



► Artículo original

## Queratoconjuntivitis límbica superior (QLS) y su asociación a enfermedades sistémicas

*Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK) and its association to systemic diseases*

Guillermo Mendoza-Adam,<sup>1</sup> Alejandro Rodríguez-García<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residencia en la Especialidad de Oftalmología, Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, TEC de Salud, Sistema Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, N. L., México

<sup>2</sup> Servicio de Córnea y Superficie Ocular, Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, TEC de Salud, Sistema Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, N. L., México

### Palabras clave:

Queratoconjuntivitis límbica superior, disfunción tiroidea, síndrome de Sjögren, México.

### ► Resumen

**Introducción:** La queratoconjuntivitis límbica superior (QLS) es una enfermedad inflamatoria crónica de la conjuntiva bulbar, limbo y córnea superior, cuya etiología se desconoce, aunque ha sido asociada a disfunción tiroidea hasta en 30% de los casos. Existe escasa información sobre esta patología en la población mexicana.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional de pacientes atendidos entre 1997 y 2011 en nuestra Institución. Se recopiló información sobre: edad de presentación, género, sintomatología asociada, manifestaciones clínicas, curso clínico y asociación a enfermedades sistémicas.

### ► Abstract

**Introduction:** Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK) is a chronic inflammatory disease of the superior bulbar conjunctiva, limbus and upper cornea of unknown etiology. The disease has been associated with thyroid dysfunction in up to 30% of cases. There is scant information about this disorder in the Mexican population.

**Materials and methods:** We conducted a retrospective, longitudinal, and observational study of patients with SLK seen between 1997 and 2011 at our Institution. Parameters analyzed were: age at presentation, sex, symptomatology, clinical manifestations and clinical course, as well as its association with systemic disease.

### Keywords:

Superior limbic keratoconjunctivitis, thyroid disease, Sjögren's syndrome, Mexico.

**Resultados:** Se estudiaron 45 pacientes, 38 (84.4%) mujeres y siete (15.6%) hombres, relación 5.4:1; con una edad promedio de 47.5 años y seguimiento clínico de 47.6 meses. Se presentó disfunción tiroidea en 24.2% de los casos, hipotiroidismo en 17.6% e hipertiroidismo en 6.6%. Además, 17% presentaron síndrome de Sjögren.

**Discusión:** La prevalencia de disfunción tiroidea fue del 24.2%, la mayoría por hipotiroidismo. El descontrol de hormonas tiroideas tuvo una correlación incierta con exacerbaciones de la QLS. Los pacientes con síndrome de Sjögren y queratoconjuntivitis sicca tuvieron una peor agudeza visual (AV) inicial, comparada con los casos sin esta enfermedad.

**Conclusiones:** Aunque no se ha delucidado el papel que juega la disfunción tiroidea en la patogénesis de la QLS, es de llamar la atención la asociación que existe entre ambas, así como con otras enfermedades sistémicas autoinmunes como el síndrome de Sjögren.

**Results:** A total of 45 patients, 38 (84.4%) women, seven (15.6%) men (ratio, 5.4:1) were included in the study. Mean age at presentation was 47.5 years, and mean follow-up time was 47.6 months. Thyroid dysfunction was found in 24.2% of cases: 17.6% had hypothyroidism, and 6.6% hyperthyroidism. Sjögren syndrome was found in 17% of cases.

**Discussion:** The prevalence of thyroid dysfunction was 24.2%, with most patients showing hypothyroidism. The correlation between poor thyroid disease control and exacerbations of SLK was uncertain. Patients with Sjögren syndrome and keratoconjunctivitis sicca had a worse initial visual acuity compared with patients without the disease.

**Conclusion:** Although the role of thyroid dysfunction on the pathogenesis of SLK is still unclear, it is interesting to note the relationship between these two disorders, as well as other systemic autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome.

