografie o genotipizzazione e non ci sono stati articoli successivi nel corso dei 5 decenni successivi. Di conseguenza, la distrofia corneale di Grayson-Wilbrandt è stata inserita in una categoria denominata “Distrofie rimosse” (Tabella 1).<sup>10</sup> Se una futura pubblicazione ne confermerà l'esistenza, la pubblicazione di riferimento sarà facilmente reperibile e potrà essere “resuscitata dal purgatorio”.

### IC3D Terza Edizione

La continua e rapida espansione delle conoscenze sulla distrofia corneale ha suggerito che fosse giunto il momento di un ulteriore aggiornamento, riflesso nell'attuale terza edizione dell'IC3D. La revisione include nuove distrofie corneali di categoria 1, come la distrofia da erosione epiteliale ricorrente (ERED) e, probabilmente, una distrofia corneale di categoria 1 completamente nuova, la distrofia corneale puntiforme e policromatica pre-Descemetica (PPPCD), compreso il suo gene mutato (Tabella 1).

## **DISTROFIE DA EROSIONE EPITELIALI RICORRENTE: L'IMPORTANZA DEL GENOTIPO**

A maggior parte dei medici diagnostica una specifica distrofia corneale esclusivamente sulla base dell'anamnesi e del fenotipo, senza ricorrere o potendo ricorrere all'analisi genetica. Pertanto, il sistema di nomenclatura delle distrofie corneali IC3D si basa ancora principalmente sul fenotipo. Purtroppo, la mancanza di una conferma genotipica oggettiva dell'impressione clinica dell'oculista presenta lo svantaggio di non poter sapere se la valutazione fenotipica del medico sia corretta o errata.

La distrofia epiteliale da erosione ricorrente (ERED) ne fornisce un esempio. L'ERED è stata introdotta nella prima edizione dell'IC3D come nuovo modello per comprendere la distrofia corneale di Franceschetti (FRCD) e la distrofia Smolandensis (DS), ritenuta una variante della prima.<sup>1</sup> La FRCD era classificata come categoria 4 e la DS come categoria 3, entrambe caratterizzate principalmente da erosioni corneali ricorrenti senza altri reperti corneali, con insorgenza nel primo decennio di vita. La seconda edizione dell'IC3D ha introdotto un modello aggiornato denominato distrofie epiteliali da erosione ricorrente (EREDs) a seguito dell'introduzione di un'ulteriore entità, la distrofia Helsinglandica (DH).<sup>6</sup> Ciascuna di queste tre distrofie autosomiche dominanti era caratterizzata da erosioni ricorrenti in età infantile, senza reperti corneali tra un attacco e l'altro. In età adulta, poteva verificarsi un'opacizzazione corneale con diminuzione della vista, mentre la frequenza delle erosioni diminuiva e possibilmente cessava. Sebbene non fosse stato identificato alcun gene o locus genico per nessuna delle ERED descritte, è stato osservato che “la differenza nella gravità dell'opacizzazione corneale nella FRCD, nella DS e nella DH poteva essere spiegata dalla presenza di polimorfismo e dalla differenza nell'espressione di un gene comune”.<sup>6</sup>

Successivamente alla pubblicazione della seconda edizione dell'IC3D, Jonsson et al. hanno descritto un'altra distrofia corneale con sintomi e segni simili alla FRCD, alla DH e alla DS, identificando il gene anomalo associato come *COL17A1*. Hanno classificato questa distrofia corneale come distrofia da erosione epiteliale ricorrente (ERED).<sup>11</sup>

Nel 1997, quasi un decennio prima, Yee et al.<sup>12</sup> avevano diagnosticato una distrofia della membrana di Bowman mappata su 10q23-24 come distrofia corneale di Thiel-Behnke (TBCD). Questa osservazione era controversa perché, sebbene vi fosse una certa somiglianza fenotipica, la TBCD era precedentemente nota per essere associata solo a mutazioni del gene *TGFBI* sul cromosoma 5. Il gruppo IC3D era scettico e nella seconda edizione scrisse: “Riteniamo che non vi siano prove sufficienti per considerare questa una variante della TBCD. Si tratta di una distrofia distinta?” La nostra osservazione si è rivelata lungimirante. Successivamente, Jonsson et al. hanno fornito prove che il gene anomalo in questa distrofia era anch'esso *COL17A1*.<sup>11</sup> Di conseguenza, questa distrofia corneale, inizialmente ritenuta TBCD, era in realtà ERED.<sup>13</sup> La genotipizzazione ha fornito le informazioni necessarie per correggere la diagnosi errata basata esclusivamente sul fenotipo. Successivamente, l'ERED, derivante da mutazioni nel *COL17A1*, è stata segnalata in diversi paesi.

La storia dell'ERED è un esempio dell'importanza del genotipo. Solo il genotipo può contribuire a confermare o confutare la diagnosi basata sul fenotipo. Il caso TBCD/ERED dimostra anche la necessità di richiedere un elevato livello di evidenza

prima di stabilire l'esistenza di una causa genetica distinta per una distrofia corneale precedentemente nota. Tali evidenze comprendono idealmente l'esame della cornea con pupilla dilatata e l'esame di più generazioni di una famiglia.<sup>14-16</sup>

## **L'Evoluzione del Modello EREDs**

Dopo la scoperta dell'ERED nel 2015 a partire dalle mutazioni del gene *COL17A1*, la domanda logica era se FRCD, DS e DH fossero mappati sullo stesso gene. Purtroppo, non esistono pubblicazioni relative a queste informazioni. Una comunicazione personale della dott.ssa Irina Golovleva (Umeå, Svezia) suggerisce che DH sia mappato su *COL17A1*, il che implica che DH ed ERED potrebbero essere la stessa distrofia. Sebbene sospettiamo che anche FRCD e DS possano essere mappati su *COL17A1*, fino a quando non si otterrà una conferma pubblicata, il modello ERED include la distrofia corneale di categoria 1 ERED e le distrofie corneali di FRCD, DH e DS retrocesse alla categoria 4. Se studi futuri dimostreranno che *COL17A1* è il gene responsabile di queste distrofie, potremmo avere una prova a sostegno della conclusione che si tratta di nomi diversi per la stessa entità, chiamata ERED.

## **DISTROFIE CORNEALI *TGFBI* EPITIALI-STROMALI**

Izialmente, le distrofie corneali venivano denominate in base alla trasmissione ereditaria, al fenotipo e, quando disponibile, all'istopatologia.<sup>17,18</sup> L'aggiunta della categoria anatomica delle distrofie *TGFBI* epiteliali-stromali nella seconda edizione dell'IC3D ha facilitato la possibilità di considerare queste distrofie corneali dal punto di vista genotipico piuttosto che solo fenotipico. Ad esempio, sebbene la distrofia corneale di Reis-Bückler (RBCD) e la distrofia corneale granulosa di tipo 1 (GCD1) presentino mutazioni distinte sul *TGFBI*, entrambe le distrofie sono autosomiche dominanti, possono sviluppare erosioni ricorrenti, mostrano depositi rosso vivo alla colorazione tricromica di Masson e presentano bastoncelli al microscopio elettronico a trasmissione. Sebbene i fenotipi della RBCD e della GCD1 siano molto diversi, la sovrapposizione di sintomi, segni e istopatologia è facilmente spiegabile perché entrambe le distrofie corneali sono mappate sullo stesso gene.

## **Le Varianti della Distrofia Corneale Reticolare (LCD) rispetto alla LCD Classica**

Dall'introduzione della categoria *TGFBI* epiteliale-stromale, questa categoria ha continuato ad acquisire importanza grazie alla continua scoperta di distrofie con mutazioni distinte nel gene *TGFBI*. Queste distrofie presentano spesso fenotipi simili, sebbene non identici, a quelli delle distrofie *TGFBI* già state descritte prima della scoperta del loro profilo genetico comune. Ad esempio, mentre la LCD classica è associata alla mutazione R124C nel gene *TGFBI*, il gruppo in espansione denominato varianti LCD nella nomenclatura IC3D deriva da altre mutazioni *TGFBI* distinte con caratteristiche cliniche spesso simili, sebbene non identiche, alla LCD classica. Sebbene i loro fenotipi siano tipicamente simili alla LCD classica, alcune varianti LCD non presentano linee a reticolo distinte, rendendo difficile la diagnosi clinica. All'esame istopatologico, tutte le varianti LCD mostrano depositi di amiloide corneale come caratteristica diagnostica primaria, anche se alcune possono presentare depositi minori di cheratoialina. Se confrontata con la LCD classica, che è ampiamente diffusa a livello

geografico e segnalata in cinque continenti, le varianti note di LCD risultano attualmente relativamente circoscritte geograficamente. Mentre la LCD classica è causata dalla variante patogenica R124C nel primo dominio FAS1 della proteina TGFBI (precedentemente nota come cheratoepitelina), le varianti di LCD sono determinate da diverse decine di distinte varianti eterozigoti amiloidogeni di *TGFBI* che, con rare eccezioni, si localizzano al quarto dominio FAS1 della proteina. Ad oggi sono state pubblicate oltre 80 varianti di LCD (Tabella 2).

### **Nomenclatura delle Varianti della Distrofia Corneale Reticolare**

Per questa categoria in continua espansione di varianti di LCD, si raccomanda l'adozione di un sistema di nomenclatura standardizzato. Per la prima volta, i nomi effettivi delle distrofie saranno assegnati principalmente in base al genotipo piuttosto che al fenotipo. Di conseguenza, sia per garantire la coerenza nella segnalazione sia per facilitare le ricerche bibliografiche, raccomandiamo di riferirsi, quando nota, alla specifica variante patogenica aggiungendo la modifica proteica mediante le abbreviazioni a una lettera degli aminoacidi. Ad esempio, la variante di LCD denominata LCD-H626R deriva dalla mutazione missenso His626Arg. L'identificazione della variante tramite mutazione genetica potrebbe risultare utile in futuro, qualora vengano sviluppate terapie mirate al gene.

### **La Grande Varietà di Fenotipi delle Varianti di Distrofia Corneale Reticolare (LCD)**

Sebbene le linee a reticolo siano tipicamente presenti nella maggior parte delle varianti, lo spettro dei loro fenotipi può variare considerevolmente, con alcune varianti che presentano somiglianze remote o assenti rispetto alla distrofia corneale reticolare (LCD) classica. L'età di esordio e la profondità dei depositi differiscono tra le varianti, e alcune presentano opacità descritte come polimorfe, poligonali, refrattive simili a schegge di ghiaccio, grigio-biancastre, a fiocco di neve o geografiche, piuttosto che lineari.<sup>15</sup> Queste varianti di LCD possono inizialmente essere diagnosticate erroneamente come altre distrofie corneali, come la distrofia epiteliale della membrana basale (EBMD), la distrofia corneale di Reis-Bücklers (RBCD), la distrofia corneale di Thiel-Behnke (TBCD) o la distrofia corneale granulata di tipo 1 (GCD1), fino a quando la genotipizzazione non rivela la diagnosi corretta.

Sono stati identificati almeno cinque fenotipi principali ricorrenti, distinti in base all'esordio dei segni clinici, oltre che alla forma e alla profondità delle opacità. Spesso vi è conferma istopatologica riguardo la profondità e la distribuzione dei depositi di amiloide. Similmente alla LCD classica, la variabilità fenotipica può essere osservata tra gli occhi dello stesso paziente e tra pazienti con la stessa mutazione. Alcuni casi avanzati possono presentare cicatrici stromali anteriori severe che oscurano altre caratteristiche fenotipiche. In tali circostanze, non è possibile conoscere il fenotipo precedente, presente quando il paziente era più giovane, che ha preceduto la grave cicatrizzazione corneale.

### **TABELLA 2: Varianti della Distrofia Corneale a Lattice**

**Tabella 2: Varianti della Distrofia Corneale a Lattice**

Modificazione del DNA	Proteina	Esone	FA S1	Prima comparsa (decentio)	Erosioni	Profondità	Linea	Descritta come	Descrizione Clinica	Paesi/Etnie	Publicazioni scientifiche cliniche (Elencate per PMID)	Publicazioni scientifiche sperimentali (Elencate per PMID)
c.370C>T	p.R124C	4	1	Precoce 1 <sup>a</sup>	Si	Tutti gli strati	Sottile	LCDI	Vedi modello LCD (LCD classica)	Australia; Bangladesh; Brasile; Bulgaria; Canada; Cina; Francia; Grecia; Cina orientale; Germania; Ungheria; India; Giappone; Messico; Singapore (di origine malese); Spagna; Svizzera; Turchia; Ucraina; Regno Unito; Stati Uniti	9054935, 9463327, 9497262, 9559741, 9592740, 9886734, 10798644, 10832717, 10844062, 11024425, 11095060, 11262611, 1146721, 11297504, 11413412, 11741113, 11923233, 11927442, 12138697, 12072720, 12225829, 12586172, 12770961, 15013897, 15017378, 15564760, 15623763, 16008913, 16118514, 16329070, 16380889, 16809844, 16710170, 16331487, 17063427, 16440005, 17768377, 17846354, 17962422, 18470323, 18615206, 19001012, 19062536, 19350511, 20161820, 20360992, 20664689, 20680100, 20806046, 21921985, 21462384, 21867843, 21835759, 22355247, 22773977, 2876129, 24801599, 25055147, 25876897, 25785536, 25932442, 26949635, 26748743, 27348782, 27737463, 27829782, 28393022, 28358433, 29085627, 30098247, 30805211, 31555324, 33513810, 34937214, 35484844, 35985662	21948648, 22080335, 23861389, 25557343, 26207300, 30367319
c.1486C>T	p.R496W	11	3	Tardiva 9 <sup>a</sup>	No	Principalmente strati profondi	Minore	LCDIV	Opacità corneale con numerose opacità rifrangenti isolate o fuse, prevalentemente puntiformi, alcune linee reticolari, principalmente nello stroma profondo.	Giappone	20974628	
c.1501C>A	p.P501T	11	Nessuno	Tardiva 7 <sup>a</sup>	Si	Principalmente strati anteriori	Spessa	LCDIIIA	Asimmetrico; Linee reticolari spesse e contorte a sviluppo tardivo; Opacità lineari	Cina; Giappone; Corea del Sud	9497262, 10218700, 10832717, 11004271, 11024425, 11501939, 12400061, 16809844,	



c.1528T> G	p.L509R	11	4	Precoce 2 <sup>a</sup>	SI	Principalmen te anteriore	Sottile	LOD Alpica; EBMD	Francia	18652338, 21817751	reticolari rfrangenti distinte che si estendono verso la periferia. opacità geografiche a livello dello strato di Bowman, linee reticolari negli strati più profondi. Forma irregolare, macchie grigio- bianche sfumate di dimensioni comprese tra uno e diversi millimetri, alterazioni "map- dot-fingerprint", opacità bilaterali subepiteliali a carta geografica, linee reticolari; opacità a carta geografica a livello dello strato di Bowman, linee reticolari nello stroma più profondo.
c.1553T> C	p.L518P	12	4	Precoce 2 <sup>a</sup>	SI	Principalmen te anteriore	Sottile	LODI; LODI Alpica	Giappone	10482108, 10837380, 11095050, 12138897, 21948948	Opacità superficiale densa, sottili linee reticolari nello stroma superficiale e medio, 17 anni sottili linee reticolari nello stroma superficiale e medio, 15 anni opacità centrali subepiteliali rotonde, che successivamente si estendono nello stroma periferico e profondo Depositi avanzati di amiloide subepiteliale e stromiale Linee reticolari distinte e opacizzazione diffusa nello stroma subepiteliale e anteriore, linee reticolari spesse e opacizzazione diffusa di colore bianco-grigiastro
c.1553T> G	p.L518R	12	4	N/A	N/A	N/A	N/A	LCD/III/A	Svizzera (di origine svizzera, italiana o francese)	11923233	
c.1595T> A	p.I522N	12	4	Precoce 2 <sup>a</sup>	SI	Principalmen te anteriore	Sottile	LODI	Cina, Messico	19959413	

c:1812A> G	P:TS38P	12	4	Tardiva 7"	No	Principalmen te profonda	Spessa in alcuni occhi	LCDIII: LCDIV; LCD Profonda	che nasconde parzialmente le linee reticolari centrali.	Giappone; Corea del Sud	9799082, 10892717, 11024426, 11085080, 11501938, 11413411, 12138887, 15022435, 15770958, 15823618, 16453188, 17848354, 20357204, 21191728, 21835758, 22878129, 24505203, 28748743	21948848
c:1812A> C	P:TS38P	12	4	Precoce 1"	SI	Principalmen te anteriore	Sottile	LCDI	Linee reticolari nello stroma profondo	Australia; Cina	18808844, 21482384, 35858692	22805928

c.16130C> G	p.T598R	12	4	Precoce 1*	Yes	Principalm te anteriore	N/A	LCD/III/A	centrale: numeroso linee reticolari sottili e punti nello stroma centrale anteriore Simil-LCDI	Svizzera (di origini americane); Ucraina	119223233, 190626398	
c.16181T> A	p.V539D	12	4	Tardiva 6*	N/A	Principalm te anteriore	N/A	N/A	Linee reticolari nello stroma anteriore. Linee reticolari anteriori e medio-stromali Linee spesse e nodose	India	15623763	
c.16171T> A	p.F540S	12	4	Tardiva 5*	No	Principalm te profonda	Spessa	N/A	Linee reticolari distinte; linee reticolari relativamente spesse dal limbus negli strati stromali superficiali e profondi, opacità stromale in un occhio	Germania; Cina	15790870	25557343
c.1625C> G	p.P542R	12	4	Tardiva 5*	Si	Da anteriore a Profonda	Spessa	LCD Atipica	Linee reticolari distinte; linee reticolari relativamente spesse dal limbus negli strati stromali superficiali e profondi, opacità stromale in un occhio	Corea del Sud	22878129, 28748743	
c.1631A> G	p.N544S	12	4	Tardiva 7*	No	Principalm te profonda	Sottile	LCD/IV Atipica	Linee reticolari distinte, punti e linee reticolari nello stroma medio-profondo: piccoli depositi nodulari e sottili linee reticolari nello stroma medio	Giappone, Corea del Sud	11024425, 15559315, 15770959, 28748743	
c.1636G> A	p.A546T	12	4	Intermedia 4	Si	Da anteriore a Profonda	Spessa	LCD/III/A Fransese	Età 55 anni: prevalentemente linee reticolari spesse e centrali, alcuna piccole opacità nodulari, opacità diffusa tra le linee; età 35 anni: linee reticolari superficiali	Brasile; Cina; Francia	10692981, 11297504, 11927442, 16440005, 21462384	25910219, 34097874
c.1637C> A	p.A546D	12	4	Intermedia 3	No	Da profonda a anteriore	Da minore a sottile	LCD/III/A, PCA; GCD/1/2	Opacità multiple polimorfiche, poligonal; rifrangenti simili a ghiaccio scheggiato, di colore grigio e bianco, occasionali linee filamentose profonde senza un pattern reticolare distinto ma che formano una piccola rete focale; opacità polimorfiche simili	Cina orientale; Germania; Messico; Taiwan; Stati Uniti	15177990, 17063427, 17893671, 19001012, 19303004, 21462384, 22355247, 28393022, 35470743, 35484944	23592924

c.1643G> C	p.R548P	12	4	Tardiva 7 <sup>a</sup>	N/A	Da profonda a anteriore	Mittore	Variante LCD: RBCD	Correa del Sud	26748743
c.1840T> C	p.F547S	12	4	Intermedia 4 <sup>a</sup>	N/A	Da profonda a anteriore	Mittore	PCA	Ungheria	17982422
<p>a ghiaccio scheggiato nello stroma posteriore, occasionali linee filamentose senza un pattern reticolare distinto; opacità stromali polimorfiche, opacità reticolari filamentose ramificate distinte, piccole opacità granulari nella cornea periferica; Distrofia corneale granulare atipica di tipo I. Cinque fenotipi prevalentemente di tipo GCD2, uno simil-GCD1, uno simil-LCD.</p> <p>Fenotipo III/A tipico con linee reticolari focali centrali e distinte relativamente spesse, opacità polimorfiche prevalentemente nella cornea centrale; depositi lineari corti, senza un chiaro pattern reticolare; opacità polimorfiche nello stroma centrale, opacità filamentose ramificate interdigitate evidenti e linee reticolari multiple nello stroma periferico, nonché piccole opacità granulari nella cornea periferica</p> <p>Depositi centrali simili a focchi di neve, depositi lineari fini e simili a ghiaccio scheggiato, più abbondanti nella cornea centrale, che si estendono in tutto lo stroma, numerosi depositi pre-Descemetici</p> <p>Opacità corneale centrale diffusa con edema senza</p>										

c.1649T> C	p.L569P	12	4	N/A	N/A	Da profonda a anteriore	Sottile	GCD2	linee reticolari visibili Depositi tipici di GCD2 con linee reticolari discrete simmetriche bilaterali nella cornea periferica; sottili linee reticolari periferiche con lesioni centrali polverose, un altro paziente con depositi reticolari e granulari nello stroma	Massiccio; Corea del Sud	16903004, 33613810
c.1673T> C	p.L569P	12	4	Intermedia 3°	N/A	Da profonda a anteriore	Sottile	LCDIV; PCA	Depositi stromali inizialmente scarsi, puntiformi, di 50-100 µm, successivamente confluenti, di colore bianco-grigio sotto illuminazione diretta, tipiche opacità filamentose ramificate di 0,5-3,0 µm di lunghezza senza opacità in alcuni pazienti, in un paziente con opacità granulari disposte in forma rotonda irregolare nella cornea inferiore; amilicidiosi corneale polimorfica con opacità stromali profonde	Spagna; Ucraina	16902636, 31058827
c.1673T> G	p.L569R	12	4	Tardiva 6°	No	Da profonda a anteriore	Minore	LCD	Linee raffinate e puriti traslucidi grigio-bianchi che formano un reticolo stromale ramificato a tutte le profondità	Repubblica Ceca	27028151
c.1694T> A	p.L569H	13	4	Tardiva 5°	N/A	N/A	Da minore a sottile	LCDIVA; LCD Atipica	Opacità diffuse e velature nello stroma centrale, assenza delle tipiche linee reticolari, macchie ovali o a forma di virgola corta con margini indistinti all'interno dello stroma profondo; Opacità diffuse	Cina orientale	31656324, 35494844

c.1694T> C	p.L565P	13	4	Tardiva 6"	SI	Da profonda a anteriore	Minore	LCD Atipica	nello stroma centrale, linee reticolari sottili nello stroma paraorbitale e periferico; Piccole opacità puntiformi traslucide diffuse e alcune linee reticolari simili a schegge di ghiaccio; Opacità puntiformi uniformemente diffuse nello stroma centrale, linee reticolari sottili principalmente nello stroma paraorbitale	Polonia	24473223	
c.1708T> A	p.L599Q	13	4	Tardiva 6"	SI	N/A	Spessa	LCDI	Linee reticolari grandi. Linee reticolari tipiche	Corea del Sud	25932442; 29748743	
c.1708T> G	p.L599R	13	4	Precoce 1"	SI	Principalmnte anteriore	Sottili	LCDI	Opacità diffusa subepitelliale e stromale anteriore, tipiche linee reticolari ramificate sottili nello stroma anteriore medio-periferico; età 7 anni, numerose linee reticolari rfrangenti sottili e purti nella cornea centrale; tipiche linee reticolari ramificate sottili, area di opacizzazione centrale	Stati Uniti (di origini svizzere, italiane e irlandesi)	14597039	
c.1715A> G	p.H572R	13	4	Intermedia 3"	SI	Da anteriore a profonda	Da sottile a spessa	LCDI	Asimmetrici; opacità subepitelliali elevate; opacità diffusa, linee reticolari da sottili a spesse, opacità diffusi; opacità subepitelliali elevate; linee reticolari spesse, opacità diffusi; purti bianchi subepitelliali e	Thailandesi; Cile; Cina	17013991; 20161820; 20806046; 31270496; 33513810	32637173

c.1772C> T	P_S591F	13	4	Intermedia 4 <sup>+</sup>	SI	Da profonda a anteriore	Spessa	LCD Asimmetrica	stromali, linee nfrangenti sottili, lineari e irregolari; I casi lievi assomigliano alla KCDI con linee reticolari nfrangenti dallo stroma centrale alla periferia con risparmio limbare, nei casi avanzati le linee reticolari sono solitamente oscurite da opacità stromale diffusa, difficile da distinguere dai leucoma, la superficie comesale alla fine diventa irregolare a causa delle linee reticolari spesse e elevate. Linea reticolari più spessa e meno affollate rispetto alla LCDI, nello stroma anteriore colorazione giallastra	Finlandia; Stati Uniti (di origini spagnole)	39845288; 35315300
c.1781G> T	P_G594V	13	4	Tardiva 6 <sup>+</sup>	N/A	Profonda	Spessa	LCD Atipica	Linea reticolari spesse nello stroma profondo, che si estendono fino al limbus	India	16623783
c.1828T> G	P_V613G	14	4	Tardiva 6 <sup>+</sup>	N/A	N/A	N/A	LCD	Opacità comasali, bambino con piccoli punti e opacità stellate	Algeria	21617751

c.1856T> A	p.M619K	14	4	Tardiva 5"	No	Da anteriore a profonda	Spessa	GLCD	Negli individui più giovani depositi subepiteliali centrali a forma di ago, negli individui più anziani opacità stromali anteriori semi confluenti polimorfiche, reticolo granulare combinato; depositi anteriori e stromali medi ramificati lineari distribuiti assialmente, grigio-bianchi all'illuminazione diretta e traslucidi alla retroilluminazione, inoltre depositi polimorfici anteriori e stromali medi semi confluenti discreti; Cornea periferica con opacità ramificate lineari simili a LCDI; depositi densi confluenti grigio-bianchi anteriori e medio stromali nello stroma centrale, alcune astensioni lineari dell'opacità centrale.	Stati Uniti (spanici)	18332318	28381645
c.1856G> C	p.A620P	14	4	Intermedia 4"	SI	Prinopalmen te anteriore	Sottile	LCDIIIA Granulare	Linee reticolari distinte; opacità superficiale diffusa e linee reticolari estese; opacità superficiale focale, linee reticolari spesse subepiteliali e stromali anteriori, opacità lineari orientate radialmente nella parte centrale anteriore dello stroma medio	Cina; Corea del Sud	25321938	
c.1856C> A	p.A620D	14	4	Intermedia 3"	SI	Prinopalmen te anteriore	Sottile	Variante LCD	Cine; Corea del Sud	21836759, 28949635, 26748743, 33613810		
c.1861A> C	p.T921P	14	4	Tardiva 5"	SI	Prinopalmen te anteriore	Spessa	LCDIIIA	Linee reticolari spesse e ramificate; Linee reticolari spesse che si estendono	Corea del Sud	25932442, 27163923, 35494844	

c.1884A> C	P.N622H	14	4	Tardiva 5 <sup>a</sup>	No	Da anteriore a profonda	Spessa	LCODIIIA; LCD tardiva	centrali opacità intermedie nello stroma	Australis; Regno Unito	10328397; 38885862	28381645
c.1887T> G/A	P.N622K	14	4	Intermedia 4 <sup>a</sup>	Si	N/A	Spessa	LCODIIIA	Asimmetrica; linee centrali spesse e notose Linee reticolari "larghe a corda" nello stroma anteriore	Swizzera (di origine italiana e sudamericana)	11923233	
c.1887G> C	P.G623R	14	4	Intermedia 3 <sup>a</sup>	Si	Principalmnte anteriore	Da minore a sottile	LCOD	fino al limbus con opacità intermedie nello stroma centrale In pazienti giovani, singola linea reticolare sottile di colore grigiastro; in pazienti anziani, opacità subepitelliali a carta geografica nello stroma centrale e medio-periferico, due linee reticolari ramificate nello stroma anteriore, linee sottili e delicate dallo stroma anteriore a quello medio nella cornea medio-periferica	Germania	19001012	28381645
c.1888G> A	P.G623D	14	4	Intermedia 3 <sup>a</sup>	Si	Anteriore	Da minore a sottile	LCODIIIIA; RBOD; TBOD; EBMD	Piccoli depositi lineari discreti sottospettiliali nello stroma anteriore, stroma medio e profondo libero; opacità subepitelliale centrale dello stroma a chiazza; una singola linea rifrangente a reticolo; diversi focolai di opacità subepitelliale; un singolo deposito rifrangente ramificato a reticolo nello stroma anteriore in un occhio; Macchie centrali sparse di opacità subepitelliale senza linee reticolari, delicate linee reticolari sottili anteriori e medie stromali più dense assialmente e assenti dalla	Swizzera (di origine svizzera, italiana o francese); Regno Unito; Stati Uniti	11923233; 15885785	

c.18703> A	p.V824M	14	4	Tardiva 5'	No	Da profonda a anteriore	Spessa	LCD	<p>periferia di 2 mm, opacizzazione a forma di ferro di cavallo a livello dello strato di Bowman in un occhio; Opacità subepitelliale centrale, opacità subepitelliale centrale, linee prominenti, linee reticolari ramificate molto sottili nello stroma anteriore centrale, altro occhio con opacità subepitelliali grigio-bianche sparse che formano un motivo a punta di freccia, nessuna linea reticolare; Depositi subepitelliali simili a RBOD; Opacità stromale superficiale diffusa o a carta geografica, piccoli granuli o linee rifrangenti; opacità stromale anteriore assiale diffusa con piccole linee reticolari; opacità subepitelliale con pattern a carta geografica e minuscole strutture granulari; opacità subepitelliale diffusa e piccole strutture rifrangenti; Opacità modulare subepitelliale con pattern a carta geografica</p>	Stati Uniti	18388782	22155582, 25957343
---------------	---------	----	---	------------	----	----------------------------	--------	-----	--	-------------	----------	-----------------------

c.1874T> A	p.H625D	14	4	Precoce 2'	SI	Anteriore	Sotile	LOD	Opacità con pattern rotondo e irregolare, superficie irregolare e sottili linee reticolari, opacità stromale anteriore diffusa, piccole opacità focali granulari, linee reticolari non visibili	Cina	17795440, 27737463	
c.1877A> C	p.H628P	14	4	Precoce 1'	SI	Anteriore	N/A	LOD/IIIA, Ocheratopatia superficiale a esordio precoce	Opacità densa, linee reticolari, opacità subepiteliali confluenti, superficie corneale irregolare, opacità polimorfiche grigio-bianche discrete subepiteliali che si proiettano dallo strato di Bowman nell'epitelio, con una durata più lunga che aumenta la cicatrizzazione, la neovascularizzazione e la calcificazione senza linee reticolari visibili	Svizzera (di origine svizzera, italiana o francese), Repubblica Ceca, Nuova Zelanda	11923233, 18259096, 18728790	
c.1877A> G	p.H628R	14	4	Intermedia 3'	Alcune	Da anteriore a profonda	Spessa	LOD/IIIA, LOD/IIA, LOD/IB, LOD, LCD Asimmetrica	Asimmetrica: Linee reticolari larghe, cicatrici centrali dense, inizialmente colpisce cornea inferiore, linee inizialmente sottili nell'occhio controlaterale. Aggregati subepiteliali di materiale traslucido, depositi stellati asimmetrici iniziali nella cornea centrale inferiore; linee reticolari spesse in tutto lo strato stromale; deposito a forma di banda di amiloide vicino alla membrana di Descemet; depositi stellati inizialmente	Canada; Cina; Finlandia; Francia; India; Messico; Svizzera; Ucraina; Vietnam; Regno Unito; Stati Uniti	10328397, 10798844, 11148721, 11297504, 11923233, 11927442, 12072720, 12770861, 15623763, 16008913, 18888688, 18728790, 19001012, 19350511, 19303004, 20864889, 21921985, 21835759, 24579556, 24589896, 24801508, 25878897, 28948935, 27348782, 27737463, 28358433, 30851800, 33513810	28381645, 28889408, 30387319

---

subepiteliali nella  
cornea centrale  
inferiore. Linee  
reticolari e  
depositi centrali  
irregolari. Linee  
reticolari meno  
numerose ma più  
spesse e  
profonde, che si  
estendono  
maggiormente  
verso la periferia  
rispetto a quelle  
dell'LCD1; linee  
reticolari anteriori-  
centrali dello  
stroma; opacità  
sottili simili alla  
GCD1  
principalmente  
nella cornea  
centrale; Linee  
reticolari in  
famiglia, FCA in  
un paziente  
sporadico; Linee  
reticolari sottili  
simmetriche  
bilaterali negli  
strati stromali  
superficiali e  
medi; Linee  
reticolari spesse  
nella cornea  
periferica e  
centrale con  
piccoli depositi  
stellati o a forma  
di fuoco di neve  
controllaterali;  
Linee reticolari e  
opacità stromale  
diffusa ricorrente;  
Linee reticolari  
spesse nello  
stroma profondo;  
Linee reticolari  
spesse che si  
estendono verso  
la periferia; Linee  
reticolari delicate,  
fragili e rare  
situata  
centralmente;  
Linee reticolari  
spesse e distinte  
che si estendono  
da limbus a  
limbus  
accompagnate da  
opacità stromale;  
Opacità curvilinee  
orientate

---

c.1892T> A	P.V831D	14	4	N/A	N/A	Da profonda a anteriore	N/A	LOD profonda	<p>radialmente:</p> <p>Linee reticolari spesse grigio-bianche che si estendono attraverso la cornea; Linee reticolari asimmetriche, ramificate, traslucide, con opacità stromale focale, una singola macchia periferica nell'occhio contralaterale; Linee reticolari grossolane e ramificate con opacità stromale prominente, una singola chiazza periferica nell'altro occhio; depositi traslucidi focali delicati e ramificati; depositi focali grossolani associati a opacità stromale; fenotipo GCD2; numerose linee reticolari traslucide e spesse nello stroma superficiale e medio nella cornea centrale e periferica; Linee reticolari rari e prevalentemente al di sotto dell'asse visivo; Linee reticolari prevalentemente al di sotto dell'asse visivo; Linee reticolari spesse grigio-bianche nello stroma profondo; Linee reticolari spesse e filiformi che si estendono alla periferia, cicatrice superficiale da erosioni ricorrenti</p> <p>Depositi pre-Dacrometici inizialmente stellati con</p>	<p>Svizzera (di origini italiane)</p>	11923233; 23456751
---------------	---------	----	---	-----	-----	-------------------------	-----	--------------	---	---------------------------------------	--------------------

rientranze  
rotonda,  
successivamente  
linee reticolari  
radiali nello  
stroma medio,  
terzo anteriore  
dello stroma  
prevalentemente  
infilato, opacità  
tipicamente nello  
stroma centrale

EBMD, Distrofia epiteliale della membrana basale; GCD, distrofia corneale granulare; GLCD, distrofia corneale granulare-reticolare; LCD, distrofia corneale a lattice; LCDI, precedentemente denominata distrofia corneale a lattice di tipo 1 e ora rinominata distrofia corneale a lattice classica; LODI, distrofia corneale a lattice intermedia; PCA, amiloidosi corneale polimorfica; RBCD, distrofia corneale di Reis-Bücklers; TBCD, distrofia corneale di Thiel-Behnke.

I cinque fenotipi principali delle varianti di LCD comprendono (Tabella 2) i seguenti:

1. Varianti di LCD ad esordio precoce.

Presentano caratteristiche simili e età di insorgenza paragonabili alla LCD classica (ad es. LCD-V505D, LCD-L518P, LCD-T538P e LCD-P569R).

2. Varianti di LCD ad esordio tipicamente intermedio e talvolta tardivo.

Linee reticolari più spesse, spesso ‘filiformi’, e più evidenti rispetto alla LCD classica (ad es. LCD-P501T, LCD-A546T, LCD-S519F, LCD-T621P e LCD-H626R, la seconda variante LCD più comune e diffusa).<sup>19</sup>

3. Varianti di LCD ad esordio tardivo.

Le linee reticolari possono variare da poco evidenti o rare a chiaramente distinguibili. I depositi di amiloide sono principalmente nello stroma profondo, prossimi alla membrana di Descemet (ad es. LCD-R496W, LCD-G594V e LCD-V631D).

4. Varianti di LCD ad esordio precoce o intermedio con opacificazione geografica superficiale derivante da depositi a livello della membrana di Bowman.

