

Cómo entender Avastin, Lucentis y Macugen a través de ROP

Introducción

La retina del adulto recibe oxígeno de dos fuentes diferentes. Las capas más externas se nutren del oxígeno que difunde desde la coriocapilaris; en cambio, las capas más internas tienen un sistema vascular que recorre la superficie de la retina y se interna formando dos plexos adicionales en el espesor de la misma. Este sistema superficial se origina en la arteria oftálmica, que es rama de la carótida interna y al ingresar al ojo se divide en cuatro ramas: dos temporales y dos nasales. En uno de cada diez individuos la arteria central de la retina que irriga la fovea se desprende de la oftálmica antes de ingresar al ojo. Veamos ahora cómo se llega a desarrollar esta arquitectura vascular.

Desarrollo normal de los vasos de la retina

Los vasos de retina se desarrollan de una manera muy particular. Conocer los mecanismos y los patrones de crecimiento de esos vasos ayuda a entender la patogenia de las enfermedades vasculares de la retina que son las responsables de las principales causas de ceguera en occidente en las distintas edades: retinopatía del prematuro en niños, diabetes en jóvenes adultos y degeneración macular relacionada con la edad en ancianos.

El primer elemento vascular durante el desarrollo del ojo es la arteria hialoidea que se forma a partir de células mesodérmicas y está inmersa en el vítreo primario. Esta arteria se empieza a formar en la tercera o cuarta semana y termina de desarrollarse alrededor de la novena semana de gestación, extendiéndose desde el futuro nervio óptico al cristalino en formación. La arteria hialoidea nace de la arteria oftálmica. Más tarde en el desarrollo desaparecerá y solo persistirá una porción como arteria central de la retina (ilus. 1).

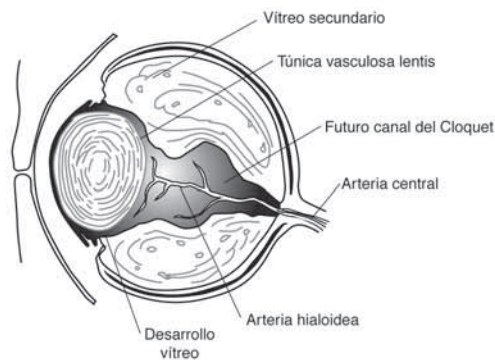


Ilustración 1. Formación de la arteria hialoidea.

El aporte de oxígeno a la retina

¿Desde dónde llega el oxígeno a la retina en la novena semana?

En ese momento la retina tiene sólo tres capas, es más delgada y puede “alimentarse” en su totalidad a partir de la difusión de oxígeno desde la coriocapilaris. Muchas especies de mamíferos con retinas delgadas solamente lo hacen de esta manera. En cambio, las especies que tienen retinas más complejas y por lo tanto más gruesas, requieren de un sistema adicional de nutrición vascular para alimentar a las capas más internas, mientras que los fotorreceptores y la capa plexiforme externa consumen el oxígeno que llega desde la coroides. El límite entre estos territorios está entre la capa nuclear interna y la plexiforme externa (ilus. 2).

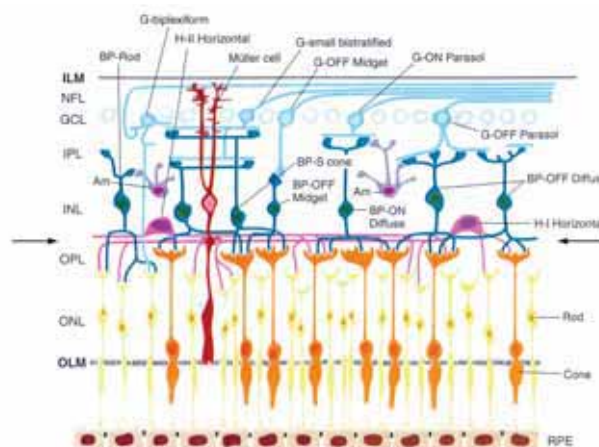


Ilustración 2.

Formación de los vasos de la retina

En la semana 16a. desde la arteria hialoidea comienzan a formarse vasos que avanzan desde el nervio óptico hacia la periferia, alcanzando la ora serrata nasal aproximadamente en la semana 36a. y la temporal en la semana 40. Por eso las zonas que dividen la retina en la clasificación de la retinopatía del prematuro son concéntricas desde el NO y dependen de la madurez del prematuro al nacer. (ilus. 3)

Esta formación de vasos se va extendiendo desde el nervio óptico como una mancha de aceite en respuesta a las demandas metabólicas de la retina que se está diferenciando y va aumentando su grosor.

