
Role of genetics and molecular biology in ocular inflammatory disease

Dr. James T. Rosenbaum, MD

Médico especialista en Reumatología, Inmunología y Oftalmología
Oregon Health and Science University, Estados Unidos

The central dogma of modern biology is that DNA codes for RNA which in turn codes for proteins. We have used so called SNP Chips to identify genetic factors that could predispose to a complex genetic disease, acute anterior uveitis. We have also studied an autosomal dominant form of uveitis, Blau syndrome, and established an international registry to define its clinical spectrum. We have used a mouse model to improve the understanding of the pathogenesis of this form of uveitis by inducing eye infla-

mmation with the bacterial product recognized by the protein mutated in Blau syndrome. Finally we have studied the expression of genes in peripheral blood (mRNA) using chips that measure 50,000 transcripts simultaneously in order to clarify the pathogenesis of two of the more common forms of uveitis in North America, sarcoidosis and the acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis.

Inmunología ocular

María Angélica Marinovic M.

Inmunóloga clínica, Sección Inmunología, VIH y Alergias, Depto. de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmune parece estar acostumbrada al órgano en el cual se inicia, así como también especializada de acuerdo a la función que éste realiza.

El ojo junto con el intestino son vías de inmunización clásicamente utilizadas para inducir tolerancia periférica, ya que estos órganos son considerados sitios de privilegio inmune. De hecho, en humanos los trasplantes de córnea no compatible de cadáver son aceptados en el 60% a 70% de los casos.⁽¹⁾

Antiguamente se pensaba que el ojo no tenía vasos linfáticos ni células del sistema inmune; sin embargo, esto ha ido cambiando según los estudios recientes que han demostrado lo contrario.

Para comprender el funcionamiento del sistema inmune del ojo se revisará, en primer lugar, la distribución de las células del sistema inmune en las distintas estructuras del ojo.

SUPERFICIE OCULAR

Está compuesta por la conjuntiva y la córnea. La conjuntiva es un tejido laxo (lámina propia) que cubre el globo ocular y la superficie interna del párpado, y consiste en un epitelio estratificado no cornificado con estructuras especializadas, como las células goblet, y está suprayacente al estroma un fino tejido conectivo vascular. El epitelio conjuntival contiene linfocitos intraepiteliales dispersos: la mayoría son linfocitos T (LT) y células dendríticas (CD). El estroma contiene monocitos, macrófagos, mastocitos y otras células del sistema inmune innato. Existen unos pocos linfocitos que forman colecciones no encapsuladas de tejido linfoide asociado a la conjuntiva (CALT). Ésta forma parte del sistema inmune asociado a mucosas. Éstos folículos no están presentes en el recién nacido; alcanzan su máximo número en la pubertad, para disminuir hacia la edad adulta. La mayoría son folículos secundarios.⁽²⁾

La conjuntiva también está involucrada en la síntesis de Inmunoglobulina A secretora, cuya producción se atribuía hasta hace poco tiempo exclusivamente a las glándulas lagrimales.⁽²⁾

Correspondencia: María Angélica Mayorga
E-mail: mamarinovic@gmail.com
Fax: 7375916

La conjuntiva es muy vascularizada y es la única estructura del ojo que contiene vasos linfáticos que drenan los ganglios linfáticos cervicales. En la zona parafolicular hay un endotelio especializado, el endotelio alto venular, que tiene una morfología ultraestructural típica con vénulas poscapilares especializadas con células endoteliales redondeadas que expresan moléculas de adhesión celular al ser activadas. Éstas están cercadas por capas de pericitos y contienen células linfoides en su pared y en la periferia, lo que indica el tránsito de éstos entre la sangre y el tejido linfoide. De esta manera el sistema inmune de mucosa ocular está conectado con los otros órganos del sistema inmune de mucosas y, por lo tanto, está integrado al MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissues).

La córnea y la conjuntiva que cubre la esclera son un continuo y tienen una región de unión, el limbo; este último sería la fuente de células *stem cell* epiteliales; además, en este lugar terminan los vasos de la conjuntiva, dejando a la córnea como una estructura avascular.

La córnea está compuesta de un epitelio estratificado, el cual está sobre una membrana basal (membrana de Bowman) y suprayacente a un estroma de tejido conectivo. La superficie posterior está compuesta por un endotelio especializado cuya función es bombear fuera de la córnea en una dirección posterior hacia la cámara anterior.

En el estroma se han descubierto recientemente leucocitos y CD en número decreciente desde la periferia hacia el centro.⁽³⁾ Estudios recientes han confirmado que el estroma central de la córnea contiene células MHC de clase II⁺. Los leucocitos en el centro del estroma corneal comprenden dos subtipos: los macrófagos MHC II⁺ CD11b⁺ CD11c⁻, que corresponden al 40%, y una población MHC de clase II⁻ CD34⁺, los que probablemente son precursores mieloides.⁽⁴⁾ También existe una pequeña población que parece ser CD plasmocitoides.

El epitelio corneal también contiene una población de células MHC de clase II⁺ que son menos numerosas hacia el centro y serían CD.

Estas CD corneales y conjuntivales intraepiteliales parecen corresponder a un equivalente de las células de Langerhans de la piel, y de hecho las células corneales MHC de clase II⁺ son descritas como células de Langerhans.

COMPARTIMENTO INTRAOCULAR

La úvea, que comprende el iris, el cuerpo ciliar y la coroides, contiene macrófagos y CD.

En el iris y cuerpo ciliar estas células se distribuyen en el estroma. En la coroides se encuentran poblaciones similares de CD 11b⁺ CD11c⁺ y macrófagos que están en estrecha aposición a la superficie basal del epitelio retinal pigmentado (ERP). Aquí las células MHC de clase II⁺

CD11c⁺ parecen insertar sus prolongaciones dendríticas cerca de la capa basal del ERP, lugar donde se acumulan con la edad los desechos producto del fotodaño y posiblemente sean fuentes de autoantígenos.⁽³⁾ Esta estrecha relación apoyaría el rol centinela de las CD en la regulación de patología autoinmune, junto con las CD periféricas de la retina.

Las CD de la úvea son CD mieloides convencionales. Los macrófagos de la úvea son predominantemente CD11b⁺, F4/80⁺ con escasos marcadores de activación.

La expresión de moléculas coestimuladoras como CD80/86 en estas células es muy baja; sin embargo, la función de célula presentadora de antígeno (CPA) se puede incrementar significativamente al incubarlas con macrófagos.

En la retina predominan las células microgliales CD11c⁺ C45^{lo} F4/80⁺ cuyo principal rol es inmunosupresor, al menos en la retina no inflamada.⁽⁵⁾ En cambio, una segunda población más pequeña de CD y macrófagos perivasculars MHC de clase II⁺ que tapizan los vasos retinales en las extensiones meníngeas parecen ser células con potencial para iniciar inflamación retinal.

Las CD y los macrófagos del ojo tienen funciones que se superponen, pero también tienen funciones complementarias.

Las CD residentes patrullan los tejidos, hacen un muestreo de los antígenos propios y tienen en la mira a los antígenos extraños. Para los primeros mantienen la tolerancia y para los últimos inducen una respuesta inmune, después de transportar a los respectivos antígenos a los órganos linfoides secundarios.

Los macrófagos residentes funcionan localmente removiendo células muertas durante el proceso homeostático normal de renovación tisular.

Los macrófagos del estroma corneal también tienen un rol anti angiogénico.

GLÁNDULAS LACRIMALES

Las glándulas lacrimales juegan un rol crucial en la protección de la superficie ocular.

Estas glándulas son la principal fuente de Inmunoglobulina A (IgA) secretora de las lágrimas, y son el principal tejido efector del sistema inmune secretor. Contiene linfocitos T (LT), células plasmáticas, linfocitos B (LB), CD y macrófagos. En éstas, al igual que en la conjuntiva existen folículos linfoides. También contiene una gran densidad de células plasmáticas IgA e IgD positivas, que se originan inicialmente en las tonsilas y adenoides y migran a las glándulas lacrimales a través de los ganglios linfáticos cervicales, transformando de esta manera a las

glándulas lacrimales en una de las mejores fábricas de IgA del organismo.⁽⁶⁾

Al ser secretada en las lágrimas tiene como función la defensa frente a estímulos antigénicos, especialmente cuando el párpado se mantiene cerrado; es en estos momentos donde se aumentan los niveles de esta inmunoglobulina.

Existe una estrecha correlación entre las glándulas lacrimales, la conjuntiva, la córnea y la inervación interconectada, lo que se denomina unidad funcional. Esta interconexión tiene como función regular los niveles de IgA secretora en las lágrimas, mantener la integridad de la superficie ocular y preservar la transparencia de la córnea.

PRIVILEGIO INMUNE

El privilegio inmune es una característica de algunos órganos y comprende un conjunto de complejos procesos moleculares que controlan la inflamación para prevenir el daño en tejidos especiales.⁽⁷⁾ Gracias a esto en el ojo se pueden realizar trasplantes de córnea sin requerir inmunosupresores sistémicos.

El inmunoprivilegio del ojo se expresa en forma constitutiva en la córnea, retina y cámara anterior.

El ojo requiere de un sistema altamente controlado debido a que no tolera respuestas inflamatorias destructivas.

El privilegio inmune es un experimento de la naturaleza descubierto por Peter Medawar en el año 1948, cuando estudiaba el destino de los trasplantes de piel alogénicos ubicados heterotópicamente en la cámara anterior del ojo y en cerebro de conejos. A diferencia de los trasplantes ubicados en otros órganos, aquellos ubicados en ojo y cerebro sobrevivían por un tiempo prolongado o a veces en forma indefinida. Las razones biológicas de este privilegio inmune eran desconocidas en la época de estos descubrimientos, pero estudios experimentales realizados en la década pasada han aportado datos que ayudan a comprender este misterio.

Los órganos y tejidos considerados sitios de privilegio inmune aparecen en la Tabla 1.

