



► Artículo original

Hallazgos histopatológicos en biopsia conjuntival en pacientes con síndrome de ojo seco

Histopathologic findings in bulbar conjunctival biopsy of patients with dry eye syndrome

Israel Luna-Martínez,¹ Gustavo Aguilar-Montes,¹ María del Rocío Estrada-Hernández,² María Magdalena Reyes-Castro.²

¹Departamento de Oftalmología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F., México.

²Departamento de Patología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F., México.

Palabras clave:

Síndrome de ojo seco, biopsia conjuntival, infiltrado inflamatorio, células caliciformes, metaplasia escamosa, México.

► Resumen

Objetivo: Determinar las características histopatológicas en biopsia de conjuntiva bulbar, en pacientes con síndrome de ojo seco.

Materiales y métodos: Se reclutaron pacientes con diagnóstico de síndrome de ojo seco. Se les sometió a toma de biopsia de conjuntiva bulbar de ambos ojos. Se realizó posteriormente estudio histopatológico de cada una de las biopsias, considerando grado de infiltrado inflamatorio, grado de metaplasia escamosa y número de células caliciformes en el total de la biopsia, dividiendo mediante escala numérica las variables mencionadas en cuatro grados, y comparando los resultados.

Resultados: Se incluyeron dentro del protocolo 36 ojos pertenecientes a 18 pacientes, con edad promedio de 51.89 años. Del total de biopsias, 78% no

► Abstract

Aim: To determine the histopathological features of bulbar conjunctival biopsy in patients with dry eye syndrome.

Materials and methods: Patients with dry eye syndrome were recruited and bulbar conjunctival biopsy was taken from both eyes. Histopathological analysis of each biopsy was performed, taking into account the degree of inflammatory infiltrate, degree of squamous metaplasia, and the number of goblet cells within the biopsy, dividing those variables in a four degree scale and comparing results.

Results: Thirty-six eyes of 18 patients were included, with an average age of 51.9 years; 78% of biopsies did not have any degree of squamous metaplasia, and the rest had either mild or moderate metaplasia; 72% did not have inflamma-

Keywords:

Dry eye syndrome, conjunctival biopsy, inflammatory infiltrate, goblet cells, squamous metaplasia, Mexico.

presentaron ningún grado de metaplasia, y los restantes metaplasia leve o moderada. El 72% no presentó ningún grado de infiltrado inflamatorio, y sólo 28% infiltrado leve. El 44.5% no presentó células caliciformes en la superficie total de la biopsia, y sólo 28% presentaron más de 10 células caliciformes en la superficie total de la biopsia.

Conclusiones: En más del 70% de las veces, las biopsias conjuntivales no muestran infiltrado inflamatorio o metaplasia escamosa, y el porcentaje restante por lo general presenta únicamente grados leves de ambos. El síndrome de ojo seco afecta predominantemente a las células caliciformes en el epitelio conjuntival, disminuyendo considerablemente su número.

tory infiltrate, and only 28% had mild infiltrate; 44.5% did not have any goblet cells at all, whereas only 28% had more than 10 cells within the total extension of the biopsy.

Conclusion: *In more than 70% of cases, conjunctival biopsies do not show either squamous metaplasia or inflammatory infiltrate, and the remaining percentage show only mild degrees of both. Dry eye syndrome mainly affects epithelial goblet cells, considerably diminishing their number.*

► Introducción

Es probable que ninguna otra área en lo que se refiere a córnea y enfermedades oculares externas haya tenido más avance en los últimos 25 años que en el diagnóstico, patogénesis y tratamiento del ojo seco y trastornos de la película lagrimal. Por años ha existido confusión de acuerdo a la definición del ojo seco, así como en la clasificación de este padecimiento. Para resolver estos problemas, especialistas en el campo del ojo seco participaron en dos reuniones en el *National Eye Institute* en 1993 y 1994, en donde se propuso una definición y una clasificación para este padecimiento, definiendo al ojo seco como: un trastorno de la película lagrimal debido a deficiencia de la lágrima o evaporación excesiva, que causa daño a la superficie ocular y se asocia a síntomas de disconfort.¹