Necesariamente surgen algunas preguntas sobre este proceso:

1. *¿A partir de qué elementos se forman vasos que antes no estaban?*

2. *¿De qué manera se organizan los mismos para constituir uno nuevo y cómo se establece la red vascular primaria y secundaria de los vasos retinales?*

3. *¿Cómo es el patrón normal de desarrollo de los vasos de la retina?*

4. *¿Cómo informa la retina que necesita más oxígeno y por lo tanto nuevos vasos?*

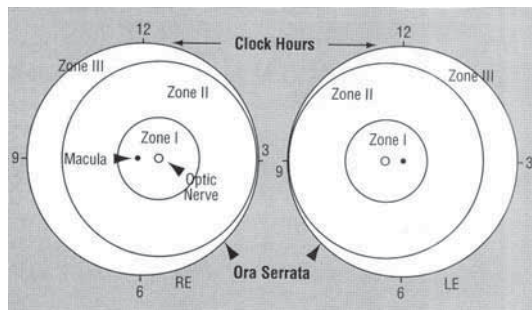


Ilustración 3.

1. *¿A partir de qué elementos se forman vasos que antes no estaban?*

Los vasos de la retina se forman a partir de un grupo de células –el “complejo vascular”– que migran desde el nervio óptico hacia la periferia. Cada tipo celular cumple un rol en la formación del vaso nuevo.

Células endoteliales vasculares de la retina: se diferencian de las células endoteliales de los vasos de otros tejidos en que tienen uniones estrechas entre sí que constituyen una barrera muy eficiente entre el espacio vascular y el tejido retinal, que es la barrera hematorretinal (BHR) interna. La externa es la unión estrecha entre células del epitelio pigmentario (EP).

Microglia: junto con los astrocitos forma una cubierta perivascular que evita la permeabilidad.

Pericitos: tendrían una función contráctil y además participan en la regulación del flujo. No están presentes en los vasos recién formados, sino que aparecen más tarde dándoles estabilidad e inhibiendo la proliferación endotelial.

Astrocitos: son los que encabezan la migración. Interaccionan con las células endoteliales estimulando la formación de uniones estrechas a través de un factor que induce la producción de ZO-1, la proteína constitutiva de la unión estrecha. Los astrocitos son el esqueleto sobre el que se arma la red vascular, como las vías del tren. Solamente hay vasos donde hay astrocitos y viceversa. Los astrocitos maduros son muy sensibles a la hipoxia y en su presencia son las primeras células de la retina en sintetizar un factor que estimula la formación de nuevos vasos, el factor de cre-

cimiento vascular endotelial (VEGF). Mientras migran son fusiformes y cuando maduran por estímulo de la hipoxia, adquieren su forma estrellada tejiendo una red sobre la que se forman los vasos.

Células simil amacrinias: cumplirían un rol en la autorregulación del flujo sanguíneo retinal.

2. *¿De qué manera se organizan esos elementos para formar un nuevo vaso y cómo se forman las redes capilar primaria y secundaria de la retina?*

Para responder a esta pregunta hay que describir los dos mecanismos básicos de formación de vasos: la vasculogénesis y la angiogénesis.

Vasculogénesis: es el sistema formador de vasos “de novo” (a partir de las células precursoras). Implica una organización especial de las células del complejo vascular que se realiza básicamente en tres etapas. En la primera, migran hacia el lugar donde se va a formar el vaso. En la segunda se organizan en un cordón sólido, macizo, que luego desarrolla un espacio o luz y forma un capilar. En la tercera, los vasos se remodelan, quedando algunos como vasos mayores y desapareciendo otros hasta conformar la red vascular primaria definitiva, que es lo que se conoce como plexo superficial. El plexo profundo se genera por angiogénesis a partir del plexo superficial.

Durante esta tercera etapa los vasos son muy susceptibles de ser estimulados para la proliferación por angiogénesis o de ser inducidos a su extinción por apoptosis. Esta ventana de susceptibilidad se mantiene hasta que los pericitos rodean el vaso estabilizándolo. La función del pericito como estabilizador del vaso es muy importante para la comprensión de la génesis de la retinopatía del prematuro y para entender porque en ella proliferan y se ramifican los extremos de los vasos más periféricos que se están remodelando y no los más cercanos al NO que ya fueron cubiertos por pericitos.