Para comprender la respuesta inmune del ojo se deben considerar los múltiples mecanismos que se superponen para establecer y mantener el privilegio inmune.⁽⁸⁾

I. IGNORANCIA INMUNOLÓGICA, DEBIDA A LO SIGUIENTE:

1. Los tejidos inmunoprivilegiados del ojo no tienen ganglios linfáticos, específicamente la córnea.

**TABLA 1.
ÓRGANOS Y TEJIDOS CONSIDERADOS SITIOS DE PRIVILEGIO INMUNE**

Sitio	Tejido
Ojo: córnea, cámara anterior, cavidad vítrea y espacio subretinal	Ojo: córnea, lentes, EPR y retina
Cerebro: ventrículos y cuerpo estriado	Cerebro y médula espinal
Útero en gestación	Placenta
Ovario	Ovario
Testículo	Testículo
Corteza adrenal	Hígado
Folículo piloso	
Ciertos tumores	Ciertos tumores

- Existen barreras oculares que no dejan pasar moléculas ni células:
 - Barrera hematoacuosa: uniones fuertes entre el epitelio pigmentado y no pigmentado ciliar donde existen bombas Na-K atpasa y anhidrasa carbónica.
 - Barrera hematorretinal ubicada en el EPR entre la coroides y retina donde hay bombas Na-K atpasa que regulan el paso de sustancias.
- Hay una baja expresión de moléculas MHC de clase II y de moléculas coestimuladoras, lo que limita la presentación antigénica.

II. TOLERANCIA PERIFÉRICA

El mejor modelo para comprender esto es la desviación inmunológica asociada a la cámara anterior (ACAID). Es una respuesta inmune sistémica estereotipada a antígenos colocados en la cámara anterior del ojo, en la cual se evita y suprime la respuesta de hipersensibilidad retardada. Éste es un buen modelo de privilegio inmune que describe la inducción de tolerancia antígeno específica. Este modelo fue desarrollado en la mitad de los años 70.

El antígeno soluble es captado por una CPA F4/80⁺, la cual lo lleva a través de la malla trabecular hacia el torrente sanguíneo, y después de un posible desvío hacia el timo termina su viaje en el bazo. Dentro del bazo las CPA F4/80⁺ interactúan con LT, células NKT y células B de la zona marginal para inducir células T reguladoras (Treg) antígeno específicas, que limitan la respuesta inmune Th1 y Th2 tanto local como sistémica.⁽¹⁾

Existen al menos dos subtipos de LT reg: unas suprimen la inducción de la respuesta inmune (LT CD4⁺, afe-

rente) y otras suprimen las células efectoras de la respuesta inmune (LT CD8⁺, eferente). Las T reg CD4⁺ expresan la molécula supresora PD-1 (muerte programada -1), las T reg CD8⁺ producen IL-10 y TGF β.

Se piensa que las CPA derivadas del ojo reclutan y modulan células F4/80⁺ de la periferia para aumentar el potencial tolerogénico. No está claro aún si las CPA F4/80⁺ son macrófagos o CD. La proteína F4/80⁺ no es sólo un marcador de CPA tolerogénica, sino también es una proteína crítica que debe ser expresada por la CPA que transporta el antígeno del ojo al bazo. Su función exacta aún no se conoce; sin embargo, por su estructura se piensa que es una proteína necesaria para la estabilización entre una célula y otra o entre las células de la zona marginal para la inducción de tolerancia.

III. MICROAMBIENTE INTRAOCULAR INMUNOSUPRESOR

1. El ojo tiene una gran cantidad de factores inmunosupresores, como:

Neuropéptidos: en el humor acuoso se encuentran la hormona estimuladora de melanocitos (MSH), somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Éstos inhiben la función de los linfocitos T y la actividad de los macrófagos.

Citoquinas: como el Factor de crecimiento transformante β-2 (TGF β-2) y la IL-10.

La concentración de TGF en el humor acuoso es suficiente para inhibir la activación y proliferación de LT.

También se expresa en la córnea y en el ERP el antagonista del receptor de IL-1.

Inhibidores del complemento: se expresan en las membranas celulares intraoculares y en el fluido intraocular. El C3bi generado tiene como función inhibir las reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Inhibidores de la actividad de células *natural killer* (NK)

2. Las células estromales expresan moléculas induc-

toras de muerte celular, como las PDL-1 y Fas Ligando (Fas L) e inducen apoptosis de las células inmunes que trasgreden los límites del ojo. La interacción de Fas L con la molécula Fas lleva a una apoptosis o muerte celular programada sin inflamación de células inflamatorias o células tumorales.

El Fas L se expresa en sitios estratégicos del ojo, como córnea, retina, iris y cuerpo ciliar. Estas ubicaciones son estratégicas porque protegen las barreras del ojo que se comunican con el sistema inmune sistémico. En pacientes con patología autoinmune como uveítis la molécula Fas L soluble inhibe la apoptosis mediada por Fas L y su presencia en el suero o en el humor vítreo es un indicador de quiebre de la tolerancia.

Además, en el endotelio corneal se expresa el TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionada al TNF), el cual contribuye a incrementar la apoptosis y el privilegio inmune dentro del ojo.⁽⁹⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stein-Streilein J. Immune regulation and the eye. Trends in Immunology 2008; 29(11): 548-552.
- Knop E, Knop N. The role of eye associated lymphoid tissue in corneal immune protection. J Anat 2005; 206: 271-285.
- Forrester J, Kuffová L, Dick A, McMenemin P. Dendritic cell physiology and function in the eye. Immunological Reviews 2010; 234:282-304.
- Sosnova M, Bradl M, Forrester J. CD34⁺ corneal stromal cells are bone marrow derived and express hemopoietic stem cells markers. Stem Cell 2005; 23:507-515.
- Broderick C, Duncan L, Taylor N, Dick A. IFN γ and LPS mediated IL-10 dependent suppression of retinal microglial activation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 2613-2622.
- Zierhut M, Dana M, Stern M, Sullivan D. Immunology of the lacrimal glands and ocular tear film. Trends in Immunology 2002; 23(7):333-335.
- De la Torre A, Núñez MX. Inmunología ocular: síndromes de ojo seco. Colomb Med 2002; 33:113-122.
- Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. Nature Reviews 2003; 3:879-889.
- Rosenbaum J, Becker M, Smith J. Immunologic ocular disease. En: Robert Rich, Clinical Immunology Principles and Practice. Third Edition, EE.UU., Mosby 2008; 1085-1096.

Neuroinmunología del Sistema Nervioso Central

Fernando Vergara E.

Profesor de Neurología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-UDD, Universidad de los Andes

El sistema nervioso central constituye un sitio inmunológicamente privilegiado por tres características:

1. Células endógenas al SN en forma normal no expresan moléculas de histocompatibilidad para la presentación de antígenos.

2. No hay drenaje linfático, lo que dificulta el paso de antígenos del SN a la periferia.
3. La presencia de la barrera hematoencefálica en forma normal impide el paso de anticuerpos y linfocitos T.

Sin embargo, hay vigilancia inmunológica en el SNC

a través del paso de linfocitos desde las vénulas postcapilares al espacio subaracnoideo donde pueden ser activados por la presencia de macrófagos y células dendríticas. A través de este mecanismo se activa la microglia, células de origen hematopoyético que actúan como macrófagos. Su activación puede expresar MHC y moléculas coactivadoras que le permiten actuar como células presentadoras de antígenos.

El sistema inmune innato es inducido por diferentes noxas, tales como agentes infecciosos, injurias cerebrales y enfermedades neurodegenerativas. Éstas son capaces de activar la microglia a través de receptores tales como los *toll-like*, liberando una variedad de moléculas proinflamatorias que constituyen una respuesta rápida.

Activación de respuestas inmunes contra antígenos SNC

Las células B y linfocitos T en la periferia deben ser activados por la presencia de antígenos propios del SNC en la periferia. Éstos pueden ser activados por la presencia de epítomos comunes de antígenos de agentes infecciosos y constituyentes del SNC, el mimetismo molecular. Lo mismo ocurre en el caso de las encefalopatías paraneoplásicas, donde los tumores expresan antígenos del SNC. También se ha demostrado que antígenos del SNC pueden alcanzar la periferia a través del espacio subaracnoideo a los ganglios cervicales.

Activación de linfocitos T

La activación de linfocitos CD4 y CD8 específicos para la mielina juega un rol importante en la EM y ADEM. Dentro de la categoría de los CD4 son importantes el CD4 *helper* Th1 que se caracteriza por la producción de interferón y Th17 por la producción de interleuquina 17.

Traspasso de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica

Normalmente la barrera endotelial hematoencefálica y la barrera epitelial hemato-líquido cefalorraquídeo impiden el paso de linfocitos. El paso de las células T circulantes al tejido se inicia por la interacción secuencial de diferentes moléculas de adhesión entre las células T y las endoteliales. Esta adhesión se inicia por una serie de moléculas que incluyen selectinas e integrinas que, uniéndose a factores quimiotácticos en el endotelio (VCAM), logran la diapédesis a través del endotelio.

Rol de la microglia

La microglia, célula de origen hematopoyético, la constituyen las células inmunocompetentes y fagocíticas

del SNC, cumpliendo un rol similar a los macrófagos en la periferia. La presencia dentro del parénquima cerebral de células T preactivadas Th1 induce a través de la liberación IFN γ la transformación de una subpoblación de microglia en células presentadoras de antígenos. Esto a través de la sobreexpresión de moléculas MHC I y II en las mismas. De esta manera la microglia es capaz de activar linfocitos T CD4.

También después de su activación liberan citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, proteinasas, moléculas reactivas de oxígeno y complemento que participan en la iniciación y progresión de diversas enfermedades, tales como enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple y el complejo cognitivo motor del VIH.

Enfermedades neuroinmunológicas

Las afecciones inmunológicas del sistema nervioso central habitualmente son de fisiopatología compleja, pero pueden ser clasificadas en tres grupos, los que se imbrican entre sí como en el caso de la esclerosis múltiple.

Enfermedades mediadas por linfocitos T

Esclerosis múltiple
Encefalomiелitis aguda diseminada

Enfermedades mediadas por anticuerpos

Neuromielitis óptica	Acuaporina
Encefalitis paraneoplásicas	Hu, Yo y otros
Síndrome de la persona rígida	Descarboxilasa ácido glutámico, amfifisina y gefirina
ADEM	MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)
Esclerosis múltiple	MBP
Esclerosis múltiple pediátrica	MOG
Lupus	Receptor glutamato NR y NMDA
Corea de Sydenham	N acetil glucosamina anti beta tubulina
Canalopatías	mGluR1 y NMDA R

Sistema inmune innato

Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC.