Linee reticolari rare e/o indistinte. Spesso diagnosticate erroneamente come RBCD, TBCD o anche EBMD (ad es. LCD-L509R, LCD-G623D e LCD-H626P).

5. Varianti di LCD ad esordio intermedio, talvolta tardivo, con depositi polimorfici. Linee reticolari distinte o poco evidenti/rare, talvolta con aspetto simile a “ghiaccio scheggiato”. I depositi variano per forma e profondità e sono prevalentemente a forma di punto o di virgola. Nelle fasi più avanzate della malattia, con ulteriore progressione della distrofia, alcune cornee mostrano opacificazione centrale più evidente (ad es. LCD-L527R, LCD-A546D, LCD-A547S, LCD-L558P e LCD-L565P).

## **DISTROPHIA CORNEALE PRE-DESCEMETICA (PDCD)**

Nella seconda edizione dell’IC3D, è stato riportato che la distrofia corneale pre-Descemetica isolata (PDCD) non era ben definita, poiché non risultava chiaramente ereditaria né degenerativa. Nella terza edizione dell’IC3D, il modello PDCD è stato ampliato in un modello denominato PDCDs, che include anche la degenerazione corneale nota come cornea farinata, nonché la distrofia corneale pre-Descemetica puntiforme e policromatica (PPPDCD). Nel 2020, la PPPDCD è stata mappata sul gene PRDX3 sul cromosoma 10.<sup>20</sup> Le opacità pre-Descemetiche nella PPPDCD sono policromatiche, di dimensioni maggiori e più puntiformi rispetto a quelle osservate nella degenerazione cornea farinata. Abbiamo scelto di includere la PPPDCD nel modello delle PDCDs per consentire ai clinici di confrontare più agevolmente i reperti della PPPDCD, con cui potrebbero avere minore familiarità, con quelli della più comune condizione

degenerativa, la cornea farinata. L'obiettivo è fornire al clinico, grazie a queste informazioni aggiuntive, l'opportunità di rivedere la diagnosi in modo appropriato. Inoltre, in un singolo paziente con PPPCD sono stati osservati anche cristalli policromatici sotto la capsula del cristallino, sollevando la questione se la PPPCD rappresenti realmente una distrofia corneale o una manifestazione di una malattia sistemica.<sup>20</sup>

## **È OPPORTUNO ESEGUIRE IL TEST GENETICO IN CASE DI SOSPETTA DISTROFIA CORNEALE?**

Come può un oculista confermare la correttezza della propria diagnosi fenotipica in assenza di informazioni genetiche? Se la distrofia richiede un intervento chirurgico per alleviare i sintomi o migliorare la funzione visiva, il tessuto corneale asportato può essere inviato per esame istopatologico al fine di confermare ulteriormente la diagnosi clinica. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con distrofie corneali non necessita di intervento chirurgico. È stato inoltre osservato che, in assenza di criteri diagnostici ben definiti, l'anatomopatologo potrebbe confermare erroneamente la diagnosi proposta dall'oculista, anche qualora questa fosse errata.<sup>3</sup>

Quanto è critica l'accuratezza della diagnosi di una specifica distrofia corneale? I pazienti sono interessati alla loro prognosi, e le diverse distrofie presentano corsi clinici distinti. Tra le distrofie corneali legate al gene *TGFBI*, che di solito si distinguono mediante esame corneale e anamnesi, la GCD1 determina generalmente erosioni corneali più frequenti e una perdita visiva precoce rispetto alla distrofia corneale granulare di tipo 2 (GCD2). La GCD2 tende a progredire più rapidamente dopo traumi corneali, compresi gli interventi chirurgici, mentre ciò non si verifica nella LCD classica. Queste informazioni sono di rilevanza significativa per il paziente. Sebbene l'esame clinico spesso consenta di formulare una diagnosi specifica di distrofia corneale, ciò dipende in larga misura dall'esperienza e dalla competenza dell'esaminatore. Il test genetico rappresenta un metodo semplice per confermare o smentire la diagnosi fenotipica. Le varianti di LCD costituiscono un esempio emblematico: una distrofia può presentare un fenotipo simile alla LCD classica, ma essere causata da una mutazione diversa. Inoltre, alcune varianti di LCD non assomigliano a nessuna distrofia corneale ampiamente riconosciuta; in questi casi, la genotipizzazione può essere necessaria persino per stabilire la diagnosi di distrofia corneale. Tuttavia, la genotipizzazione viene eseguita raramente a causa di difficoltà logistiche e costi elevati. Se i test genetici fossero eseguiti più frequentemente, potremmo scoprire che le nostre diagnosi fenotipiche sono meno accurate di quanto riteniamo. La genotipizzazione potrebbe anche rivelare un numero maggiore di varianti genetiche con mutazioni distinte, come è avvenuto per le varianti di LCD, una categoria in continua espansione. Inoltre, la genotipizzazione potrebbe rivelarsi fondamentale qualora venissero sviluppate terapie mirate al gene.

## **DISTROFIA CORNEALE SPORADICA**

Quando dovrebbe essere considerata la diagnosi di distrofia corneale sporadica? Quando si sospetta una distrofia corneale tipicamente autosomica dominante in un individuo con anamnesi familiare negativa, il clinico dovrebbe cercare di esaminare entrambi i genitori e, se possibile, altri membri della famiglia, per verificare se alcuni

familiari possano manifestare la distrofia pur rimanendo asintomatici. Inoltre, dovrebbero essere escluse altre condizioni, come la cheratopatia paraproteinemica (PPK) associata a gammapatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), il mieloma a cellule plasmatiche latente o la macroglobulinemia di Waldenström.<sup>21</sup> La PPK può mimare diverse distrofie corneali, incluse SCD, LCD o GCD1. L'indice di sospetto per PPK aumenta in presenza di insorgenza tardiva e possibilmente unilaterale con anamnesi familiare negativa. L'immunolettroforesi delle proteine sieriche può rivelare la presenza di una gammapatia monoclonale.<sup>22</sup>

Se, dopo un'anamnesi accurata e un esame clinico approfondito, il fenotipo clinico suggerisce ancora una distrofia corneale sporadica, ad esempio GCD1 o RBCD, deve essere presa in considerazione la possibilità di una mutazione de novo. Questo termine descrive una variazione nella sequenza del DNA di un gene (per GCD1 e RBCD, si tratta del gene *TGFBI*) osservata per la prima volta in un individuo e assente nelle generazioni precedenti. Una mutazione de novo spiega come un paziente possa manifestare una distrofia corneale che non era presente nei genitori o nei fratelli. Pertanto, per stabilire la diagnosi molecolare di una mutazione autosomica dominante de novo, il test genetico deve risultare negativo in entrambi i genitori per la mutazione identificata nel paziente indice. I casi veramente sporadici o de novo possono essere confermati solo mediante test molecolari sul paziente affetto, sui genitori e, se necessario, sui fratelli.

È importante riconoscere che nello stesso pedigree individui affetti diversi possono mostrare fenotipi variabili, da lievi a gravi, a causa dell'espressività variabile. È anche possibile che un individuo portatore della mutazione a livello molecolare non manifesti alcun segno della malattia a causa della penetranza ridotta della mutazione genica. Per questo motivo, quando si sostiene la possibilità di una mutazione de novo in una distrofia corneale autosomica dominante, è obbligatorio eseguire test genetici molecolari, e non solo l'esame clinico, sul probando e sui genitori e fratelli clinicamente non affetti.

## **L'EFFETTO FONDATORE**

L'effetto fondatore rappresenta l'introduzione di una nuova mutazione che diventa più frequente nel corso delle generazioni, determinando una riduzione della variabilità genetica di questo sottoinsieme di una popolazione più ampia. Lo scenario più comune riguarda la progenie di un individuo che ha sviluppato per primo una mutazione genetica de novo e che, per motivi geografici (ad esempio vivendo in un'area remota o su un'isola), presenta una diversità genetica ridotta. Nel tempo è probabile che la frequenza di questa mutazione genica risulti più elevata rispetto a una popolazione etnicamente e razzialmente simile. Con la migrazione e lo spostamento degli individui affetti al di fuori dell'area o della popolazione originale, l'effetto fondatore può ancora essere rilevato confrontando gli aplogruppi tra individui affetti. L'effetto fondatore non si limita esclusivamente alle condizioni autosomiche dominanti.<sup>23-25</sup>

## **PRINCIPI DI GESTIONE**

La gestione delle distrofie corneali ha essenzialmente uno scopo funzionale, volto a migliorare l'acuità visiva, e/o uno scopo sintomatico, volto ad alleviare il fastidio o il dolore oculare.

Le anomalie della superficie oculare derivano dalle distrofie corneali che interessano l'epitelio e/o lo stroma anteriore. L'irregolarità della superficie corneale può essere associata a sensazione di corpo estraneo o a episodi dolorosi di erosione corneale dovuti a un'aderenza epiteliale deficitaria. Se l'irregolarità epiteliale corneale coinvolge l'asse visivo, l'astigmatismo irregolare può ridurre la qualità visiva e/o l'acuità visiva. Tali anomalie epiteliali corneali possono essere gestite in modo conservativo mediante lubrificanti, agenti iperosmotici, medicazioni occlusive, lenti a contatto terapeutiche, oppure, nei casi recalcitranti, attraverso interventi chirurgici minori come il "debridement" epiteliale manuale, la cheratectomia superficiale (SK) per la rimozione di detriti e depositi subepiteliali, la puntura stromale anteriore, la levigatura superficiale con punta diamantata o la cheratectomia fototerapeutica con laser ad eccimeri (PTK). La deposizione di sostanze opache nelle distrofie corneali epiteliali, subepiteliali, epitelio-stromali *TGFBI* o stromali può comportare una riduzione dell'acuità visiva. La perdita visiva può verificarsi anche nelle distrofie corneali endoteliali a causa di edema epiteliale o stromale secondario a scompenso endoteliale. La cicatrizzazione stromale può derivare anche da ripetute erosioni epiteliali e da edema stromale cronico.

L'oculista e il paziente devono valutare se e quando intervenire per alleviare i sintomi e migliorare la funzione visiva, tenendo presente che le distrofie possono recidivare, sebbene la frequenza delle recidive dipenda dal tipo specifico di distrofia corneale. Per le distrofie o degenerazioni più superficiali della membrana basale epiteliale, come l'EBMD, la cheratectomia superficiale (SK) da sola è notevolmente efficace nel migliorare l'acuità visiva e ridurre le erosioni, e questi benefici possono persistere per anni, se non indefinitamente, senza recidiva. Per opacità che interessano solo gli strati subepiteliali e/o stromali superficiali, SK e PTK sono attualmente preferite per la loro semplicità tecnica, sebbene entrambe possano essere associate a elevati tassi di recidiva entro pochi anni. L'applicazione di Mitomicina C (MMC) è stata utilizzata in associazione alla PTK in alcune distrofie corneali nel tentativo di ridurre il rischio di recidiva, sebbene non vi siano prove definitive di efficacia. La MMC sembra comunque ridurre la cicatrizzazione e l'opacizzazione postoperatoria quando sono necessarie ablazioni stromali più profonde per rimuovere la maggior parte dell'opacità corneale.

Per depositi stromali più diffusi e profondi, può essere eseguito un intervento di sostituzione stromale, come la cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) o la cheratoplastica perforante (PK), con il vantaggio della DALK di preservare l'endotelio non affetto, eliminando così il rischio di rigetto immunitario endoteliale. La PK può essere riservata ai casi in cui la DALK sia fallita. In alternativa, può essere impiegata una cheratoplastica perforante a fungo ("mushroom-shaped PK") per consentire la rimozione massima dello stroma malato con la minima sostituzione endoteliale. Rispetto a PTK e SK, la latenza della recidiva è più lunga per la DALK e può essere ancora più estesa per la PK. Nelle distrofie epitelio-stromali *TGFBI*, sono stati osservati depositi ricorrenti all'interno dell'epitelio, nello stroma superficiale, all'interfaccia tra innesto e ospite o lungo le linee di sutura (fare riferimento al modello di GCD1).

Per le distrofie associate esclusivamente a scompenso endoteliale, la cheratoplastica endoteliale, sia mediante Cheratoplastica Endoteliale Automatizzata con Stripping della Membrana di Descemet (DSAEK) sia mediante Cheratoplastica Endoteliale della Membrana di Descemet (DMEK), è diventata la procedura preferita rispetto alla PK, in

quanto consente un recupero visivo più rapido, migliori risultati visivi, tassi ridotti di rigetto immunitario e un rischio inferiore di deiscenza traumatica della ferita chirurgica.

È importante comprendere che non tutti i pazienti affetti da distrofia corneale richiedono trattamento. L'oculista può riscontrare un'acuità visiva eccellente in un paziente nonostante una significativa opacizzazione corneale. I pazienti con SCD nei vent'anni, soprattutto quelli senza cristalli corneali, spesso non presentano alcun sintomo. Anche nei casi precoci di FECD, caratterizzati solo da guttae corneali e lieve edema stromale, l'acuità visiva può rimanere ottimale e tali pazienti possono beneficiare, senza intervento chirurgico, di terapie mediche rigenerative topiche, come gli inibitori della Rho-chinasi.<sup>26,27</sup> La progressione delle distrofie corneali è spesso variabile, pertanto la diagnosi di una specifica distrofia corneale non necessariamente predice l'evoluzione della patologia né l'indicazione terapeutica. Di conseguenza, l'oculista deve valutare sia i sintomi del paziente sia la loro gravità prima di determinare se e quali interventi considerare. L'esatta eziologia del disturbo riferito dal paziente deve essere verificata mediante un esame oftalmologico completo. In presenza di irritazione oculare, erosioni ricorrenti e/o diminuzione della visione, è fondamentale accertare se tali sintomi siano conseguenti a opacità stromali e/o astigmatismo da superficie irregolare, nonché valutare il possibile contributo di altre patologie oculari come ambliopia, cataratta, glaucoma o patologie retiniche. La scelta del trattamento dipende quindi in maniera critica dalla precisa diagnosi eziologica del disturbo del paziente.

La Tabella 3 riassume le strategie di gestione per le diverse distrofie corneali.<sup>28-51</sup> Diverse distrofie corneali, tra cui FCD, PACD, CCDF e PDCD, sono generalmente asintomatiche e non richiedono trattamento. La tabella fornisce una panoramica generale degli approcci terapeutici, senza descrivere in dettaglio tutte le possibili opzioni; si consiglia di consultare fonti più approfondite quando si valuta il trattamento di una specifica distrofia corneale.

## **IL FUTURO DELL'IC3D**

La prima e la seconda edizione dell'IC3D erano rivolte al clinico e al patologo per facilitare la diagnosi del paziente affetto da distrofia corneale, obiettivo che viene mantenuto anche in questa terza edizione. Le prime, seconde e terze edizioni dell'IC3D sono disponibili all'indirizzo <https://corneasociety.org/publications/ic3d>.

L'oculista ha accesso online gratuito ai modelli di distrofia durante la visita del paziente, come guida per la diagnosi. Sebbene l'IC3D abbia continuato a pubblicare aggiornamenti di nomenclatura ogni 7-8 anni, le nostre pubblicazioni su rivista, essendo relativamente poco frequenti, non rappresentano un approccio ottimale per tenere il passo con i rapidi progressi delle conoscenze sulle distrofie corneali. La Cornea Society ha acquisito il dominio [www.ic3dcornealdystrophy.org](http://www.ic3dcornealdystrophy.org) in modo che, d'ora in avanti, l'IC3D possa aggiornare più frequentemente i contenuti online man mano che la conoscenza sulle distrofie corneali avanza.

**TABELLA 3: Gestione delle distrofie corneali**

<b>Distrofie corneali</b>	<b>Gestione</b>
<b>Distrofie epiteliali e subepiteliali</b>	
Distrofia epiteliale della membrana basale (EBMD)	<p>I pazienti asintomatici non necessitano di trattamento.</p> <p>Per le erosioni ricorrenti, il trattamento può includere gocce lubrificanti, gel o agenti iperosmotici durante il giorno e/o pomate prima di coricarsi. In caso di attacchi acuti possono essere necessarie anche lenti a contatto protettive o bendaggi.<sup>28</sup> Per le erosioni recalcitranti si può prendere in considerazione l'uso di tetracicline per via orale con steroidi topici.<sup>29,30</sup> La cheratectomia superficiale (SK) per rimuovere l'epitelio devitalizzato e il panno o i depositi subepiteliali può migliorare l'adesione epiteliale-stromale e ridurre l'astigmatismo irregolare. Per le erosioni persistenti al di fuori dell'asse visivo, si raccomanda la micropuntura stromale anteriore.<sup>31</sup> Quando le erosioni gravi si trovano nell'asse visivo, è preferibile il debridement meccanico dell'epitelio con o senza fresa diamantata rispetto alla micropuntura stromale.<sup>32</sup></p> <p>La cheratectomia fototerapeutica con laser ad eccimeri (PTK) è un trattamento alternativo, in particolare se l'astigmatismo irregolare coinvolge l'asse visivo o se è presente un'opacità/cicatrizzazione corneale anteriore sottostante.<sup>33</sup> La LASIK dovrebbe essere evitata nell'EBMD a causa dell'aumento del rischio di desquamazione epiteliale e crescita epiteliale interna.<sup>34</sup></p>
Distrofie epiteliali da erosione ricorrente (EREDs)	Per le erosioni ricorrenti, consultare la sezione sulla gestione dell'EBMD. Per l'opacizzazione stromale anteriore, consultare la sezione su RBCD/TBCD.
Distrofia corneale mucinosa subepiteliale (SMCD)	Per le erosioni ricorrenti, consultare la sezione sulla gestione dell'EBMD. Per l'opacizzazione stromale anteriore, consultare la sezione su RBCD/TBCD.
Distrofia corneale di Meesmann (MECD)	Il fastidio oculare causato da microcisti epiteliali ed erosioni può essere trattato con lubrificanti e, occasionalmente, con lenti a contatto protettive. Il debridement epiteliale è raramente necessario. <sup>35</sup>

Distrofia epiteliale corneale di Lisch (LECD)	Fare riferimento alla sezione sulla gestione dell'EBMD. Raramente è necessario un intervento chirurgico. <sup>36</sup>
Distrofia corneale gelatinosa a goccia (GDLD)	I colliri lubrificanti e le lenti a contatto terapeutiche forniscono un sollievo sintomatico. Gli interventi chirurgici comprendono la cheratectomia superficiale, la cheratoplastica lamellare anteriore (ALK), la cheratoplastica penetrante (PK) e, come ultima opzione, la cheratoprotesi. <sup>37</sup>
<b>Distrofie epiteliali-stromali TGFBI</b>	
Distrofia corneale di Reis-Bücklers (RBCD)	Per le erosioni ricorrenti, fare riferimento alla sezione sulla gestione dell'EBMD. <sup>37</sup>  Per opacità visivamente significative, è possibile eseguire SK, PTK e cheratoplastica lamellare anteriore superficiale (SALK). <sup>38,39</sup> La recidiva nella cornea donatrice è comune e può richiedere interventi ripetuti o una cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK). <sup>40</sup>
Distrofia corneale di Thiel-Behnke (TBCD)	Fare riferimento alla sezione sulla gestione dell'RBCD. <sup>41</sup> La recidiva nella cornea donatrice è comune.
Distrofie corneali a lattice, (LCD) LCD classica Varianti dell'LCD	Per le erosioni ricorrenti, fare riferimento alla sezione sulla gestione dell'EBMD.  Per le opacità visivamente significative, è possibile eseguire PTK, SALK, ALK (assistita da microcheratomo), DALK, PK a seconda della profondità del coinvolgimento stromale. <sup>42-44</sup> La DALK è vantaggiosa in quanto preserva l'endotelio corneale non affetto. Il fallimento della DALK può richiedere la conversione alla PK. Si deve prestare attenzione al rischio di cheratopatia neurotrofica nella sindrome di Meretoja. <sup>45</sup>  La recidiva nella cornea donatrice è comune e può verificarsi con intervalli e schemi variabili. <sup>42</sup>
Distrofia corneale granulare, tipo 1 (GCD1) Distrofia corneale granulare, tipo 2 (GCD2)	Per le erosioni ricorrenti, fare riferimento alla sezione sulla gestione dell'EBMD.  Per le opacità visivamente significative, fare riferimento alla sezione sulla gestione delle LCD.

	<p>La recidiva nella cornea donatrice è più comune e si verifica prima rispetto alla LCD classica (Figura 12 F e G).<sup>42,46</sup></p> <p>Nella GCD2, le lesioni alla cornea causate dalla LASIK provocano un deposito accelerato di opacità corneali, pertanto è controindicata (Figura 13H).<sup>47</sup></p>
<b>Distrofie stromali</b>	
Distrofia corneale maculare (MCD)	<p>Per le erosioni ricorrenti, fare riferimento alla sezione sulla gestione dell'EBMD.</p> <p>Per le opacità visivamente significative, fare riferimento alla sezione sulla gestione delle LCD. La distrofia maculare coinvolge l'endotelio corneale a differenza della LCD; pertanto, la PK può essere un'opzione migliore rispetto alla DALK.</p> <p>La recidiva dopo il trapianto corneale è meno comune rispetto alla GCD1 e alla LCD classica.<sup>48</sup></p>
Distrofia corneale di Schnyder (SCD)	<p>La PTK può essere eseguita se i cristalli nell'asse visivo sono sintomatici. L'acuità visiva può essere limitata se sono presenti depositi lipidici panstromali sottostanti, rendendo necessaria la DALK o la PK. Alcuni pazienti con riduzione della vista dovuta alla cataratta necessitano della PK per facilitare la visualizzazione intraoperatoria in caso di grave opacizzazione corneale.</p>
Distrofia stromale congenita della cornea (CSCD)	<p>Per opacità visivamente significative, consultare la sezione sulla gestione degli LCD.</p>
<b>Distrofie endoteliali</b>	

Distrofia corneale endoteliale di Fuchs (FECD)	<p>I pazienti asintomatici devono essere tenuti sotto osservazione. In caso di scompenso corneale minimo, le gocce saline ipertoniche e le lenti a contatto terapeutiche possono fornire un sollievo sintomatico temporaneo.<sup>49</sup></p> <p>La cheratoplastica endoteliale, compresa la Cheratoplastica Endoteliale Automatizzata con Stripping della Membrana di Descemet (DSAEK) e la cheratoplastica endoteliale della membrana di Descemet (DMEK), è il trattamento definitivo standard. I casi avanzati con grave edema corneale terminale e cicatrici stromali profonde possono richiedere una PK.<sup>50</sup></p> <p>Sono allo studio approcci alternativi quali il solo stripping della Descemet (DSO), l'uso di inibitori topici della rho chinasi e iniezioni intracamerale di cellule endoteliali del donatore.</p>
Distrofia corneale polimorfa posteriore (PPCD)	<p>Fare riferimento alla sezione sulla gestione della FECD.</p> <p>È necessario monitorare la pressione intraoculare e, in caso di glaucoma, procedere al trattamento.</p> <p>Necessaria terapia dell'ambliopia nei bambini piccoli con errore di rifrazione elevato o asimmetrico.</p>
Distrofia endoteliale ereditaria congenita (CHED)	Fare riferimento alla sezione sulla gestione della PPCD.
Distrofia corneale endoteliale legata al cromosoma X (XECD)	<p>Fare riferimento alla sezione sulla gestione della FECD.</p> <p>Necessaria terapia dell'ambliopia nei bambini piccoli con errore di rifrazione elevato o asimmetrico.<sup>51</sup></p>

## REFERENZE

1. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea*. 2008;27 Suppl 2:S1-83.
2. Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology*. 1996;103:465-473.
3. Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy ( American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:616-648.
4. Groenouw A. Knoetchenfoermige Hornhauttruebungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd*. 1890;21:281-289.
5. Biber H. Ueber einige seltene Hornhauterkrankungen: die oberflaechliche gittrige Keratitis [Inaugural Dissertation]. A Diggelmann Zuerich. 1890.

6. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies-- edition 2. *Cornea*. 2015;34:117-159.
7. Kanai A, Waltman S, Polack FM, et al. Electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:89-99.
8. Kanai A, Kaufman HE. Further electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:545-554.
9. Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1973;76:967-971.
10. Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea. (Reis-Buckler type). *Am J Ophthalmol*. 1966;61:345-349.
11. Jonsson F, Byström B, Davidson AE, et al. Mutations in collagen, type XVII, alpha 1 (COL17A1) cause epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED). *Hum Mutat*. 2015;36:463-473.
12. Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, et al. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics*. 1997;46:152-154.
13. Lin BR, Le DJ, Chen Y, et al. Whole exome sequencing and segregation analysis confirms that a mutation in COL17A1 is the cause of epithelial recurrent erosion dystrophy in a large dominant pedigree previously mapped to chromosome 10q23-q24. *PLoS One*. 2016;11:e0157418.
14. Oliver VF, van Bysterveldt KA, Cadzow M, et al. A COL17A1 Splice-altering mutation Is prevalent in inherited recurrent corneal erosions. *Ophthalmology*. 2016;123:709-722.
15. Vahedi F, Chung DD, Gee KM, et al. Epithelial recurrent erosion dystrophy secondary to COL17A1 c.3156C>T mutation in a non-white family. *Cornea*. 2018;37:909-911.
16. Turunen JA, Tuisku IS, Repo P, et al. Epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED) from the splice site altering COL17A1 variant c.3156C>T in families of Finnish-Swedish ancestry. *Acta Ophthalmol*. June 2023.
17. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol*. 1978;23:71-122.
18. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol*. 1978;23:147-168.
19. Jaakkola AM, Kivelä TT. Clinical and histopathologic characteristics and template of the TGFBI p.(His626Arg) missense variant lattice corneal dystrophy. *Cornea*. 2023.
20. Choo CH, Boto de Los Bueis A, Chung DD, et al. Confirmation of PRDX3 c.568G>C as the genetic basis of punctiform and polychromatic pre-Descemet corneal dystrophy. *Cornea*. 2022;41:779-781.
21. Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic Keratopathy: The expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology*. 2015;122:1748-1756.
22. Lisch W, Wasielica-Poslednik J, Kivelä T, et al. The hematologic definition of monoclonal gammopathy of undetermined significance in relation to paraproteinemic keratopathy (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016;114:T7.
23. Romero PT, Donoso R, López P, et al. Clinical features and possible founder mutation of the 8bp duplication mutation in the SLC4A11 gene causing corneal

- dystrophy and perceptive deafness in three South American families. *Ophthalmic Genet.* 2019;40:91-98.
24. Fukuoka H, Kawasaki S, Yamasaki K, et al. Lattice corneal dystrophy type IV (p.Leu527Arg) is caused by a founder mutation of the TGFBI gene in a single Japanese ancestor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4523-4530.
25. Liskova P, Gwilliam R, Filipec M, et al. High prevalence of posterior polymorphous corneal dystrophy in the Czech Republic; linkage disequilibrium mapping and dating an ancestral mutation. *PLoS One.* 2012;7:e45495.
26. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, et al. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea.* 2014;33 Suppl 1:S25-31.
27. Syed ZA, Rapuano CJ. Rho kinase (ROCK) inhibitors in the management of corneal endothelial disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021;32:268-274.
28. Kanpolat A, Uçakhan OO. Therapeutic use of Focus Night & Day contact lenses. *Cornea.* 2003;22:726-734.
29. Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, et al. Oral tetracycline in the treatment of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond).* 1994;8(4):384-388.
30. Foulks GN. Treatment of recurrent corneal erosion and corneal edema with topical osmotic colloidal solution. *Ophthalmology.* 1981;88:801-803.
31. McLean EN, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology.* 1986;93:784-788.
32. Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology.* 2002;109:674-679.
33. Zalentein WN, Holopainen JM, Tervo TMT. Phototherapeutic keratectomy for epithelial irregular astigmatism: an emphasis on map-dot-fingerprint degeneration. *J Refract Surg.* 2007;23:50-57.
34. Pérez-Santonja JJ, Galal A, Cardona C, et al. Severe corneal epithelial sloughing during laser in situ keratomileusis as a presenting sign for silent epithelial basement membrane dystrophy. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:1932-1937.
35. Orndahl MJ, Fagerholm PP. Treatment of corneal dystrophies with phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg.* 1998;14:129-135.
36. Wessel MM, Sarkar JS, Jakobiec FA, et al. Treatment of Lisch corneal dystrophy with photorefractive keratectomy and mitomycin C. *Cornea.* 2011;30:481-485.
37. Ashena Z, Nistrata M, Tavassoli S. Management of stromal corneal dystrophies; Review of the literature with a focus on phototherapeutic keratectomy and keratoplasty. *Vis (Basel, Switzerland).* 2023;7.
38. McDonnell PJ, Seiler T. Phototherapeutic keratectomy with excimer laser for Reis-Bückler's corneal dystrophy. *Refract Corneal Surg.* 1992;8:306-310.
39. Fogla R, Knyazer B. Microkeratome-assisted two-stage technique of superficial anterior lamellar keratoplasty for Reis-Bücklers corneal dystrophy. *Cornea.* 2014;33:1118-1122.
40. Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology.* 1999;106:1490-1497.

41. Hieda O, Kawasaki S, Wakimasu K, et al. Clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in eyes with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:66-72.e1.
42. Das S, Langenbucher A, Seitz B. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. *J Refract Surg.* 2005;21:727-731.
43. Wiley LA, Joseph MA, Pemberton JD. Microkeratome-assisted anterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2008;126:404-408.
44. Vajpayee RB, Tyagi J, Sharma N, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique for treatment corneal stromal opacities. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:954-957.
45. Mattila JS, Krootila K, Kivelä T, et al. Penetrating keratoplasty for corneal amyloidosis in familial amyloidosis, Finnish type. *Ophthalmology.* 2015;122:457-463.
46. Lewis DR, Price MO, Feng MT, et al. Recurrence of granular corneal dystrophy type 1 after phototherapeutic keratectomy, lamellar keratoplasty, and penetrating keratoplasty in a single population. *Cornea.* 2017;36:1227-1232.
47. Kim T-I, Roh MI, Grossniklaus HE, et al. Deposits of transforming growth factor-beta-induced protein in granular corneal dystrophy type II after LASIK. *Cornea.* 2008;27:28-32.
48. Kemer Atik B, Yildirim Y, Sonmez O, et al. Phototherapeutic keratectomy in macular and granular dystrophy: Two-year results. *Semin Ophthalmol.* 2020;35:182-186.
49. Rouland J-F. [Clinical pilot study to evaluate the efficacy of a preservative-free hypertonic ophthalmic solution for patients with symptomatic corneal edema]. *J Fr Ophthalmol.* 2015;38:800-808.
50. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty: Safety and outcomes: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2018;125:295-310.
51. Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:478-487.

## **DISTROFIE EPITELIALI E SUB-EPITELIALI**

### **Distrofia Epiteliale Della Membrana Basale (EBMD)**

Ereditarietà Mendeliana negli uomini (MIM) #121820.

#### **Vecchi nomi Precedenti ed Eponimi**

Distrofia della membrana basale anteriore.

Distrofia Map-dot-fingerprint.

Distrofia epiteliale microcistica di Cogan.

#### **Ereditarietà**

Nella maggior parte dei casi non è stata documentata ereditarietà. Di conseguenza, l'EBMD è generalmente considerata degenerativa o secondaria a traumi.

#### **Locus genetico**

Nessuno.

#### **Gene**

Nessuno (vedi nota sotto).

#### **Esordio**

Si manifesta comunemente in età adulta. Raramente descritta nei bambini.

#### **Segni**

##### **Lesione a carta geografica (“Maps”)**

Isole irregolari di epitelio ispessito, grigio e opaco, con bordi increspati e circoscritti, che colpiscono soprattutto la cornea centrale o paracentrale. Possono comparire isolate o associate ad altri segni (Fig. 1A).

##### **“Dots” (Cogan)**

Opacità intraepiteliali irregolari, tonde, ovali o a forma di virgola, di colore grigio scuro e non colorabili, raggruppate come un arcipelago nella cornea centrale o paracentrale (Fig. 1B). Tipicamente associate ad altri segni, in particolare alle lesioni a carta geografica.

##### **Lesione a impronta digitale (“Fingerprint Lines”)**

Linee parallele e curvilinee, di solito paracentrali, meglio visualizzabili con retroilluminazione (Fig. 1C). Possono comparire isolate o associate ad altri segni, in particolare alle lesioni a carta geografica .

##### **Pattern a Vesicola (“Bleb Pattern”, Bron)**

Pattern subepiteliale simile a vetro granuloso, meglio osservabile con retroilluminazione (Fig. 1D). Possono comparire isolate o associate ad altri segni. Molto meno comuni rispetto agli altri segni.

L'EBMD può essere osservata anche in illuminazione diretta, ma spesso è più evidente utilizzando la retroilluminazione dalla retina o dall'iride. Le lesioni causano

frequentemente un lieve sollevamento dello strato epiteliale; questo sollevamento può essere meglio apprezzato applicando fluoresceina sulla cornea e osservando il “negative staining” con luce blu di Wood. Si ritiene che la scarsa adesione delle cellule epiteliali basali al materiale basale anormale predisponga a erosioni ricorrenti.

### Sintomi

L’EBMD può essere asintomatica oppure associata a episodi erosivi da lievi a severamente dolorosi e/o può determinare riduzione visiva attraverso l’induzione di astigmatismo irregolare lieve (diplopia o triplopia monoculare, immagini “fantasma” o “ombre”).

### Decorso

La localizzazione e il grado della patologia possono variare nel tempo.

## Microscopia Ottica

### Lesione a carta geografica (“Maps”)

Strati di materiale basale intraepiteliale, multilaminare (Fig. 1E).

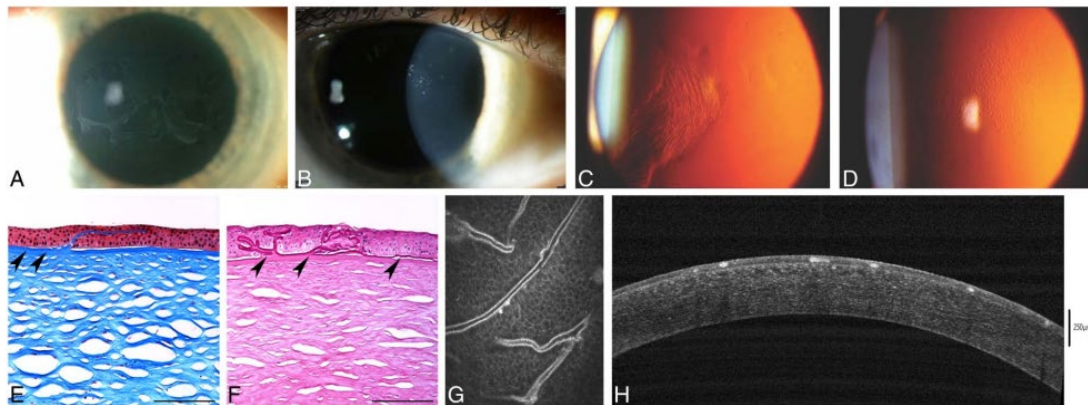


FIGURA 1. Distrofia epiteliale della membrana basale (EBMD). A, Alterazioni a lesione a carta geografica (map-like). B, Opacità puntiformi (dot-like) intraepiteliali (cisti di Cogan) sottostanti le zone “a carta geografica”. C, Lesioni a impronta digitale (fingerprint lines), meglio visualizzabili in retroilluminazione. D, Vesicoli multipli (Bron), visibili solo in retroilluminazione. E e F, La microscopia ottica mostra un eccesso di materiale della membrana basale (punte di freccia) tra l’epitelio distorto e la membrana di Bowman intatta, che forma strati corrispondenti alle lesioni a carta geografica (maps) (E) e pieghe ridondanti corrispondenti alle lesione a impronta digitale (F) (E, tricromica di Masson; F, acido periodico–Schiff, barra = 200  $\mu$ m). G, La microscopia confocale in vivo dimostra materiale anomalo della membrana basale intraepiteliale iperriflettente all’interno degli strati cellulari epiteliali soprabasali e basali (400 x 400  $\mu$ m). H, La scansione SD-OCT mostra la presenza di punti iperriflettenti (pseudocisti intraepiteliali) nello strato epiteliale. Figure 1A, B, C, D, E, F e G da Figure 1A, B, C, D, E, F e G in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

**Dots**

Pseudocisti intraepiteliali contenenti detriti citoplasmatici.