## ► Introducción

La queratoconjuntivitis límbica superior (QLS) fue descrita por Frederick Theodore<sup>1</sup> en 1963, en un conjunto de pacientes sin evidencia de infección, que se caracterizaron por presentar inflamación marcada de la conjuntiva tarsal y bulbar superior, tinción punteada con fluoresceína de la córnea y limbo superior, así como tinción positiva con verde de lisamina o rosa de bengala de la conjuntiva bulbar superior adyacente al limbo, proliferación y redundancia de conjuntiva límbica superior y formación de filamentos en el área límbica y cuadrantes superiores de la córnea<sup>1</sup> (**Figura 1**).

Esta enfermedad se presenta a un promedio de 50 años de edad, afectando con mayor frecuencia a mujeres que a hombres con una relación de 3:1.<sup>2</sup> El cuadro clínico se caracteriza principalmente por sensación de cuerpo extraño, fotofobia, parpadeo excesivo, así como ardor o dolor ocular.<sup>1</sup>

A la exploración oftalmológica es frecuente encontrar una reacción micropapilar en la conjuntiva tarsal superior, redundancia y flacidez de la conjuntiva bulbar superior, hiperemia conjuntival sectorial en el área cubierta por el párpado superior, frecuentemente acompañada de ingurgitación

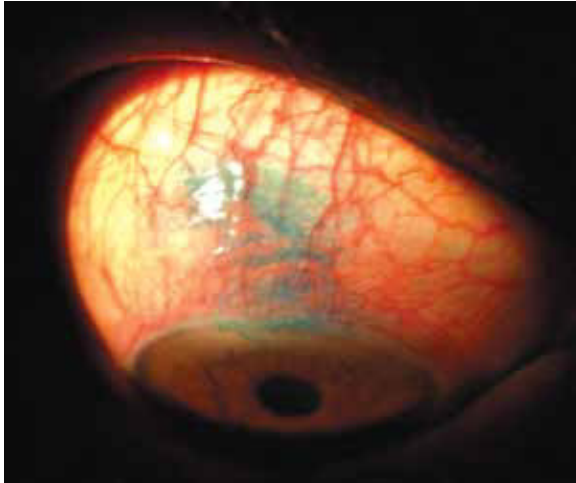
vascular. En algunos casos, es notorio el engrosamiento de la conjuntiva bulbar superior la cual tiñe positivamente con fluoresceína y pigmentos vitales como el rosa de bengala y verde de lisamina, en un patrón puntiforme localizado.<sup>2,3</sup>

Se ha observado asociación entre la QLS y la disfunción tiroidea en hasta un promedio del 30% de los casos.<sup>4-6</sup> Además, se ha propuesto que la QLS es un factor pronóstico de gravedad de la oftalmopatía de Graves. En una serie de 57 pacientes con QLS, de los cuales 37 presentaron además disfunción tiroidea, 89% de éstos, fueron diagnosticados con orbitopatía tiroidea y de ellos, el 48.5% necesitaron descompresión orbitaria.<sup>7</sup>

Es frecuente también la asociación con queratoconjuntivitis sicca, la cual ha sido reportada entre el 25% a 50% de los pacientes que padecen QLS.<sup>1,8</sup>

La etiología y patogenia del padecimiento son desconocidas. Una de las teorías más aceptadas, es la del microtraumatismo propuesta por Wright.<sup>3</sup> Esta teoría sugiere que el componente inicial de la cadena de eventos que llevan al desarrollo de la QLS, es una fricción constante entre la conjuntiva bulbar superior y la tarsal, provocada por laxitud exagerada de la misma.<sup>3</sup> Sin embargo, al igual que

► **Figura 1.** Ojo derecho de paciente con QLS. Se observa en conjuntiva, limbo esclero-corneal y córnea superior: inyección ciliar, tinción punteada con verde lisamina, erosiones corneales punteadas superficiales, filamentos corneales y formación de pannus.



otras teorías propuestas anteriormente, como la infecciosa, la inmunogénica y la alérgica, se carece de evidencia suficiente y contundente para su sustento como mecanismo único en el desarrollo de la enfermedad.<sup>9</sup>