La vasculogénesis es un proceso propio del desarrollo embrionario. No se repite durante la vida adulta.

El plexo profundo de la retina se forma por angiogénesis y a partir de vasos del plexo primario o superficial. Por eso se lo llama secundario.

Angiogénesis: mecanismo de formación de un vaso nuevo a partir de un brote de un vaso preexistente. Se trata de un proceso bien distinto. El concepto es que un vaso se forma a partir de un brote de un vaso ya formado con células endoteliales ya diferenciadas que responden a señales biológicas reproduciéndose y migrando.

La angiogénesis se produce durante el desarrollo embrionario en la etapa de remodelación en la que los vasos formados por vasculogénesis son susceptibles de proliferar. Sin embargo, la angiogénesis no es un mecanismo exclusivo del período de desarrollo embrionario. Estará presente en varios mecanismos fisiológicos o de reparación de tejidos (embarazo, ciclo menstrual, cicatrización) y patológicos (tumores

sólidos, artritis, neovascularización ocular) en la vida del sujeto y en cada uno de las situaciones toma características distintas.

3. ¿Cómo es el patrón normal de desarrollo de los vasos?

Es fundamental conocer el patrón de desarrollo de los vasos a partir del nervio óptico mencionado arriba. El protagonista principal de este proceso es el astrocito.

Los astrocitos migran desde el nervio óptico hacia la periferia. Durante esa migración son fusiformes, lo que les permite escapar más fácilmente por retina con niveles normales de oxígeno. Cuando alcanzan un territorio hipóxico, como es lógico encontrar en la periferia de la retina antes de que los vasos estén completamente desarrollados, el astrocito cambia su carácter fusiforme por el de una célula estrellada con múltiples ramificaciones.

La “onda expansiva” de los astrocitos migrando hacia la periferia es la primera. La segunda onda expansiva corresponde a los precursores vasculares que se van organizando en cordones macizos (vasculogénesis) sobre el molde de las ramificaciones previas de los astrocitos. Los capilares copian en su distribución la estructura de los astrocitos. Astrocitos y vasos mantienen una estrecha relación de interdependencia, que es vital y frágil en este momento del desarrollo.

4. ¿Cómo informa la retina que necesita más oxígeno y por lo tanto nuevos vasos?

En este proceso existe una “alarma”, “aviso” o “llamado” que estimula la migración de astrocitos existiendo un “mensajero” que induce a los vasos a seguir a los astrocitos. El “llamado aviso o alarma” que estimula a los astrocitos a migrar es un estado de hipoxia leve y controlado, denominado “hipoxia fisiológica”.

En párrafos previos ya se señaló que los astrocitos son muy sensibles a la hipoxia y entonces responden con la secreción de un factor mensajero que, secretado en niveles adecuados, estimula la formación normal de nuevos vasos: es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El VEGF cumple un papel central en la angiogénesis ya que favorece todos los pasos necesarios para que ésta ocurra, como la degradación de la membrana basal, la mitosis y migración de células endoteliales.

Los vasos recientemente formados son inestables hasta que estén cubiertos por pericitos que promueven su estabilidad, impidiendo el proceso angiogénico. Esta estabilización también se produce en forma de onda centrífuga.

Así, el desarrollo de los vasos de la retina se produce en una secuencia de “ondas expansivas” sucesivas desde el nervio óptico:

1. la onda de hipoxia fisiológica,
2. la migración de astrocitos,
3. la migración de precursores vasculares y formación de nuevos vasos y
4. la estabilización por pericitos.

Estas ondas van definiendo un territorio próximo al nervio óptico con vascularización normal y provisión de oxígeno adecuada, que avanzan hacia la periferia ganándole terreno a la retina avascular, que corresponde a la retina inmadura. Los vasos alcanzan la ora serrata del lado nasal en la semana 36 y el lado temporal en la semana 40 de gestación, al término del embarazo, tal como ya se señaló al comienzo.

Alteración del desarrollo normal de los vasos de la retina. Patogenia de la retinopatía del prematuro

En las páginas previas se describió el proceso normal por el cual los vasos de la retina se forman, tanto el lecho primario como el secundario, hasta el desarrollo completo de los vasos al término del embarazo. Pero ¿qué ocurre si el embarazo se interrumpe antes completarse el desarrollo?