**Lesione a impronta digitale (“Fingerprint Lines”)**

Estensioni intraepiteliali di membrana basale simili a coste (Fig. 1F).

**Pattern a Vesicola (“Bleb Pattern”)**

Accumulo subepiteliale irregolare di materiale fibrillo-granulare. A differenza di altre distrofie superficiali, la membrana di Bowman è normale.

**Microscopia Elettronica a Trasmissione (TEM) Lesione a carta geografica (“Maps”)**

Strati di membrana basale epiteliale spessi, multilaminari (2–6 nm) che si estendono nell’epitelio.

**Dots**

Pseudocisti intraepiteliali contenenti cellule in degenerazione con nuclei piconotici e detriti citoplasmatici.

**Lesione a impronta digitale (“Fingerprint Lines”)**

Sostanza fibrillare fine (17 nm di diametro) e granulare (8 nm) in aggiunta a ondulazioni della membrana basale.

**Pattern a Vesicola (“Bleb Pattern”)**

Aree discrete non cistiche di materiale granulare anomalo depositato tra epitelio e la membrana di Bowman, che provoca un’indentazione delle cellule basali sovrastanti. Può simulare cisti clinicamente, ma non sono presenti cisti in istologia.

**Microscopia Confocale****Lesione a carta geografica (“Maps”)**

Tessuto altamente riflettente in varie configurazioni, corrispondente a membrana basale anomala che si estende negli strati epiteliali basale e intermedio. Le cellule basali adiacenti appaiono distorte. Nessuna anomalia negli strati epiteliali superficiali o nello stroma.

**Dots**

Strutture iperriflettenti con bordi netti negli strati cellulari intermedi.

**Lesione a impronta digitale (“Fingerprint Lines”)**

Strutture lineari iperriflettenti corrispondenti a membrana basale anomala che si proietta nell’epitelio corneale (Fig. 1G).

**Pattern a Vesicola (“Bleb Pattern”)**

Aree circolari o ovali ipo- o iperriflettenti a livello dell’epitelio basale e della membrana di Bowman. Alcune aree contengono punti iperriflettenti.

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) Lesione a carta geografica (“Maps”)**

Presenza di membrana basale epiteliale irregolare e ispessita con duplicazioni e/o insinuazioni nello strato epiteliale corneale.

#### **Dots**

Punti iperriflettenti (pseudocisti intraepiteliali) all'interno dello strato epiteliale (Fig. 1H).

### **Lesione impronta digitale (“Fingerprint Lines”)**

Espansioni e pieghe della membrana basale patologica.

### **Pattern a Vesicola (“Bleb Pattern”)**

Spazi iporiflettenti tra lo strato epiteliale corneale e la membrana di Bowman.

### **Categoria**

Categoria 3. Probabilmente degenerativa e non ereditaria.

Nota: Esiste una sola pubblicazione che riporta due famiglie con EBMD e alterazioni *TGFBI* (L509R e R666S), con pochi membri familiari positivi ai test clinici e genetici e senza dati istopatologici. Sebbene siano stati riportati altri casi familiari di EBMD in letteratura, le evidenze che si tratti di una distrofia sono inconcludenti a causa della mancanza di genotipizzazione e istopatologia, della presenza di varianti compatibili con altre distrofie corneali correlate a *TGFBI* (L509R è stato riportato anche come variante LCD con opacificazione geografica superficiale e linee reticolate, vedi Tabella 2) oppure perché la variante non è confermata come patogena (R666S rimane una variante di significato incerto [VUS]).

### **REFERENZE**

- Boutboul S, Black GC, Moore JE, et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in *TGFBI/BIGH3*. *Hum Mutat.* 2006;27:553–557.
- Bron AJ, Brown NA. Some superficial corneal disorders. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1971;91:13–29.
- Bron AJ, Tripathi RC. Cystic disorders of the corneal epithelium II. Pathogenesis. *Br J Ophthalmol.* 1973;57:361–375.
- Cogan DG, Donaldson DD, Kuwabara T, et al. Microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1964;62:213–225.
- Guerry D. Fingerprint-like lines in the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:724–726.
- Hau SC, Tuft SJ. In vivo confocal microscopy of bleb-like disorder in epithelial basement membrane dystrophy. *Cornea.* 2011;30:1478-1480.
- Labbé A, De Nicola R, Dupas B, et al. Epithelial basement membrane dystrophy: Evaluation with the HRT II Rostock Cornea Module, *Ophthalmology.* 2006;113:1301-1308.
- Laibson PR, Krachmer JH. Familial occurrence of dot (microcystic), map, fingerprint dystrophy of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975;14:397–399.

- Laibson PR. Microcystic corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:488–531.
- Lisch W, Lisch C. Die epitheliale Hornhautbasalmembrandystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1983;183:251–255.
- Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
- Rodrigues MM, Fine BS, Laibson PR, et al. Disorders of the corneal epithelium. A clinicopathologic study of dot, geographic, and fingerprint patterns. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:475–482.
- Vogt A. *Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges* (1. Teil). Berlin, Germany: Springer; 1930:119–121.

## **Distrofie da Erosione Epiteliale Eicorrente (EREDs)**

MIM #122400

### **Vecchi Nomi alternativi ed Eponimi**

Distrofia Corneale di Franceschetti (FRCD), Distrofia Smolandiensis (DS), Distrofia Helsinglandica (DH).

Nota: Le EREDs comprendono ERED, FRCD, DS e DH. Solo l'ERED ha un locus genetico e un gene pubblicati.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Locus Genetico**

10q25.1 (ERED).

### **Gene**

Collagene di tipo XVII, alpha-1 — *COL17A1* (ERED).

### **Esordio**

Prima infanzia.

### **Segni**

Erosioni epiteliali corneali ricorrenti, che si manifestano nel primo decennio di vita e durano da 1 a 7 giorni. Durante gli intervalli privi di dolore, inizialmente non sono presenti alterazioni corneali visibili alla biomicroscopia (Fig. 2A). Con il progredire dell'età fino alla mezza età, gli episodi ricorrenti possono gradualmente portare a lesioni focali o diffuse, centrali o paracentrali. Opacità subepiteliali (Fig. 2B) o cicatrici elevate simili a cheloidi, conseguenti a fibrosi subepiteliale.

### **Sintomi**

Gli attacchi dolorosi di erosione epiteliale iniziano nel primo decennio di vita e possono ripresentarsi per tutta la vita. Gli episodi spesso iniziano di notte. La frequenza e la gravità delle erosioni diminuiscono verso la fine dei trent'anni e possono cessare.

L'alterazione visiva dovuta all'opacizzazione centrale della cornea può verificarsi fino al 50% dei pazienti entro la fine dei trent'anni.

### **Decorso**

ERED, FRCD, DS e DH presentano frequenti erosioni durante l'infanzia, senza alterazioni corneali evidenti nei periodi senza dolore. Le erosioni corneali diventano meno frequenti con l'età. ERED mostra variazioni fenotipiche individuali riguardo età di esordio, frequenza e gravità delle erosioni.

Nella DS, le erosioni solitamente iniziano nel primo anno di vita e diminuiscono verso la fine dei trent'anni e poi poter cessare completamente. Entro la fine dei trent'anni, l'acuità visiva è significativamente ridotta, con il 50% dei pazienti che viene sottoposta a cheratoplastica perforante.

Nella DH, le erosioni iniziano tra i 4 e i 7 anni, riducendosi in frequenza e intensità verso la fine dei vent'anni, con sviluppo di fibrosi subepiteliale entro la fine dei trent'anni, sebbene l'acuità visiva generalmente non risulti compromessa.

FRCD mostra fibrosi subepiteliale in pazienti adulti di mezza età.

### **Microscopia Ottica**

#### **ERED**

Spessore epiteliale irregolare con vacuoli intracellulari. La membrana basale è discontinua e spesso separata dalle cellule epiteliali basali da tessuto cicatriziale collagene; la membrana di Bowman è assente (distrutto) (Fig. 2C). Questi reperti rappresentano stadi avanzati della distrofia.

#### **FRCD**

Epitelio basale irregolare con ampi spazi intercellulari. Depositi positivi all'Alcian blue presenti sia intracellulare che intercellulare. Distruzione parziale o totale della membrana di Bowman con panno fibroso avascolare tra l'epitelio basale e la membrana di Bowman (Fig. 2D). Colorazione Congo red negativa.

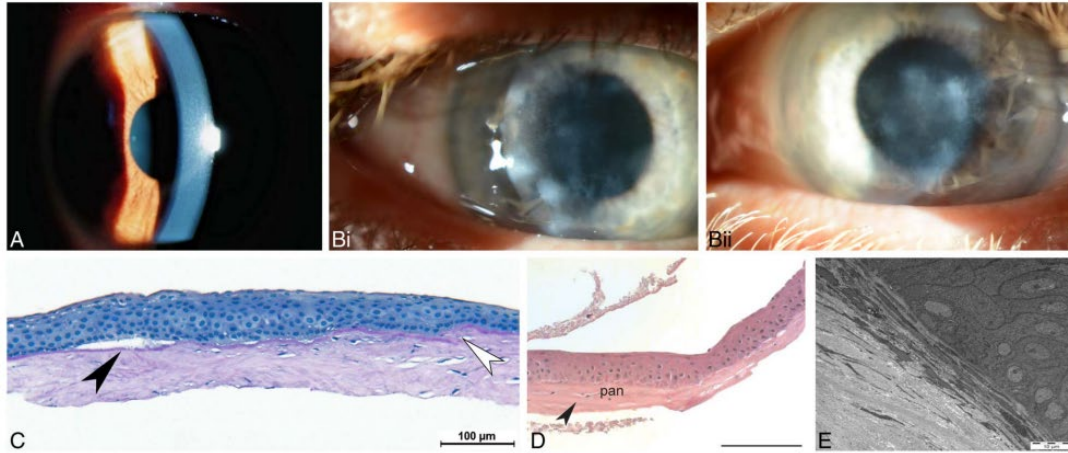
#### **DS**

Struttura tipo cheloide positiva alla colorazione Congo red, indicativa di amiloidosi secondaria.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

#### **FRCD**

Irregolarità nella dimensione e nella forma delle cellule epiteliali basali, con spazi intercellulari ingranditi corrispondenti a depositi positivi all'Alcian blue. Presumibilmente presenti mitocondri "distrofici" tra le cellule epiteliali basali. Il pannus contiene numerosi fibroblasti (Fig. 2E).



**FIGURA 2.** Distrofie da erosione epiteliale ricorrente (ERED). A, Nei primi decenni di vita, la cornea appare normale senza alcun segno specifico di distrofia dopo erosioni epiteliali ricorrenti. B, Opacità centrali e paracentrali bilaterali nelle cornee destra (i) e sinistra (ii) di un paziente di 67 anni con ERED e mutazione *COL17A1*. C, Microscopia ottica del paziente di 67 anni in (B) con panno cheloide visibile tra l'epitelio basale e la membrana di Bowman localmente distrutta (assente). PAS, barra = 100 μm. In più punti, l'epitelio è scarsamente aderente (punta di freccia nera) alla membrana basale, e mostra interruzioni (punta di freccia bianca) (mutazione Gly1052 *COL17A1*). D, Microscopia ottica: in età avanzata, la membrana di Bowman (punta di freccia) è parzialmente distrutto e il panno (pan) è presente tra l'epitelio basale e la membrana di Bowman (PAS, x 200 μm). E, Microscopia elettronica del panno con numerosi fibroblasti. Figure 2A e D da Figure 2A e C in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159. Figura 2E da Figure 2 in Lisch W, Bron AJ, Munier FL, et al. Franceschetti hereditary recurrent corneal erosion. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:1073–81.e4.

## Immunoistochimica

### ERED

I cheratociti corneali nella cicatrice subepiteliale possono mostrare positività immunitaria per il sindecano (CD138), tipica dei fibroblasti attivati, e per l'actina della muscolatura liscia, caratteristica dei miofibroblasti.

### FRCD

Espressione ridotta segmentale delle proteine delle giunzioni strette claudina ed E-caderina, entrambe componenti dei desmosomi. L'espressione di decorina sembra aumentata nello strato epiteliale basale rispetto alla cornea normale post-mortem.

### DS

Abbondante presenza di fibronectina nelle aree di fibrosi subepiteliale.

## **Microscopia Confocale DS**

Assottigliamento anomalo dell'epitelio corneale, assenza della membrana di Bowman con accumulo di materiale anomalo a livello della membrana di Bowman. I nervi corneali subepiteliali sono scarsi e tortuosi.

### **Categoria**

1.ERED

4.FRCD, DS e DH

Nota: Le descrizioni cliniche, istopatologiche e ultrastrutturali di FRCD, DS e DH sono coerenti con ERED, sebbene non siano stati riportati né il legame con il locus 10q25.1 né l'analisi delle mutazioni di *COL17A1*. La differenza nella gravità dell'opacizzazione corneale in FRCD, DS e DH potrebbe essere spiegata dalla presenza di polimorfismi e dalla diversa espressività di un gene comune. Futuri analisi sul DNA forniranno ulteriori informazioni su FRCD, DS e DH, facilitando la diagnosi differenziale. Una mutazione sinonima in *COL17A1* può causare splicing anomalo e determinare ERED; una famiglia portatrice di questa variante era inizialmente stata diagnosticata erroneamente come portatrice di una variante della distrofia di Thiel-Behnke legata a 10q23-q24. Non è chiaro se la distrofia corneale mucinosa subepiteliale (SMCD) rappresenti effettivamente una distrofia distinta o possa essere inclusa nel gruppo delle ERED. Il termine "erosioni corneali familiari ricorrenti" non dovrebbe essere usato per riferirsi alle ERED, poiché è descrittivo e non diagnostico; le erosioni ricorrenti si riscontrano anche in diverse altre distrofie corneali.

### **REFERENZE**

- Franceschetti A. Hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut. *Z Augenheilk.* 1928;66:309-316.
- Hammar B, Björck E, Lagerstedt K, et al. A new corneal disease with recurrent erosive episodes and autosomal-dominant inheritance. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86:758-763.
- Hammar B, Björck E, Lind H, et al. Dystrophia Helsinglandica: a new type of hereditary corneal recurrent erosions with late subepithelial fibrosis. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:659-665.
- Hammar B, Lagali N, Ek S, et al. Dystrophia Smolandiensis: a novel morphological picture of recurrent corneal erosions. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:394-400.
- Jonsson F, Byström B, Davidson AE, et al. Mutations in collagen, type XVII, alpha 1 (*COL17A1*) cause epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED). *Hum Mutat.* 2015;36:463-473.
- Legrand J. Dystrophie épithéliale cornéenne récidivante familiale. *Bull Soc Ophtalmol.* 1963; 5:384-387.
- Lin BR, Le DJ, Chen Y, et al. Whole exome sequencing and segregation analysis confirms that a mutation in *COL17A1* is the cause of epithelial recurrent erosion dystrophy in a large dominant pedigree previously mapped to chromosome 10q23-q24. *PLoS One.* 2016; 11:e0157418.

- Lisch W, Bron AJ, Munier FL, et al. Franceschetti hereditary recurrent corneal erosion. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:1073-1081.
- Oliver VF, van-Bysterveldt KA, Cadzow M, et al. A COL17A1 splice-altering mutation is prevalent in inherited recurrent corneal erosions. *Ophthalmology.* 2016;123:709-722.
- Remler O. Beitrag zur hereditären rezidivierenden Hornhauterosion. *Klin Monbll Augenheilkd.* 1983;183:59.
- Shindo S. Familial recurrent corneal erosion. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1968;72:998-1004.
- Turunen JA, Tuisku IS, Repo P, et al. Epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED) from the common splice site altering COL17A1 variant in families of Finnish-Swedish ancestry. *Acta Ophthalmol.* 2023; E-pub ahead of print. DOI:10.1111/aos.15716.
- Valle O. Hereditary recurring corneal erosions. A familial study with special reference to Fuchs' dystrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1967;45:829-36.
- Wales HJ. A family history of corneal erosions. *Trans Ophthalmol Soc NZ.* 1955;8:77-78.

## **Distrofia Corneale Mucinoso Subepiteliale (SMCD)**

MIM #612867

### **Vecchi nomi Alternativi ed Eponimi**

Nessuno.

### **Ereditarietà**

Probabilmente ereditarietà autosomica dominante; ereditarietà legata al cromosoma X non esclusa.

### **Locus Genetico**

Sconosciuto.

### **Gene**

Sconosciuto.

### **Esordio**

Prima decade di vita.

### **Segni**

Opacità e offuscamenti subepiteliali diffusi e bilaterali, più densi nella zona centrale (Fig. 3A).

### **Sintomi**

Episodi dolorosi di erosioni corneali ricorrenti, che diminuiscono durante l'adolescenza (solo 1 pubblicazione su una singola famiglia).

## **Evoluzione**

Perdita progressiva della vista durante l'adolescenza.

## **Microscopia Ottica**

Presenza di una banda subepiteliale di materiale eosinofilo, positivo alla reazione di acido periodico di Schiff (PAS) e ad Alcian blue, sensibile all'ialuronidasi, localizzata anteriormente alla membrana di Bowman (Fig. 3B).

## **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Depositi subepiteliali di materiale fibrillare fine.

## **Immunoistochimica**

I depositi subepiteliali risultano reattivi per il condroitin-4-solfato e per il dermatan solfato.

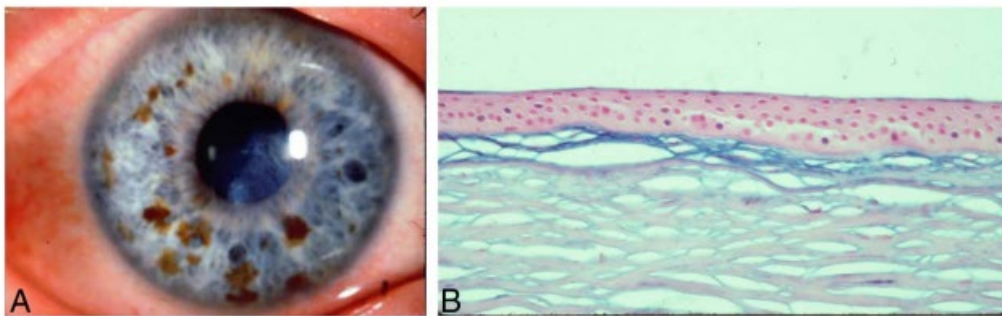
## **Microscopia Confocale**

Non riportata.

## **Categoria**

4.

Nota: I reperti clinici in SMCD ricordano quelli delle ERED. Tuttavia, l'istopatologia in SMCD non ha evidenziato il panno subepiteliale collagenoso tipo cheloide, osservabile nelle ERED, e il materiale positivo all'Alcian blue anteriormente alla membrana di Bowman non è stato descritto nelle ERED. La singola famiglia riportata con SMCD ha rifiutato il test genetico per determinare se portasse una mutazione nel gene delle ERED, *COL17A1* (collagene, tipo XVII, alfa 1) sul cromosoma 10 (comunicazione personale R. Feder). Di conseguenza, attualmente non è possibile confermare se SMCD rappresenti una distrofia unica e distinta dalle ERED.



**FIGURA 3.** Distrofia corneale mucinoso subepiteliale (SMCD). A, La biomicroscopia a lampada a fessura mostra che le opacità subepiteliali diffuse sono più dense centralmente. B, Microscopia ottica: è presente una banda con incremento della colorazione al di sotto dell'epitelio. La membrana di Bowman è sottile (Alcian blue, x40). Fotografia per gentile concessione di Robert Feder MD. Figure 3A e B da Figure 3A e B in Weiss JS, Møller

HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## REFERENZE

- Feder RS, Jay M, Yue BY, et al. Subepithelial mucinous corneal dystrophy. Clinical and pathological correlations. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:1106–1114.

## **Distrofia Corneale di Meesmann (MECD)**

MIM #122100

### **Vecchi nomi Alternativi ed Eponimi**

Distrofia epiteliale ereditaria giovanile. Distrofia di Stocker-Holt.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Loci Genetici**

Locus 12q13 (*KRT3*) MIM #148043.

Locus 17q12 (*KRT12*) MIM #601687.

### **Geni**

Cheratina 3 — *KRT3*.

Cheratina 12 — *KRT12*.

### **Esordio**

Dall'infanzia precoce fino alla giovane età adulta.

### **Segni**

Piccole vescicole intraepiteliali multiple che si estendono fino al limbus.

L'illuminazione diretta mostra opacità grigie diffuse di varia forma, talvolta con contorni netti (Fig. 4A). Alcune aree della cornea centrale o periferica possono essere intatte, soprattutto nei soggetti più giovani. Sono stati riportati schemi epiteliali a vortice e a cuneo. Le opacità grigie appaiono come minuscole cisti trasparenti isolate all'illuminazione indiretta (Fig. 4B, C). Circa l'85% degli occhi mostra microcisti che interessano l'intero epitelio, mentre nel resto i depositi sono localizzati alla cornea superiore, inferiore, centrale e/o periferica. La coalescenza di più cisti può determinare opacità lineari rifrangenti con cornea chiara tra le lesioni. La cornea può risultare lievemente assottigliata e la sensibilità corneale può essere ridotta.

### **Sintomi**

I pazienti sono generalmente asintomatici o possono avere lieve riduzione visiva, anche se alcuni lamentano abbagliamento e fotofobia. Possono notare sensazione di corpo estraneo o lacrimazione. Possono comparire erosioni epiteliali puntiformi ricorrenti e dolorose. Raramente, la visione offuscata deriva da irregolarità corneale e cicatrici.

## Evoluzione

Stazionaria o lentamente progressiva.

## Microscopia Ottica

L'epitelio ispessito e disorganizzato mostra cisti intraepiteliali (Fig. 4D) contenenti detriti cellulari positivi al periodic acid–Schiff (PAS), con autofluorescenza. Le cellule contengono anche quantità moderate di materiale PAS-positivo e diastasi-sensibile (glicogeno). La membrana basale multilaminare e ispessita si proietta nello strato basale dell'epitelio.

## Microscopia Elettronica a Trasmissione

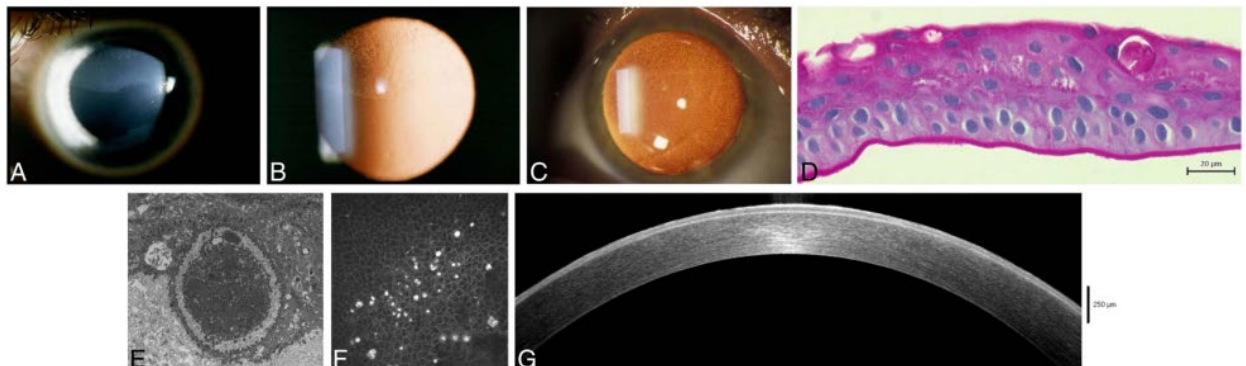
La “sostanza particolare” intracitoplasmatica rappresenta una raccolta focale di materiale fibrogranulare circondato da grovigli di filamenti citoplasmatici (Fig. 4E). Le cisti intraepiteliali sono rotonde e uniformi (10–50  $\mu\text{m}$ ). Alcune lesioni con punti riflettenti nel citoplasma probabilmente corrispondono ai nuclei cellulari.

## Microscopia Confocale

Aree iporiflettenti nello strato basale dell'epitelio di diametro variabile da 40 a 150  $\mu\text{m}$ , alcune con punti riflettenti all'interno (Fig. 4F). Numerose microcisti intraepiteliali corneali e materiale iperriflettente, ritenuto rappresentare cellule degenerate, sono state rilevate più vicino allo strato basale dell'epitelio corneale nei pazienti più anziani. Rispetto allo strato basale, lo strato superficiale contiene microcisti più grandi con modificazioni atrofiche del materiale iper-riflettente. Le linee di demarcazione chiaramente visibili tra le microcisti e le cellule epiteliali normali corrispondono alla demarcazione visibile biomicroscopicamente tra le aree chiare e quelle interessate, osservata all'esame con lampada a fessura.

## Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)

Iperreflettività diffusa in tutto l'epitelio, con punti iper-riflettenti nello strato superficiale (Fig. 4G). Lo spessore epiteliale risulta irregolare.



**FIGURA 4.** Distrofia corneale di Meesmann (MECD). A, In illuminazione diretta, è evidente un'opacità grigia superiore diffusa con un bordo distinto. B, In retroilluminazione, lo stesso occhio mostra un pattern di opacità composto da numerose microcisti trasparenti isolate. C, Numerose microcisti trasparenti isolate in retroilluminazione. D, Microscopia ottica: le cisti intraepiteliali, talvolta estruse sulla

superficie corneale, contengono materiale amorfo probabilmente costituito da cellule epiteliali degenerate. La membrana basale è ispessita (Alcian blue e ematossilina-eosina, x400). E, Microscopia elettronica: cisti contenente sostanza fibrillare intracitoplasmatica peculiare, con intrecci di filamenti circostanti. F, La microscopia confocale in vivo mostra aree iporiflettive corrispondenti alle microcisti nello strato basale epiteliale e strutture rotonde iper-riflettenti (400 x 400 µm). G, SD-OCT mostra uno spessore irregolare e iperriflettività diffusa dell'epitelio. Figure 4A e B da Figure 4B in Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 4C, D, E e F da Figure 4C, D, E e F in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### **Categoria**

1.Nota: La distrofia di Stocker-Holt è stata riportata come variante della distrofia corneale di Meesmann, causata da una mutazione R19L nel gene *KRT12*.

### **REFERENZE**

- Allen EH, Atkinson SD, Liao H, et al. Allele-specific siRNA silencing for the common keratin 12 founder mutation in Meesmann epithelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:494-502.
- Behnke H, Thiel HJ. On hereditary epithelial dystrophy of the cornea (type Meesmann-Wilke) in Schleswig-Holstein. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1965;147:662–672.
- Burns RP. Meesmann's corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:530–635.
- Cao W, Yan M, Hao Q, et al. Autosomal-dominant Meesmann epithelial corneal dystrophy without an exon mutation in the keratin-3 or keratin-12 gene in a Chinese family. *J Int Med Res*. 2013;41:511-518.
- Clausen I, Duncker GI, Grünauer-Kloevekorn C. Identification of a novel mutation in the cornea specific keratin 12 gene causing Meesmann's corneal dystrophy in a German family. *Mol Vis*. 2010;16:954-960.
- Cremona FA, Ghosheh FR, Laibson PR, et al. Meesmann corneal dystrophy associated with epithelial basement membrane and posterior polymorphous corneal dystrophies. *Cornea*. 2008; 27:374-377.
- Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K, et al. Phenotypic variability in Meesmann's dystrophy: clinical review of the literature and presentation of a family genetically identical to the original family. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:40-44.
- Fine BS, Yanoff M, Pitts E, et al. Meesmann's epithelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:633–642.
- Hassan H, Thaug C, Ebenezer ND, et al. Severe Meesmann's epithelial corneal dystrophy phenotype due to a missense mutation in the helix-initiation motif of keratin 12. *Eye (Lond)*. 2013;27:367-373.
- Javadi MA, Rezaei-Kanavi M, Javadi A, et al. Meesmann corneal dystrophy; a clinico-pathologic, ultrastructural, and confocal scan report. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010;5:122-126.

- Meesmann A. Über eine bisher nicht beschriebene dominant vererbte Dystrophia epithelialis corneae. Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges. 1938;52:154–158.
- Nielsen K, Orntoft T, Hjortdal J, et al. A novel mutation as the basis for asymptomatic Meesmann dystrophy in a Danish family. *Cornea*. 2008;27:100-102.
- Nishino T, Kobayashi A, Mori N, et al. In vivo histology and p.L132V mutation in KRT12 gene in Japanese patients with Meesmann corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63:46-55
- Ogasawara M, Matsumoto Y, Hayashi T, et al. KRT12 mutations and in vivo confocal microscopy in two Japanese families with Meesmann corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:93-102.
- Seto T, Fujiki K, Kishishita H, et al. A novel mutation in the cornea-specific Keratin 12 gene in Meesmann corneal dystrophy. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52:224-226.
- Stocker FW, Holt LB. A rare form of hereditary epithelial dystrophy of the cornea: a genetic, clinical and pathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1954;52:133–144.
- Sullivan LS, Baylin EB, Font R, et al. A novel mutation of the Keratin 12 gene responsible for a severe phenotype of Meesmann's corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2007;13:975-980.
- Szaflik JP, Ołdak M, Maksym RB, et al. Genetics of Meesmann corneal dystrophy: a novel mutation in the keratin 3 gene in an asymptomatic family suggests genotype-phenotype correlation. *Mol Vis*. 2008;14:1713-1718.
- Thiel HJ, Behnke H. On the extent of variation of hereditary epithelial corneal dystrophy (Meesmann-Wilke type). *Ophthalmologica*. 1968;155:81–86.
- Tuft S, Bron AJ. Imaging the microstructural abnormalities of Meesmann corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2006;25:868–870.
- Wittebol-Post D, van-Bijsterveld OP, Delleman JW. Meesmann's epithelial dystrophy of the cornea. Biometrics and a hypothesis. *Ophthalmologica*. 1987;194:44–49.
- Yeung JY, Hodge WG. Recurrent Meesmann's corneal dystrophy: treatment with keratectomy and mitomycin C. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:103-104.

### **Distrofia Corneale Epiteliale di Lisch (LECD)**

MIM #300778

### **Vecchi nomi Alternativi ed Eponimi**

Distrofia microcistica a bandelletta e a vortice dell'epitelio corneale.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

Nota: Sebbene in precedenza fosse ritenuta a trasmissione dominante legata al cromosoma X, la scoperta del gene ha dimostrato che la LECD è ereditata con modalità autosomica dominante.

**Locus Genetico**

19p13.2.

**Gene**

Mucopolipina 1 — *MCOLN1*.

**Esordio**

Infanzia.

**Segni**

L'illuminazione diretta evidenzia opacità grigie localizzate con diversi pattern: a vortice, radiali, a banda, a fiamma/piumata e a clava (Fig. 5A, B). L'illuminazione indiretta dimostra la presenza di numerose, minuscole cisti chiare densamente ravvicinate (Fig. 5C). Tutti i casi familiari sono bilaterali. I casi sporadici possono essere unilaterali o bilaterali. La LECD può estendersi o meno fino al limbo corneale. Le opacità possono essere minime o asimmetriche, con epitelio circostante chiaro. L'aspetto è simile nei pazienti di sesso maschile e femminile.

**Sintomi**

Asintomatica oppure visione offuscata se è coinvolto l'asse pupillare.

**Evoluzione**

Progressione lenta delle opacità con possibile deterioramento visivo. Può anche regredire lentamente.

**Microscopia Ottica**

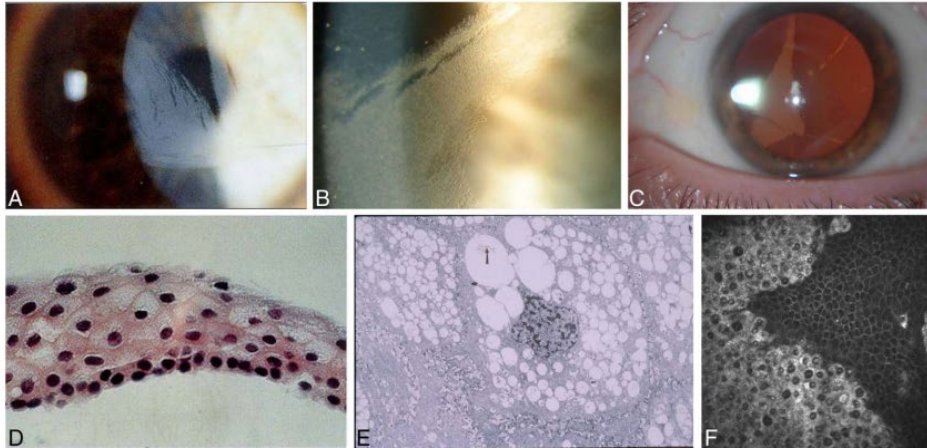
Le cellule epiteliali basali sono cuboidali, con basso rapporto nucleo/citoplasma. Le cellule intraepiteliali vacuolizzate (Fig. 5D) progrediscono verso la superficie epiteliale, dove assumono una forma appiattita e allungata di tipo squamoso. Le vacuolizzazioni sono PAS-positive, labili alla diastasi, negative alla colorazione con Luxol fast blue e al Sudan black, compatibili con glicogeno. Non si osservano cisti intercellulari, paracheratosi, ortocheratosi o ipercheratosi.

**Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Le cellule epiteliali basali con membrana basale e emidesmosomi intatti risultano nella norma. Nell'epitelio intermedio e superficiale sono presenti cellule con numerose vacuolizzazioni e inclusioni (Fig. 5E) che assumono una delle seguenti forme: materiale vagamente flocculento o lamellare con o senza membrana circostante, e strutture a vortice o membranose a maggiore densità elettronica.

**Microscopia Confocale**

Sono presenti 4 caratteristiche distintive delle cellule epiteliali anomale: citoplasma marcatamente iper-riflettente e nuclei ipo-riflettenti (Fig. 5F), coinvolgimento uniforme di tutti gli strati epiteliali nelle aree interessate, margini ben demarcati rispetto all'epitelio normale adiacente e coinvolgimento dell'area limbare. Non sono presenti depositi intracellulari distinti, sebbene il citoplasma mostri iper-riflettività granulare.



**FIGURA 5.** Distrofia corneale epiteliale di Lisch (LECD). A e B, Opacità epiteliali diffuse grigie che formano pattern radiali, piumati o a claviforme. C, L'opacificazione è costituita da microcisti trasparenti affollate in retroilluminazione. D, Microscopia ottica: marcata vacuolizzazione delle cellule epiteliali, particolarmente negli strati esterni (ematossilina-eosina, x250). E, Microscopia elettronica: evidenza vacuolizzazione intracellulare coalescente delle cellule; alcune di questi vacuoli si uniscono formando spazi vuoti all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali (x4000). F, La microscopia confocale in vivo mostra aree distrofiche iperriflettenti intraepiteliali contenenti strutture rotonde iporiflettenti, nettamente demarcate dalle aree epiteliali normali (400 x 400  $\mu\text{m}$ ). Figure 5A, B, D, E e F da Figure 5A, B, D, E e F in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## Categoria

1.

## REFERENZE

- Butros S, Lang GK, Alvarez de Toledo J, et al. Die verschiedenen Trübungsmuster der Lisch-Hornhautdystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223:837-840.
- Charles NC, Young JA, Kumar A, et al. Band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Ophthalmology*. 2000;107:1761-1764.
- Kurbanyan K, Sejpal KD, Aldave AJ, et al. In vivo confocal microscopic findings in Lisch corneal dystrophy. *Cornea*. 2012;31:437-441.
- Lisch W, Steuhl KP, Lisch C, et al. A new, band-shaped and whorled microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:35-44.
- Lisch W, Büttner A, Offner F, et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to Xp22.3. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:461-468
- Patterson K, Chong JX, Chung DD, et al. Lisch epithelial corneal dystrophy is caused by heterozygous loss-of-functions variants in *Mucopolipin1*. *Am J Ophthalmol* .Submitted

- Robin SB, Epstein RJ, Kormmehl EW. Band-shaped, whorled microcystic corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:543-544.
- Wessel MM, Sarkar JS, Jakobiec FA, et al. Treatment of Lisch corneal dystrophy with photorefractive keratectomy and Mitomycin C. *Cornea.* 2011;30:481-485.