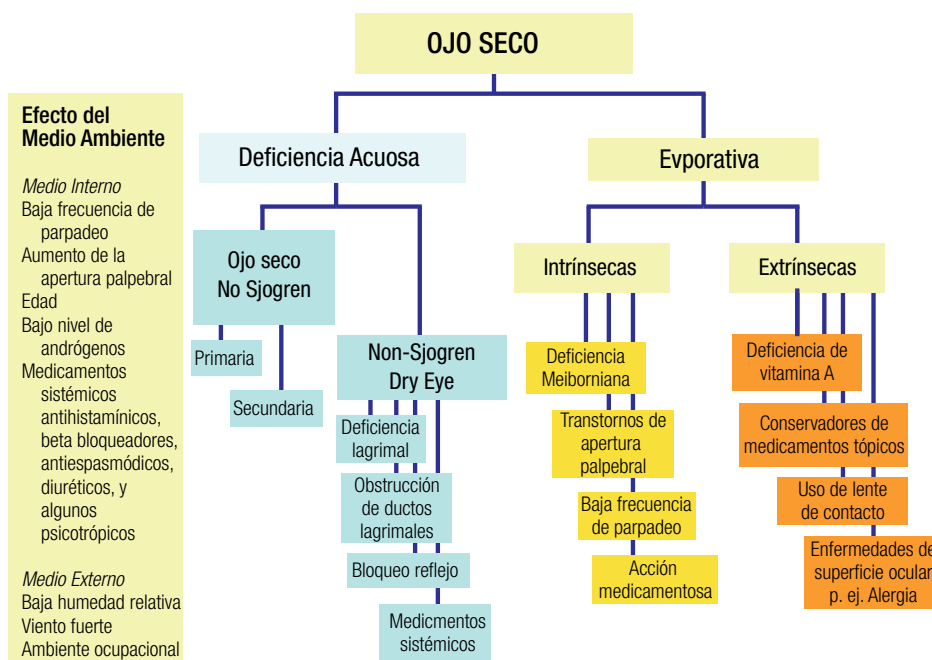
En 2007, el comité cambió la definición establecida en por el *National Eye Institute*, en vista del nuevo conocimiento sobre el rol de la hiperosmolaridad de la lágrima y la superficie ocular en la inflamación que se presenta en el síndrome de ojo seco, y en los efectos del ojo seco en la función visual. La definición actual establece al ojo seco como: una enfermedad multifactorial de la lágrima y la superficie ocular que resulta en síntomas de disconfort,²⁻⁴ alteraciones visuales,⁵⁻⁷ e inestabilidad de la película lagrimal,⁸⁻¹⁰ con daño potencial a la superficie ocular. Se acompaña de un aumento

en la osmolaridad de la película lagrimal,¹¹⁻¹⁴ e inflamación de la superficie ocular.^{15,16} El comité estableció además una nueva clasificación para el síndrome de ojo seco dependiendo de su etiología (**Figura 1**).

El ojo seco se reconoce como una alteración de la unidad lagrimal funcional, un sistema integrado que engloba las glándulas lagrimales, superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de meibomio) y párpados, y los nervios motores y sensitivos que los conectan.¹⁷ Esta unidad funcional regula los principales componentes de la película lagrimal y responde a influencias ambientales, endocrinas y corticales. Su función principal es preservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia corneal y la calidad de la imagen proyectada en la retina.¹⁷⁻²⁰ La alteración de cualquiera de los componentes de la unidad lagrimal funcional (los nervios sensitivos aferentes, los nervios motores y autonómicos eferentes, o las glándulas lagrimales) puede desestabilizar la película lagrimal y causar daño en la superficie ocular que se expresa como ojo seco.