El nacimiento prematuro sorprende a los vasos retinales a mitad de su desarrollo. Por lo tanto una parte próxima al nervio óptico está vascularizada en forma normal y otra parte periférica de la retina no está recorrida por vasos. Cuanto más prematuro sea el nacimiento, mayor extensión tendrá la zona avascular.

Algunos bebés pueden reanudar el desarrollo normal de los vasos en la vida extrauterina. ¿De qué depende que esto sea posible? De que la retina pueda volver a generar el estímulo directriz del desarrollo de los vasos: la hipoxia fisiológica. En general, esta capacidad de retomar al patrón de desarrollo normal coincide con bebés que no padecen trastornos respiratorios. Cuando existen problemas respiratorios (o de otra índole que alteren la tensión arterial de oxígeno como malformaciones cardíacas congénitas, anemia, etc.) es ineludible colocar al recién nacido en un ambiente enriquecido con oxígeno. La hiperoxia necesaria para salvar la vida del recién nacido puede alterar drásticamente el desarrollo de los vasos retinales. Es importante destacar que en estos casos es imprescindible administrar todo el oxígeno necesario para conservar la vida y el mínimo indispensable para minimizar o reducir (nunca evitar) el potencial daño sobre la retina. Una saturación de oxígeno de 93% suele ser suficiente desde el punto de vista sistémico y reduce el riesgo de daño retinal.

El papel del oxígeno en la retinopatía del prematuro. Hiperoxia retinal

La exposición del bebé a altas concentraciones de oxígeno cambia radicalmente su oferta natural a la retina. Este llega por difusión desde la coriocapilaris e inunda en exceso a toda la retina.

Esto se acompaña de dos consecuencias indeseables: la primera es la desaparición de la hipoxia fisiológica y con ella la pérdida del estímulo para la formación de nuevos vasos; y la segunda es la apoptosis de astrocitos que son muy sensibles y mueren con la hiperoxia, lo que produce la desaparición de los capilares adyacentes a ellos, quedando sólo los vasos más grandes.

El retiro del oxígeno. Hipoxia retinal

Cuando el estado general del recién nacido lo permite, se reduce el porcentaje de oxígeno inspirado. Esto devuelve a la retina a sus fuentes originales de nutrición de oxígeno: la difusión desde la coriocapilaris para la retina externa y los lechos primario y secundario para la retina interna.

Sin embargo, algo cambió mientras el oxígeno era abundante: la retina periférica avascular siguió madurando sin distinguir si el oxígeno que recibía provenía de vasos correctamente desarrollados o de una difusión artificial desde la coriocapilaris.

De esta forma, la retina periférica, que antes era responsable de generar y sostener una hipoxia fisiológica leve, controlada y modulada, ahora tiene altísimas demandas metabólicas y entra en hipoxia severa.

La consecuencia siguiente a la hipoxia severa es la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que va a despertar un proceso angiogénico brusco y descontrolado, focalizado en el límite entre la zona vascular y la avascular de la retina.

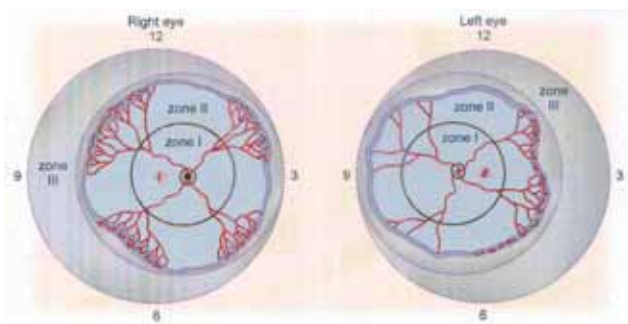


Ilustración 4.

En dicho límite (vascular y avascular) se forma la llamada "línea de demarcación" compuesta por células migratorias que detienen su progreso frente a una hipoxia extrema. Si el fenómeno prosigue en intensidad se forma un cordón sobre la línea.

Los vasos cercanos a la zona avascular comienzan a emitir brotes en forma de candelabro por la cercanía a la zona generadora de factores angiogénicos; y por ser los menos estables ya que los responsables de la estabilidad (pericitos y factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGF) no tuvieron tiempo de cumplir su tarea (ilus. 4).