### **Distrofia Corneale Gelatinosa a Goccia (GDLD)**

MIM #204870

#### **Vecchi Nomi Alternativi ed Eponimi**

Amiloidosi subepiteliale.

Amiloidosi familiare primaria (Grayson).

#### **Ereditarietà**

Autosomica recessiva.

#### **Locus Genetico**

1p32.

#### **Gene**

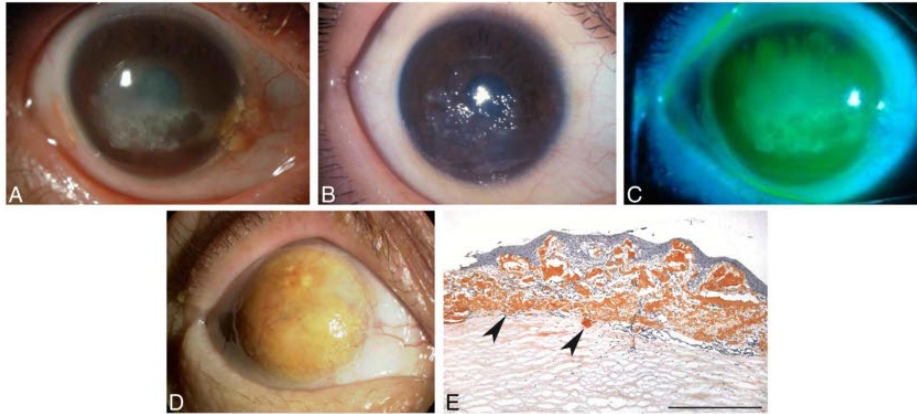
Trasduttore 2 del segnale del calcio associato ai tumori — *TACSTD2*, precedentemente *MIS1*.

#### **Esordio**

Prima–seconda decade di vita.

#### **Segni**

Inizialmente, le lesioni subepiteliali possono apparire simili alla cheratopatia a banda (Fig. 6A), oppure possono essere presenti gruppi di piccoli noduli multipli, con configurazione a gelso (Fig. 6B). Possono colorarsi con fluoresceina (Fig. 6C), indicando iperpermeabilità epiteliale. Sono frequentemente osservate erosioni epiteliali corneali ricorrenti o vascolarizzazione superficiale. In età più avanzata, i pazienti possono sviluppare anche opacizzazione stromale o lesioni nodulari più grandi, simili a “kumquat” (Fig. 6D), sebbene non sia chiaro se nel tempo avvenga una transizione tra i 4 diversi fenotipi da uno all’altro.



**FIGURA 6.** Distrofia corneale gelatinosa a goccia (GDLD). A, Tipo cheratopatia a bandelletta. B, Tipo “gelso”. C, La colorazione con fluoresceina mostra un epitelio corneale estremamente iperpermeabile, qui senza cheratopatia puntiforme superficiale o erosioni. D, Opacità stromale diffusa a forma di “kumquat”. E, Microscopia ottica: massivo deposito di amiloide in una lesione subepiteliale (punte di freccia) che si estende fino allo stroma medio della cornea, barra = 400  $\mu\text{m}$  (colorazione con direct fast scarlet, x10). Figure 6A, B e D da Figure 6B, A e C in Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 6C e E da Figure 6C e E in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### Sintomi

Irritazione, fotofobia, lacrimazione, arrossamento, blefarospasmo e significativa riduzione progressiva della vista.

### Evoluzione

Progressione dei depositi subepiteliali protrudenti e dell’opacità stromale. La maggior parte dei pazienti sviluppa recidiva dopo cheratectomia superficiale, cheratoplastica lamellare o cheratoplastica perforante, tipicamente entro pochi anni.

### Microscopia Ottica

Epitelio corneale di spessore variabile, con o senza distruzione della membrana basale epiteliale e disorganizzazione o assenza della membrana di Bowman. I depositi amiloidi subepiteliali e stromali appaiono a forma di banda o nodulare (Fig. 6E).

### Microscopia Elettronica a Trasmissione

L’epitelio presenta spessore variabile con spazi intercellulari aumentati e desmosomi integri. Degenerazione delle giunzioni epiteliali nello strato epiteliale superficiale. L’amiloide è osservabile nello strato epiteliale basale e nello stroma anteriore ed è costituito da fibrille non ramificate, disposte irregolarmente, con configurazioni sferiche. Nelle fasi iniziali, la membrana basale e la membrana di Bowman possono essere ancora integri, condizione che può modificarsi con l’ulteriore progressione della malattia. I depositi di amiloide nelle fibrille collagene stromali possono determinare disorganizzazione stromale.

## **Immunoistochimica**

I depositi si colorano con anticorpi anti-lattoferrina.

## **Microscopia Confocale**

Le cellule epiteliali sono irregolari nella forma e spesso allungate. L'architettura epiteliale complessiva è lievemente disorganizzata. Sono presenti ampi accumuli di materiale intensamente riflettente all'interno o al di sotto dell'epitelio e nello stroma anteriore. Non si rilevano anomalie evidenti nella cornea posteriore.

## **Categoria**

1.

### **REFERENZE**

- Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Corneal dystrophies in Japan. *J Hum Genet.* 2011;46:431-435.
- Ide T, Nishida K, Maeda N, et al. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in Japan. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1081–1084.
- Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, et al. Co-localization of advanced glycation end products and D-beta-aspartic acid-containing proteins in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1127-1131.
- Kaza H, Barik MR, Reddy MM, et al. Gelatinous drop-like corneal dystrophy: a review. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:10-15.
- Kinoshita S, Nishida K, Dota A, et al. Epithelial barrier function and ultrastructure of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea.* 2000;19:551–555.
- Kitazawa K, Kawasaki S, Shinomiya K, et al. Establishment of a human corneal epithelial line lacking the functional TACSTD2 gene as an in vitro model for gelatinous drop-like dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013:5701-5711.
- Klintworth GK, Valnickova Z, Kielar RA, et al. Familial subepithelial corneal amyloidosis - a lactoferrin-related amyloidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2756-2763.
- Maeno S, Soma T, Tsujikawa M, et al. Efficacy of therapeutic soft contact lens in the management of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:241-246.
- Maeno S, Soma T, Nishida K. A case of clinically atypical gelatinous drop-like corneal dystrophy with unilateral recurrent amyloid depositions. *Cornea.* 2022;41:1447-1450.
- Nagahara Y, Tsujikawa M, Koto R, et al. Corneal opacity induced by light in a mouse model of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Pathol.* 2020;190:2330-2342.
- Nakaizumi GA. A rare case of corneal dystrophy. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1914;18:949–950.
- Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, et al. Tumor-associated calcium signal transducer 2 is required for the proper subcellular localization of claudin 1 and 7:

- implications in the pathogenesis of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Am J Pathol.* 2010;177:1344-1355.
- Nakatsukasa M, Kawasaki S, Yamasaki K, et al. Two novel mutations of TACSTD2 found in three Japanese gelatinous drop-like corneal dystrophy families with their aberrant subcellular localization. *Mol Vis.* 2011;19:965-970.
  - Paliwal P, Gupta J, Tandon R, et al. Identification and characterization of a novel TACSTD2 mutation in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Mol Vis.* 2010;16:729-739.
  - Ren Z, Lin PY, Klintworth GK, et al. Allelic and locus heterogeneity in autosomal recessive gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Hum Genet* 2002;110:568–577.
  - Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T, et al. Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:420–423.
  - Tsujikawa M. Gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea.* 2012; 31: Suppl 1: S37-S40.
  - Yoshida S, Kumano Y, Yoshida A, et al. Two brothers with gelatinous drop-like dystrophy at different stages of the disease: role of mutational analysis. *Ophthalmol.* 2002;133:830–832.

## **DISTROFIE CORNEALI *TGFBI* EPITELIALI-STROMALIDistrofia Corneale di Reis–Bücklers (RBCD)**

MIM #608470

### **Vecchi nomi Alternativi ed Eponimi**

Distrofia corneale della membrana di Bowman, tipo 1 (CDB 1).  
Distrofia corneale geografica (Weidle).  
Distrofia corneale granulare atipica.  
Distrofia corneale granulare, tipo 3.  
Distrofia della membrana limitante anteriore, tipo 1.  
Variante superficiale della distrofia corneale granulare.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Locus Genetico**

5q31.

### **Gene**

Transforming growth factor beta–induced — *TGFBI*.

### **Esordio**

Infanzia.

### **Segni**

Opacità confluenti, irregolari e grossolane, di aspetto geografico e con densità variabile, che si sviluppano a livello della membrana di Bowman e dello stroma superficiale, inizialmente più centrali e discrete (Fig. 7A) e successivamente estese al

limbus e allo stroma più profondo (Fig. 7B). Può essere facilmente confusa con la distrofia corneale di Thiel–Behnke (TBCD), soprattutto nelle prime due decadi di vita, così come con le varianti a esordio precoce della distrofia corneale reticolare (LCD) con opacizzazione geografica superficiale della membrana di Bowman secondaria a deposizione di amiloide (vedi Introduzione e Tabella 2). Dopo le fasi iniziali, la RBCD mostra opacità diffuse più irregolari con interruzioni chiare, mentre la TBCD presenta macchie multiple con formazione reticolare, in particolare nella regione centrale della cornea.

### Sintomi

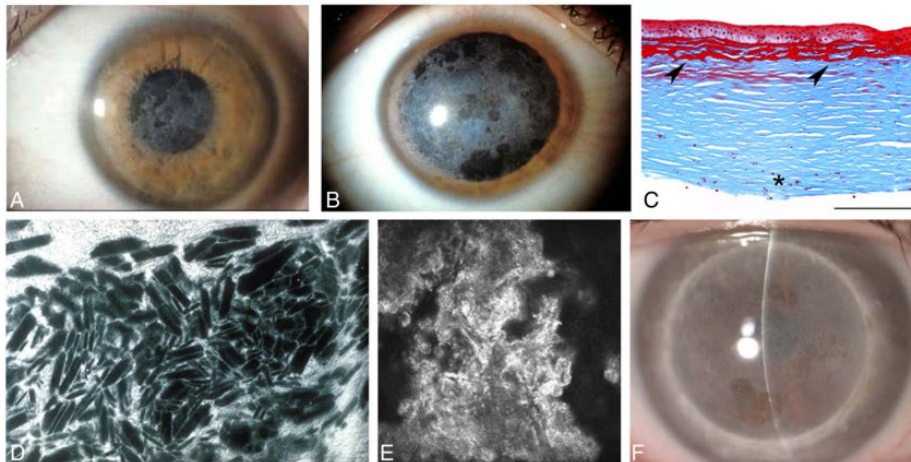
La visione è compromessa fin dall'infanzia. Possono verificarsi erosioni corneali ricorrenti e dolorose per tutta la vita, con esordio nella prima infanzia. Le erosioni possono manifestarsi prima che le opacità corneali siano osservabili.

### Evoluzione

Deterioramento visivo lentamente progressivo. Le erosioni corneali ricorrenti tendono ad attenuarsi nel tempo. Il decorso è simile ma spesso più aggressivo rispetto alla TBCD, sebbene nei singoli casi possa non essere possibile distinguerle. Erosioni multiple possono determinare cicatrizzazione corneale.

### Microscopia Ottica

La membrana di Bowman è sostituita da uno strato continuo di depositi granulari positivi alla colorazione tricromica di Masson (Fig. 7C), che possono estendersi allo stroma subepiteliale. Nei casi avanzati, rari depositi rotondeggianti compaiono nello stroma medio e posteriore.



**FIGURA 7.** Distrofia corneale di Reis–Bücklers (RBCD). A, Opacità confluenti, irregolari, a carta geografica. B, Le opacità a carta geografica si estendono al limbus e allo stroma più profondo in un caso più avanzato. C, Microscopia ottica: la tricromica di Masson colora intensamente di rosso la cheratohialina sotto l'epitelio e tra le lamelle stromali superficiali. Si nota la caratteristica distruzione della membrana di Bowman. Le macchie rosse più profonde (asterisco) sono un artefatto della cheratoplastica lamellare (mutazione R124L *TGFBI*), barra = 200  $\mu$ m. D, Microscopia elettronica: ampia banda di

corpi subepiteliali a forma di bastoncino, disposti in modo irregolare (x3000). E, La microscopia confocale in vivo mostra materiale granulare altamente riflettente senza alcuna ombra all'interno dell'epitelio basale (mutazione R124L *TGFBI*) (400 x 400 µm). F, Depositi recidivanti all'interno del trapianto corneale 15 anni dopo cheratoplastica perforante. Figura 7A da Figura 7A in Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 7B, C, D e E da Figure 7B, C, D e E in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Corpi subepiteliali elettrondensi, a forma di bastoncino o trapezoidale, identici a quelli osservati nella GCD1 (Fig. 7D), sostituiscono la membrana di Bowman e si estendono dal livello delle cellule epiteliali basali allo stroma anteriore e, più raramente, allo stroma profondo. Le cellule epiteliali basali possono contenere vescicole con strutture a bastoncino simili. La microscopia elettronica a trasmissione consente di distinguere in modo definitivo la RBCD dalla TBCD. La RBCD dimostra corpi a bastoncino nella regione della membrana di Bowman, a differenza della TBCD, che mostra fibre arricciate nella regione della membrana di Bowman.

### **Immunoistochimica**

I corpi a bastoncino risultano immunopositivi per la proteina indotta dal transforming growth factor beta (keratoepitelina).

### **Microscopia Confocale**

Depositi distinti sono riscontrabili nell'epitelio e nella membrana di Bowman. I depositi negli strati epiteliali sopra-basali e basali mostrano una riflettività estremamente elevata, costituita da materiale granulare o amorfo di piccole dimensioni, privo di ombre (Fig. 7E). La membrana di Bowman è sostituita da materiale irregolare altamente riflettente, con riflettività superiore rispetto a quella osservata nella TBCD. Depositi fini, diffusi, rotondeggianti o fusiformi possono essere osservati nello stroma anteriore e, più raramente, anche nello stroma posteriore.

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

A livello della membrana di Bowman e dello stroma anteriore è visibile uno strato omogeneo e confluyente di depositi iper-riflettenti, spesso con margine anteriore seghettato. Tale strato è più spesso nella regione centrale (72–132 µm), diventa più sottile nella media periferia e scompare verso il limbo.

### **Categoria**

1.

Nota: I pazienti con RBCD presentano una mutazione R124L del gene *TGFBI*. La RBCD può recidivare nel lembo corneale entro 5–10 anni dopo cheratoplastica lamellare o perforante (Fig. 7F). Il periodo di latenza è più breve dopo cheratectomia lamellare e cheratectomia fototerapeutica con laser a eccimeri (PTK).

## REFERENZE

- Bücklers M. Über eine weitere familiäre Hornhaut-dystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1949;114:386–397.
- Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al.. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology.* 1999;106(8):1490-1497.
- Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology.* 2007;114:69–75.
- Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, et al. Immunohistology of keratoepithelin in corneal stromal dystrophies associated with R124 mutations of the BIGH3 gene. *Curr Eye Res.* 2000;21:891–896.
- Kühle M, Green WR, Völcker HE, et al. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): a light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea.* 1995;14:333–354.
- Liang Q, Pan Z, Sun X, et al. Reis-Bücklers corneal dystrophy: a reappraisal using in vivo and ex vivo imaging techniques. *Ophthalmic Res.* 2014;51(4):187-195.
- Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
- Reis W. Familiäre, fleckige Hornhautentartung. *Dtsch Med Wochenschr.* 1917;43:575.
- Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3286–3292.
- Small KW, Mullen L, Barletta J, et al. Mapping of Reis-Bücklers corneal dystrophy to chromosome 5q. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:384–390.
- Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GO, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet.* 1994;6: 47–51.
- Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:67–75.
- Weidle EG. Klinische und feingewebliche Abgrenzung der Reis-Bücklers'schen Hornhautdystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1989;194:217–226.
- Wittebol-Post D, Pels E. The dystrophy described by Reis and Bücklers. *Ophthalmologica.* 1989;199:1–9.

### **Distrofia Corneale di Thiel–Behnke (TBCD)**

MIM #602082

### **Vecchi Nomi Alternativi ed Eponimi**

Distrofia corneale della membrana di Bowman, tipo II (CDB2).

Distrofia corneale a nido d'ape.

Distrofia della membrana limitante anteriore, tipo II.

Distrofia corneale a fibre arricciate.

Distrofia corneale di Waardenburg–Jonkers.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Locus Genetico**

5q31.

### **Gene**

Transforming growth factor beta–induced — *TGFBI*.

### **Esordio**

Prima infanzia.

### **Segni**

I segni iniziali sono rappresentati da macchie isolate o opacità sparse di forma irregolare a livello della membrana di Bowman, seguite dallo sviluppo di opacità subepiteliali simmetriche “a nido d’ape” (Fig. 8A–C), con tipico risparmio della cornea periferica. Nei pazienti più anziani, le opacità possono progredire verso gli strati stromali più profondi e la periferia corneale. Nelle fasi iniziali o nei singoli casi è difficile distinguerla dalla distrofia corneale di Reis–Bücklers (RBCD).

Alleli rari, che combinano la mutazione R555Q con altre mutazioni di *TGFBI*, determinano varianti di TBCD con opacità atipiche.

### **Sintomi**

Le erosioni corneali ricorrenti possono essere dolorose nella prima e nella seconda decade di vita. Successivamente si sviluppa un progressivo deterioramento visivo. Le erosioni sono meno frequenti e l’esordio della compromissione visiva è più tardivo rispetto alla RBCD.

### **Evoluzione**

Deterioramento visivo lentamente progressivo secondario all’aumento della cicatrizzazione corneale. Le erosioni corneali ricorrenti tendono a ridursi nel tempo. Il decorso è simile ma spesso meno aggressivo rispetto alla RBCD, sebbene nei singoli casi la distinzione possa essere difficile.

### **Microscopia Ottica**

Alternanza di ispessimenti e assottigliamenti irregolari dello strato epiteliale per compensare creste e solchi dello stroma sottostante, con assenza focale della membrana basale epiteliale (Fig. 8D). La membrana di Bowman è sostituita da un panno fibrocellulare superficiale con un caratteristico pattern ondulato “a denti di sega”, patognomonic.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

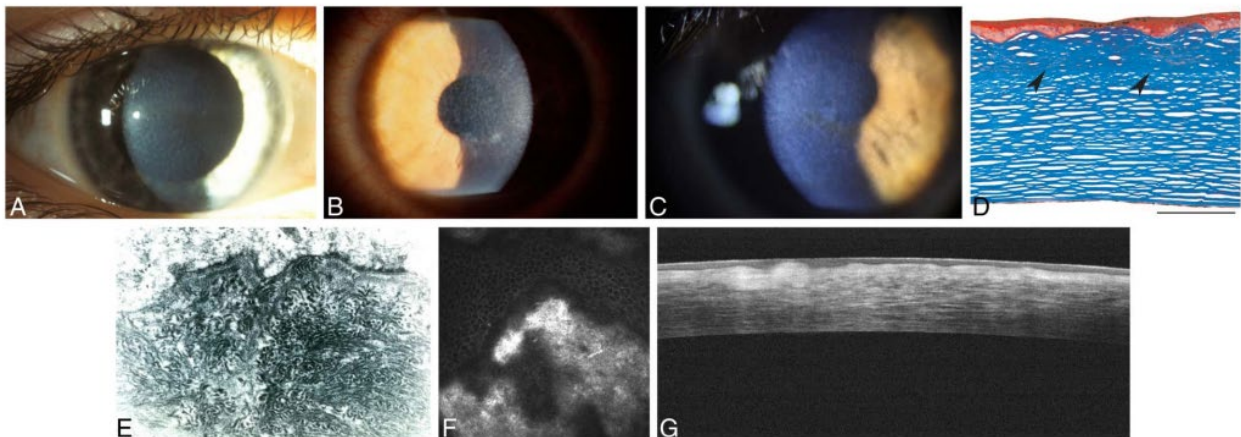
La presenza di fibre collagene arricciate con diametro di 9–15 nm (Fig. 8E) distingue in modo determinante la TBCD dalla RBCD.

## Immunoistochimica

Le fibre arricciate risultano immunopositive per la proteina indotta dal transforming growth factor beta (keratoepitelina).

## Microscopia Confocale

Depositi distinti sono osservabili nell'epitelio e nella membrana di Bowman (Fig. 8F). I depositi nello strato epiteliale basale mostrano riflettività omogenea con margini arrotondati associati a ombre scure. La membrana di Bowman è sostituita da materiale irregolare riflettente, con riflettività inferiore rispetto a quella osservata nella RBCD.



**FIGURA 8.** Distrofia corneale di Thiel–Behnke (TBCD). A, Segni iniziali di lieve aspetto “a nido d’ape”. B, Pattern di opacità “a nido d’ape” intenso nella malattia avanzata (mutazione R555Q *TGFBI*). C, Opacità corneale “a nido d’ape” in un paziente di 42 anni con TBCD confermata geneticamente (mutazione R555Q *TGFBI*). D, Microscopia ottica: variazione di spessore dell’epitelio dovuta a uno strato fibroso subepiteliale anormale ispessito (punte di freccia) che sostituisce la membrana di Bowman e presenta una superficie caratteristica a denti di sega. Tricromica di Masson, barra = 200  $\mu\text{m}$ . E, Microscopia elettronica a trasmissione: filamenti arricciati subepiteliali con spessore di 10 nm (x 50.000). F, La microscopia confocale in vivo mostra materiale anormale iperriflettente con riflettività omogenea, bordi arrotondati e ombre scure all’epitelio basale (400 x 400  $\mu\text{m}$ ). G, OCT del segmento anteriore dello stesso paziente di 42 anni in (C) mostra un pattern a denti di sega del materiale iper-riflettente nella membrana di Bowman. Figure 8A, B, C, D, E, F e G da Figures 8A, B, Ci, D, E, F e Cii in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)

La presenza di materiale iper-riflettente prominente a livello della membrana di Bowman, che si estende nell’epitelio con un caratteristico pattern a denti di sega, rappresenta un elemento chiave per distinguere la TBCD dalla RBCD (Fig. 8G).

## Categoria

1. Nota: I pazienti con TBCD presentano una mutazione R555Q del gene *TGFBI*. L'anomalia corneale associata al cromosoma 10q23-q24, precedentemente interpretata come variante di TBCD, è attualmente classificata come distrofia epiteliale da erosioni ricorrenti (ERED) associata alla variante c.3156C>T del gene *COL17A1*.

#### REFERENZE

- Chen YJ, Chen JT, Lu DW, et al. In vivo corneal confocal microscopic findings and gene analysis of three patients with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:262-264.
- Cho KJ, Mok JW, Na KS, et al. TGFBI gene mutations in a Korean population with corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2012;18:2012-2021.
- Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies). *Ophthalmology*. 2007;114:69-75.
- Kùchle M, Green WR, Völcker HE, et al. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): a light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea*. 1995;14:333-354.
- Lin BR, Le DJ, Chen Y et al. Whole exome sequencing and segregation analysis confirms that a mutation in COL17A1 is the cause of epithelial recurrent erosion dystrophy in a large dominant pedigree previously mapped to chromosome 10q23-q24. *PLoS One*. 2016;11:1-10.
- Lohse E, Stock EL, Jones JC, et al. Reis-Bücklers' corneal dystrophy. Immunofluorescent and electron microscopic studies. *Cornea*. 1989;8:200-209.
- Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997;15:247-251.
- Niel-Buttschi F, Kantelip B, Iwaszkiewicz J, et al. Genotype-phenotype correlations of TGFBI p.Leu509Pro, p.Leu509Arg, p.Val613Gly, and the allelic association of p.Met502Val-p.Arg555Gln mutations. *Mol Vis*. 2011;17:1192-1202.
- Nowińska AK, Wylegala E, Janiszewska DA, et al. Genotype-phenotype correlation of TGFBI corneal dystrophies in Polish patients. *Mol Vis*. 2011;17:2333-2342.
- Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL, et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3286-3292.
- Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, et al. Immunolocalization of beta igh3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:67-75.
- Thiel HJ, Behnke H. Eine bisher unbekannte subepitheliale hereditäre Hornhautdystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1967;150:862-874.
- Vajzovic LM, Karp CL, Haft P, et al. Ultra high-resolution anterior segment optical coherence tomography in the evaluation of anterior corneal dystrophies and degenerations. *Ophthalmology*. 2011;118:1291-1296.

- Weidle EG. Die wabenförmige Hornhautdystrophie (Thiel-Behnke) Neubewertung und Abgrenzung gegenüber der Reis-Bücklerschen Hornhautdystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1999;214:125–135.
- Wittebol-Post D, Van Schooneveld MJ, Pels E. The corneal dystrophy of Waardenburg and Jonkers. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1989;10:249–255.

### **Distrofie Corneali Reticolare (LCDs)**

MIM #122200 (LCD classica), MIM #608471 (varianti della LCD).

### **Vecchi nomi Alternativi ed Eponimi**

LCD classica  
 LCD, tipo 1.  
 Biber–Haab–Dimmer.

### **Varianti della LCD**

LCD tipo III.  
 LCD tipo IIIA.  
 LCD tipo I/IIIA.  
 LCD tipo IV.  
 LCDi.  
 LCD atipica.  
 LCD profonda.  
 Amiloidosi corneale polimorfa.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Locus Genetico**

5q31.

### **Gene**

#### **LCD classica**

Transforming growth factor beta–induced — *TGFBI* (mutazione R124C).

#### **Varianti della LCD**

Transforming growth factor beta–induced — *TGFBI* (mutazioni diverse da R124C) (Tabella 2).

### **Esordio**

#### **LCD classica**

Precoce (prima–seconda decade di vita).

#### **Varianti della LCD**

Possono presentare un esordio similmente precoce (prima–seconda decade di vita), intermedio (terza–quarta decade di vita) o tardivo (quinta–nona decade di vita) rispetto alla LCD classica (Tabella 2).

## Segni

### LCD classica

I primi segni sono opacità centrali, superficiali, a macchia, che solitamente compaiono entro la fine della prima decade di vita (Fig. 9A). In retroilluminazione sono visibili alcune linee a reticolo isolate, sottili e periferiche negli strati più profondi (Fig. 9B). Contestualmente, sono evidenti sottili linee ramificate rifrangenti e/o puntini ovoidali biancastri subepiteliali. Queste linee iniziano centralmente e più superficialmente, quindi si estendono centrifugamente e in profondità, risparmiando tuttavia lo stroma periferico estremo. La membrana di Descemet e l'endotelio non sono coinvolti (Fig. 9C, D). Una foschia diffusa subepiteliale "a vetro smerigliato" della cornea centrale e paracentrale si sviluppa contemporaneamente alle linee a reticolo centrali e paracentrali e progredisce successivamente (Fig. 9C), accompagnata da erosioni epiteliali ricorrenti. La progressione della foschia centrale diffusa nella seconda–terza decade di vita può oscurare la visualizzazione delle linee a reticolo e ridurre la visione al punto da rendere necessario un intervento chirurgico. È frequente un coinvolgimento corneale asimmetrico e sono stati descritti casi di coinvolgimento unilaterale.

### Varianti della LCD

Almeno 5 principali fenotipi di LCD variante possono essere distinti in base all'aspetto e alla profondità dei depositi amiloidi (Fig. 10A–K; vedi anche Introduzione per una descrizione più dettagliata). Come nella LCD classica, può esservi variabilità fenotipica tra i due occhi e tra pazienti portatori della stessa variante patogenetica di *TGFBI*. Esistono anche fenotipi sovrapposti, nei quali le linee a reticolo e i depositi granulari sono biancastri e contengono sia amiloide sia cheratoalina colorabile con tricromica di Masson in rosso. Nei casi tardivi può risultare impossibile determinare il fenotipo a causa della cicatrizzazione stromale anteriore. La Tabella 2 elenca le varianti pubblicate, includendo mutazione, età di esordio, descrizioni fenotipiche riportate, Paesi con casi descritti e codice PMID per articoli clinici e sperimentali.

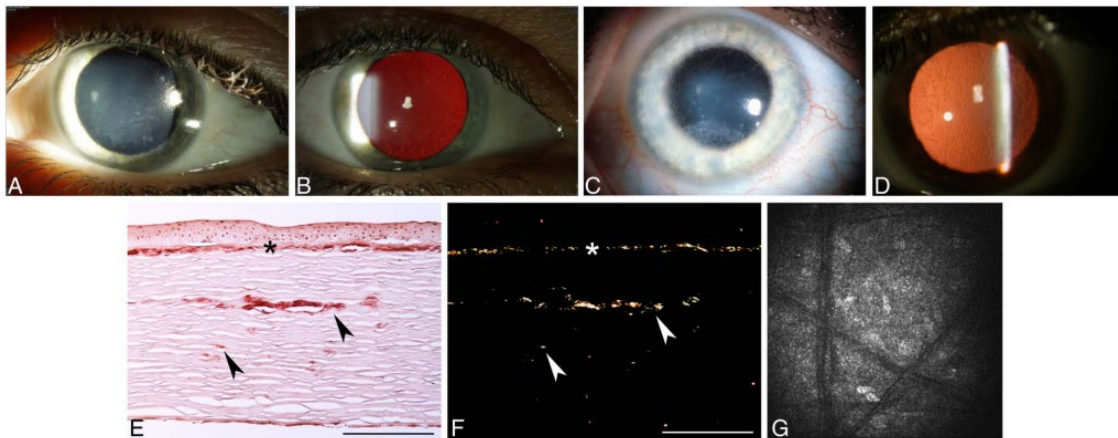


FIGURA 9. Distrofia corneale reticolare classica (classic LCD). Illuminazione diretta (A) e retroilluminazione (B) in una distrofia corneale reticolare precoce con alterazioni puntiformi e sottili linee reticolari (mutazione R124C *TGFBI*). C, Opacità subepiteliale a vetro smerigliato della cornea centrale e inferiore e linee reticolari diffuse nella LCD avanzata (mutazione R124C *TGFBI*). D, Alterazioni puntiformi e linee reticolari

paracentralmente in retroilluminazione (mutazione R124C *TGFBI*). E, Microscopia ottica: il rosso Congo colora in modo marcato uno strato continuo di amiloide (asterisco) che sottende e distrugge parzialmente la membrana di Bowman e depositi intrastromali di amiloide (punte di freccia) corrispondenti alle linee a reticolo (mutazione R124C *TGFBI*). F, Microscopia ottica: la stessa sezione osservata con luce polarizzata conferma che i depositi sono birifrangenti e dicroici rosso-verdi, quindi amiloide, barra = 200 µm. G, La microscopia confocale in vivo mostra filamenti corrispondenti alle linee a reticolo nello stroma (400 · 400 µm). Figura 9D da Figura 10A in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1-S42. Figure 9A, B, C, E, F e G da Figure 9A, B, C, E, F e G in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## **Sintomi**

### **LCD classica**

Fastidio oculare, dolore e compromissione visiva, talvolta già nella prima decade di vita, secondari a frequenti episodi di erosioni epiteliali ricorrenti. Il deterioramento visivo si manifesta generalmente entro la quarta decade di vita.

### **Varianti di LCD**

Il fastidio oculare può essere presente o assente, a seconda della profondità dei depositi. Può variare da dolore severo nei casi con deposizione amiloide anteriore a dolore minimo o assente nei casi con depositi prevalentemente profondi. Anche il grado di compromissione visiva varia significativamente: da precoce e marcato nelle varianti a esordio precoce a tardivo e lieve o addirittura visione normale nelle varianti a esordio tardivo (spesso riscontrate incidentalmente all'esame con lampada a fessura).

## **Decorso**

### **LCD classica**

Progressivo, spesso con marcata riduzione visiva entro la quarta decade di vita.

### **Varianti di LCD**

Progressivo ma generalmente molto più lento, con esordio più tardivo dei sintomi e diagnosi più tardiva.

## **Microscopia Ottica**

### **LCD Classica**

Materiale amiloide eosinofilo si accumula tra la membrana basale epiteliale e la membrana di Bowman. La deposizione stromale di amiloide distorce l'architettura delle lamelle corneali. Con l'età si sviluppano atrofia e disorganizzazione epiteliale, degenerazione delle cellule epiteliali basali, assottigliamento focale e successivamente assenza della membrana di Bowman. I depositi amiloidi sono positivi alla colorazione con rosso Congo (Fig. 9E) e mostrano birifrangenza (Fig. 9F) e dicroismo rosso-verde alla luce polarizzata (Fig. 9F). I depositi mostrano inoltre metacromasia con violetto di cristallo e fluorescenza con tioflavina T.

## **Varianti di LCD**

Reperti simili, ma dipendenti dalla profondità, estensione e dimensioni dei depositi di amiloide. Depositi più voluminosi possono indurre una reazione cicatriziale stromale focale. Depositi posteriori possono indentare la membrana di Descemet. Oltre all'amiloide, può essere presente una modesta deposizione di cheratoialina (talvolta osservata anche nella LCD classica).

## **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Masse extracellulari di fibrille sottili, elettrondense, disposte casualmente, di diametro uniforme pari a 8–10 nm, sono caratteristiche della proteina amiloide. Nelle aree di deposizione amiloide sono presenti meno cheratociti; alcuni risultano degenerati con vacuolizzazione citoplasmatica, mentre altri appaiono metabolicamente attivi. La membrana di Descemet e l'endotelio risultano normali.

## **Microscopia Confocale**

Strutture lineari e ramificate (Fig. 9G) o altre forme di depositi stromali con riflettività variabile e margini poco definiti.

## **Categoria**

### **Genotipo e Nomenclatura delle Varianti**

Per garantire coerenza nella reportistica e facilitare le ricerche bibliografiche, da questo punto in avanti IC3D raccomanda di riferirsi alla specifica variante patogenetica, quando nota, aggiungendo la mutazione utilizzando le abbreviazioni aminoacidiche a 1 lettera (ad esempio, LCD-H626R deriva dalla mutazione missenso His626Arg; la precedente LCD tipo IV con variante L527R può essere indicata come LCD-L527R).

In questa classificazione, la LCD classica è definita come LCD-R124C. Questa mutazione è stata rilevata in ogni Paese che ha riportato pazienti genotipizzati con LCD in 5 continenti, mentre le varianti di LCD sono geograficamente più ristrette, suggerendo mutazioni fondatrici (vedi Introduzione); alcune sono state riportate solo in singole famiglie. La variante di LCD più comune è LCD-H626R, riportata in oltre 10 Paesi distribuiti su 3 continenti.

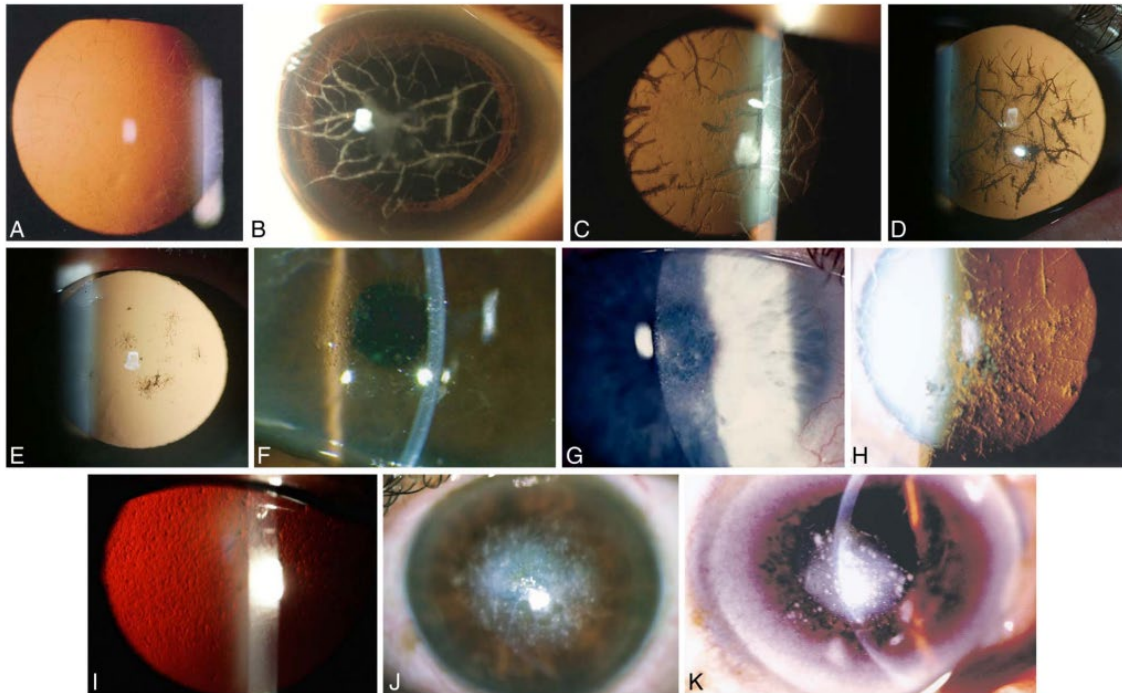
La maggior parte delle varianti di LCD deriva da mutazioni puntiformi, ma sono state riportate anche brevi delezioni e inserzioni, così come mutazioni eterozigoti composte, nel qual caso la seconda mutazione può o meno alterare il fenotipo.