El ojo seco es un trastorno común que se estima afecta a siete millones de personas en la unión americana mayores de 40 años.²¹⁻²⁵ Factores de riesgo incluyen edad avanzada, sexo femenino, menopausia y cirugía refractiva previa.²²⁻²⁴ Los síntomas comunes incluyen sensación de irritación, ardor, prurito, sensación de cuerpo extraño y

► **Figura 1.** Clasificación del ojo seco. Tomada de "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop" (2007).



visión borrosa.²⁵ Los síntomas pueden exacerbarse por el uso de medicamentos sistémicos que resecan la superficie ocular y por factores ambientales como poca humedad, aire acondicionado y uso prolongado de sistemas de video, como monitores de computadora o televisores.²³ La calidad del individuo con este trastorno se ve severamente afectada, al grado de que estarían dispuestos a sacrificar años de vida a cambio de librarse del padecimiento.²⁶

Estudios previos han evaluado el daño a la superficie ocular causado por ojo seco de diversas formas. Horwath-Winter y colaboradores²⁷ valoraron la superficie de la conjuntiva bulbar, mediante citología de impresión bajo microscopía de luz. Asignaron una puntuación entre 0 y 3 de acuerdo a la severidad de los cambios patológicos tomando en cuenta: morfología de las células epiteliales, coherencia de las células epiteliales, grado de metaplasia escamosa, apariencia de la cromatina, grado de queratinización, así como la distribución, número y morfología de las células caliciformes y el tipo y número de células inflamatorias, y las condiciones morfológicas del moco. Noble y colaboradores²⁸ también realizaron citología de impresión de la conjuntiva bulbar de pacientes con ojo

seco, teñidas con ácido periódico de Schiff (PAS); utilizaron también un sistema de clasificación de 3 puntos tomando en cuenta el grado de descamación, densidad de células caliciformes, relación núcleo-citoplasma, condensación nuclear y células inflamatorias, asignándolas de la siguiente forma: grado 0 (epitelio totalmente escamoso), grado 1 (epitelio de tipo conjuntival con depleción parcial de células caliciformes), y grado 2 (epitelio conjuntival normal).

Sin embargo, en nuestro conocimiento no existen estudios que evalúen directamente en una biopsia conjuntival, las alteraciones producidas por el síndrome de ojo seco en la superficie ocular. El objetivo del presente estudio es evaluar dichos cambios mediante análisis histopatológico en biopsias de conjuntiva bulbar, de pacientes con síndrome de ojo seco secundario a enfermedad autoinmune.

► Materiales y método

Se incluyeron en el estudio pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de síndrome de ojo seco, en el Departamento de Oftalmología del Hospital

General “Dr. Manuel Gea González”, y que accedieron a participar en el estudio, excluyendo a pacientes que se encontraran bajo tratamiento con: esteroide tópico ocular, medicamentos análogos de prostaglandinas o inmunosupresores tópicos.

Cada paciente fue sometido a toma de biopsia de conjuntiva bulbar de ambos ojos, de aproximadamente 2.5 mm de largo x 1 mm de ancho, a 2 mm por arriba del limbo corneal. Las biopsias fueron etiquetadas y preservadas en formol, con posterior análisis histopatológico, el cual fue realizado por dos médicos para cada una de las biopsias. Se clasificaron las biopsias conjuntivales de acuerdo a:

- Grado de infiltrado inflamatorio: (0) sin infiltrado inflamatorio; (1) menos del 30% de la biopsia con infiltrado inflamatorio (leve); (2) de 30% hasta 50% de la biopsia con infiltrado inflamatorio (moderada); (3) más del 50% de la biopsia con infiltrado inflamatorio (severa).
- Grado de metaplasia escamosa: (0) sin metaplasia escamosa; (1) menos del 30% de la biopsia con metaplasia escamosa (leve); (2) de 30% hasta 50% de la biopsia con metaplasia escamosa (moderada); (3) más del 50% de la biopsia con metaplasia escamosa (severa).
- Número de células calciformes en la superficie total de la biopsia: (0) ninguna célula; (1) una a cinco células; (2) de seis a 10 células; (3) más de 10 células, comparándose posteriormente los resultados (Tabla 1).