Estudios histopatológicos de la conjuntiva afectada de pacientes con QLS típicamente han demostrado queratinización de células epiteliales con disqueratosis, acantosis y degeneración nuclear “en balón”. Además, se ha observado una infiltración estromal formada por leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y linfocitos,<sup>2,3</sup> así como un número significativamente mayor de mastocitos en el área del estroma subepitelial, 4.48 células/campo de alto poder (CAP) *vs.* el control, 2.39 células/CAP ( $p < 0.004$ ) por medio de estudios de inmunohistoquímica (anticuerpos monoclonales *vs.* triptasa de mastocitos humanos).<sup>10</sup> Esto significa que los mastocitos pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la QLS. En este mismo estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de linfocitos T (anti-CD3) y linfocitos B (anti-CD20) entre los especímenes de conjuntiva de pacientes con QLS *vs.* controles.<sup>10</sup>

Watanabe y colaboradores<sup>11</sup> observaron niveles disminuidos de glucoproteína similar a mucina, proponiendo que ésta participa en la interacción

mucina-ápice epitelial de la conjuntiva y reportaron normalización de dichos niveles, después del tratamiento exitoso de la enfermedad. Matsuda y colaboradores<sup>12</sup> detectaron diferenciación e hiperproliferación anormal del epitelio conjuntival, asociadas a una mayor expresión de citoqueratinas 10, 13 y 14, así como antígeno nuclear de proliferación celular. Además, este mismo grupo demostró una sobrerregulación del factor de crecimiento tumoral (TGF-beta2), el cual está relacionado de manera intrincada con el funcionamiento y proliferación de linfocitos T; así como la tenascina.<sup>13</sup> Ambos factores, el TGF-beta2 y la tenascina pueden ser inducidos por trauma mecánico, apoyando la teoría del microtrauma como probable origen de la QLS.<sup>12,13</sup>

Debido a que existe escasa información sobre esta patología en la población mexicana, el propósito del presente estudio fue analizar las características demográficas, las manifestaciones clínicas, y sobretodo enfocarnos a la asociación de la QLS con diversas enfermedades sistémicas, la mayor parte de las cuales son de origen inmune.

## ► Material y métodos

Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional en el que se realizó un análisis exhaustivo de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de QLS de Theodore, basado en los criterios clínicos descritos por él mismo y otros autores.<sup>1,4</sup> Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos en el Servicio de Córnea y Superficie Ocular, del Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales del TEC Salud, Tecnológico de Monterrey, en el periodo comprendido entre 1997 y 2011.

Se recopiló información sobre edad de presentación, género, sintomatología asociada, manifestaciones clínicas y curso clínico, así como asociación a enfermedades sistémicas cuyo diagnóstico había sido establecido previamente o se llevó a cabo durante su atención en nuestro Servicio.

Además de la evaluación visual mejor corregida con cartilla de Snellen, examen de la superficie ocular bajo lámpara de hendidura, tonometría y fundoscopia; en la exploración oftalmológica de todos los pacientes estudiados se incluyeron tinciones con fluoresceína al 0.5%, así como con rosa de bengala al 1% o con verde de lisamina 1.5 mg/tirilla, observando los patrones de tinción de los epitelios corneal y conjuntival, respectivamente. Se observó cuidadosamente, poniendo especial

énfasis en los cuadrantes superiores de la córnea, la conjuntiva bulbar superior, así como la conjuntiva tarsal evertiendo el párpado superior.

En pacientes con disfunción tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo o tiroiditis de Hashimoto), el diagnóstico fue sustentado por especialistas en endocrinología y consistió, además de la historia clínica y exploración, de estudios auxiliares de diagnóstico como perfiles serológicos de hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroperoxidasa, antitiroglobulina, y antihormona estimulante de tiroides (TSH), así como gamagrama tiroideo, según el caso. En pacientes con síndrome de Sjögren y artritis reumatoide, el diagnóstico fue sustentado por Reumatología consistiendo, además de la historia clínica y exploración, de estudios serológicos de autoinmunidad como: factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B), así como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C-reactiva (PCR), entre otros.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo (frecuencias, promedios y proporciones), apoyados con Microsoft Excel® 2010, para reportar los hallazgos recabados.