Si el proceso angiogénico continúa, los nuevos vasos se escapan del plano de la retina y pasan por encima del cordón "divisorio" en un intento por aportar oxígeno a la zona avascular.

La proliferación de neovasos inmaduros favorece la filtración y exudación de fibroblastos que complican el pronóstico de esta situación anormal, pues al contraerse generarán tracciones sobre la retina capaces de llevar a su desprendimiento y ceguera.

Reaseguro Internacional
con calificación AAA de:
General Re

Seguros para Profesionales de la Salud

CON UNA REPOSICIÓN ANUAL Y SIN FRANQUICIA NI DEDUCIBLE

Incluye los siguientes beneficios:
Asesoramiento y asistencia médico - legal 24hs
Defensa civil y penal OPTATIVO
Lucro cesante por cancelación de matrícula

Ejemplo:
OFTALMÓLOGOS SIN CIRUGÍA
(suma asegurada \$200.000
Capital Federal)

\$87,00 (*) por
mes

COBERTURA CLAIMS MADE

Para mayor información o consultas comunicarse con:

Asesor de Seguros .

Marta Antolín

Tel.: (011) 4343-4318

Mail: mantolin@fibertel.com.ar



NOBLE

ASEGURADORA DE RESPONSABILIDAD PROFESIONAL

(*) Consulte las diferentes alternativas, de acuerdo a su residencia geográfica, sin compromiso. Como así también para su Institución - Sanatorio / Clínica

En algunos casos, este proceso patológico se detiene y la retina recobra espontáneamente su patrón de desarrollo normal. El tratamiento indicado para evitar alcanzar los estadios más severos es erradicar la zona avascular para eliminar el tejido generador de factores de angiogénesis, sea quemándola con láser o congelándola con crioterapia.

Neovascularización retinal. Angiogénesis patológica. Patogénesis de las enfermedades isquémicas de la retina

En el adulto normal no hay espacio para el proceso angiogénico. Pero si algún mecanismo patológico da lugar a isquemia retinal, la respuesta "reparadora" de los vasos de la retina será la angiogénesis, que puede producir más daño que la isquemia misma.

Enfermedades como la retinopatía diabética, la trombosis de vena central, la degeneración vascular relacionada con la edad (DMRE) exudativa, hemoglobinopatías, retinopatía por radiación y otras, tienen en común la neovascularización.

Todas estas afecciones reconocen un mecanismo semejante: la síntesis de factores angiogénicos que promueven la formación de nuevos vasos en respuesta a la hipoxia/isquemia retinal.

Una vez que las células de la retina perciben la hipoxia, se dispara un mecanismo de síntesis de VEGF. Este factor actúa sobre sus receptores de membrana ubicados en las células endoteliales de los vasos y estimula en forma directa o indirecta las siguientes acciones:

1. Pérdida de los pericitos=inestabilidad.
2. Aumento de la permeabilidad.
3. Dilatación vascular.
4. Degradación de la membrana basal de los capilares y vénulas.
5. Mitosis y proliferación de las células endoteliales de los vasos.
6. Migración de las CE.

Cada enfermedad tiene sus particularidades y puede influir de manera diferente en el proceso angiogénico. La diabetes es un ejemplo. La hiperglucemia genera productos glicosilados como el diacilglicerol (DAG) que activan a la proteína quinasa C, elemento fundamental de la cadena de síntesis de VEGF. Por otra parte, la clásica imagen angiográfica de cierre capilar presente en pacientes con diabetes es la mejor definición de un área de hipoxia/isquemia que va a aumentar su producción de VEGF mientras perdura la hipoxia o hasta que muera todo el tejido por isquemia. Si los niveles superan un cierto umbral, hay proliferación.

En la DMRE exudativa existe un fenómeno de hipoxia/isquemia que afecta preferentemente a la fovea y a zonas adyacentes, que es un área avascular o de vascularización reducida. En este caso la demanda de oxígeno se cubre íntegramente por difusión desde la coriocapilaris, pero cualquier estructura que reduzca esta difusión (drusen) o situación fisiológica que reduzca la oferta capilar de oxígeno (taba-

quismo) aumentarían la producción local de VEGF con sus consecuencias.

