

SECCIÓN DE TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES

Síndrome de pseudoexfoliación. Revisión bibliográfica

Dra. Ingrid Patricia Urrutia-Breton

RESUMEN

El síndrome de pseudoexfoliación es un desorden sistémico de la matriz extracelular relacionado con la edad, que no sólo causa glaucoma crónico de ángulo abierto y catarata, sino que también se relaciona con complicaciones intraoculares espontáneas y quirúrgicas. Las investigaciones recientes han permitido entender sus efectos en tejidos oculares al mejorar los criterios diagnósticos, aplicar nuevos tratamientos y desarrollar nuevas estrategias preventivas para disminuir las complicaciones quirúrgicas, así como evidenciar las asociaciones sistémicas como la morbilidad cardiovascular y cerebrovascular. Los nuevos conceptos de patología genética describen al síndrome de pseudoexfoliación como una microfibrilopatía que involucra al factor de crecimiento B-1, el estrés oxidativo, y el daño a los mecanismos de protección celular.

Palabras clave: Síndrome pseudoexfoliación, glaucoma, catarata, complicaciones quirúrgicas.

SUMMARY

Pseudo exfoliation syndrome is an age-related generalized fibrotic matrix process, which may not only cause severe chronic open angle glaucoma and cataract, but also a spectrum of other serious spontaneous and surgical intraocular complications. Recent progress and advances have led to improvements in clinical managements by understanding the effects of the pseudo exfoliation process on ocular tissues, by refining diagnostic criteria, by applying new treatment regimes, and by developing preventive strategies to reduce surgical complications; and increasing evidence for systemic associations of pseudo exfoliation with cardiovascular and cerebrovascular morbidity. The current pathogenetic concept describes pseudo exfoliation syndrome as an elastic microfibrilopathy involving transforming growth factor-B1, oxidative stress, and impaired cellular protection mechanisms as key pathogenetic factors.

Key words: Pseudoexfoliation syndrome, glaucoma, cataract, surgical complications.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de pseudoexfoliación (PEX) es una patología común relacionada con la edad caracterizada por la producción y acumulación progresiva de material fibrilar extracelular en diferentes tejidos, y se asocia frecuentemente con glaucoma crónico de ángulo abierto severo y catarata.

El PEX afecta a 30% de las personas mayores de 60 años con una distribución mundial y se diagnostica por biomicroscopía al apreciarse depósitos fibrilares anormales en estructuras oculares del segmento anterior (1).

El síndrome de pseudoexfoliación se ha reconocido desde hace al menos 90 años como una causa de glaucoma, asociado con cambios característicos de la superficie anterior de la cápsula del cristalino.

Las alteraciones características de los tejidos oculares predisponen a muchas complicaciones intraoculares incluyen-

do facodonesis, subluxación de cristalino, glaucoma de ángulo cerrado, dispersión de pigmento, pobre midriasis, disfunción de la barrera hematoacuosa, sinequias posteriores y descompensación corneal (1-4) (Cuadro I). Estas alteraciones también explican el amplio rango de complicaciones que ocurren en asociación con la cirugía intraocular en pacientes con PEX, incluyendo dehiscencia zonular, pérdida de vítreo con ruptura de cápsula posterior, hemorragia del iris, descompensación corneal endotelial, inflamación en el posoperatorio, picos de hipertensión ocular, catarata secundaria y luxación de implantes intraoculares.

EPIDEMIOLOGÍA

El PEX tiene una distribución geográfica amplia con una prevalencia reportada de aproximadamente 10 a 30% en pa-

**Cuadro 1. Síndrome de pseudoexfoliación (PEX).
Diagnóstico de estadios tempranos, complicaciones clínicas y quirúrgicas (1-4)**

Tejido Involucrado	Signos clínicos tempranos	Complicaciones clínicas	Complicaciones quirúrgicas
Cristalino, cuerpo ciliar, zónula	Capa precapsular difusa Facodonesis Depósitos de PEX en zónula (UBM)	Catarata nuclear Facodonesis Luxación de cristalino Glaucoma de ángulo cerrado secundario a bloqueo pupilar y ciliar	Ruptura zonular/diálisis Pérdida de vítreo Ruptura de cápsula posterior Descentración del lente intraocular Fibrosis de la cápsula anterior Catarata secundaria
Iris	Atrofia peripupilar y trans-iluminación en esfínter de iris Dispersión de pigmento posterior a dilatación pupilar Midriasis pobre, pupilas asimétricas	Dispersión de pigmento/ Midriasis pobre Iris rígido Alteración de la barrera hematoacuosa / Pseudo-uveítis Hipoxia del segmento anterior Sinequias posteriores	Miosis/Hifema trans y posoperatorio Inflamación en posoperatorio Ruptura prolongada de barrera hematoacuosa Sinequias posteriores y bloqueo pupilar
Malla trabecular -	Depósitos de pigmento Asimetría importante de PIO Aumento de la PIO posterior a dilatación pupilar	Hipertensión ocular Glaucoma de ángulo abierto	Aumento de la PIO en postoperatorio
Córnea	Córnea guttata atípica	Descompensación endotelial Migración y proliferación endotelial	Descompensación endotelial
Polo posterior		Oclusión venosa de retina	

cientes mayores de 60 años (5, 6). La prevalencia del PEX se incrementa progresivamente en la población general en personas mayores de 50 años, hipertensión ocular, pacientes con diagnóstico de glaucoma, pacientes glaucomatosos sometidos a cirugía, pacientes con ceguera derivada del glaucoma y pacientes con glaucoma absoluto. La relación entre PEX con la distribución geográfica parece estar influida por aspectos genéticos con preponderancia en la transmisión materna y, por lo tanto, una relación en la transmisión mitocondrial, así como una relación con algunos antígenos del HLA (7, 8). También hay influencias ambientales, encontrando aparición de PEX en personas con menor edad en latitudes bajas del planeta, en contraste con aquella en el extremo opuesto. En todas las series revisadas se mostró un incremento en la prevalencia de PEX en relación con la edad y no hay predominio por sexo. En pacientes con glaucoma, la prevalencia de PEX es considerablemente más alta con respecto a la población no glaucomatosa, así como el glaucoma lo es en los pacientes con PEX y siendo seis veces más probable encontrar aumento de la presión intraocular en ojos con PEX.