CINCA, síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular.

Retinal vasculitis

Dr. James T. Rosenbaum, MD

Médico especialista en Reumatología, Inmunología y Oftalmología
Oregon Health and Science University, Estados Unidos

The concept of retinal vasculitis is misunderstood by the majority of rheumatologists. Ophthalmologists define retinal vasculitis on the basis of the appearance of vessels in the ocular fundus or on the basis of dye leakage seen on a fluorescein angiogram. In contrast rheumatologists usually require histological evidence for vessel wall destruction or angiographic evidence of abnormalities such as aneurysms in medium sized vessels. The classic, systemic, necrotizing vasculitides, polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis, almost never cause a retinal

vasculitis, and a report of retinal vasculitis in a patient with one of these diagnoses should provoke concern initially for a retinal infection. In contrast, diseases which are not considered to be systemic vasculitides, sarcoidosis and multiple sclerosis, do cause retinal vasculitis, as does Behcet's disease, Vogt Koyanagi Harada syndrome and Birdshot choroidopathy. Rheumatologists and ophthalmologists need to communicate to optimize the management of patients with retinal vasculitis.

Uveitis: A Rheumatologist's View

Dr. James T. Rosenbaum, MD

Médico especialista en Reumatología, Inmunología y Oftalmología
Oregon Health and Science University, Estados Unidos

Uveitis or intraocular inflammation has many different etiologies which can be broadly divided into infections, masquerade syndromes, immune-mediated systemic diseases, and immune-mediated syndromes confined to the eye. In a university-based, referral practice about 30% of patients have disease which does not fit into a specific

diagnostic niche and is often labeled as idiopathic. About 40% of patients with uveitis in a referral based practice have an associated systemic illness. The most common of these illnesses in North America are ankylosing spondylitis and sarcoidosis. The history rather than the laboratory is the best way to screen for a systemic illness among patients with uveitis.

Patogenia del Síndrome de Behçet

Jorge Saavedra M.

Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

El síndrome de Behçet (SB) es, en general, una condición clínica rara en el mundo, salvo en la zona conocida como "Ruta de la Seda", que se extiende desde el Mediterráneo hasta Corea y Japón. En nuestro país, por lo tanto, es más rara aún, existiendo escasas publicaciones.^(1, 2)

El SB desde siempre ha estado rodeado de polémica, comenzando por su denominación. Existe aún controversia sobre si se puede considerar un síndrome o una enfermedad, habiendo razones para lo uno y lo otro. En algún

momento fue incluido como parte de las espondiloartropatías, en los últimos años se ha clasificado como vasculitis y más recientemente se ha pensado en él como una enfermedad autoinflamatoria. Desde el punto de vista patogénico, se consideró como una enfermedad autoinmune, pero existen razones bien fundamentadas para desechar esta posibilidad. Más aún, la patogenia permanece en gran parte desconocida, aunque existen elementos más claros al respecto y que intentaremos ordenar.

Analizaremos la patogenia del SB como en otras patologías, dividiendo el análisis en tres factores: el ambiental, el genético y el inmune.

FACTOR AMBIENTAL

Comenzaremos por el factor ambiental debido a que desde siempre se ha sospechado la etiología infecciosa.

En primer lugar, la manifestación eje del síndrome son las úlceras bucales, que clínicamente son muy similares a las lesiones herpéticas y, por lo tanto, se ha involucrado como posible agente al virus herpes y su familia. Se han aislado partículas virales del tipo herpes en fluidos de pacientes con SB, también se han encontrado anticuerpos y actividad citotóxica contra el virus, y, sin embargo, sabemos que el tratamiento antiviral no es efectivo. Otros agentes infecciosos se han involucrado, en especial los de la flora bucal y en particular el estreptococo. Hay un aumento de sensibilidad de piel a antígenos estreptocócicos, y también, un aumento de la actividad del síndrome después de la instrumentación bucal y la mala higiene. Sin embargo, no podemos desconocer que existen otros agentes infecciosos sospechosos, como el estafilococo y el propionibacterio, ambos, gérmenes de la piel y asociados a las lesiones cutáneas en el SB.

El posible mecanismo que pudiera explicar esta relación infección-SB podría ser a través de la Heat Shock Protein (HSP), ya que se ha demostrado que péptidos derivados de estreptococo y de micobacterias son homólogos a HSP-60 humano y que estimularían la respuesta de células mononucleares vía células $\gamma\delta$.^(3, 4)

FACTOR GENÉTICO

Habitualmente el SB es esporádico, pero puede existir agregación familiar, lo que es más frecuente en los pacientes de comienzo juvenil. Desde hace ya un tiempo se ha asociado el SB al gen HLA-B51; sin embargo, la frecuencia de éste en la población con SB no es más del 60%. Es indudable que depende de la ubicación geográfica, siendo máxima su prevalencia en los países de la "Ruta de la Seda".

El HLA-B51, como molécula de clase I, es presentadora de antígenos, e interactúa con células Natural Killer, células $\gamma\delta$ y células CD-8 +; sin embargo, el mecanismo de cómo participa en la patogenia aún no está completamente aclarado, aunque se ha postulado, al igual que en las pelvispondilopatías, un mecanismo de mimetismo molecular.

Existe una fuerte asociación del HLA-B51 con el gen MIC-A,⁽⁵⁾ lo que habla de una ligazón de desequilibrio entre ambos: el gen MIC-A codifica glicoproteínas de

superficies en diferentes células y su expresión se regula por elementos similares a HSP.

Otros genes HLA se han implicado en la patogenia del SB, como el del TNF, los de linfotoxinas y el HLA-B26. Finalmente, existe un sinnúmero de genes no HLA implicados posiblemente en la patogenia del SB, pero que no siempre es posible de reproducir en los diferentes grupos étnicos. Probablemente cabe mencionar acá el gen ICAM-1, ENOS, MEFV, MBL.

A pesar de todo lo anteriormente dicho, el único gen definitivamente asociado al SB es el HLA-B51.

FACTOR INMUNOLÓGICO

Analizaremos el comportamiento del sistema inmunológico en el SB, incluyendo la inmunidad innata y la adaptativa.

1. En la **inmunidad innata** participan los neutrófilos, las células gama-delta ($\gamma\delta$) y células Natural Killer (NK).

- En el SB el fenómeno de la patergia es un elemento clínico importante y distintivo. En la anatomía patológica destaca la presencia de *neutrófilos* en las primeras cuatro horas. El infiltrado de neutrófilos también se observa en el hipopión y la foliculitis. Por este motivo se ha estudiado la participación de éste, aunque con resultados variables. Se ha sugerido que los neutrófilos de los pacientes con SB se encuentran en un estado preactivado, provocado por citoquinas como el TNF y/o el factor estimulante de colonia de granulocitos (GM-CSF).⁽⁶⁾
- Las *células $\gamma\delta$* representan un rol importante en la vigilancia de tumores, en el reconocimiento de antígenos bacterianos y en la modulación de la respuesta autoinmune. Están elevadas en el SB, en especial en los pacientes activos y sobre todo localmente en lesiones donde se ha expresado HSP, sugiriendo una interacción importante en la patogenia. Otro dato de interés, aunque aún no bien corroborado es la presencia en epitelios del gen MIC-A estimulado por células $\gamma\delta$.^(7, 8)
- Otro componente importante de la respuesta innata son las *células NK* con función citotóxica inespecífica de virus y tumores. Regulan las respuestas innata y adquirida a través de factores solubles y el contacto célula a célula.⁽⁹⁾ Se ha demostrado que los NK están aumentados en los pacientes activos, y que el subtipo de NK2 lo está en los inactivos. Estos últimos pueden suprimir la respuesta Th1 vía inhibición de la IL-12 y disminución de la producción de IFN γ : esto habla del rol de los NK en la inducción y mantención de la inactividad del SB.

2. Con respecto a la inmunidad **adaptativa** ⁽¹⁰⁾

El perfil predominante es el Th1: tanto en sangre como en tejidos, los linfocitos CD4 como los CD8 producen citoquinas proinflamatorias (IL-2, IFN γ). Éstas se correlacionan con la actividad del síndrome. La IL-12 y la IL-23 están también elevadas. Más recientemente se ha investigado la relación de las células Th17 en el SB, ya que se han demostrado altos niveles de IL-6 e IL-10 en los pacientes activos, pero no en todos los estudios se ha encontrado elevación de IL-17.

El SB no tiene anticuerpos marcadores como las enfermedades autoinmunes; sin embargo, sí se han detectado anticuerpos antiendoteliales en las uveítis, la anti enolasa α . También se le ha adjudicado un posible rol en el daño endotelial del SB, junto con la anti enolasa a otros anticuerpos como los anti Kinectina y anti esterasa.

Se han investigado otros antígenos además del HSP-60 capaces de inducir respuesta inmune: un ejemplo de esto es el antígeno S retinal, asociado a uveítis. Tanto este antígeno como el HSP presentan homología con regiones del HLA-B.

BEHÇET Y AUTOINFLAMACIÓN

En los últimos años también se ha querido asociar al SB con los cuadros autoinflamatorios, y aunque existen algunos hechos en común, por ejemplo, la mutación del gen MEFV, existen otros, sobre todo en la esfera clínica, que los distancian. Como lo es que el SB no se presenta habitualmente con fiebre, ni serositis, ni es frecuente en niños. A su vez, en la Fiebre Mediterránea Familiar no se observa panuveítis, ni vasculitis, ni hipercoagulabilidad, y por sobre todo no se presenta patergia, que es distintiva del SB.