## Resultados

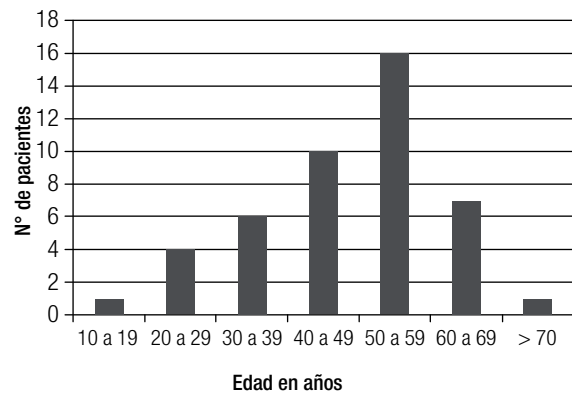
Se estudiaron un total de 45 pacientes con diagnóstico de QLS, de los cuales la gran mayoría (84.4%) fueron mujeres (n=38) y sólo siete (15.6%) hombres (relación mujer-hombre de 5.4:1). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 47.5 años (rango: 19-72 años) (Figura 2). El tiempo promedio de seguimiento clínico fue de 47.6 meses (rango: 3-144 meses).

El motivo de consulta más frecuente fue irritación ocular (26.6%), seguido por sensación de cuerpo extraño (17.7%), ojo rojo (17.7%), ardor (13.3%) y sequedad ocular (13.3%), entre otros menos frecuentes (Tabla 1).

Al interrogatorio dirigido de cada paciente, los síntomas oftalmológicos que se presentaron de manera más frecuente fueron: sensación de cuerpo extraño (71.1%), ardor ocular (68.9%), prurito (46.6%) y sequedad ocular (31.1%), entre otros (Tabla 2).

Cinco de los pacientes presentaron sintomatología de mayor intensidad en un ojo que en el otro; tres en el ojo derecho y dos en el izquierdo.

Figura 2. Distribución de pacientes con QLS por edad.



El 17.7% de los pacientes reportó mayor intensidad de los síntomas por las mañanas, 15.6% por las tardes y sólo el 6.7% por las noches, mientras que 60% de ellos, negó algún patrón de horario de mayor intensidad.

A la exploración oftalmológica, todos los pacientes presentaron inyección ciliar en la conjuntiva bulbar superior, sin embargo ninguno la presentó en el área de la fisura interpalpebral. El 73.3% presentaron además erosiones corneales en cuadrantes superiores, 68.9% papilas tarsales superiores, 22.2% erosiones corneales superficiales difusas, 15.5% hiperemia conjuntival, 13.33% edema palpebral, entre otros (Tabla 3).

La agudeza visual (AV) mejor corregida por ojo (cartilla de Snellen) más frecuente en la primera consulta fue 20/25 (31.1%), 20/20 (23.3%), 20/30 y 20/40 (17.8%, respectivamente). En este aspecto, ambos ojos se afectaron de igual manera en 46.7% de los casos, mientras que en 33.3% de ellos se afectó más el ojo derecho (por una o dos líneas en la mayoría de los casos) y en 20.0% el ojo izquierdo.

La queratoconjuntivitis sicca fue el diagnóstico oftalmológico adicional más frecuente (20%), seguido por rosácea ocular (6.7%), conjuntivitis alérgica estacional (4.4%) y blefaroconjuntivitis estafilocócica (4.4%).

Se encontró disfunción tiroidea en 24.2% de los casos: hipotiroidismo en 17.6% e hipertiroidismo en 6.6%; de ellos, en 4.4% se diagnosticó tiroiditis de Hashimoto. Además, se encontró síndrome de Sjögren (17.7%), hipertensión arterial sistémica (11.1%) y artritis reumatoide adulta (6.7%). Uno

► **Tabla 1.** Motivo de consulta de pacientes con QLS.

Motivo de consulta	N° de pacientes (%)
Irritación ocular	12 (26.6)
Ojo rojo	8 (17.7)
Sensación de cuerpo extraño	8 (17.7)
Ardor ocular	6 (13.3)
Sequedad ocular	6 (13.3)
Prurito	3 (6.6)
Parpadeo excesivo y fotofobia	2 (4.4)
Fotofobia	2 (4.4)
Lagrimo	2 (4.4)
Visión borrosa	1 (2.2)

de los pacientes llegó referido con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped, posterior a trasplante de médula ósea por leucemia linfoblástica aguda.