MANIFESTACIONES OCULARES

El signo característico del PEX es la producción patológica y acumulación de un material fibrilar extracelular en los tejidos del segmento anterior. Este material fibrilar es de producción multifocal por varios tipos de células incluyendo las células precuatriales del epitelio del cristalino, del epitelio ciliar no pigmentado, endotelio trabecular, endotelio corneal, células vasculares endoteliales y células del iris (Figura 1).

Los cambios en el iris son tempranos e involucran todas sus estructuras y células. De forma típica el iris es rígido, con disminución de sus propiedades de dilatación debido al depósito de fibras de PEX en el estroma y en los tejidos musculares, así como cambios degenerativos en el estroma que incluyen los músculos del esfínter y dilatador. El epitelio pigmentado posterior del iris muestra cambios degenerativos marcados con rupturas focales de la membrana y liberación de gránulos de melanina dando un patrón diagnóstico de cielo estrellado, de atrofia peripupilar, acompañado por dispersión de pigmento posterior a la dilatación. El involu-

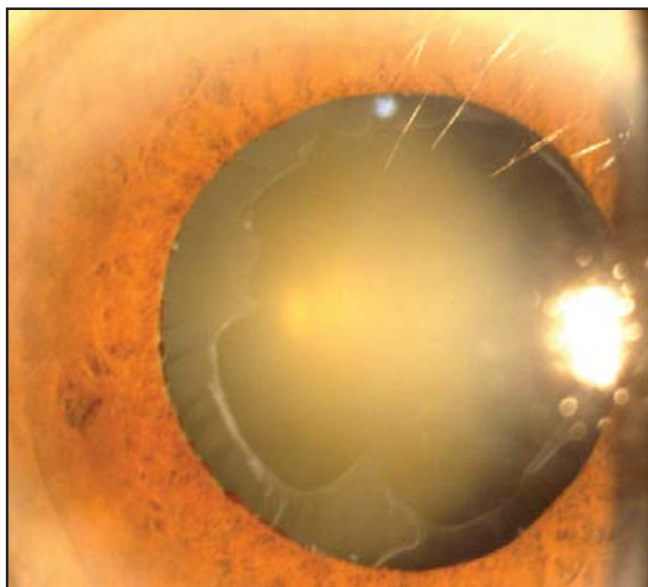


Fig. 1. Paciente con síndrome de pseudoexfoliación. Se aprecian depósitos fibrilares anormales en cápsula anterior del cristalino y en el borde pupilar, los cuales son de producción multifocal.

cro de los vasos estromales tiene consecuencias funcionales importantes. Los vasos del iris degeneran y se obliteran con posterior hipoperfusión del iris y reducción de la presión parcial de oxígeno en la cámara anterior (9, 10).

Una hemorragia intraestromal espontánea sin rubeosis iridis posterior a midriasis indica un daño vascular considerable y se aprecia más comúnmente en iris oscuros. Otra consecuencia importante de la vasculopatía del iris es la ruptura crónica de la barrera hematoacuosa (BHA) que se manifiesta clínicamente como una pseudouveítis (11-14).

La elevación crónica de la presión intraocular es causada por un aumento en la resistencia de salida en la malla trabecular como resultado del bloqueo de los canales de salida por el material de PEX. También hay alteraciones en el tejido yuxtacanalicular, a un lado de la pared interna del canal de Schlemm, el lugar de mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso. La acumulación gradual de material de pseudoexfoliación en el tejido yuxtacanalicular se correlaciona con los niveles de presión intraocular y con la presencia y severidad del daño glaucomatoso en el nervio óptico así como con cambios degenerativos progresivos del canal de Schlemm como estrechamiento, fragmentación y obstrucción en casos más avanzados (15).

Además de la obstrucción de los canales de salida de la malla trabecular también hay obstrucción por el pigmento y por el aumento de la concentración de proteínas en el humor acuoso e incremento de la resistencia al flujo. Sin embargo, el grado de pigmentación en el ángulo no se correlaciona con el grado de daño glaucomatoso en el disco óptico.

Aunque el glaucoma secundario a PEX característicamente es un padecimiento asociado con hipertensión ocular, hay factores de riesgo que pueden estar presentes y son independientes de la presión, como el deterioro de la perfusión re-

trobulbar y anomalías del tejido elástico de la lámina cribosa, que aumentan el riesgo individual de daño glaucomatoso (16-22).

En pacientes con PEX avanzado se pueden apreciar hojuelas de material retrocorneal adheridas al endotelio corneal. Evidencia ultraestructural sugiere la producción local (*in situ*) de fibras de PEX por las células endoteliales corneales, lo que provoca degeneración focal, fagocitosis y gránulos de melanina. La producción anormal de matriz extracelular provoca un engrosamiento irregular de la membrana de Descemet. Estos cambios pueden estar enmascarados clínicamente por el edema corneal, lo cual impide apreciar la membrana de Descemet con engrosamiento difuso y excrescencias irregulares parecidas a la *guttata* con depósitos de melanina en y dentro del endotelio corneal. Una córnea edematosa también tiene mayor riesgo de infección y ulceración, además de impedir reconocer los cambios profundos de PEX (23, 24).

La combinación de observaciones clínicas e histopatológicas conlleva al concepto de una queratopatía asociada con PEX, que debe ser diferenciada de la distrofia endotelial de Fuchs. El endotelio disfuncional en PEX aumenta el riesgo de descompensación corneal con PIO normal o posterior a picos moderados, por ejemplo después de midriasis o cirugía. Incluso puede producir descompensación corneal endotelial irreversible que requerirá transplante de córnea.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO

Un diagnóstico temprano y preciso es crítico para reducir las complicaciones durante la cirugía en pacientes con PEX. El diagnóstico definitivo sólo se realiza por la observación del material de PEX en la superficie anterior del cristalino con pupila dilatada. Sin embargo, el cuadro clásico de “tiro al blanco” en cristalino es un estadio tardío que precede a un curso largo, crónico, preclínico.

A la exploración con biomicroscopía se puede observar en la cápsula anterior del cristalino una capa homogénea mate compuesta por microfibras, antes de la formación de los típicos depósitos de PEX. A medida que la capa precapsular se torna más gruesa, se empiezan a formar defectos focales en la periferia media por los movimientos del iris, comenzando en el cuadrante superonasal (mini PEX), el cual posteriormente se alarga y se torna confluyente dando la imagen clásica del PEX. El reconocer esta delicada capa requiere experiencia del examinador. Hay muchos signos clínicos tempranos que ayudan al oftalmólogo a sospechar de estadios tempranos del síndrome de PEX (Cuadro 1). Debido a que el PEX frecuentemente es una condición asimétrica, nunca unilateral, se debe comparar con el ojo contralateral para reconocer los cambios tempranos.

