

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.**

**Hallazgo Histopatológico, Inmunohistoquímico y Ultraestructurales en
cápsula anterior de cristalino con Pseudoexfoliación.**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el diplomado de especialidad en Oftalmología

AUTOR

Dra. Denisse Cornú Melgoza

Director de Tesis

Dra. Erika Fernández Muñoz





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTORA DE TESIS.

Dra. Erika Fernández Muñoz

SECRETARIO DE TESIS

Dr. Abelardo Rodríguez Reyes

VOCALES

Dra. Dolores Ríos y Valles Valles.

Dra. Matilde Rubio Lezama

Dr. Mauricio Turati Acosta.

AGRADECIMIENTOS.

A ti mamá por tu amor infinito, por ser el pilar de mis sueños y el impulso para salir adelante.

A ti papá por tu fé, tu paciencia y esa paz que siempre demuestras, por ser un ejemplo de vida para nosotros.

A ti mi pequeño ángel Santiago por tu fortaleza, tu energía, tu sonrisa, por a tu muy corta edad comprender y esperar; por tu amor y por esas ganas de vivir que me han dado la fuerza para salir adelante.

A mis tres hermanos Aline, Eduardo y Christiane por ser mis ángeles guardianes, incondicionales y siempre apoyando cada etapa y paso que doy.

A ti Pepe por ser mi apoyo, mi amigo, mi confidente y ahora mi compañero de vida, por siempre estar ahí y ser mi fuerza en tiempos difíciles, por enseñarme a defender mis ideales.

A la Asociación para Evitar la Ceguera en México por brindarme la oportunidad de realizar mi sueño profesional.

ÍNDICE:

Portada	1
Datos de la Tesis	2
Agradecimientos	3
Indice	4
Introducción	5
Resumen	7
Planteamiento del Problema	9
Antecedentes	10
Objetivo	11
Hipótesis	12
Justificación	13
Metodología	14
Resultados	17
Discusión	18
Conclusión	20
Figuras	21
Bibliografías	22

Introducción:

La cápsula anterior del cristalino humano es la más gruesa de las membranas basales de todo el organismo. Es una membrana basal elástica y transparente compuesta por colágeno tipo IV que descansa sobre células epiteliales.

El síndrome de pseudoexfoliación fue primero descrito por Lindberg en 1917. En 1960 un microscopio electrónico fue usado para describir dicho síndrome, el cuál mostró cambios en la superficie anterior del cristalino, la zónula y la cara posterior del iris (5).

El síndrome de pseudoexfoliación se caracteriza por el acúmulo de material de pseudoexfoliación, que es una sustancia fibrinosa anormal. Éste material ha sido encontrado en la cápsula del cristalino, iris, malla trabecular, procesos ciliares, la zónula, el vítreo anterior, la arteria y vena central de la retina, venas del vértice, la conjuntiva y músculos extraoculares en pacientes diagnosticados con pseudoexfoliación en la lámpara de hendidura.

Se han realizado diversos estudios de microscopia electrónica en cápsula de cristalino y en conjuntiva (1). Se han encontrado fibras de pseudoexfoliación en el tejido conectivo de la piel y en algunas porciones de órganos distantes como corazón, pulmón, hígado, riñón y meninges del cerebro. No se sabe con exactitud otros componentes del material de pseudoexfoliación, pero su matriz es similar en todas las localizaciones (2).

La cápsula del cristalino normal aumenta de grosor 1.2% por año hasta los 75 años de edad. En el síndrome de pseudoexfoliación se encuentra más delgada y se rompe con más facilidad. En cuanto a su estructura histopatológica se aprecia con apariencia bilaminada, con una cápsula interna patológica, éstos cambios consisten en inclusiones granulares y fibrosas (5).

Resumen:

Propósito: Determinar la naturaleza y origen del material de pseudoexfoliación en pacientes con catarata.