Todos los pacientes con síndrome de Sjögren y queratoconjuntivitis sicca tuvieron una peor AV inicial, comparada con los casos sin este diagnóstico, además estos pacientes requirieron de un tratamiento más prolongado (**Figura 3**).

La mayoría de los casos (66.6%) cursaron con un padecimiento caracterizado por exacerbaciones y remisiones de la patología, con una frecuencia de entre uno y tres años.

## ► Discusión

La QLS es una enfermedad inflamatoria crónica de la superficie ocular de etiología desconocida, que hasta en un 50% de los casos se puede acompañar de diversas enfermedades sistémicas como disfunción tiroidea, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, entre otras enfermedades, destacando que la mayoría de ellas son de origen inmune.<sup>1-7</sup>

La edad promedio de aparición reportada para esta enfermedad es alrededor de los 50 años,<sup>1,2</sup> muy similar a lo encontrado en este estudio (promedio de 47.5 años).

Es interesante observar que aunque existe una clara tendencia a presentarse en mujeres más que en hombres (relación 3:1),<sup>2</sup> en el presente estudio, encontramos una preponderancia mayor a cinco veces en el género femenino (relación de 5.4:1).

Acorde a lo reportado en la literatura médica,<sup>1-3</sup> los síntomas que se presentaron con mayor

► **Tabla 2.** Síntomas de pacientes con QLS.

Síntoma	N° pacientes (%)
Sensación de cuerpo extraño	32 (71.1)
Ardor	31 (68.8)
Prurito	21 (46.6)
Sequedad ocular	14 (31.1)
Visión borrosa	12 (26.6)
Fotofobia	12 (26.6)
Parpadeo excesivo	9 (20.0)
Ojo tojo	7 (15.5)
Irritación	7 (15.5)
Lagrimo	6 (13.3)
Dolor ocular	4 (8.8)
Edema palpebral	4 (8.8)
Pesadez ocular	4 (4.4)

frecuencia fueron: sensación de cuerpo extraño (71.1%), ardor ocular (68.8%), prurito (46.7%) y sequedad ocular (31.1%).

En sus primeras publicaciones sobre QLS, Theodore mencionó que hasta la mitad de los pacientes podrían tener cierta afección tiroidea.<sup>1</sup> Por su parte, Wilson encontró una prevalencia de disfunción tiroidea de cerca del 30%.<sup>2</sup> Nelson, en 1989 hizo una revisión de siete publicaciones en las que encontró una prevalencia promedio del 25%, principalmente casos de hipertiroidismo.<sup>8</sup> En el presente análisis, encontramos una prevalencia de disfunción tiroidea del 25.5%, no obstante la mayoría de los casos presentaron hipotiroidismo (17.8%) al momento del diagnóstico de la QLS. Es importante mencionar que tres pacientes de este grupo (6.6% del total de la muestra), presentaron inicialmente hipertiroidismo, pero fueron tratados con el radioisótopo I<sup>131</sup>, desarrollando hipotiroidismo secundario.

Algunos autores han determinado que las exacerbaciones de la QLS se asocian a descontrol de las hormonas tiroideas,<sup>5</sup> y también a mayor severidad de la oftalmopatía de Graves.<sup>7</sup> En la presente serie de pacientes, sólo dos (4.4%) casos presentaron descontrol del trastorno tiroideo, encontrándose la gran mayoría bajo buen control hormonal.

Cabe destacar que se encontró síndrome de Sjögren en ocho (17.7%) pacientes, siendo en tres

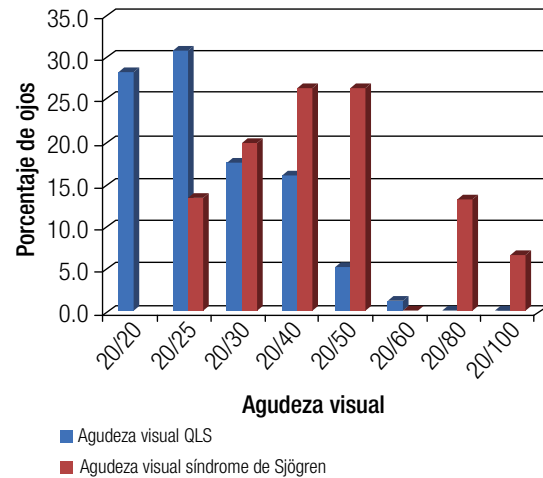
► **Tabla 3.** Hallazgos de la superficie ocular en pacientes con QLS.