Todavía se debe determinar si hay subtipos de PEX, con diferentes tipos de manifestación y diferentes rangos de progresión. El involucro unilateral es un precursor del involucro bilateral. Tarkkanen y Kivela reportan que el ojo involu-

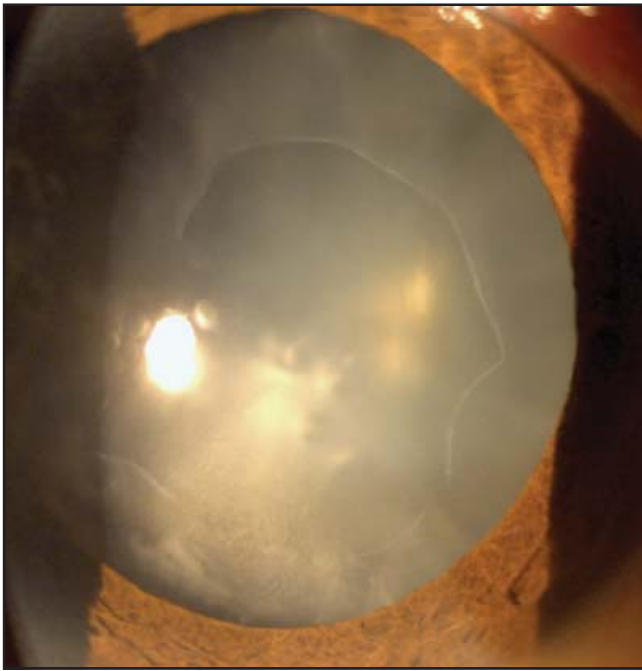


Fig. 2. La opacidad del cristalino más frecuentemente asociada con el síndrome de pseudoexfoliación es del tipo nuclear, la cual se relaciona con isquemia ocular, hipoxia del humor acuoso e incremento de los factores de crecimiento, entre otras causas.

crado frecuentemente tiene peor agudeza visual, mayor opacidad del cristalino, una PIO más elevada, pupila más pequeña y mayor pigmentación en el trabéculo, que el ojo contralateral. Sin embargo, por estudios de histopatología ambos ojos están involucrados con material de PEX presente al menos en conjuntiva, evidenciado por microscopía electrónica. La zónula es afectada en estadios tempranos del síndrome de PEX. La realización de ultrabiomicroscopía de alta resolución (UBM) ha mostrado ser muy útil para detectar depósitos tempranos de material de PEX en la zónula, particularmente en los casos con inadecuada dilatación pupilar u opacidad de medios (25-27). Esta técnica también es útil para evidenciar depósitos de PEX ocultos en cristalino y zónula en casos con sinequias posteriores (PEX enmascarado), particularmente en casos tratados con colirios mióticos, pero también se puede encontrar de forma espontánea.

CATARATA

La opacidad del cristalino más comúnmente asociada al síndrome de PEX es del tipo nuclear, y es la principal causa de intervención quirúrgica en estos pacientes (28). El desarrollo de la catarata se asocia con la presencia de isquemia ocular, hipoxia del humor acuoso, incremento de los factores de crecimiento o reducción de los factores protectores contra la radiación ultravioleta, debido a niveles reducidos de ácido ascórbico en el humor acuoso en estos pacientes (Figura 2).

Los depósitos de material blanquecino en la superficie anterior del cristalino, que constituyen el dato diagnóstico

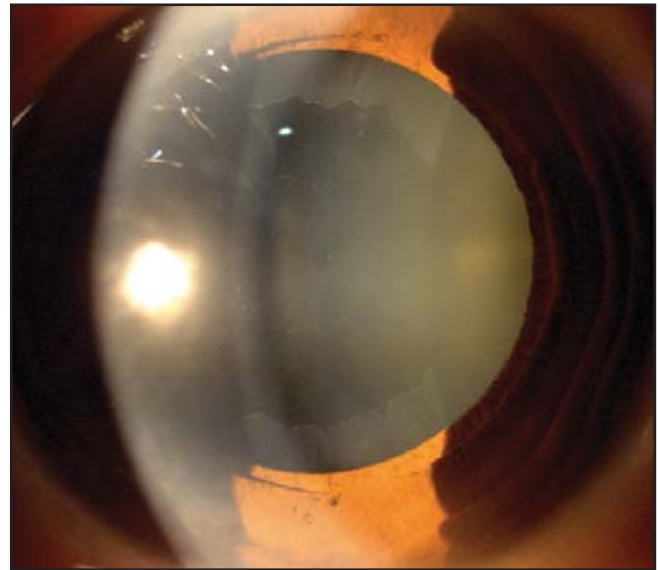


Fig. 3. Imagen clásica de paciente con síndrome de pseudoexfoliación. Se aprecia la zona central en la cápsula anterior del cristalino relativamente homogénea, y la zona periférica, las cuales están separadas por una zona clara que resulta del barrido del material de pseudoexfoliación por el movimiento del iris. La zona central es ligeramente más pequeña que el tamaño de la pupila en su estado fisiológico de miosis.

más importante en el PEX, tienen una distribución clásica de tres zonas visibles con dilatación pupilar (Figura 3). La primera es un disco central relativamente homogéneo que corresponde al diámetro de la pupila en condiciones fisiológicas, la segunda es una interfase entre ésta y la tercera la cual es granular y se extiende de la periferia extrema del cristalino hacia el centro, aumentando su heterogeneidad conforme se aproxima al centro hacia la cual expone prolongaciones en configuraciones aleatorias. El disco central puede no estar presente en el PEX en un 20 a 60% de los casos, no así la zona periférica la cual siempre está presente. La zona intermedia es producto de la fricción del iris con la cápsula del cristalino durante su movimiento.

Un precursor del material de pseudoexfoliación lo constituye una película opaca de material precapsular evidente al compararse con el ojo contralateral. Para visualizarlo es aconsejable ubicar el haz de luz de la lámpara de hendidura a 45 grados del eje central de observación, reducir la intensidad de la luz y enfocar temporalmente a 2 o 3 mm del centro del cristalino. Después del cristalino, el lugar donde mejor se evidencia la presencia de material de exfoliación es en el borde pupilar, teniendo relación estos dos sitios de cúmulo con un peor pronóstico en el glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA) (Figura 4).