CONCLUSIÓN

Podríamos concluir que la patogenia del SB continúa siendo compleja, aunque es indudable que los últi-

mos avances están permitiendo acercarse a un modelo más definido. Por ahora se plantea a un agente infeccioso (estreptococo) como gatillante de una respuesta inmune en un huésped predispuesto genéticamente (HLA-B51), que tendría como factor ligantes antígenos exógenos y endógenos (HSP-60, Antígeno S Retinal) que reaccionan en forma cruzada con tejidos del huésped, produciendo una respuesta. Inicialmente ésta es del sistema innato (neutrófilos, células $\gamma\delta$, células NK), luego se prolonga en el sistema adaptativo con una respuesta Th1 proinflamatoria (IFN γ , IL-2, TNF α) con producción de anticuerpos (anti enolasas), que producen como resultado final daño endotelial y tisular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wurmman P, Díaz G, Sabugo F. Enfermedad de Behçet en Chile: análisis clínico de 44 casos. *Rev Méd Chile* 2009; 137(10):1333-1340.
2. Areny R, Saavedra J. Enfermedad de Behçet: experiencia en el Departamento de Reumatología del Hospital San Juan de Dios. *Reumatología* 2003; 19(3):150-152.
3. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. *Eur J Dermatol* 2008; 18(5):489-98.
4. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* 1993; 151(4):2273-2282.
5. Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. Review. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:139-146.
6. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(suppl 24):S19-S24.
7. Graña J. Aspectos clínicos novedosos en la enfermedad de Behçet. *Reumatol Clin* 2008; 4 (Supl 1):S50-5.
8. Kalayciyan A, Zouboulis CC. An update on Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1-10.
9. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R80.
10. Yazici Y, Yazici H. Behçet's Syndrome. Springer 2010.

Compromiso Ocular en Behçet

Francisco Villarroel W.

Servicio de Oftalmología, Hospital del Salvador

La clásica descripción dada en 1937 por el Dr. Hulusi Behçet consistió en una triada compuesta por aftas orales, úlceras genitales y uveítis con hipopión.

El síndrome lo podemos definir como una enfermedad inflamatoria multisistémica crónica idiopática, con compromiso vasculítico oclusivo ocular recidivante, que compromete el globo ocular en su totalidad (panuveítis), sin

tratamiento específico, y que puede causar daño severo e irreparable en la visión.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, existiendo criterios mayores, triada clásica: úlceras aftosas recurrentes de la mucosa oral, úlceras genitales, enfermedad inflamatoria ocular recurrente anterior y posterior, a lo que se agregaron lesiones cutáneas como eritema nodoso,

acné, hipersensibilidad cutánea y tromboflebitis superficial, así como menores, no por ser menos severos pero sí menos frecuentes, artritis, úlcera intestinal, epididimitis, enfermedad vascular como tromboflebitis profunda, obstrucción vascular, aneurismas, aortitis y síntomas neuropsiquiátricos.

Es una enfermedad de distribución mundial, con una gran prevalencia en el área geográfica constituida por la antigua Ruta de la Seda, donde puede llegar a ser un 20% de las uveítis endógenas, en contraste con otros países como Estados Unidos, que es 0,2%, siendo en nuestro Departamento de Uveítis del Hospital del Salvador cercano al 1%. Planteándose, por este motivo, un componente ambiental, además de una predisposición genética.

El ojo es el órgano que se compromete con más frecuencia, en general entre dos a cuatro años de iniciada la enfermedad, observándose como primer signo de ésta en

alrededor de un 20 % de los pacientes. El compromiso es uni o bilateral, pudiendo ser una uveítis no granulomatosa anterior con o sin hipopión, o una panuveítis crónica recidivante. En general, las primeras inflamaciones van a ser anteriores, y las subsecuentes van comprometiendo el segmento posterior. La importancia de esto radica en que el pronóstico visual va empeorando.

Las complicaciones oculares van a ocurrir si no se controla la inflamación. Éstas pueden ser, entre otras: hipertensión ocular, catarata, vasculitis retinal, tanto arterial como venosa, trombosis venosa, edema papilar, isquemia retinal, neovascularización retinal, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y, finalmente, una atrofia óptica, que lleva a la ceguera.

El tratamiento se realiza con corticoides asociado a inmunosupresores, el que debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario. En caso de resistencia a los fármacos habituales, se puede agregar terapia biológica.

Orientación Diagnóstica en Uveítis

Francisco Villarroel C.
Fundación Oftalmológica Los Andes

La orientación diagnóstica en Uveítis se facilita mediante un cuidadoso cuestionario en la historia (otorrinolaringológico, articulaciones y huesos, sistema respiratorio, sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, sistema nervioso, historia social, historia médica, historia familiar): el antecedente de exposición a animales, los tratamientos previos realizados, el hábito de ingestión de alimentos crudos, los hábitos sexuales, la edad, los antecedentes demográficos, junto a un buen examen oftalmológico. Así, llegar a clasificar el tipo de Uveítis es considerado el primer paso en la pesquisa de una etiología.

Las uveítis se clasifican considerando múltiples aspectos. A este respecto, debemos mencionar dos grupos de trabajo e investigación que han ordenado y definido la mejor forma de clasificar, estudiar, evaluar y seguir clínicamente una inflamación ocular. Me refiero al International Uveitis Study Group (IUSG) y al Standardization of the Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group.

Las uveítis se pueden clasificar según varios aspectos:

1. Según el CURSO CLÍNICO: en a) Agudas (evolución menos de seis semanas), y en b) Crónicas (evolución de más de seis semanas).

2. Según ASPECTO CLÍNICO: en a) Granulomato-

sas y en b) No granulomatosas.

3. Según su ORIGEN: en a) Infecciosas (parasitarias, micóticas, bacterianas y virales), en b) No infecciosas (consideradas de origen inmune habitualmente, incluyendo algunas drogas), y en c) Enmascaradas (neoplásica –tumores endoculares, metastásicos– o no –desprendimiento de retina, por ejemplo–); y

4. Según el SITIO ANATÓMICO (clasificación que recomiendan los dos grupos mencionados y que tiene una gran aplicación práctica, definiendo el lugar anatómico en que predomina la inflamación ocular). Las clasifica en: a) **Uveítis Anteriores** (cuando compromete la córnea, cámara anterior, iris y cuerpo ciliar); b) **Uveítis Intermedias** (cuando es de pars plana, ora serrata, retina periférica y vítreo anterior); c) **Uveítis Posteriores** (por detrás de la base del vítreo hasta polo posterior); y d) **Uveítis Difusas o Panuveítis** (compromiso inflamatorio de todo el globo ocular).

Todas estas clasificaciones nos permiten combinarlas entre sí y poder hacer las consideraciones diagnósticas del caso; hacer, asimismo, un diagnóstico diferencial y solicitar exámenes de laboratorio habituales, como exámenes específicos. Es habitual tomar fotos de retina,

pedir campos visuales y otros estudios más selectivos y calificados según requerimientos específicos, como radiografías (tomografía computada, resonancia nuclear, especialmente cuando sospechamos un linfoma o una esclerosis múltiple), estudios electrofisiológicos, como el electroretinograma y electrooculograma, estudio de imágenes retinal, como la angiofluoresceína e indocianinografía, ultrasonografía ocular, OCT (optical coherent tomography) para estudio de retina y mácula, biomicroscopía ultrasónica para estudio de parte anterior del ojo y, eventualmente, vitrectomía diagnóstica. La introducción de PCR (polymerase chain reaction) en estudio de humor acuoso y vítreo, como, asimismo, la biopsia de tejidos intraoculares, nos están abriendo muchas expectativas en la búsqueda de causas infecciosas virales y otras en algunas uveítis consideradas hasta ahora como idiopáticas, que están abriendo un auspicioso futuro, como puede ser en la ciclitis heterocrómica de Fuchs y en alguna uveítis intermedia. Desde luego, corresponderá el estudio sistémico pertinente si nos encontramos frente a determinada enfermedad sistémica.

El RPR o VDRL, el FTA-Abs, la Radiografía de Tórax y el PPD son los exámenes rutinarios para descartar causas infecciosas clásicas en uveítis, puesto que la TBC y la sífilis siguen siendo las grandes simuladoras.

En relación a etiología, podríamos decir que lo más práctico es definir si la uveítis es infecciosa o no y en qué sitio anatómico del ojo se está desarrollando. Lo granulomatoso es importante para algunas etiologías típicas como sarcoidosis, TBC y lúes, y el aspecto crónico o agudo gravita en algunas uveítis, como la uveítis anterior aguda HLA-B27, por ejemplo, o la evolución crónica que obligará a plantear probablemente un tratamiento inmunosupresor en forma más inmediata.

Sumariamente podemos establecer, en cuanto a etiología se refiere, que las uveítis son:

- en 50% de los casos, uveítis anteriores. Y éstas son, en 80%, NO infecciosas (mesenquimopatías y otras, especialmente)
- Por otro lado, 20% de las uveítis son posteriores, siendo la mayoría infecciosas (la toxoplasmosis, toxocariasis y el SIDA, con sus infecciones intercurrentes, constituyen causas que debemos tener presentes). En estas posteriores, y no siempre infecciosas, las vasculitis (donde la enfermedad de Behçet puede estar presente) y los síndromes de manchas blancas también son importantes.
- Un 10% de las uveítis son intermedias, la mayoría son de causa no infecciosa e idiopática.
- Finalmente, 20% son panuveítis, en su mayoría idiopáticas, o existen cuadros causales definidos, como acontece con la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, que puede expresarse como posterior también.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of the intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(2):234-235.
- Harper SL, et al. Diagnosis of Uveitis, Chapter 6, en Foster & Vitale, *Diagnosis and Treatment of Uveitis*, Edit WB Saunders Co., Philadelphia Pa., 2002.
- Harper TW, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(1):140-147.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Am J Ophthalmol* 2005 (Sep); 140(3): 509-16.
- Rodríguez A, Calonge M, Pedrosa-Seres M, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:593-9.

Patogenia de la Enfermedad de Wegener

Francisco Silva L., Marcela Cisternas M.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología
Pontificia Universidad Católica de Chile

La enfermedad de Wegener (EW) es una vasculitis necrotizante sistémica de pequeño vaso que se asocia a la formación de granulomas de vía respiratoria y de órganos diversos.⁽¹⁾ A pesar de que su etiología es desconocida, múltiple evidencia tanto *in vitro* como *in vivo* sugiere la participación de mecanismos inmunológicos mediados por anticuerpos, específicamente anticuerpos anticito-

plasma de neutrófilos (ANCA) y la intervención directa de neutrófilos.⁽²⁻⁷⁾

En este artículo se revisarán los aspectos clínicos y experimentales que se han planteado para fundamentar los modelos actualmente aceptados en la patogenia de la enfermedad de Wegener, y algunas manifestaciones órgano-específicas.