Material y Métodos: Se realizaron tomas de muestras de cápsula anterior de cristalino de Mayo 2007 a Enero 2008 durante los procedimientos de facoemulsificación y extracción extracapsular de catarata en el hospital "Asociación para Evitar la Ceguera en México, APEC". Se enviaron las muestras para su respectivo estudio histopatológico al servicio de Patología Oftálmica del mismo hospital. Algunas de las muestras también fueron enviadas para su estudio inmunohistoquímico como ultraestructural a los departamentos de Patología del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y de Microscopía Electrónica del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, respectivamente.

Resultados: Se estudiaron por Microscopía de luz, un total de 8 cápsulas anteriores de cristalino, demostrando en todas ellas depósitos de un material fibrilar dispuesto de manera perpendicular en relación al eje de la cápsula anterior. Dicho material resultó PAS positivo. Solo 4 cápsulas fueron estudiadas por Microscopía electrónica de transmisión y en la mitad de ellas (2 casos) se demostró depósitos de un material electrodenso sobre la superficie externa de la cápsula anterior. Solo una cápsula fue estudiada por inmunohistoquímica mediante colágeno tipo IV, la cual resultó negativa.

Conclusión: Por los hallazgos histopatológicos, histoquímicos, ultraestructurales y de inmunohistoquímica, sugerimos que los depósitos presentes en la cápsula anterior del cristalino presentes en la pseudoexfoliación capsular, pueden provenir de productos de membranas basales de sitios como la zónula y de la misma cápsula anterior del cristalino.

Planteamiento del problema.

Puesto que el síndrome de pseudoexfoliación es una enfermedad relativamente frecuente en las personas de edad avanzada y por el tipo de patología a la que se encuentra asociada como el glaucoma y las complicaciones quirúrgicas que enfrenta el cirujano de catarata nos dimos a la tarea de investigar la naturaleza del material de pseudoexfoliación.

Antecedentes:

Éste síndrome fue descrito por primera vez por Limberg en 1917. Dentro de la cuál se describió un material blanquecino como “polvillo” sobre la cápsula anterior de cristalino el cuál principalmente se encontró en personas de edad avanzada sobre todo después de los 70 años, a el cuál no se le encontró asociación con ninguna enfermedad sistémica.

Posteriormente se encontró que los pacientes que padecían de éste síndrome tenían una alta predisposición con el desarrollo de glaucoma por la migración de éste material sobre la malla trabecular.

También se encontraron otras complicaciones en procedimiento de cirugía de catarata como la debilidad zonular.

En la actualidad los cirujanos de catarata anticipan sus precauciones ante un paciente con síndrome de pseudoexfoliación ya que a pesar de que las máquinas actuales ofrecen seguridad durante el procedimiento hay que tomar medidas de seguridad porque ésta representa un porcentaje importante entrada de núcleo a cavidad vítrea.

Objetivo:

Determinar por estudios histopatológico, ultraestructural e inmunohistoquímico la composición y el origen del material de pseudoexfoliación.

Hipótesis:

La naturaleza ultraestructural e inmunohistoquímica del material de pseudoexfoliación podría confirmar su similitud con la cápsula anterior y su origen a partir de los epitelios en segmento anterior .

Justificación:

Por la asociación que existe del material de pseudoexfoliación con el desarrollo del glaucoma y las complicaciones durante la cirugía de catarata decidimos determinar la naturaleza y origen del material de pseudoexfoliación.

Metodología:

Tipo de estudio:

- Descriptivo
- Prospectivo
- Observacional

Lugar y duraciones.

En pacientes con diagnóstico clínico de catarata y síndrome de pseudoexfoliación, se realizaron las tomas de muestra producto de las capsulorexis realizadas durante los procedimientos quirúrgicos de facoemulsificación y extracción extracapsular de catarata de los diferentes servicios de Segmento Anterior de la Asociación para Evitar la Ceguera en México APEC.