Los depósitos de pigmento son muy comunes y raramente explorados o notados y deberán alertar al examinador a buscar material de exfoliación en otras localizaciones. El material de exfoliación corresponde a partículas más grandes que aquellas que se encuentran en el síndrome de dispersión de pigmento, además de que en el primer caso su distribución será sobretodo

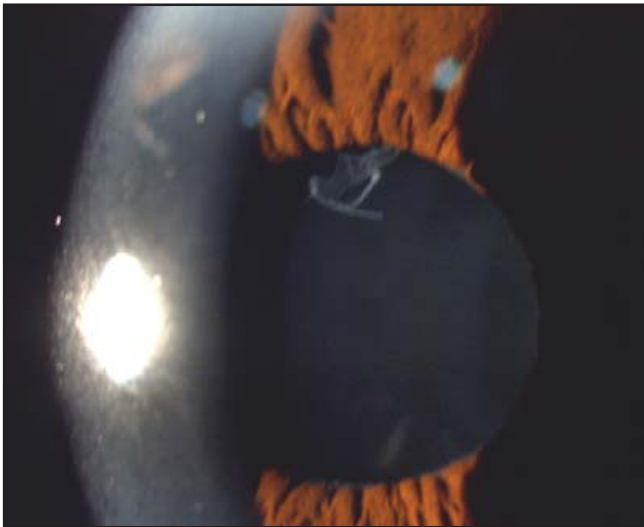


Fig. 4. Material de pseudoexfoliación en el borde pupilar. Esta es la segunda localización más frecuente de depósito de material fibrilar, después del cristalino.

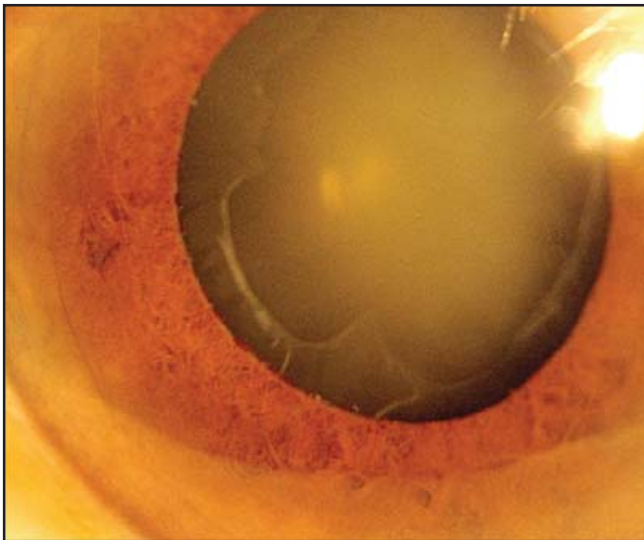


Fig. 5. Los pacientes con síndrome de pseudoexfoliación presentan pobre dilatación pupilar debido a la atrofia del músculo dilatador. Durante la cirugía de catarata se requiere dilatar la pupila en forma mecánica, con ganchos retractores, o anillos dilatadores, y liberar las sinequias posteriores para poder extraer el cristalino cataratoso.

do en el estroma del iris y no sólo en las criptas. Los ojos con PEX dilatan poco y, a su vez, presentan una constricción menor a la aplicación de pilocarpina al 4% (Figura 5). La dispersión de pigmento en la cámara anterior es común posterior a la dilatación, encontrándose concentraciones máximas del mismo después de dos horas de realizado, y desapareciendo entre 12 a 24 horas, con aumento máximo de la presión intraocular 3 a 4 horas posterior a la dilatación, y pasando desapercibido por el clínico en la mayoría de las ocasiones.

Se han reportado complicaciones quirúrgicas durante y en el postoperatorio más comunes y más graves en comparación con ojos sin PEX, como son ruptura zonular, pérdida

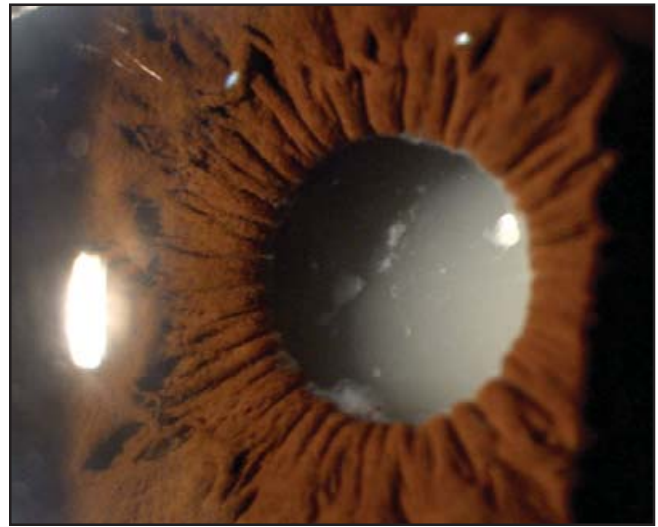


Fig. 6. Catarata blanca madura en paciente con síndrome de pseudoexfoliación. En estos casos es común la presencia de facodonesis, lo que aumenta el riesgo de complicaciones durante la cirugía de catarata, como son la diálisis zonular, la ruptura de la cápsula posterior, la pérdida de vítreo y la luxación de cristalino a cavidad vítrea.

de vítreo, ruptura de la barrera hematoacuosa, fibrosis y contracción de la cápsula anterior, catarata secundaria y descentramiento o luxación del lente intraocular. Todo lo anterior está relacionado con las alteraciones del segmento anterior presentes en el síndrome de PEX (Figura 6).

Los ojos con síndrome de PEX responden muy poco a los colirios midriáticos debido a la atrofia del músculo dilatador, por lo que se requiere dilatar la pupila de forma mecánica durante la cirugía con ganchos retractores de iris, anillos dilatadores de iris, y liberando las sinequias posteriores. Sin embargo, si se manipula de forma excesiva el iris, se puede producir hemorragia e incrementar la reacción inflamatoria en el postoperatorio por lesión de la ya deteriorada barrera hematoacuosa.