► Resultados

Se incluyeron dentro del protocolo 36 ojos pertenecientes a 18 pacientes. El 100% de los pacientes fueron de sexo femenino.

El promedio de edad fue de 51.89 años, con una mediana de 44 años y desviación estándar de

14.29. El 78% de las pacientes contaba con diagnóstico de ojo seco secundario a artritis reumatoide, y el 22% restante con diagnóstico de ojo seco secundario a síndrome de Sjögren primario.

Del total de biopsias, 28 (78%) no presentaron ningún grado de metaplasia; seis (16.5%) presentaron metaplasia leve; dos (5.5%) presentaron metaplasia moderada; ninguna de las biopsias presentó metaplasia severa (Figura 2).

Del total de biopsias, 26 (72%) no presentaron ningún grado de infiltrado inflamatorio, y sólo 10 biopsias (28%) presentaron un infiltrado inflamatorio leve correspondiente a menos del 30% de la superficie total de la biopsia. Ninguna de las muestras presentó infiltrado inflamatorio moderado o severo (Figura 3).

Del total de biopsias, 16 (44.5%) presentaron cero células calciformes en la superficie total de la biopsia; seis (16.5%) presentaron de una a cinco células calciformes; cuatro (11%) presentaron de seis a 10 células; 10 (28%) presentaron más de 10 células calciformes en la superficie total de la biopsia (Figura 4).

► Discusión

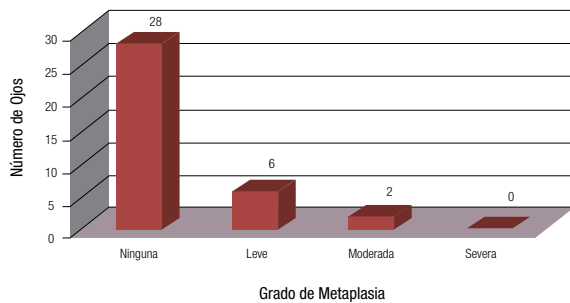
El presente estudio reveló inicialmente que más del 90% de la consulta del Departamento de Cornea en nuestra Institución por síndrome de ojo seco corresponde a pacientes del sexo femenino, y éstas en su gran mayoría padecen de artritis reumatoide como enfermedad de base. Aún cuando únicamente se logró reclutar a 18 pacientes, todas ellas fueron de sexo femenino, y 78% contaban con diagnóstico de artritis reumatoide, dejando en segundo lugar a la disfunción lagrimal por síndrome de Sjögren primario con un 22%.

Se encontró además que, en efecto, el epitelio conjuntival bulbar de los pacientes con ojo seco sufre ciertos cambios, como infiltrado inflamatorio,

► **Tabla 1.** División de las variables de estudio por grados.

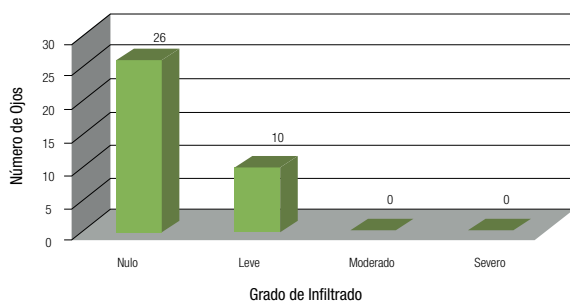
Grado de infiltrado inflamatorio	Grado de metaplasia escamosa	Número de células calciformes
0: Sin infiltrado	0: Sin metaplasia	0: Ninguna célula
1: leve: < 30% de la biopsia con infiltrado	1: leve: < 30% de la biopsia con metaplasia	1: de 1 a 5 células
2: moderado: 30% - 50% de la biopsia con infiltrado	2: moderado: 30% - 50% de la biopsia con metaplasia	2: de 6 a 10 células
3: severo: > 50% de la biopsia con infiltrado	3: severo: > 50% de la biopsia con metaplasia	3: más de 10 células

► **Figura 2.** Resultados del grado de metaplasia escamosa en las biopsias.