EVIDENCIA EXPERIMENTAL Y MODELO DE PATOGENIA

Los mayores conocimientos sobre la patogenia de la EW han sido posibles principalmente después de la descripción por primera vez, en 1982, por Davies, de los ANCA.⁽⁸⁾ Desde ese entonces las investigaciones clínicas y básicas se han centrado en evidenciar el papel clínico y patogénico de estos anticuerpos en las vasculitis.

Los ANCA en las vasculitis reconocen principalmente dos tipos de antígenos: la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa 3 (PR3). Normalmente estos antígenos se encuentran contenidos en los gránulos primarios, dentro del citoplasma de los neutrófilos. Cuando hay activación de estas células, principalmente mediada por citoquinas como TNF alfa, IL-1 o IL-6, estos lisosomas se degranulan y presentan estas moléculas en su superficie, que juegan un papel en la respuesta inmune normal, principalmente bactericida. Para que los ANCA se constituyan en anticuerpos patogénicos se requiere que los neutrófilos y/o monocitos estén activados y que expresen en la superficie celular estos antígenos.⁽⁹⁾ Se han desarrollado modelos murinos y en ratas que confirman el papel de MPO-pANCA en el desarrollo de vasculitis;^(10, 11) no se ha logrado desarrollar un modelo basado en PR3 ANCA, aspecto que está bajo activa investigación.

Una vez que los ANCA interactúan con su antígeno en la superficie celular, se inicia una serie de cambios intracelulares: producción de radicales libres de oxígeno, aumento del flujo de calcio, degranulación de los gránulos primarios y secundarios con liberación masiva de enzimas proteolíticas, sobreexpresión de integrinas en la superficie celular y liberación de citoquinas, principalmente IL-8.

Se han descrito dos vías mediante las cuales los ANCA podrían activar a los neutrófilos, que son complementarias: la interacción de los ANCA con el antígeno mediante su porción Fab'2 puede inducir activación de la cascada respiratoria y liberación de radicales libres, como también la unión del fragmento Fc del ANCA con el fragmento Fc del receptor en la superficie celular, principalmente el Fc gamma RIIIb. Además se ha demostrado que el PR3, por sí mismo, puede inducir activación endotelial con expresión de moléculas de adhesión.⁽¹²⁾

Una de las condiciones clínicas más habituales que determinan gran liberación de citoquinas y activación celular, son las infecciones, por lo que se ha planteado que éstas jugarían un papel central en gatillar los primeros eventos en una vasculitis.

Se ha descrito que los pacientes con vasculitis activa presentan niveles elevados de TNF alfa y una sobreexpresión de antígenos diana a ANCA en la superficie de los

neutrófilos, lo que podría hacer plantear que es probable que la activación de estas células durante alguna infección permita la expresión de los antígenos y su interacción con los ANCA en la superficie celular. Esta interacción, a su vez, incrementaría los efectos proinflamatorios del anticuerpo, lo que determinaría la perpetuación de la cascada inflamatoria en la interfase endotelial.

Además, se ha descrito la presencia de ANCAc/PR3-ANCA en pacientes con algunas infecciones y sin vasculitis clínica, que desaparecerían en relación al tratamiento antimicrobiano.

También se ha descrito que las infecciones pueden inducir recaída de la enfermedad en pacientes que presentan una remisión de la vasculitis de Wegener, y que los pacientes con EW que son portadores nasales de *S. aureus* tienen mayores tasas de recaída que los no portadores.⁽¹³⁾

Todo lo anterior sugiere que los ANCA podrían ocurrir transitoriamente en el contexto de una infección, y que la persistencia de la respuesta de ANCA en pacientes con vasculitis pudiera ser el resultado de una mímica molecular con antígenos presentes en las infecciones.

La diversificación subsecuente de la respuesta de células T y B (*epitope spreading*) puede conducir a respuestas contra diferentes epítomos en la misma molécula antigénica (*intramolecular spreading*) o extenderse a otras moléculas (*intermolecular spreading*). Se ha descrito que los clones de células T específicos para *S. aureus* de pacientes con EW tienen el fenotipo alfa TCR+ CD4+ y son restringidos a HLA-DR.⁽¹⁴⁾ Además, clones de células T específicas por *S. aureus* reconocieron el antígeno PR3.⁽¹⁴⁾ Es posible que células T CD4+ restringidas a HLA-DR jueguen un papel clave en gatillar las respuestas inmunes en la EW. Al inducir una actividad potente en células T y B, superantígenos producidos durante una infección por *S. aureus* podrían iniciar y mantener tanto la producción de ANCA como la liberación de citoquinas, resultando en inflamación necrotizante granulomatosa y vasculitis. El papel de los genes que influyen la susceptibilidad a EW no ha sido clarificado,⁽¹⁾ pero los polimorfismos genéticos pueden ser de importancia.⁽¹⁵⁾

EVIDENCIA CLÍNICA

Los ANCA son anticuerpos que pueden estar dirigidos a la proteinasa 3 y que se manifiestan como un patrón citoplasmático en inmunofluorescencia (PR3-ANCA) o a mieloperoxidasa, relacionados a un patrón pANCA (MPO-ANCA). La presencia o ausencia y el tipo específico de ANCA definen el fenotipo de enfermedad, siendo PR3-ANCA específicamente asociado a enfermedad de Wegener y MPO-ANCA relacionado a otras vasculitis,

como micropoliangeítis y Churg-Strauss, y a otras enfermedades inflamatorias.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Las vasculitis asociadas a ANCA tienen algunas manifestaciones comunes, como el compromiso inflamatorio del riñón, pulmón, piel y SNP. Su principal diferenciación clínica se manifiesta en el compromiso de vía aérea superior, el compromiso ótico y oftalmológico, propios del Wegener.

La presencia de ANCA en una vasculitis se asocia a mayor riesgo y rapidez de compromiso renal, lo que se correlaciona con mayor grado a los ANCA-PR3. Además, la presencia de ANCA-PR3 se asocia a mayor riesgo de compromiso vasculítico sistémico, y a mayor frecuencia de recaídas.⁽¹⁷⁾ Los pacientes con EW limitada que permanecen ANCA-negativos raramente desarrollan manifestaciones vasculíticas sistémicas.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, las remisiones pueden ser mantenidas por periodos extensos de tiempo en hasta la mitad de los pacientes con EW a pesar de la presencia de ANCA.^(16, 17)

Estas observaciones clínicas sugieren que los ANCA por sí solos no son suficientes para causar actividad de la enfermedad, pero que sí son necesarios para el desarrollo de complicaciones vasculíticas y recaídas sistémicas en EW.

ASPECTOS PATOGENÉTICOS RELACIONADOS CON ÓRGANOS ESPECÍFICOS

En esta última parte se presentan aspectos histológicos y patogénicos específicos a las manifestaciones oftalmológicas y del sistema nervioso central en la EW, dado que tienen aspectos patogénicos comunes que explican la refractariedad al tratamiento inmunosupresor habitual.

La EW puede afectar cualquier estructura ocular, con una variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, uveítis, vasculitis retinal o ciliar y pseudotumor orbitario.⁽¹⁹⁾ Histológicamente existe una combinación variable de vasculitis necrotizante, inflamación aguda o crónica, granulomas y fibrosis, siendo la vasculitis aislada en lesiones retinales o ciliares muy infrecuente.⁽²⁰⁾ La presencia de granulomas es más frecuente en el pseudotumor orbitario,⁽²¹⁾ aunque la asociación con inflamación aguda y vasculitis es usual.^(21, 22) El compromiso retroorbitario y de glándula lacrimal han sido descritos como las manifestaciones más frecuentes^(19, 23) y se les reconoce por su refractariedad al tratamiento médico, la necesidad de resolución quirúrgica y mal pronóstico local. Se ha planteado que el compromiso retroorbitario por EW pudiera ser una extensión por contigüidad de lesiones de vía aérea superior, basado en la frecuente coexistencia de compromiso nasal y sinusal concomitante,⁽²⁴⁾ en la demostración radiológica de contacto⁽²⁵⁾ y en estudios de imagen

en los que se divide a la órbita en cuadrantes, describiéndose una predominancia del compromiso medial, cercano a la nariz y a los senos paranasales.⁽²⁴⁾

En relación al compromiso del sistema nervioso central, las manifestaciones pueden ser clasificadas de acuerdo a tres patrones clínicos: paquimeningitis crónica hipertrófica, compromiso de hipófisis y vasculitis cerebral.⁽²⁶⁾ Tres mecanismos patogénicos han sido sugeridos: extensión por contigüidad desde vía aérea, desarrollo de lesiones granulomatosas distantes en cerebro, meninges o hueso parietal, y compromiso directo de vasos.⁽²⁷⁾

Se ha postulado que en la EW coexisten dos tipos de mecanismos patogénicos: la vasculitis propiamente tal y la lesión granulomatosa.⁽²⁸⁾ La mayoría de la información disponible en la literatura se aplica al mecanismo vasculítico propiamente tal, con una clara intervención de neutrófilos, ANCA y endotelio vascular. En el caso de la lesión granulomatosa, un número significativamente mayor de tipos celulares están involucrados, haciendo su comprensión más difícil. Por otro lado, la lesión granulomatosa condiciona mayor refractariedad al tratamiento, asociándose a recaídas de la enfermedad.⁽²⁸⁾ Además, las recaídas después del tratamiento con ablación inmune, más rescate con células madre hematopoyéticas, se han asociado a la reaparición de granulomas en vía aérea o su persistencia subclínica.