Alteraciones de la superficie ocular	N° pacientes (%)
Inyección ciliar	45 (100.0)
Erosiones corneales superiores	33 (73.3)
Papilas tarsales superiores	31 (68.8)
Erosiones corneales difusas	10 (22.2)
Hiperemia conjuntival	7 (15.5)
Edema palpebral	6 (13.3)
Engrosamiento conjuntiva bulbar superior	6 (13.3)
Queratitis filamentosa	4 (8.8)
Pannus corneal	2 (4.4)

(6.6%) de los casos secundario a artritis reumatoide y en el resto primario. Todos ellos presentaron queratoconjuntivitis sicca además de QLS y cursaron con exacerbaciones y remisiones a lo largo del seguimiento, presentando agudezas visuales más bajas que aquellos casos en los que no se asoció esta enfermedad (**Figura 3**). Al respecto, Nelson<sup>8</sup> reportó en su revisión de siete artículos, que hasta 25% de los pacientes mostraron una “prueba de Schirmer disminuida”, sin embargo no se especificó si alguno de estos casos padecía de síndrome de Sjögren. Aunque está descrita una asociación con síndrome de Sjögren en la literatura médica, no encontramos publicación alguna que especifique y dé detalles sobre la prevalencia de este síndrome en asociación con la QLS. Uno de nuestros pacientes presentó síndrome Sjögren e hipotiroidismo, mostrando manifestaciones clínicas severas y una AV de 20/100 en ojo derecho y 20/80 en ojo izquierdo. En los casos con síndrome de Sjögren observados en el presente estudio, las exacerbaciones de la QLS se asociaron a un descontrol clínico de la patología inflamatoria de base y afección de la agudeza visual.

Es muy probable que la asociación entre QLS y disfunción tiroidea o síndrome de Sjögren y artritis reumatoide, pueda favorecer el incremento de la inflamación y acentuar las manifestaciones clínicas de la QLS. Una de las teorías más probables y con mayor aceptación hasta ahora, es que estas condiciones predisponen a microtraumatismo córneo-conjuntival por medio de un incremento en la fricción durante el parpadeo, ocasionado por la reducción del volumen lagrimal. A su vez, en estos casos existe inestabilidad de la película

► **Figura 3.** Agudeza visual en pacientes con QLS (azul) y en pacientes con QLS y síndrome de Sjögren (rojo).



lagrimal y tiempos de ruptura lagrimal acortados (< 5 segundos), lo cual provoca un incremento en la frecuencia del parpadeo en forma refleja, así como inflamación de la córnea, limbo y conjuntiva superiores.<sup>3</sup> Otra explicación de ello, es que estas patologías predisponen a inflamación directa por ataque autoinmune de dichas estructuras.<sup>9-13</sup> En este sentido, recientemente se ha relacionado a esta patología con un desbalance entre metaloproteinasas de matriz (MMP) y su contraparte, los inhibidores tisulares de MMP (TIMPs). Se ha hipotetizado que al igual que ocurre en otras condiciones patológicas como enfermedades inflamatorias, cutis laxa, queratocono, inflamación corneal, conjuntivocalasia, glaucoma y síndrome de laxitud palpebral, la redundancia y laxitud conjuntival observada como característica primordial de la QLS pudiera deberse a un desbalance entre MMP y TIMPs.<sup>14</sup> En un estudio mediante técnica de transcripción reversa de reacción en cadena de polimerasas (RT-PCR) empleando conjuntiva de pacientes con QLS, se encontró una sobreexpresión de MMP-1 y MMP-3 en seis y siete pacientes con la enfermedad respectivamente, pero no así en el grupo control.<sup>14</sup> Esta sobreexpresión de metaloproteinasas puede tener origen en fibroblastos conjuntivales alterados, resultando en redundancia conjuntival como paso inicial del desarrollo de la enfermedad.