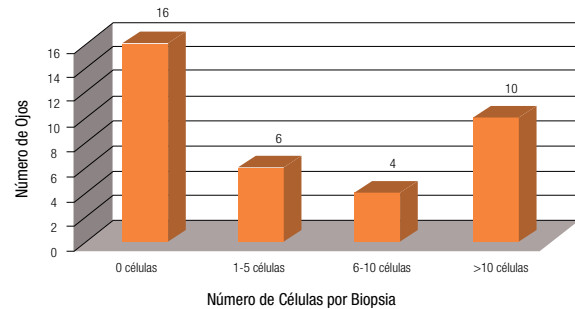


metaplasia escamosa y depleción de células caliciformes, aunque éstos no se presentan en todos los ojos estudiados. Los hallazgos no concuerdan del todo con lo reportado en otros estudios, en donde se analizaron dichos cambios mediante citología de impresión. Noble y colaboradores catalogaron a sus pacientes con diagnóstico de ojo seco en tratamiento convencional con lubricantes, mediante una escala de 3 puntos: 0 (epitelio totalmente escamoso); 1 (epitelio de tipo conjuntival con depleción parcial de células caliciformes; 2 (epitelio conjuntival normal). Analizando un total de 25 ojos, sólo encontraron cinco muestras en grado 1 y sólo dos con epitelio conjuntival normal; el resto de sus muestras fueron catalogadas como grado 0 con epitelio totalmente escamoso. En nuestro estudio, por otro lado, al analizar propiamente una muestra de conjuntiva, encontramos que la gran mayoría de los ojos (78%) no muestran metaplasia escamosa, 16.5% presentan metaplasia leve y

► **Figura 4.** Resultados del número del grado de infiltrado inflamatorio en las biopsias.



► **Figura 3.** Resultados del número de células caliciformes en las biopsias.



sólo el 5.5% metaplasia moderada. Sin embargo, sí se encontró que existe una depleción casi total de células caliciformes en la gran mayoría de los especímenes, puesto que se encontraron 10 células o menos en la superficie total de la biopsia en un 72% de los pacientes, e incluso casi 45% de los pacientes no presentaban una sola célula caliciforme.

Finalmente, otro parámetro analizado que se ha reportado anteriormente en los pacientes con ojo seco es el infiltrado inflamatorio. Al medir directamente el grado de infiltrado en las biopsias, el estudio reveló que más del 70% de los pacientes no presenta grado alguno de infiltrado inflamatorio, y el resto de los pacientes presentan sólo infiltrado en grado leve.

► Conclusiones

Del presente estudio concluimos que en nuestro medio, los pacientes con síndrome de ojo seco secundario a algún padecimiento sistémico se deben en su mayoría a artritis reumatoide.

En más del 70% de las veces, las biopsias conjuntivales no muestran infiltrado inflamatorio o metaplasia escamosa, y el porcentaje restante por lo general, presenta únicamente grados leves de infiltrado inflamatorio o metaplasia escamosa.

El síndrome de ojo seco afecta predominantemente a las células caliciformes en el epitelio conjuntival, disminuyendo su número.

En general, se encuentran escasas células caliciformes en las biopsias, encontrándose menos de 10 células en más del 70% de los pacientes, e incluso no se observa ninguna en casi 45% de los casos.

► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

► Financiamiento

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

Referencias

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995; 21:221-232.
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-4761.
- Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-771.
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, et al. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-158.
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-943.
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, et al. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-186.
- Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-525.
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S221-226.
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-612.
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-268.
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dryeye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36.
- Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-4315.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-211.
- Tsubota K, Fujihara T, Saito K, et al. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-19.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-589.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-649.
- Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, et al. The lacrimal functional unit. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (editors). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York: Marcel Dekker; 2004.
- Stern ME, Gao J, Siemarko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-406.
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-1119.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-1268.
- Pflugfelder SC. Dry eye: the problem. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, (editors). *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 1-10.
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-326.
- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728.
- Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-1419.
- Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, et al. Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1364-1368.
- Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-652.