Dado lo anterior, y teniendo en cuenta la predominancia del componente granulomatoso de las lesiones oculares, especialmente retroorbitales, y en sistema nervioso central, especialmente paquimeningitis, es entendible la frecuente reactivación de la enfermedad local y la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor habitual. En la misma línea, se hace más sustentable el manejo quirúrgico de lesiones retroorbitarias (permitiendo remover tejido granulomatoso localmente activo) o el uso de tratamientos con mayor efecto en este tipo de lesiones, como rituximab, con el cual se obtiene una respuesta muy significativa de los nódulos pulmonares (lesión predominantemente granulomatosa), paquimeningitis^(29, 30) y pseudotumor orbitario.⁽³¹⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2):187-92.
- Lynch JP 3rd, et al. Wegener's granulomatosis: evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(5):491-521.
- Kallenberg CG. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun* 2008; 30(1-2):29-36.
- Savage CO, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(1):15-22.
- Finkelman JD, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147(9):611-9.

6. Sebastian JK, et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis: prevalence and correlation with disease activity and manifestations. *J Rheumatol* 2007; 34(5):1027-31.
7. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(1):17-24.
8. MacIsaac AI, et al. Antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA) associated vasculitis. *Clin Nephrol* 1990; 34(1):5-8.
9. Flint J, Morgan MD, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(3):463-77.
10. Little MA, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005; 106(6):2050-8.
11. Xiao H, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110(7): 955-63.
12. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5):1235-42.
13. Stegeman CA, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120(1):12-7.
14. Mayet WJ, et al. Irregular cytokine pattern of CD4+ T lymphocytes in response to *Staphylococcus aureus* in patients with Wegener's granulomatosis. *Scand J Immunol* 1999; 49(6):585-94.
15. Dijkstra Bloem HM, et al. Fcγ receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9):1823-7.
16. Finkelman JD, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007; 120(7):643 e9-14.
17. Franssen CF, et al. Determinants of renal outcome in anti-myeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(10):1915-23.
18. Sinico RA, et al. Diagnostic significance and antigen specificity of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in renal diseases. A prospective multicentre study. Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(5):505-10.
19. Heathcote JG. Update in ophthalmic and general pathology: Wegener's granulomatosis – a review of the ophthalmic manifestations. *Can J Ophthalmol* 1997; 32(3):149-52.
20. Niskopoulou M, Du Toit N. Optic neuritis as a feature of Wegener's granulomatosis. *Eye (Lond)* 2002; 16(3):320-1.
21. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology* 1997; 104(4):683-94.
22. Kalina PH, et al. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 1992; 99(1):120-4.
23. Duffy M. Advances in diagnosis, treatment, and management of orbital and periocular Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10(5):352-7.
24. Silva F, Garrity JA, Specks U. Debulking surgery for orbital involvement in patients with Wegener's granulomatosis (WG): report of 11 cases. *APMIS* 2009; 117:70-70.
25. Kwan AS, Rose GE. Orbital Wegener's granuloma resulting from direct extension of nasal disease through a surgical rhinostomy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(2):198.
26. Seror R, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(1):54-65.
27. Drachman, Neurological Complications of Wegener's Granulomatosis. *Arch Neurol* 1963; 8:145-155.
28. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352(4):330-2.
29. Tamura N, et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Intern Med* 2007; 46(7):409-14.
30. Sharma A, et al. Successful treatment of hypertrophic pachymeningitis in refractory Wegener's granulomatosis with rituximab. *Clin Rheumatol* 2010; 29(1):107-10.
31. Matsudaira R, et al. Successful treatment with rituximab in a refractory Wegener's granulomatosis with hypertrophic pachymeningitis and the right orbital granuloma. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2007; 96(7):1464-6.

Patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico

Paula I. Burgos

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología. Pontificia Universidad Católica de Chile

El Lupus Eritematoso Sistémico o lupus es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta predominantemente a las mujeres. Pacientes lúpicos pueden desarrollar un amplio rango de manifestaciones clínicas.

En las pasadas décadas importantes progresos han sido hechos en el estudio de la patogénesis del lupus: nuevos genes han sido asociados con a expresión del lupus y numerosos estudios han comenzado a explicar la bioquímica que gobierna la función de las células T y B, así como también la producción de citoquinas en el desarrollo de la enfermedad. Algunos de estos factores han sido propuestos como blancos terapéuticos y/o biomarcadores para su diagnóstico.

Aunque algunos estudios se han concentrado principalmente en la alteración de la respuesta inmune adap-

tativa, elementos del sistema innato han sido también identificados como principales contribuyentes de la patogénesis de la enfermedad. Además, recientes estudios han hecho notar la importancia de las alteraciones epigenéticas en la expresión o función de los factores inmunológicos.

Desafortunadamente, a pesar de estos significativos avances aún no disponemos de una terapia efectiva para tratar el lupus. La heterogeneidad de la enfermedad sumada a la falta de herramientas para diagnosticar y seguir su curso clínico representan uno de los mayores desafíos para su tratamiento. Esperamos que el entendimiento de los mecanismos autoinmunes y no autoinmunes involucrados en el daño específico de órganos en el lupus nos permita en un futuro cercano tratar en forma más efectivas a estos pacientes.

Aspectos Psiquiátricos y Psicológicos del LES

Armando Nader N.

Miembro del Grupo de Trabajo de Medicina Psicosomática SONEPSYN, Instituto de Rehabilitación: RENOVAL

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) puede ser considerado una enfermedad psicosomática, entendiendo por ésta cualquier enfermedad médica en la que influyen decididamente factores psicológicos, psiquiátricos y/o eventos vitales que generan algún grado de estrés. Dicho estado de estrés influye en el desencadenamiento, curso y final de la enfermedad médica, lo que observamos frecuentemente en el Lupus.

De esta manera, en un estudio nuestro, y coincidente con la literatura, aproximadamente el 80% de los pacientes con LES padecían un trastorno del ánimo; el 60%, un T. de ansiedad y el 5%, una psicosis. Aproximadamente el 70% tenía rasgos anormales o un T. de la personalidad. El 93% relataba conflictos familiares, y el 36%, laborales.

OBJETIVOS

1. Describir la biografía de una paciente con Lupus y diversas enfermedades psíquicas y somáticas como ejemplo de los aspectos psiquiátricos y psicológicos del LES.
2. Mostrar como vivencias diferentes situaciones biográficas y su relación con la aparición de los síntomas psíquicos y somáticos.
3. Discutir algunos aspectos del temperamento para anticipar la estructuración psicosomática, en vistas de una profilaxis.

MÉTODO

Estudiaremos la biografía de una paciente que padece un LES, con múltiples complicaciones. Dicha biografía la describiremos en un sentido inverso: de la edad actual hasta su niñez, lo que denominamos una "deconstrucción biográfica".

DESARROLLO

Paciente de 60 años, casada, tres hijos adultos, dueña de casa, estudios secundarios.

Las enfermedades actuales están en la línea de lo psico-neuro-inmuno-endocrino-reumatológico, siendo la principal un LES.

Entre los trastornos psiquiátricos destacan:

Depresión crónica doble (distimia de comienzo no precisable y una depresión mayor), trastorno de ansiedad generalizada con crisis de pánico, trastorno de personalidad: dependiente-masoquista; obsesivo-narcisista; con una estructura de personalidad limítrofe (*borderline*) al test de Rorschach.

Ésta es la historia de una persona en cuya adultez nos encontramos con múltiples enfermedades y conflictos; una adolescencia no-adolescente, y una niñez en un comienzo aparentemente sana, con un momento de quiebre, donde la masa crítica de eventos traumáticos estructura un particular estilo de enfrentamiento de la vida. Estilo desde el cual ya nunca más integró sentimientos y emociones espontáneamente y desde donde se comienzan a manifestar las enfermedades médicas y psiquiátricas.

¿Qué sucedió en esta persona? Siguiendo el concepto de deconstrucción, es decir, si desmontamos síntomas, conflictos, eventos vitales y carácter y comprobamos de qué más está hecha esta biografía "y cuáles son los estratos ocultos que la constituyen y cuáles son las fuerzas no controladas que ahí obran", nos vamos quedando con ciertas vivencias traumáticas y un temperamento facilitador del enfermar.

Una vivencia traumática frente a diversas situaciones que la obliga a "quedarse callada" (alexitimia). La pregunta es si primero su "quedarse callada" fue consciente y luego un "mecanismo espontáneo", o si existía una predisposición previa al quiebre vital que la llevó a encerrarse en sí misma. Por otro lado, un vivenciar la vida culposamente, culpa que no puede decir cómo surge, parece ser una culpa primaria, una culpa per se.

Metafóricamente alexitimia y culpa dirigen su expresión y conducta en el contexto de su vida.

En cuanto al temperamento, hasta los cuatro años: activo, con hábitos normales, de buen contacto, con una tolerancia regular a los cambios, con una reactividad proporcionada y acorde al estímulo, alegre, de buena concentración y perseverante en sus objetivos.

Pero esto cambia: pasa a ser una mujer pasiva, de humor sombrío, irregular en sus hábitos, de contacto neutro, aunque sigue perseverante en sus objetivos, perse-

verancia que la lleva a la extenuación. Este segundo temperamento, o la distorsión del primero debido a un trauma, es el que también contribuye a dirigir su vida actual.

Nos preguntamos en primer lugar si hay una forma de vivenciar y un temperamento previo que induzca a lo psicósomático, o si esto se produce posterior a la masa crítica de eventos traumáticos; en segundo lugar: ¿por qué la paciente sigue este camino de lo psicósomático y no otro?, y en tercer lugar: ¿es posible actuar sobre éstos para una posible profilaxis?

No tenemos respuestas claras al respecto, pero en nuestra experiencia, y en el caso de nuestra paciente, pensamos que es en la niñez donde se produce o donde comienza a manifestarse este vivenciar y este temperamento y es, por lo tanto, en la niñez donde pensamos que estaría la clave del enfermar psicósomático. Es entonces a esa edad cuando deberíamos comenzar a prevenir o actuar terapéuticamente, para evitar que las personas lleguen a un grado tal de patología psíquica y somática, como le ha sucedido a nuestra paciente a lo largo de su historia personal.