Probablemente la complicación quirúrgica más seria, en pacientes con PEX, se atribuye a la debilidad zonular. Kühle y cols. reportan que una profundidad de cámara anterior menor de 2.5 mm se puede asociar con debilidad zonular, con desplazamiento anterior del cristalino, aumentando el riesgo de diálisis zonular y pérdida de vítreo (29). Nihalani y cols. (30) reportan que el microftalmos anterior relativo proporciona riesgos adicionales para complicaciones intraoperatorias. Hay estrategias para reducir el estrés zonular como son evitar fluctuaciones de presión excesivas en la cámara anterior, realizar cirugía de incisión pequeña, el uso de viscoelásticos adecuados así como evitar la presión mecánica en el cristalino. En los casos con inestabilidad zonular (facodonesis, cámara anterior estrecha), está indicado el uso del anillo de tensión capsular para distribuir la fuerza circunferencial, lo que ayuda a estabilizar la bolsa capsular y evita el estrés local en la zónula (31). La realización de faoemulsificación por un cirujano con experiencia brinda mejores resultados con menor índice de complicaciones du-

rante la cirugía, en comparación con la técnica de extracción extracapsular de catarata (EECC) (32).

Actualmente la indicación para cirugía de catarata ha cambiado debido a que las complicaciones son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que se considera más seguro realizar la cirugía en estadios tempranos para evitar la inadecuada midriasis, la inestabilidad zonular y la dureza del núcleo. Debido a que el endotelio corneal también se encuentra comprometido, es importante realizar maniobras para protegerlo, y explicar al paciente el riesgo incrementado de pérdida endotelial y descompensación corneal (33-34).

MANEJO DEL GLAUCOMA

El síndrome de PEX es el factor de riesgo identificado más importante relacionado con el glaucoma de ángulo abierto (35). En algunas poblaciones, por ejemplo la Báltica, Mediterránea y Árabe, la frecuencia de glaucoma secundario de ángulo abierto es mayor alcanzando 77%, en comparación con el glaucoma primario (36). Muchos estudios sugieren que el riesgo de desarrollar glaucoma es acumulativo y forma parte de la evolución natural de la enfermedad (37-40). Puska y cols. (41) reportan en un estudio de pacientes con PEX clínico unilateral, el desarrollo de glaucoma en el ojo contralateral aún antes de evidenciar signos clínicos de PEX. El riesgo relativo de conversión a glaucoma se encontró que es dependiente de la PIO inicial, grado de dilatación pupilar y diferencia de presión entre ambos ojos. Los signos de PEX generalmente aparecen tardíamente en ojos previamente diagnosticados con GPAA. Se cree que un defecto en la dinámica del humor acuoso o el involucro de una “susceptibilidad genética” al glaucoma, pueden predisponer al desarrollo de glaucoma en pacientes con PEX. Esto puede explicar por qué algunos pacientes con PEX nunca desarrollarán hipertensión ocular o glaucoma (42).

La degeneración del epitelio ciliar, que es parte de la enfermedad, y la reducción de la producción de humor acuoso pueden compensar la disminución del flujo de salida en pacientes con síndrome de PEX con presión intraocular normal. Como consecuencia del defecto de la barrera hematoacuosa así como la inflamación crónica, los niveles incrementados de prostaglandinas pueden mediar un incremento

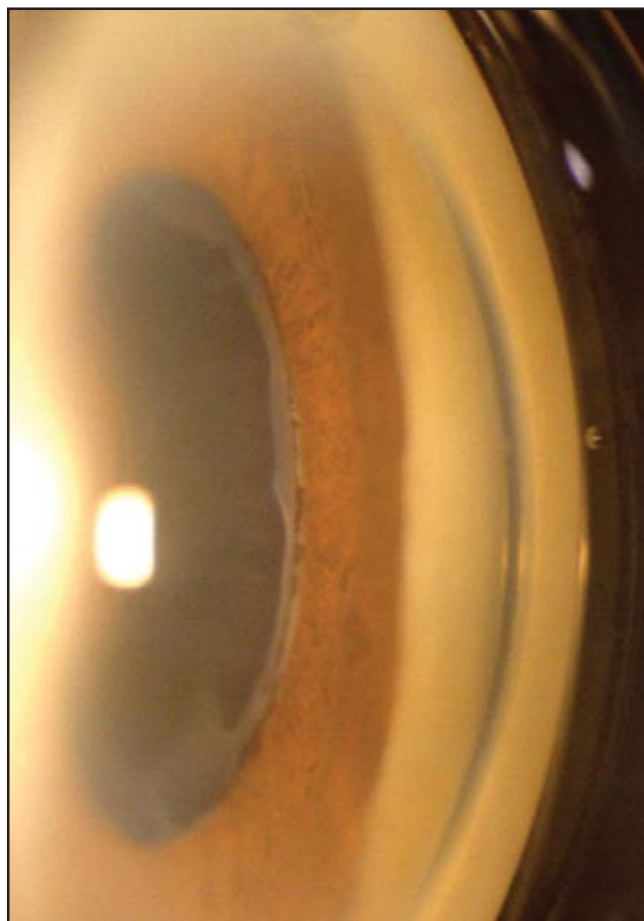


Fig. 7. El síndrome de pseudoexfoliación es el factor de riesgo identificable más importante relacionado con el glaucoma crónico de ángulo abierto. El glaucoma secundario a pseudoexfoliación es difícil de tratar, con alta incidencia de falla en el tratamiento en comparación con el glaucoma primario de ángulo abierto. En la fotografía se aprecia material de pseudoexfoliación en la cápsula anterior del cristalino y el ángulo iridocorneal abierto.

del flujo de salida uveoescleral en pacientes con PEX de tensión normal (42).

El glaucoma secundario a PEX es más difícil de tratar, con alta incidencia de falla en comparación con el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). El peor pronóstico se debe a niveles de PIO mayores, fluctuaciones diurnas de la

Cuadro 2. Factores relacionados con el desarrollo de hipertensión ocular y glaucoma en el síndrome de pseudoexfoliación (6, 7)

1. Hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto	<ul style="list-style-type: none"> • Material de PEX producido localmente (endotrabeocular) • Material de PEX depositado pasivamente (exotrabeocular) • Dispersión de melanina durante la midriasis • Incremento de la concentración de proteína en el humor acuoso • Proliferación y migración de células corneales endoteliales
2. Glaucoma de ángulo cerrado (bloqueo pupilar y ciliar)	<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad zonular y luxación de cristalino • Iris rígido y pobre midriasis • Sinequias posteriores • Incremento de concentración de proteínas en humor acuoso • Microftalmos anterior relativo

PIO y picos de presión muy marcados. Las fluctuaciones características de la PIO en pacientes con PEX se relacionan con la posición corporal, particularmente en la posición prona ya que se reduce la profundidad de la cámara anterior con incremento de la PIO, en comparación con ojos controles. Estos cambios se atribuyen a la laxitud zonular lo que permite un desplazamiento anterior del cristalino (Figuras 7 y 8).