### **Amiloidosi sistemica con reperti corneali: Amiloidosi corneale a reticolo**

L'amiloidosi sistemica con linee a reticolo corneali derivate dalla gelsolina è correttamente definita come amiloidosi familiare di tipo finlandese o tipo gelsolina. Eponimicamente, è nota come sindrome di Meretoja (Fig. 11A). Il termine precedente, distrofia corneale reticolare tipo 2 (LCD2), è improprio, poiché questa condizione non è una distrofia corneale ma una malattia sistemica con manifestazioni corneali. Più recentemente, i reperti corneali sono stati definiti amiloidosi corneale a reticolo per distinguere questa patologia sistemica con coinvolgimento corneale dalle vere distrofie corneali.

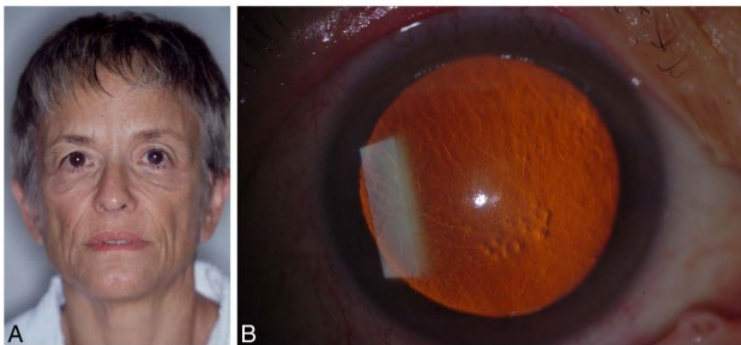
Una caratteristica clinica aggiuntiva importante è la riduzione o assenza della sensibilità corneale, tale per cui la cheratopatia neurotrofica risultante è soggetta a

erosioni epiteliali e difetti persistenti. Ciò comporta un rischio significativo di problemi di guarigione della superficie corneale dopo cheratoplastica.



**FIGURA 10.** Varianti della distrofia corneale reticolare (LCD). Cinque fenotipi principali. A, Fenotipo variante di LCD condivide l'esordio precoce e le sottili linee reticolari della LCD classica in un bambino di 7 anni (mutazione LCD-L569R *TGFBI*). B, Fenotipo variante di LCD a esordio intermedio, talvolta tardivo, che mostra linee reticolari spesse, cordoniformi e più prominenti rispetto alla LCD classica, osservate in illuminazione diretta (B) e retroilluminazione (C) in un paziente di 50 anni (mutazione LCD-T621P *TGFBI*). D ed E, Stesso fenotipo di (B e C) ma con progressione asimmetrica tra i due occhi di un paziente (mutazione LCD-H626R *TGFBI*, la seconda variante di LCD più comune e geograficamente diffusa). F, Fenotipo variante di LCD a esordio tardivo con depositi di amiloide localizzati principalmente nello stroma profondo, senza causare erosioni corneali, e linee a reticolo rare o poco evidenti in un paziente di 85 anni (mutazione LCD-R496W *TGFBI*). G, Fenotipo variante di LCD superficiale a esordio intermedio in cui l'amiloide è principalmente depositata a livello della membrana di Bowman, con pattern a carta geografica che può essere erroneamente diagnosticato come EBMD, RBCD o TBCD, e linee a reticolo rare o indistinte in un paziente di 40 anni (mutazione LCD-H626P *TGFBI*). H, Fenotipo variante di LCD a esordio intermedio-tardivo con depositi di amiloide principalmente puntiformi e a virgola, con variazioni di forma e profondità, e linee reticolari in un paziente di 74 anni (mutazione LCD-L527R *TGFBI*). I, Stesso fenotipo di (H) ma con linee reticolari rare e indistinte in un paziente di 65 anni (mutazione LCD-L565P *TGFBI*). J e K, Stesso fenotipo di (H e I) in fase avanzata con opacizzazione della cornea centrale dovuta a depositi bianchi più granulari in pazienti di 60 e 82 anni (mutazioni LCD-L527R *TGFBI* e LCD-A546D *TGFBI*, rispettivamente).

Figura 10A riprodotta da Figura 2C in Warren JF, Abbott RL, Yoon MK, et al. A new mutation (Leu569Arg) within exon 13 of the *TGFBI* (*BIGH3*) gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:872–878, con permesso di Elsevier. Figure 10B e C utilizzate con permesso di Slack, Inc. da Figure A(a) e A(b) in Lee J, Ji YW, Park SY, et al. Delayed onset of lattice corneal dystrophy Type IIIA due to a novel T621P mutation in *TGFBI*. *J Refract Surg.* 2016;32:356; permesso concesso tramite Copyright Clearance Center, Inc. Figure 10D e E riprodotte da Figure 1A e B in Zenteno JC, Correa-Gomez-V, Santacruz-Valdez C, et al. Clinical and genetic features of *TGFBI*-linked corneal dystrophies in Mexican population: description of novel mutations and novel genotype–phenotype correlations. *Exp Eye Res.* 2009;89:172–177, con permesso di Elsevier. Figura 10F riprodotta da Figura 1B in Kawasaki S, Yagi H, Yamasaki K, et al. A novel mutation of the *TGFBI* gene causing a lattice corneal dystrophy with deep stromal involvement. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:150–151, con permesso di BMJ Publishing Group Ltd. Figura 10G da Figura 1A in Liskova P, Klintworth GK, Bowling BL, et al. Phenotype associated with the H626P mutation and other changes in the *TGFBI* gene in Czech families. *Ophthalmic Res.* 2008;40:105–108. Copyright 2008 Karger Publishers, Basel, Switzerland. Figure 10H e K da Figure 1A e 3A in Hirano K, Hotta Y, Nakamura M, et al. Late-onset form of lattice corneal dystrophy caused by Leu527Arg mutation of the *TGFBI* gene. *Cornea.* 2001;20:525–529. Figura 10I da Figura 1B in Ołdak M, Szaflik JP, Ścieżyńska A, et al. Late-onset lattice corneal dystrophy without typical lattice lines caused by a novel mutation in the *TGFBI* gene. *Cornea.* 2014;33:294–299. Figura 10J da Figura 3A in Irusteta L, Ramírez-Miranda A, Navas-Pérez A, et al. Detailed phenotypic description of stromal corneal dystrophy in a large pedigree carrying the uncommon *TGFBI* p.Ala546Asp pathogenic variant. *Ophthalmic Genet.* 2022;43:589–593. Riprodotto con permesso di Taylor & Francis Ltd.



**FIGURA 11.** Amiloidosi sistemica con reperti corneali (sindrome di Meretoja). A, Facies lassamente ipomobile a “maschera” conseguente a paralisi del VII nervo cranico. B, Le linee reticolari sono meno numerose rispetto alla LCD classica e alle sue varianti, iniziano perifericamente e si estendono centralmente. Figure 11A e B da Figure 11A e B in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea.* 2015;34:117–159.

### Segni nell’Amiloidosi Sistemica con Reperti Corneali

All'esame con lampada a fessura, la sindrome di Meretoja presenta un numero inferiore di linee a reticolo rispetto alla LCD classica. Le linee a reticolo sono più dense in periferia rispetto alla cornea centrale (Fig. 11B). Ciò determina tipicamente un'opacizzazione corneale centrale più tardiva e meno densa e una migliore acuità visiva per un periodo più prolungato rispetto alla LCD classica.

#### REFERENZE

- Aldave AJ, Yellore VS, Sonmez B, et al. A novel variant of combined granular-lattice corneal dystrophy associated with the Met619Lys mutation in the TGFBI gene. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:371-377.
- Biber H. Ueber einige seltene Hornhautrekrankungen: IV. Die oberflächliche gittrige Keratitis [Inaugural dissertation]. Zurich;1890.
- Chiou AG, Beuermann RW, Kaufman SC, et al. Confocal microscopy in lattice corneal dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237:697-701.
- Dighiero P, Drunat S, Ellies P, et al. A new mutation (A546T) of the big-h3 gene responsible for a French lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:248-251.
- Dighiero P, Niel F, Ellies P, et al. Histologic phenotype-genotype correlation of corneal dystrophies associated with eight distinct mutations in the TGFBI gene. *Ophthalmology.* 2001;108:818-823.
- Eifrig DE Jr, Afshari NA, Buchanan HW 4th, et al. Polymorphic corneal amyloidosis: a disorder due to a novel mutation in the transforming growth factor beta-induced (BIGH3) gene. *Ophthalmology.* 2004;111(6):1108-1114.
- Ellies P, Renard G, Valleix S, et al. Clinical outcome of eight BIGH3-linked corneal dystrophies. *Ophthalmology.* 2002;109:793-797.
- Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. A new L527R mutation of the beta IGH3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet.* 1998;103:286-289.
- Fukuoka H, Kawasaki S, Yamasaki K, et al. Lattice corneal dystrophy type IV (p.Leu527Arg) is caused by a founder mutation of the TGFBI gene in a single Japanese ancestor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4523-4530.
- Funayama T, Mashima Y, Kawashima M, et al. Lattice corneal dystrophy type III in patients with a homozygous L527R mutation in the TGFBI gene. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:62-64.
- Gruenauer-Kloevekorn C, Clausen I, Weidle E, et al. TGFBI (BIGH3) gene mutations in German families: two novel mutations associated with unique clinical and histopathological findings. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:932-937.
- Hida T, Proia AD, Kigasawa K, et al. Histopathologic and immunochemical features of lattice corneal dystrophy type III. *Am J Ophthalmol.* 1987;104:249-254.
- Hirano K, Hotta Y, Nakamura M, et al. Late-onset form of lattice corneal dystrophy caused by Leu527Arg mutation of the TGFBI gene. *Cornea.* 2001;20:525-529.
- Hotta Y, Fujiki K, Ono K, et al. Arg124Cys mutation of the betaig-h3 gene in a Japanese family with lattice corneal dystrophy type I. *Jpn J Ophthalmol.* 1998;42:450-455.

- Irusteta L, Ramírez-Miranda A, Navas-Pérez A, et al. Detailed phenotypic description of stromal corneal dystrophy in a large pedigree carrying the uncommon TGFBI p.Ala546Asp pathogenic variant. *Ophthalmic Genet.* 2022;43:589-593.
- Jaakkola AM, Kivelä TT. Clinical and histopathologic characteristics and template of the TGFBI p.(His626Arg) missense variant lattice corneal dystrophy. *Cornea.* 2023 Feb 10. doi: 10.1097/ICO.0000000000003247 (online ahead of print).
- Kannabiran C, Klintworth GK. TGFBI gene mutations in corneal dystrophies. *Hum Mutat.* 2006;27:615–625.
- Kawamoto K, Morishige N, Yamada N, et al. Delayed corneal epithelial wound healing after penetrating keratoplasty in individuals with lattice corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:173–174.
- Kawasaki S, Yagi H, Yamasaki K, et al. A novel mutation of the TGFBI gene causing a lattice corneal dystrophy with deep stromal involvement. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:150-151.
- Kim J, Lee KA, Kim EK, et al.. A Korean patient with lattice corneal dystrophy type IV with Leu527Arg mutation in the TGFBI gene. *Korean J Ophthalmol.* 2014;28:83-85.
- Klintworth GK, Bao W, Afshari NA, et al. Two mutations in the TGFBI (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1382–1388.
- Lee J, Ji YW, Park SY, et al. Delayed onset of lattice corneal dystrophy type IIIA due to a novel T621P mutation in TGFBI. *J Refract Surg.* 2016;32:356.
- Liskova P, Klintworth GK, Bowling BL, et al. Phenotype associated with the H626P mutation and other changes in the TGFBI gene in Czech families. *Ophthalmic Res.* 2008;40:105-108.
- Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, et al. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:949–954.
- Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
- Nakagawa AS, Fujiki K, Enomoto Y, et al. Case of late onset and isolated lattice corneal dystrophy with Asn544Ser (N544S) mutation of transforming growth factor beta-induced (TGFBI, BIGH3) gene. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2004;108:618–620.
- Ołdak M, Szaflik JP, Ścieżyńska A, et al. Late-onset lattice corneal dystrophy without typical lattice lines caused by a novel mutation in the TGFBI gene. *Cornea.* 2014;33:294-299.
- Schmitt-Bernard CF, Guittard C, Arnaud B, et al. BIGH3 exon 14 mutations lead to intermediate type I/IIIA of lattice corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1302–1308.
- Seitz B, Weidle E, Naumann GOH. Einseitige gittrige stromale Hornhautdystrophie Typ III (Hida). *Klin Monbl Augenheilkd.* 1993;203:279–285.
- Snead DR, Mathews BN. Differences in amyloid deposition in primary and recurrent corneal lattice dystrophy type 1. *Cornea.* 2002;21:308–311.

- Starck T, Kenyon KR, Hanninen LA, et al. Clinical and histopathologic studies of two families with lattice corneal dystrophy and familial systemic amyloidosis (Meretoja syndrome). *Ophthalmology* 1991;98:1197-1206.
- Stewart H, Black GCM, Donnai D, et al. A mutation within exon 14 of the TGFBI (BIGH3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric, late-onset form of lattice corneal dystrophy. *Ophthalmology*.1999;106:964–970.
- Stix B, Leber M, Bingemer P, et al. Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing C-terminal fragments of keratoepithelin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1133–1139.
- Tian X, Fujiki K, Wang W, et al. Novel mutation (V505D) of the TGFBI gene found in a Chinese family with lattice corneal dystrophy, type I. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49:84–88.
- Tsujikawa K, Tsujikawa M, Yamamoto S, et al. Allelic homogeneity due to a founder mutation in Japanese patients with lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Med Genet*. 2002;113:20–22.
- Warren JF, Abbott RL, Yoon MK, et al. A new mutation (Leu569Arg) within exon 13 of the TGFBI (BIGH3) gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:872-878.
- Wheeldon CE, de Karolyi BH, Patel DV, et al. A novel phenotype-genotype relationship with a TGFBI exon 14 mutation in a pedigree with a unique corneal dystrophy of Bowman's layer. *Mol Vis*. 2008;14:1503-1512.
- Yamada N, Chikama TI, Morishige N, et al. Homozygous mutation (L527R) of TGFBI in an individual with lattice corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:771–773.
- Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. A kerato-epithelin (big-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:719–722.
- Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. The spectrum of beta ig-h3 gene mutations in Japanese patients with corneal dystrophy. *Cornea*. 2000;19(3 suppl):S21–S23.
- Zenteno JC, Correa-Gomez V, Santacruz-Valdez C, et al. Clinical and genetic features of TGFBI-linked corneal dystrophies in Mexican population: description of novel mutations and novel genotype-phenotype correlations. *Exp Eye Res*. 2009;89:172-177.

**Distrofia Corneale Granulare, Tipo 1  
(Classica) (GCD1)**

MIM #121900

**Vecchi Nomi Alternativi ed Eponimi**

Distrofia corneale di Groenouw tipo 1.

**Ereditarietà**

Autosomica dominante.

**Locus genetico**

5q31.

### **Gene**

Transforming growth factor beta-induced — *TGFBI* (tipicamente mutazione R555W).

### **Esordio**

Infanzia, anche già all'età di 2 anni.

### **Segni**

Nei bambini si sviluppa un pattern a vortice (Fig. 12A) di granuli molto piccoli, brunastro, disposti in forma di linee, localizzati superficialmente alla membrana di Bowman. Con l'aumentare dell'età, compaiono granuli ben definiti e discreti, di colore grigio-biancastro all'illuminazione diretta, con stroma interposto chiaro. I granuli aumentano di dimensioni e numero e possono confluire, determinando un aspetto a fiocco di neve (Fig. 12B, C). In retroilluminazione (Fig. 12D), questi granuli sono costituiti da puntini estremamente piccoli e translucidi, con aspetto di vacuoli, schegge vitree o briciole di pane frantumate. Le opacità possono coinvolgere lo stroma più periferico ma non si estendono fino al limbus. In età più avanzata, i granuli si estendono nello stroma più profondo avvicinandosi alla membrana di Descemet. I soggetti omozigoti presentano manifestazioni più gravi.

### **Sintomi**

Abbagliamento e fotofobia sono sintomi precoci. L'acuità visiva diminuisce con la progressione dell'opacizzazione legata all'età. Possono verificarsi erosioni corneali ricorrenti associate a dolore. I casi omozigoti presentano sintomatologia più severa.

### **Decorso**

Con la progressione della malattia, le opacità diventano più confluenti, in particolare nella cornea superficiale, e riducono l'acuità visiva entro la quinta decade di vita. L'osservazione seriale dimostra, sia nella GCD1 sia nella GCD2, che la perdita dei granuli dopo erosioni epiteliali può determinare una chiarificazione stromale. I pattern di recidiva sono altamente variabili, con recidive osservabili anche già a 1 anno dall'intervento chirurgico. I depositi ricorrenti di GCD1 si localizzano tipicamente in aree subepiteliali superficiali (Fig. 12E), all'interfaccia profonda tra innesto e ospite (Fig. 12F) o lungo i tracciati delle suture (Fig. 12G).

### **Microscopia Ottica**

Depositi stromali multipli possono estendersi dall'epitelio profondo fino alla membrana di Descemet. Le opacità da cheratoialina si colorano con la tricromica di Masson (Fig. 12H).

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

I depositi densi, a forma di bastoncino, sono simili per aspetto a quelli osservati nella RBCD.

## Immunoistochimica

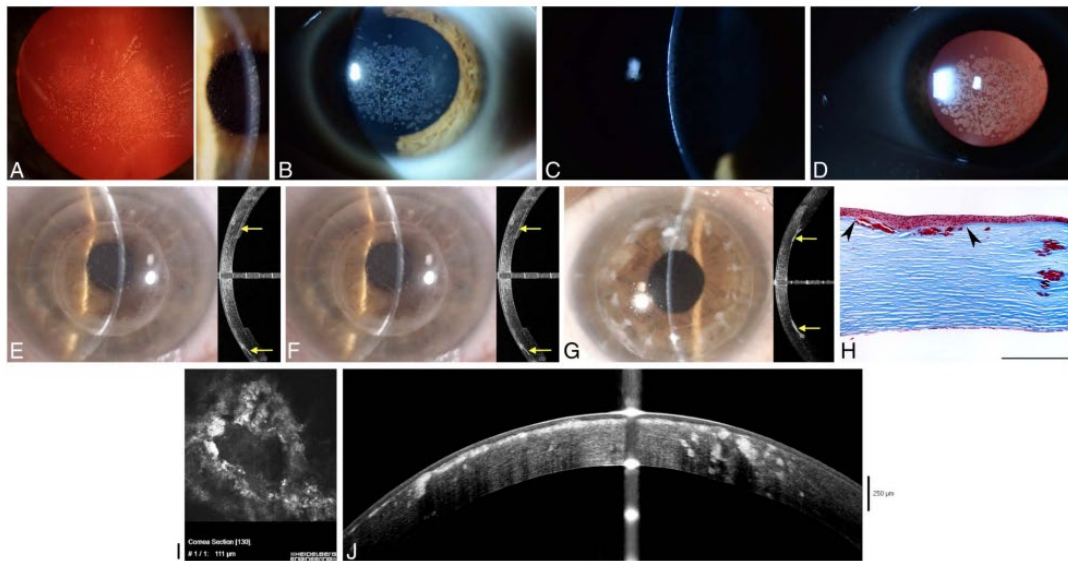
I depositi anomali reagiscono con anticorpi diretti contro la proteina indotta dal transforming growth factor beta (keratoepitelina).

## Microscopia Confocale

Opacità iper-riflettenti anomale con forma a fiocco di neve e trapezoidale (Fig. 12I).

## Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)

Opacità iper-riflettenti multiple nello stroma, corrispondenti ai depositi, con margini ben definiti. I depositi possono essere localizzati in tutto lo spessore stromale, dall'epitelio profondo fino alla membrana di Descemet (Fig. 12J).



**FIGURA 12.** Distrofia corneale granulare, tipo 1 (GCD1). A, In un bambino, si presentano evidenti opacità subepiteliali iniziali verticillate in retroilluminazione e illuminazione diretta. Con (B) illuminazione diretta completa, (C) illuminazione con fessura e (D) retroilluminazione, i depositi stromali a “fiocco di neve” sono sia discreti sia confluenti e distribuiti assialmente all’interno dello stroma chiaro interposto. E, Dopo PTK, si osserva la ricomparsa dei depositi di GCD1 (freccie) nell’area subepiteliale mediante lampada a fessura e OCT. F e G, Dopo DALK, si osserva la ricomparsa dei depositi di GCD1 (freccie) (F) centralmente nell’interfaccia profonda posteriore innestospite (freccie) o (G) perifericamente lungo i tracciati delle suture (freccie) mediante lampada a fessura e OCT. H, Microscopia ottica: colorazione tricromica di Masson evidenzia depositi di cheratohialina a tutto spessore nello stroma corneale (mutazione R555W *TGFBI*, barra = 240 µm). I, La microscopia confocale in vivo (400 x 400 µm) mostra opacità iperriflettenti anomale a forma di fiocco di neve e trapezoidale nello stroma. J, SD-OCT mostra multipli depositi stromali iperriflettenti, con bordi ben definiti, localizzati dallo strato epiteliale profondo fino alla membrana di Descemet, in un paziente maschio di 32 anni con GCD1.

Figure 12A e H da Figure 12A e E in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## Categoria

1.

Nota: I pazienti con GCD1 presentano tipicamente una mutazione R555W del gene *TGFBI*. Sono state riportate varianti di GCD associate ad altre mutazioni di *TGFBI*, come R124S, che mostrano segni e sintomi più gravi con esordio più precoce rispetto alla GCD1 classica.

## REFERENZE

- Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophien. *Klin Monbl Augen-heilkd.* 1938;Beiheft 3:1–135.
- Eiberg E, Møller HU, Berendt I, et al. Assignment of granular corneal dystrophy Groenouw type I (CDGG1) to Chromosome 5q. *Eur J Hum Genet.* 1994;2:132–138.
- Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd.* 1890;21:281–289.
- Han KE, Choi SI, Kim TI et al. Pathogenesis and treatments of TGFBI corneal dystrophies. *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:67-88.
- Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:394–410.
- Matsuo N, Fujiwara H, Ofuchi Y. Electron and light microscopic observations of a case of Groenouw' s nodular corneal dystrophy. *Folia Ophthalmol Jpn.* 1967;18:436–447.
- Møller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. Clinical and genetic aspects. *Acta Ophthalmol.* 1991;69 (suppl 198):1–40.
- Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997;15:247–251.
- Seitz B, Behrens A, Langenbacher A, et al: Morphometric analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy — histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2004;23:380–385.
- Stone E M, Mathers WD, Rosenwasser GOD, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet.* 1994;6: 47–51.
- Weidle EG, Lisch W. Die verschiedenen trübungsformen der bröckeligen hornhaut dystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1984;185:167–173.
- Wittebol-Post D, van der Want JJJ, van Bijsterveld OP. Granular dystrophy of the cornea (Groenouw's type I). *Ophthalmologica.* 1987;195:169–177.

## Distrofia Corneale Granulare, Tipo 2 (GCD2)

MIM #607541

## Vecchi Nomi Alternativi ed Eponimi

Distrofia di Avellino.

Distrofia combinata granulare e reticolare.

Nota: per quasi un secolo, questa entità è stata considerata una variante lieve della GCD (Groenouw tipo I). Bücklers, già nel 1938, descrisse e illustrò una grande famiglia con questo fenotipo. Cinquant'anni dopo, Weidle pubblicò gli stessi pazienti e suddivise

la distrofia granulare in base a sottili differenze cliniche. Nel 1988, Folberg et al descrissero l'istopatologia dei depositi sia di amiloide sia di cheratoialina in questi pazienti. Nel 1992, i reperti clinici di questi pazienti furono pubblicati e denominati distrofia corneale di Avellino (dalla città Italiana da cui proveniva il pedigree inizialmente descritto). Il termine Avellino è entrato nell'uso comune, ma oggi è considerato obsoleto a causa della distribuzione globale della distrofia. Altri hanno utilizzato il termine distrofia combinata granulare e reticolare; tuttavia, sebbene l'amiloide sia depositata sia nella GCD2 sia nelle LCD, le linee nella GCD2 hanno un aspetto differente e raramente si incrociano in una configurazione a reticolo, mentre le linee nelle LCD si incrociano formando la tipica configurazione a reticolo.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Locus genetico**

5q31.

### **Gene**

Transforming growth factor beta-induced — *TGFBI*.

### **Esordio**

I pazienti omozigoti presentano un esordio più precoce, con distrofia diagnosticata già a 18 mesi di età, rispetto agli eterozigoti, nei quali la diagnosi può avvenire già a 8 anni. La maggior parte dei casi di GCD2 viene diagnosticata durante l'adolescenza o nella prima età adulta.

### **Segni**

Negli eterozigoti, i segni iniziali sono rappresentati da piccole punteggiature biancastre stromali superficiali, poco evidenti (Fig. 13A), che tipicamente sviluppano piccole propaggini a raggiera o spine. Alcuni possono disporsi linearmente come una collana di perle. Successivamente, tutti gli occhi mostrano chiazze superficiali biancastre e rotonde con zona centrale trasparente fino ad assumere un aspetto discoide o ad anello. La maggior parte dei pazienti sviluppa inoltre depositi appuntiti nello stroma anteriore o medio (Fig. 13B), con forma a stella, ghiacciolo o ragno (i) e parzialmente translucidi in retroilluminazione (ii). Possono essere presenti anche depositi completamente translucidi, brevi, lineari o puntiformi, nello stroma posteriore, al di sotto delle opacità stromali ramificate.

Le brevi linee o trattini talvolta osservati nella GCD2 non somigliano alle linee a reticolo della LCD classica. Le linee o i trattini nella GCD2 sono più spessi e più bianchi, si incrociano meno frequentemente e possono presentare rigonfiamenti o spine terminali. In confronto, le linee a reticolo più sottili della LCD classica sono più rifrangenti e tipicamente si intersecano, determinando la configurazione a reticolo patognomica (definita come "una struttura aperta costituita da un pattern incrociato di bande"). Nella precedentemente denominata LCDIII A (variante di LCD), le linee a reticolo possono essere più spesse e meno rifrangenti, con minori intersezioni (vedi Tabella 2 e Introduzione per una descrizione più dettagliata).

Con il tempo, opacità superficiali translucide appiattite, simili a briciole di pane, confluiscono nello stroma anteriore sub-Bowman (Fig. 13C).

L'espressività fenotipica varia notevolmente: alcuni pazienti presentano solo pochi puntini bianchi, mentre altri mostrano depositi diffusi in tutto lo stroma. I pazienti con GCD2 eterozigote presentano meno opacità stromali rispetto a quelli con GCD1. I pazienti omozigoti mostrano inizialmente numerosi piccoli puntini nella cornea superficiale durante la prima infanzia; in età adulta questi evolvono in opacità più grandi, molto dense e irregolari, che possono approfondirsi nel tempo (Fig. 13D).

### **Sintomi**

La visione diminuisce con l'età man mano che la cornea centrale viene maggiormente coinvolta. Il dolore accompagna le erosioni epiteliali. Rispetto alla GCD1, si osservano meno episodi erosivi, minore opacizzazione corneale e, di conseguenza, una riduzione visiva meno marcata, purché la foschia corneale tardiva non coinvolga la cornea centrale.

### **Decorso**

Lentamente progressivo.  
I pazienti omozigoti mostrano una progressione più rapida.

### **Microscopia Ottica**

Le opacità corneali si estendono dall'epitelio basale allo stroma profondo. È presente deposizione sia di cheratoialina sia di amiloide; pertanto, le singole opacità si colorano con tricromica di Masson e/o rosso Congo (Fig. 13E). I pazienti omozigoti mostrano reperti più gravi.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

I depositi a bastoncino stromali anteriori, molto elettrondensi, sono simili a quelli osservati nella GCD1. A maggior ingrandimento, ciascun deposito a bastoncino è composto da masse extracellulari di fibrille sottili, elettrondense e altamente allineate. I cheratociti ingranditi nel tessuto corneale eterozigote mostrano organelli intracellulari, mentre i dettagli degli organelli intracellulari sono appena distinguibili nel citoplasma delle cellule normali. Nel tessuto eterozigote, i cheratociti contengono numerosi mitocondri dilatati o degenerativi e vescicole contenenti materiale amorfo. Un reperto ultrastrutturale estremamente frequente è la presenza di fibrille amiloidi disposte casualmente (vedi schema LCD). I pazienti omozigoti mostrano reperti più gravi.

### **Microscopia Confocale**

Depositi riflettenti rotondi simili a briciole di pane, con margini ben delineati, o depositi irregolari trapezoidali altamente riflettenti sono presenti nello stroma anteriore (simili alla GCD1). Sono osservabili depositi lineari e ramificati con riflettività variabile (Fig. 13F), che ricordano le linee a reticolo delle LCD.

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

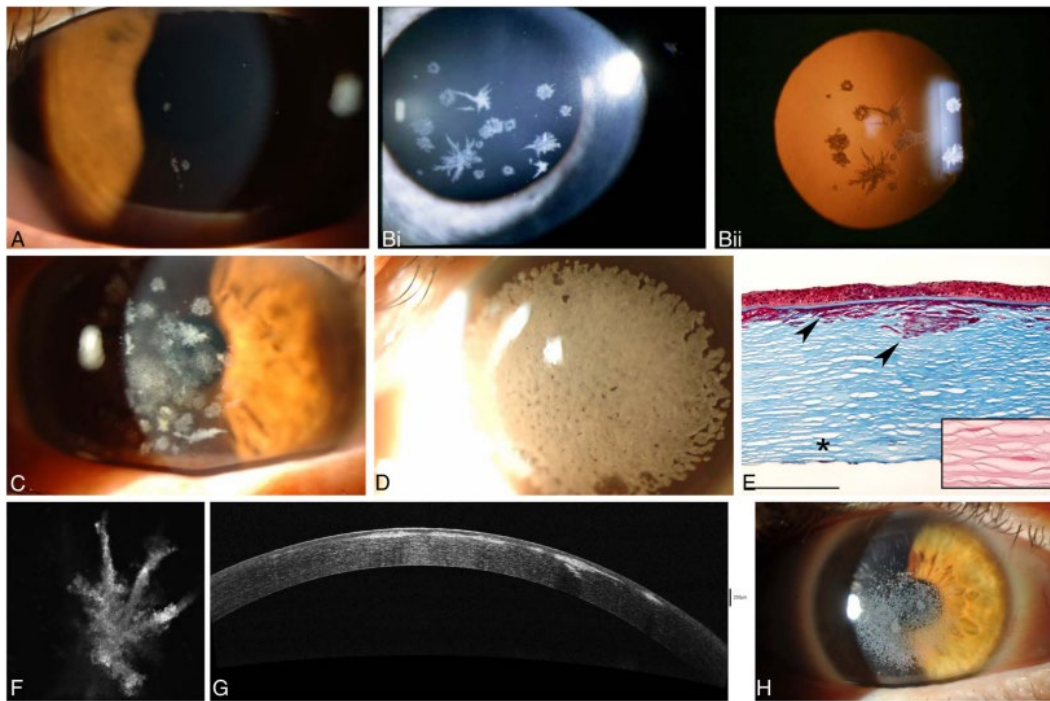
Depositi iper-riflettenti multipli e irregolari localizzati nella membrana di Bowman e nello stroma anteriore (Fig. 13G). La membrana di Descemet e l'endotelio risultano preservati.

## Categoria

1.

Nota: I pazienti con GCD2 presentano una mutazione R124H del gene *TGFBI*. Un danno alla cornea centrale determina un'esacerbazione di questa distrofia corneale con accelerazione dell'opacizzazione. Pertanto, le procedure di laser in situ keratomileusis (LASIK), cheratectomia fotorefrattiva (PRK), laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK) e small incision lenticule extraction (SMILE) sono fortemente controindicate in questa distrofia. La GCD2 risulta generalmente molto più aggravata dopo LASIK (Fig. 13H) rispetto a LASEK o PRK.

Nei pazienti con GCD2 omozigote, la PTK determina una recidiva più rapida rispetto ai pazienti eterozigoti. Tuttavia, quando indicato l'intervento, PTK ripetute possono essere utilizzate per posticipare un trattamento definitivo con cheratoplastica. La PTK può essere eseguita anche per le recidive post-cheratoplastica, che tendono a localizzarsi nello stroma superficiale.



**FIGURA 13.** Distrofia corneale granulare, tipo 2 (GCD2). A, Paziente di 13 anni con punti bianchi radi e conferma genetica di GCD2. B, Illuminazione diretta (i) e retroilluminazione (ii) mostrano depositi ramificati, a forma di stella, spinati e ad anello. C, GCD2 con opacità superficiali, traslucide e appiattite a forma di “briciole di pane” sotto la membrana di Bowman. Sono presenti anche depositi più densi a forma di stalattiti, disco e anello (mutazione R124H *TGFBI*). D, Omozigote con opacità più dense e confluenti (mutazione R124H *TGFBI*). E, Microscopia ottica: depositi di cheratoialina sub-Bowman e stromali anteriori (freccie) colorati di rosso con colorazione tricromica di

Masson (mutazione R124H *TGFBI*). Si noti che gli strati stromali profondi non presentano granuli di cheratohialina (asterisco). Nello stroma profondo, piccoli depositi di amiloide si colorano con Congo red (inserto) (barra = 300 µm, inserto = 200 µm). F, La microscopia confocale in vivo mostra depositi stromali anomali iperriflettenti a forma di fiocco di neve o trapezoidale all'interno dello stroma corneale (400 x 400 µm). G, SD-OCT mostra depositi iper-riflettenti irregolari localizzati nella membrana di Bowman e nello stroma anteriore in un paziente di 34 anni con GCD2. H, GCD2 esacerbata dopo LASIK con opacità stromali prominenti. Figure 13Bi e Bii da Figure 13B in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 13A, C, D, E e F da Figure 13A, C, D, E e F in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### REFERENZE

- Banning CS, Kim WC, Randleman JB, et al. Exacerbation of Avellino corneal dystrophy after LASIK in North America. *Cornea*. 2006; 25:482-484.
- Bücklers M. Die erblichen Hornhautdystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1938;3:1–135.
- Folberg R, Alfonso E, Croxatto JO, et al. Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits: a study of three families. *Ophthalmology*. 1988;95:46–51.
- Han KE, Choi SI, Chung WS, et al.: Extremely varied phenotypes in granular corneal dystrophy type 2 heterozygotes. *Mol Vis*. 2012;18:1755-1762.
- Han KE, Chung WS, Kim T, et al. Changes of clinical manifestation of granular corneal deposits because of recurrent corneal erosion in granular corneal dystrophy types 1 and 2. *Cornea*. 2013; 32:e113–e120.
- Holland EJ, Daya SM, Stone EM, et al. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology*. 1992;99:1564–1568.
- Hong JP, Kim TI, Chung JL, et al. Analysis of deposit depth and morphology in granular corneal dystrophy type 2 using Fourier domain optical coherence tomography. *Cornea*. 2011;30:729–738.
- Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1961;51:394–410.
- Jun I, Jung JW, Choi YJ, et al. Long-term clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in corneas with granular corneal dystrophy type 2 exacerbated after LASIK. *J Refract Surg*. 2018; 34:132-139.
- Jun RM, Tchah H, Kim TI, et al. Avellino corneal dystrophy after LASIK. *Ophthalmology*. 2004; 111:463–468.
- Kim TI, Kim T, Kim SW, et al.. Comparison of corneal deposits after LASIK and PRK in eyes with granular corneal dystrophy type II. *J Refract Surg*. 2008;24:392-395.
- Kim TI, Kim H, Lee DJ, et al. Altered mitochondrial function in type 2 granular corneal dystrophy. *Am J Pathol*. 2011;179:684-692.
- Kwak JJ, Yoon SH, Seo KY, et al. Exacerbation of granular corneal dystrophy Type 2 after small incision lenticule extraction. *Cornea*. 2021;40:519-524.