El material obtenido fue enviado para su estudio a 3 diferentes sitios. Para estudio histopatológico al Servicio de Patología Oftálmica de la APEC. Dicho material fue colocado en formol al 10%, incluido en parafina, se realizaron cortes de 5 micras y posteriormente fueron teñidos con las técnicas de hematoxilina y eosina y PAS. El material enviado para Microscopía electrónica de transmisión al departamento de Fisiología Celular de la UNAM, fue colocado en glutaraldehído al 2%, seguido de fijación en osmio y posteriormente teñido con acetato de uranilo y citrato de plomo. De la cápsula enviada para estudio de inmunohistoquímica al departamento de Patología del INCMNSZ, se

realizaron cortes de 4 micras de espesor y posteriormente se realizó la técnica complejo avidina-biotina-peroxidasa.

Fecha de Inicio: Mayo 2007

Fecha de terminación: Enero 2008

Población.

Se tomaron muestras de cápsula anterior de diversos pacientes con distintas edades y sexos con diagnóstico clínico de pseudoexfoliación que fueron sometidos a cirugía de facoemulsificación y extracción extracapsular de catarata.

Unidad Observacional.

Pacientes con diagnóstico de pseudoexfoliación realizado durante la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura.

Universo

Todos los pacientes con diagnóstico de catarata y pseudoexfoliación de los distintos servicios de Segmento Anterior de la APEC.

Método de muestreo

Durante la programación para cirugía de facoemulsificación o extracapsular se seleccionaron algunos de los pacientes con diagnóstico previo de pseudoexfoliación que debían ser sometidos a cirugía.

Obtención de la población

En aquellos pacientes que durante la exploración oftalmológica completa se diagnosticara clínicamente como pseudoexfoliación y catarata quirúrgica, en cuyas cirugías se obtuviera un fragmento de cápsula anterior del cristalino durante la realización capsulorexis.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de catarata.
2. Diagnóstico clínico de pseudoexfoliación en la cápsula anterior del cristalino.
3. Pacientes de los cuáles se pudiera obtener un fragmento de cápsula anterior de cristalino.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con catarata pero sin pseudoexfoliación.
2. Aquellos pacientes de los que no se pudo obtener un fragmento de cápsula anterior.

Resultados:

Se estudiaron por Microscopía de luz, un total de 8 cápsulas anteriores de cristalino, demostrando en todas ellas depósitos de un material fibrilar dispuesto de manera perpendicular en relación al eje de la cápsula anterior. Dicho material resultó PAS positivo, lo cual podemos comparar con lo reportado en la literatura, dónde se explica la teoría de que las membranas basales del organismo refiriéndonos específicamente a la de la cápsula anterior del cristalino tienen gran afinidad para la tinción de PAS.

Solo 4 cápsulas fueron estudiadas por Microscopía electrónica de transmisión y en la mitad de ellas (2 casos) se demostró depósitos de un material electrodensos sobre la superficie externa de la cápsula anterior.

Solo una cápsula fue estudiada por inmunohistoquímica mediante colágeno tipo IV, la cual resultó negativa.

Discusión:

Por medio de los resultados obtenidos en los estudios realizados podemos comparar las diferentes teorías publicadas acerca de la procedencia del material de pseudoexfoliación, en las cuáles se menciona que pueden provenir de la membrana basal de la cápsula anterior del cristalino, es por eso, que se puede explicar porque solamente se encuentra en la cápsula anterior, ya que esta cuenta con una capa de células basales, mientras que la cápsula posterior carece de una membrana basal.

Otro hallazgo observado dentro de nuestros resultados que se puede comparar con la literatura, es el de la afinidad del material de pseudoexfoliación por la tinción de PAS, ya que este es altamente positivo en cualquier órgano o tejido que cuente con una membrana basal. Por lo que podemos pensar que éste material se deriva de las membranas basales del organismo, como se ha encontrado en distintas localizaciones de la economía del cuerpo humano como corazón, pulmón, vasos sanguíneos entre otros.