El daño glaucomatoso en pacientes con PEX está más directamente relacionado con la PIO que en pacientes con GPAA, por lo tanto la disminución y estabilización de la PIO y de las fluctuaciones de presión intraocular han mostrado que mejoran el pronóstico del campo visual en pacientes con glaucoma secundario a PEX que en pacientes con GPAA. Debido a que los picos de PIO se presentan usualmente por la mañana, las mediciones aisladas de PIO no son suficientes para determinar el valor promedio en estos pacientes. También es importante tomar en cuenta que el grosor corneal central en estos pacientes es menor que en ojos control.

Los pacientes con PEX tienen mayor riesgo de desarrollar un incremento marcado de la PIO, aunque transitorio, posterior a dilatación pupilar farmacológica debido a la dispersión de gránulos de melanina y de material de PEX en la cámara anterior (Figura 9). Estos picos de presión pueden simular ataques agudos de glaucoma con presencia de dolor, ojo rojo, edema corneal y picos de presión por encima de los 50 mmHg. Estos picos de presión pueden exacerbar el daño



Fig. 8. En pacientes con glaucoma secundario a pseudoexfoliación el pronóstico es peor debido a niveles de presión intraocular mayores en comparación con el GPAA. Hay fluctuaciones diurnas de la PIO debido a la laxitud zonular y picos de presión muy marcados que se relacionan con la posición corporal, particularmente en la posición prona, ya que se reduce la profundidad de la cámara anterior.

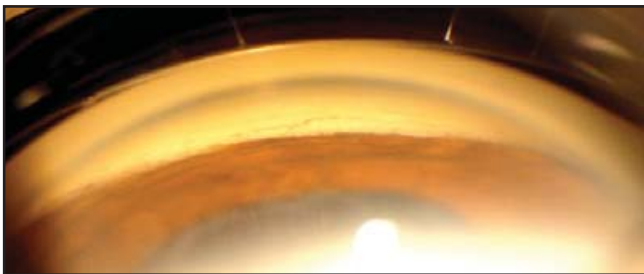


Fig. 9. Los pacientes con síndrome de pseudoexfoliación tienen mayor riesgo de desarrollar incremento marcado de la PIO posterior a dilatación pupilar farmacológica debido a la dispersión de gránulos de melanina y material fibrilar en la cámara anterior. En la fotografía se aprecia cúmulo de pigmento en el ángulo iridocorneal en paciente con PEX.

glaucomatoso, por lo que se debe medir la PIO posterior a dilatación pupilar en todos los pacientes con PEX.

El síndrome de PEX es un importante factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma en pacientes con hipertensión ocular, por lo que los pacientes con hipertensión ocular y PEX deben recibir tratamiento.

Una vez que se diagnostica el glaucoma se requiere una terapia combinada, con monitoreo de la PIO diurna y revisión constante. Algunos autores reportan una mayor reducción de la PIO diurna en pacientes tratados con latanoprost en comparación con el timolol. Konstas y cols. reportan que la monoterapia con latanoprost normaliza las concentraciones de algunos factores patogénicos, al transformar en el humor acuoso de pacientes con glaucoma secundario a PEX el factor de crecimiento B (TGF)-B1, matriz metaloproteínasa (MMP)-2 y el inhibidor de matriz metaloproteínasa (TIMP)-2 lo que produce un efecto benéfico a largo plazo en el proceso anormal de matriz al disminuir la PIO (43).

La trabeculoplastia con láser Argón frecuentemente tiene un efecto inmediato en la reducción de la PIO, con reportes de éxito en más de 80% de los casos, el cual disminuye con el tiempo, y a los 3 años hay un porcentaje de fracaso de 50% tanto en pacientes con GPAA como con PEX. Las complicaciones post láser y postoperatorias como son la respuesta inflamatoria, las reacciones fibrinoides, la formación de sinequias y los picos de PIO, son más frecuentes en ojos con PEX y se atribuyen directamente a una ruptura prolongada y exagerada de la barrera hematoacuosa en estos pacientes (44).

En el preoperatorio puede ser benéfico el tratamiento con corticoides, así como una terapia antiinflamatoria más prolongada e intensiva en el postoperatorio y en el control de la PIO. Algunos autores reportan que la extracción simultánea de catarata con la cirugía de glaucoma reduce la frecuencia y magnitud de la presión en el postoperatorio (45). La extracción aislada de la catarata puede mejorar el control de la PIO en pacientes con hipertensión ocular y PEX siendo más efectivo que en pacientes con GPAA y catarata.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro de los diagnósticos diferenciales del síndrome de PEX se encuentran el síndrome de dispersión de pigmento, la uveítis, la diabetes y el glaucoma crónico de ángulo estrecho. Los pacientes con síndrome de dispersión de pigmento, a diferencia del PEX, son más jóvenes y tienen mayor cúmulo de pigmento en estructuras angulares y una configuración diferente del pigmento sobre el estroma del iris (depósitos de Krukenberg). En el caso de la uveítis, ésta se puede diferenciar del PEX ya que en el primer caso hay depósitos focales de pigmento en estructuras angulares y sinequias anteriores periféricas. Otro diagnóstico diferencial lo constituye la verdadera exfoliación de la cápsula del cristalino, la cual se presenta por exposición a altas temperaturas y se asocia con catarata y no con glaucoma. En el caso de la amiloidosis el diagnóstico diferencial es más complicado, reali-

zándose mediante análisis ultraestructural de la sustancia amiloide y de exfoliación.

ASOCIACIONES SISTÉMICAS

Hace más de 10 años se identificaron, con microscopía electrónica, agregados de material de PEX en autopsias de muestras de corazón, pulmón, riñón, vejiga y meninges en pacientes con PEX. En esta localización extraocular, el material de PEX fue encontrado en tejido conectivo de órganos viscerales, frecuentemente en la periferia de los vasos sanguíneos y parecía originarse en los fibroblastos de las células de músculo estriado y liso, y de células cardíacas. Estos hallazgos sugieren que el síndrome de PEX ocular es parte de un desorden sistémico de la matriz extracelular y que los pacientes con PEX tienen mayor morbilidad.