El mayor conocimiento de estos procesos permite el desarrollo de compuestos activos que puedan interrumpir la cascada angiogénica. Como el principal (no el único) responsable identificado es el VEGF, la industria farmacéutica se abocó a diseñar drogas dirigidas a bloquear su acción con diferentes estrategias. Actualmente se encuentran disponibles en el mercado mundial los medicamentos Macugen, Lucentis y Avastin. Los dos primeros aprobados para su uso oftalmológico y respaldados por ensayos clínicos. Estos actúan uniéndose a todas las isoformas de VEGF o a alguna de ellas para evitar su interacción con el receptor. Otras drogas en fase de investigación son el VEGF-trap, los agentes pequeños de interferencia con ARN del VEGF (siRNA) y agentes contra otros mediadores de la angiogénesis como la ruboxistaurina que bloquea la PKC beta. Se ha iniciado con esto una nueva página en el tratamiento de las enfermedades retinales con componente neovascular. ¿Podrá tratarse la retinopatía del prematuro con antiangiogénicos? Todo indica que sería útil.

Bibliografía

- Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants < or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol* 2006; 26: 700-5.
- Boulton, M. [et al.]. VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 82 (1998): 561-8.
- Ciardella, A. P. [et al.]. Antiangiogenesis agents. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 15 (2002): 453-8.
- Gariano, R. F. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog. Retin. Eye Res.* 22 (2003): 295-306.
- Gariano, R. F.; Kalina, R. E.; Hendrickson, A. E. Normal and pathological mechanisms in retinal vascular development. *Surv. Ophthalmol.* 40 (1996): 481-90.
- Lutty, G. A.; McLeod, D. S. Retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy: a role for adenosine. *Prog. Retinal Eye Res.* 22 (2003): 95-111.
- Nguyen, Q. D. [et al.]. Recent advances in retinopathy of prematurity. *Int. Ophthalmol. Clin.* 41 (2001): 129-51.
- Penfold, P. L. Angiogenesis in normal human retinal development: the involvement of astrocytes and macrophages. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 228 (1990): 255-63.
- Provis, J. M. Development of the primate retinal vasculature. *Prog. Retinal Eye Res.* 20 (2001): 799-821.
- Reh, T. A. The development of the retina. En: Ryan, S. J. *Retina*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2001, cap.1, p. 3-20.
- Roth, A. M. Retinal vascular development in premature infants. *Am. J. Ophthalmol.* 84 (1977): 636-40.
- Straatsma, B. R. *The retina: morphology, function and clinical characteristics*. Berkeley: University of California Press, 1969.
- Wheatley, C. M. [et al.]. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br. J. Ophthalmol.* 86 (2002): 696-700.

Importancia del estudio anatomopatológico en pacientes con probable penfigoide ocular cicatricial(POC)



Caso 6 ojo izquierdo.



Caso 6 ojo derecho.

Resumen

Describimos las características más destacables del penfigoide ocular cicatricial (POC) y ponemos énfasis en la importancia del estudio anatomopatológico sobre todo en los casos que nos presentan dudas con respecto del diagnóstico. A modo de introducción describiremos en forma resumida las características de la enfermedad, su diagnóstico y su tratamiento.

Características de la enfermedad

Se trata de una patología sistémica, autoinmune, crónica, progresiva, que afecta más a mujeres en una proporción de 2 a 1, cuyas edades van de los 60 a los 80 años y se da un caso cada 20.000 personas aproximadamente.

Se caracteriza por la formación de ampollas en las mucosas oral y ocular las que al romperse generan una reacción fibrótica severa.

En el 20% de las personas toma piel, a veces dejando cicatrices sobre todo en los miembros¹.

Estadios

De acuerdo con la clasificación de Foster de 1986, la enfermedad pasa por cuatro estadios; en el primero se destacan la conjuntivitis crónica y la fibrosis subepitelial que se observa en forma de trazos blanquecinos (líneas de Arlt).

Técnica para biopsia conjuntival

- *Anestesia subconjuntival xylocaína 2% 1/2 cc.
- *Sección de zona sana cercana a parte afectada.
- *Porción de conjuntiva de 6x6 mm
- *Preferentemente bulbar inferior línea media.
- *Dividir la porción en dos
- *1 para biopsia común en formol
- *1 para IFD en solución fisiológica

ver gráfico 1 en página siguiente

El estadio 2 se caracteriza por el acortamiento de los fondos de saco conjuntivales. El estadio 3 se destaca por la presencia de cualquier grado de simbléfaron y en el 4º hay

anquilobléfaron y neovascularización corneal (ojo congelado)³.