- Lee JH, Chung SH, Stulting RD, et al. Effects of corneal neovascularization on the manifestations of Avellino corneal dystrophy (granular corneal dystrophy type II) *Cornea*. 2006; 25:914–918.
- Lee JH, Stulting RD, Lee DH, et al. Exacerbation of granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy) after LASEK. *J Refract Surg*. 2008;24:39-45.
- Matsuo N, Fujiwara H, Ofuchi Y. Electron and light microscopic observations of a case of Groenouw's nodular corneal dystrophy. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1967;18:436–447.
- Moller HU, Ridgway AEA. Granular corneal dystrophy Groenouw type I. A Report of a probable homozygous case. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990;68:97-101.
- Moon JW, Kim SW, Kim T, et al. Homozygous granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy): natural history and progression after treatment. *Cornea*. 2007;26:1095–1100.
- Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997;15:247–251.
- Nielsen NS, Poulsen ET, Lukassen MV, et al. Biochemical mechanisms of aggregation in TGFBI-linked corneal dystrophies. *Prog Retin Eye Res*. 2020;77:1-20.
- Roh MI, Chung SH, Stulting RD, et al. Preserved peripheral corneal clarity after surgical trauma in patients with Avellino corneal dystrophy. *Cornea*. 2006;25:497–498.
- Roh MI, Grossniklaus HE, Chung SH, et al. Avellino corneal dystrophy exacerbated after LASIK: scanning electron microscopic findings. *Cornea*. 2006;25:306–311.
- Weidle EG. Granular corneal dystrophy: two variants. In: Ferraz de Olivera LN, editor. *Ophthalmology Today*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 1988. pp. 617–619.
- Distrofie Corneali Stromali

## **DISTROFIE CORNEALI STROMALI**

### **Distrofia Corneale Maculare (MCD)**

MIM #217800

### **Vecchi Nomi Alternativi ed Eponimi**

Distrofia corneale di Groenouw tipo II.

Distrofia maculata di Fehr.

### **Ereditarietà**

Autosomica recessiva.

### **Locus genetico**

16q22.1.

## Gene

Carbohydrate sulfotransferase 6 — *CHST6*.

## Esordio

Infanzia.

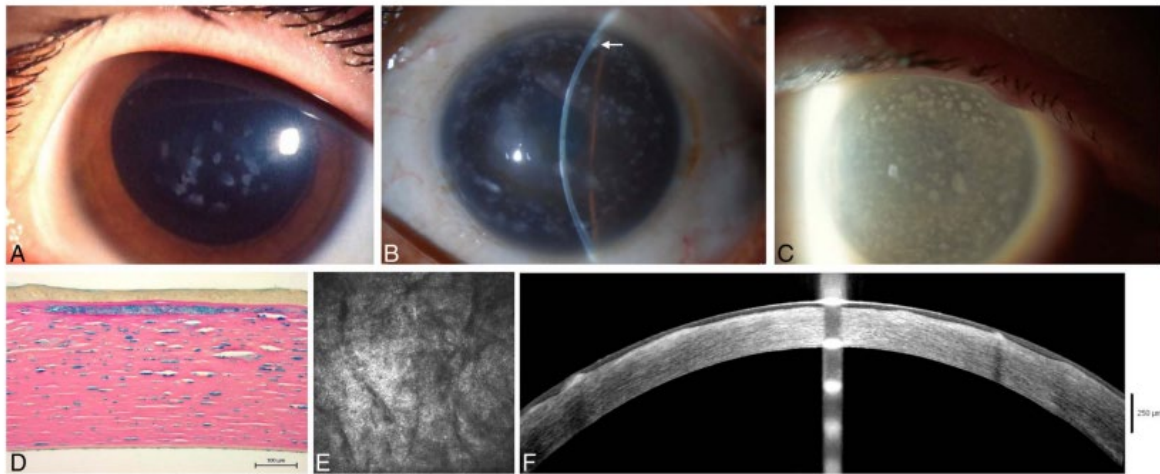
## Segni

Inizialmente si sviluppano opacità centrali superficiali irregolari, biancastre, di tipo maculato, da cui la patologia prende il nome (Fig. 14A); a differenza della distrofia corneale granulare, queste macule possono successivamente coinvolgere il limbus e lo stroma profondo fino alla membrana di Descemet (Fig. 14B). Contemporaneamente, si sviluppa una foschia diffusa progressiva che finisce per interessare l'intero stroma corneale (Fig. 14C). Le macule centrali di dimensioni maggiori sono localizzate nello stroma superficiale, mentre le opacità periferiche più piccole e discrete si trovano nello stroma profondo. L'epitelio rimane liscio, ma occasionalmente possono svilupparsi erosioni.

La cornea risulta più sottile del normale. Con la progressione della malattia, la membrana di Descemet diventa più grigiasta e sviluppa escrescenze guttate, sebbene un franco scempenso endoteliale si verifichi raramente.

## Sintomi

Una grave compromissione visiva si manifesta generalmente tra i 10 e i 30 anni di età. La sensibilità corneale è ridotta. Raramente possono verificarsi fotofobia ed episodi dolorosi di erosioni corneali ricorrenti



**FIGURA 14.** Distrofia corneale maculare (MCD). A, Fase iniziale con poche opacità maculari centrali. B, Fotografia con lampada a fessura che mostra depositi anteriori centrali, con estensione dei depositi al limbus (freccia) e allo stroma profondo fino alla membrana di Descemet in periferia (freccia). C, Opacità e offuscamento più diffusi che coinvolgono l'intero stroma in un individuo con MCD tipo 2 (mutazione L276P *CHST6*). D, Microscopia ottica: accumulo intracellulare ed extracellulare di glicosaminoglicani (GAGs) a tutti i livelli dello stroma e dell'endotelio corneale. Il tessuto fibroso subepiteliale contiene anch'esso GAGs. Ferro colloidale, x20. E, Immagine di

microscopia confocale in vivo (400 x 400 µm) che mostra aree anomale iperriflettenti all'interno dello stroma. Alcune strie scure possono essere osservate all'interno del materiale iperriflettente. F, SD-OCT mostra iperriflettività in tutto lo stroma corneale (nel sito dei depositi stromali), associata a opacità iperriflettenti nella membrana di Bowman e superficie stromale irregolare, in un paziente di 29 anni con MCD. Figura 14A da Figura 14A in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 14C, D e E da Figure 14C, D e E in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### **Decorso**

Progressivo e lento.

### **Microscopia Ottica**

Rotture della membrana di Bowman. I glicosaminoglicani (GAGs) si accumulano diffusamente sia intracellularmente sia extracellularmente in tutto lo stroma corneale. Un aspetto unico delle distrofie stromali è il coinvolgimento primario della membrana di Descemet e dell'endotelio, evidenziato dall'ispessimento di Descemet, dalle guttae e dalla colorazione endoteliale con ferro colloidale o Alcian blue (Fig. 14D).

### **Microscopio Elettronico a Trasmissione**

Cheratociti e cellule endoteliali colorano positivamente per i GAGs e contengono vacuoli e corpi lamellari. La matrice extracellulare presenta GAGs fibrillogranulari sia focali che diffusi.

### **Microscopia Confocale**

Si osservano accumuli sfocati e limitati di depositi altamente riflettenti nell'epitelio basale, nello stroma anteriore e nello stroma medio (Fig. 14E). Alcuni possono mostrare immagini scure simili a strie. I cheratociti normali non sono visibili.

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

L'iperriflettività in tutto lo stroma corneale corrisponde alla torbidità corneale diffusa, insieme a opacità iperriflettenti diffuse soprattutto a livello della membrana di Bowman (Fig. 14F). L'SD-OCT può evidenziare i primi cambiamenti nella membrana di Bowman, mentre il TD-OCT rivela accumuli iper-riflettenti nello stroma corneale anteriore e nella periferia dello stroma posteriore.

### **Ulteriori riscontri**

Sebbene clinicamente indistinguibili, tre varianti di MCD vengono differenziate in base alla reattività immunitaria di epitopi specifici dei cheratan solfati antigenici (AgKS) nella cornea e nel siero:

- MCD tipo I: nessuna reattività AgKS nella cornea né nel siero.
- MCD tipo IA: i cheratociti mostrano reattività AgKS, ma il materiale extracellulare no. Il siero è privo di AgKS.
- MCD tipo II: tutti i depositi anomali reagiscono positivamente con AgKS e il siero mostra livelli normali o ridotti di AgKS.

Nota: I reperti corneali al microscopio elettronico nelle mucopolisaccaridosi sistemiche sono simili a quelli osservati nella distrofia maculare. Tuttavia, all'esame clinico e alla microscopia ottica, le cornee nelle mucopolisaccaridosi mostrano torbidità più diffusa e precoce senza la presenza delle macule tipiche della MCD (particolare nei tipi Hurler, Hurler-Scheie e Maroteaux-Lamy). La differenza fenotipica decisiva tra MCD e mucopolisaccaridosi è rappresentata dalle macule (flecks), presenti solo nella MCD.

## **Categoria**

1.

### **REFERENZE**

- Aggarwal S, Peck T, Golen J, et al. Macular corneal dystrophy: A review. *Surv Ophthalmol.* 2018;63:609-617.
- Akama TO, Nishida K, Nakayama J, et al. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet.* 2000;26:237-241.
- Fehr O. Über familiäre, fleckige hornhaut-entartung. *Zentralbl Prakt Augenheilkd.* 1904;28:1-11.
- Groenouw A. Knötchenförmige hornhauttrübungen (noduli corneae). *Arch Augenheilk.* 1890;21:237-241.
- Klintworth GK, Vogel FS. Macular corneal dystrophy: an inherited acid mucopolysaccharide storage disease of the corneal fibroblast. *Am J Pathol.* 1964;45:565-586.
- Klintworth GK. Research into the pathogenesis of macular corneal dystrophy. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1980;100:186-194.
- Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. *Mol Vis.* 2006;12:159-176.
- Micali A, Pisani A, Puzzolo D, et al., et al. Macular corneal dystrophy: in vivo confocal and structural data. *Ophthalmology.* 2014;121:1164-73.
- Nowinska AK, Wylegala E, Teper S, et al. Phenotype and genotype analysis in patients with macular corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1514-1521.
- Nowińska A, Chlasta-Twardzik E, Dembski M, et al. Detailed corneal and genetic characteristics of a pediatric patient with macular corneal dystrophy - case report. *BMC Ophthalmol.* 2021;21:285.
- Singh S, Das S, Kannabiran C, et al. Macular corneal dystrophy: An updated review. *Curr Eye Res.* 2021;46:765-770.
- Snip RC, Kenyon KR, Green WR. Macular Corneal dystrophy: Ultrastructural pathology of corneal endothelium and Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:88-97.
- Vance JM, Jonasson F, Lennon F, et al. Linkage of a gene for macular corneal dystrophy to chromosome 16. *Am J Hum Genet.* 1996;58:757-762.

## **Distrofia Corneale di Schnyder (SCD)**

MIM #121800

### **Vecchi nomi precedenti e eponimi**

Distrofia corneale cristallina di Schnyder (SCCD).  
Distrofia cristallina di Schnyder sine cristalli.  
Distrofia stromale cristallina ereditaria di Schnyder.  
Distrofia stromale cristallina.  
Distrofia corneale cristallina centrale.  
Distrofia corneale cristallina di Schnyder.  
Distrofia corneale di Schnyder.

### **Locus genetico**

1p36.

### **Gene**

UbiA prenyltransferase domain-containing protein 1 (*UBIADI*).

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

### **Esordio**

Può manifestarsi già in età pediatrica, ma la diagnosi viene di solito posta della seconda o terza decade di vita. Nei pazienti con la forma senza cristalli (acristallina) la diagnosi può essere ulteriormente ritardata.

### **Segni**

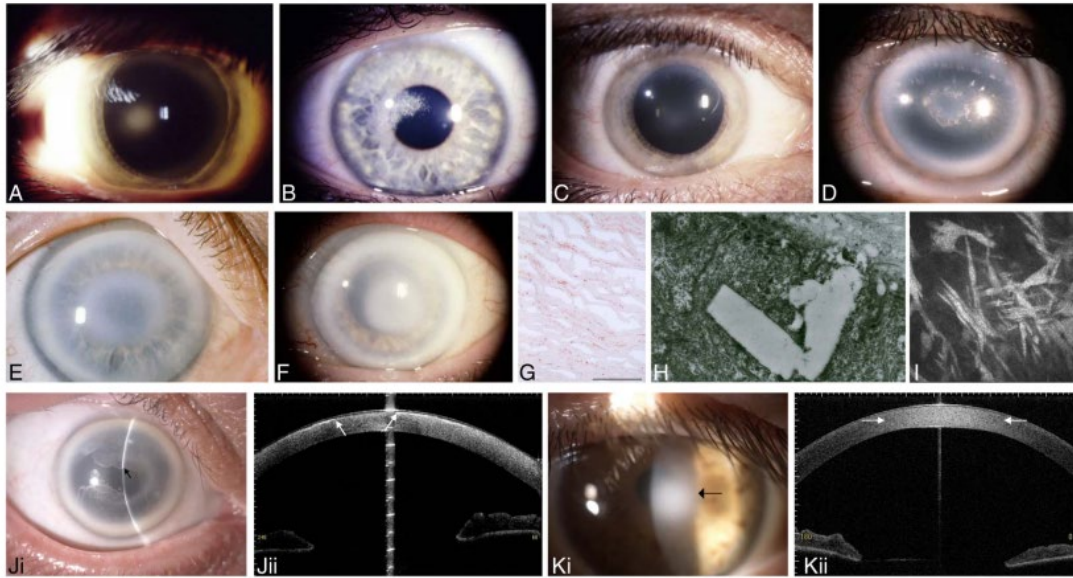
Le modificazioni corneali seguono un andamento prevedibile in base all'età. Nei pazienti di età pari o inferiore a 23 anni si osservano opacità centrali a forma di anello o disco (Fig. 15A) e/o cristalli stromali a forma di virgola nella zona subepiteliale (Fig. 15B). Tra i 23 e i 38 anni può comparire l'arcus lipoides (Fig. 15C). Dopo i 38 anni si sviluppa un'opacità panstromale medio-periferica che rende l'intera cornea torbida (Fig. 15D-F). Nonostante il nome precedente, distrofia corneale cristallina di Schnyder, ormai considerato obsoleto, solo circa il 50% dei pazienti presenta cristalli corneali, che possono essere unilaterali, raramente regredire o comparire tardivamente nella malattia.

### **Sintomi**

L'acuità visiva diminuisce progressivamente e l'abbagliamento aumenta con l'età. La visione scotopica può rimanere relativamente buona, mentre la visione fotopica risulta spesso notevolmente ridotta. La sensibilità corneale diminuisce con l'età. Sia i membri affetti sia quelli non affetti della famiglia possono presentare iperlipoproteinemia di tipo IIa, III o IV.

### **Decorso**

Sebbene lentamente progressiva, nei pazienti oltre i 50 anni si osserva spesso una grave riduzione della visione fotopica.



**FIGURA 15.** Distrofia corneale di Schnyder (SCD). A, Opacità stromale centrale in SCD precoce senza cristalli (mutazione *UBIADI*). B, Deposito cristallino subepiteliale centrale precoce (mutazione *UBIADI*). C, Opacità corneale centrale con arcus lipoides. D, Opacità corneale centrale, anello cristallino subepiteliale, offuscamento medio-periferico e arcus lipoides. E, Pattern di opacità centrale diffusa non cristallina con area centrale più chiara, offuscamento medio-periferico e arcus lipoides prominente in paziente di 39 anni (mutazione *UBIADI*). F, Opacità centrale a disco non cristallina, offuscamento medio-periferico e arcus lipoides prominente in paziente di 72 anni con SCD e mutazione *UBIADI*. G, Microscopia ottica: Oil Red O evidenzia innumerevoli piccole gocce lipidiche nello stroma corneale in una sezione congelata non processata per inclusione in paraffina, che dissolverebbe i lipidi rendendo la colorazione negativa, barra = 100  $\mu\text{m}$ . H, Microscopia elettronica: spazio cristallino vuoto all'interno di una cellula basale rappresentante deposito di colesterolo dissolto durante la fase di disidratazione del processo di inclusione ( $\times 10.000$ ) (SCD con cristalli). I, La microscopia confocale in vivo ( $400 \times 400 \mu\text{m}$ ) mostra depositi anomali iper-riflettenti, omogenei e a forma di fuso nella zona subepiteliale (SCD con cristalli). J, Cornea destra di un paziente di 66 anni con SCD (i) con cristalli subepiteliali non confluenti (freccia) che risparmiano l'asse visivo. OCT (ii) mostra le corrispondenti aree iperriflettenti subepiteliale (freccie) rappresentanti depositi cristallini subepiteliali di colesterolo. K, Cornea sinistra di un paziente di 57 anni con SCD (i) con opacificazione panstromale (freccia) e assenza di cristalli; OCT corrispondente (ii) mostra iperriflettività panstromale rappresentante depositi lipidici panstromali (indicati dalle freccie). Figure 15B e C da Figure 15B e A in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 15A, D, E, F, G, H e I da Figure 15A, D, E, F, G, H e I in Weiss, JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. The IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## Microscopia Ottica

Si osserva una deposizione anomala di fosfolipidi e colesterolo, sia esterificati sia non esterificati, nelle cellule epiteliali basali, nella membrana di Bowman e nello stroma. La colorazione per i lipidi con Oil Red O (Fig. 15G) o Sudan black è facilitata dall'invio di tessuto fresco correttamente fissato, poiché solventi e resine organiche possono dissolvere i lipidi. Alcuni casi riportano anche colorazione positiva al Congo red, suggerendo deposizione secondaria di amiloide, o colorazione Alcian blue, suggerendo accumulo secondario di glicosaminoglicani.

## Microscopia Elettronica a Trasmissione

Accumuli intracellulari ed extracellulari di fosfolipidi e colesterolo depositati nell'epitelio (Fig. 15H), nella membrana di Bowman e nello stroma. I depositi endoteliali lipidici sono rari.

## Microscopia Confocale

Si osservano depositi anomali, iper-riflettenti e omogenei a forma di fuso nella zona subepiteliale se sono presenti cristalli subepiteliali. Depositati intracellulari ed extracellulari altamente riflettenti possono causare disgregazione del plesso nervoso basale epiteliale/subepiteliale (Fig. 15I).

## Tomografia a Coerenza Ottica

L'SD-OCT può mostrare iperriflettività subepiteliale se sono presenti cristalli subepiteliali (Fig. 15J). È possibile osservare anche iperriflettività diffusa nello stroma anteriore, medio e posteriore, indicativa di opacizzazione panstromale associata a deposito lipidico (Fig. 15K).. Tuttavia, in presenza di iperriflettività subepiteliale, potrebbe non essere possibile valutare la presenza o quantità di iperriflettività panstromale sottostante.

## Categoria

1.

Nota: Sebbene in passato il nome più comunemente usato per questa entità fosse *distrofia corneale cristallina di Schnyder*, ciò ha generato confusione diagnostica, poiché solo il 50% dei pazienti presenta cristalli corneali. Di conseguenza, il nome preferito è *distrofia corneale di Schnyder* (SCD). Se l'oculista non sospetta SCD al momento di eseguire una cheratoplastica, si potrebbe perdere l'opportunità di eseguire colorazioni per i lipidi qualora il campione corneale non venga conservato correttamente (come specificato sopra).

## REFERENZE

- Delleman JW, Winkelman JE. Degeneratio corneae cristallinea hereditaria. A clinical, genetical and histological study. *Ophthalmologica*. 1968;155:409-426.
- Eiferman RA, Rodrigues MM, Laibson PR, et al. Schnyder's crystalline dystrophy associated with amyloid deposition. *Metab Ophthalmol*. 1979;3:15
- Evans CJ, Dudakova L, Skalicka P, et al. Schnyder corneal dystrophy and associated phenotypes caused by novel and recurrent mutations in the UBIAD1 gene. *BMC Ophthalmol* 2018;18:250

- Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, et al. Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 1996;16:993-999.
- Ghazal W, Georgeon C, Grieve K, et al. Multimodal imaging features of Schnyder corneal dystrophy. *J Ophthalmol* 2020;2020:1-12.
- Lisch W, Weidle EG, Lisch C, et al. Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986;7:45-56.
- Orr A, Sube MP, Marcadier, et al. Mutations in the UBIAD1 gene encoding a potential prenyltransferase are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS ONE.* 2007;2:e685.
- Pameijer JK. Über eine fremdartige familiäre oberflächliche hornhaut veränderung. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1935;95:516-517.
- Schnyder WF. Mitteilung über einen neuen typus von familiärer hornhauterkrankung. *Schweiz Med Wschr.* 1929;10:559-571.
- Schnyder WF. Scheibenförmige kristalleinlagerungen in der hornhautmitte als erbleiden. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1939;103:494-502.
- van Went JM, Wibaut F. En zeldzame erfelijke hoornvliessandoening. *Niederl Tijdschr Geneesk.* 1924;68:2996-2997.
- Vesaluoma MH, Linna TU, Sankila EM, et al. In vivo confocal microscopy of a family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 1999;106:944-951.
- Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea.* 1992;11:93-101.
- Weiss JS, Rodrigues MM, Kruth HS, et al. Panstromal Schnyder's corneal dystrophy. Ultrastructural and histochemical studies. *Ophthalmology.* 1992;99:1072-1081.
- Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology.* 1996;103:465-473.
- Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder's corneal dystrophy. *Trans Am Soc Ophthalmol.* 2007;105:1- 33.
- Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5007-5012.
- Weiss JS, Khemichian AJ. Differential diagnosis of Schnyder corneal dystrophy. *Dev Ophthalmol.* 2011;48:67-96.

### **Distrofia Corneale Stromale Congenita (CSCD)**

MIM #610048

### **Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Distrofia stromale ereditaria congenita

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

**Locus Genetico**

12q21.33

**Gene**Decorina (*DCN*)**Esordio**

Congenito

**Segni**

Opacità corneali diffuse, bilaterali, con torbidità corneale e opacità stromali bianche a forma di fiocchi distribuite in tutto lo stroma (Fig. 16A). Le alterazioni sono ugualmente pronunciate in tutte le aree della cornea. La superficie corneale è normale, non mostra colorazione con fluoresceina né vascolarizzazione. La pachimetria mostra aumento dello spessore stromale.

**Sintomi**

Riduzione visiva da moderata a grave. La fotofobia è presente in una minoranza di pazienti.

**Decorso**

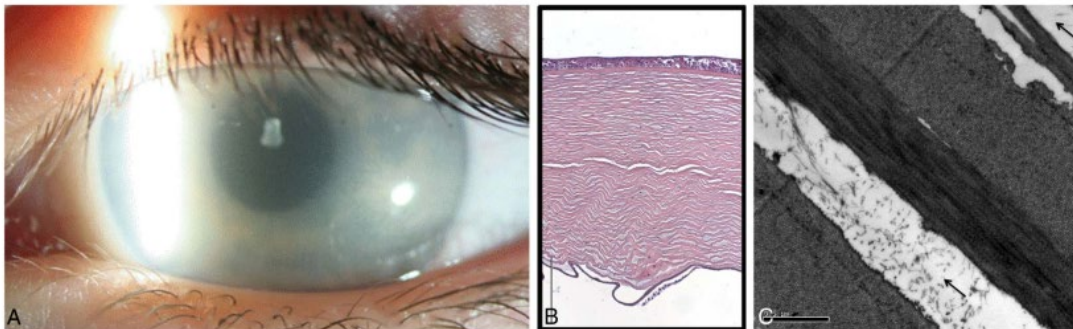
Non progressivo o lentamente progressivo.

**Microscopia Ottica**

Le lamelle stromali sono separate in modo irregolare e possono contenere materiale amorfo (Fig. 16B).

**Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Sono presenti aree amorphe costituite da filamenti sottili disposti in modo casuale in una sostanza fondamentale elettrolucente, separate da lamelle di aspetto normale (Fig. 16C). Le alterazioni si osservano a tutti i livelli dello stroma, con gli strati anomali più ampi nello stroma posteriore. Cheratociti ed endotelio appaiono normali, sebbene sia stata riportata l'assenza della zona anteriore a bande della membrana di Descemet. L'immuno-elettronica evidenzia accumulo di decorina nelle aree amorphe.



**FIGURA 16.** Distrofia corneale stromale congenita (CSCD). A, Offuscamento diffuso con opacità a fiocco in tutto lo stroma in un paziente di 4 anni (mutazione frameshift

c.967delT *DCN*). B, Microscopia ottica: la cornea è marcatamente ispessita con lamelle stromali separate regolarmente tra loro e alcune aree di deposito, barra = 200 µm. C, Microscopia elettronica: le lamelle di collagene appaiono apparentemente normali ma sono separate da aree di sostanza amorfa con piccoli filamenti (freccette), caratteristici della condizione (ingrandimento originale x20). Figure 16A, B e C da Figure 16A, B e C in Weiss, JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

Aumento dello spessore corneale. Iper-riflettività diffusa nello stroma.

### **Microscopia Confocale**

Le cellule epiteliali appaiono normali. L'aumentata riflettività dello stroma anteriore impedisce ulteriori studi.

### **Categoria**

1.

Nota: sebbene la CSCD sia tipicamente associata a mutazioni tronco in *DCN*, è stata riportata una mutazione missenso nello stesso gene in madre e figlio, che hanno presentato alterazioni corneali più tardive e più lievi.

### **REFERENZE**

- Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, et al. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:420–426.
- Bredrup C, Stang E, Bruland O, et al. Decorin accumulation contributes to the stromal opacities found in congenital stromal corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5578-5582.
- Desvignes P, Vigo. A propos d'un cas de dystrophie cornéenne parenchymateuse familiale à hérédité dominante. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1955;4:220–225.
- Jing Y, Kumar RP, Zhu L, et al. Novel decorin mutation in a Chinese family with congenital stromal corneal dystrophy. *Cornea*. 2014;33:288-293.
- Kim JH, Ko JM, Lee I, et al. A novel mutation of the decorin gene identified in a Korean family with congenital hereditary stromal dystrophy. *Cornea*. 2011;30:1473-1477.
- Lee JH, Ki CS, Chung ES, et al. A novel decorin gene mutation in congenital hereditary stromal dystrophy: a Korean family. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26:301-305.
- Odland M. Dystrophia corneae parenchymatosa congenita. A clinical, morphological and histochemical examination. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1968;46:477–485.
- Pouliquen Y, Lacombe E, Schreinzer C, et al. La dystrophie congénitale héréditaire du stroma cornéen de Turpin. *J Fr Ophthalmol*. 1979;2:115–125.
- Turpin R, Tisserand M, Sérane J. Opacités cornéennes héréditaires et congénitales réparties sur trois générations et atteignant deux jumelles monozygotes. *Arch Ophthalmol*. 1939;3:109–111.

- Van Ginderdeuren R, De Vos R, Casteels I, et al. Report of a new family with dominant congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Cornea*. 2002;21:118–120.
- Witschel H, Fine BS, Grützner P, et al. Congenital hereditary stromal dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:1043–1051.

### **Distrofia Corneale a Macchie (Fleck Corneal Dystrophy, FCD)**

MIM #121850

#### **Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Distrofia corneale mouchetée di François-Neetens.

#### **Ereditarietà**

Autosomica dominante.

#### **Locus Genetico**

2q34

#### **Gene**

Chinasi delle fosfoinositidi con dito FYVE—*PIKFYVE*. Tipicamente mutazione frameshift e variazione del numero di copie. Precedentemente nota come fosfatidilinositolo-3-fosfato/fosfatidilinositolo 5-chinasi tipo III—*PIP5K3*.

#### **Esordio**

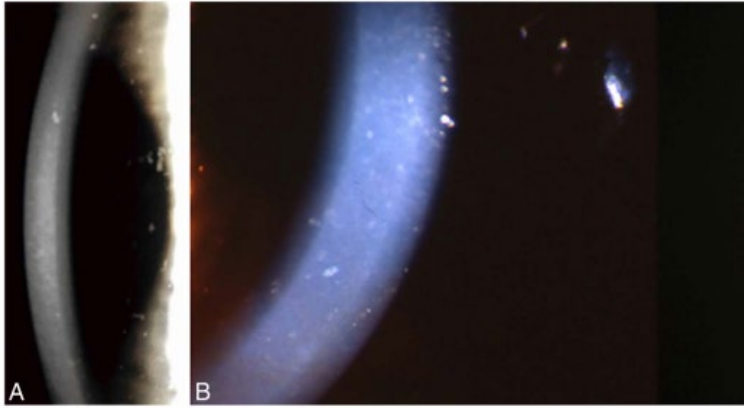
Congenito o nei primi anni di vita.

#### **Segni**

Opacità lievi ma distintive, piccole, discoidi o discrete, piatte, grigio-biancastre, simili a forfora o a volte a forma di anello, sparse in modo discontinuo a qualsiasi livello dello stroma altrimenti chiaro (Fig. [17A, B](#)). Le macchie possono estendersi al limbus e sono meglio visibili con illuminazione obliqua a fascio ampio o in retroilluminazione. Epitelio, membrana di Bowman, membrana di Descemet e endotelio non sono coinvolti. Possibile coinvolgimento asimmetrico o unilaterale della cornea.

#### **Sintomi**

Asintomatico; occasionalmente lieve fotofobia o diminuzione della sensibilità corneale.



**FIGURA 17.** Distrofia corneale a macchie (FCD). In 2 diversi pazienti, opacità simili a forfora sono visualizzate in tutto lo stroma utilizzando (A) illuminazione obliqua ampia e illuminazione indiretta e (B) a profondità variabili nella fotografia da lampada a fessura. Figure 17A e B da Figure 17A e B in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42.

### **Decorso**

Non progressivo.

### **Microscopia Ottica**

Cheratociti gonfi e vacuolati contenenti glicosaminoglicani (GAGs) positivi alla colorazione Alcian blue o ferro colloidale e lipidi complessi positivi alla colorazione con Sudan black e Oil Red O.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Alcuni cheratociti mostrano inclusioni con materiale granulare.

### **Microscopia Confocale**

Accumulo di materiale iper-riflettente “a puntini” da 2 a 18  $\mu\text{m}$  nei nuclei dei cheratociti stromali di dimensioni normali e ingrandite. Sono state segnalate inclusioni nei nervi basali e depositi a forma “di ciambella o di rene” da  $70 \times 110 \mu\text{m}$ .

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

Le macchie corrispondono a piccole aree leggermente più luminose.

### **Categoria**

1.

### **REFERENZE**

- Assi A, Ebenezer N, Ficker L. Corneal fleck dystrophy in an English family. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1407–1408.

- Can E, Kan E, Akgün Hİ. Clinical features and in-vivo confocal microscopic imaging of fleck corneal dystrophy. *Semin Ophthalmol.* 2013;28:239-241.
- François J, Neetens A. Nouvelle dystrophie hérédofamiliale du parenchyme cornéen (hérédo-dystrophie mouchetée). *Bull Soc Belge Ophtal.* 1957;114:641-646.
- Gee J, Frausto R, Chung D-W et al. Identification of novel PIKFYVE gene mutations associated with Fleck corneal dystrophy. *Mol Vis* 2015; 21:1093-1100.
- Gillespie F, Covelli B. Fleck (mouchetée) dystrophy of the cornea. Report of a family. *South Med J.* 1963;56:1265–1267.
- Holopainen JM, Moilanen JA, Tervo TM. In vivo confocal microscopy of fleck dystrophy and pre-Descemet membrane corneal dystrophy. *Cornea.* 2003;22:160–163.
- Jiao X, Munier FL, Schorderet DF, et al. Genetic linkage of François-Neetens fleck (mouchetée) corneal dystrophy to chromosome 2q35. *Hum Genet.* 2003;112:593–599.
- Kawasaki S, Yamasaki K, Nakagawa H, et al. A novel mutation (p.Glu1389AspfsX16) of the phosphoinositide kinase, FYVE finger containing gene found in a Japanese patient with fleck corneal dystrophy. *Mol Vis.* 2012;18:2954-2960.
- Li S, Tiab L, Jiao X, et al. Mutations in PIP5K3 are associated with François-Neetens mouchetée fleck corneal dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2005;77:54–63.
- Nicholson DH, Green WR, Cross HE et al. A clinical and histopathological study of François-Neetens speckled corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:554-560.
- Patten JT, Hyndiuk RA, Donaldson DD, et al. Fleck (mouchetée) dystrophy of the cornea. *Ann Ophthalmol.* 1976;8:25–32.
- Purcell JJ Jr, Krachmer JH, Weingeist TA. Fleck corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:440–444.

**Distrofia Corneale Amorfa Posteriore (Posterior Amorphous Corneal Dystrophy, PACD)**

MIM #612868

**Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Distrofia stromale amorfa posteriore.

**Ereditarietà**

Autosomica dominante.

**Locus Genetico**

12q21.33

**Gene**

Delezione di keratocan—*KERA*, lumican—*LUM*, decorin—*DCN*, ed epiphycan—*EPYC*.

## Esordio

Spesso diagnosticata nel primo decennio di vita, segnalata anche a 16 settimane, suggerendo un'origine congenita.

## Segni

Opacità diffuse, grigio-biancastre, stratiformi, che possono coinvolgere qualsiasi livello dello stroma ma sono più prominenti posteriormente (Fig. 18A). Le lesioni possono essere centro-periferiche, estendendosi al limbus, o periferiche, queste ultime con segni e sintomi meno evidenti. Frequenti interruzioni stromali trasparenti sono presenti all'interno dell'opacità. Nella forma centro-periferica la cornea è più sottile del normale (fino a  $380\ \mu\text{m}$ ) (Fig. 18B) e più piatta ( $< 41\text{D}$ ) con ipermetropia associata. La membrana di Descemet e l'endotelio possono essere indentati dalle opacità, e sono stati osservati difetti endoteliali focali. Linea di Schwalbe prominente, sottili processi iridei, residui pupillari, adesioni iridocorneali, corectopia, pseudopolicoria e frammenti stromali anteriori sono stati segnalati, soprattutto nella forma centro-periferica, senza associazione con glaucoma. La variabilità clinica può dipendere dall'estensione della delezione.

## Sintomi

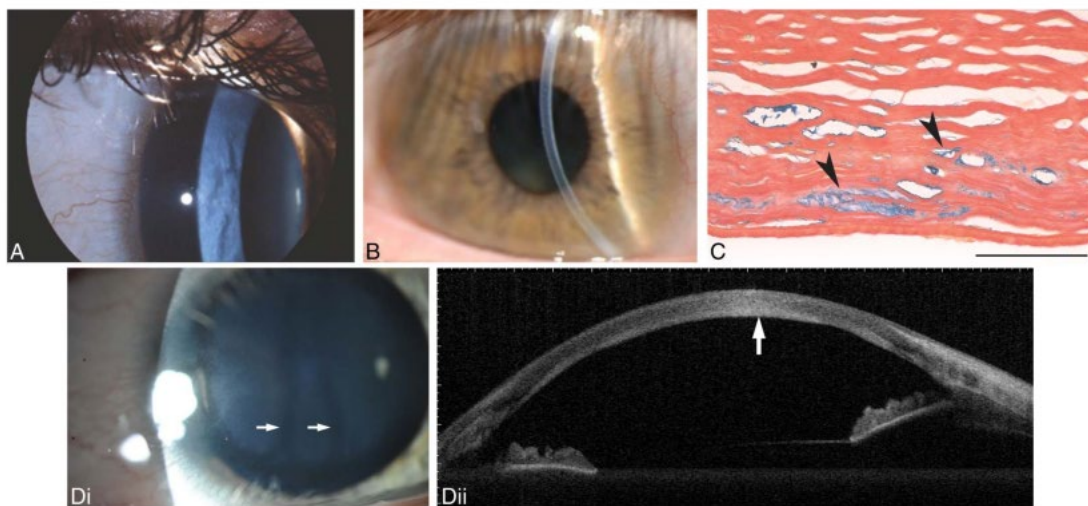
Acuità visiva leggermente ridotta, solitamente migliore di 20/40.