Using the Eye to Image the Immune Response

Dr. James T. Rosenbaum, MD

Médico especialista en Reumatología, Inmunología y Oftalmología
Oregon Health and Science University, Estados Unidos

Because it has a transparent window called the cornea, the eye allows an active immune response to be visualized non-invasively over time. Furthermore, transgenic technology allows subpopulations of cells within the immune system to be fluorescently labeled and tracked. Examples include CD11c dendritic cells, CD4 T cells, B cells, myeloid cells or FoxP3 positive regulatory T cells. We have studied several T cell dependent, antigen specific models of uveitis in mice in order to characterize the interaction of T cells and antigen presenting cells, the movement of T regulatory cells at a site of inflammation, and a comparison

of T cells recognizing a uveitogenic antigen relative to T cells that lack this specificity. Many of these observations require time lapse imaging. We have further extrapolated some of these technologies to patients. For example, we are able non-invasively to recognize sarcoid granulomas in the conjunctiva, to categorize keratic precipitates on the basis of morphology, and to image rolling and sticking of leukocytes in scleral vessels of patients with scleritis. The ability to image the immune response non-invasively should help clarify the pathogenesis of immune-mediated diseases.

Compromiso Ocular en Sjögren

Enzo Castiglione A.

Depto. de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile

INTRODUCCIÓN

El compromiso ocular en el síndrome de Sjögren se manifiesta fundamentalmente por un síndrome de ojo seco de causa inflamatoria en que la hipolacrimia comanda el inicio del cuadro clínico, al que secundariamente se agrega una alteración en la calidad de la película lagrimal.

En términos generales, un síndrome de ojo seco tiene dos formas básicas conceptuales: el ojo seco por hipolacri-

mia y el ojo seco evaporativo. Estas dos variantes pueden explicarse más simplemente como escasez de lágrima y deterioro de su calidad. Ambos elementos acostumbran estar presentes en diversa proporción en todos los casos de ojo seco.

La lágrima fisiológica es un compuesto balanceado de agua, electrolitos, mucinas y una delgada capa de lípidos que reviste su superficie, retardando su evaporación. La

calidad y proporción de los componentes de la lágrima, la regularidad de la superficie ocular, la frecuencia del parpadeo y el área expuesta son elementos del paciente que condicionan la velocidad de evaporación de la lágrima y deben ser considerados en el diagnóstico de todo síndrome de ojo seco.

FISIOPATOLOGÍA

A partir del estudio en modelos animales de Sjögren, se ha propuesto la existencia de alteraciones en el tejido glandular preexistentes e independientes al desarrollo de autoinmunidad que pudieran actuar como iniciadores de la enfermedad mediante una actividad bioquímica alterada y aumento de la apoptosis. Una segunda etapa se caracterizaría por el desarrollo de la respuesta autoinmune con la infiltración de las glándulas lagrimales por leucocitos productores de citoquinas proinflamatorias, inicialmente linfocitos T y luego el reclutamiento de linfocitos de estirpe B. El inicio del cuadro clínico ocurriría con la pérdida de la función secretoria lagrimal más allá de cierto nivel; esto a consecuencia del efecto de autoanticuerpos antagonistas contra el receptor muscarínico de acetil-colina M3R y por destrucción de los acinos glandulares.⁽¹⁾

Está claramente establecido que la hipolacrimia está estrechamente ligada a la hiperosmolaridad de la lágrima. La toxicidad de la lágrima hiperosmolar sobre el epitelio corneal y conjuntival es uno de los ejes fundamentales del daño tisular y los síntomas oculares. La alteración de la superficie ocular se manifestará, entonces, por la presencia de múltiples pequeños defectos epiteliales, predominantemente en las zonas expuestas de la córnea y la conjuntiva bulbar. Estos defectos punteados y la irregularidad de la superficie que ocasionan serán sitio de inicio de la rotura de la capa lipídica de la lágrima entre parpadeos. Esta pérdida de continuidad de la capa lipídica acelera la evaporación de la ya menguada lágrima acuosa, con la creación de un círculo vicioso.

El establecimiento del daño de la superficie corneal agrega eventos inflamatorios sobre el epitelio que vienen a agravar el cuadro y la sintomatología. Los estados más avanzados, caracterizados ya por la combinación de ambos tipos de ojo seco –por hipolacrimia y evaporativo–, se acompañan de un estado inflamatorio persistente tanto por la condición autoinmune de base como por la cascada de eventos ya expuesta. Con el tiempo se produce un grado variable de hipoestesia corneal, afectando el brazo aferente del parpadeo y lagrimeo reflejos. Esto causa una mayor reducción del volumen de lágrima entregado a la superficie ocular y una ineficiente distribución de la capa lipídica.⁽²⁾

CLÍNICA

Los pacientes se presentarán característicamente con síntomas como sequedad, sensación de cuerpo extraño, prurito, “sensación de vista cansada”, visión borrosa, fotofobia discreta y epífora. Este último síntoma, en apariencia paradójica, corresponde al lagrimeo reactivo cuando los síntomas sobrepasan el elevado umbral de sensibilidad corneal.

Habitualmente los síntomas empeorarán en relación a circunstancias ambientales. Con frecuencia las molestias son peores hacia el final del día, cuando hay predominio del tipo hipolacrimia pura. La exposición a ambientes deshidratados será mal tolerada y empeorarán los síntomas: calefacción en meses de invierno, climas secos y de montaña, cabinas de aviones.

A la inspección destacará un ojo rojo del tipo periférico, predominantemente en las áreas expuestas (hendidura interpalpebral). Asociaciones frecuentes son la presencia de pterigión y conjuntivochalasis (pliegues de conjuntiva laxa, redundante, que tienden a ser pellizcados con cada parpadeo). Los pacientes perciben un mayor deterioro de su visión que lo que se puede objetivar mediante la medición de la agudeza visual. Si bien las pérdidas de agudeza visual son discretas, hay que considerar que elementos tales como la fotofobia y la reducción de la percepción de contrastes hacen la lectura y la vida diaria mucho más difícil que lo que cabe suponer secundario a la sola pérdida de agudeza visual.

Finalmente, se debe considerar la presencia de comorbilidad. Pacientes con ojo seco tienen menor aclaramiento de desechos y mayor población bacteriana. Es frecuente la coexistencia, por simple asociación casual en pacientes mayores, de blefaritis meibomiana, rosácea o seborreica, o estructurales como pérdida del tono y elasticidad del borde palpebral.

DIAGNÓSTICO

La clasificación de un cuadro de sequedad ocular y oral como Sjögren, según el consenso europeo-americano de 2002, exige la presencia de cualesquiera cuatro de seis criterios detallados a continuación o de tres criterios objetivos. Los criterios para clasificación son:

1. Síntomas oculares
2. Síntomas orales
3. Signos oculares
4. Histopatología que confirma sialoadenitis
5. Compromiso de glándulas salivales
6. Autoanticuerpos: anti-Ro y/o anti-La.⁽³⁾

El criterio de síntomas de sequedad ocular para la cla-

sificación de Sjögren, según este consenso, requiere la respuesta afirmativa a una de las siguientes tres preguntas:

1. ¿Ha tenido ojos secos molestos diaria y persistentemente por más de tres meses?
2. ¿Tiene sensación recurrente de cuerpo extraño ocular?
3. ¿Usa lágrimas artificiales más de tres veces al día?

El criterio de signos, según el mismo consenso europeo-americano, está definido como la positividad de uno o ambos de los siguientes criterios:

1. Schirmer I sin anestesia igual o menor a 5 mm en cinco minutos.
2. Tinción positiva con Rosa de Bengala o equivalente.

Cabe recordar que no es indispensable cumplir cabalmente con los criterios de clasificación para hacer el diagnóstico, ya que los criterios propuestos no tienen un 100% de sensibilidad para hacerlo.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe estar enfocado a la sustitución de la lágrima deficitaria, el manejo ambiental, la corrección de las patologías agregadas y la terapia antiinflamatoria.

El aseo frecuente de pestañas para la remoción de detritus y de la seborrea meibomiana no debe ser subestimado. La humidificación de ambientes también puede ser una buena ayuda para el manejo de esta patología. La doxiciclina y minociclina en bajas dosis por tiempo prolongado son tratamiento eficaz para controlar la actividad de metaloproteinasas de la matriz extracelular y la blefaritis asociadas, especialmente en cuadros asociados a rosácea.

La prescripción de lágrimas artificiales debe ser cautelosa en la selección del producto. Hay un perfil de eficacia muy diferente entre distintas formulaciones. Por ejemplo, el alcohol polivinílico tiene una permanencia menor que otras lágrimas artificiales; sin embargo, es muy bien tolerado en casos iniciales en que gotas de mayor viscosidad tienden a dar instantes de visión borrosa al instilar. La hipromelosa y el hialuronato tienen una permanencia más prolongada y son una excelente alternativa a considerar cuando se necesita mayor protección de la superficie ocular.⁽⁴⁾ Luego hay una serie de lágrimas artificiales de diseño más inteligente, de costo algo mayor, con afinidad al epitelio corneal por carga o con propiedades viscoelásticas que permiten una adaptación dinámica a la superficie ocular según la etapa del parpadeo.

Un concepto muy importante a considerar al momento de prescribir una lágrima artificial, a veces más relevante que el compuesto mismo, es el preservante asociado y su

toxicidad. Es claro que de todas las alternativas disponibles, el cloruro de benzalconio es el que más literatura acumula, confirmando su toxicidad sobre la superficie ocular. El polisorbato induciría un daño alrededor de un 50% menor que el cloruro de benzalconio, pero éste sería aún más tóxico que el clorobutanol, con un mejor perfil de tolerabilidad. Como concepto, la necesidad de aumentar a cuatro o más instilaciones diarias de una lágrima artificial cualquiera debe provocar el cambio de prescripción por un producto de mayor permanencia en la superficie o el paso a productos sin preservantes, para así evitar el daño por toxicidad de las gotas.⁽⁵⁾

Por último, muchos cuadros no lograrán ser controlados sin la adición de un colirio antiinflamatorio. La fluorometolona es un corticoide de rápida respuesta, bien tolerado y baja penetración intraocular, que minimice los efectos adversos como catarata y glaucoma, convirtiéndolo en un excelente fármaco para ser utilizado en pulsos de pocos días al inicio de la terapia. Otra alternativa es el uso de ciclosporina tópica al 0,05%, que demostró mejoría de síntomas del test de Schirmer y de la tinción de la superficie ocular en forma significativa, comparado a placebo luego de tres meses de uso. Tiene un alto perfil de seguridad, pero no es bien tolerada por todos los pacientes.⁽⁶⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nguyen C, Peck A. Unraveling the Pathophysiology of Sjögren Syndrome Associated Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2009; 7(1):11-27.
2. Dart DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(3):155-77.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(1):94-95.
4. McDonald CC, Kaye SB, Figueiredo FC, et al. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye* 2002; 16(5):601-7.
5. Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36(6):553-9.
6. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000; 107(4):631-9.