El diagnóstico se basa en dos pilares: la clínica y la anatomía patológica. Ésta se subdivide en: biopsia común (casi patognomónicas son las ampollas subepiteliales) e inmunofluorescencia directa (pone en evidencia la presencia de inmunocomplejos en la membrana basal del epitelio conjuntival)⁴.

Existen otras técnicas como la inmunoperoxidasa (85%) de sensibilidad cuya dificultad para realizar se halla en su alto costo⁹.

El tratamiento del penfigoide ocular cicatricial es local y general⁵.

El tratamiento local se basa en el uso de lágrimas artificiales. Esteroides suaves como el etabonato de loteprednol y la ciclosporina A en concentración del 0.5 y 1%, cuya función sería la de disminuir la infiltración linfocitaria de las glándulas lagrimales causante de la sequedad ocular de esos pacientes.

El tratamiento sistémico utiliza sulfamidas como la DAPS corticoides como la deltisona B e inmunosupresores como el metotrexato, la azatioprina y la ciclofosfamida y su modo de empleo se encuentra resumido en el algoritmo de Rauz y colaboradores.

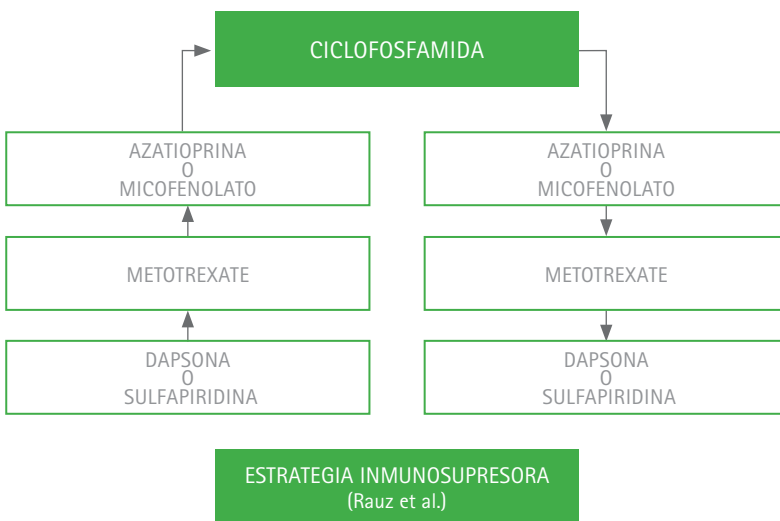


gráfico 1

Si bien con frecuencia usamos los corticoides, las sulfamidas y la ciclosporina A sistémica, en caso de utilizar citostáticos potentes como la ciclofosfamida lo hacemos en conjunto con el clínico y el oncólogo debido a la toxicidad de dicha droga. De manera que el tratamiento ideal de esta

enfermedad, sobre todo en su etapa de reactivación, debe ser realizado por un equipo multidisciplinario en donde el oftalmólogo cumple, como vemos, un papel preponderante.

Objetivo

Demostrar hasta qué punto el estudio anatomopatológico puede ser efectivo en el diagnóstico del penfigoide ocular cicatricial, sobre todo en los casos dudosos.

Materiales y métodos

Estudiamos doce pacientes con posible POC determinando en cada uno: edad, sexo, estadio probable de la enfermedad y tiempo de evolución, así como también enfermedades asociadas (artritis reumatoidea, de Weggener, etc.). A todos les realizamos biopsia común y por inmunofluorescencia directa.

ver gráfico 2 en página siguiente

Resultados

Se estudiaron doce pacientes: 9 mujeres (75%), 3 hombres (25%), edades entre 40 y 83 años (promedio 64). De ellos siete fueron positivos para la inmunofluorescencia directa (58.3%) y 5 negativos (41.7%). De los positivos, 6 son mujeres (86%), edad promedio 58 años. La inmunoglobulina más hallada fue la IGG; 7 casos (100%), seguida de la IGA con 5 casos (71.4%); luego la IG total y C3 con 3 casos c/u (42.8%). La IGM con 2 casos (28.5%).

Conclusiones

Venning y colaboradores hallaron valores (+) en el 57% y la inmunoglobulina predominante fue la IGG¹⁰. Fine², por su parte, encontró un 80% de positividad, por lo tanto coincidimos estadísticamente con el primero.