## Decorso

Assente o lentamente progressivo.

## Microscopia Ottica

Irregolarità delle lamelle stromali posteriori con colorazione positiva al ferro colloidale, anteriormente a una membrana di Descemet sottile, e attenuazione focale delle cellule endoteliali (Fig. 18C).



**FIGURA 18.** Distrofia corneale amorfa posteriore (PACD). A, Opacità centrale dello stroma profondo/pre-Descemetico con un certo grado di estensione periferica, interrotta da alcune bande chiare nello stroma medio-periferico. B, Esame alla lampada a fessura

dimostra riduzione dello spessore corneale e opacificazione lamellare dello stroma posteriore. C, Microscopio ottico: materiale positivo al ferro colloidale (punte di freccia) si accumula extracellularmente nello stroma posteriore, barra = 100 µm. D, (i) Opacità centrale dello stroma profondo/pre-Descemetico interrotta da 2 bande più chiare (freccie) e un anello chiaro nella cornea più periferica (delezione di 3,0 Mb comprendente 12q12.32-q21.33). (ii) SD-OCT in questo paziente mostra una banda iperriflettente continua nello stroma posteriore anteriore all'endotelio (freccia). Figure 18A, B, e C da Figure 18A, B, e C in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Fibre collagene orientate in modo anomalo e cheratociti disorganizzati con disorganizzazione delle lamelle stromali posteriori. Uno strato fibrillare simile alle fibre collagene stromali interrompe la membrana di Descemet. Questi reperti non sono patognomonici. In un paziente con cambiamenti più pronunciati, erano presenti depositi subepiteliali aggiuntivi e uno strato collagene spesso posteriormente alla membrana di Descemet.

### **Microscopia Confocale**

Stroma anteriore e medio normale. Micro-pieghe e opacità diffuse iper-riflettenti stratiformi con punte che si estendono dallo stroma posteriore fino all'endotelio adiacente. Deposit puntiformi riflettenti prevalentemente extracellulari, alcuni raggiungono l'endotelio. Cheratociti con nucleo ingrandito anteriormente alla membrana di Descemet.

### **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

Linea iper-riflettente continua nello stroma posteriore adiacente alla membrana di Descemet senza aree di interruzione (Fig. 18Di e Dii).

### **Categoria**

1.

Nota: L'esordio probabilmente congenito, la mancanza di progressione e l'associazione con anomalie iridee, in questa sindrome da delezione genica contigua che causa haploinsufficienza di uno o più geni, suggeriscono più una disgenesesi mesodermica che una vera e propria distrofia corneale progressiva. Sono stati riportati casi sporadici da delezioni de novo, in cui la storia familiare risulta negativa.

### **REFERENZE**

- Aldave AJ, Rosenwasser GO, Yellore VS, et al. Linkage of posterior amorphous corneal dystrophy to chromosome 12q21.33 and exclusion coding region mutations in KERA, LUM, DCN and EPYC. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4006-4102.
- Basbus FJ, Cremona FA, Lucero Saá F, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy: new chromosomal breakpoints in the small leucine-rich proteoglycan-coding region. *Cornea*. 2022;41:491-495.

- Carpel EF, Sigelman RJ, Doughman DJ. Posterior amorphous corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:629-632.
- Cervantes AE, Gee KM, Whiting MF, et al. Confirmation and refinement of the heterozygous deletion of the small leucine-rich proteoglycans associated with posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2018;39:419-424.
- Dunn SP, Krachmer JH, Ching SS. New findings in posterior amorphous corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:236-239.
- Erdem U, Muftuoglu O, Hurmeric V. In vivo confocal microscopy findings in a patient with posterior amorphous corneal dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:99-102.
- Johnson AT, Folberg R, Vrabc MP, et al. The pathology of posterior amorphous corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 1990;97:104-109.
- Kim M, Frausto RF, Rosenwasser GOD, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy is associated with a deletion of small leucine-rich proteoglycans on chromosome 12. *PLoS One.* 2014 Apr 23;9(4):e95037.
- Lenk J, Pormann J, Smitka M, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy in a patient with 12q21.33 deletion. *Ophthalmic Genet.* 2018;39:645-647.
- Moshegov CN, Hoe WK, Wiffen SJ, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy. A new pedigree with phenotypic variation. *Ophthalmology.* 1996;103:474-478.
- Odent S, Casteels I, Cassiman C, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy caused by a de novo deletion. *Ophthalmic Genet.* 2017;38:167-170.

**Distrofia torbida centrale di François (Central Cloudy Dystrophy of François, CCDF)**

MIM #217600

**Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Nessuno.

**Ereditarietà**

Molto probabilmente degenerativa. Può essere fenotipicamente indistinguibile dalla degenerazione corneale posteriore a mosaico (“crocodile shagreen”) L’ereditarietà autosomica dominante è stata occasionalmente riportata ma difficile da confermare.

**Locus Genetico**

Nessuno.

**Gene**

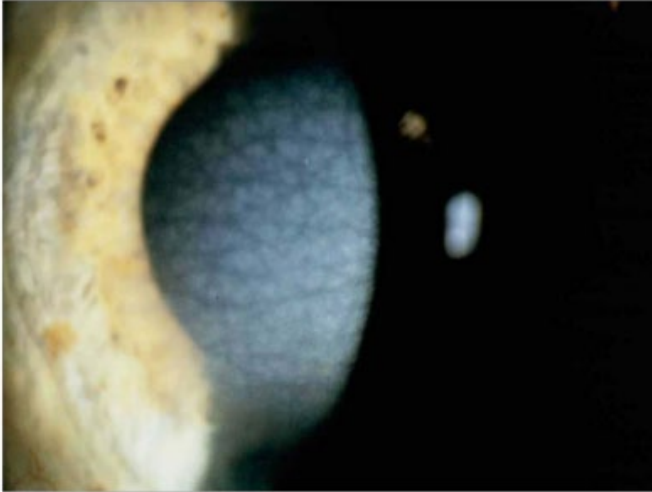
Nessuno.

**Esordio**

Prima decade di vita (il paziente più giovane riportato aveva 8 anni).

**Segni**

Riscontro fortuito di opacità stromali centrali, poligonali o rotonde, che sfumano anteriormente e perifericamente e sono circondate da tessuto trasparente (Fig. 19). Le alterazioni sono indistinguibili dalla degenerazione corneale posteriore a mosaico (“crocodile shagreen”) di Vogt.



**FIGURA 19.** Distrofia torbida centrale di François (CCDF) o degenerazione corneale posteriore a mosaico (“crocodile shagreen”). Nessuna informazione sulla storia familiare disponibile. Opacità stromali poligonali grigio-biancastre distribuite assialmente, separate da aree lineari di cornea chiara. Figura 19 da Figure 19A in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42.

### **Sintomi**

Per lo più asintomatica.

### **Decorso**

Non progressivo.

### **Microscopia Ottica**

Nessuna descrizione nei casi familiari. Aspetto ondulato tenue dello stroma profondo e colorazione positiva per glicosaminoglicani (GAGs).

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Nessuna descrizione nei casi familiari; la patologia pubblicata potrebbe quindi rappresentare la degenerazione corneale posteriore a mosaico “crocodile shagreen”. Sono stati riportati vacuoli extracellulari, alcuni contenenti materiale fibrillo-granulare e depositi elettrondensi. Sono stati descritti anche vacuoli endoteliali con materiale fibrillo-granulare e un pattern lamellare a “denti di sega”.

## Microscopia Confocale

Nessuna descrizione nei casi familiari; la microscopia confocale pubblicata potrebbe rappresentare la degenerazione corneale posteriore a mosaico “crocodile shagreen”. In due pazienti non correlati, sono stati riportati piccoli granuli altamente rifrangenti e depositi nello stroma anteriore. Molte strie scure nella matrice extracellulare con intensità aumentata nello stroma posteriore profondo adiacente all’endotelio.

## Categoria

4.

Nota: Molte delle pubblicazioni citate non documentano che la malattia corneale fosse familiare. È quindi del tutto possibile che i casi riportati come CCDF possano in realtà rappresentare la degenerazione corneale posteriore a mosaico (“crocodile shagreen”).

## REFERENZE

- Bramsen T, Ehlers N, Baggesen LH. Central cloudy corneal dystrophy of François. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1976;54:221-226.
- François J. Une nouvelle dystrophie hérédo-familiale de la comée. *J Genet Hum*. 1956;5:189-196.
- Kobayashi A, Sugiyama K, Huang AJ. In vivo confocal microscopy in patients with central cloudy dystrophy of François. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1676-1679.
- Meyer JC, Quantock AJ, Thonar EJ, et al. Characterization of a central corneal cloudiness sharing features of posterior crocodile shagreen and central cloudy dystrophy of François. *Cornea*. 1996;15:347-354.
- Strachan IM. Cloudy central corneal dystrophy of François. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol*. 1969;53:192-194.
- Zaidi A, McLeod SD. Laser in situ keratomileusis in a patient with presumed central cloudy corneal dystrophy of François. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139:376-377.

## Distrofie Corneali Pre-Descemetiche (PDCDs)

MIM: PDCD—Nessuno,  
PPPCD—#619871

## Vecchi nomi Precedenti ed Eponimi

Distrofia filiforme profonda.  
Distrofia puntiforme profonda.  
Distrofia policromatica.

## Ereditarietà

La distrofia corneale pre-Descemet isolata (PDCD) non è un’entità ben definita né chiaramente una malattia ereditaria o degenerativa (nota come cornea farinata). Sebbene non sia stato stabilito un pattern ereditario definito, è stata descritta in famiglie per 2–4 generazioni. Il sottotipo puntiforme e policromatico della distrofia corneale pre-

Descemetica (PPPCD) è stato riportato come autosomico dominante in diverse famiglie e potrebbe rappresentare una distrofia corneale distinta.

### **Locus Genetico**

PDCD: sconosciuto.

PPPCD: 10q26.11

### **Gene**

PDCD: sconosciuto.

PPPCD: Perossiredossina 3—*PRDX3*

### **Esordio**

Di solito dopo i 30 anni; sebbene PPPCD sia stata osservata anche in bambini di soli 3 anni.

### **Segni**

La PDCD è stata storicamente descritta in diversi sottogruppi, molti dei quali potrebbero rappresentare cambiamenti degenerativi sporadici o legati all'età e secondari. La PDCD coinvolge solo lo stroma posteriore. Sono visibili nel profondo stroma, immediatamente anteriore alla membrana di Descemet, opacità grigie, fini e polimorfiche, focali, che possono essere centrali, anulare o diffuse (Fig. 20A, B). Nella condizione degenerativa nota come cornea farinata, molte piccole opacità polverose, grigio-brune o bianche, sono meglio visibili in retroilluminazione e localizzate bilateralmente nello stroma posteriore vicino alla membrana di Descemet.

Nella PPPCD, i depositi pre-Descemet sono più uniformi e policromatici all'interno di una cornea altrimenti normale. Le opacità nella PPPCD sono più grandi e più puntiformi rispetto a quelle della cornea farinata (Fig. 20C). Sebbene sia probabile che la PPPCD sia un'entità distinta, la rara presenza simultanea di opacità policromatiche appena al di sotto della capsula anteriore del cristallino solleva il dubbio che si tratti di una vera e propria distrofia corneale. È stato suggerito che opacità simili, che si verificano non solo nello stroma posteriore dove sono più dense ma anche a livello panstromale, dovrebbero essere considerate PDCD atipiche o addirittura una distrofia diversa.

### **Sintomi**

La visione è di solito preservata e i pazienti sono tipicamente asintomatici. Un membro adulto di una famiglia recentemente descritta ha riportato abbagliamento.

### **Decorso**

PPPCD: non progressiva o con lieve progressione possibile.  
Altri tipi di PDCD mostrano progressione.

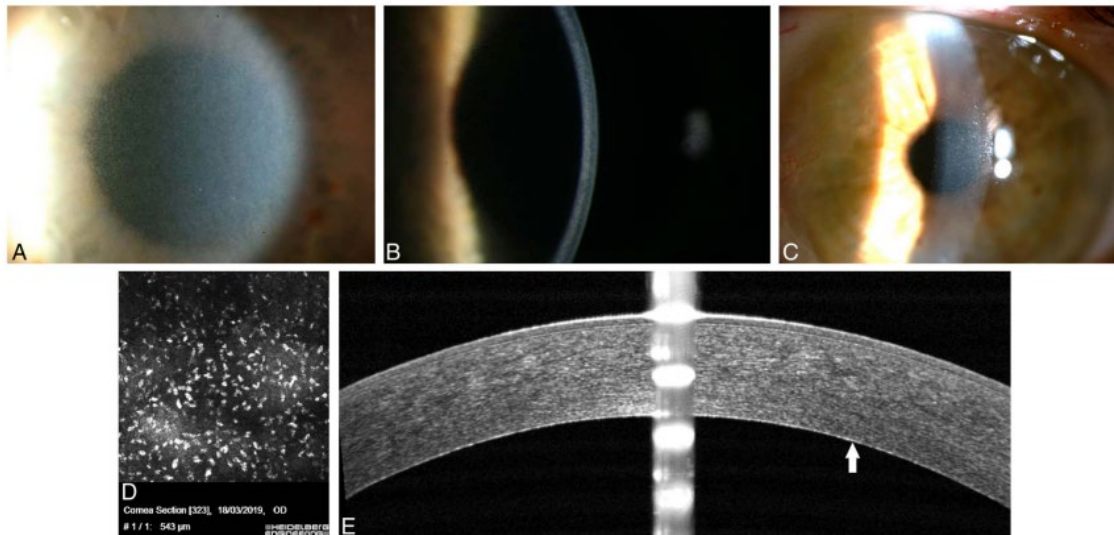
### **Microscopia Ottica**

Gli studi istopatologici della PDCD non sono coerenti. Cornea normale ad eccezione di cheratociti ingranditi nello stroma posteriore contenenti vacuoli e inclusioni

intracitoplasmatiche di materiale simile a lipidi. Non ci sono descrizioni pubblicate di microscopia ottica della PPPCD.

### Microscopia Elettronica a Trasmissione

Nella PDCD si evidenziano vacuoli intracellulari delimitati da membrana contenenti materiale elettrondenso, suggestivi di lisosomi secondari e inclusioni di lipoproteine simili a lipofuscina, compatibili con un processo degenerativo. Non sono presenti depositi extracellulari. Non ci sono descrizioni pubblicate di microscopia elettronica a trasmissione della PPPCD.



**FIGURA 20.** Distrofia corneale pre-Descemetica (PDCD). A, Con illuminazione a fascio ampio, sono visibili opacità puntiformi anteriori alla membrana di Descemet. B, Illuminazione a fascio sottile dello stesso occhio che mostra opacità puntiformi anteriori alla membrana di Descemet. C, Distrofia corneale pre-Descemetica puntiforme e policromatica (PPPDCD, mutazione PRDX3). L'illuminazione a fascio sottile mostra ampie opacità uniformi pre-Descemetiche. D, Microscopia confocale dello stesso paziente di (C) che dimostra depositi iperriflettenti a livello della membrana di Descemet. E, OCT mostra iper-riflettività posteriore (freccia). Figure 20A e B da Figure 20A e B in Weiss, JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of the Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

### Microscopia Confocale

Nella PDCD, sono presenti inclusioni iper-riflettenti intracellulari ed extracellulari immediatamente anteriori alla membrana di Descemet con nervi sub-basali prominenti. Nella cornea farinata, gli strati stromali superficiali e intermedi appaiono normali, con particelle piccole altamente riflettenti presenti in alcuni cheratociti (citoplasma) ma solo nello stroma profondo. La membrana di Descemet ed l'endotelio sono normali. Nei casi di PPPCD confermata geneticamente, sono presenti opacità iper-riflettenti distribuite a livello della membrana di Descemet (Fig. [20D](#)).

## Imaging Scheimpflug

Nella PPPCD, le opacità stromali posteriori iper-riflettenti sono più facilmente osservabili con imaging Scheimpflug rispetto alla OCT (Fig. [20E](#)).

## Categoria

PPPCD: 1

PDCD: 4

Nota: opacità simili sono state osservate in associazione con altre malattie oculari e sistemiche, come pseudoxantoma elastico, cheratocono, distrofia corneale posteriore polimorfa (PPCD), EBMD e distrofia torbida centrale di François (CCDF). Depositi corneali profondi simili alla PDCD sono anche frequentemente osservati nell'ittiosi legata al cromosoma X (MIM #308100), dovuta a mutazioni del gene della steroido solfatasi (*STS*) al locus Xp22.31. Questa condizione si manifesta nel primo decennio di vita. Si tratta di una malattia sistemica con manifestazioni corneali e quindi non rappresenta una distrofia corneale.

## REFERENZE

- Alió Del Barrio JL, Chung DD, Al-Shymali O, et al. Punctiform and polychromatic pre-Descemet corneal dystrophy: Clinical evaluation and identification of the genetic basis. *Am J Ophthalmol.* 2020;212:88-97.
- Choo CH, Boto de Los Bueis A, et al. Confirmation of PRDX3 c.568G>C as the genetic basis of punctiform and polychromatic pre-Descemet corneal dystrophy. *Cornea.* 2022;41:779-781.
- Costagliola C, Fabbrocini G, Illiano GM, et al. Ocular findings in X-linked ichthyosis: a survey on 38 cases. *Ophthalmologica.* 1991;202:152-155.
- Curran RE, Kenyon KR, Green WR. Pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1974;77:711-716.
- Fernandez-Sasso D, Acosta JE, Malbran E. Punctiform and polychromatic pre-Descemet's dominant corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 1979;63:336-338.
- Friedmann NJ, Kaiser PK, Pineda R. Pre-Descemet's Dystrophy. In: Friedmann NJ, Kaiser PK, Pineda R, editors. *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology.* 3rd ed. Saunders Elsevier; 2009. p. 223.
- Grayson M, Wilbrandt M. Pre-Descemet dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1967;64:276-282.
- Hung C, Ayabe RI, Wang C, et al. Pre-Descemet corneal dystrophy and X-linked ichthyosis associated with deletion of Xp22.31 containing the STS gene. *Cornea.* 2013;32:1283-1287.
- Kempster, RC, Hirst, LW, de la Cruz Z, et al. Clinicopathologic study of the cornea in X-linked ichthyosis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:409-415.
- Lanza M, Borrelli M, Benusiglio E, Rosa N. In vivo confocal microscopy of an apparent deep stroma corneal dystrophy: a case report. *Cases J.* 2009;2:9317
- Lisch W, Weidle EG. Die posteriore kristalline Hornhaut dystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1984;185:128-131.
- Ye YF, Yao YF, Zhou P, et al. In vivo confocal microscopy of pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34:614-616.

## DISTROPHIE CORNEALI ENDOTELIALI

### Distrofia Endoteliale di Fuchs (FECD)

MIM: #136800 (FECD1), #610158 (FECD2), #613267 (FECD3), #613268 (FECD4), #613269 (FECD5), #613270 (FECD6), #613271 (FECD7), #615523 (FECD8)

### Vecchi nomi Precedenti ed Eponimi

Distrofia corneale endoepiteliale.

### Ereditarietà

I casi senza ereditarietà nota sono i più comuni, ma molti casi coerenti con ereditarietà autosomica dominante sono stati riportati. La base genetica della FECD è complessa ed eterogenea, con espressività variabile e penetranza incompleta.

### Locus Genetico

FECD a esordio precoce: 1p34.3 (FECD1)

FECD a esordio tardivo: segnalata associazione con:

13pter-q12.13 (FECD2)

18q21.2 (FECD3)

20p13 (FECD4)

5q33.1-q35.2 (FECD5)

10p11.22 (FECD6)

9p24.1-p22.1 (FECD7)

15q25.3 (FECD8)

### Gene

FECD a esordio precoce: Subunità alpha 2 del collagene tipo VIII—*COL8A2* (FECD1)

FECD a esordio tardivo. Varianti riportate o associate con:

Fattore di trascrizione 4—*TCF4* (espansione trinucleotidica CTG18.1) (FECD3)

Trasportatore sodio-borato della famiglia *SLC4A11* (FECD4)

Homeobox legante E-box con dito di zinco—*ZEB1* (FECD6)

Proteina ATP/GTP-binding-like 1—*AGBL1* (FECD8)

### Esordio

La FECD è generalmente una condizione a progressione lenta. La maggior parte dei casi inizia nella quarta decade di vita o oltre, mentre la meno frequente variante precoce inizia nella prima o seconda decade. La FECD a esordio tardivo mostra una predominanza femminile con rapporto 2,5–3,5:1. Fumo ed esposizione a luce ultravioletta sono stati associati a rischio aumentato.

### Segni

Le guttae corneali iniziano centralmente e si diffondono perifericamente (Stadio 1) (Fig. 21A). Alcuni pazienti mostrano guttae senza mai progredire, mentre altri evolvono verso scompenso endoteliale e edema stromale (Stadio 2). L'endotelio corneale può apparire simile a "metallo battuto", con o senza dispersione di pigmento. La

membrana di Descemet è irregolarmente ispessita. L'edema stromale può coinvolgere anche l'epitelio, causando edema intraepiteliale e interepiteliale (bolla epiteliale) e cheratopatia bollosa (Stadio 3) (Figs. [21B](#), C). Nei casi di lunga durata possono comparire fibrosi subepiteliale (panno), cicatrici stromali e vascolarizzazione periferica superficiale o profonda (Stadio 4).

### **Sintomi**

Riduzione intermittente della visione dovuta a edema epiteliale/stromale o visione persistentemente ridotta da edema stromale. L'acuità visiva può peggiorare al mattino a causa dell'aumento dell'edema notturno. Dolore, fotofobia ed epifora dovuti a erosioni epiteliali dalle bolle epiteliali o dalla loro rottura. Progressiva perdita visiva. Guttae isolate possono non causare edema corneale e un lieve edema può non ridurre la visione in modo sintomatico. Nei casi più gravi, spesso sono presenti edema epiteliale e stromale e fibrosi subepiteliale.

### **Decorso**

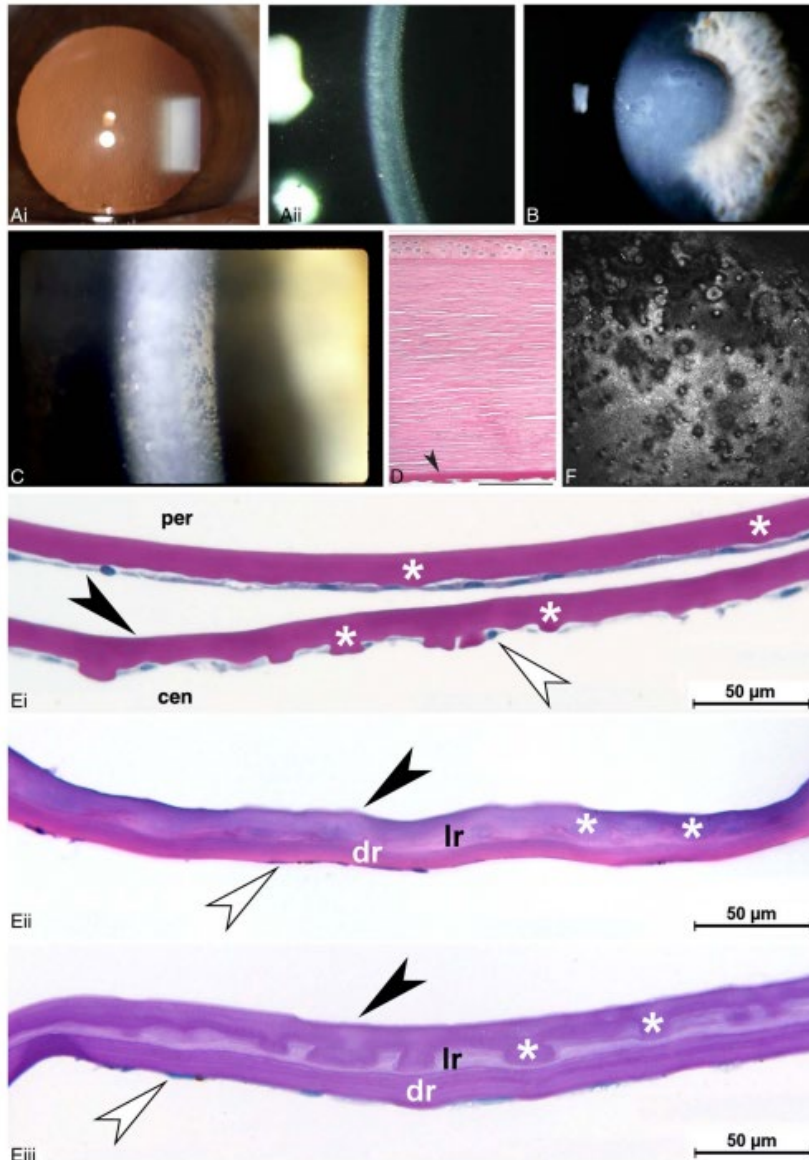
Può essere progressivo.

### **Microscopia Ottica**

Ispessimento diffuso e laminazione della membrana di Descemet. Cellule endoteliali rade e attenuate con escrescenze ialine (guttae) sulla membrana di Descemet ispessita (Fig. [21D](#)). Le guttae possono diventare confluenti, o più raramente, non rilevabili (Fig. [21E](#)). Degenerazione, assottigliamento e riduzione delle cellule endoteliali. Aumento dell'ondulazione delle lamelle di collagene stromale.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione FECD a esordio precoce:**

Ispessimento della banda anteriore della membrana di Descemet; degenerazione delle cellule endoteliali; ispessimento stromale con grave disorganizzazione e interruzione del pattern lamellare.



**FIGURA 21.** Distrofia endoteliale di Fuchs (FECD). A, Guttae corneali in retroilluminazione (i) e osservazione con lampada a fessura (ii). B e C, Edema epiteliale con bolle e edema stromale dovuti a scompenso endoteliale. D, Microscopia ottica: guttae corneali sottoforma di escrescenze focali a livello dell'endotelio; ispessimento della membrana di Descemet (punta di freccia); edema stromale e intraepiteliale. PAS, barra = 200  $\mu$ m. E, Microscopia ottica: campione di cheratoplastica endoteliale con membrana di Descemet (DMEK) mostra (i) membrana di Descemet ispessita (punta di freccia nera) con guttae (asterischi), più prominenti nella porzione centrale del campione DMEK (cen) rispetto alla sezione periferica (per), e uno strato endoteliale assottigliato (punta di freccia bianca), colorazione PAS. (ii) In un campione corneale di un altro occhio, la membrana

di Descemet originale (punta di freccia nera) è ulteriormente ispessita da strati di materiale di membrana basale secreto reattivamente, più lasso (lr) e più denso (dr), che nascondono per lo più le guttae precedenti (asterischi), queste ultime evidenziate in una sezione colorata con PAS (iii). Da notare le cellule endoteliali rade e appiattite (punta di freccia bianca); barre = 50 µm. F, La microscopia confocale in vivo mostra polimegetismo e pleomorfismo delle cellule endoteliali, associati a strutture tonde iporiflettenti talvolta contenenti materiale iperriflettente, corrispondenti alle guttae (400 × 400 µm). Figure 21B e C da Figure 21D e B in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 21D e F da Figure 21D e E in Weiss, JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;43:117–159.

### **FECD a esordio tardivo:**

Molteplici strati di materiale simile alla membrana basale sulla porzione posteriore non a bande della membrana di Descemet.

### **Microscopia Confocale**

Polimegetismo, pleomorfismo, riduzione dell'esagonalità e del numero di cellule endoteliali (Fig. [21F](#)).

### **Imaging Scheimpflug**

La tomografia Scheimpflug può identificare edema corneale subclinico e retrodiffusione luminosa. Utile per monitorare la progressione della distrofia di Fuchs e nella valutazione di pazienti candidati a chirurgia della cataratta o cheratoplastica endoteliale.

### **Categoria**

1. FECD a esordio precoce
2. Pazienti con loci genetici identificati
3. Pazienti senza ereditarietà nota

Nota: le guttae corneali possono comparire anche in caso di invecchiamento, infiammazione (ad esempio uveite), trauma corneale e distrofia corneale maculare. Non tutti i pazienti con guttae corneali hanno FECD.

### **REFERENZE**

- Afshari NA, Igo RP Jr, Morris NJ, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:14898. doi:
- Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence based review. *Clin Genet*. 2013;84:109-119.
- Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med*. 2010;363:1016-1024.
- Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2415-2423.

- Chan SWS, Yucel Y, Gupta N. New trends in corneal transplants at the University of Toronto. *Can J Ophthalmol*. 2018;53:580-587.
- Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, et al. TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy: Insights into a common trinucleotide repeat-associated disease. *Prog Retin Eye Res*. 2021;81:100883.
- Fuchs E. *Dystrophia epithelialis corneae*. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1910;76:478-508.
- Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1934-1939.
- Hogan MJ, Wood J, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1974;78:363-383.
- Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Joung CW, et al. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:2036-2039.
- Liu, X., Zheng, T., Zhao, C. et al. Genetic mutations and molecular mechanisms of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Eye Vis (Lond)*. 2021;8:24.
- Magovern M, Beauchamp GR, McTigue JW, et al. Inheritance of Fuchs' combined dystrophy. *Ophthalmology*. 1979;86:1897-1923.
- Mehta JS, Vithana EN, Tan DT, et al. Analysis of the posterior polymorphous corneal dystrophy 3 gene, TCF8, in late-onset Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:184-188.
- Mootha VV, Gong X, Ku HC, et al. Association and familial segregation of CTG18.1 trinucleotide repeat expansion of TCF4 gene in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:33-42.
- Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res*. 2021;80:100863.
- Patel SV. Imaging Fuchs endothelial corneal dystrophy in clinical practice and clinical trials. *Cornea*. 2021;40:1505-1511.
- Price MO, Mehta JS, Jurkunas UV, et al. Corneal endothelial dysfunction: Evolving understanding and treatment options. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82:100904.
- Riazuddin SA, Parker DS, McGlumphy EJ, et al. Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2012;90:533-539.
- Riazuddin SA, Vasanth S, Katsanis N, et al. Mutations in AGBL1 cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy and alter protein-protein interaction with TCF4. *Am J Hum Genet*. 2013;93:758-764.
- Riazuddin SA, Vithana EN, Seet LF, et al. Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Hum Mutat*. 2010;31:1261-1268.
- Riazuddin SA, Zaghoul NA, Al-Saif A, et al. Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p. *Am J Hum Genet*. 2010;86:45-53.
- Sarnicola C, Farooq AV, Colby K. Fuchs endothelial corneal dystrophy: Update on pathogenesis and future directions. *Eye Contact Lens*. 2019;45:1-10.

- Sun SY, Wacker K, Baratz KH, et al. Determining subclinical edema in Fuchs endothelial corneal dystrophy: Revised classification using Scheimpflug tomography for preoperative assessment. *Ophthalmology*. 2019;126:195-204.
- Sundin OH, Broman KW, Chang HH, et al. A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3919-3926.
- Sundin OH, Jun AS, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:140-145.
- Tsedilina TR, Sharova E, Iakovets V, et al. Systematic review of SLC4A11, ZEB1, LOXHD1, and AGBL1 variants in the development of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Front Med*. 2023;10:1153122.
- Vithana EN, Morgan PE, Ramprasad V, et al. SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2008;17:656-666.
- Wieben ED, Alaff RA, Tosakulwong N, et al. A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One*. 2012;7:e49083.
- Weiss JS, Afshari NA. Cornea guttata alone does not make a diagnosis of Fuchs endothelial corneal dystrophy. Submitted AJO.
- Zhang X, Igo RP Jr, Fondran J, et al. Fuchs' Genetics Multi-Center Study Group. Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 54:5829-35.

### **Distrofia Corneale Polimorfa Posteriore (PPCD)**

MIM #122000 (PPCD1), MIM #609141 (PPCD3), MIM #618031 (PPCD4).

### **Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Distrofia polimorfa posteriore (PPMD). Distrofia di Schlichting.

### **Ereditarietà**

Autosomica dominante. Casi isolati unilaterali, con fenotipo simile ma senza ereditarietà nota.

### **Locus Genetico**

PPCD1: 20p11.2.

PPCD3: 10p11.22.

PPCD4: 8q22.3.

### **Gene**

Distrofia corneale polimorfa posteriore 1: Ovo-like zinc finger 2—*OVOL2*.

Distrofia corneale polimorfa posteriore 3: Zinc finger E-box-binding homeobox 1—*ZEB1*.

Distrofia corneale polimorfa posteriore 4: Grainyhead-like transcription factor 2—*GRHL2*.

## **Esordio**

Variabile.

## **Segni**

Spesso asimmetrici. Opacità della membrana di Descemet e dell'endotelio con un'ampia varietà di caratteristiche morfologiche: opacità grigie “a carta geografica”; lesioni vescicolari (tipiche della PPCD3), singole o a grappolo, spesso circondate da un'opacità grigia circolare oppure lesioni endoteliali lineari grigio-biancastre parallele con materiale biancastro “a forma di binario”, che possono estendersi su tutta la cornea (Fig. [22A-C](#)). In casi occasionali, può esserci opacificazione diffusa della membrana di Descemet e più opacità vescicolari endoteliali di dimensioni maggiori. Nei casi avanzati, in particolare PPCD1, possono comparire lesioni verrucose gravi sulla superficie posteriore della cornea (Fig. [22D](#)). Le anomalie corneali nella PPCD sono generalmente meglio rilevate con retroilluminazione (Fig. [22E](#)). Sono stati riportati sia un aumento della curvatura corneale con cheratocono sia senza cheratocono, con la maggior parte dei soggetti con PPCD3 che mostra curvature corneali superiori a 48 diottrie in entrambi gli occhi. Può svilupparsi edema corneale, che richiede cheratoplastica in circa il 20–25% degli individui colpiti. Sono state osservate sinechie iridocorneali periferiche in circa il 25% dei casi e pressione intraoculare elevata in circa il 15–35% dei casi.

## **Sintomi**

Le alterazioni endoteliali sono spesso asintomatiche. La compromissione visiva e il dolore possono svilupparsi secondariamente all'edema corneale.

## **Decorso**

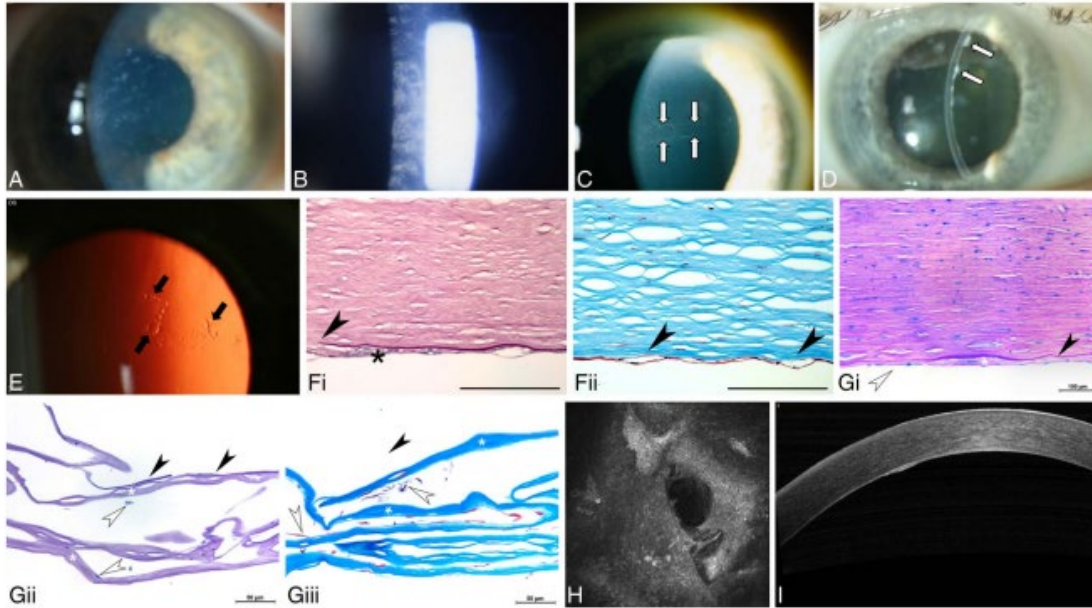
Raramente si presenta un'opacità corneale congenita, sebbene il decorso possa essere più grave in alcune famiglie. Le alterazioni endoteliali spesso rimangono invariate per anni. Possibile lenta progressione delle vescicole polimorfe e aumento dello spessore della membrana di Descemet nel tempo, che occasionalmente può portare a scompenso endoteliale.