Patogenia de la Artritis Idiopática Juvenil

Luis Lira Weldt

Pediatra – Reumatólogo Infantil, Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital de Carabineros

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) constituye un grupo heterogéneo de enfermedades de presentaciones clínicas diversas y distintas bases genéticas. Esta nueva nomenclatura fue enunciada en 1994 en las Task Force de la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR), reunión realizada en Santiago de Chile, donde se establecieron las bases de una nueva clasificación, lo que permitió facilitar la comunicación entre especialistas, identificar grupos homogéneos y establecer estudios inmunogenéticos.⁽¹⁾ La nueva propuesta fue validada en Durban (1997)⁽²⁾ y Edmonton (2001)⁽³⁾ y se define de la siguiente forma:

Artritis Idiopática Juvenil ILAR (Edmonton, 2001)

- Artritis de causa desconocida
- Evolución de al menos seis semanas
- Presentación antes de los 16 años

Categorías:

- Artritis sistémica
- Oligoartritis
- Poliartritis FR negativo
- Poliartritis FR positivo
- Artritis psoriática
- Artritis asociada a entesitis
- Artritis indiferenciadas.

En relación a la inmunopatogenia, al no tratarse de una entidad única, representa una heterogeneidad de fenotipos, en los cuales se han constatado anormalidades de funciones de células T, presencia de múltiples autoanticuerpos, complejos inmunes y activación del complemento. Tiene una predisposición genética que está representada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) localizado en el brazo corto del cromosoma 6, cuya expresión requiere de la presencia de ciertos elementos condicionantes para cada una de las formas y subtipos de artritis. También se ha descrito relación de artritis y genes que no pertenecen al sistema HLA. Todo esto condiciona una activación y proliferación de los sinociocitos que ocasionan el daño articular. En relación a una inmuno-regulación anormal entre las células T *helper* (Th1) y (Th2), hay numerosos estudios que avalan esta tesis. Las células

Th1 secretan predominantemente IL-2, IL-3, IFN gama, GM-CSF, TNF alfa, TNF beta y activación de macrófagos. Las células Th2 secretan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, GM-CSF y TNF alfa, lo que produce activación y diferenciación de células B. El TNF alfa y su receptor soluble y la IL-6 ocupan un rol central en la patogénesis de la AIJ y su conocimiento proporciona nuevos avances terapéuticos. Los linfocitos B pueden estar aumentados o ser normales, según la forma de inicio de la AIJ. Los niveles de inmunoglobulinas suelen estar elevados. Los AAN son comunes de encontrar en el suero de niños con AIJ, particularmente en aquellas formas oligoarticulares asociadas a uveítis crónica. En relación a esta complicación, también se presenta en la categoría de las AIJ asociadas a entesitis.

Las formas oligoarticulares hacen uveítis crónica anterior no granulomatosa que afecta el iris y al cuerpo ciliar. Estos cuadros se deben sospechar por el reumatólogo infantil, ya que son asintomáticas, afectan preferentemente a niñas pequeñas (aunque también se aprecian niños varones) portadoras de AAN positivos. La asociación entre AIJ y compromiso ocular es un hecho no conocido y se investiga.⁽⁴⁾

El daño ocular que se observa en las AIJ asociadas a entesitis (espondiloartropatías) ocurre en varones sobre los seis años que presentan una uveítis anterior aguda, con mucha sintomatología y dolor, generalmente unilateral, recurrente. Se asocia a HLA-B27 positivo, aunque debe considerarse que en nuestra población adulta e infantil se observa una positividad más baja a este factor biológico que en otras, según estudios nacionales.⁽⁵⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fink CW and the Task Force for Classification Criteria. Proposal for the development of classification por idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol 1995; 22:1566-9.
2. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban 1997. J Rheumatol 1998; 25:1991-4.
3. International League of Association for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis. Second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31:390-392.
4. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nationwide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. J Rheumatol 2007; 46:1015-9.
5. Miranda M, Lira L, Toso M, Aris H. Artropatías seronegativas infantiles. Rev Chil Pediatr 1995; 66(3):161-6.

Choosing the correct immunosuppressive drug in the ocular inflammatory pathway

Dr. James T. Rosenbaum, MD

Médico especialista en Reumatología, Inmunología y Oftalmología
Oregon Health and Science University, Estados Unidos

The practice of rheumatology has been dramatically changed over the past decade by the ability to use so called biologic therapies to target specific signals within the immune system such as the cytokines tumor necrosis factor alpha (TNF), interleukin-1, interleukin-6, cell populations such as B cells, adhesion molecules, or accessory molecules. A single biologic therapy such as a TNF inhibitor might be effective in treating multiple immune-

mediated diseases, but no biologic therapy shows equal efficacy for all inflammatory diseases. The Casey Eye Institute has had particular experience in prospective trials using infliximab or adalimumab for uveitis or rituximab for orbital inflammatory disease or scleritis. These results as well as the comparative efficacy of methotrexate, mycophenolate, azathioprine, and cyclosporine for ocular inflammatory diseases will be reviewed.

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Víctor Velásquez R.

Profesor Adjunto de Oftalmología Universidad de Chile, Jefe Depto. Úvea, Servicio de Oftalmología, Hospital del Salvador

Es una enfermedad crónica, sistémica, que compromete diferentes órganos, incluyendo ojos, oídos, piel y meninges.

El compromiso oftalmológico es la manifestación más característica y está dado por una uveítis difusa bilateral granulomatosa, asociada a desprendimiento de retina exudativo y papilitis; acompañan a esta uveítis manifestaciones meníngeas, auditivas y dermatológicas.

Sus distintas características fueron descritas de forma sucesiva por Alfred Vogt en 1906, O. Harada en 1926 y Y. Koyanagi en 1929. Pero no fue hasta 1932 en que J. Babel sugirió que estos cuadros clínicos correspondían a una misma enfermedad, con diferentes formas de expresión, entidad que denominó Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, término con el que se conoce actualmente.

Su distribución es mundial, variando en su incidencia de acuerdo al país, grupos étnicos y raciales, siendo más frecuente en razas pigmentadas, especialmente en orientales y en el indio americano. En Japón representa el 8% de las uveítis; en Brasil, el 2,5%; en Chile, el 11,2%, y en Argentina, aproximadamente el 14%.

La edad de presentación más frecuente es entre 20 y 40 años, pudiendo observarse desde los cuatro a los 67 años.

Se presenta en Chile de forma más frecuente en mujeres (3,5:1), similar a lo observado en Argentina y México; sin embargo, Ohno en Japón refiere que el VKH es más frecuente en hombres.

La etiología es desconocida; en su mecanismo de producción participan la inmunidad tanto humoral como celular contra los melanocitos.

Sus manifestaciones son:

a) Síntomas Prodrómicos

Días o semanas previas al compromiso ocular, caracterizados por cefalea intensa, a veces acompañada de náuseas y vómitos, mareos, vértigo, fiebre, tinitus, disacusia, rigidez cervical dolorosa, hipersensibilidad del cuero cabelludo y a veces metamorfopsia.

b) Manifestaciones oculares

Se presenta como una uveítis difusa bilateral, granulomatosa y de presentación asincrónica, en la que el paciente consulta por ojo rojo, fotofobia, epifora, dolor ocular y disminución súbita y severa de la agudeza visual.

Encontramos signos de uveítis anterior como células y proteínas en humor acuoso (Tyndall celular y proteico), precipitados queráticos, nódulos sobre iris y formación de sinequias posteriores.

Los cambios más característicos y severos ocurren

Dr. Víctor Velásquez R.

Dir: Padre Mariano 10, Of. 501, Providencia, Santiago

Mail: drvelasquez@gmail.com

en el segmento posterior donde se observa vitreítis leve a moderada, hiperemia o edema del disco óptico y retinal; a medida que la inflamación aumenta aparece un desprendimiento de retina exudativo, que es el hallazgo diagnóstico más característico, pudiendo encontrarse nódulos coroideos tipo Dallen Fuchs.

Como manifestación tardía de la enfermedad, una vez que la retina se reaplicó, se observan en el fondo de ojo alteraciones pigmentarias de ésta, así como signos de uveítis anterior crónica o recurrente.

c) Manifestaciones extraoculares

–Hallazgos neurológicos y auditivos, caracterizados por meningismo observado inicialmente, pleocitosis del LCR, tinitus y disacusia.

–Hallazgos dermatológicos como vitíligo, poliosis, alopecia y canicie los vemos tardíamente, habitualmente en la convalecencia de la enfermedad.

El diagnóstico es clínico, pudiendo ayudarnos con

algunos exámenes complementarios como la angiofluoresceinografía, punción lumbar, tomografía de coherencia óptica, audiometría, HLA DR4, HLA DRw53 y w15.

Siempre se deben descartar otras etiologías, como Oftalmía simpática, Epiteliopatía pigmentaria placoide, entre otras, y realizar evaluación general por reumatólogo.

El tratamiento deberá ser: precoz, sistémico, agresivo y prolongado (ocho meses a un año), con lo que se evitan complicaciones que van desde sinequias posteriores hasta la ceguera.

Éste se realiza sobre la base de terapia tópica con colirios midriáticos y esteroides, asociado a tratamiento sistémico con pulsos de metilprednisolona, para continuar con prednisona oral, a lo que se agrega actualmente un agente citotóxico o ciclosporina A. Ante el fracaso de la terapia habitual más frecuente en niños, asociamos algún agente biológico.

Se deben realizar controles frecuentes durante el tratamiento, espaciándose hasta seis meses una vez finalizada la terapia.