Además, es interesante mencionar que otro de los casos incluidos en este estudio fue referido

por presentar enfermedad injerto contra huésped secundario a trasplante de médula ósea por leucemia linfoblástica aguda. Este paciente se presentó con queratoconjuntivitis sicca moderada y QLS. Kim SK,<sup>15</sup> reportó las patologías oftalmológicas presentes en un grupo de 194 pacientes con enfermedad injerto contra huésped, interesadamente 14 (7.21%) de estos pacientes presentaron QLS.

Aunque existe muy poca evidencia en la literatura médica que haga mención de la coexistencia de la QLS y otras enfermedades de la superficie ocular, observamos en este análisis que 15.5% de los casos presentaron un diagnóstico de superficie ocular adicional diferente a queratoconjuntivitis sicca secundaria a Sjögren (rosácea ocular, blefaroconjuntivitis estafilocócica y conjuntivitis alérgica).

## ► Conclusiones

Basado en la toma del padecimiento actual, la evolución de los pacientes hasta la primera visita en nuestra clínica, así como la revisión de la literatura médica, pudimos constatar que la QLS es una enfermedad subdiagnosticada y poco reportada en nuestro país. La mayoría de los pacientes que habían sido vistos por otro(s) especialista(s) previo a la consulta en nuestra Institución, venían con diagnósticos de conjuntivitis alérgica crónica, síndrome de ojo seco y conjuntivitis infecciosa, entre otros.

En más de un tercio de los casos, puede haber asociación a enfermedades sistémicas, particularmente disfunción tiroidea, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide, por lo tanto el oftalmólogo debe hacer una historia clínica completa e intencionada para detectar asociaciones sistémicas que pueden pasar desapercibidas al paciente.

Basado en los estudios reportados en la literatura mundial, es evidente que se requiere de estudios con números mayores de pacientes para

determinar con mayor certeza el grado en el que la QLS se asocia a enfermedades sistémicas autoinmunes, y analizar la potencial correlación de éstas con una mayor gravedad de la enfermedad.

## ► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## ► Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

- Theodore FH. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1963;42(2):25-28.
- Wilson FM 2nd, Ostler HB. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1986;26(4):99-112.
- Wright P. Superior limbic keratoconjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1972;92(1):555-560.
- Tenzel RR. Comments on superior limbic filamentous keratitis: part II. *Arch Ophthalmol* 1968;79:508.
- Cher I. Clinical features of superior limbic keratoconjunctivitis in Australia. A probable association with thyrotoxicosis. *Arch Ophthalmol* 1969;82(5):580-586.
- Theodore FH. Comments on findings of elevated protein-bound iodine in superior limbic keratoconjunctivitis: part I. *Arch Ophthalmol* 1968;79:508.
- Kadmas EF, Bartley GB. Superior limbic keratoconjunctivitis. A prognostic sign for severe Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1995;102(10):1472-1475.
- Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye* 1989;3(Pt 2):180-189.
- Eiferman RA, Wilkins EL. Immunological aspects of superior limbic keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 1979;14(2):85-87.
- Sun YC, Hsiao CH, Chen WL, et al. Conjunctival resection combined with Tenon layer excision and the involvement of mast cells in superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):445-452.
- Watanabe H, Maeda N, Kiritoshi A, et al. Expression of a mucin-like glycoprotein produced by ocular surface epithelium in normal and keratinized cells. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):751-757.
- Matsuda A, Tagawa Y, Matsuda H. Cytokeratin and proliferative cell nuclear antigen expression in superior limbic keratoconjunctivitis. *Curr Eye Res* 1996;15(10):1033-1038.
- Matsuda A, Tagawa Y, Matsuda H. TGF-beta2, tenascin, and integrin beta1 expression in superior limbic keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(4):251-256.
- Sun YC, Hsiao CH, Chen WL, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and MMP-3 in superior limbic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3701-3705.
- Kim SK. Superior limbic keratoconjunctivitis in ocular graft vs. host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:E-Abstract 2661.