## **Microscopia Ottica**

La membrana di Descemet può presentare più strati di collagene sulla sua superficie posteriore con escrescenze fusiformi o nodulari focali (Fig. [22F, G](#)). Possono essere osservate vescicole, discontinuità o duplicazioni dello strato endoteliale. Lo strato endoteliale nella PPCD è tipicamente spesso 1–2 cellule, ma sono stati riportati fino a sei strati cellulari in proiezioni ad anello separate dalla membrana di Descemet.

## **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

La porzione anteriore a bande della membrana di Descemet è normale, mentre la porzione posteriore non a bande può essere marcatamente anomala, con alterazioni di spessore, aspetto multilaminare e occasionali guttae. Due tipi di tessuto collagene localizzati posteriormente alla membrana di Descemet formano strati fino a 25 µm di spessore. Le cellule endoteliali affette mostrano caratteristiche ultrastrutturali di cellule epiteliali, come microvilli e desmosomi.



**FIGURA 22.** Distrofia corneale posteriore polimorfa (PPCD). A, Lesioni endoteliali a placche. B, Aspetto crateriforme irregolare sulla membrana di Descemet evidenziato dalla riflessione speculare. C, Alterazione endoteliale “a binario” (freccie). D, Lesioni verrucose (freccie) della superficie corneale posteriore. E, Le modificazioni in PPCD, come lesioni vescicolari (freccie), sono tipicamente meglio rilevate tramite retroilluminazione. F, Microscopia ottica: colorazione PAS (i) e tricromica di Masson (ii) mostrano che l’endotelio è sostituito da cellule piatte di tipo epiteliale che crescono focalmente in più di uno strato cellulare (i; asterisco), formando bolle (ii; freccie) e occasionalmente filamenti rilevati. Lo stroma posteriore può mostrare cavità o discontinuità nella membrana di Descemet (i; punta di freccia), barra = 100  $\mu$ m. G, Microscopia ottica: campione di cheratoplastica perforante(i) mostra una membrana di Descemet irregolare, per lo più sottile (punta di freccia nera), ricoperta da uno strato collagene molto più spesso (asterisco) secreto da cellule endoteliali aberranti (punte di freccia bianche), alcune delle quali localizzate all’interno della membrana, in un bambino di 6 anni con PPCD3 da mutazione *ZEB1*. ii e iii, Risultati corrispondenti all’età di 8 anni in campione DMEK dell’occhio controlaterale, costituito principalmente dallo spesso strato collagene (asterischi) con cellule endoteliali rade (punte di freccia bianche). Alcune cellule endoteliali sono localizzate all’interno della membrana collagene o si sono staccate dalla membrana, a cui si attaccano frammenti della sottile membrana di Descemet (punte di freccia nere) (PAS, barra = 100  $\mu$ m (i); PAS (ii) e tricromica di Masson (iii), barre = 50  $\mu$ m). H, La microscopia confocale in vivo mostra lesioni vescicolari e strutture a bande con margini irregolari all’interno dell’endotelio associate a polimegetismo delle cellule endoteliali (400  $\times$  400  $\mu$ m). I, SD-OCT che mostra iperriflettività irregolare nella membrana di Descemet e nello strato endoteliale, corrispondente a cellule endoteliali multistratificate anomale in una paziente femmina di 50 anni con PPCD. Figura 22B da Figura 22B in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*. 2008;27(suppl 2):S1–S42.

## **Immunoistochimica**

PPCD1. E-cadherina (E-CAD) e citocheratina 7 (CK7) sono positive nell'endotelio malato e negative nell'endotelio di controllo.

## **Microscopia Confocale**

Lesioni vescicolari: aree scure arrotondate con alcuni dettagli cellulari visibili al centro che conferiscono un aspetto a ciambella (Fig. [22H](#)). Nidi multilaminari di cellule. Aree scure a bande simili a "binari" con bordi irregolari che racchiudono alcune cellule più piccole e più chiare somiglianti a cellule epiteliali. Polimegetismo dell'endotelio.

## **Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)**

L'OCT mostra una membrana di Descemet ispessita, così come materiale amorfo iperriflettente e depositi sul lato posteriore dell'endotelio (Fig. [22I](#)).

## **Categoria**

1.PPCD1, PPCD3 e PPCD4.

Nota: Le descrizioni cliniche, istopatologiche e microscopiche elettroniche di due delle cinque famiglie riportate con distrofia endoteliale ereditaria congenita autosomica dominante (Kanai A, Kaufman HE. Invest Ophthalmol. 1971; Kanai A, Waltman S, Polack FM, et al. Invest Ophthalmol. 1971; e Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Am J Ophthalmol. 1973) sono coerenti con PPCD, sebbene non siano stati eseguiti né il collegamento al locus PPCD1 né lo screening del gene *ZEB1* in entrambe le famiglie. Un'altra delle cinque famiglie (Pearce, et al. Br J Ophthalmol. 1969; Kirkness, et al. Br J Ophthalmol. 1987; e Toma et al. Hum Mol Genet. 1995) potrebbe avere PPCD sulla base di analisi cliniche, istopatologiche e microscopiche elettroniche, sebbene una percentuale maggiore di individui affetti in questa famiglia presenti edema corneale, con esordio più precoce e edema più significativo rispetto alla maggior parte delle famiglie con PPCD. Poiché l'analisi del linkage in questa famiglia ha mostrato un legame con la regione del cromosoma 20 comune a quattro famiglie con PPCD, è probabile che la famiglia originariamente riportata da Pearce e colleghi abbia anch'essa PPCD1, con un fenotipo più grave rispetto ad altre famiglie PPCD1. Non vi è chiara evidenza dell'esistenza della PPCD2 perché l'articolo originale 1) non forniva descrizioni fenotipiche poiché i due individui riportati avevano già subito cheratoplastica perforante e 2) riportava associazione con mutazioni missenso del gene *COL8A2* (Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Hum Mol Genet. 2001).

## **REFERENZE**

- Ahn YJ, Choi SI, Yum HR, et al. Clinical features in children with posterior polymorphous corneal dystrophy. *Optom Vis Sci.* 2017;94:476-481.
- Aldave AJ, Ann LB, Frausto RF, et al. Classification of posterior polymorphous corneal dystrophy as a corneal ectatic disorder following confirmation of associated significant corneal steepening. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1583-1590.
- Bakhtiari P, Frausto RF, Roldan AN, et al. Exclusion of pathogenic promoter region variants and identification of novel nonsense mutations in the zinc finger

- E-box binding homeobox 1 gene in posterior polymorphous corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2013;19:575-580.
- Berger T, Seitz B, Löw U, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) for severe verrucous posterior polymorphous corneal dystrophy with uncommon clinical and ultrastructural findings. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022; Epub ahead of print.
  - Biswas S, Munier FL, Yardley J et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2001.10:2415-2423
  - Chung DD, Zhang W, Jatavallabhula K, et al. Alterations in GRHL2-OVOL2-ZEB1 axis and aberrant activation of Wnt signaling lead to altered gene transcription in posterior polymorphous corneal dystrophy. *Exp Eye Res*. 2019;188:107696.
  - Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, et al. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:1529-1537.
  - Davidson AE, Liskova P, Evans CJ, et al. Autosomal-dominant corneal endothelial dystrophies CHED1 and PPCD1 are allelic disorders caused by non-coding mutations in the promoter of OVOL2. *Am J Hum Genet*. 2016;98:75-89.
  - Elhusseiny AM, Saeed HN. Posterior polymorphous corneal dystrophy in a pediatric population. *Cornea*. 2022;41:734-739.
  - Frausto RF, Chung DD, Boere PM, et al. ZEB1 insufficiency causes corneal endothelial cell state transition and altered cellular processing. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218279.
  - Fung SSM, Sami H, El Hamouly A, et al. Endothelial cell density in children with posterior polymorphous corneal dystrophy: a longitudinal case-control study. *Eye*. 2021;35:3397-3403.
  - Gwilliam R, Liskova P, Filipec M, et al. Posterior polymorphous corneal dystrophy in Czech families maps to chromosome 20 and excludes the VSX1 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4480-4484.
  - Héon E, Mathers WD, Alward WL, et al. Linkage of posterior polymorphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet*. 1995;4:485-488.
  - Jirsova K, Merjava S, Martincova R, et al. Immunohistochemical characterization of cytokeratins in the abnormal corneal endothelium of posterior polymorphous corneal dystrophy patients. *Exp Eye Res*. 2007;84:680-686.
  - Kanai A, Kaufman HE. Further electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:545-554.
  - Kanai A, Waltman S, Polack FM, et al. Electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:89-99.
  - Kirkness CM, McCartney A, Rice NS, et al. Congenital hereditary corneal oedema of Maumenee: its clinical features, management, and pathology. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:130-144.
  - Koeppe L. Klinische Beobachtungen mit der nernstspaltlampe und dem hornhautmikroskop. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1916;91:363-379.

- Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, et al. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am J Hum Genet.* 2005;77:694-708.
- Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1973;76:967–971.
- Liskova P, Dudakova L, Evans CJ, et al. Ectopic GRHL2 Expression due to non-coding mutations promotes cell state transition and causes posterior polymorphous corneal dystrophy 4. *Am J Hum Genet.* 2018;102:447-459.
- Patel DV, Grupcheva CN, McGhee CNJ. In vivo microscopy of posterior polymorphous dystrophy. *Cornea.* 2005;24:550-554.
- Pearce WG, Tripathi RC, Morgan G. Congenital endothelial corneal dystrophy. Clinical, pathological, and genetic study. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:577–591.
- Rodrigues MM, Waring GO, Laibson PR, et al. Endothelial alterations in congenital corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:678-689.
- Schlichting H. Blasen- und dellenförmige Endotheldystrophie der Hornhaut. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1941;107:425-435.
- Shimizu S, Krafchak C, Fuse N, et al. A locus for posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD3) maps to chromosome 10. *Am J Med Genet.* 2004;130:372-377.
- Toma NM, Ebenezer ND, Inglehearn CF, et al. Linkage of congenital hereditary endothelial dystrophy to chromosome 20. *Hum Mol Genet.* 1995;4:2395–2398.
- Yellore VS, Rayner SA, Emmert-Buck L, et al. No pathogenic mutations identified in the COL8A2 gene or four positional candidate genes in patients with posterior polymorphous corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1599-1603.
- Zakharevich M, Kattan JM, Chen JL, et al. Elucidating the molecular basis of PPCD: Effects of decreased ZEB1 expression on corneal endothelial cell function. *Mol Vis.* 2017;23:740-752.

### **Distrofia Endoteliale Congenita Ereditaria (CHED)**

MIM #217700.

È importante sottolineare che, poiché non esistono prove pubblicate che supportino in modo convincente l'esistenza della CHED autosomica dominante (AD), precedentemente denominata CHED1, come entità distinta, questa variante è stata rimossa dal sistema di classificazione IC3D (edizione 2, 2015), e la CHED autosomica recessiva (AR), precedentemente nota come CHED2, è attualmente denominata semplicemente CHED.

### **Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Distrofia corneale di Maumenee.

### **Locus Genetico**

20p13.

### **Gene**

Solute carrier family 4, sodium borate transporter, member 11—*SLC4A11*.

Nota: mutazioni sono state identificate nel 76% delle famiglie con CHED analizzate in una pubblicazione.

### **Ereditarietà**

Autosomica recessiva.

### **Esordio**

Congenito.

### **Segni**

Bilaterale, spesso asimmetrica. Opacità corneale che varia da un alone diffuso a un aspetto lattiginoso tipo vetro smerigliato, con occasionali macchie grigie focali (Fig. [23A](#), B). Spesso grave ispessimento stromale (2–3 volte il normale, con minimo edema epiteliale) (Fig. [23C](#)). I pazienti nascono con una densità di cellule endoteliali corneali (CEC) significativamente ridotta (circa il 10% rispetto ai controlli della stessa età), con morfologia fibrotica della membrana di Descemet. Raramente può comparire cheratopatia a bandelletta subepiteliale secondaria o pressione intraoculare elevata.

### **Sintomi**

Opacità corneale con visione offuscata spesso accompagnata da nistagmo. Lacrimazione e fotofobia minime o assenti.

### **Decorso**

Relativamente stabile con poca o nessuna progressione.

### **Microscopia Ottica**

Edema diffuso dell'epitelio e dello stroma (Fig. 23D), difetti nella membrana di Bowman, endotelio corneale degenerato con cellule endoteliali multinucleate sparse e atrofiche, e membrana di Descemet uniforme, sia sottile sia massicciamente ispessita da uno strato fibroso posteriore (Fig. 23E) a causa della secrezione anomala da parte delle cellule endoteliali.

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Ispessimento stromale edematoso con grave disorganizzazione e interruzione del pattern lamellare. La membrana di Descemet mostra uno strato anteriore a bande normale, mentre lo strato posteriore non a bande può essere ispessito fino a 20–40  $\mu\text{m}$ . Le cellule endoteliali sono notevolmente ridotte e degenerate, con numerosi vacuoli intracellulari.

### **Immunoistochimica**

Distribuzione del collagene di tipo I e III–V e della laminina all'interno dello strato collagenoso posteriore della membrana di Descemet.

### **Microscopia Confocale**

Le cellule epiteliali intermedie non mostrano nuclei visibili, con fibrosi iperreflettente a livello delle cellule epiteliali basali. Membrana basale epiteliale,

membrana di Bowman e plesso nervoso subepiteliale non sono visibili. Nello stroma posteriore, bande sottili e lunghe iporiflettenti ma senza cheratociti. La membrana di Descemet appare grigia e omogenea con le cellule endoteliali rimanenti che mostrano polimegetismo moderato (Fig. 23F).

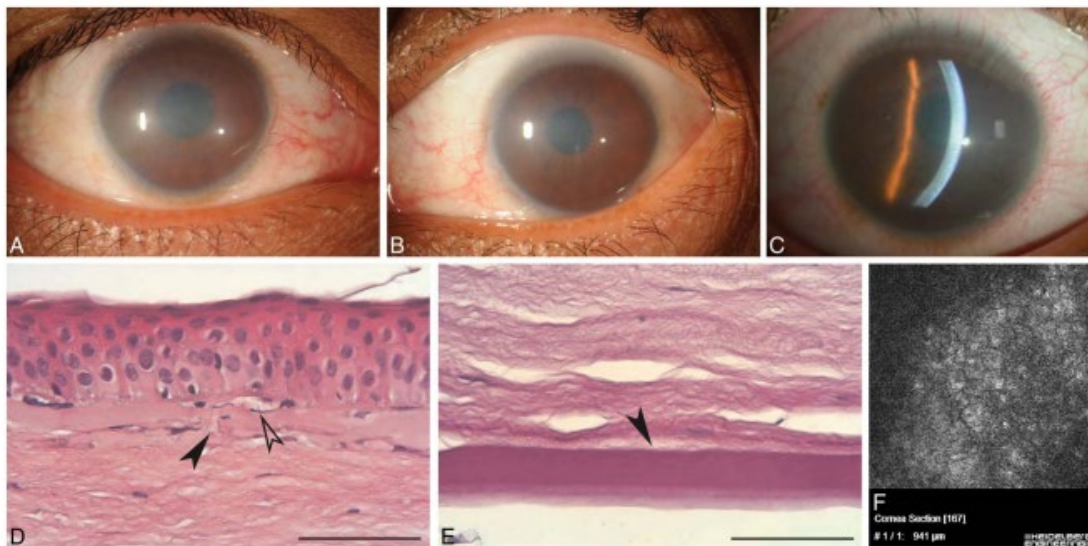
### Tomografia a Coerenza Ottica

Strato epiteliale ispessito con membrana di Bowman sottostante irregolare, aumento dello spessore stromale e membrana di Descemet anormalmente ispessita.

### Categoria

- 1.
3. Per pazienti senza mutazioni in *SLC4A11*.

Nota: la sindrome di Harboyan (HS), o distrofia corneale con sordità percettiva (CDPD), è un disturbo che coinvolge la CHED e si caratterizza per una perdita uditiva neurosensoriale progressiva. Poiché alcuni pazienti con CHED sviluppano successivamente la HS e alcuni genitori di pazienti con CHED possono presentare la distrofia endoteliale corneale di Fuchs (FECD), la presenza di tutte e tre le malattie (CHED, HS e FECD) nella stessa famiglia suggerisce che i pazienti con CHED dovrebbero essere monitorati per la HS e i loro genitori per la FECD.



**FIGURA 23.** Distrofia endoteliale congenita ereditaria (CHED). A e B, Cornee destra e sinistra, rispettivamente, di una donna di 30 anni con CHED (mutazione omozigote T271M in *SLC4A11*). Fotografie cortesemente fornite dal Dr. Majid Moshirfar. C, Fotografia alla lampada a fessura che mostra ispessimento stromale diffuso (mutazione omozigote *SLC4A11*). D, Microscopia ottica: edema delle cellule basali epiteliali con lacune subepiteliali (punta di freccia trasparente) e rotture (punta di freccia nera) nella membrana di Bowman, barra = 80  $\mu\text{m}$ . E, Membrana di Descemet ispessita senza cellule endoteliali visibili, barra = 50  $\mu\text{m}$ . F, La microscopia confocale in vivo (400  $\times$  400  $\mu\text{m}$ ) mostra polimegetismo delle cellule endoteliali. I nuclei cellulari sono ingranditi e iperriflettenti con contorni poco definiti. Figura 23C da Figura 23B in Weiss, JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D Classification of the Corneal Dystrophies. *Cornea*.

2008;27(suppl 2):S1–S42. Figure 23A, B, D, e E da Figure 23A, B, D, e E in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

## REFERENZE

- Aldahmesh MA, Khan AO, Meyer BF, et al. Mutational spectrum of SLC4A11 in autosomal recessive CHED in Saudi Arabia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4142-4145.
- Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence based review. *Clin Genet*. 2013;84:109-119.
- Chaurasia S, Ramappa M, Annapurna M, et al. Coexistence of congenital hereditary endothelial dystrophy and Fuchs endothelial corneal dystrophy associated with SLC4A11 mutations in affected families. *Cornea*. 2020;39:354-357.
- Desir J, Moya G, Reish O, et al. Borate transporter SLC4A11 mutations cause both Harboyan syndrome and non-syndromic corneal endothelial dystrophy. *J Med Genet*. 2007; 44:322-326.
- Desir J, Abramowicz M. Congenital hereditary endothelial dystrophy with progressive sensorineural deafness (Harboyan syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:28.
- Firasat S, Dur-E-Shawar, Khan WA, et al. SLC4A11 mutations causative of congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED) progressing to Harboyan syndrome in consanguineous Pakistani families. *Mol Biol Rep*. 2021 Nov;48(11):7467-7476.
- Georgeon C, Bouheraoua N, Laroche L, et al. Imagerie de la dystrophie endothéliale congénitale héréditaire (CHED) Optical coherence tomography and in vivo confocal microscopy in congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED) *J Français d’Ophtalmol*. 2017;40:148-150.
- Guha S, Chaurasia S, Ramachandran C, et al. SLC4A11 depletion impairs NRF2 mediated antioxidant signaling and increases reactive oxygen species in human corneal endothelial cells during oxidative stress. *Sci Rep*. 2017;7:4074:1-11.
- Guha S, Bhogapurapu B, Ramappa M, et al. Determination of oxidative stress markers in the aqueous humor and corneal tissues of patients with congenital hereditary endothelial dystrophy. *Cornea*. 2021;40:491-496.
- Kenyon KR, Antine B. The pathogenesis of congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1971;72:787–795.
- Kim JH, Ko JM, Tchah H. Fuchs endothelial corneal dystrophy in a heterozygous carrier of congenital hereditary endothelial dystrophy type 2 with a novel mutation in SLC4A11. *Ophthalmic Genet*. 2015;36:284-286.
- Kirkness CM, McCartney A, Rice NS, et al. Congenital hereditary corneal edema of Maumenee: its clinical features, management, and pathology. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:130–144.
- Malhotra D, Jung M, Fecher-Trost C, et al. JR. Defective cell adhesion function of solute transporter, SLC4A11, in endothelial corneal dystrophies. *Hum Mol Genet*. 2020;29:97-116.

- Malhotra D, Casey JR. Molecular mechanisms of Fuchs and congenital hereditary endothelial corneal dystrophies. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2020;178:41-81.
- Maumenee AE. Congenital hereditary corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1960;50:1114–1124
- Mehta N, Ramappa M. Novel proposed algorithm in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Semin Ophthalmol.* 2022;28:1-8.
- Sekundo W, Marshall GE, Lee WR, et al. Immuno-electron labeling of matrix components in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;32:337–346.
- Siddiqui S, Zenteno JC, Rice A, et al. Congenital hereditary endothelial dystrophy caused by SLC4A11 mutations progresses to Harboyan syndrome. *Cornea.* 2014;33:247-251.
- Sultana A, Garg P, Ramamurthy B, et al. Mutational spectrum of the SLC4A11 gene in autosomal recessive congenital hereditary endothelial dystrophy. *Mol Vis.* 2007;13:1327-1332.
- Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, et al. Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED 2). *Nat Genet.* 2006;38:755–757.
- Zhang J, Dai Y, Wu D, Li Y, et al. Whole exome sequencing identified FAM149A as a plausible causative gene for congenital hereditary endothelial dystrophy, affecting Nrf2-Antioxidant signaling upon oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2021;173:117-124.

### **Distrofia Endoteliale Corneale X-Linked (XECD)**

MIM #300779

### **Vecchi nomi Precedenti e Eponimi**

Nessuno.

### **Ereditarietà**

Dominanza legata al cromosoma X.

### **Locus Genetico**

Xq25.

### **Gene**

Sconosciuto.

### **Esordio**

Congenito.

### **Segni**

Maschi: offuscamento corneale congenito che varia da una leggera foschia a un aspetto lattiginoso tipo vetro smerigliato (Fig. 24A). Possibile nistagmo.

Modificazioni endoteliali crateriformi (Fig. 24B). Cheratopatia a bandelletta subepiteliale secondaria combinata con modificazioni endoteliali crateriformi.  
Femmine: solo modificazioni endoteliali crateriformi (Fig. 24C).

### **Sintomi**

Maschi: spesso visione offuscata.  
Femmine: asintomatiche.

### **Decorso**

Maschi: minimamente progressivo.  
Femmine: non progressivo.

### **Microscopia Ottica**

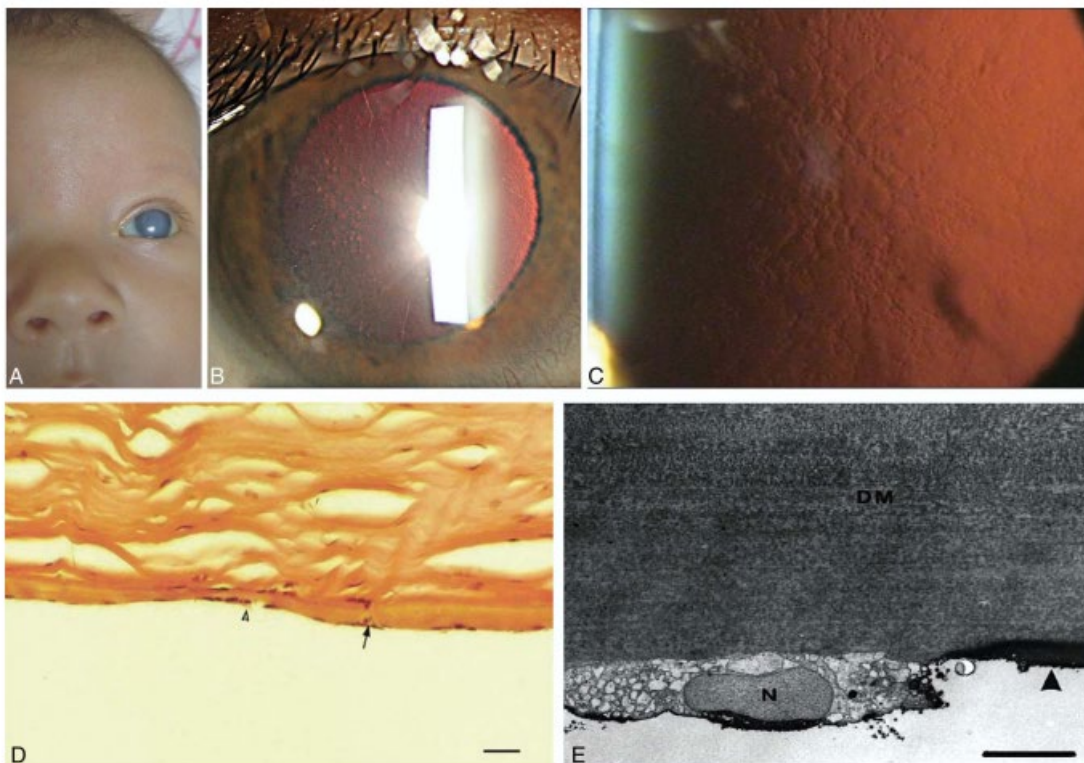
Modificazioni endoteliali crateriformi e cheratopatia a bandelletta subepiteliale. Assottigliamento irregolare dell'epitelio e della membrana di Bowman. Stroma anteriore con lamelle di collagene disposte in modo irregolare. Ispessimento irregolare della membrana di Descemet con piccole escavazioni e fossette. Perdita di cellule endoteliali o aspetto atipico (Fig. 24D).

### **Microscopia Elettronica a Trasmissione**

Modificazioni endoteliali crateriformi e cheratopatia a bandelletta subepiteliale. Accumuli subepiteliali di materiale amorfo granulare. Assottigliamento irregolare della membrana di Bowman (fino a 0,5  $\mu\text{m}$ ) con numerose interruzioni e lacune. Ispessimento della membrana di Descemet (20–35  $\mu\text{m}$ ) costituito da una zona anteriore e posteriore a bande anomala, con completa assenza della normale zona posteriore non a bande. Strato endoteliale discontinuo con cellule in parte normali e in parte degenerative (Fig. 24E). Nessuna evidenza di giunzioni aderenti tipo desmosomi tra le cellule o di fasci di tonofilamenti nel citoplasma.

### **Microscopia Confocale**

Non riportata.



**FIGURA 24.** Distrofia endoteliale legata al cromosoma X (XECD). A, Neonato maschio con opacità corneale congenita. B, Lo stesso paziente all'età di 12 anni che mostra modificazioni endoteliali crateriformi in illuminazione indiretta. C, Sua madre con modificazioni endoteliali crateriformi in retroilluminazione. D, Microscopia ottica: cellule endoteliali scarse (freccie) con aspetto atipico, barra = 100 µm. E, Microscopia elettronica: cellula endoteliale degenerativa adiacente a un'area denudata (punta di freccia nera) della membrana di Descemet (DM) (×10.000). N, nucleo. Figure 24A, C, D, e E da Figure 24A, B, C, e D in Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea*. 2015;34:117–159.

Categoria  
2.

#### REFERENZE

- Lisch W. Primäre bandförmige Hornhautdegeneration und ihre assoziation mit anderen erblichen hornhautveränderungen. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1976;169:717-727.
- Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:478-487.

## Ringraziamenti

- Gli autori ringraziano la Louisiana Lions Eye Foundation, USA; il Wills Eye Hospital, USA; l'Università del Saarland, Germania; l'Università di Ferrara, Italia; l'Helsinki University Hospital, Finlandia; l'Associazione Norvegese dei Ciechi, Norvegia; La Fondation Voir et Entendre, Francia; Ken K. Nischal, MD, USA; Cornea Consultants International, USA; il Corneal Dystrophy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Corea; e l'Aarhus University Hospital, Danimarca per il supporto finanziario relativo ai costi di pubblicazione fotografica e/o ai costi di elaborazione dell'articolo. Gli autori ringraziano inoltre Anthony J. Aldave, MD; Natalie A. Afshari, MD; Petra Lišková, MD, PhD; e Hans Grossniklaus, MD, MBA.

## REFERENZE

1. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea*. 2008;27 Suppl 2:S1-83.
2. Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology*. 1996;103:465-473.
3. Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy ( American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:616-648.
4. Groenouw A. Knoetchenfoermige Hornhauttrübungen (Noduli corneae). *Arch Augenheilkd*. 1890;21:281-289.
5. Biber H. Ueber einige seltene Hornhauterkrankungen: die oberflächliche gittrige Keratitis [Inaugural Dissertation]. A Diggelmann Zuerich. 1890.
6. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies-- edition 2. *Cornea*. 2015;34:117-159.
7. Kanai A, Waltman S, Polack FM, et al. Electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:89-99.
8. Kanai A, Kaufman HE. Further electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol*. 1971;10:545-554.
9. Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1973;76:967-971.
10. Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea. (Reis-Buckler type). *Am J Ophthalmol*. 1966;61:345-349.
11. Jonsson F, Byström B, Davidson AE, et al. Mutations in collagen, type XVII, alpha 1 (COL17A1) cause epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED). *Hum Mutat*. 2015;36:463-473.
12. Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, et al. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics*. 1997;46:152-154.
13. Lin BR, Le DJ, Chen Y, et al. Whole exome sequencing and segregation analysis confirms that a mutation in COL17A1 is the cause of epithelial recurrent erosion dystrophy in a large dominant pedigree previously mapped to chromosome 10q23-q24. *PLoS One*. 2016;11:e0157418.

14. Oliver VF, van Bysterveldt KA, Cadzow M, et al. A COL17A1 Splice-altering mutation Is prevalent in inherited recurrent corneal erosions. *Ophthalmology*. 2016;123:709-722.
15. Vahedi F, Chung DD, Gee KM, et al. Epithelial recurrent erosion dystrophy secondary to COL17A1 c.3156C>T mutation in a non-white family. *Cornea*. 2018;37:909-911.
16. Turunen JA, Tuisku IS, Repo P, et al. Epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED) from the splice site altering COL17A1 variant c.3156C>T in families of Finnish-Swedish ancestry. *Acta Ophthalmol*. June 2023.
17. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol*. 1978;23:71-122.
18. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol*. 1978;23:147-168.
19. Jaakkola AM, Kivelä TT. Clinical and histopathologic characteristics and template of the TGFBI p.(His626Arg) missense variant lattice corneal dystrophy. *Cornea*. 2023.
20. Choo CH, Boto de Los Bueis A, Chung DD, et al. Confirmation of PRDX3 c.568G>C as the genetic basis of punctiform and polychromatic pre-Descemet corneal dystrophy. *Cornea*. 2022;41:779-781.
21. Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic Keratopathy: The expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology*. 2015;122:1748-1756.
22. Lisch W, Wasielica-Poslednik J, Kivelä T, et al. The hematologic definition of monoclonal gammopathy of undetermined significance in relation to paraproteinemic keratopathy (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016;114:T7.
23. Romero PT, Donoso R, López P, et al. Clinical features and possible founder mutation of the 8bp duplication mutation in the SLC4A11 gene causing corneal dystrophy and perceptive deafness in three South American families. *Ophthalmic Genet*. 2019;40:91-98.
24. Fukuoka H, Kawasaki S, Yamasaki K, et al. Lattice corneal dystrophy type IV (p.Leu527Arg) is caused by a founder mutation of the TGFBI gene in a single Japanese ancestor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4523-4530.
25. Liskova P, Gwilliam R, Filipec M, et al. High prevalence of posterior polymorphous corneal dystrophy in the Czech Republic; linkage disequilibrium mapping and dating an ancestral mutation. *PLoS One*. 2012;7:e45495.
26. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, et al. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea*. 2014;33 Suppl 1:S25-31.
27. Syed ZA, Rapuano CJ. Rho kinase (ROCK) inhibitors in the management of corneal endothelial disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32:268-274.
28. Kanpolat A, Uçakhan OO. Therapeutic use of Focus Night & Day contact lenses. *Cornea*. 2003;22:726-734.
29. Hope-Ross MW, Chell PB, Kervick GN, et al. Oral tetracycline in the treatment of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)*. 1994;8(4):384-388.
30. Foulks GN. Treatment of recurrent corneal erosion and corneal edema with topical osmotic colloidal solution. *Ophthalmology*. 1981;88:801-803.

31. McLean EN, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology*. 1986;93:784-788.
32. Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology*. 2002;109:674-679.
33. Zalentein WN, Holopainen JM, Tervo TMT. Phototherapeutic keratectomy for epithelial irregular astigmatism: an emphasis on map-dot-fingerprint degeneration. *J Refract Surg*. 2007;23:50-57.
34. Pérez-Santonja JJ, Galal A, Cardona C, et al. Severe corneal epithelial sloughing during laser in situ keratomileusis as a presenting sign for silent epithelial basement membrane dystrophy. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1932-1937.
35. Orndahl MJ, Fagerholm PP. Treatment of corneal dystrophies with phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg*. 1998;14:129-135.
36. Wessel MM, Sarkar JS, Jakobiec FA, et al. Treatment of Lisch corneal dystrophy with photorefractive keratectomy and mitomycin C. *Cornea*. 2011;30:481-485.
37. Ashena Z, Niestrata M, Tavassoli S. Management of stromal corneal dystrophies; Review of the literature with a focus on phototherapeutic keratectomy and keratoplasty. *Vis (Basel, Switzerland)*. 2023;7.
38. McDonnell PJ, Seiler T. Phototherapeutic keratectomy with excimer laser for Reis-Bückler's corneal dystrophy. *Refract Corneal Surg*. 1992;8:306-310.
39. Fogla R, Knyazer B. Microkeratome-assisted two-stage technique of superficial anterior lamellar keratoplasty for Reis-Bücklers corneal dystrophy. *Cornea*. 2014;33:1118-1122.
40. Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology*. 1999;106:1490-1497.
41. Hieda O, Kawasaki S, Wakimasu K, et al. Clinical outcomes of phototherapeutic keratectomy in eyes with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:66-72.e1.
42. Das S, Langenbucher A, Seitz B. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. *J Refract Surg*. 2005;21:727-731.
43. Wiley LA, Joseph MA, Pemberton JD. Microkeratome-assisted anterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2008;126:404-408.
44. Vajpayee RB, Tyagi J, Sharma N, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique for treatment corneal stromal opacities. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:954-957.
45. Mattila JS, Krootila K, Kivelä T, et al. Penetrating keratoplasty for corneal amyloidosis in familial amyloidosis, Finnish type. *Ophthalmology*. 2015;122:457-463.
46. Lewis DR, Price MO, Feng MT, et al. Recurrence of granular corneal dystrophy type 1 after phototherapeutic keratectomy, lamellar keratoplasty, and penetrating keratoplasty in a single population. *Cornea*. 2017;36:1227-1232.
47. Kim T-I, Roh MI, Grossniklaus HE, et al. Deposits of transforming growth factor-beta-induced protein in granular corneal dystrophy type II after LASIK. *Cornea*. 2008;27:28-32.

48. Kemer Atik B, Yildirim Y, Sonmez O, et al. Phototherapeutic keratectomy in macular and granular dystrophy: Two-year results. *Semin Ophthalmol.* 2020;35:182-186.
49. Rouland J-F. [Clinical pilot study to evaluate the efficacy of a preservative-free hypertonic ophthalmic solution for patients with symptomatic corneal edema]. *J Fr Ophthalmol.* 2015;38:800-808.
50. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty: Safety and outcomes: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2018;125:295-310.
51. Schmid E, Lisch W, Philipp W, et al. A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:478-487.