El PEX está asociado con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, como accidente isquémico transitorio, angina de pecho, hipertensión arterial, infarto al miocardio, EVC, aneurisma de la aorta abdominal, disfunción miocárdica asintomática, Alzheimer e hipoacusia neurosensorial (46-49). Rithland y cols. reportan una alta frecuencia de alteraciones cerebrales crónicas como demencia senil e isquemia cerebral, y eventos cerebrovasculares agudos como trombosis, embolias y hemorragias en pacientes con síndrome de PEX.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del síndrome de PEX está asociada con una producción excesiva de componentes de microfibrilina elástica, procesos enzimáticos, sobre expresión de TGF-B1, un desbalance proteolítico entre MMPs y TIMPs, proceso inflamatorio, estrés oxidativo y celular incrementado así como una respuesta celular insuficiente ante el estrés, lo cual se ve reflejado en una mala regulación de las enzimas antioxidativas. La composición química exacta del material de PEX todavía sigue desconocida. Sin embargo, el proceso patológico es caracterizado por la acumulación crónica de un producto anormal de matriz fibrilar, que es también el resultado de una producción excesiva o una eliminación insuficiente, lo que lo hace patognomónico (50).

COMPOSICIÓN DEL MATERIAL DE PEX

Estudios de inmunohistoquímica muestran que el material de PEX representa una compleja estructura de glicoproteína/proteoglicanos, epítopes de la membrana basal y del sistema fibroelástico. Las fibras características están compuestas por subunidades rodeadas por una matriz amorfa que comprende varios glicoconjugados y contienen principalmente epítopes de fibras elásticas como elastina, tropoelastina, amiloide P, vitronectina y componentes de microfibrillas elásticas como fibrilina-1, glicoproteína asociada a microfibrili-

na (MAGP-1) y proteínas TG-B (LTBP-1 y LTBP-2) (50). Otros estudios reportan una composición de aminoácido compatible con amiloide, componentes de membrana basal sin colágeno y microfibrillas elásticas.

El material de exfoliación es eosinofílico, PAS positivo, electrodensito, con dos tipos de fibras de exfoliación: fibras tipo A cuyo diámetro es de 18 a 25 nm, y fibras tipo B las cuales son más cortas y delgadas (46-48).

FACTORES MOLECULARES Y PATOGENÉTICOS

La mayoría de los estudios experimentales se han hecho analizando la composición del humor acuoso en pacientes con PEX, los cuales han mostrado incremento en las concentraciones de factores de crecimiento (bFGF, HGF, CTGF, TGF-B1) (46,48), un desbalance de MMPs y TIMPs (51), un incremento en los marcadores de estrés oxidativo (8-isoprostaglandina-F2 alfa), una disminución en los factores protectores oxidativos (ácido ascórbico) e incremento en el péptido vasoactivo endotelina-1 (52, 53).

El factor de crecimiento TGF-B1, principal modulador en la formación de matriz extracelular en muchas enfermedades fibróticas y considerado el mediador clave en el proceso de fibrosis del PEX, está incrementado de forma importante en el humor acuoso de pacientes con PEX, es regulado y producido de forma activa por tejidos del segmento anterior, promueve la formación de material de PEX *in vitro* y se sabe que regula la mayoría de los genes encontrados en ojos con PEX por ejemplo, fibrilina-1, LTPB-1 y 2, Tgasa-2 (54-55).

Cada vez hay más evidencia de que las condiciones de estrés celular, como el estrés oxidativo y la isquemia/hipoxia, constituyen los principales mecanismos involucrados en la fisiopatología del síndrome de PEX. Los niveles de ácido ascórbico (el radical libre más importante en el ojo) están disminuidos en forma notable y, a su vez, hay un incremento de marcadores de estrés oxidativo. La endotelina-1, que es el vasoconstrictor más potente del organismo, está incrementada de forma importante en el humor acuoso de pacientes con PEX con PIO normal (56-60). Otras enzimas antioxidativas que se encuentran disminuidas en el humor acuoso de pacientes con PEX son la catalasa y glutatión peroxidasa, mGST-1.

Los niveles incrementados de homocisteína en el humor acuoso en pacientes con síndrome de PEX pueden contribuir a alteraciones isquémicas como disfunción endotelial, estrés oxidativo, agregación plaquetaria, reducción del óxido nítrico y un metabolismo anormal de la matriz perivascular.

Datos de inmunohistoquímica, bioquímica y biología molecular apoyan la teoría de microfibrilla elástica para explicar la patogénesis del síndrome de PEX. Esta teoría fue propuesta por primera vez por Streeten y colaboradores (61). Otras teorías anteriormente expuestas son la teoría amiloide, la teoría de la membrana basal y la teoría de origen infeccioso (viral). Actualmente se sugiere que el PEX es una fibrinilopatía.

Se han reportado regiones de cromosomas asociados con el síndrome de PEX, los loci involucrados son el 2p16, 2q35-36,

3q13-q21. También se ha reportado una alta incidencia de lesiones genéticas del cromosoma 7 en 70 a 80% de pacientes con PEX (62). Muchos factores no genéticos se sospecha que podrían estar relacionados con la patogénesis como son la dieta, la autoinmunidad, los agentes infecciosos y el trauma; sin embargo, todavía no están comprobados.

NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

La meta final es el desarrollo de estrategias terapéuticas que puedan intervenir en los estadios tempranos de la enfermedad, por ejemplo en inhibir la formación de fibras de PEX. Actualmente la única molécula identificada involucrada en la patogénesis es la TGF-B1.

La terapia antiglaucomatosa con latanoprost ha demostrado reducir las concentraciones de TGF-B1 en pacientes con glaucoma secundario a PEX.

CONCLUSIONES

El síndrome de PEX es una patología sistémica relacionada con la edad con alteración de la matriz fibrilar, que causa glaucoma crónico de ángulo abierto y catarata y está asociada con un alto riesgo de complicaciones durante la cirugía, así como de morbilidad cardiovascular y cerebrovascular.

En virtud de las múltiples complicaciones clínicas que se pueden presentar, esta patología es de gran importancia para el oftalmólogo, incluyendo los especialistas en glaucoma, segmento anterior, córnea, retina, uveítis y neurooftalmología.