En microscopía de transmisión se observó un material electrodensito dispuesto de forma granular y fibrilar irregular, depositado en la superficie de la cápsula anterior.

En cuanto al estudio inmunohistoquímico para colágeno tipo IV, no se encontró afinidad por el cromógeno que tiñe a esta, muy al contrario de lo publicado en algunos artículos donde se encontró alta positividad a esta reacción inmunohistoquímica, la cuál forma parte de los componentes de la membrana basal normal.

Por lo anteriormente comentado, es importante enfatizar la composición del material de pseudoexfoliación, que está integrado por: complejo de glicoproteínas y proteoglucanos, que incorporan diversas variedades del material de la matriz extracelular, que incluyen proteínas fibrilares, moléculas de adhesión y el principal componente no colagenoso de la membrana basal que incluye a la laminina y al heparansulfato entre otros.

Es importante mencionar otra teoría en la que se cree que éste material tiene su procedencia en las fibras zonulares, de las cuáles se desprende este material fibrilar que emigra hacia la cápsula anterior por medio del flujo del humor acuoso.

Conclusiones:

Por la afinidad tintorial PAS (+), los depósitos electrodensos de un material fibrilar con cierta periodicidad; así como la reacción inmunohistoquímica positiva para colágeno tipo IV, sugerimos que dichos depósitos pueden ser el producto de la degradación de *glucoproteínas* presentes en estructuras de la cámara anterior (cápsula anterior del cristalino, epitelio pigmentado del iris, endotelio y zónula) del tipo de la membrana basal.

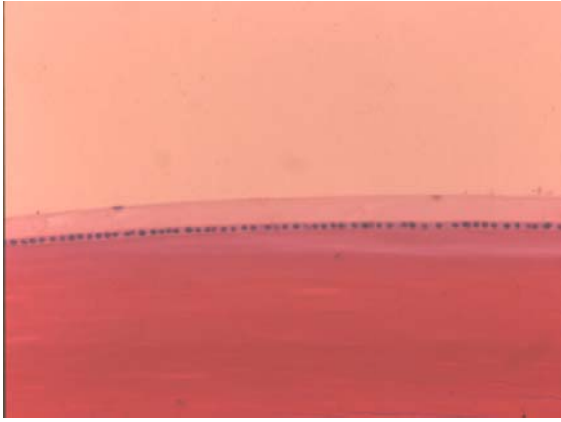


Fig 1. Cápsula de cristalino normal con tinción H-E.

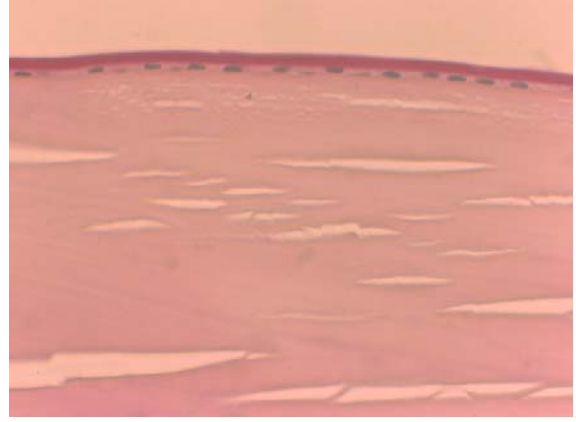


Fig 2. Cápsula anterior de cristalino normal con tinción PAS

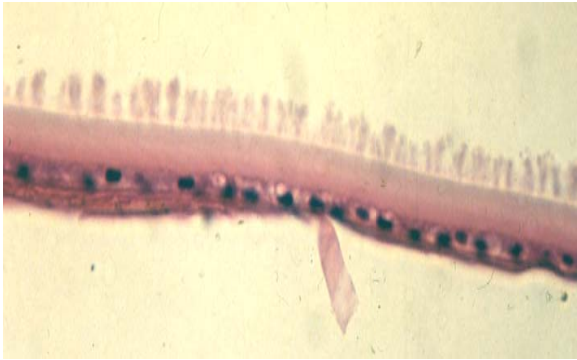


Fig 3. Cápsula anterior de cristalino con pseudoexfoliación y tinción H-E.