Por otra parte, la presencia de depósitos de inmunoglobulinas en la membrana basal del epitelio conjuntival confirma el diagnóstico de POC, pero su ausencia no lo descarta⁷ en aquellos pacientes en donde la clínica sea muy sugestiva de POC. Recomendamos repetir la biopsia entre 6 y 12 meses posteriores

a la primera y puede ocurrir que se vuelva positiva como ocurrió con la segunda paciente de nuestra serie, probablemente porque la muestra de conjuntiva no se extrajo de la zona más activa o bien la conjuntiva que se envió no fue debidamente procesada.

Si a pesar de todo esto el resultado sigue siendo negativo se puede recurrir a técnicas más específicas como la de la inmunoperoxidasa.

Bibliografía

1. Barlt y Mondito. Penfigoide cicatrizal. *Arch. Oftalmol. B. Aires* 61 (1986): 257-261.
2. Fine JD, Neiges GR, Katz S. Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J. Invest Dermatol.* 1984; 82: 39-43.
3. Foster ES. Cicatrizal pemphigoid. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 84 (1986).
4. Foster ES, Sainz D. Ocular cicatrizal pemphigoid. *Curr Opin Allerg Clin Immunol*, 4 (2004): 435-9.
5. McCluskey P, Chang J.H, Singh R. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 111 (2004): 796-801.
6. Rausz S, Madisson R, Dart J. Evaluation of mucous membrane pemphigoid with ocular involvement in young patients. *Ophthalmology* 112 (2005): 1268-1274.
7. Rivas L, Murobe J, Shalaby O. Contribución de la citología de impresión al diagnóstico de penfigoide cicatrizal ocular en sus primeras fases. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 79 (2004).
8. Sanz AL, Rivas Shalaby Oroza M, Murobe J. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico en el penfigoide cicatrizal ocular. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 76 (2001): 417-424.
9. Thorne J, Grant J, Douglas J. Role of electron microscopy in the diagnosis of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology* 113 (2006): 1651-1656.
10. Venning VA, Fyith BA, Millard PR. Mucosal involvement in bullous al cicatrizal pemphigoid a clinical an immunopathological study. *Br. J. Dermatol.* 118 (1988): 7-15.

Agradecimientos

Deseo agradecer y rendir un homenaje con mi modesto trabajo a mis tres grandes y queridos maestros. El primero, mi padre Romeo Tarrab, mi maestro en la vida. El segundo, Dr. Alberto H. Israel, mi maestro en la oftalmología. El tercero Dr. Jorge E. Tosi, mi maestro en la infectología ocular.

*Hospital General de Agudos
Dr. José María Penna, Buenos Aires.

Casuística				
NYA	EYS	Evol. / Estadio (Foster)	Biopsia común	IFD
1) PP	70 M	+ de 3 años 3 (tres)	Ampollas subepiteliales	IGG+ C3+
2) MV	57 F	+ de 3 años 3 (tres)	signos de autolisis	IGA + IGG+ C3 +
3) RL	60 F	+ de 2 años 2 (dos)	Infiltr. Inflam. Linfocitario Subepitelial	IG Total + IGA + IGG +
4) VB	71 F	+ de 6 meses 1 (uno)	Infiltr. Plasmocitario Leve del Corion.	(-)
5) EC	68 M	+ de 4 meses 1 (uno)	Edema del Corion.	(-)
6) SH	58 F	+ de 5 años OD 3 (tres) OI (cuatro)	Infiltrado subepitelial Linfo plasmocitario	IGA + IGG + C3 +
7) PR	40 F	12 meses 2 (dos) Wegener desde los 20 años	Acantolisis infiltrado Linfoplasmocitario	IGA + IGG + IGM e IG total +
8) MC	78 M	Conjunt. crónica preq. x cataratas 1 (uno)	Infiltr. Inflamatorio linfoplasmocitario	(-)
9) CL	67 F	Conjunt. crónica de + de 5 años. 1 (uno)	Infiltr. Leucocitario Fibrosis y edema subep.	IGA + IGG + IGM +
10) MV	83 F	Conjunt. crónica de + de un año 1 (uno)	Marcada fibrosis	(-)
11) MP	62 F	Conjunt. crónica hace 4 años AR hace 10 años 1 (uno)	Infiltrado Linfoplasmocitario	(-)
12) GV	58 F	Conjunt. crónica + de 3 años OD 3 (tres) OI 4 (cuatro)	Despegamiento epidérmico suprabasal	IGG + IG Total (+)

gráfica 2