REFERENCIAS

1. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:265-315.
2. Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris. *Acta Ophthalmol* 1989; 67(supl 190):1-96.
3. Rich R. Exfoliation syndrome. Beyond glaucoma (Editorial). *Arch Ophthalmol* 2008; 126(6).
4. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Perspective. Ocular and systemic Pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(5): 921-937.
5. Ringvold A. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:371-375.
6. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation Syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:478-484.
7. Damji KF, Bains HS, Steffansson E y cols. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and non genetic factors a new observation. *Ophthalmic Genetics* 1998; 19:175-185.
8. Kozobolis VP, Detorakis ET, Sourvinos G, Pallikaris IG, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1255-1260.
9. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92:845-944.
10. Von der Lippe I, Kühle M, Nauman GOH. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for acute ciliary block angle closure glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:277-279.
11. Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Nauman GOH. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102:1279-1290.
12. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W y cols. Anterior chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German J Ophthalmol* 1994; 3:148-153.
13. Kühle M, Nguyen N, Hannapel E. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 1995; 27(supl 1):136-142.
14. Nguyen NX, Kühle M, Martus P, Nauman GOH. Quantification of blood-aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 18-23.
15. Schlötzer-Schrehardt U, Nauman GOH. Trabecular Meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open angle glaucoma: a morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36:1750-1764.
16. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2435-2446.
17. Cobb CJ, Blanco G, Spaeth L. Exfoliation syndrome angle characteristics: a lack of correlation with amount of disc damage. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1002-1003.
18. Yüksel N, Karabas VL, Arslan A, Demirci A, Caglar Y. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108:1043-1049.
19. Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:271-277.
20. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, Tamcelik N, Ozkan S. Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retinal in unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:49-53.
21. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102:878-886.
22. Puska P, Vesti E, Tomita G, Ishida K, Raitta C. Optics disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a 3-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:457-462.
23. Tarkkanen A, Kivelä T. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2004; 13:181-184.
24. Nauman GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000; 107:111-1124.
25. Schlötzer-Schrehardt U, Nauman GOH. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:730-743.
26. Inazumi K, Takahashi D, Taniguchi T, Yamamoto T. Ultrasound biomicroscopy classification of zonules in exfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46:502-509.
27. Sbeity Z, Dorairaj SK, Reddy S y cols. Ultrasound biomicroscopy of zonular anatomy in clinically unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 2008; (86)5:565-8.
28. Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M, Nauman

- GOH. Pseudoexfoliation syndrome: pathologic manifestations of relevance to intraocular surgery. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32:199-210.
29. Kuchle M, Viestenz A, Martus P, Händel A, Jünemann A, Nauman GOH. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:281-285.
 30. Nihalani BR, Jani UD, Vasavada AR, Auffahrt GU. Cataract surgery in relative anterior microphthalmos. *Ophthalmology* 2005; 112:1360-1367.
 31. Moreno-Montanes J, Rodriguez-Conde R. Capsular tension ring in eyes with pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:2241-2242.
 32. Katsimpris JM, Petropoulos IK, Apostolakis K, Feretis D. Comparing phacoemulsification and extracapsular cataract extraction in eyes with pseudoexfoliation syndrome, small pupil, and phacodonesis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221:328-323.
 33. Nagashima RJ. Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:127-131.
 34. Hyams M, Mathalone N, Herkowitz M, Hod Y, Israeli D, Geyster O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1002-1005.
 35. Ritch R. Exfoliation syndrome: the most common identifiable cause of open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 3:176-178.
 36. Bialasiewicz AA, Wali U, Shenoy R, Al-Saeidi R. Patients with secondary open-angle glaucoma in pseudoexfoliation syndrome (PEX) among a population with high prevalence of PEX: clinical findings and morphological and surgical characteristics. *Ophthalmologie* 2005; 102:1064-1068.
 37. Lanzl IM, Merte RL, Graham AD. Does head positioning influence anterior chamber depth in pseudoexfoliation? *J Glaucoma* 2000; 9:214-218.
 38. Teus MA, Castejon MA, Calvo MA. Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliative and in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105:2225-2229.
 39. Gumus K, Bozkurt B, Sonmez B, Irkeç M, Orhan M, Saracbası O. Diurnal variation of intraocular pressure and its correlation with retinal nerve fiber analysis in Turkish patients with exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 2:1-7.
 40. Konstas AGP, Mylopoulos N, Karabatsas CH y cols. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye* 2004; 18:893-899.
 41. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma—a prospective 10 year follow-up study. *J Glaucoma* 2002; 11:517-524.
 42. Johnson TV, Fan S, Camras CB, Toris CB. Aqueous humor dynamics in exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(7):914-20.
 43. Konstas AGP, Koliakos GG, Liakos P y cols. Latanoprost therapy reduces the levels of TGB beta 1 and gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* 2005; 82:319-322.
 44. Krupin T, Feitl ME, Bishop KI. Postoperative intraocular pressure rise in open-angle glaucoma patients after cataract or combined cataract filtration surgery. *Ophthalmology* 1989; 96:579-584.
 45. Levcovitch-Verbin H, Habot-Winer Z, Burla N y cols. Intraocular pressure elevation within the first 24 hours after cataract surgery in patients with glaucoma or exfoliation syndrome. *Ophthalmology*; 2000:104-108.
 46. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and neurosensory hearing loss. *Eye* 2002; 16:261-266.
 47. Sekeroglu MA, Bozkurt B, Ireç M y cols. Systemic Associations and prevalence of exfoliation syndrome on patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(4):551-5.
 48. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivelä T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(6):598-602.
 49. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juu R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:401-404.
 50. Ringvold A. A preliminary report on the aminoacid composition of the pseudoexfoliation material (PEX material). *Exp Eye Res* 1973; 15:37-42.
 51. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou AM y cols. Increased aqueous humor basic fibroblast growth factor and hyaluronan levels in relation to the exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:572-575.
 52. Hu D-N, Ritch R. Hepatocyte growth factor is increased in the humor of glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2001; 10:152-157.
 53. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai LY, Nauman GOH. Role of transforming growth factor-B-1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2000; 1(73):765-780.
 54. Ho SL, Dogar GF, Wang J y cols. Elevated humor aqueous humor tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:169-173.
 55. Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Mela EK y cols. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in exfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 2002; 34:165-171.
 56. Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M y cols. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1117-1125.
 57. Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U y cols. 8-Isoprostaglandin F2A and ascorbic acid concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:353-356.
 58. Koliakos, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U y cols. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:523-527.
 59. Cursiefen, Händel A, Schönherr U, Nauman GOH. Pseudoexfoliation syndrome in patients with branch and central vein thrombosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211:17-21.
 60. Gillies WE, Brooks AMV. Central retina vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Exp Ophthalmol* 2002; 30:176-178.
 61. Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ. Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84:304-320.
 62. Zalewska R, Pepinski W, Smolenska-Janica D y cols. Loss of heterozygosity in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Mol Vis* 2003; 9:257-261.