Fig 4. Fotomicrografía de cápsula anterior con pseudoexfoliación con tinción de PAS.

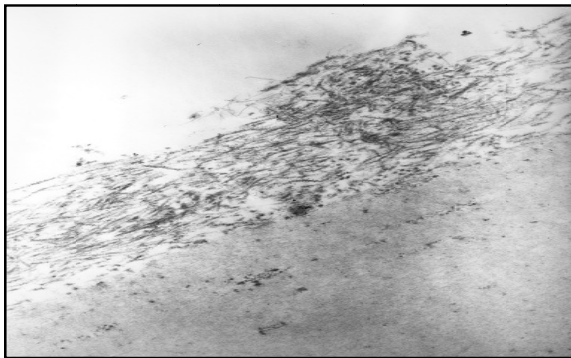


Fig 5. Electrofotomicrografía de cápsula anterior

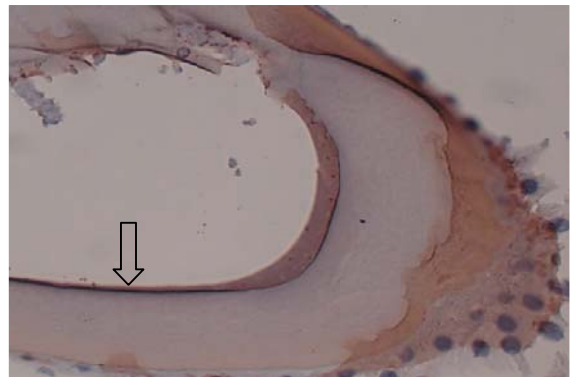


Fig 6. Fotomicrografía de cápsula anterior con pseudoexfoliación con inmunoreacción positiva para colágeno tipo IV.

Bibliografía:

1. Parag Parekh, W. Richard Green, Walter J. Stark, Esen Karamursel Akpek. **Electron Microscopic Investigation of the Lens Capsule and Conjunctival Tissues in Individuals with Clinically Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome.** Ophthalmology. Vol. XX. Agosto 2007.
2. Vassilios P. Kozobolis, Emmanouil V. Christodoulakis, Irene I. Naoumidi, Charalambos S. Siganos, Efstathios T. Detorakis, Ioannis G. Pallikaris. **Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome.** Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. Jun 2004 242(6): 478-83.
3. Ursula Schlotzer-Schrehardt, Gottfried O.H. Naumann. **A Histopathologic Study of Zonular Instability in Pseudoexfoliation Syndrome.** Am J Ophthalmol. Dec 1994 15; 118(6): 730-43.
4. Leo P. Repo, Anita Naukkarinen, Leo Paljarvi, Markku E. Terasvirta. **Pseudoexfoliation syndrome with poorly dilating pupil: a light and electron microscopic study of the sphincter area.** Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. Mar 1996; 234(3): 171-6.
5. Suquin Guo, Matthew Gewirtz, Rajesh Thaker, Matthew Reed. **Characterizing pseudoexfoliation syndrome through the use of ultrasound biomicroscopy.** J Cataract Refract Surg. Apr 2006; 32(4): 614-7.
6. Andrew C.S. Crichton, Allan F. Oryschak, John A. Mc Whae, Andrew W. Kirker, Hernando Chacon-Andrade. **Postmortem microscopic evaluation and clinical correlation of a pseudophakic eye with pseudoexfoliation and loss of zonular support.** J Cataract Refract Surg. Jan 2007; 33(1) 162-5.
7. Wirbelauer C, Anders N, Pahm DT, Wollensak. **Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after Cataract Surgery.** Arch Ophthalmol. Feb 1998; 116(2):145-9.